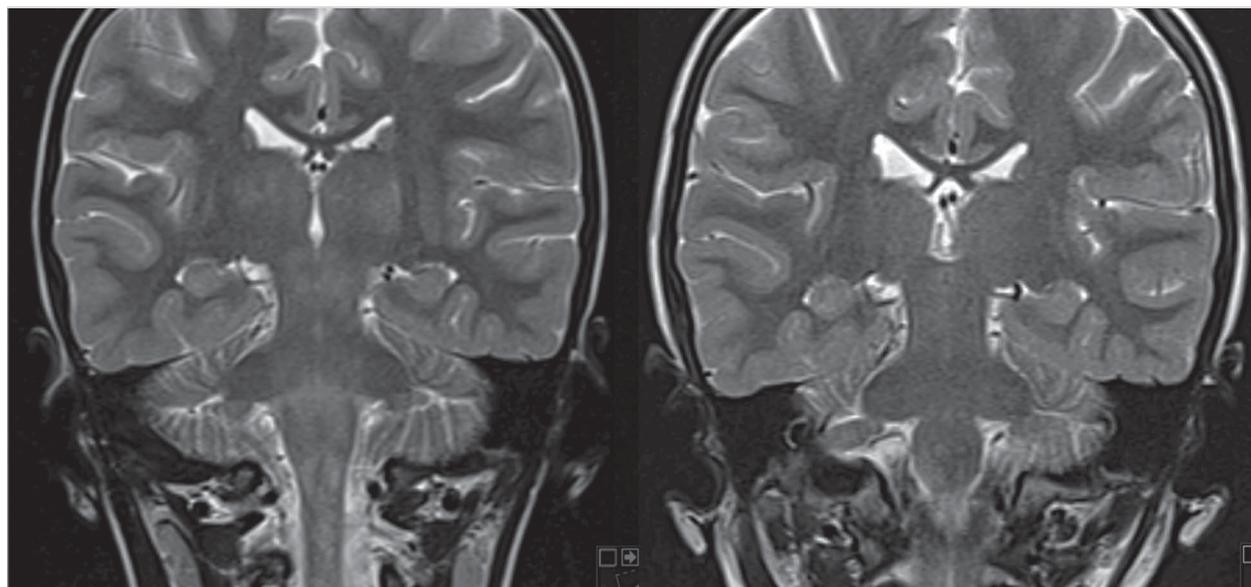


Sinapse[®] 20 ANOS

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

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



Editorial

Medicina de Precisão

Artigos Originais/Original Articles

Clinical Characterisation of Wilson's Disease Patients and Predictors of Neurological Involvement: A Retrospective Study at a Tertiary Care Centre in Lisbon

Contraceção em Mulheres com Enxaqueca: A Realidade de uma Consulta de Cefaleias

Artigo de Revisão/Review Article

Alterações Neuropsiquiátricas na Doença de Pequenos Vasos Cerebrais Esporádica e no CADASIL: Uma Revisão Integrada da Literatura

Artigo de Revisão Sistemática/Systematic Review Article

Canabinóides no Tratamento da Epilepsia em Idade Pediátrica: Uma Revisão Sistemática

Casos Clínicos/Case Reports

A Rare Case of Low Back Pain

Acute Demyelinating Syndrome in a Child: When a Poor Evolution Suggests Combined Central and Peripheral Involvement

Sumário/Table of Contents

Editorial

- 139 **Medicina de Precisão**
Precision Medicine
Cristina Sampaio, Tiago Mestre

Artigo Original/Original Article

- 143 **Clinical Characterisation of Wilson's Disease Patients and Predictors of Neurological Involvement: A Retrospective Study at a Tertiary Care Centre in Lisbon**
Caracterização Clínica de Doentes com Doença de Wilson e Preditores de Envolvimento Neurológico: Estudo Retrospetivo num Centro Terciário em Lisboa
José Lourenço Rosa, Ary de Sousa, Pedro Brás, Manuel Machado, Margarida Dias, Manuel Manita
- 152 **Contraceção em Mulheres com Enxaqueca: A Realidade de uma Consulta de Cefaleias**
Contraception in Women with Migraine: The Reality of a Headache Dedicated Consultation
Daniela Sousa Coelho, Ivânia Alves, Sérgio Mouro Marcos, Carla Fraga

Artigo de Revisão/Review Article

- 160 **Alterações Neuropsiquiátricas na Doença de Pequenos Vasos Cerebrais Esporádica e no CADASIL: Uma Revisão Integrada da Literatura**
Neuropsychiatric Changes in Sporadic Cerebral Small Vessel Disease and CADASIL: An Integrated Literature Review
Irina Santos, Ana Rita Silva, Carolina Fernandes, Rita Machado, Mário R. Simões, Isabel Santana, Gustavo Santo

Artigo de Revisão Sistemática/Systematic Review Article

- 170 **Canabinóides no Tratamento da Epilepsia em Idade Pediátrica: Uma Revisão Sistemática**
Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy in Pediatric Age: A Systematic Review
Jorge Costa, Carlos Fontes Ribeiro, Filipe Palavra

Casos Clínicos/Case Reports

- 180 **A Rare Case of Low Back Pain**
Um Caso Raro de Dor Lombar
Tiago J Costa, Maria Leonor Silva, Luís Carlos Rocha, Fábio José Murteira, Maria Inês Rato, Luís Miguel Afonso
- 185 **Acute Demyelinating Syndrome in a Child: When a Poor Evolution Suggests Combined Central and Peripheral Involvement**
Síndrome Desmielinizante Aguda numa Criança: Quando uma Má Evolução Sugere Envolvimento Central e Periférico Combinado
Alexandra Silva, Cristina Duque, Teresa Garcia, Mafalda Bártole, Margarida Henriques, Filipe Palavra

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

Órgão oficial / Affiliations:

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

Director / Director:

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

Editor-Chefe / Editor-in-Chief:

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

Editores Associados / Associate Editors:

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

Miguel Rodrigues, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

José Vale, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conselho Editorial / Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Consultora de Estatística / Statistical Consultant:

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

Editor Técnico / Technical Editor:

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

Assistente Editorial / Editorial Assistant:

Ana Catarina Lopes

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

Sociedade Portuguesa de Neurologia

Open Access:

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

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

CC BY-NC

Periodicidade / Periodicity:

Trimestral

Versão eletrónica / Electronic version:

www.sinapse.pt

Indexação / Indexing-Abstracting:

EMBASE – Elsevier

SCOPUS – Elsevier

IndexRMP

Contactos / Editorial Contacts:

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

Tm.: +351 933 205 202

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

Design / Publishing:

Next Color, Porto

Imagem de capa: Imagem retirada do artigo “Acute Demyelinating Syndrome in a Child: When a Poor evolution Suggests Combined Central and Peripheral Involvement”

Produção gráfica / Graphic production: Porto

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

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

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

ISSN: 1645-281X

E-ISSN: 2184-4240

Depósito Legal / Legal Deposit: 172 674/01

Tiragem / Edition: 2000 exemplares / 2000 units

Preço unitário / Price per number: 10€

Assinatura anual / Annual subscription: 15€

A SINAPSE® está conforme os princípios e procedimentos ditados pelo Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org
This journal subscribes to the principles and guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org

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

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

EDITORIAL

Medicina de Precisão#

Precision Medicine#

Cristina Sampaio^{1,2,*}, Tiago Mestre³

1-Laboratório de Farmacologia Clínica, Faculdade de Medicina de Lisboa, Portugal

2-CHDI Management/CHDIFoundation Inc, Princeton, NJ, USA

3-Parkinson Disease and Movement Disorders Centre, Division of Neurology, Department of Medicine, The Ottawa Hospital Research Institute, the University of Ottawa Brain and Mind Research Institute, Ottawa, Ontario, Canada

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/ED/210063/2021>

Sra. MMT, 50 anos, doença de Parkinson diagnosticada recentemente:

Dr., qual é o risco desta doença para a minha família? Posso ter transmitido aos meus filhos?

Vejamos como, ao longo do tempo, a resposta a esta pergunta mudou.

1980s - *Não se preocupe, a componente hereditária na doença de Parkinson é pouco relevante.*

A investigação atual está centrada na procura de fatores ambientais que possam influenciar o aparecimento e progressão da doença. Não há risco de transmitir a doença aos seus filhos.

2000s - *Bom, há algumas formas da doença que são claramente hereditárias, mas são muito raras. A sua família é bastante grande embora seja de considerar que o seu tio-avô e, principalmente, a sua mãe também tiveram a mesma doença. Nos casos como o seu, a componente hereditária é reduzida e o risco para os seus filhos é muito baixo.*

2020s - *Com o seu consentimento, podemos fazer um painel de testes genéticos que determina se a Sra. é portadora de algumas variantes dos genes que se sabe terem influência no aparecimento da doença de Parkinson. Se for portadora de alguma dessas alterações poderemos fazer uma estimativa mais precisa do tipo de doença que tem, e tentar estabelecer qual o risco para os seus filhos, no caso de estes serem portadores da mesma alteração genética. Antes de prosseguirmos, é importante que saiba que a genética da doença de Parkinson é complexa e que a maioria das alterações genéticas de que falamos aumentam o risco de doença, mas não significa que uma pessoa que seja portadora dessa alteração genética vá desenvolver a doença. Os resultados dos testes genéticos não são “preto no branco” e têm muitas nuances.*

Informações/Informations:

Editorial, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 3, julho-setembro 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Editorial, published in Sinapse, Volume 21, Number 3, July-September 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:

Cristina Sampaio
CHDI Management/CHDI Foundation
155 Village Boulevard,
Suite 200
08540 Princeton, NJ, USA
cristina.sampaio@chdifoundation.org

Recebido / Received: 2021-10-14
Aceite / Accepted: 2021-10-14
Publicado / Published: 2021-10-20

A palavra precisão tem um significado de uso comum e um significado estatístico. Em uso comum, precisão significa certeza ou exatidão. Em estatística, há dois termos que importa distinguir *exatidão (accuracy)* e *precisão (precision)*; exatidão significa aproximação à verdade, enquanto precisão significa aproximação entre diferentes medidas da mesma entidade. Consequentemente, a palavra exatidão aproxima-se do uso comum dado a precisão. Este trocadilho de palavras gera confusão, o que nos faz preferir o termo “Medicina personalizada” em vez de “Medicina de Precisão”, embora ambos os termos sejam usados indistintamente com o mesmo significado. Mas esta é uma batalha perdida, porque tem havido uma dinâmica forte na literatura Anglo-saxónica que favorece o termo “Medicina de Precisão”.¹

A diferença entre estas respostas está no conhecimento disponível em cada época (nos anos 80 pouco se sabia sobre a genética da doença de Parkinson!) e na precisão da informação que é transmitida. A última resposta é mais incerta que as anteriores, as duas primeiras são definitivas. Sabemos hoje, graças ao desenvolvimento das tecnologias que facilitaram o crescimento exponencial do conhecimento da genética, que as respostas definitivas dos anos 80s do século passado e dos anos 2000s estão cientificamente erradas; enquanto a terceira resposta, dos anos 2020s cheia de incerteza é a resposta mais exata!

Medicina de Precisão define-se pelo conjunto de métodos e processos que permitem a toma de decisões clínicas adaptadas à multiplicidade de características biológicas, psicológicas e sociais que definem um indivíduo. A capacidade para estabelecer qual o valor dessas características depende de tecnologias sofisticadas, a maioria encapsulada no que se chama *omics* e na capacidade de medir e analisar enormes quantidades de dados sobre comportamento individual através de dispositivos portáteis (*wearables*).

Para estimular a análise crítica das apresentações que irão ocorrer no Congresso da Sociedade Portuguesa de Neurologia, enumeramos os cinco principais desafios que se colocam na prática generalizada da Medicina de Precisão. Usaremos a doença de Parkinson para ilustrar alguns pontos.

A Medicina de Precisão oferece exatidão na informação transmitida. O valor para a prática clínica está na individualização das decisões que deverão conduzir a melhores resultados do que os que seriam obtidos sem este tipo de informação; ou seja, o uso da informação deve ser traduzido em utilidade clínica. Fazer esta translação é um dos desafios da Medicina personalizada – **Desafio I**.

Os progressos em Oncologia têm aberto o caminho da Medicina personalizada. Não prescrever quimioterapia no tratamento do cancro da mama sem comprometer os resultados clínicos pareceria inimaginável há 10 anos, no entanto, agora é possível graças à precisão do diagnóstico molecular!²

Os problemas de translação, comunicação e também de custo de que falaremos adiante, inerentes à prática da Medicina de Precisão, estão bem patentes no facto de o estudo genético na doença de Parkinson não ter entrado ainda na rotina da prática clínica. As últimas *guidelines* sobre o tópico datam de 2009³ estando, portanto, desatualizadas. A International Parkinson Disease and Movement Disorders Society criou uma *task force* dedicada a este assunto que ainda não publicou os seus resultados,⁴ revelando a dificuldade de transferir os resultados da investigação para processos aplicáveis na clínica. Um inquérito dirigido aos membros do Parkinson Study Group norte-americano, rede de centros de excelência nos EUA e Canadá, revelou que, na prática clínica, os seus membros consideram ter uma capacidade mediana de providenciar aconselhamento genético na doença de Parkinson (média 52, numa escala cujo máximo é 100).⁵ Este achado demonstra uma limitação – a falta de treino especializado – que é uma enorme barreira na comunicação.

Em contraponto e um sinal positivo para o futuro, o número de ensaios clínicos que testam terapêuticas dirigidas quer às mutações *GBA*, quer às mutações *LRKK2* tem aumentado, com o necessário aumento de testes genéticos para estes dois genes.⁶ Se destes esforços resultarem novas terapias, estará criada a oportunidade para a prática integrada da Medicina de Precisão na doença de Parkinson que passa pelo diagnóstico, prognóstico e tratamento e forçará a resolução das limitações apontadas.

Os seres humanos lidam mal com a incerteza, os seus cérebros evoluíram para resolver questões de vida ou morte na savana africana. Pensar em probabilidades requer educação e treino. A Medicina de Precisão terá que resolver o grande desafio da comunicação entre utentes e profissionais de saúde – **Desafio II**. É necessário encontrar uma linguagem comum! Para tal, ter-se-á que investir na educação para a ciência das gerações em formação e criar oportunidades de aprendizagem para todos os outros, com vista a mitigar as dificuldades de compreensão. O emissor também terá que apreender quando, onde e como comunicar, o que requer treino específico. A necessidade de ter uma população que compreende o processo científico e a incerteza que lhe é inerente; e de ter profissionais de saúde com sólida formação em técnicas de comunicação e de conhecimento em áreas como a biologia molecular e genética, entre outras, é o **Desafio III**.

A prática da Medicina de Precisão está dependente do desenvolvimento tecnológico, quer a nível da biologia molecular e genética, quer ao nível das tecnologias da informação e da inteligência artificial. Recentemente, o estudo WATCH-PD⁷ mostrou a possibilidade de monitorizar a doença de Parkinson não tratada através do Apple Watch ou iPhone. Deveremos recomendar a todos os doentes que passem a usar estas aparelhos? Navegar a multiplicidade de ofertas tecnológicas e determinar quais os produtos suficientemente validados para justificar a utilização clínica é outra tarefa ciclópica. Este é o **Desafio IV**. Parte desta tarefa cabe às agências reguladoras como a Food and Drug Administration (FDA) ou às entidades notificadoras de dispositivos. No entanto, uma parte importante da decisão de uso destes dispositivos está nas mãos do utilizador.

Por último, temos a questão económica. A adoção das novas metodologias e tecnologias tem que ter uma relação custo-efetividade sustentável. Os benefícios clínicos desta adoção terão que ser demonstrados e comensuráveis com o seu custo – este é o **Desafio V**.

Listamos cinco desafios que ainda só têm respostas parciais. O sucesso da Medicina de Precisão na prática clínica que tem sido anunciado para breve passa pela resolução satisfatória destes desafios. O Congresso da Sociedade Portuguesa de Neurologia, que se avizinha, será um espaço para a discussão, que desejamos produtiva, dos avanços no conhecimento e soluções para esta questões. ■

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.

References / Referências

1. Katsnelson A. Momentum grows to make 'personalized' medicine more 'precise'. *Nat Med.* 2013;19:249. doi: 10.1038/nm0313-249.
2. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:111-21. doi: 10.1056/NEJMoa1804710.
3. Harbo HF, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B, et al; EFNS. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. *Eur J Neurol.* 2009;16:777-85. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02646.x. Erratum in: *Eur J Neurol.* 2010;17:339.
4. Task Force on Recommendations for Clinical Genetic Testing in Parkinson's Disease. [consultado em Outubro 2021] Disponível em: <https://www.movementdisorders.org/MDS/About/Committees--Other-Groups/MDS-Task-Forces/Task-Force-on-Recommendations-for-Clinical-Genetic-Testing-in-Parkinsons-Disease.htm>
5. Alcalay RN, Kehoe C, Shorr E, Battista R, Hall A, Simuni T, et al. Genetic testing for Parkinson disease: current practice, knowledge, and attitudes among US and Canadian movement disorders specialists. *Genet Med.* 2020;22:574-80. doi: 10.1038/s41436-019-0684-x.
6. Prasuhn J, Brüggemann N. Genotype-driven therapeutic developments in Parkinson's disease. *Mol Med.* 2021;27:42. doi: 10.1186/s10020-021-00281-8.
7. Adams JL, Dorsey ER, Steinman A, Kangarloo T, Alexander R, Tracey B, et al. WATCH-PD: Wearable Assessments in the Clinic and Home in Parkinson's Disease: Study Design and Update [abstract]. *Mov Disord.* 2020; 35 (suppl 1). [consultado em Outubro 2021] Disponível em: <https://www.mdsabstracts.org/abstract/watch-pd-wearable-assessments-in-the-clinic-and-home-in-parkinsons-disease-study-design-and-update>.

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Clinical Characterisation of Wilson's Disease Patients and Predictors of Neurological Involvement: A Retrospective Study at a Tertiary Care Centre in Lisbon

Caracterização Clínica de Doentes com Doença de Wilson e Preditores de Envolvimento Neurológico: Estudo Retrospetivo num Centro Terciário em Lisboa

✉ José Lourenço Rosa ^{1,*}, Ary de Sousa ², Pedro Brás ³, Manuel Machado ¹, Margarida Dias ¹, Manuel Manita ¹

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

2-Serviço de Neurologia / Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Hospital de Vila Franca de Xira, Vila Franca de Xira, Portugal

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

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/210033/2021>

Abstract

Introduction: Wilson's disease (WD) is an autosomal recessive metabolic disorder caused by *ATP7B* gene mutations, producing toxic copper accumulation, mainly in the liver and the brain. We aim to characterise the population of patients with WD followed at our centre and to identify possible factors that may correlate with neurological involvement in WD.

Methods: We identified all patients with the diagnosis of WD listed in our centre's database between 2009 and 2017. We reviewed case records and collected clinical, laboratorial, genetic and imaging data.

Results: We identified 24 patients, 17 (71%) of which were females. The median age at diagnosis was 17 years. *ATP7B* gene sequencing result reported c.2123T>C as the most frequent mutation. The mixed hepatic and neurological presentation was the most common form (45.8%, 11 cases). Pure hepatic and neurological presentations were found in 10 (41.7%) and 3 (12.5%) patients, respectively. Rigidity, bradykinesia and tremor were the most reported neurological signs, with bradykinesia being more frequent in the younger patients. Normal liver transaminase levels at diagnosis correlated with the presence of neurological disease ($p < 0.01$). Six patients with neurological symptoms presented brain magnetic resonance imaging changes compatible with WD. Follow-up reported improvement with treatment in 8/11 (73%) patients with neurological symptoms.

Conclusion: Initial assessment of liver transaminase levels may help to identify WD patients who are more likely to develop in time neurological symptoms, alerting to the need for regular neurological evaluations.

Resumo

Introdução: A doença de Wilson (DW) é uma perturbação metabólica autossómica recessiva causada por mutações do gene *ATP7B* que conduz a acumulação tóxica de cobre, sobretudo no fígado e cérebro. Pretendemos caracterizar a população de doentes com DW seguidos no nosso centro hospitalar e identificar possíveis fatores que possam relacionar-se com o envolvimento neurológico na DW.

Métodos: Identificámos todos os doentes com diagnóstico de DW presentes na base de dados do nosso centro hospitalar entre 2009 e 2017. Revimos registos clínicos e colhemos dados clínicos, laboratoriais, genéticos e imagiológicos.

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 3, julho-setembro 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt

Original Article, published in Sinapse, Volume 21, Number 3, July-September 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:

Hepatolenticular Degeneration; Neurologic Manifestations; Nervous System Diseases.

Palavras-chave:

Degeneração Hepatolenticular; Doenças do Sistema Nervoso; Manifestações Neurológicas.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

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

Recebido / Received: 2021-05-16

Aceite / Accepted: 2021-08-11

Publicado / Published: 2021-10-20

Resultados: Identificámos 24 doentes, 17 (71%) deles do género feminino. A idade mediana no diagnóstico foi de 17 anos. A sequenciação do gene *ATP7B* evidenciou a mutação c.2123T>C como a mais frequente. A forma de apresentação mista (hepática e neurológica) foi a mais comum (45,8%, 11 casos). As formas de apresentação puras hepática e neurológica foram encontradas em 10 (41,7%) e 3 (12,5%) doentes, respetivamente. Rigidez, bradicinesia e tremor foram os sinais neurológicos mais frequentes, sendo a bradicinesia mais frequente em indivíduos mais jovens. A presença de transaminases hepáticas em valores normais no momento do diagnóstico relacionou-se com a presença de doença neurológica ($p < 0,01$). Seis doentes com sintomas neurológicos apresentaram alterações na RM-CE compatíveis com DW. Ocorreu melhoria com o tratamento em 8 (73%) dos doentes com sintomas neurológicos.

Conclusão: O doseamento das transaminases hepáticas pode ajudar a identificar doentes com DW que desenvolvam mais provavelmente sintomas neurológicos, alertando para a necessidade de avaliações neurológicas regulares.

Introduction

First identified by Kinnear Wilson in 1912,^{1,2} Wilson's disease (WD) is a monogenic autosomal recessive disorder caused by pathogenic variants in the copper-transporting gene *ATP7B* and results in hepato-cellular copper deposition.³ The overall estimated prevalence is between 1:30 000 and 1:40 000 with a carrier frequency of 1:90 to 1:100.^{4,5} The country with the highest incidence in the world is Costa Rica (4.9:100 000 inhabitants).²

Until now, *ATP7B* has been the only identified gene known to cause WD.⁶ It is located on chromosome 13q14-21^{1,6} and contains 20 introns and 21 exons, for a total genomic length of 80 kb.⁶ There are more than 600 known pathogenic variants in the *ATP7B* gene and the most common types are single-nucleotide missense and nonsense mutations.⁶ The most common mutation in Europe and North America is p.H1069Q (c.3207C>A).^{1,2,4,6}

ATP7B is a copper transporting ATPase and is most highly expressed in the liver. It is also present in the kidney, placenta, mammary glands, brain, and lung.^{5,6} *ATP7B* has two functions within the hepatocytes: 1) it activates ceruloplasmin in the trans-Golgi network by packing six copper molecules into apoceruloplasmin to be secreted into plasma and 2) it sequesters excess cytoplasmic copper into vesicles, excreting it via exocytosis into bile.^{5,6} The precise role of copper in the pathophysiology of WD remains not completely understood,⁷ but free cop-

per has presumably two main toxic mechanisms: direct oxidative stress and unregulated apoptosis.^{2,5}

Although the liver is the most affected organ in WD,⁵ clinical manifestations also include nervous system disease, osteoporosis, and Kayser-Fleischer rings (1). Initial manifestations are hepatic in ~40% of patients, neurological in ~40%-50%, and psychiatric in ~10% of them. About 10% of patients are asymptomatic at diagnosis. Pure hepatic forms are more common in women.⁴

Neurological involvement includes involuntary movements, dystonia, tremor, bradykinesia, rigidity, gait impairment, and oropharyngeal dysfunction (dysphonia). Speech difficulties are the most common neurological manifestation, appearing in the early stages.^{1,4} There is no direct genotype-phenotype correlation in WD.⁶

It is recommended to assess ceruloplasmin plasma levels as the first step in the diagnosis of WD. Serum-free copper, liver copper content, and 24-hour urine copper assays may also be required.^{2,4} However, the current gold standard for WD diagnosis is direct sequencing of the *ATP7B* gene.^{1,6}

The most frequent WD radiological findings on brain magnetic resonance imaging (MRI) are generally non-specific and are characterized by bilateral hypointense lesions on T1-weighted sequences and hyperintense lesions on T2-weighted sequences in the caudate nucleus, thalamus, midbrain, pons, and cerebellum.^{1,4} The characteristic hyperintense signal in the midbrain around the red nucleus and substantia nigra is responsible for the

“panda sign”.⁴ These findings can subside after treatment, so MRI can play a useful role in monitoring treatment effectiveness.¹

Diagnosis and treatment must be promptly established.² Treatment outcomes are better if therapy is started within one month of first symptoms.⁴ Treatment is based on the removal of copper excess using chelating agents such as penicillamine, trientine, or tetrathiomolybdate or by intestinal copper absorption blockage with zinc salts.²

Liver disease control is easier to achieve when compared to neurological disease and chelators have a greater effect on the liver than on the brain.⁸ This difference may be partly due to the paradoxical neurological exacerbation, sometimes irreversible, that may take place at treatment initiation.³ This may be caused by excessive copper chelation or poor effectiveness of intracerebral chelation.⁹

Prognosis is normally excellent provided treatment compliance is satisfactory. Without treatment, disease deteriorates progressively, leading to death due to liver or neurological disease.² However, treatment in neurological WD does not always lead to a good prognosis and may even cause disease worsening.¹⁰

In this study, we aimed to characterise the population of patients with WD followed at our centre and tried to address possible factors that may correlate with neurological involvement in WD at disease diagnosis.

Material and Methods

This was a retrospective single-centre study carried out at Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central (Lisbon, Portugal). We identified all adult patients with the diagnosis of WD and with follow-up at the outpatient department or who were admitted at Neurology and/or Gastroenterology wards between 2009 and 2017 through our centre’s clinical database. WD diagnosis was based on a combination of clinical, laboratorial, and radiological parameters and according to the European Association for Study of Liver’s Clinical Practice Guidelines¹¹: abnormal copper/copper metabolism measurements, presence of Kayser-Fleischer ring, genetic sequencing, and/or MRI findings.

We collected the following demographic, clinical, laboratorial, and radiological data at disease diagnosis (when available): age, sex, mutated *ATP7B* gene variant, pharmacological treatment (copper chelating therapy

and symptomatic treatment), post-treatment status in patients with neurological involvement and information regarding disease worsening, hepatic or neurological involvement, liver transplant, neurological signs and symptoms which prompted diagnosis suspicion, presence of Kayser-Fleischer ring assessed by an Ophthalmologist, presence of other diseases, median liver stiffness value on transient elastography (Fibroscan®), presence of normal serum aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) levels, serum copper and ceruloplasmin levels, 24 hours urinary copper levels, copper levels in dry liver biopsy, presence of thrombocytopenia, abnormal international normalised ratio (INR) and hypoalbuminemia and MRI findings. We used global disability’s motor item of Global Assessment Scale for Wilson’s Disease (GAS for WD) to assess motor disability in M0 (asymptomatic or normal), M1 (subtle clinical signs), M2 (difficulty in activities of daily living but independent), M3 (requires help in activities of daily living), M4 (dependent on others for activities of daily living) and M5 (bed bound). The study was conducted under the approval of the Ethics Committee of our centre and due to its retrospective nature, a waiver of consent of patients was obtained, warranting complete protection of patients’ data.

We defined hepatic involvement as the presence of elevated liver enzymes (AST and/or ALT) in the blood, abnormal echographic findings, and/or abnormal liver biopsy findings at disease diagnosis or later. We also defined neurological involvement as the presence of neurological symptoms described by the assistant physician in clinical records at disease diagnosis or later. MRI findings were classified as characteristic (when typical bilateral hypointensities on T1-weighted images and hyperintensities on T2-weighted images in the caudate nucleus, thalamus, midbrain, pons, and cerebellum were present) or as uncharacteristic (when none of the previous findings was present).

We performed statistical analysis with commercially available SPSS software (version 25 for Windows, IBM Analytics, Amonk, USA). Statistical significance was assessed with a *p*-value <0.05. Mann-Whitney test was applied to compare medians between groups of interval dependent variables and Fisher’s exact test for categorical dependent variables.

Results

Demographic characteristics (Table 1)

We identified a total of 24 patients, 29% (n=7) of them males and 71% (n=17) of them females. The global median age at diagnosis was 17 years. The median age at diagnosis for pure hepatic form was 16.5 years, whereas the median age at diagnosis for pure neurological form was 16 years. The median age at diagnosis for mixed hepatic and neurological form was 32 years.

General disease characteristics (Table 1)

The most frequently reported *ATP7B* gene mutation was c.2123T>C. The mixed hepatic and neurologi-

cal presentation was the most common form (45.8%, 11 cases). Pure hepatic and neurological presentations were found in 10 (41.7%) and 3 (12.5%) patients, respectively. Acute hepatic failure was the first disease manifestation in 2 patients with pure hepatic disease. Only 1 patient underwent a liver transplant.

Neurological disease (Table 2)

Patients with neurological symptoms were older at diagnosis than patients with only hepatic disease (29 vs 17 years), although without statistical significance ($p=0.06$). Rigidity, bradykinesia, and tremor were the most reported neurological signs, with bradykinesia being more fre-

Table 1. General disease characteristics.

N	Age	Sex	Gene variant	Hepatic involvement	Neurological involvement	Psychiatric involvement	Liver transplant
1	35	F	a)	X			
2	61	F	a)	X	X		
3	26	F	c.3451C>T, c.3694A >C and IVS2+5G>T	X			
4	55	M	a)	X	X		
5	34	F	c.3955C>T*	X	X		
6	37	F	a)	X	X		
7	30	M	c.2333G>T*		X		
8	56	F	c.1612C>T; c.2123T>C	X	X		
9	34	F	a)	X			
10	38	M	a)	X			
11	18	F	a)		X	X	
12	17	M	a)	X			
13	17	F	a)	X (Acute hepatic failure)			
14	52	F	c.2123T>C; c.4049T>C	X	X		
15	21	F	a)	X (Acute hepatic failure)			
16	27	M	c.3402delC; c.3809A>G	X	X	X	
17	72	F	a)	X	X		
18	29	F	a)	X			
19	54	F	c.2069C>T; c.2123T>C		X		
20	38	F	a)	X	X	X	X
21	22	F	c.2153C>A; c.3402delC	X			
22	35	M	a)	X			
23	25	M	a)	X	X	X	
24	72	F	c.2123T>C; c.1-?_51+?del	X	X		

a): Not available; M: male; F: female; X: present; *: homozygous mutation.

Table 2. Characteristics of patients with neurological disease.

N	Neurological signs and symptoms	Psychiatric symptoms	Tx Zinc acetate	Tx Penicillamine	Tx Trientine	Symptomatic Tx	Post-therapy status	Neurological symptoms that deteriorated	Motor disability at diagnosis *	Other diseases
2	Rigidity, pain in upper right limb, paresthesia in right foot		X (present)	X			Improved		M1	Crohn's Disease
4	Bradykinesia, hypomimia, dysarthria, spasticity, cognitive impairment		X (present)	X			Improved		M0	
5	Tremor, bradykinesia, rigidity, hypomimia		X		X	Levodopa/carbidopa, paroxetine, clozapine, trazodone, amitriptyline, tramadol, diazepam	Deteriorated	Akinetic rigid syndrome, anarthria and laryngeal dystonia	M4	
6	Paresthesia		X	X (present)			Improved		M0	
7	Cognitive impairment, right hemiparesis, focal dystonia		X			Clonazepam, botulinum toxin	Improved		M4	
8	Anarthria, dysphagia, ataxia		X			Paroxetine, diazepam	Improved		M2	
11	Tremor, bradykinesia, small-step gait	Psychotic symptoms		X			Improved		M2	
14	Tremor, gait imbalance			X			Improved		M1	
16	Bradykinesia, rigidity, dysarthria, dysphagia	Behavioural abnormalities	X	X	X (present)	Clonazepam, sertraline, amitriptyline	Deteriorated	Generalized dystonia, akinetic rigid syndrome	M4	
17	Tremor		X	X (present)		Levodopa/carbidopa	Deteriorated	Tremor	M1	
19	No precise information		X				a)		M2	
20	Bradykinesia	Depression	X (present)	X			Improved		M1	
23	Speech abnormalities	Behavioural abnormalities		X			a)		M0	
24	No precise information		a)	a)	a)	Levodopa/carbidopa	a)		M1	

M: male; F: female; Tx: treatment with; (present): current treatment; X: present; *: according to classification of global disability's motor item of Global Assessment Scale for Wilson's Disease.

quent in the younger patients (yet, without statistical significance). Four patients presented also with psychiatric involvement showing depression, behavioural abnormalities, and psychotic symptoms. One patient had also another comorbidity (Crohn's disease). In 11 patients with neurological symptoms and with post-therapy status descriptions available in clinical records, follow-up reported improvement in 73% (n=8). Most of them were treated

only with zinc acetate (45%, n=5) or with penicillamine (18%, n=2). Only 2 (18%) were treated with triethylenetetramine and experienced deterioration of their neurological status. Neurological deterioration mainly consisted of worsening of akinetic rigid syndrome and dystonia (focal or generalized). Most symptomatic treatment was based on levodopa/carbidopa and benzodiazepines (diazepam and clonazepam). The motor impact

was defined as subtle clinical signs (M1 grade of GAS for WD) for most patients (n=5), with 3 patients in each one of the remaining categories (M0, M2, and M4).

Clinical, laboratorial and radiological parameters and their correlation with neurological disease (Table 3)

Of all the variables collected at diagnosis (age, presence of Kayser-Fleischer ring, median liver stiffness value on transient elastography (Fibroscan®), serum aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) levels, serum copper and ceruloplasmin levels, 24 hours urinary copper levels, copper levels in dry liver biopsy, presence of thrombocytopenia, abnormal INR and hypoalbuminemia), only normal liver transaminase levels (AST and ALT) in blood at diagnosis correlated with the presence of neurological disease ($p < 0.01$). Twelve patients had available brain MRI data, 75% (n=9) of them with neurological disease and 25% (n=3) with no neurological symptoms. There were brain MRI changes compatible with WD in 67% (6 out of 9) of patients with neurological symptoms, whereas only 33% (1 out of 3) of patients with no neurological symptoms had radiological findings suggesting WD.

Discussion

WD is a highly heterogenic disorder^{5,6} with very unspecific symptoms at onset,⁴ sometimes making it difficult to promptly establish the diagnosis and thus delay-

ing treatment. It is therefore important to have a better knowledge of WD patients' characteristics, attempting to find predictors of neurological involvement. To the best of our knowledge, this is the first published study aiming to deeply characterize a Portuguese population of patients with WD.

We found a female predominance in our sample (71%, n=17), in contrast with a slight male predominance described in the literature.¹²⁻¹⁴ However, the median age at diagnosis (17 years) approached the typical peak prevalence age (between 20 and 40 years).^{12,15} Although the mean age at diagnosis for the neurological disease is described as 22 years¹⁵⁻¹⁷ and neurological manifestations usually develop later than hepatic presentation,¹⁸ that is not reflected in this sample, as median ages at diagnosis for patients with pure hepatic and neurological forms (16.5 and 16 years, respectively) did not differ significantly.

ATP7B gene sequencing showed a great diversity of gene variants. Nevertheless, c.2123T>C was the most frequent mutation in our sample, contrasting with the most frequent mutation in Europe (c.3207C>A). Yet, this might not be representative of our centre's population and certainly not of the entire Portuguese population due to the limited number of available gene sequencing.

Although the mixed hepatic and neurological form and pure hepatic form were the most common disease manifestations in our sample, 58% (n=14) of patients

Table 3. Clinical and laboratorial parameters at diagnosis and its correlation with neurological disease assessed with Mann-Whitney test and Fisher's exact test (statistical significance with p -value < 0.05).

Variables (at diagnosis)	Patients with neurological involvement (n=14)	Patients without neurological involvement (n=10)	p -value
Age (years)	29±25	16.5±5	0.06
Fibroscan® value (kPA)	13.6±23	4.4±0	0.07
Serum copper (µg/d)	25±34	16±99	0.75
24 h urinary copper (µg/day)	122±571	217±1233	0.66
Serum ceruloplasmin (mg/dL)	0.06±1.96	0.06±1.98	0.95
Copper in dry liver biopsy (µg/g of liver)	876±0	880±836	1
Normal AST and ALT (n)	11	0	<0.01*
Thrombocytopenia (n)	10	5	0.22
Abnormal INR (n)	4	4	0.67
Hypoalbuminemia (n)	1	4	0.12
Kayser-Fleischer ring presente (n)	7	3	0.42

*: significant p -value; INR: international normalized ratio.

presented with neurological involvement. That is in line with an extremely variable reported prevalence of neurological manifestations in WD ranging from 5% to 65%.¹⁸

The triad of rigidity, bradykinesia, and tremor was the most common set of neurological signs, which is in agreement with the findings of previous studies.^{15,19,20} Of them, bradykinesia was more frequent in the younger patients, but with no statistical significance.

The presence of other diseases was an exclusive feature of 1 patient with neurological involvement and a remarkable prevalence of psychiatric disorders was observed. However, this represents a small proportion when all 24 patients are taken into account, as it is estimated that approximately half of all patients with WD have psychiatric problems.⁴

Regarding the treatment and posterior evolution of neurological symptoms, we found a deterioration of the neurological status in 3 of the 11 patients with available post-therapy status described in clinical records. Of them, 2 were treated with trientine (one of them also treated with zinc acetate and one of them with zinc acetate and penicillamine both in the past) and the other one was treated with zinc acetate and penicillamine. Worsening of neurological symptoms has been reported to occur with chelating agents and it was thought that this phenomenon occurred less frequently with trientine than with penicillamine.² However, recent studies have demonstrated that both drugs have a similar risk of neurological deterioration in WD.^{8,10} Moreover, trientine has been linked to a 26% risk of neurological deterioration in WD.²¹ It is still important to mention that the number of patients with neurological symptoms who underwent treatment and had an available description of their neurological status post-therapy initiation was very limited (n=11), not allowing to establish statistically significant conclusions.

Of all symptomatic treatments used in this sample, levodopa/carbidopa seemed to be the one with the least advantage in improving neurological symptoms. Copper accumulation in the brain leads to dysfunction of basal ganglia and there are reports of striatal and presynaptic (nigrostriatal) dopaminergic lesions in patients with WD.²² This is in line with the use of levodopa/carbidopa to control extrapyramidal symptoms in WD,²³ but we did not observe such a satisfactory result in this group of patients. It is known that dopaminergic treatment (both with levodopa and dopaminergic agonists) is not always

effective in WD patients and shows a large interindividual difference. This may be due to several reasons, such as combined presynaptic and postsynaptic nigrostriatal deficits or concomitant involvement of other neurotransmitters like acetylcholine.²⁴

Only normal serum AST and ALT levels at diagnosis correlated positively with the presence of neurological disease. This data is against the lack of correlation between hepatic status at diagnosis and neurological impairment observed in other studies.^{18,19} This might however be explained by two possible mechanisms: 1) even though the CNS is initially protected for some years because of the blood-brain-barrier and thus WD patients with hepatic involvement are normally diagnosed at an earlier stage than those with neurological involvement,^{15,25} it is known that patients who develop neurological signs as the first WD manifestation show compensated liver cirrhosis that develops insidiously^{3,18,19,26} and there may already be some copper metabolism abnormalities affecting the CNS at this stage without abnormal blood hepatic tests; 2) WD also results in functional deficiencies of many enzymes that require copper as a cofactor and are important in neuronal metabolism and homeostasis, affecting the neurological phenotype in the disease.^{18,27,28}

Finally, the presence of Kayser-Fleischer rings at diagnosis did not correlate with the presence of neurological disease in our sample. These rings are due to copper deposition on the surface of Descemet's membrane and endothelial cells. At least half of patients present with this sign and it appears when central nervous system (CNS) enters a saturated stage. However, the presence of Kayser-Fleischer rings is not exclusive from WD, because those rings are also found in patients with chronic cholestasis, as bile excretion is the main way of reducing copper concentration.¹

This study has some limitations which need to be taken into account. First, it was a retrospective study, not allowing access to many variables which were not available or simply not registered previously. Second, the size of the sample was manifestly reduced because it was a single-centre study. Although we understand WD is a rare disease and it is not possible to gather a wide sample of patients, these two factors combined made it difficult to achieve statistical significance in almost all variables, which might show otherwise in a bigger sample. Also, the definition of neurological disease through neurological signs and symp-

toms might be rather broad, as one patient with no neurological signs nor symptoms presented with MRI findings suggestive of WD, showing that there may be a spectrum of neurological involvement in this disorder that could be useful to study. Finally, the absence of treatment consensus regarding patients with neurological involvement from disease onset leads to treatment heterogeneity and thus hampers a retrospective comparison between treated patients in respect to treatment effectiveness and disease evolution.

Conclusion

We conclude that initial assessment of liver transaminase levels may help to identify WD patients who are more likely to develop neurological symptoms, alerting to the need for regular neurological evaluations. Although our study has shed light on the identification of possible clinical factors related to neurological involvement in WD, a prospective multi-centre study is necessary to better address other factors in the population of patients of WD, such as molecular characterization of gene mutations in Portugal and disease treatment in patients with neurological involvement (as there are still many unanswered questions regarding this particular issue). ■

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 de 2013 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 were followed according to the regulations established by the Clinical Research and Ethics Committee and to the 2013 Helsinki Declaration of the World Medical Association.

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

References / Referências

- Liu J, Luan J, Zhou X, Cui Y, Han J. Epidemiology, diagnosis and treatment of Wilson's disease. *Intractable Rare Dis Res.* 2017; 6:249-55. doi: 10.5582/irdr.2017.01057
- Rodríguez-Castro KI, Hevia-Urrutia FJ, Sturniolo GC. Wilson's disease: a review of what we have learned. *World J Hepatol.* 2015; 7:2859-70. doi: 10.4254/wjh.v7.i29.2859
- Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: a 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018; 42:512-20. doi: 10.1016/j.clinre.2018.03.007.
- Hedera P. Update on the clinical management of Wilson's disease. *Appl Clin Genet.* 2017; 10:9-19. doi: 10.2147/TACG.S79121.
- Wu F, Wang J, Pu C, Qiao L, Jiang C. Wilson's disease: a comprehensive review of the molecular mechanisms. *Int J Mol Sc.* 2015; 16:6419-31. doi: 10.3390/ijms16036419.
- Chang JJ, Hahn SH. The genetics of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017; 142:19-34. doi: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00003-3.
- Ralle M, Huster D, Vogt S, Schirrmeyer W, Burkhead JL, Capps TR, et al. Wilson disease at a single cell level: intracellular copper trafficking activates compartment-specific responses in hepatocytes. *J Biol Chem.* 2010; 285:30875-83. doi: 10.1074/jbc.M110.114447.
- Weiss KH, Thuriak F, Gotthardt DN, Schäfer M, Teufel U, Wiegand F, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11:1028-35. doi: 10.1016/j.cgh.2013.03.012.
- Poujois A, Mikol J, Woimant F. Wilson disease: brain pathology. *Handb Clin Neurol.* 2017; 142:77-89. doi: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00008-2.
- Litwin T, Dziezyc K, Karlinski M, Chabik G, Czepiel W, Członkowska A. Early neurological worsening in patients with Wilson's disease. *J Neurol Sci.* 2015; 355:162-7. doi: 10.1016/j.jns.2015.06.010.
- European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012;56:671-85. doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.007
- Poujois A, Woimant F, Samson S, Chaîne P, Girardot-Tinant N, Tuppin P. Characteristics and prevalence of Wilson's disease: A 2013 observational population-based study in France. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018; 42:57-63. doi: 10.1016/j.clinre.2017.05.011.
- Litwin T, Gromadzka G, Członkowska A. Gender differences in Wilson's disease. *J Neurol Sci.* 2012; 312:31-5. doi: 10.1016/j.jns.2011.08.028.
- Lai CH, Tseng HF. Population-based epidemiologic study of Wilson's disease in Taiwan. *Eur J Neurol.* 2010; 17:830-3. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02946.x.
- Hefter H, Tezayak O, Rosenthal D. Long-term outcome of neurological Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 49:48-53. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.01.007.
- Burke JF, Dayalu P, Nan B, Askari F, Brewer GJ, Lorincz MT. Prognostic significance of neurologic examination findings in Wilson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011; 17:551-56. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.05.002.
- Ghika J, Vingerhoets F, Maeder P, Borruat FX, Bogousslavsky J. Maladie de Wilson. *EMC Neurol.* 2004; 1:481-511. doi: 10.1016/j.emcn.2004.03.003.
- Seo GH, Kim YM, Oh SH, Chung SJ, Choi IH, Kim GH, et al. Biochemical and molecular characterisation of neurological Wilson disease. *J Med Genet.* 2018; 55:587-93. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-105214.
- Członkowska A, Litwin T, Dziezyc K, Karlinski M, Bring J, Bjartmar C. Characteristics of a newly diagnosed Polish cohort of patients with neurological manifestations of Wilson disease evaluated with the Unified Wilson's Disease Rating Scale. *BMC Neurol.* 2018; 18:34. doi: 10.1186/s12883-018-1039-y.
- Ferenci P, Członkowska A, Merle J, Ferenc S, Gromadzka G, Yurdaydin C, et al. Late onset Wilson's disease. *Gastroenterology.* 2007; 132:1294-8. doi: 10.1053/j.gastro.2007.02.057.

21. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol*. 2006; 63:521-7. doi: 10.1001/archneur.63.4.521.
22. Mueller A, Reuner U, Landis B, Kitzler H, Reichmann H, Hummel T. Extrapyramidal symptoms in Wilson's disease are associated with olfactory dysfunction. *Mov Disord*. 2006;21:1311-6. doi: 10.1002/mds.20989.
23. Aggarwal A, Bhatt M. The Pragmatic Treatment of Wilson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2014;1:14-23. Doi: 10.1002/mdc3.12003.
24. Litwin A, Dušek P, Członkowska A. Symptomatic treatment of neurologic symptoms in Wilson disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;142:211-23. doi: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00018-5.
25. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentations, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut*. 2007; 56:115-20. doi: 10.1136/gut.2005.087262.
26. Przybyłkowski A, Gromadzka G, Chabik G, Wierchowska A, Litwin T, Członkowska A. Liver cirrhosis in patients newly diagnosed with neurological phenotype of Wilson's disease. *Funct Neurol*. 2014; 29:23-9. doi: 10.11138/FNeur/2014.29.1.023.
27. Lutsenko S, Bhattacharjee A, Hubbard AL. Copper handling machinery of the brain. *Metallomics*. 2010; 2:596-608. doi: 10.1039/c0mt00006j.
28. Linder MC, Hazegh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. *Am J Clin Nutr*. 1996; 63:797s-811s. doi: 10.1093/ajcn/63.5.797.

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Contraceção em Mulheres com Enxaqueca: A Realidade de uma Consulta de Cefaleias**Contraception in Women with Migraine: The Reality of a Headache Dedicated Consultation**

D Daniela Sousa Coelho ^{1,*}, **I** Ivânia Alves ², **S** Sérgio Mouro Marcos ³, **C** Carla Fraga ²

1-Unidade de Saúde Familiar Hygeia, Lixa, Portugal

2-Serviço de Neurologia / Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal

3-Serviço de Urgência / Hospital Senhora da Oliveira E.P.E. - Guimarães, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/210013/2021>

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 3, julho-setembro 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Original Article, published in Sinapse, Volume 21, Number 3, July-September 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:

Anticoncepcionais Oraís Combinados;
Anticoncepcionais Oraís Hormonais;
Perturbações de Enxaqueca.

Keywords:

Contraceptives, Oral, Combined;
Contraceptives, Oral, Hormonal;
Migraine Disorders.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Daniela Patrícia Sousa Coelho
USF Hygeia
Rua António Nobre,
4615-595 Lixa (Felgueiras),
Portugal
eudanielasousacoelho@gmail.com

Recebido / Received: 2021-03-15

Aceite / Accepted: 2021-10-07

Publicado / Published: 2021-10-20

Resumo

Introdução: A enxaqueca é uma doença neurológica muito prevalente que está associada a doença cérebro-cardiovascular. Mulheres com história de enxaqueca que usam contraceção oral combinada têm maior risco de acidente vascular cerebral. Neste estudo pretendeu-se determinar a prevalência do uso dos diferentes métodos contraceptivos nas mulheres em idade fértil, com diagnóstico de enxaqueca, seguidas em consulta hospitalar dedicada a cefaleias ao longo de 2019.

Material e Métodos: Foi realizado um estudo observacional descritivo. Incluíram-se todas as mulheres entre os 18 e os 54 anos (adultas em idade considerada fértil), com diagnóstico de enxaqueca, observadas na consulta externa de Neurologia/Cefaleias do Centro Hospitalar Tâmega e Sousa, em 2019. Os dados foram recolhidos, após assinatura do consentimento informado, mediante inquérito presencial (formulário) e posteriormente analisados.

Resultados: Incluíram-se 108 mulheres com enxaqueca. Da amostra, 52% tinha como diagnóstico enxaqueca com aura. Os contraceptivos orais combinados foram o método contraceptivo mais frequentemente utilizado. Do total, cerca de 30,5% das mulheres não cumpria as recomendações nacionais e internacionais, da Organização Mundial de Saúde, relativas ao uso de métodos contraceptivos em mulheres com enxaqueca.

Discussão: Nesta amostra, a prevalência de enxaqueca sem aura foi de menos de 50% sendo que este facto poderá ser explicado por um viés de referenciação à consulta hospitalar. Verificou-se uma prevalência considerável de não cumprimento das recomendações nacionais e internacionais relativas à escolha do método contraceptivo nesta população.

Conclusão: Devem ser reunidos esforços para aumentar o cumprimento das recomendações.

Abstract

Introduction: Migraine is a prevalent neurological disorder associated with cerebro and cardiovascular diseases. Women with migraine that are also under oral contraceptives are at greater risk for cerebrovascular accidents. With this study we intend to investigate the prevalence of each contraceptive method used by women, diagnosed with migraine, followed in an headache dedicated consultation.

Material and Methods: A descriptive observational study was conducted. All

women between 18 and 54 years old (adult women of childbearing age), diagnosed with migraine, followed in the Neurology/Headache consultation from Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa during 2019, were included. Data was collected by face-to-face survey after signature of informed consent.

Results: One hundred and eight patients were included. Of the sample, 52% was diagnosed with migraine with aura. Oral combined contraceptives were the most used method. Of the sample, 30.5% were not following national or international recommendations (World Health Organization) regarding the use of contraceptives in women with migraine.

Discussion: In this sample, the prevalence of migraine without aura, being under 50%, may reflect a referral bias towards the dedicated headache consultation. Non abidance to national or international recommendations regarding the choice of contraceptive in woman with migraine was considerable.

Conclusion: Action must be taken in order to increase abidance to national and international recommendations.

Introdução

A enxaqueca afeta cerca de 15% da população mundial.¹

Dados publicados em 1993 davam conta de que cerca de 12% de uma população de estudantes universitários em Portugal tinham enxaqueca (6% desses estudantes tinham enxaqueca isolada e 6% tinham enxaqueca associada a outros tipos de cefaleia).² Outro estudo realizado na população portuguesa estimou a prevalência de enxaqueca, ao longo da vida, em 16% (contabilizando os casos em que existe apenas enxaqueca e os casos em que esta existe associada a outros tipos de cefaleia).³

A incidência desta cefaleia primária é maior no sexo feminino e aumenta após a puberdade, atingindo sobretudo mulheres em idade fértil.⁴

Ao longo dos anos, a enxaqueca tem sido associada a eventos vasculares, como o acidente vascular cerebral (AVC) e o enfarte agudo do miocárdio (EAM), sendo esta associação mais significativa em mulheres com enxaqueca com aura.⁵ Perante estes factos, a enxaqueca passou a integrar, desde 2017 e pela primeira vez, uma ferramenta usada na estratificação de risco para doença vascular.⁶

Sabe-se que os contraceptivos hormonais combinados (CHC) estão associados, por seu lado, a um pequeno aumento do risco de trombose venosa profunda, EAM e AVC sendo este risco maior em mulheres que têm múltiplos fatores de risco para doença vascular, de que é exemplo a enxaqueca com aura.⁷ Assim, mulheres com diagnóstico de enxaqueca que usam contraceção oral combinada (COC) têm cerca de 2–4 vezes maior pro-

babilidade de ter um AVC.⁸ A COC está contraindicada na mulher com enxaqueca com aura e na mulher com enxaqueca sem aura e ≥ 35 anos de idade.^{9,10}

Este trabalho teve como objetivo primário determinar a prevalência de uso de cada um dos métodos contraceptivos nas mulheres em idade fértil, com diagnóstico de enxaqueca, seguidas na Consulta Externa de Neurologia/Cefaleias (CECef) do Centro Hospitalar Tâmega e Sousa (CHTS) ao longo de 2019. Desta forma pretendemos calcular a percentagem de cumprimento das recomendações nacionais e internacionais relativas ao uso de contraceção em mulheres com enxaqueca.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo observacional descritivo.

Colheita dos Dados

Foi criado um formulário de inquérito com os dados a serem recolhidos, bem como um protocolo de investigação.

Após aprovação do protocolo pela Comissão de Ética do CHTS, foi proposta a participação no estudo a todas as mulheres entre os 18 os 54 anos, com diagnóstico de enxaqueca, observadas na CECef do CHTS, em 2019.

Uma revisão mostrou que a idade média da menopausa em mulheres de países industrializados varia entre 50 e 52 anos, existindo alguma evidência de que a idade da menopausa tem aumentado ao longo do tempo.¹¹ Em Portugal, de acordo com a Direção Geral da Saúde, a idade fértil da mulher assume-se até aos 54 anos,¹² moti-

vo pelo qual a participação no estudo foi proposta a este grupo de mulheres.

As mulheres que aceitaram participar no estudo, mediante assinatura de consentimento informado, responderam a um inquérito presencial (formulário), após a consulta.

Foram recolhidos os seguintes dados:

- Características clínicas da cefaleia (com ou sem aura, uso de medicação profilática, relação da enxaqueca com o cataménio);
- Idade;
- Dados antropométricos (peso e altura);
- Antecedentes médicos pessoais e familiares (história de diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial, fibrilhação auricular, doença renal crónica, artrite reumatoide, lúpus e história familiar de angina ou enfarte do miocárdio em indivíduos com idade <60 anos);
- Método contraceptivo em uso;
- Impressão subjetiva da mulher sobre o impacto (em termos de frequência e intensidade) dos vários contraceptivos usados na evolução da enxaqueca.

Objetivos primários

- Determinar a prevalência de uso de cada um dos métodos contraceptivos nas mulheres com enxaqueca seguidas na CECef do CHTS, em 2019.
- Determinar a percentagem de cumprimento/incumprimento das recomendações nacionais⁹ e internacionais¹⁰ relativas ao uso de métodos contraceptivos em mulheres com enxaqueca.

Objetivos secundários

- Correlacionar a proporção de doentes com necessidade de medicação profilática em cada subgrupo e o uso de métodos contraceptivos.
- Conhecer a impressão subjetiva das mulheres acerca do impacto dos diferentes métodos contraceptivos na evolução da enxaqueca.

Estatística

Os inquéritos foram sujeitos a uma anonimização. Após preenchimento de todos os inquéritos foi criada uma base de dados no programa SPSS® Versão 26. A análise dos dados passou por uma caracterização da população estudada em termos de média e/ou mediana das variáveis quantitativas e proporção das variáveis

qualitativas. Para avaliar a normalidade da distribuição das variáveis quantitativas foram usados os testes de normalidade: Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilks. Para identificar diferenças entre os grupos realizaram-se testes paramétricos e não paramétricos (estes últimos para as variáveis com distribuição não normal) para as variáveis contínuas e teste qui-quadrado para as variáveis qualitativas. A análise de comparação/associação de variáveis nominais/catóricas entre mais do que 2 grupos foi realizada através da aplicação do teste de qui-quadrado às respetivas tabelas de contingência. Calcularam-se intervalos de confiança (IC) a 95% para as proporções encontradas.

Resultados

Participaram no estudo 108 mulheres com enxaqueca. Da amostra, 52% tinha um diagnóstico de enxaqueca com aura (n=56) enquanto os outros 48% da amostra eram constituídos por mulheres com o diagnóstico de enxaqueca sem aura. A proporção de mulheres com enxaqueca com e sem aura na amostra não foi significativamente diferente ($p=0,148$).

A análise das variáveis idade e índice de massa corporal (IMC) mostrou que os resultados encontrados para as 108 mulheres não seguem uma distribuição normal ($p<0,05$ para os testes de normalidade) ainda que quando se analise isoladamente os grupos de mulheres com enxaqueca com e sem aura, se verifique uma distribuição normal da idade ($p=0,200$ em ambos os grupos). As mulheres, com enxaqueca com aura, incluídas no estudo, eram significativamente mais velhas que as mulheres com enxaqueca sem aura ($p<0,05$). Não se verifica associação significativa entre o tipo de enxaqueca e o uso de medicação profilática, a predominância temporal das crises, o IMC, o tabagismo ou a presença de outros fatores de risco vascular (FRV) – **Tabela 1**.

Métodos contraceptivos utilizados

Na amostra deste estudo, os COC foram o método contraceptivo mais frequentemente utilizado (**Fig. 1**). Não se verificou associação entre o tipo de enxaqueca e o método contraceptivo utilizado ($p=0,869$), nem entre o método contraceptivo e o uso de medicação profilática ($p=0,576$).

Tabela 1. Caracterização da amostra.

Variável	Total (n=108)	COM aura (n=56)	SEM aura (n=52)	P (Com vs. Sem aura)
Atualmente sob profilaxia	67% (n=72)	73% (n=41)	60% (n=31)	0,134
Relação com o catamênio				
· Crises apenas ou predominantemente no catamênio	18,5% (n=20)	25% (n=14)	11,5% (n=6)	0,169
· Crises em qualquer altura do ciclo menstrual	76,9% (n=83)	70% (n=39)	84,6% (n=44)	
· Crises predominantemente fora do catamênio	4,6% (n=5)	5% (n=3)	3,8% (n=2)	
Idade em anos média ± desvio padrão mediana (valor mínimo; valor máximo)	36,6±9,357 37 (18;54)	38,9±8,43 39,5 (21;54)	34,1±9,738 33,5 (18;52)	0,008
IMC em kg/m ² média ± desvio padrão mediana (valor mínimo; valor máximo)	25,7±4,285 25,4 (17;41)	25,7±4,099 25,7 (19;41)	25,6±4,514 24,9 (17;37)	0,453
Tabagismo				
· Não fumadora	87% (n=94)	83,9% (n=47)	90,4% (n=47)	0,552
· Ex-fumadora	1,9% (n=2)	1,8% (n=1)	1,9% (n=1)	
· Fumadora	11,1% (n=12)	14,3% (n=8)	7,7% (n=4)	
Outros FRV				
· Obesidade	30% (n=32)	32% (n=18)	27% (n=14)	0,128
· HTA	15,7% (n=17)	12,5% (n=7)	19,2% (n=10)	
· Dislipidemia	5,6% (n=6)	8,9% (n=5)	1,9% (n=1)	
· Familiar com doença cardíaca isquêmica < 60 anos	4,6% (n=5)	3,6% (n=2)	5,8% (n=3)	
· > 1 destes FRV	16,7% (n=18)	14,3% (n=8)	19,2% (n=10)	
	2,8% (n=3)	5,4% (n=3)	0% (n=0)	

FRV – fatores de risco vascular; HTA – hipertensão arterial; IMC – índice de massa corporal.

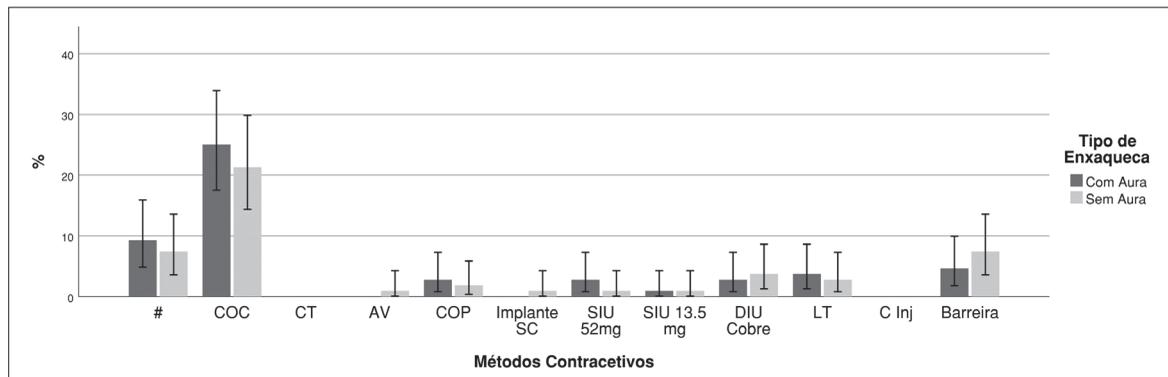


Figura 1. Distribuição dos métodos contraceptivos nas mulheres com enxaqueca.

Barra de erro – intervalo de confiança a 95%; # - nenhum contraceptivo em uso; AV – anel vaginal; Barreira – método de barreira; COC - contraceção oral combinada; COP - contraceção oral progestativa; CT – contraceção transcutânea; C Inj – contraceção injetável; DIU-cobre - dispositivo intra-uterino de cobre; LT - laqueação das trompas; SIU 52 mg - sistema intra-uterino com 52 mg de levonorgestrel; SIU 13,5 mg - sistema intra-uterino com 13,5 mg de levonorgestrel.

Como supracitado, das 108 participantes 52% tinha diagnóstico de enxaqueca com aura, das quais 48% (95% intervalo de confiança (IC) 35% a 61%) utilizavam COC. Das mulheres com enxaqueca sem aura mas com 35 ou mais anos de idade (n=25), 24% (95% IC 10% a 43%) utilizavam COC.

Portanto, da amostra, pelo menos 30,5% não cumpria com as recomendações nacionais⁹ e internacionais¹⁰ acerca do uso de métodos contraceptivos em doentes com enxaqueca.

Pela análise da Fig. 1 percebe-se ainda que 50,9% (95% IC 41% a 60%) das mulheres utiliza contraceção oral (a COC é utilizada por 27 mulheres com enxaqueca com aura e por 23 mulheres com enxaqueca sem aura e a contraceção oral progestativa (COP) é utilizada por 3 mulheres com enxaqueca com aura e 2 mulheres com enxaqueca sem aura). Verifica-se ainda que 16,7% (95% IC 10% a 24%) da amostra (n=18) não utiliza nenhum método de contraceção.

Uso de medicação profilática

Setenta e duas mulheres usavam medicação profilática (67% da amostra), das quais 63 usavam 1 fármaco e 9 usavam 2 fármacos. O fármaco profilático mais comumente utilizado foi o topiramato, usado por 33 mulheres isoladamente e por 3 mulheres em associação com outro fármaco profilático (Fig. 2).

Não se verificou associação entre o fármaco utilizado ou o número de fármacos usados e o tipo de enxaqueca (com aura versus sem aura) ($p=0,879$ e $p=0,529$ respetivamente) nem com o momento de ocorrência das crises em relação ao ciclo menstrual ($p=0,979$ e $p=0,683$ respetivamente).

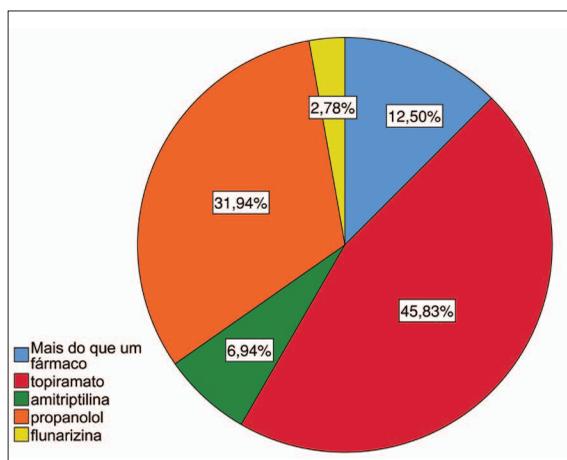


Figura 2. Uso de medicação profilática.

Uso de outros métodos contraceptivos no passado

Da amostra total do estudo, 75% ($n=81$) reportou ter utilizado, no passado, um método contraceptivo diferente do atual. Relativamente a este uso passado, não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos com aura versus sem aura ($p=0,374$) ou entre os grupos definidos pelo momento de ocorrência das crises de enxaqueca relativamente ao cataménio ($p=0,341$).

Das mulheres que já tinham experimentado mudança de método contraceptivo ($n=81$), 38% referiu que a mudança de método contraceptivo alterou as características (em intensidade e/ou frequência) da enxaqueca. Esta noção de alteração bem como o sentido dessa alteração (melhorar ou piorar) não foi estatisticamente diferente nos grupos da enxaqueca com aura versus sem aura ($p=0,393$ e $p=0,923$, respetivamente).

É de notar que das mulheres que reportaram alteração das características da enxaqueca, nenhuma pertencia ao grupo das mulheres cujas crises de enxaqueca ocorrem sempre fora do cataménio. De entre as mulheres que se recordavam de alguma alteração das características (intensidade/frequência) da enxaqueca ($n=31$), 15 referiram melhoria das crises ao trocar a COC por contraceção não hormonal e duas referiram agravamento ao mudar de COC para contraceção não hormonal; quatro referiram agravamento ao passar de método não hormonal para COC e uma doente referiu melhoria na frequência das crises ao passar de método não hormonal para COC.

Em relação ao uso de métodos progestativos exclusivos, uma doente referiu que passar de um método não hormonal para implante subcutâneo com progestativo piorou as crises de enxaqueca; cinco doentes referiram que passar de COC para método progestativo exclusivo melhorou as crises e um referiu que a passagem de pílula progestativa para COC piorou.

No que respeita ao impacto da troca entre COC (5 opiniões) observou-se heterogeneidade nas respostas, mas os diferentes progestativos envolvidos e as diferentes doses de etinilestradiol utilizadas, não permitiram estabelecer um padrão.

As impressões subjetivas aqui reportadas não estão associadas ao tipo de enxaqueca nem ao tipo de predominância temporal da crise ($p=0,923$ e $p=0,697$).

Discussão

Apesar deste estudo incluir apenas mulheres com enxaqueca, a prevalência do uso de cada método contraceptivo encontrada está em linha com os dados apresentados por um estudo realizado em Portugal, em 2015, representativo das mulheres portuguesas.¹³ Em ambos os trabalhos, os métodos contraceptivos orais assumem-se como os mais prevalentes (usados por mais de 50% das mulheres em estudo).

Quer o Consenso sobre Contraceção da Sociedade Portuguesa de Ginecologia,⁹ quer os critérios médicos de elegibilidade para o uso dos métodos contraceptivos da Organização Mundial de Saúde¹⁰ apresentam a COC como contraindicada na mulher com enxaqueca com aura e na mulher com enxaqueca sem aura e 35 ou mais anos de idade. A proporção, que foi encontrada neste estudo, de mulheres em que não estão a ser cumpridas as recomendações relativas à escolha do método con-

tracetivo é elevada (30,5%) e deve deixar não apenas os neurologistas, mas também os ginecologistas e os médicos de medicina geral e familiar alertados para as questões do planeamento familiar e prevenção cardiovascular em mulheres em idade fértil.

Contudo, a população deste estudo é composta por mulheres observadas numa consulta hospitalar de cefaleias em 2019, podendo o ingresso no estudo ter ocorrido quer em primeiras consultas quer em consultas de seguimento. Assim, nomeadamente no caso das mulheres que já se encontravam em seguimento, é possível que já lhes tivesse sido explicado o aumento do risco vascular relacionado com o uso de COC e recomendada modificação do método ou encaminhamento para consulta de planeamento familiar. Assim, os resultados encontrados em relação ao não cumprimento das recomendações podem dever-se à falta de aconselhamento e promoção da modificação do método contraceptivo em uso ou à preferência informada da mulher.

Verificou-se que 18 das 108 mulheres não utilizavam qualquer método contraceptivo. Porém, não tendo sido explorado o motivo desta não utilização (abstinência sexual, infertilidade, menopausa, outra), algumas das mulheres que referiram não usar nenhum método contraceptivo, podem fazê-lo porque estão na menopausa. Contudo, do mesmo modo, mulheres que usem contraceptivo hormonal combinado (CHC) podem manter-se com hemorragia de privação na semana de pausa, considerando que se encontram na idade fértil quando, na realidade, já não se encontram com cataménios espontâneos caso suspendessem o CHC.

Dado que a enxaqueca sem aura é mais prevalente^{14,15} e reportada como tal mesmo em amostras acompanhadas em consultas hospitalares especializadas ou centros de referência,¹⁶⁻¹⁸ o facto de não observarmos esta maior prevalência na amostra estudada poderá ser explicado por um viés de referenciação à CECef, não refletindo assim as doentes acompanhadas em CECef a distribuição na população geral. Embora possa haver tendência para que a prevalência da enxaqueca com aura seja subestimada (a aura pode ser difícil de identificar e descrever, mesmo em entrevista dirigida, entre outros motivos),¹⁹ o receio dos doentes e dos médicos não neurologistas decorrente das manifestações de aura e da maior associação entre enxaqueca com aura e eventos vasculares⁵ poderão levar a uma maior referenciação destas doentes à CECef em detrimento de doen-

tes com enxaqueca sem aura que vão sendo geridos em consultas de cuidados de saúde primários, por exemplo.

Embora não tenha sido verificada uma diferença estatisticamente significativa entre o tipo de enxaqueca (com versus sem aura) nas mulheres que referiram enxaqueca associada ao cataménio, está descrito que as enxaquecas menstruais puras são tipicamente sem aura mesmo que as doentes apresentem enxaqueca com aura noutros momentos do ciclo menstrual.^{15,20} Assim, o resultado encontrado poder-se-á dever ao facto de não ter sido apurado junto das mulheres com enxaqueca com aura se todas as crises habitualmente cursavam ou não com aura bem como de se ter incluído no mesmo subgrupo de análise as mulheres cujas crises ocorrem apenas durante o cataménio e as mulheres cujas crises ocorrem predominantemente no cataménio.

Para além disso, a relação das crises de enxaqueca com o cataménio foi avaliada por resposta das mulheres a um inquérito e não através de um calendário de cataménios e cefaleias que permitisse aos investigadores objetivar a real relação – assim, este pode constituir um viés neste trabalho.

A ocorrência de enxaqueca está descrita como frequentemente associada ao ciclo menstrual. Uma revisão publicada em 2015¹⁵ e um estudo longitudinal também publicado em 2015²¹ mostraram que mais de 50% das mulheres refere ter uma enxaqueca associada ao cataménio (as crises ocorrem comumente associadas ao cataménio, mas também noutras alturas do ciclo menstrual) sendo que na nossa amostra o valor foi também ele superior a 50% (76,9%). A enxaqueca que ocorre apenas ou predominantemente associada ao cataménio foi identificada em 18,5% da amostra o que vai de encontro ao facto da enxaqueca menstrual ser citada como menos frequente (<10%¹⁵ e 5,5%²¹). Contudo, a maior disparidade entre os dados encontrados e os já descritos prende-se com a prevalência da enxaqueca não relacionada com o cataménio, que na amostra representou apenas em 4,6% das mulheres e existem descrições que chegam a 40%.²¹ Esta disparidade poderá ser explicada pela reduzida dimensão da amostra e/ou por eventual viés de memória das doentes aquando da identificação da relação temporal entre as crises de enxaqueca e o cataménio.

Apesar de na nossa amostra a impressão subjetiva de melhoria ou agravamento da enxaqueca com alteração do método contraceptivo não estar associada ao tipo de

enxaqueca nem à relação temporal entre a enxaqueca e o cataménio, existe uma relação entre a enxaqueca e as hormonas sexuais (endógenas ou exógenas). A literatura sugere que o surgimento de crises de enxaqueca no período do cataménio se deve a uma queda dos níveis séricos de estrogénio na fase final do ciclo menstrual.^{20,22} Esta relação permite que o uso de determinado contraceptivo se possa associar a agravamento ou melhoria do número e/ou intensidade das crises de enxaqueca.²³

A literatura descreve que os efeitos da introdução de contraceção estroprogestativa em mulheres com enxaqueca podem ser muito heterogéneos¹⁵ tal como foi verificado na nossa amostra. Existe evidência de que o uso contínuo de estroprogestativos poderá associar-se a redução do número e/ou intensidade das crises de enxaqueca.^{24,25} Contudo, neste estudo não foi avaliada a posologia (intermitente ou contínua) de toma da COC nas mulheres que a utilizavam.

Em relação ao impacto do uso de contraceção exclusivamente progestativa, na amostra em estudo verificou-se que 6 de 7 mulheres reportaram melhoria do número e/ou intensidade das crises de enxaqueca com o uso do progestativo, dados que estão de acordo com estudos que mostram quer a diminuição quer o não aumento do número de crises com o uso de contraceptivo progestativo,^{15,24} ainda que se saiba que a contraceção progestativa não causa supressão ovárica suficiente para ter impacto na ocorrência das crises de enxaqueca menstrual.²⁴

Ainda em relação ao impacto do uso do método contraceptivo nas crises de enxaqueca, é de salientar a possibilidade de viés de memória por parte das doentes quando reportam a sua impressão subjetiva.

Conclusão

Verificou-se uma prevalência anormal de enxaqueca com aura na amostra em estudo. Os métodos contraceptivos orais assumem-se como os mais usados pelas mulheres. A proporção, encontrada neste estudo, de mulheres em que não estão a ser cumpridas as recomendações relativas à escolha do método contraceptivo é elevada. Para se compreender melhor o impacto do uso dos diversos métodos contraceptivos nas crises de enxaqueca são necessários estudos com um maior número de utentes e com metodologia capaz de objetivar de forma mais fidedigna a intensidade e frequência das crises. ■

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 revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

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

Ethical Disclosures

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

Financing Support: This work 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 as revised in 2013).

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

References / Referências

- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2163-96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
- Monteiro JM, Matos E, Calheiros JM. Headaches in Medical School Students. *Neuroepidemiology*. 1993;13:103-7. doi: 10.1159/000110366
- Monteiro JM. Cefaleias: Estudo epidemiológico e clínico de uma população urbana. [Dissertação de Doutoramento]. Porto: ICBAS - Universidade do Porto; 1995.
- Burch RC, Loder S, Loder E, Smitherman TA. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache* 2015;55:21-34. doi: 10.1111/head.12482.
- Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b3914. doi:10.1136/bmj.b3914
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2017;357:j2099. doi: 10.1136/bmj.j2099.
- Gynecologists TACoOa. Womens Health Care Physicians. Frequently Asked Questions – FAQ 185 – Contraception – Combined Hormonal Birth Control. ACOG 2018. [acedido a 03 de dezembro de 2020]. Disponível em: <https://www.acog.org/womens-health/faqs/combined-hormonal-birth-control-pill-patch-ring>
- Etmnan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2005;330:63. doi: 10.1136/bmj.38302.504063.8F.
- Sociedade Portuguesa Ginecologia SPC, Sociedade Portuguesa Medicina Reprodução. Consenso sobre contraceção. Estoril: Reunião de Consenso Nacional sobre Contraceção; 2011

10. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th ed. Geneva: WHO; 2015.
11. Gold EB. The timing of the age at which natural menopause occurs. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38:425-440. doi:10.1016/j.ogc.2011.05.002
12. Direção Geral da Saúde: Programa Nacional de Saúde Reprodutiva. Saúde reprodutiva/Planeamento familiar. Lisboa: DGS; 2008.
13. Águas F, Bombas T, Silva D. Avaliação das práticas contraceptivas das mulheres em Portugal. *Acta Obstét Ginecol Port.* 2016;10:184-92.
14. Russell MB, Rasmussen BK, Thorvaldsen P, Olesen J. Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine. *Int J Epidemiol.* 1995;24:612-8. doi: 10.1093/ije/24.3.612.
15. Cappy H, Lucas C, Catteau-Jonard S, Robin G. Migraine and contraception. *Gynecol Obstet Fertil.* 2015;43:234-41. doi: 10.1016/j.gyobfe.2015.01.006.
16. Diamond ML, Cady RK, Mao L, Biondi DM, Finlayson G, Greenberg SJ, et al. Characteristics of Migraine Attacks and Responses to Almotriptan Treatment: A Comparison of Menstrually Related and Nonmenstrually Related Migraines. *Headache.* 2008; 48:248-58. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.01019.x.
17. Rockett FC, Ada S, Perry ID, Chaves ML. Cardiovascular disease risk in women with migraine. *J Headache Pain.* 2013;14:75. doi:10.1186/1129-2377-14-75
18. Hansen JM, Goadsby PJ, Charles A. Reduced efficacy of sumatriptan in migraine with aura vs without aura. *Neurology.* 2015;84:1880-5. doi: 10.1212/WNL.0000000000001535.
19. Machado J, Barros J, Palmeira M. Enxaqueca: Fisiopatogenia, clínica e tratamento. *Rev Port Med Geral Fam.* 2006;22:461-70. doi: 10.32385/rpmgf.v22i4.10267.
20. Calhoun AH, Batur P. Combined hormonal contraceptives and migraine: An update on the evidence. *Cleve Clin J Med* 2017;84:631-8. doi: 10.3949/ccjm.84a.16033.
21. Pavlovic JM, Stewart WF, Bruce CA, Gorman JA, Sun H, Buse DC, et al. Burden of migraine related to menses: results from the AMPP study. *J Headache Pain.* 2015;16:24. doi: 10.1186/s10194-015-0503-y.
22. MacGregor EA. Estrogen and Migraine: Correlations and Prevention. *Headache.* 2008;48:S99-S107. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01202.x
23. Nappi RE, Merki-Feld GS, Terreno E, Pellegrinelli A, Viana M. Hormonal contraception in women with migraine: is progestogen-only contraception a better choice? *J Headache Pain.* 2013;14:66. doi:10.1186/1129-2377-14-66
24. Harris M, Kaneshiro B. An evidence-based approach to hormonal contraception and headaches. *Contraception.* 2009; 80:417-21. doi: 10.1016/j.contraception.2009.04.014.
25. Chai NC, Peterlin BL, Calhoun AH. Migraine and estrogen. *Curr Opin Neurol.* 2014;27:315-24. doi: 10.1097/WCO.0000000000000091.

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Alterações Neuropsiquiátricas na Doença de Pequenos Vasos Cerebrais Esporádica e no CADASIL: Uma Revisão Integrada da Literatura**Neuropsychiatric Changes in Sporadic Cerebral Small Vessel Disease and CADASIL: An Integrated Literature Review**Irina Santos ¹,  Ana Rita Silva ^{2,*}, Carolina Fernandes ³, Rita Machado ³,  Mário R. Simões ¹,  Isabel Santana ⁴, Gustavo Santo ³

1-CINEICC / Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

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

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

4-Faculdade de Medicina - iCIBR / Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/200049/2021>**Informações/Informations:**

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 3, julho-setembro 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
 Review Article, published in Sinapse, Volume 21, Number 3, July-September 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:

CADASIL;
 Doenças de Pequenos Vasos Cerebrais;
 Fenómenos Fisiológicos do Sistema Nervoso;
 Perturbação Depressiva;
 Perturbações da Cognição;
 Perturbações Mentais.

Keywords:

CADASIL;
 Cerebral Small Vessel Diseases;
 Cognition Disorders;
 Depressive Disorder;
 Mental Disorders;
 Nervous System Physiological Phenomena.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Ana Rita Silva
 Centro de Neurociências e Biologia Celular da Universidade de Coimbra
 Rua Larga, Faculdade de Medicina, Polo 1, 1º andar
 3004-504, Coimbra, Portugal
ana.rita.ess@gmail.com

Recebido / Received: 2020-09-13

Aceite / Accepted: 2021-08-01

Publicado / Published: 2021-10-20

Resumo

Introdução: A doença dos pequenos vasos cerebrais (DPVC) incorpora um conjunto de manifestações clínicas, sendo as alterações neuropsicológicas (cognitivas e neuropsiquiátricas) das mais frequentes, quer na sua variante esporádica, quer no CADASIL. Apesar da literatura ser consensual ao sugerir a existência de alterações cognitivas comuns às duas variantes de DPVC, permanece por esclarecer a existência de alterações neuropsiquiátricas específicas de cada uma das formas da doença. O presente estudo pretende recolher evidências na literatura sobre as alterações neuropsiquiátricas presentes enquanto manifestações clínicas na DPVC esporádica e no CADASIL, e explorar a existência de alterações desta natureza específicas de cada uma das variantes de DPVC.

Metodologia: Foi desenvolvida uma revisão integrada da literatura seguindo as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), extraindo das bases de dados PubMed, ScienceDirect, Web of Science e Google Académico os estudos com descrição de alterações neuropsiquiátricas nas duas variantes de DPVC. Incluímos somente estudos com informação sobre o método de avaliação das alterações em análise, e extraímos dados sobre os instrumentos de avaliação utilizados, critérios de diagnóstico dos sintomas, e prevalência dos sintomas.

Resultados: Depois de uma avaliação inicial de 903 manuscritos, foram analisados na íntegra 50 artigos, sendo incluídos na revisão final 18, considerando os critérios de elegibilidade supracitados. Os estudos selecionados informaram a presença dos sintomas de apatia e depressão como os mais frequentes, quer na DPVC esporádica, quer no CADASIL, mas um número inferior de artigos reportou outras alterações neuropsiquiátricas de relevo: distúrbios ansiosos, perturbação afetiva bipolar, episódios maníacos, défice no processamento de informação emocional, ansiedade e impulsividade. Alterações neuropsicológicas (lentificação do processamento da informação e síndrome desexecutiva) e neuroimagiológicas foram descritas como estando relacionadas, pelo menos parcialmente, com a presença dos sintomas neuropsiquiátricos.

Conclusão: As alterações neuropsiquiátricas revelam-se sintomas importantes e presentes durante todo o curso da doença em doentes com DPVC, com prejuízo na perceção de qualidade de vida. A escassez de estudos que abordem outros sin-

tomas além da apatia e da depressão justifica a pertinência do desenvolvimento de estudos mais compreensivos para aprofundamento da relevância clínica destas alterações e do seu impacto no curso da doença.

Abstract

Introduction: Cerebral small vessel disease (CSVD) integrates a large set of clinical manifestations, and neuropsychological changes (cognitive and emotional) are amongst the more frequent in both sporadic and CADASIL syndrome. Although there is large consensus in literature regarding the similarities in the cognitive changes in sporadic CSVD and CADASIL, the same is not observed for the presence of neuropsychiatric changes specific of each of these variants. The present review intended to gather evidence in literature regarding neuropsychiatric changes present as clinical manifestations of sporadic CSVD and in CADASIL, and to explore the presence of changes that are specific to each of the CSVD variants.

Methodology: We performed an integrated literature review according to PRISMA guidelines (Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), extracting from PubMed, ScienceDirect, Web of Science and Google Scholar databases the studies describing neuropsychiatric disturbances present in the two CSVD variants. Only studies informing the assessment method of these changes were included, and information regarding the assessment instruments, the diagnostic criteria and the symptoms prevalence was extracted.

Results: After screening 903 publications, we fully analyzed 50 papers from which a final number of 18 papers was included in the review, according to the referred eligibility criteria. The studies included informed for the presence of apathy and depressive symptoms as the more frequent, either in sporadic CSVD and in CADASIL, but a small number of studies reported other relevant emotional changes: anxiety disturbance, bipolar disorder, maniac episodes, emotional information processing deficits and impulsivity. Some cognitive (e.g. slow speed processing and dysexecutive syndromes) and neuroimaging changes were described to be associated, at least partially, with the presence of neuropsychiatric symptoms.

Conclusion: Neuropsychiatric symptoms were revealed to be important symptoms and they are frequent manifestation during the course of the disease in patients with CSVD, with a significant impact in individuals' quality of life. The lack of studies focusing in symptoms other than apathy and depression justifies the need for developing more comprehensive studies to deepen the understanding of the clinical relevance of these manifestations and its impact in the disease course.

Introdução

A doenças dos pequenos vasos cerebrais (DPVC) definem um grupo de processos patológicos de início insidioso, que afetam pequenas artérias, arteríolas, capilares e vénulas do cérebro, provocando lesões nas estruturas subcorticais, como enfartes lacunares, lacunas e espaços perivasculares alargados, lesões na substância branca e microhemorragias cerebrais.^{1,2} A sua prevalência é mais elevada na população mais idosa, contu-

do, não se restringe a esta faixa etária, podendo surgir a partir da terceira/quarta década de vida.³⁻⁵ As DPVC encontram-se associadas a declínio cognitivo, alterações da marcha e perda de funcionalidade.

O tipo mais comum de DPVC é o associado a alterações não-amiloides nas paredes dos pequenos vasos, mais associado à idade, hipertensão, tabagismo e outros fatores de risco vascular, afetando tipicamente as pequenas artérias perfurantes dos núcleos da base e subs-

tância branca profunda.^{6,7}

O CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) é uma das condições que compõem as DPVC de tipo genético, consistindo na DPVC hereditária mais comum. Caracteriza-se pela oclusão de artérias cerebrais de menor dimensão (até 2 mm), causada por mutações no gene *NOTCH 3* localizado no cromossoma 19. A consequente alteração na conformação da proteína transmembranar resulta em pequenos enfartes subcorticais e alterações na substância branca do cérebro. O CADASIL surge, geralmente, a partir da quarta década de vida, sendo a idade média de início de sintomas de 36,7 ± 12,9 anos. Apresenta uma evolução incessantemente progressiva e potencialmente grave, e é independente do género, ainda que com sintomas mais tipicamente prevalentes a diferirem entre homens (acidente vascular cerebral) e mulheres (enxaquecas com aura).⁸⁻¹¹

As DPVC são caracterizadas por alterações neuropsicológicas, que poderão ser sintomas iniciais da doença embora também possam surgir ao longo do seu curso. Estas alterações incluem declínio cognitivo, bem como distúrbios neuropsiquiátricos. No início da doença, o declínio cognitivo observado é, geralmente, ligeiro e insidioso, manifestando-se através de disfunção executiva e diminuição na velocidade de processamento.^{6,8,12} Esta disfunção executiva é uma das primeiras manifestações e das mais comumente relatadas por adultos jovens (quase 90% entre os 35 e os 50 anos), acompanhada de défices de atenção, compromisso da memória de trabalho e *insight* por parte do doente.^{8,9} A apatia é o distúrbio neuropsiquiátrico mais frequentemente reportado, com uma prevalência de 40% da população, seguida de depressão, que apresenta uma prevalência de cerca de 20%.⁸ Outras das manifestações neuropsiquiátricas habitualmente relatadas incluem: irritabilidade (43% dos doentes), distúrbios do sono (40%), ansiedade (37%), desinibição e/ou euforia (10%).^{9,13-19} Apesar da DPVC esporádica e o CADASIL partilharem alterações do ponto de vista do funcionamento socio-emocional, ainda não é claro se existem aspetos específicos da segunda.¹²

O aparecimento de alterações de natureza neuropsiquiátrica é descrito em alguns estudos como podendo ocorrer desde o início da doença e, muitas vezes, anteceder o declínio cognitivo, o que justifica a importância da sua deteção precoce, dado que estas alterações reve-

lam causar uma elevada sobrecarga e impacto significativo na qualidade de vida dos doentes, bem como dos seus familiares.¹³ Torna-se, por isso, fundamental aprofundar de forma integrada quais as alterações neuropsiquiátricas mais prevalentes em ambos os tipos de DPVC – genético (CADASIL) e esporádico – e apurar a existência de algum padrão distintivo entre ambas as formas de DPVC no que diz respeito a essas mesmas alterações, o que poderia resultar num facilitador do diagnóstico clínico, bem como promover a melhoria da compreensão da fisiopatologia destas alterações e a identificação de alvos terapêuticos diferenciais. Adicionalmente, uma revisão integrada dos sintomas neuropsiquiátricos mais prevalentes poderão elucidar sobre o peso dos mesmos para os portadores destas doenças e reforçar o enfoque no seu melhor manuseamento clínico.

O objetivo do presente artigo consiste na realização de uma revisão integrada da literatura acerca de evidências sobre as alterações neuropsiquiátricas nas DPVC de tipo esporádico e no CADASIL, analisando possíveis relações com demais aspetos clínicos/neuropsicológicos da doença e aspetos distintivos entre estes dois tipos de DPVC.

Metodologia

Para o presente artigo foi utilizado o método de revisão integrada da literatura, integrando o procedimento PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) que visou aumentar a compreensão sobre as alterações neuropsiquiátricas características na DPVC esporádica e na variante genética CADASIL. A pesquisa bibliográfica foi realizada no sentido de identificar metodologias passíveis de serem replicáveis e a partir das quais fosse possível desenvolver uma revisão sistemática quantitativa.

Neste âmbito, foi feita uma pesquisa integrada nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Web of Science e Google Académico, tendo sido utilizadas as seguintes palavras-chave: “cerebral small vessel disease”; “small vessel disease”; “doença de pequenos vasos cerebrais”; “CADASIL”; “emotional effects in CADASIL”; “neuropsychiatric changes CADASIL”, “neuropsychiatric changes small vessel disease”, “emotional disturbances in CADASIL”; “emotional changes in CADASIL”; “emotions in CADASIL”; “apathy in CADASIL”; “depression in CADASIL”; “sporadic small vessel disease”; “doença de pequenos vasos cerebrais esporádica”; “emotions

in sporadic small vessel disease”. A pesquisa realizada foi restrita a artigos publicados em português e inglês. Os critérios de inclusão incluíam: estudos experimentais realizados com doentes com CADASIL ou com DPVC esporádica e estudos que incluíssem avaliação das alterações neuropsiquiátricas presentes na amostra. De todos os artigos inicialmente extraídos desta pesquisa (903), e após uma leitura dos resumos e exclusão de artigos duplicados, foram selecionadas publicações que apresentassem alguma referência a alterações neuropsiquiátricas presentes na forma esporádica da DPVC e na forma genética – especificamente, no CADASIL. Foram considerados critérios de exclusão para a presente revisão os seguintes: a) artigos de revisão teórica; b) artigos sem referência na secção de metodologia à avaliação de alterações neuropsiquiátricas em qualquer um dos tipos de DPVC em estudo, b) artigos sem informação a respeito dos instrumentos utilizados para avaliar as alterações neuropsiquiátricas. Foram excluídos 32 artigos (Fig. 1). No total, foram selecionados 18 artigos para integrar a presente revisão, de entre os quais 7 (39%) remetem para alterações neuropsiquiátricas na DPVC esporádica e 12 (67%) remetem para a presença de alterações neuropsiquiátricas no CADASIL (sendo que 1 dos artigos aborda a presença de alterações neuropsiquiátricas em ambas os tipos de DPVC).

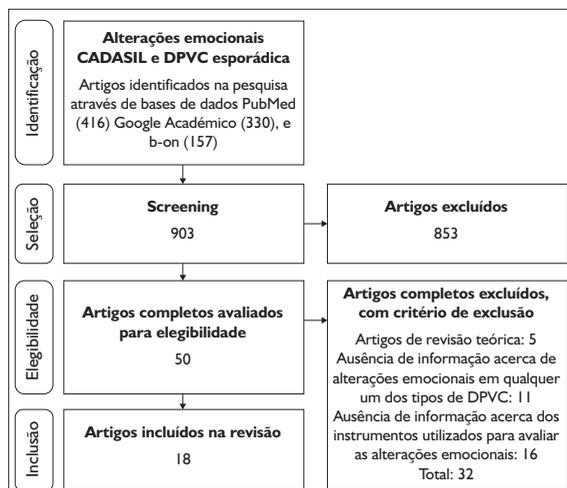


Figura 1. Fluxo da informação com as diferentes fases da revisão integrada (PRISMA Flow diagram)

Resultados

Dada a diversidade dos métodos identificados nos artigos extraídos para a presente revisão, e pela heterogeneidade amostral, não foi possível desenvolver uma síntese quantitativa sistemática, ou meta-analítica, tendo-se procedido a uma revisão integrada narrativa da literatura.

No conjunto de artigos extraídos para a presente revisão, 6 (33%) consistiam em estudos de caso (com amostras que variaram entre $n=1$ e $n=4$), tendo os mesmos sido mantidos na nossa análise dado os mesmos evidenciarem detalhes relativamente ao protocolo de avaliação das alterações neuropsiquiátricas e dado os relatos de caso serem frequentes na literatura científica sobre o CADASIL, por se tratar de uma síndrome de natureza genética rara. Os restantes artigos foram constituídos por amostras com um mínimo de 19²⁰ e um máximo de 578 doentes¹⁴. De todos os artigos selecionados, 17 (94%) incluíram instrumentos de avaliação de alterações neuropsiquiátricas, e apenas 2 (11%) tiveram como base um exame clínico e observação do comportamento (Tabelas 1 e 2).

Alterações neuropsiquiátricas em doentes com CADASIL

A partir da exploração dos artigos que compõem a presente revisão integrada da literatura (Tabela 1), é possível destacar que as alterações neuropsiquiátricas mais frequentemente identificadas em doentes com CADASIL são a depressão ($n=6$)^{13,20-25} e a apatia ($n=6$).^{20-22,26-28} A presença de depressão pode variar entre 18,2%²² e 73,9%²⁵ das pessoas com CADASIL, e a apatia revelou-se entre 4,5%²² e 58%²⁶⁻²⁷ dos doentes com essa patologia, tendo em conta as amostras analisadas nos estudos da presente revisão (Tabela 1). Os estudos de caso estudados referem a presença de apatia em todos os doentes com CADASIL. Outras das manifestações neuropsiquiátricas reportadas nestes doentes incluem distúrbios neuropsiquiátricos - depressivo e ansioso,²³ outras perturbações de humor, nomeadamente perturbação afetiva bipolar²⁴ episódios maníacos²⁵ e afetação no processamento de informação emocional.²⁹

A apatia é uma alteração neuropsiquiátrica bastante comum no CADASIL, e surge nos artigos selecionados como mais frequente com a idade (doentes mais velhos com CADASIL apresentam maior prevalência destes sintomas), o surgimento de declínio cognitivo, incapacidade

Tabela 1. Estudos referentes a alterações emocionais na população CADASIL.

Autores e ano	Nº de doentes sintomáticos/não sintomáticos	Alterações emocionais	Instrumentos de Avaliação – Componente Emocional	Critérios	Resultados
Brookes et al, 2012	40 doentes CADASIL, dos quais 17 sintomáticos	Depressão	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	Ponto de corte de 15 para sintomatologia depressiva	Aproximadamente 40% (17) cumpriram os critérios da MADRS para depressão ligeira ou moderada
Filley et al, 1999	Estudo de caso, 1 doente CADASIL sintomático para apatia	Apatia; Depressão	Beck Depression Inventory (BDI)	Apatia - Observação do comportamento	Apresenta apatia, mas não revelou sintomatologia depressiva significativa no BDI
Harris & Filley, 2000	Estudo de Caso, 3 membros de uma família, CADASIL sintomáticos	Apatia; Padrão de disfunção psiquiátrica	Exame neurológico elementar	Observação do comportamento	Todos os membros avaliados demonstraram apatia, mas não depressão
Jouvent et al, 2011	132 doentes CADASIL	Apatia, Depressão	<ul style="list-style-type: none"> Neuropsychiatric Inventory (NPI); Escala de Avaliação de Apatia (EA) (cuidador e o próprio) 	<p>Apatia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Apatia no NPI ≥ 1; Cumprir os critérios diagnósticos atuais para apatia; Versão do cuidador da Escala de Apatia \geq ao ponto de corte de 14. <p>Depressão:</p> <ul style="list-style-type: none"> Depressão no NPI ≥ 1; Cumprir > 5 dos 9 critérios diagnósticos de depressão do DSM-IV. 	<ul style="list-style-type: none"> 45 (34,1%) doentes apáticos: <ul style="list-style-type: none"> 27 (20,5%) demonstraram sintomatologia depressiva; 18 (13,6%) não demonstraram. 74 (56,1%) doentes não apáticos: <ul style="list-style-type: none"> 26 (19,7%) demonstraram sintomatologia depressiva; 48 (36,4%) não demonstraram.
Jouvent et al, 2015	22 doentes CADASIL, dos quais 1 sintomático para apatia e 4 sintomáticos para depressão	Depressão, Apatia	<ul style="list-style-type: none"> Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS); Starkstein's Apathy Scale; Starkstein Structured Clinical Interview for Apathy 	<p>Depressão:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cumprir os critérios do DSM-IV-TR; Critérios para a Escala de depressão MADRS. <p>Apatia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Starkstein's Apathy Scale ≥ 14; Cumprir os critérios para a Starkstein Structured Clinical Interview for Apathy. 	<ul style="list-style-type: none"> Apenas 1 (4,5%) doente diagnosticado com apatia. 4 (18,2%) doentes demonstraram sintomatologia depressiva.
Le Heron et al, 2018	19 doentes CADASIL, dos quais 11 sintomáticos	Apatia, sintomas depressivos	<ul style="list-style-type: none"> Lile Apathy Rating Scale (LARS); Escala de Avaliação da Apatia (EA); Geriatric Depression Scale (GDS-30) 	<p>Apatia:</p> <ul style="list-style-type: none"> LARS > -22; ou EA > 37 	<ul style="list-style-type: none"> 11 (58%) doentes apáticos; 8 (42%) doentes não apáticos.
Noh et al, 2014	23 doentes CADASIL, dos quais 12 sintomáticos	Distúrbios emocionais (depressivo e não-depressivo)	<ul style="list-style-type: none"> Korean version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (K-MADRS); MINI International Neuropsychiatric Interview Plus 5.0; Critério de Kim e Choi-Kwon para avaliar a incontinência emocional (expressão exagerada/ inapropriada de riso ou choro); Spielberger Trait Anger Scale modified 	<p>Distúrbio emocional depressivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> K-MADRS > 16. <p>Distúrbio emocional não-depressivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Demonstração de incontinência emocional (riso e/ou choro excessivo e/ou inapropriado em >2 ocasiões), ou propensão para a raiva (Raiva aumentada em comparação com a avaliada no estado pré-mórbido) 	<ul style="list-style-type: none"> 12 (52,2%) doentes demonstraram distúrbios emocionais: <ul style="list-style-type: none"> 10 (43,5%) - distúrbio emocional depressivo; 7 (30,4%) - distúrbio emocional não-depressivo.
Park et al, 2014	Estudo de Caso, 1 participante CADASIL sintomático para distúrbio bipolar	Distúrbio Bipolar, Depressão	<ul style="list-style-type: none"> Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS); Young Mania Rating Scale (YMRS) 	Ponto de corte de 15 para sintomatologia depressiva	<ul style="list-style-type: none"> MADRS = 24; YMRS = 37.
Park et al, 2017	84 doentes CADASIL, dos quais 24 sintomáticos	Depressão	<ul style="list-style-type: none"> Short version Geriatric Depression Scale (SGDS); Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D); 17-item Hamilton depression scale (HAM-D); Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) 	<ul style="list-style-type: none"> Distúrbio depressivo major (critérios do DSM-IV); Distúrbio depressivo minor (critérios do DSM-IV); Ponto de corte SGDS = 29,88; Ponto de corte CES-D = 31,00; Ponto de corte HAM-D = 33,30. 	<ul style="list-style-type: none"> 24 (28,6%) doentes sintomáticos para distúrbio depressivo: <ul style="list-style-type: none"> 15 (17,9%) - Distúrbio depressivo major; 9 (10,7%) - Distúrbio depressivo minor.
Reyes et al, 2009	132 doentes CADASIL, dos quais 54 sintomáticos	Apatia	Neuropsychiatric Inventory (NPI)	<p>Apatia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Apatia no NPI ≥ 1; Cumprir os critérios diagnósticos atuais para apatia; Versão do cuidador da Escala de Apatia \geq ao ponto de corte de 14. <p>Depressão:</p> <ul style="list-style-type: none"> Depressão no NPI ≥ 1; Cumprir > 5 dos 9 critérios diagnósticos de depressão do DSM-IV. 	<ul style="list-style-type: none"> 54 (41%) doentes apáticos; 78 (59%) doentes não apáticos.
Staniloiu et al, 2014	Estudo de caso, 1 doente CADASIL	Processamento de informação emocional	<ul style="list-style-type: none"> Florida Affect Battery; Emotional Pictures Test; Beck Depression Inventory - II (BDI-II); Symptom checklist revised (SCL-90R); Freiburg-personality-inventory-revised (FPI-R) 		<ul style="list-style-type: none"> Florida Affect Battery alterado; BDI-II normal; SCL-90-R normal; Não foram identificadas, pelos autores, evidências de apatia; FPI-R normal.
Valenti et al, 2011	23 doentes CADASIL, dos quais 4 assintomáticos	Perturbações de humor	<ul style="list-style-type: none"> Entrevista clínica Estruturada do DSM-IV, versão clínica; Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD); Young Mania Rating Scale (YMRS). 	<p>Distúrbio psiquiátrico se:</p> <ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico prévio de uma doença psiquiátrica por um especialista certificado (psiquiatra, geriatra ou neurologista); Uso prévio ou atual de antipsicóticos ou antidepressivos ou psicoterapia; 	<ul style="list-style-type: none"> HRSD = 9,1 \pm DP 8,1; YMRS = 14,2 \pm DP 4,1 17 (73,9%) doentes demonstraram sintomatologia depressiva ao longo da vida; 6 (26,1%) doentes revelaram sintomatologia depressiva atual; 6 (26,1%) doentes revelaram um diagnóstico de episódio maníaco.

1) Considera-se doente sintomático, aquele que demonstre algum tipo de alteração emocional.

cidade funcional global e outros sintomas neuropsiquiátricos graves, muito embora possa surgir como sintoma isolado,²⁷ possuindo um grande impacto na qualidade de vida dos doentes.^{21,28}

A sintomatologia depressiva, quando ocorre num doente com CADASIL, revela ser um desgaste significativo para o cuidador/cônjuge, bem como um grande impacto na qualidade de vida do próprio, sendo por isso, considerado por alguns autores um melhor preditor de deterioração da qualidade de vida do que a sua capacidade funcional.^{13,23}

Alguns dos estudos selecionados estabelecem algumas correlações entre as alterações neuropsiquiátricas e alterações neuroimagiológicas específicas, enquadradas no espectro de afetação cerebral típica do CADASIL. O estudo de Jouvent e colaboradores²¹ veio demonstrar uma associação entre a apatia e uma diminuição da superfície cortical, e com alterações morfológicas nas áreas do córtex medial frontal e orbitofrontal (achado congruente com outras descrições sobre alterações neuropsiquiátricas que revelaram alterações nas mesmas áreas corticais³⁰ o mesmo não acontecendo com a espessura do córtex, que não aparenta correlacionar-se com os sintomas apáticos. O estudo conduzido por Le Heron e colaboradores²⁰ destacou a presença de uma

associação entre a apatia e uma anisotropia fracionada reduzida dentro dos setores que conectam regiões previamente associadas à tomada de decisão baseada no esforço. Uma capacidade diminuída de tomada de decisão baseada no esforço encontra-se, então, diretamente relacionada com a presença de apatia em doentes com CADASIL. Foi ainda possível observar uma associação entre uma maior intensidade de sintomas apáticos e uma maior prevalência de enfartes lacunares.²⁸ Relativamente à depressão, a sua presença foi associada à presença de múltiplas microhemorragias cerebrais²³ e ao volume das hiperdensidades da substância branca.²⁴ Por fim, também foram reportados maior número de microhemorragias talâmicas e corticais em doentes com CADASIL que apresentam distúrbio emocional não depressivo (ansioso).²³

Alterações neuropsiquiátricas em doentes com DPVC esporádica

De modo semelhante ao que foi descrito para a variante de DPVC genética CADASIL, também as manifestações neuropsiquiátricas reportadas com maior frequência no tipo esporádico da DPVC foram a depressão¹³⁻¹⁹ e apatia^{15-17,19} (**Tabela 2**). A depressão sur-

Tabela 2. Estudos referentes a alterações emocionais na população de DPVC esporádica.

Doença de Pequenos Vasos Cerebrais Esporádica					
Autores e ano	Nº de doentes sintomáticos/não sintomáticos	Alterações emocionais	Instrumentos de Avaliação	Crítérios	Resultados
Brookes et al, 2012	100 doentes DPVC Esporádica	Depressão	<i>Geriatric Depression Scale</i> (GDS-30)	GDS-30 ≤ 10 = sintomatologia "normal" ou sem significado clínico; GDS-30 [11-20] = "depressão ligeira"; GDS-30 ≥ 21 = "depressão severa".	34 (34%) doentes cumpriram os critérios da GDS-30 para depressão
Grool et al, 2012	578 doentes DPVC	Sintomas depressivos	• <i>Patient Health Questionnaire-9</i> (PHQ-9); • <i>Composite International Depression Interview</i> (version 2.1)	Distúrbio depressivo major nos últimos 12 meses - cumprir os critérios do DSM-IV.	PHQ-9: 59% com sintomas compatíveis com depressão major nos últimos 12 meses
Hollocks et al, 2015	118 participantes DPVC	Apatia, depressão	<i>Geriatric Depression Scale</i> (GDS-30)	GDS-30 ≤ 10 = sintomatologia "normal" ou sem significado clínico; GDS-30 [11-20] = "depressão ligeira"; GDS-30 ≥ 21 = "depressão severa".	GDS-Apatia: sem sintomatologia M= 2,7 (1,3) GDS-Depressão: com sintomatologia M = 10,7 (3,1)
Lisiecka-Ford et al, 2018	114 doentes DPVC	Apatia	<i>Geriatric Depression Scale</i> (GDS-30)	GDS-30 ≤ 10 = sintomatologia "normal" ou sem significado clínico; GDS-30 [11-20] = "depressão ligeira"; GDS-30 ≥ 21 = "depressão severa".	Apatia: sem sintomatologia M= 2,9 (1,7)
Lohner et al, 2017	196 doentes DPVC	Apatia e Depressão	<i>Geriatric Depression Scale</i> (GDS)	Apatia e depressão: • GDS-30 ≤ 10 = sintomatologia "normal" ou sem significado clínico; • GDS-30 [11-20] = "depressão ligeira"; • GDS-30 ≥ 21 = "depressão severa".	• 31 (15,8%) doentes apáticos; e • 23 (11,8%) doentes apáticos e com sintomatologia depressiva; e • 2 (1%) com sintomatologia depressiva.
Lopez et al, 1991	Estudo de Caso, 1 doente DPVC Esporádica	Depressão	<i>Hamilton Scale for Depression</i> (HDS)	• Diagnóstico prévio de depressão	HDS=3 (sintomatologia depressiva significativa)
Radhakrishnan et al, 2020	Estudo de Caso, 4 doentes com DPVC Esporádica	Depressão, Apatia		• Observação do comportamento; • Historial clínico; • Exame do Estado Mental.	• 2 doentes com sintomatologia depressiva; • 1 doente apático.

giu entre 1%¹⁷ e 57%¹⁵ dos doentes com DPVC do tipo esporádico, e apatia revelou-se entre 11,8%¹⁷ e 53% (Tabela 2).¹⁵ Para além destas manifestações, Radhakrishnan e colaboradores¹⁹ referem também as alterações da personalidade, ansiedade e impulsividade como manifestações neuropsiquiátricas plausíveis de se encontrarem em doentes com DPVC esporádica.

A apatia e a depressão são aqui, novamente, consideradas como preditores independentes da qualidade de vida.¹⁵ Enquanto a apatia se encontra associada à cognição global, a depressão não foi correlacionada com este fator,¹⁷ podendo existir sem a presença de qualquer alteração cognitiva. Não obstante, um estudo anterior conduzido por Lopez e colaboradores¹⁷ veio sugerir a associação entre a depressão, e um possível quadro demencial em fase inicial na população envelhecida, correlação também já descrita em doentes com CADASIL.²⁶

No que concerne a aspetos imagiológicos, um estudo conduzido por Hollocks e colaboradores¹⁵ vem novamente correlacionar a apatia com a anisotropia fracionada mediana reduzida e alterações na substância branca, nomeadamente micro-alterações estruturais e redução generalizada da sua integridade. No entanto, este mesmo estudo refere que não foi encontrada nenhuma relação significativa entre estes parâmetros de carga de lesões de substância branca e sintomas de depressão. Assim sendo, e segundo os autores, na DPVC a apatia (mas não a depressão) encontra-se associada a danos nas redes cortico-subcorticais associadas à regulação emocional, recompensa e comportamento direcionado a objetivos. Grool e colaboradores¹⁴ refere igualmente uma correlação entre a apatia e anedonia e o volume de lesões de substância branca nas regiões periventriculares e atrofia cortical. O agravamento da carga lesional é descrito por este autor como estando relacionado com um agravamento de anedonia, perda de apetite e lentificação psicomotora. Por fim, a apatia foi ainda inversamente relacionada com a eficiência de conectividade neuronal particularmente na rede de recompensas. Embora as eficiências das 3 redes neuronais (rede de recompensa, rede visual e rede motora) estejam interligadas, a eficiência da rede de recompensa explica a variabilidade nos níveis de apatia – variabilidade essa que não é explicada pelas outras redes, fatores de risco ou marcadores imagiológicos de severidade da DPVC.¹⁶

Com exceção do estudo realizado por Brookes e colaboradores,¹³ nenhum outro artigo avaliou as altera-

ções neuropsiquiátricas presentes nestes dois tipos de DPVC (esporádica e CADASIL) de forma comparativa. Este artigo teve como objetivo o estudo de sintomas depressivos como preditores de qualidade de vida numa amostra composta por doentes com DPVC esporádica (n=100) e doentes com CADASIL (n=40). Recorreu-se à aplicação da *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) na população com CADASIL, e a *Geriatric Depression Scale* (GDS-30) para a população com DPVC esporádica. Foi possível observar que 17 em 40 doentes com CADASIL (40%) cumpriram os critérios da MADRS para depressão ligeira ou moderada, enquanto que 34 em 100 doentes com DPVC esporádica (34%) cumpriram os critérios da GDS-30 para depressão, concluindo-se uma percentagem semelhante de episódios depressivos entre os dois grupos clínicos. Do mesmo estudo é possível ainda extrair que, para ambos os grupos, a sintomatologia depressiva se encontrava associada a uma menor qualidade de vida. As conclusões semelhantes obtidas para ambos os tipos de DPVC sugerem que esta associação é uma característica consistente desta patologia.¹³

Relações entre as alterações neuropsiquiátricas e outras variáveis neuropsicológicas

Conforme um conjunto de publicações científicas,^{13-15,17,20-28} uma das manifestações neuropsicológicas na DPVC, tanto esporádica como CADASIL, consiste no declínio cognitivo. Esta conclusão é também corroborada pelo conjunto de artigos selecionados a integrar a presente revisão de literatura, alguns dos quais estabelecendo um paralelo entre a presença de alterações neuropsiquiátricas e respetivas alterações cognitivas. De um modo geral, as alterações neuropsicológicas mais frequentemente relatadas em doentes com DPVC consistem na afetação das funções executivas e da velocidade de processamento.¹³

Especificamente, no que diz respeito a doentes com CADASIL, Noh e colaboradores²³ concluíram que, tanto os distúrbios neuropsiquiátricos no geral, como o distúrbio emocional depressivo foram associados a declínio cognitivo. Valenti e colaboradores²⁵ descobriram uma diferença significativa entre doentes com sintomatologia depressiva e doentes saudáveis no Teste de Stroop, instrumento que avalia a velocidade de processamento, sendo que os doentes com depressão apresentaram um pior desempenho. Relativamente à apatia, o estudo con-

duzido por Reyes e colaboradores²⁸ revelou que os indivíduos apáticos obtiveram pontuações globais mais baixas no MMSE e MDRS, grau mais elevado de incapacidade e demonstraram-se mais limitados nas atividades de vida diária. Mais tarde, os resultados obtidos por Jouvent e colaboradores²² vieram sugerir a existência de uma possível relação entre a apatia e a velocidade de processamento, disfunção executiva e défice na memória de trabalho na DPVC. No entanto, no estudo conduzido por Le Heron e colaboradores²⁰ não foi encontrada uma correlação entre a apatia e um desempenho significativamente pior em tarefas de funções executivas, apesar de ser revelada uma tendência a apresentar uma pontuação menor na medida global de cognição (ACE-III).

No caso da DPVC esporádica, não foram encontradas correlações significativas entre o desempenho em tarefas de funcionamento executivo e a apatia ou depressão.¹⁴ Esta conclusão é corroborada por Hollocks e colaboradores,¹⁵ onde foi averiguado se as relações entre as alterações na substância branca do cérebro, a apatia e depressão poderiam ser influenciadas por domínios cognitivos específicos, como as funções executivas, memória e velocidade de processamento. As conclusões obtidas sugerem que a correlação entre as alterações na substância branca e a apatia se mantém, independentemente do estado dos domínios cognitivos referidos acima. Deste modo, a apatia parece não ser explicada por possíveis alterações nesses domínios cognitivos. Contudo, um estudo posterior, de Lohner e colaboradores¹⁷ veio contrariar este achado, revelando que a apatia se encontra associada à cognição global – especificamente funcionamento executivo, velocidade de processamento, mas não associada à memória e orientação – e que a depressão não se correlaciona com nenhum destes fatores, podendo estar presente sem a presença de qualquer outra alteração neurocognitiva, como referido anteriormente.

No artigo de Brookes e colaboradores,¹³ que integra amostra das duas variantes de DPVC em análise, o mesmo averigua se a sintomatologia depressiva é decorrente da presença de declínio cognitivo, tendo concluído que a depressão e o resultado no MMSE não se encontram correlacionados, para ambos os tipos de DPVC.

Conclusão

A exploração do conjunto de artigos que compõem a presente revisão integrada da literatura destacou

como alterações neuropsiquiátricas mais prevalentes no CADASIL e na DPVC de tipo esporádico a apatia e a depressão. Esta conclusão sugere a existência de um elevado grau de semelhança entre os perfis neuropsicológicos nos doentes de ambas as variantes da DPVC em estudo. Para além destas manifestações principais, foi possível observar alguns sintomas suplementares, avaliados apenas em alguns estudos, no CADASIL (distúrbios ansiosos, perturbação afetiva bipolar, episódios maníacos, e défice no processamento de informação emocional) e na DPV esporádica (alterações da personalidade, ansiedade e impulsividade). Tendo em consideração a escassez de estudos que avaliem estas manifestações neuropsiquiátricas menos reportadas, acrescido se tratar maioritariamente de relatos de caso (cujo viés para generalização é evidente), não fica claro se, de facto, estas apresentam uma prevalência semelhante à apatia e depressão. O desenvolvimento futuro de estudos que comparem estas duas populações clínicas entre si e com uma amostra controlo, equiparadas para a idade e escolaridade e dirigido a um espectro mais alargado de indicadores de funcionamento emocional estudados, além da apatia e da depressão, seria útil para explorar a sua relevância clínica.

Foi ainda possível explorar a relação entre as alterações neuropsiquiátricas e as alterações neurocognitivas típicas das DPVC. A maioria dos estudos associa a depressão e a apatia à presença de declínio cognitivo em funções específicas como a diminuição da velocidade de processamento e disfunção executiva. Contudo, apesar do conjunto vasto de estudos que conclui que existe, de facto, uma dependência entre os sintomas neuropsiquiátricos e neurocognitivo, outros autores apontam para uma maior independência entre estes sintomas, considerando inclusive que os sintomas neuropsiquiátricos precedem e existem de forma independente as alterações neurocognitivas. O desenvolvimento de um estudo longitudinal, composto por uma bateria compreensiva de avaliação neurocognitiva e emocional, tornar-se-ia útil e vantajoso para compreender, ao longo do tempo, quais são as alterações que surgem primeiro e examinar a associação existente entre ambas.

Relativamente aos achados neuroimagiológicos, também estes foram associados às alterações em análise na presente revisão, e os mesmos descrevem a presença de um conjunto de alterações neuroimagiológicas relacionadas com a presença de alterações neuropsiquiátri-

cas manifestadas em alguns doentes com DPVC, que se alinham com outras descrições sobre alterações neuropsiquiátricas que revelaram alterações nas mesmas áreas subcorticais descritas nestes estudos. Não obstante, seria importante realizar estudos que investigassem a associação das alterações neuroimagiológicas com um espectro mais amplo de manifestações neuropsiquiátricas, permitindo, deste modo, compreender melhor a etiologia e fisiopatogenia dessas mesmas alterações (por ex. através de estudos funcionais de eficiência na conectividade das redes neuronais).

Apesar deste conjunto de conclusões relevantes para o estudo e aprofundamento da clínica associada às DPVC, a presente revisão integrada da literatura apresenta um conjunto de limitações que importa destacar. No que diz respeito às características das amostras, os estudos que integram a revisão são, maioritariamente, compostos por amostras pouco amplas; há uma carência de estudos com amostras grandes e grupos controlo equiparados. Relativamente ao objeto de estudo, existem poucos estudos que comparam ambos os tipos de DPVC – tipo esporádico e genético (CADASIL), havendo ainda um conjunto muito limitado de estudos que abordam as alterações neuropsiquiátricas na DPVC esporádica. Quanto às variáveis em análise, estão em falta estudos que examinem outras manifestações neuropsiquiátricas para além de apatia e depressão, o que não permite concluir se existem, efetivamente outras alterações neuropsiquiátricas prevalentes e distintivas da clínica das DPVC. A metodologia utilizada para avaliar as alterações neuropsiquiátricas nos diversos estudos é também limitada no seu alcance, dado que são aplicados maioritariamente instrumentos de relato próprio, não comparáveis/equiparáveis entre estudos sendo obtida uma avaliação fotográfica do estado de humor do doente, ou ainda a falta de *insight* (anosognosia) do próprio acerca da sintomatologia; podendo esta variabilidade entre estudos influenciar os resultados obtidos. Alguns dos instrumentos de avaliação da apatia consistiam numa seleção de itens de instrumentos de avaliação da depressão, o que não é considerada uma metodologia adequada para a identificação clínica de sintomas apáticos. Neste caso, a administração de um instrumento especificamente validado para medir a apatia, como a Escala de Avaliação da Apatia³¹ poderá ser mais sensível e específico para a identificação da presença de apatia.³²

O presente artigo, considerando o alcance na revi-

são da literatura que permitiu e as respetivas limitações, permite corroborar o facto de as alterações neuropsiquiátricas serem sintomas importantes e centrais na caracterização clínica desta doença e respetivos tipos (esporádico e CADASIL), causando um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes. É, contudo, necessário o desenvolvimento de mais estudos que se orientem para a caracterização das alterações neuropsiquiátricas e a sua interligação com as alterações cognitivas (que vão progredindo com o decorrer da doença) numa perspetiva transversal e longitudinal, e com os respetivos marcadores neuroimagiológicos. A correlação entre estes últimos e as alterações neuropsiquiátricas poderá possibilitar um contributo importante para delinear intervenções precoces destinadas a estes doentes e a estes sintomas incapacitantes. ■

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 ou bolsa.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

References / Referências

1. Gurol ME, Biessels GJ, Polimeni JR. Advanced Neuroimaging to Unravel Mechanisms of Cerebral Small Vessel Diseases. *Stroke*. 2020;51:29-37. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024149.
2. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9:689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
3. Han F, Zhai FF, Wang Q, Zhou LX, Ni J, Yao M, et al. Prevalence and Risk Factors of Cerebral Small Vessel Disease in a Chinese Population-Based Sample. *J Stroke*. 2018;20:239-46. doi: 10.5853/jos.2017.02110.
4. Smith EE, O'Donnell M, Dagenais G, Lear SA, Wielgosz A, Sharma M, et al; PURE Investigators. Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait. *Ann Neurol*. 2015;77:251-61. doi: 10.1002/ana.24320.
5. Stefaniak JD, Su L, Mak E, Sheikh-Bahaei N, Wells K, Ritchie K, Waldman A, Ritchie CW, O'Brien JT. Cerebral small vessel disease in middle age and genetic predisposition to late-onset Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14:253-8. doi: 10.1016/j.jalz.2017.08.017.
6. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke*. 2016;11:6-18. doi: 10.1177/1747493015607485.
7. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amy-

- loid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:124-37. doi: 10.1136/jnnp-2011-301308.
8. André C. CADASIL: pathogenesis, clinical and radiological findings and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68:287-99. doi: 10.1590/s0004-282x2010000200026.
 9. Reyes S, Viswanathan A, Godin O, Dufouil C, Benisty S, Hernandez K, et al. Apathy: a major symptom in CADASIL. *Neurology*. 2009;72:905-10. doi: 10.1212/01.wnl.0000344166.03470.f8.
 10. Desmond DW, Moroney JT, Lynch T, Chan S, Chin SS, Mohr JP. The natural history of CADASIL: a pooled analysis of previously published cases. *Stroke*. 1999;30:1230-3. doi: 10.1161/01.str.30.6.1230.
 11. Jouvent E, Duering M, Chabriat H. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy: Lessons From Neuroimaging. *Stroke*. 2020;51:21-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024152.
 12. Charlton RA, Morris RG, Nitkunan A, Markus HS. The cognitive profiles of CADASIL and sporadic small vessel disease. *Neurology*. 2006;66:1523-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000216270.02610.7e.
 13. Brookes RL, Willis TA, Patel B, Morris RG, Markus HS. Depressive symptoms as a predictor of quality of life in cerebral small vessel disease, acting independently of disability; a study in both sporadic small vessel disease and CADASIL. *Int J Stroke*. 2013;8:510-7. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00763.x.
 14. Grool AM, van der Graaf Y, Mali WP, Witkamp TD, Vincken KL, Geerlings MI; SMART Study Group. Location and progression of cerebral small-vessel disease and atrophy, and depressive symptom profiles: the Second Manifestations of ARterial disease (SMART)-Medea study. *Psychol Med*. 2012;42:359-70. doi: 10.1017/S0033291711001383.
 15. Hollocks MJ, Lawrence AJ, Brookes RL, Barrick TR, Morris RG, Husain M, Markus HS. Differential relationships between apathy and depression with white matter microstructural changes and functional outcomes. *Brain*. 2015;138:3803-15. doi: 10.1093/brain/awv304.
 16. Liseicka-Ford DM, Tozer DJ, Morris RG, Lawrence AJ, Barrick TR, Markus HS. Involvement of the reward network is associated with apathy in cerebral small vessel disease. *J Affect Disord*. 2018;232:116-121. doi: 10.1016/j.jad.2018.02.006.
 17. Lohner V, Brookes RL, Hollocks MJ, Morris RG, Markus HS. Apathy, but not depression, is associated with executive dysfunction in cerebral small vessel disease. *PLoS One*. 2017;12:e0176943. doi: 10.1371/journal.pone.0176943.
 18. Lopez O, Claassen D, Boller F. Alzheimer's disease, cerebral amyloid angiopathy, and dementia of acute onset. *Aging*. 1991;3:171-5. doi: 10.1007/BF03323998.
 19. Radhakrishnan R, Dawith R, Mitchell R, Boston A, Howard P. Neuropsychiatric patterns in cerebral amyloid angiopathy and psychiatric presentations in old age: a short report. *J Geriatr Care Res*. 2020; 7:17-22.
 20. Le Heron C, Manohar S, Plant O, Muhammed K, Griffanti L, Nemeth A, Douaud G, Markus HS, Husain M. Dysfunctional effort-based decision-making underlies apathy in genetic cerebral small vessel disease. *Brain*. 2018;141:3193-210. doi: 10.1093/brain/awy257.
 21. Jouvent E, Reyes S, Mangin JF, Roca P, Perrot M, Thyreau B, Hervé D, Dichgans M, Chabriat H. Apathy is related to cortex morphology in CADASIL. A sulcal-based morphometry study. *Neurology*. 2011;76:1472-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821810a4.
 22. Jouvent E, Reyes S, De Guio F, Chabriat H. Reaction Time is a Marker of Early Cognitive and Behavioral Alterations in Pure Cerebral Small Vessel Disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;47:413-9. doi: 10.3233/JAD-150083.
 23. Noh SM, Chung SJ, Kim KK, Kang DW, Lim YM, Kwon SU, Kim JS. Emotional disturbance in CADASIL: its impact on quality of life and caregiver burden. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37:188-94. doi: 10.1159/000357798.
 24. Park JH, Jeon BH, Lee JS, Newhouse PA, Taylor WD, Boyd BD, et al. CADASIL as a Useful Medical Model and Genetic Form of Vascular Depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017;25:719-27. doi: 10.1016/j.jagp.2017.03.013.
 25. Valenti R, Pescini F, Antonini S, Castellini G, Poggesi A, Bianchi S, et al. Major depression and bipolar disorders in CADASIL: a study using the DSM-IV semi-structured interview. *Acta Neurol Scand*. 2011 ;124:390-5. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01512.x.
 26. Filley CM, Thompson LL, Sze CI, Simon JA, Paskavitz JF, Kleinschmidt-DeMasters BK. White matter dementia in CADASIL. *J Neurol Sci*. 1999;163:163-7. doi: 10.1016/s0022-510x(99)00038-6.
 27. Harris JG, Filley CM. CADASIL: neuropsychological findings in three generations of an affected family. *J Int Neuropsychol Soc*. 2001;7:768-74. doi: 10.1017/s135561770176612x.
 28. Reyes S, Viswanathan A, Godin O, Dufouil C, Benisty S, Hernandez K, et al. Apathy: a major symptom in CADASIL. *Neurology*. 2009;72:905-10. doi: 10.1212/01.wnl.0000344166.03470.f8.
 29. Staniloiu A, Woermann FG, Markowitsch HJ. Impairments in Episodic-Autobiographical Memory and Emotional and Social Information Processing in CADASIL during Mid-Adulthood. *Front Behav Neurosci*. 2014;8:227. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00227.
 30. Park S, Park B, Koh MK, Joo YH. Case report: bipolar disorder as the first manifestation of CADASIL. *BMC Psychiatry*. 2014;14:175. doi: 10.1186/1471-244X-14-175.
 31. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res*. 1991;38:143-62. doi: 10.1016/0165-1781(91)90040-v.
 32. Tenente JA. Apatia na esclerose múltipla. [Dissertação de mestrado]. Coimbra: Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra; 2005.

ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA/SYSTEMATIC REVIEW ARTICLE

Canabinóides no Tratamento da Epilepsia em Idade Pediátrica: Uma Revisão Sistemática**Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy in Pediatric Age: A Systematic Review**Jorge Costa ¹,  Carlos Fontes Ribeiro ²,  Filipe Palavra ³

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

2-Faculdade de Medicina, Laboratório de Farmacologia e Terapêutica Experimental; Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCIBR) / Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

3-Centro de Desenvolvimento da Criança - Neuropediatria, Hospital Pediátrico; Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCIBR); Centro Clínico e Académico de Coimbra / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/RS/210034/2021>**Informações/Informations:**

Artigo de Revisão Sistemática, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 3, julho-setembro 2021. Versão eletrônica em www.sinapse.pt
 Systematic Review Article, published in Sinapse, Volume 21, Number 3, July-September 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:

Criança;
 Canabinóides/uso terapêutico;
 Epilepsia/tratamento farmacológico;
 Epilepsias Mioclónicas/tratamento farmacológico;
 Síndrome de Lennox Gastaut/tratamento farmacológico.

Keywords:

Child;
 Cannabinoids/therapeutic use;
 Epilepsies, Myoclonic/drug therapy;
 Epilepsy/drug therapy;
 Lennox Gastaut Syndrome/drug therapy.

Autor Correspondente /*Corresponding Author:**

Filipe Palavra
 Hospital Pediátrico de Coimbra
 Avenida Dr. Afonso Romão
 3000-602 Coimbra, Portugal
fpalavra@fmed.uc.pt

Recebido / Received: 2021-05-16

Aceite / Accepted: 2021-10-01

Publicado / Published: 2021-10-20

Resumo

Introdução: A epilepsia é uma doença neurológica crónica comum. As terapêuticas atuais permitem controlar as crises na maioria dos doentes, mas existem epilepsias resistentes ao tratamento, considerando-se, neste caso, intervenções alternativas. Os canabinóides têm sido apontados como uma terapêutica com potencial, neste domínio.

Objetivos: Analisar a informação recolhida em estudos clínicos sobre a utilização de canabinóides para tratamento da epilepsia em idade pediátrica.

Métodos: Foi efetuada uma revisão sistemática da literatura utilizando 4 bases de dados distintas: Medline, PubMed, Embase e Cochrane Library. Incluíram-se estudos publicados nos últimos 10 anos (2010-2020), obedecendo aos seguintes critérios: 1) ensaios clínicos, estudos caso-controlo, estudos de coorte e estudos de caso, em que fossem utilizados canabinóides em monoterapia ou tratamento adjuvante; 2) estudos envolvendo a população pediátrica (idade inferior a 18 anos); 3) estudos envolvendo exclusivamente humanos, publicados em língua inglesa ou portuguesa. Utilizaram-se como palavras-chave: "epilepsy"; "cannabinoids"; "children"; "adolescents" e "endocannabinoids". Foi seguida a metodologia PRISMA na avaliação dos estudos selecionados.

Resultados: Após a identificação inicial de 121 referências, foram incluídos nesta revisão 27 estudos. Dos vários fitocannabinóides citados na literatura, apenas o canabidiol (CBD) demonstrou ser eficaz como terapêutica adjuvante ao tratamento com antiepiléticos no controlo das crises em epilepsias refratárias e com efeitos adversos ligeiros e bem tolerados, em idade pediátrica. Em doentes com diagnóstico de síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, sujeitos a tratamento adjuvante com CBD, demonstra-se melhoria da qualidade de vida e redução da frequência de crises. Por esse motivo, o Epidiolex® (solução oral com CBD altamente purificado) está formalmente aprovado para o tratamento de crianças com os referidos diagnósticos.

Conclusão: A evidência científica apenas corrobora a utilização do CBD no tratamento adjuvante das síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, em idade pediátrica. Para além da redução da frequência de crises, o fármaco melhora a qualidade de vida destas crianças.

Abstract

Introduction: Epilepsy is a common chronic neurological disease. Current therapies make it possible to control seizures in most patients, but there are treatment-resistant epilepsies, needing alternative interventions. Cannabinoids have been identified as a potential therapy in this field.

Objectives: To analyse the information collected in clinical studies on the use of cannabinoids for the treatment of epilepsy in pediatric age.

Methods: A systematic literature review was conducted using 4 different databases: Medline, PubMed, Embase and Cochrane Library. Studies published in the last 10 years (2010-2020) were included, obeying the following criteria: 1) clinical trials, case-control, cohort and case studies, in which cannabinoids were used in monotherapy or adjuvant treatment; 2) studies involving the pediatric population (less than 18 years); 3) studies involving exclusively humans, published in English or Portuguese. The following keywords were used: "epilepsy"; "cannabinoids"; "children"; "adolescents" and "endocannabinoids". The PRISMA methodology was followed in the evaluation of the selected studies.

Results: After the initial identification of 121 references, 27 studies were included in this review. Of the various phytocannabinoids cited in the literature, only cannabidiol (CBD) has been shown to be effective as an adjunct therapy to treatment with antiepileptic drugs in controlling seizures in refractory epilepsies and with mild and well-tolerated adverse effects, in pediatric age. In patients diagnosed with Dravet and Lennox-Gastaut syndromes, who are undergoing adjuvant treatment with CBD, there is an improvement in quality of life and reduction in the frequency of seizures. For this reason, Epidiolex® (oral solution with highly purified CBD) is formally approved for the treatment of children with these diagnoses.

Conclusion: Scientific evidence only corroborates the use of CBD in the adjuvant treatment of Dravet and Lennox-Gastaut syndromes, in pediatric age. In addition to reducing the frequency of seizures, the drug improves the quality of life of these children.

Introdução

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais prevalentes a nível mundial. Cerca de 65 milhões de pessoas têm o diagnóstico de epilepsia, sendo que aproximadamente 25% são crianças com idade inferior a 15 anos. A incidência anual de epilepsia em crianças varia entre 33 e 82 em 100 000 indivíduos por ano nos países desenvolvidos. Cerca de um terço dos pacientes com epilepsia padecem de doença resistente à terapêutica.¹⁻⁴ A epilepsia resistente ao tratamento (ERT) pode ser definida como a que resulta de uma falência no alcance da remissão sustentada das crises após terapêutica adequada com pelo menos 2 antiepiléticos.^{2,3}

Para além da morbilidade significativa associada a esta patologia e mortalidade não desprezível entre os pacientes com ERT, a incidência precoce está associada a atrasos cognitivos, motores, comportamentais e do desenvolvi-

mento importantes.¹ Devido ainda ao facto de uma percentagem significativa de doentes não atingirem o controlo das crises através da terapêutica convencional com antiepiléticos e dado também as terapêuticas de segunda linha (como a dieta cetogénica, a estimulação do nervo vago e a cirurgia de epilepsia) estarem associadas a taxas de resposta variáveis, nos últimos anos tem havido uma maior procura de terapêuticas alternativas e desenvolvimento de novos medicamentos que possam ter propriedades antiepiléticas por mecanismos distintos.

Os canabinóides têm-se assumido como uma terapêutica interessante, a este nível, em particular um dos fitocannabinóides mais importantes dos extratos de *Cannabis* e sem propriedades psicoativas – o cannabidiol (CBD). O potencial terapêutico do CBD como fármaco antiepilético tem-se revelado interessante, em doentes com diagnóstico de ERT.⁵ Estudos clínicos em regime

aberto (sem oculação) sugeriram que o CBD tem propriedades anticonvulsivantes num espectro alargado de síndromes epiléticas de diversas etiologias⁶ e estudos mais recentes aleatorizados, controlados e duplamente cegos vieram demonstrar que o CBD, como terapêutica adjuvante na dose de 20 mg/kg/dia, reduziu significativamente a frequência de crises em pacientes com síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut que receberam o tratamento com CBD, como adjuvante.⁷⁻⁹

A planta de *Cannabis* tem aproximadamente 100 fitocannabinóides e, para além do CBD, assume ainda relevância (pela sua abundância) o tetrahydrocannabinol (THC). Nos últimos anos, os estudos têm-se focado mais no potencial terapêutico do CBD, em oposição ao THC, precisamente porque este último tem importante atividade psicoativa e menor atividade antiepilética (existem ainda estudos que referem que, em cérebros epiléticos, o THC pode ter propriedades pró-convulsivantes).^{10,11}

O objetivo desta revisão é analisar a literatura existente sobre a utilização de canabinóides no tratamento da epilepsia em idade pediátrica.

O sistema endocanabinóide

O sistema endocanabinóide é constituído por receptores canabinóides – receptores canabinóides 1 (CB1) e 2 (CB2) –, enzimas de síntese, degradação e transportadores (enzimas do metabolismo). No sistema nervoso central (SNC), o sistema endocanabinóide está implicado num elevado número de processos biológicos, incluindo no desenvolvimento e funcionamento cerebral: influencia a comunicação sináptica, modula a saciedade, ansiedade, aprendizagem e memória, o crescimento e o desenvolvimento.¹²

Os principais receptores canabinóides (CB1 e CB2) são receptores acoplados à família de proteínas G, no entanto diferem na sua distribuição e função no organismo. O receptor CB1 está localizado entre os lípidos das membranas celulares, principalmente em estruturas do SNC (cérebro, tronco cerebral e medula espinhal) e também no sistema nervoso periférico, embora mais escassamente. O receptor CB1 tem um papel regulador na proliferação, diferenciação e migração das células progenitoras neurais, pelo que a ativação deste receptor é importante para a cognição e memória, modulando outras atividades fisiológicas e vias de transdução de sinais. Pelo contrário, o CB2 é maioritariamente expresso nos tecidos periféricos do sistema imunitário (como

o baço e gânglios linfáticos), medula óssea, células B e macrófagos, podendo a sua ativação conduzir a algum tipo de imunossupressão. Também há expressão limitada do CB2 nos neurónios do sistema nervoso central, incluindo no tronco cerebral e hipocampo, onde a sua ativação pode afetar a excitabilidade neuronal. Em conjunto, podem exercer atividade sobre os neurónios indiferenciados, envolvendo-se na regulação, proliferação, manutenção do ciclo celular e diferenciação das células neurais progenitoras. Ambos podem iniciar mecanismos de transdução típicos das proteínas às quais estão ligados, incluindo a inibição da atividade da adenil-ciclase, abertura de canais de potássio, encerramento de canais de cálcio e estimulação de proteínas cinases. No entanto, os receptores CB1 e CB2 são estruturalmente diferentes, havendo apenas 44% de homologia na sua composição.¹²

Os receptores endocanabinóides podem ainda desempenhar um papel relevante em aspetos de natureza mais sistémica, como é o caso da regulação da homeostase da glicose e do sistema cardiovascular. Ambos os receptores CB1 e CB2 influenciam a contractilidade cardíaca, a frequência cardíaca e a pressão sanguínea. A estimulação do CB1 resulta numa diminuição da contractilidade dos cardiomiócitos, enquanto do CB2 aumenta a força de contração das células musculares cardíacas. Este mesmo receptor pode exercer efeitos cardioprotetores contra a lesão provocada pela isquémia e reperfusão subsequente.¹²

Para além da clássica localização dos receptores canabinóides nas membranas plasmáticas, a presença no compartimento intracelular, como no retículo endoplasmático, endossomas, lisossomas, mitocôndrias e no próprio núcleo foi já demonstrada. A presença de receptores canabinóides na membrana mitocondrial tem sido foco de alguma investigação, que permite, assim, ligar este sistema aos processos bioenergéticos celulares. A sinalização por canabinóides no sistema nervoso entérico sugere um papel relevante na modulação da atividade neural entérica, transmissão sináptica, função mitocondrial e estabelece esta mesma via de sinalização como um possível alvo terapêutico na patologia funcional intestinal. Baixos níveis de receptores canabinóides estão também presentes em vários tipos de células hepáticas, incluindo os hepatócitos, células estreladas e células do endotélio vascular, podendo exercer alguma função na acumulação de gordura local.¹²

Também na pele e estruturas com ela relacionadas (fibras nervosas cutâneas, macrófagos, queratinócitos, folículos pilosos, mastócitos, fibroblastos e glândulas sebáceas e sudoríparas) se encontra descrita a presença de recetores canabinóides, sugerindo-se que possam ter atividade anti-inflamatória e anti-tumoral.¹² Estes recetores participam ainda no controlo do metabolismo energético pelas células musculares esqueléticas, na formação de novas células musculares e na regulação do alongamento ósseo. Com a demonstração da presença de recetores endocanabinóides nos sistemas respiratório, urinário e reprodutivo reforça-se também a distribuição verdadeiramente sistémica dos efeitos mediados pelos canabinóides endógenos.¹² A **Fig. 1** resume os locais onde é possível encontrar os recetores CB1 e CB2.

Os dois endocanabinóides melhor caracterizados e estudados são a anandamida e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), funcionando como mediadores parácrinos, isto é, atuando nas células próximas do seu local de síntese, sem entrar na circulação sistémica. A título de exemplo, podem ser formados por leucócitos ou plaquetas circulantes durante um quadro de choque hipovolémico e são capazes de induzir relaxamento vascular que acompanha este fenómeno, através da ativação dos recetores CB1 na superfície das células musculares lisas. Ações parácrinas semelhantes ocorrem no cérebro, onde os endocanabinóides medeiam um mecanismo de sinalização local que permite aos neurónios serem capazes de alterar a despolarização neuronal. Os endocanabinóides produzidos difundem-se retrogradamente, ao longo da sinapse, para regular a libertação de neurotransmissores nos terminais dos axónios circundantes, um processo denominado sinalização retrógrada.¹²

A anandamida foi o primeiro endocanabinóide a ser descoberto e permanece o mais estudado. No entanto, funciona apenas como agonista parcial dos recetores canabinóides. O 2-AG é o endocanabinóide mais prevalente no cérebro e atua como agonista completo dos referidos recetores. Ainda assim, a anandamida acumula a função de agonista completo do recetor transitório dos canais de cationes transitórios, subfamília V, membro I (TRPV1).¹²

O 2-AG tem função de mensageiro retrógrado em múltiplas sinapses cerebrais. Após ativação pós-sináptica, há síntese de novo de 2-AG, sendo de seguida libertado, ativando os recetores CB1 pré-sinápticos, ao mesmo tempo que inibe a libertação de neurotransmissores. Enquanto o 2-AG primariamente transmite um

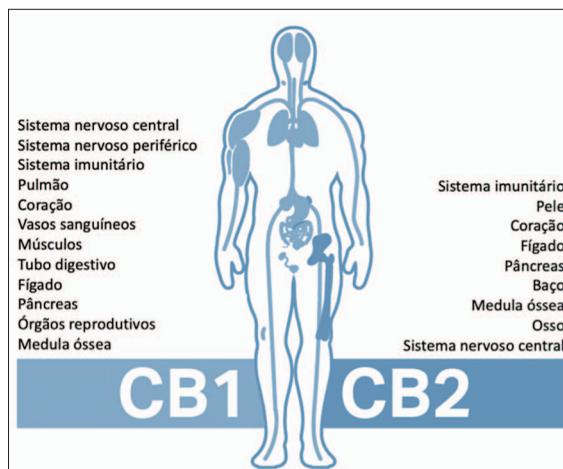


Figura 1. Distribuição dos recetores CB1 e CB2 pelos diferentes órgãos e estruturas (adaptado de <https://wholisticmatters.com>).

sinal rápido, retrogradamente transitório, a anandamida pode funcionar como elemento de sinalização retrógrada lenta ou como agonista do recetor vanilóide. Assim, a ativação persistente do recetor CB1 limita a libertação de neurotransmissores em múltiplas sinapses cerebrais, de onde pode resultar um conjunto diversificado de efeitos fisiológicos (ou patológicos).

As plantas do género *Cannabis* produzem canabinóides farmacologicamente ativos, capazes de se ligar e atuar nos recetores do sistema endocanabinóide. Entre os seus constituintes, os mais abundantes são o CBD e o THC, sendo, por sua vez, também os componentes mais estudados. O CBD funciona essencialmente por antagonismo indireto dos recetores, particularmente da neurotransmissão mediada pela anandamida, enquanto o THC atua principalmente como um agonista parcial desses recetores, sendo responsável por alguns dos efeitos psicoativos reconhecidos a estes compostos.¹³ Para além do seu efeito nos recetores endocanabinóides, o THC liga-se e modula vários recetores em concentrações micromolares incluindo os recetores potenciais transitórios (TRP) TRPA1, TRPV2 e TRPM8, o recetor GPR55, o recetor 5-HT3A, o recetor do peroxissoma proliferador ativado gama (PPAR- γ), os recetores opióides μ e δ , beta-adrenoreceptores e alguns subtipos do recetor para o cálcio, o sódio e o potássio. Esta é a informação que subjaz ao racional que justifica a utilização destes compostos no tratamento da ERT, também em idade pediátrica.^{12,13}

Métodos

Foi efetuada uma revisão sistemática da literatura sobre a utilização de canabinóides como tratamento farmacológico de crianças e adolescentes (idade inferior a 18 anos) com diagnóstico de epilepsia. A pesquisa foi conduzida de acordo com as recomendações da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement*. As bases de dados Medline, PubMed, Embase e Cochrane Library foram utilizadas para pesquisa de estudos publicados entre 2010 e 2020, em inglês ou português, utilizando-se os seguintes termos e palavras-chave: “cannabinoids”; “endocannabinoids”; “epilepsy”; “children”; “adolescents”. Foram aplicados os filtros relativos a ensaios clínicos (incluindo aleatorizados e controlados), estudos caso-controlo, estudos de coorte e estudos de caso, em que fossem utilizados canabinóides em monoterapia ou tratamento adjuvante e em que o texto integral estivesse disponível para consulta.

Após a identificação das referências bibliográficas, as mesmas foram transcritas para um documento único, onde se procedeu à eliminação dos títulos repetidos. Procedeu-se, de seguida, à leitura dos títulos, eliminando-se os que não faziam referência à pesquisa de interesse. Dos artigos remanescentes, foi feita a leitura do resumo, identificando os que obedeciam aos critérios de inclusão na revisão. Finalmente, após a aplicação deste critério, foi feita a leitura integral dos trabalhos remanescentes, que dão corpo a esta revisão sistemática, por dois investigadores, de forma independente. De cada um dos estudos assim identificados extraiu-se a informação relacionada com as características demográficas e clínicas da amostra, as variáveis relativas à eficácia e segurança dos canabinóides em cada um dos contextos avaliados e refletiu-se sobre potenciais fontes de enviesamento.

Resultados

A **Fig. 2** representa o fluxograma com o circuito dos estudos que foram incluídos na revisão sistemática.

A pesquisa nas bases de dados acima mencionadas devolveu 121 (n=121) referências bibliográficas (Medline, PubMed, Embase e Cochrane Library). Foram removidas 7 entradas, devido ao facto de se encontrarem em duplicado (n=114). Posteriormente, por se tratar de artigos de revisão (sistemática ou narrativa), comentários do autor, artigos de perspectiva e resumos de comunicações, foram excluídas 38 entradas, ficando

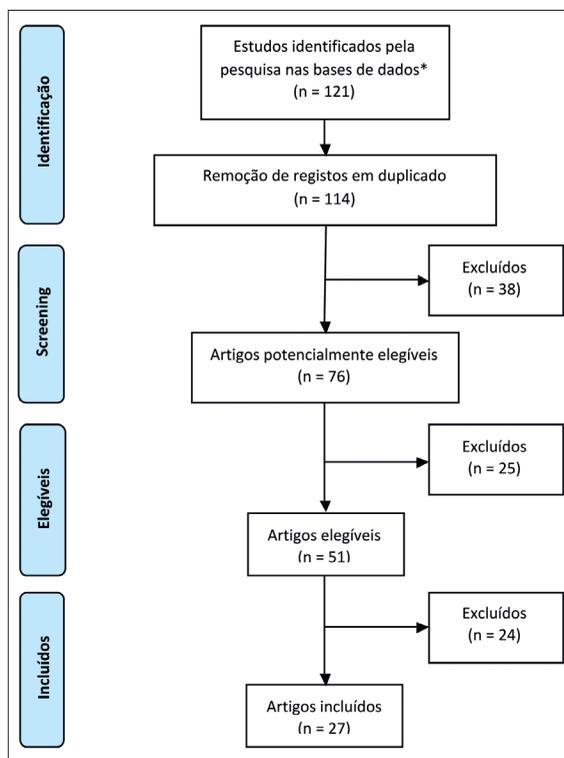


Figura 2. Diagrama de fluxo PRISMA.

*Bases de dados consultadas: Medline, PubMed, Embase e Cochrane Library.

em 76 o número de estudos potencialmente elegíveis para a revisão sistemática. Após leitura do título, foram excluídos 25 trabalhos, não preenchendo os critérios de inclusão. Já depois da leitura do resumo, foram adicionalmente excluídos 24 trabalhos, fundamentalmente por não versarem a utilização de canabinóides em humanos, particularmente em idade pediátrica. Após este processo de seleção, identificaram-se 27 artigos que constituíram a base desta revisão sistemática. A **Tabela 1** apresenta um resumo da informação recolhida nos estudos que avaliaram a eficácia e a segurança destes fármacos, organizados por ano de publicação.

Nos estudos aleatorizados e controlados analisados foram incluídos, no total, 550 doentes. Estes estudos foram realizados sobretudo em indivíduos com encefalopatias epiléticas graves e resistentes ao tratamento, nomeadamente síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut. Os doentes incluídos nestes estudos estavam a receber entre 1 a 6 (média de 3) fármacos antiepiléticos em concomitância (incluindo clobazam e ácido valpróico/valproato de sódio), mantendo, ainda assim, crises epiléticas frequentes. Estes estudos de-

Tabela 1. Resumo dos estudos incluídos e que avaliaram o binómio eficácia/segurança dos canabinóides no tratamento de epilepsias de início em idade pediátrica.

Autores	Amostra	Diagnóstico clínico	Desenho de estudo	Idades	Fármaco	Objetivo	Resultados
Porter BE, et al ¹⁰	N=19	Síndromes de Lennox-Gastaut, Doose e Dravet; epilepsia idiopática (sem outra especificação)	Questionário aos pais, retrospectivo	2-16 anos	Extrato de Cannabis enriquecido com CBD	Redução da frequência de crises	Em 16 casos (84%), os pais reportaram uma diminuição da frequência de crises; destes, em 2 casos (11%) reportou-se a ausência de crises sob CBD, em 8 (42%) uma redução superior a 80% e em 6 (32%) uma redução de 25%-60% da frequência mensal de crises
Hussain SA, et al ¹⁴	N=117 pais	Epilepsia fármaco-resistente em crianças, incluindo espasmos infantis e síndrome de Lennox-Gastaut	Questionário online	Média de 6 anos, ao início do tratamento	CBD oral (dose mediana de 4,3 mg/kg/dia)	Redução da frequência de crises	85% dos pais referiram uma redução na frequência de crises; 14% reportaram ausência de crises sob terapêutica; o tempo mediano de exposição foi de 6,8 meses
Press CA, et al ¹⁵	N=75	Síndromes de Dravet, Lennox-Gastaut e Doose	Relatos de pais	30 dias - 18 anos	Extratos orais de Cannabis	Redução da frequência de crises e tolerabilidade	57% reportaram uma redução na frequência de crises e 33% uma diminuição de ≥50% na frequência mensal de crises; como efeitos adversos, 13% referiram aumento da frequência de crises e 12% sonolência/fadiga
Saade D, et al ¹⁶	N=1	Epilepsia maligna com crises parciais migratórias da infância	Relato de caso	10 meses	CBD, na dose de 25 mg/kg/dia	Redução da frequência de crises	Melhoria do estado geral e desenvolvimento, com redução da frequência de crises de 10-20 por dia para 5 por semana, tendo havido 9 dias sem crises, em 6 meses de acompanhamento clínico
Tzadok M, et al ⁵	N=74	Epilepsias refratárias a tratamento com mais de 7 antiépilepticos	Sem ocultação, retrospectivo e multicêntrico	1-18 anos	Extratos orais de Cannabis enriquecidos com CBD (1-20 mg/kg/dia)	Redução da frequência de crises	Em 89% dos casos houve redução da frequência de crises: 18% reportaram uma redução de 75%-100%; 34% uma redução de 50%-75%; 12% uma redução de 25%-50%; e 25% uma redução <25% na frequência mensal de crises; em 7% dos casos houve agravamento da frequência de crises, levando à descontinuação do tratamento
Devinsky O, et al ⁶	N=214	Síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut	Sem ocultação	1-30 anos	CBD, até uma dose máxima de 50 mg/kg/dia	Análise de eficácia (redução na frequência mensal de crises convulsivas) e segurança	Redução mediana de 36,5% na frequência mensal de crises convulsivas; os efeitos adversos mais frequentes foram sonolência (25%), anorexia (19%) e diarreia (19%)
Devinsky O, et al ⁸	N=120	Síndrome de Dravet	Aleatorizado e controlado com placebo	2-18 anos	CBD, 20 mg/kg/dia	Redução da frequência mensal de crises	Redução mediana de 22,8% na frequência mensal de crises convulsivas, em comparação com placebo; 43% dos doentes que receberam CBD tiveram uma redução igual ou superior a 50% na frequência mensal de crises (vs 27% com placebo)
Gofshteyn JS, et al ¹⁷	N=7	FIRES (síndrome epilética relacionada com infeção febril)	Sem ocultação	Média de 7 anos	CBD (dose máxima de 25 mg/kg/dia)	Redução da frequência de crises	Redução média de 90,94% na frequência de crises 4 semanas após a introdução do CBD; redução média de 71,8% da frequência de crises às 48 semanas de tratamento com CBD
Kaplan EH, et al ¹⁸	N=5	Síndrome de Sturge-Weber	Sem ocultação	2-19 anos	CBD, na dose máxima de 25 mg/kg/dia	Redução da frequência de crises, tolerabilidade e qualidade de vida	2 indivíduos foram retirados do estudo por falta de eficácia; nos restantes 3, registou-se uma redução na frequência mensal de crises à semana 14 de tratamento de 10%, 83% e 90%, respetivamente, todos reportando melhoria na qualidade de vida; os efeitos adversos mais frequentes foram o aumento transitório do número de crises e alterações do comportamento
Devinsky O, et al ⁹	N=225	Síndrome de Lennox-Gastaut	Aleatorizado e controlado com placebo	2-55 anos	CBD, 10 ou 20 mg/kg/dia	Redução da frequência de crises atónicas durante o período de tratamento	Redução de 41,9% na frequência de crises atónicas para a dose de 20 mg/kg/dia; redução de 37,2% para a dose de 10 mg/kg/dia; redução de 17,2% para o placebo (diferenças estatisticamente significativas para ambas as doses vs placebo)
Hausman-Kedem M, et al ¹¹	N=57	Epilepsia refratárias	Observacional	1-20 anos	Óleo de Cannabis oral (ratio CBD/THC de 20:1)	Redução na frequência mensal de crises	56% dos doentes tiveram uma redução de ≥50% na frequência mensal de crises; crianças com menos de 10 anos experimentaram uma melhor resposta ao tratamento; foram reportados efeitos adversos em 46% dos doentes
Thiele EA, et al ¹⁹	N=171	Síndrome de Lennox-Gastaut	Aleatorizado e controlado com placebo	2-55 anos	CBD, 20 mg/kg	Redução da frequência mensal média de crises atónicas	No grupo a receber CBD, diminuição de 43,9% na frequência média de crises atónicas mensais (vs 21,8% no grupo placebo)

CBD, canabidiol; FIRES, síndrome epilética relacionada com infeção febril; THC, tetrahydrocannabinol. A disposição dos estudos na tabela obedece a uma ordem crescente, no tocante ao ano de publicação, de 2013 a 2020.

Tabela 1. Resumo dos estudos incluídos e que avaliaram o binómio eficácia/segurança dos canabinóides no tratamento de epilepsias de início em idade pediátrica. (continuação)

Autores	Amostra	Diagnóstico clínico	Desenho de estudo	Idades	Fármaco	Objetivo	Resultados
Szaflarski JP, et al ²⁰	N=70 crianças; N=62 adultos	Epilepsias fármaco-resistentes	Sem ocultação	Crianças: idade média de 10,1 anos à data da inclusão	CBD, máximo de 50 mg/kg/dia	Análise da segurança, efeitos adversos frequência e gravidade das crises	Para doses de CBD entre 20 e 30 mg/kg/dia, registou-se uma redução de 63,6% na frequência mensal de crises, à semana 12 do estudo (dados combinados para crianças e adultos). Para a população pediátrica, exclusivamente, essa redução foi de 66,5% à semana 12. Às 48 semanas de seguimento, os resultados foram relativamente semelhantes.
Devinsky O, et al ²¹	N=34	Síndrome de Dravet	Aleatorizado e controlado com placebo	4-10 anos	CBD, nas doses de 5, 10 ou 20 mg/kg/dia	Farmacocinética da solução oral de CBD e respetiva segurança	Exposição ao CBD e seus metabolitos aumentam proporcionalmente com a dose; observou-se interação com o clobazam; os efeitos adversos mais frequentes foram febre, sonolência e anorexia
Reithmeier D, et al ²²	N=28	Crianças com epilepsias fármaco-resistentes	Protocolo de um estudo em regime aberto, sem ocultação	1-10 anos	Extrato de óleo de Cannabis sativa enriquecido com CBD	Análise de eficácia e segurança	Inexistentes (a publicação diz respeito apenas à apresentação do protocolo do estudo)
Neubauer D, et al ²³	N=66	Epilepsias fármaco-resistentes com início na infância	Observacional	Mediana de 8 anos, à inclusão no estudo	CBD, na dose de 8 mg/kg/dia	Redução da frequência de crises	Em 48,5% houve uma redução \geq 50% na frequência mensal de crises; 21,2% dos doentes ficaram livres de crises; 22,7% não responderam ao tratamento
Laux LC, et al ²⁴	N=607	Síndromes de Lennox-Gastaut e Dravet	Sem ocultação	1,7-51 anos	CBD	Eficácia e tolerabilidade de CBD solução oral; redução do número médio de crises mensais	Às 12 semanas de tratamento, 20% dos indivíduos abandonaram o estudo por falta de eficácia e 44% reduziram o número de crises em 50% ou mais; desses, considerados respondedores, às 96 semanas, 53%, 23% e 6% tiveram uma redução de \geq 50%, \geq 75% e 100%, respetivamente. Sonolência (30%) e diarreia (24%) foram os principais efeitos adversos
Thiele E, et al ²⁵	N=366	Síndrome de Lennox-Gastaut	Extensão em regime aberto (sem ocultação) dos ensaios aleatorizados e controlados conduzidos previamente	2-55 anos	CBD, máximo de 30 mg/kg/dia	Eficácia e segurança de CBD a longo termo	Redução média de 48%-60% na frequência mensal de crises atónicas, às 48 semanas de tratamento; redução média de 48%-57% na frequência mensal de qualquer tipo de crise, às 48 semanas de tratamento; 88% dos doentes e cuidadores reportaram melhorias nas escalas utilizadas; os efeitos adversos mais frequentes foram diarreia (26,8%) e sonolência (23,5%)
Devinsky O, et al ²⁶	N=264	Síndrome de Dravet	Extensão em regime aberto (sem ocultação) dos ensaios aleatorizados e controlados conduzidos previamente	Média de 9,8 anos à entrada no estudo	CBD, dose média de 21,2 mg/kg/dia	Eficácia e segurança de CBD a longo termo	44% de redução na frequência mensal de crises convulsivas às 48 semanas; 51% de redução na frequência mensal de todo o tipo de crises às 48 semanas; 85% dos doentes e cuidadores reportaram melhorias nas escalas utilizadas; os efeitos adversos mais frequentes foram diarreia (34,5%) e febre (27,3%)
Knupp KG, et al ²⁷	N=21	Encefalopatias epiléticas, epilepsia generalizada idiopática e epilepsia focal	Observacional e prospetivo	Mediana de 10,3 anos (mínimo de 1 mês; máximo de 21 anos)	Extratos orais de Cannabis	Redução da frequência de crises	24% tiveram uma redução de 50% ou mais na frequência de crises às 8 semanas de tratamento, em comparação com a frequência basal
Mitelpunkt A, et al ¹	N=16	Epilepsias fármaco-resistentes, com falência a pelo menos 4 fármacos	Sem ocultação	Média de 9,1 anos	PTL-101 (formulação oral de CBD altamente purificado), dose máxima de 25 mg/kg	Redução da frequência mensal de crises	56% dos doentes diminuíram pelo menos 50% a frequência mensal de crises
Poisson K, et al ²⁸	N=3	Epilepsia da infância com crises focais migratórias associadas a mutação do gene <i>KCNT1</i>	Sem ocultação	Média de 27 meses, ao diagnóstico	CBD, 25-30 mg/kg/dia	Redução da frequência de crises	Em dois doentes registou-se um aumento de crises (+13% e +20%) e num terceiro doente não houve alterações às 12 semanas de tratamento, comparando com a <i>baseline</i> . Para doses de 25 mg/kg/dia e após 16 semanas de tratamento, 1 doente registou uma redução de 12% na frequência mensal de crises.

CBD, canabidiol; FIRES, síndrome epilética relacionada com infeção febril; THC, tetrahidrocannabinol. A disposição dos estudos na tabela obedece a uma ordem crescente, no tocante ao ano de publicação, de 2013 a 2020.

monstraram a eficácia do CBD, em associação aos fármacos já em uso (e não em monoterapia) na redução da frequência de crises, particularmente tendo como objetivo primário a redução em pelo menos 50% na frequência mensal desses mesmos eventos paroxísticos. Demonstrou-se uma maior eficácia do CBD em doses de, pelo menos, 20 mg/kg/dia, sendo o benefício atribuível a esta dose rapidamente observado, nas primeiras 4 semanas de tratamento.^{8,9,19,21} Num estudo de farmacocinética conduzido por Wheless et al, verificou-se que o CBD atinge concentrações plasmáticas estáveis em 2-6 dias, com administração duas vezes ao dia, sendo genericamente bem tolerado.²⁹ Ainda assim, foi possível observar que o tratamento com CBD se associou à deteção de mais efeitos adversos (em comparação com o grupo tratado com placebo), particularmente sonolência (agravada pela utilização simultânea de clobazam, ainda que sem rebote no controlo das crises³⁰), diminuição do apetite, fadiga, diarreia e elevação da atividade sérica de enzimas hepatocitárias (particularmente quando utilizado o CBD em associação ao ácido valpróico). Não obstante, estes efeitos adversos foram graduados como ligeiros a moderados, resolvendo-se durante o período de seguimento, nos vários estudos.^{11,15,19,20,21,24,25,27,29} Gaston e colaboradores conduziram um trabalho que permitiu verificar que doses crescentes de CBD levam a aumentos das concentrações plasmáticas de topiramato, rufinamida e de N-desmetilclobazam (o principal metabolito ativo do clobazam), variando em sentido oposto as concentrações de clobazam.³¹

Nos vários estudos incluídos na revisão foi ainda possível validar o benefício associado à utilização do CBD em concomitância com outros fármacos antiepiléticos na melhoria de algumas métricas relacionadas com a qualidade de vida dos doentes e da família.^{10,15,32,33} Ainda que tenham sido utilizados diferentes instrumentos e diferentes metodologias para as recolher, destacam-se as melhorias observadas na *Caregiver Global Impression of Change*, na escala de sonolência de Epworth, no *Childhood Epilepsy Questionnaire* e na escala de comportamento adaptativo de Vineland. O perfil socioeconómico dos doentes tratados com CBD foi estudado por Szafarski et al, tendo-se concluído que idade mais avançada e rendimentos mais baixos associam-se a pior qualidade de vida nos doentes tratados, apesar da disponibilização gratuita do medicamento.³²

Discussão

O tratamento da epilepsia em idade pediátrica pode revelar-se um verdadeiro desafio clínico, particularmente se considerados os casos de entidades fármaco-resistentes (independentemente da classificação etiológica). A possibilidade de utilização de canabinóides na abordagem terapêutica destas situações tem proporcionado um debate interessante, que tem extravasado para a opinião pública. No entanto, a evidência recolhida permite apenas uma afirmação cientificamente válida: somente o benefício associado à utilização do CBD (e não de outros canabinóides) se encontra comprovado no tratamento de epilepsias em idade pediátrica, nomeadamente de casos de síndrome de Dravet ou síndrome de Lennox-Gastaut, como adjuvante (nunca em monoterapia), em doses próximas de 20 mg/kg/dia. Todas as (eventuais) utilizações clínicas adicionais não têm suporte bibliográfico, pelo que não podem, à luz do conhecimento atual, ser recomendadas.¹³

Os estudos com maior controlo experimental, tanto relativamente ao canabinóide usado como à respetiva dose, demonstram que o fármaco é genericamente bem tolerado e eficaz, nas síndromes epiléticas supracitadas. Adicionalmente, nesse mesmo contexto clínico, a eficácia do CBD no controlo das crises pode ser potenciada pela utilização de outros antiepiléticos, assumindo especial relevo o clobazam (que também é de metabolização hepática, requerendo-se mais estudos para que se possa melhor compreender a relação entre estes dois fármacos e a sinergia que poderão proporcionar, em termos clínicos).

Os estudos não aleatorizados ou controlados que foram revistos não permitem, pelas suas características, aprofundar os dados de eficácia documentados pelos ensaios clínicos, mas poderão ser importantes para compreender o impacto que a utilização dos canabinóides pode ter em algumas métricas de qualidade de vida (da criança epilética e da própria família). A sua leitura, contudo, permite a identificação de algumas fontes de enviesamento. Desde logo, existe um viés de seleção e participação nestes estudos em regime aberto (sem ocultação), sendo que o autopreenchimento dos instrumentos de medida tende a incrementar a magnitude dos efeitos benéficos e a minimizar os eventuais efeitos adversos que tenham surgido. Os casos com melhor resposta ao tratamento tendem a manter-se mais tempo no protocolo de seguimento, o que poderá amplificar o potencial benefício clínico associado. Para além disso,

parece existir um importante viés de etnia na população incluída nos vários estudos, pois praticamente todos os casos se referem a crianças de raça caucasiana, não sendo automaticamente generalizável para outras populações o eventual benefício clínico encontrado. Finalmente, não é possível avaliar a magnitude do efeito placebo nestes estudos, pois a grande maioria não é controlada dessa forma. Sabemos, contudo, que é absolutamente expectável que ele exista, tanto mais que o produto em investigação é mediático e não consensual, podendo não haver isenção suficiente de quem avalia o seu efeito, particularmente em métricas pouco tangíveis e subjetivas.

Um último aspeto que merece comentário diz respeito à utilização de formulações artesanais de *Cannabis* em alguns dos estudos (extratos orais). Tal introduz uma variabilidade indesejável na avaliação do efeito terapêutico, pois a composição em fitocannabinóides é também muito variável na própria planta, não sendo possível atribuir a um determinado composto um efeito biológico preciso, nem saber a que doses foram as crianças submetidas, para avaliar os eventuais efeitos adversos que possam surgir.

É, assim, evidente que o CBD se poderá tornar um instrumento terapêutico interessante, a curto prazo, no tratamento de crianças com diagnóstico de Síndrome de Dravet ou Síndrome de Lennox-Gastaut. Todavia, serão necessários vários estudos para poder alargar (ou não) o leque de epilepsias que poderão ser tributárias desta estratégia terapêutica, no futuro. Tal só será possível se forem considerados todos os aspetos do método científico que permitem a obtenção de dados robustos e de qualidade, com isenção e objetividade.

Conclusão

São poucos os ensaios clínicos aleatorizados e controlados que permitem fazer uma avaliação cuidada do benefício dos canabinóides no tratamento de crianças com epilepsia. Todavia, existe evidência que suporta a utilização do CBD no tratamento de duas síndromes epiléticas específicas (a de Dravet e a de Lennox-Gastaut), na infância. Mais estudos serão necessários para se poder eventualmente alargar a possibilidade de utilização destas substâncias no tratamento de outras condições clínicas. Até ao cabal esclarecimento da dimensão do binómio benefício/risco dos canabinóides nestas ou em qualquer outra indicação, a prescrição médica deve apenas pautar-se pela evidência científica existente. ■

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Ethical Disclosures

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

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

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

References / Referências

- Mitelpunkt A, Kramer U, Hausman Kedem M, Zilbershot Fink E, Orbach R, Chernuha V, et al. The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study. *Epilepsy Behav.* 2019;98:233-7. doi:10.1016/j.yebeh.2019.07.007
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55:475-82. doi:10.1111/epi.12550
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58:512-21. doi:10.1111/epi.13709
- Sokka A, Olsen P, Kirjavainen J, Harju M, Keski-Nisula L, Räisänen S, et al. Etiology, syndrome diagnosis, and cognition in childhood-onset epilepsy: A population-based study. *Epilepsia Open.* 2017;2:76-83. doi:10.1002/epi4.12036
- Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure.* 2016;35:41-4. doi:10.1016/j.seizure.2016.01.004
- Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.* 2016;15:270-8. doi:10.1016/S1474-4422(15)00379-8
- Laux LC, Bebin EM, Checketts D, Flamini JR, Moretz K, Diamond MP, et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Res.* 2019;154:13-20. doi:10.1016/j.epilepsyres.2019.03.015
- Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376:2011-20. doi:10.1056/nejmoa1611618
- Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378:1888-97. doi:10.1056/NEJMoa1714631
- Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;29:574-77. doi:10.1016/j.yebeh.2013.08.037
- Hausman-Kedem M, Menascu S, Kramer U. Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents – An observational, longitudinal study. *Brain Dev.* 2018;40:544-51. doi:10.1016/j.braindev.2018.03.013
- de Fonseca FR, del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cipitelli A, Navarro M. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol.* 2005;40:2-14.
- Wong SS, Wilens TE. 6.54 Medical uses of cannabinoids in

- children and adolescents: a systematic review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56:S295. doi:10.1016/j.jaac.2017.09.399
14. Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, Weng J, Cheng E, Lay J, et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav*. 2015;47:138-41. doi:10.1016/j.yebeh.2015.04.009
 15. Press CA, Knupp KG, Chapman KE. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;45:49-52. doi:10.1016/j.yebeh.2015.02.043
 16. Saade D, Joshi C. Pure Cannabidiol in the Treatment of Malignant Migrating Partial Seizures in Infancy: A Case Report. *Pediatr Neurol*. 2015;52:544-7. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.02.008
 17. Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, Bluvstein J, Charuta J, Ciliberto MA, et al. Cannabidiol as a potential treatment for febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in the acute and chronic phases. *J Child Neurol*. 2017;32:35-40. doi:10.1177/0883073816669450
 18. Kaplan EH, Offermann EA, Sievers JW, Comi AM. Cannabidiol Treatment for Refractory Seizures in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2017;71:18-23.e2. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.02.009
 19. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWP-CARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391:1085-96. doi:10.1016/S0140-6736(18)30136-3
 20. Szaflarski JP, Bebin EM, Cutter G, DeWolfe J, Dure LS, Gaston TE, et al. Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study. *Epilepsy Behav*. 2018;87:131-6. doi:10.1016/j.yebeh.2018.07.020
 21. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018;90:e1204-11. doi:10.1212/WNL.0000000000005254
 22. Reithmeier D, Tang-Wai R, Seifert B, Lyon AW, Alcorn J, Acton B, et al. The protocol for the Cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy (CARE-E) study: A phase 1 dosage escalation study. *BMC Pediatr*. 2018;18:1-9. doi:10.1186/s12887-018-1191-y
 23. Neubauer D, Perkovi Benedik M, Osredkar D. Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia. *Epilepsy Behav*. 2018;81:79-85. doi:10.1016/j.yebeh.2018.02.009
 24. Laux LC, Bebin EM, Checketts D, Chez M, Flamini R, Marsh ED, et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: expanded access program results. *Epilepsy Res*. 2019;154:13-20. doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015
 25. Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Halford JJ, Gunning B, Devinsky O, et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2019;60:419-28. doi: 10.1111/epi.14670.
 26. Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2019;60:294-302. doi:10.1111/epi.14628
 27. Knupp KG, Rice JD, Helmkamp LJ, Galinkin J, Sempio C, Jost K, et al. Prospective evaluation of oral cannabis extracts in children with epilepsy. *Seizure*. 2019;72:23-27. doi:10.1016/j.seizure.2019.09.007
 28. Poisson K, Wong M, Lee C, Cilio MR. Response to cannabidiol in epilepsy of infancy with migrating focal seizures associated with KCNT1 mutations: An open-label, prospective, interventional study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;25:77-81. doi:10.1016/j.ejpn.2019.12.024
 29. Wheless JW, Dlugos D, Miller I, Oh DA, Parikh N, Phillips S, et al. Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy. *CNS Drugs*. 2019;33:593-604. doi:10.1007/s40263-019-00624-4
 30. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Ampah SB, Liu Y, Grayson LP, et al. Drug-drug interactions with cannabidiol (CBD) appear to have no effect on treatment response in an open-label Expanded Access Program. *Epilepsy Behav*. 2019;98:201-6. doi:10.1016/j.yebeh.2019.07.008
 31. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2017;58:1586-92. doi:10.1111/epi.13852
 32. Szaflarski M, Hansen B, Bebin EM, Szaflarski JP. Social correlates of health status, quality of life, and mood states in patients treated with cannabidiol for epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017;70:364-9. doi:10.1016/j.yebeh.2016.12.033
 33. Treat L, Chapman KE, Colborn KL, Knupp KG. Duration of use of oral cannabis extract in a cohort of pediatric epilepsy patients. *Epilepsia*. 2017;58:123-7. doi:10.1111/epi.13617

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

A Rare Case of Low Back Pain

Um Caso Raro de Dor Lombar

ID Tiago J Costa ^{1,*}, Maria Leonor Silva ¹, Luís Carlos Rocha ¹, Fábio José Murteira ¹, Maria Inês Rato ¹, Luís Miguel Afonso ¹
1-Serviço de Medicina Interna / Centro hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/210015/2021>

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 3, julho-setembro 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Case Report, published in Sinapse, Volume 21, Number 3, July-September 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:

Epidural Abscess/
complications;
Low Back Pain/etiology.

Palavras-chave:

Abscesso Epidural/
complicações;
Dor Lombar/etiologia.

Autor Correspondente /*Corresponding Author:**

Tiago Costa
Rua Lima Júnior, n.º 73,
3.º esquerdo
4200-368, Porto, Portugal
tiagojgcc@gmail.com

Recebido / Received: 2021-03-16

Aceite / Accepted: 2021-08-11

Publicado / Published: 2021-10-20

Abstract

Epidural abscesses are rare but potentially severe suppurative infections of the central nervous system and can cause damage to structures such as the brain or spinal cord, leading to permanent complications or even death. Two distinct varieties of epidural abscess occur spinal epidural abscess and intracranial epidural abscess. We report a case of spinal epidural abscess that, on several occasions, was confused with other causes of low back pain, which, consequently, motivated several admissions to the emergency department.

Resumo

Abcessos epidurais são infeções supurativas raras mas potencialmente graves do sistema nervoso central, podendo causar compressão de estruturas como o cérebro ou medula espinhal levando a complicações permanentes, ou mesmo à morte.

Existem duas entidades distintas de abcessos epidurais: abcessos epidurais espinais e abcessos epidurais intracranianos. Nós reportamos um caso de abcessos epidurais espinais que, por várias vezes, foi confundida com causas mais comuns de dor lombar o que, conseqüentemente, motivou várias admissões no serviço de urgência.

Introduction

Epidural abscesses are rare but potentially severe suppurative infections of the central nervous system and can cause damage to structures such as the brain or spinal cord, leading to permanent complications or even death. Two distinct varieties of epidural abscess occur, spinal epidural abscess (SEA) and intracranial epidural abscess (IEA). We report a case of SEA that, on several occasions, was confused with other causes of low back pain, which, consequently, motivated several admissions to the emergency department.

This case describes an extensive SEA that was misdiagnosed on two occasions, which led to 15 days until an accurate diagnosis was made. The symptoms are non-specific and, for this reason, we should always be suspicious of this entity when faced with a clinic for fever and low back pain.

Though the diagnosis was late and the patient developed signs and symptoms of advanced disease, she evolved well, and completely recovered all deficits.

Case Report

A 54-year-old white female, obese (body mass index 32.6), and diabetic non-insulin-dependent, presented three times to the emergency department (ED) for low back pain.

On the first visit, she complained of mechanical low back pain radiating to the lower limbs, constant, with no relief or worsening factors.

Radiography was performed showing some degenerative changes, and an osteoarticular etiology was assumed. Therefore, the patient was discharged with analgesia.

Ten days later, the patient developed a fever (38.2°C) and the low back pain remained, which motivated a second visit to the emergency department.

A complementary study was carried out which showed leukocytosis (11.360/uL) with neutrophilia (91%), leukocyturia (233/field), nitrituria, and elevated C protein reactive (CRP) (34 mg/dL). The clinic and laboratory findings were interpreted as pyelonephritis and the patient was discharged medicated with cefuroxime.

On the fourth day after the second visit, the patient was still feverish, with low back pain, and started to notice a loss of muscle strength on the left side. She also reported two cutaneous abscesses, one of about 5 cm on the scalp and a smaller one of about 2 cm, on the left side of the neck. She also referred that one bigger abscess of about 10 cm, on the scalp, had drained spontaneously and in large quantities, one week ago.

At the ED, she was hemodynamically stable and feverish (38°C). The neurological exam showed a left hemiparesis grade 4, neck stiffness, and positive Kernig and Brudzinski signs. There were no changes in the assessment of sensitivities, the osteotendinous reflexes had a normal rapid response, and muscle tone was normal. The presence of the abscess in the scalp and neck was observed, with no other abnormal findings.

The complete blood count showed leukocytosis (19.121/uL) with 90% neutrophils, and an increased CRP (34 mg/dL).

A cranial, cervical, and lumbosacral computed tomography (CT) scan, without contrast, was performed. While the cranial CT was normal, the cervical CT showed an apparent epidural hypodense collection between C2-C4 and on lumbar CT, changes of an inflammatory nature / infectious process were observed, images that needed better clarification by magnetic resonance imaging (MRI).

At this point, the main diagnostic hypotheses were (1) occult infection with secondary meningeal affection or (2) empyema. For this reason, and to exclude meningitis, a lumbar puncture was attempted, with drainage of purulent content. Two sets of blood cultures were collected and empirical antibiotics were started with ceftriaxone, vancomycin, and ampicillin. The patient was promptly admitted to the intermediate care unit.

The blood and pus content were positive for methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) and the antibiotic was changed to flucloxacillin. A transthoracic echocardiogram was performed, which showed no signs of bacterial endocarditis.

At this point, the presumptive diagnosis of epidural abscesses was performed and an MRI was required for the entire spine to assess other areas of involvement, which showed a voluminous collection involving the cervical, thoracic and lumbar region, from C0 to S1, which obstructed the circulation of the cerebrospinal fluid, molding the cord in its entire length. Additionally, signs of septic arthritis in L4-L5 were found (Fig. 1).

The patient was then submitted to laminectomy and flavotomy of C4, T3, T11, and L4, having performed an abundant washing of the epidural space with saline and cefazolin.

Thereafter the patient underwent eight weeks of antibiotic therapy with flucloxacillin. Neurological deficits gradually recovered, culminating in their complete resolution, although she still had some difficulty in mobilizing due to low back pain and also due to some muscular atrophy resulting from prolonged hospitalization. For this



Figure 1. Preoperative (Sagittal section with contrast in the cervical region): voluminous collection, intracanal, posterior epidural. It causes obstruction of CSF circulation anteriorly and posteriorly, molding the spinal cord in its entirety. Red arrow on posterior epidural collection.

reason, the patient was admitted to a long-term care unit where she stayed for two months. Six months after being discharged, an MRI was repeated and showed to be normal (**Fig. 2**).

One year has passed and the patient is completely asymptomatic, autonomous, and without sequelae or residual neurological deficits.

Discussion

SEA is a severe infection of the epidural space that can lead to permanent neurologic deficits.¹

It is an uncommon diagnosis, with an estimated prevalence of from 1.2 to 3 per 10 000 hospitalized patients, which is increasing in recent years. This increased diagnosis is thought to be attributed to the expanded utilization of invasive spinal procedures, increasing age of the population, and increasing rates of intravenous drug use.¹

SEA usually occurs in patients over 50 years and males (ratio 1:0.56). One possible explanation for the predominance of the male gender can be found, at least partially, on the risk factors associated with SEA, such as alcohol abuse, use of intravenous drugs, and trauma, which affect men more.¹



Figure 2. Postoperative (Sagittal section, with contrast, of lumbar region) – Good drainage of the posterior epidural abscess of the dural sac. Artifact in the paravertebral musculature due to recent surgical approach

In a meta-analysis of 915 patients, the most common risk factor was diabetes mellitus, followed by trauma, intravenous drug abuse, and alcoholism. Epidural anesthesia or analgesia had been performed only in 5.5% of the patients with SEA. Skin abscesses and furuncles were the most common source of infection.¹

The association of SEA and diabetes mellitus may be explained by the reduced immunocompetence of these patients.²

In the case we report, the patient was immunocompetent and had no trauma nor surgery history, despite being a non-insulin-dependent diabetic with poor metabolic control. Moreover, the patient had an infected sebaceous cyst that she devalued and only reported at the time of her third ED admission. Therefore, the treatment has been made belatedly, which may have contributed to a disseminated infection that ended with the development of SEA.

According to Hlavin *et al*, the combination of spinal cord compression and vascular damage with resultant hypoxia represents the pathogenic basis of SEA.¹

The most common location for SEA is the thoracic epidural space,¹ which is involved in 31%-63% of cases, followed by the lumbar spine 21%-44%, and finally by the cervical spine 14%-26%.^{3,4,5-7} The thoracolumbar segment of the vertebral column has a greater extension of the epidural space which may explain a preferential localization of SEA for this region. Another factor that may contribute is the developed extradural venous plexus in that region.⁸

In some cases, no source can be identified but, according to recent reviews, in 71%-78% of cases it is, and the infecting organism can be found in the skin, urinary tract, lower respiratory tract, and site of invasive spinal procedures.⁹

In the case we report, the source was an infected skin abscess which, as mentioned earlier, is the most common source of infection of SEA. The infection occurred both by contiguity (since the patient had abscesses in the cervical region) and by hematogenous route since the agent isolated in pus and blood was *Staphylococcus aureus*, which is also the most commonly isolated agent in SEA.¹ The extension to practically the entire spine as well as bone involvement can be explained by the late diagnosis of this pathology, allowing its evolution.

SEA is a "painful, febrile spinal syndrome" as it was described by Hancock¹⁰, that may occur with radiating root pain followed by limb weakness or with a nonspecific clinic, with fever being absent and with normal hematological indices.⁸

Heusner *et al*¹¹ published his description of four stages of SEA that continue to be being referred to in recent literature.

He described a first stage in which the patient would feel spinal ache, followed by a root pain (with nuchal rigidity/neck stiffness) that characterizes the second stage. A weakness of voluntary muscles and sphincters and sensory abnormalities only appear in the third stage, which precedes the fourth, where paralysis occurs.^{11,12} The clinical use of these stages may allow accurate diagnosis before the appearance of irreversible neurological damage.

According to this classification, we can conclude that our patient was in stage 4 of SEA, reflecting an advanced stage of the disease facilitated, once again, by its late diagnosis.

Thereby, pain is the most frequent symptom and virtually occurs in all patients at some time during their illness.¹³ Almost two-thirds of the patients develop a fever.¹

Initially, our patient had complaints of low back pain

of mechanical characteristics and, on the second admission to the ED, she had fever associated with pain but also urinary changes suggestive of infection, with no reference to skin abscesses. This caused the complaints to be interpreted in the context of osteoarticular pathology and urinary tract infection, respectively, which, again, delayed the diagnosis.

When clinical signs and symptoms raise the suspicion of SEA, a whole-spine MRI is mandatory to exclude multisegmental involvement.¹² MRI scan may also show concomitant discitis or osteomyelitis adjacent to the abscess.⁸

The lumbar puncture in our patient was performed to exclude meningitis and/or involvement of the central nervous system (CNS). According to the characteristics of the drained liquid and by the findings in the MRI, that have been made afterward, we believe that the collected material would be of an epidural abscess. Despite this, the procedure occurred without complications and allowed the isolation of *S. aureus*, which was useful *a posteriori*.

Urgent surgical decompression in combination with long-term antibiotic treatment is generally considered the treatment of choice for extensive SEA.

The antibiotic therapy should be started as soon as the diagnosis is made, and should be continued intravenously for up to four weeks and orally for a total of eight weeks, unless osteomyelitis is present and, in that case, many months may be necessary.^{8,13}

In an initial phase, empirical antibiotic therapy was administered in meningeal doses, as a CNS infection was a possible diagnosis. At the moment of the isolation of a specific agent, the patient was started on flucloxacillin, which she completed for eight weeks.

The evaluation of the indication for decompressive surgical intervention should always urgently be considered since neurological improvement is unlikely if the duration of paresis exceeds 24-36 hours.¹⁴ The therapeutic method of choice is a laminectomy.¹

Finally, it is important to remind that about 50% of patients are initially misdiagnosed at the time of presentation,¹⁵ and that was exactly what happened with our patient. This may be explained not only by the low incidence of this entity but also by the non-specific symptoms, which combined can make an early recognition very difficult. ■

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 se-

guido 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. Reihnsaus E, Waldbaur H, Seeling W. Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. *Neurosurg Rev.* 2000;23:175-204; discussion 205. doi: 10.1007/pl00011954.
2. Broner FA, Garland DE, Zigler JE. Spinal infections in the immunocompromised host. *Orthop Clin North Am.* 1996; 27: 37-46.
3. Danner RL, Hartman BJ. Update of spinal epidural abscess: 35 cases and review of the literature. *Rev Infect Dis.* 1987;9:265-74.
4. Hlavin ML, Kaminski HJ, Ross JS, Ganz E. Spinal epidural abscess: a ten-year perspective. *Neurosurgery.* 1990;27: 177-84.
5. Baker AS, Ojemann RG, Swartz MN, Richardson EP Jr. Spinal epidural abscess. *N Engl J Med.* 1975;293:463-8.
6. Russell NA, Vaughan R, Morley TP. Spinal epidural infection. *Can J Neurol Sci.* 1979;6:325-8.
7. Kaufman DM, Kaplan JG, Litman N. Infectious agents in spinal epidural abscesses. *Neurology.* 1980;30:844-50.
8. Tacconi L, Johnston FG, Symon L. Spinal epidural abscess--review of 10 cases. *Acta Neurochir.* 1996;138:520-3. doi: 10.1007/BF01411171.
9. Wheeler D, Keiser P, Rigamonti D, Keay S. Medical management of spinal epidural abscesses: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1992;15:22-7. doi: 10.1093/clinids/15.1.22.
10. Hancock DO. A study of 49 patients with acute spinal extradural abscess. *Paraplegia.* 1973; 10:285-8.
11. Heusner AP. Nontuberculous spinal epidural infections. *N Engl J Med.* 1948;239:845-54.
12. Proietti L, Ricciardi L, Noia G, Barone G, Valenzi E, Perna A, Giannelli I, Scaramuzza L, Visocchi M, Papacci F, Tamburrelli FC. Extensive spinal epidural abscesses resolved with minimally invasive surgery: two case reports and review of the recent literature. *Acta Neurochir Suppl.* 2019;125:345-53. doi: 10.1007/978-3-319-62515-7_50.
13. Mackenzie AR, Laing RB, Smith CC, Kaar GF, Smith FW. Spinal epidural abscess: the importance of early diagnosis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65:209-12. doi: 10.1136/jnnp.65.2.209.
14. Sendi P, Bregenzer T, Zimmerli W. Spinal epidural abscess in clinical practice. *QJM.* 2008;101:1-12.
15. Davis DP, Wold RM, Patel RJ, Tran AJ, Tokhi RN, Chan TC, Vilke GM. The clinical presentation and impact of diagnostic delays on emergency department patients with spinal epidural abscess. *J Emerg Med.* 2006;26:285-91.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Acute Demyelinating Syndrome in a Child: When a Poor Evolution Suggests Combined Central and Peripheral Involvement**Síndrome Desmielinizante Agudo numa Criança: Quando uma Má Evolução Sugere Envolvimento Central e Periférico Combinado**

 Alexandra Silva ^{1,2},  Cristina Duque ², Teresa Garcia ³, Mafalda Bártole ⁴,  Margarida Henriques ⁵,  Filipe Palavra ^{1,6,7,*}

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

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

3-Medical Imaging Department, Neuroradiology Unit, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

4-Rehabilitation Department, Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal

5-Pediatrics Department – Neuropediatrics Clinic, Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal

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

7-Coimbra Clinical and Academic Centre, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/210023/2021>

Abstract

The occurrence of a demyelinating event involving both the central and the peripheral nervous system in a child (simultaneously or sequentially) is rare. However, this can be underdiagnosed, since the manifestations involving the central nervous system can be more exuberant, dominating the clinical picture. A less favorable clinical evolution, in the medium and long term (despite acute treatment with corticosteroids) can lead to the retrospective diagnosis of an additional involvement of the peripheral nervous system, complicating the functional prognosis. We report the case of a 5-year-old child in which this happened, with important negative implications, particularly at the motor level.

Resumo

A ocorrência de um evento desmielinizante envolvendo simultaneamente o sistema nervoso central e periférico em idade pediátrica (simultânea ou sequencialmente) é pouco frequente. No entanto, pode dever-se ao facto de ser subdiagnosticado, uma vez que as manifestações envolvendo o sistema nervoso central podem ser mais exuberantes, dominando o quadro clínico. Uma evolução clínica menos favorável, a médio e longo prazo (apesar do tratamento agudo com corticosteróides), pode levar ao diagnóstico retrospectivo de atingimento adicional do sistema nervoso periférico, agravando o prognóstico funcional. Relatamos o caso de uma criança de 5 anos em que isso aconteceu, com implicações negativas importantes, principalmente a nível motor.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 3, julho-setembro 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Case Report, published in Sinapse, Volume 21, Number 3, July-September 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;
Demyelinating Diseases;
Peripheral Nervous System.

Palavras-chave:

Criança;
Doenças Desmielinizantes;
Sistema Nervoso Periférico.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Filipe Palavra
Hospital Pediátrico de Coimbra
Avenida Dr. Afonso Romão
3000-602 Coimbra, Portugal
fpalavra@fmed.uc.pt

Recebido / Received: 2021-04-12

Aceite / Accepted: 2021-08-18

Publicado / Published: 2021-10-20

Introduction

Guillain-Barré syndrome (GBS) (particularly its most common clinical expression, acute inflammatory demyelinating polyneuropathy [AIDP]) and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) are two common diseases affecting the pediatric population, which are usually recognized as separated entities involving different parts of the nervous system.^{1,2} Having an autoimmune origin, these conditions are frequently described under the umbrella of pediatric acquired demyelinating syndromes, involving the peripheral and the central nervous system (CNS), respectively.³

The occurrence of these two entities, simultaneously or sequentially during a short period in the same patient, is not well understood and is probably underdiagnosed.¹ Occurring early in life, this situation naturally carries and increases risk of a poor neurologic outcome. We present a clinical case with a co-existence of ADEM and GBS resulting in severe disability in a 5-year-old child.

Case Report

A 5-year-old girl was admitted at a tertiary hospital in April 2016 with a febrile syndrome, encephalopathy and a generalized weakness, accompanied by hypokinetic myotactic reflexes. Initial work-up included blood analysis and a lumbar puncture, in which the following results were observed: cell count of 107/mm³ (of mononuclear predominance), proteins of 60.0 mg/dL (15.0-45.0), normal glucose levels (taking into account the blood glucose measure) and an innocent microbiological study (including the screening for the following microorganisms: *Herpes simplex* viruses, enterovirus, *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae* type b, *Neisseria meningitidis* A, B, C, Y and W135, *Streptococcus agalactiae*, and *Streptococcus pneumoniae*). Later, blood and cerebrospinal fluid (CSF) cultures were shown to be negative. The electroencephalogram (EEG) revealed a diffuse encephalopathy and a magnetic resonance imaging (MRI) was compatible with the diagnosis of ADEM (**Fig. 1, A**). At that time, no anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (anti-MOG) antibody was routinely screened.

She was treated with high-dose (30 mg/kg) intravenous methylprednisolone, with an insidious recovery of her previous mental status, albeit not accompanied by a straightforward motor improvement. However, given the need for a sustained and intense rehabilitation intervention, she was then transferred to the Hospital in the area of residence, presenting an asymmetric flaccid tetraparesis with greater involvement of the right side of the body (MRC 2/5) and was unable to sit without

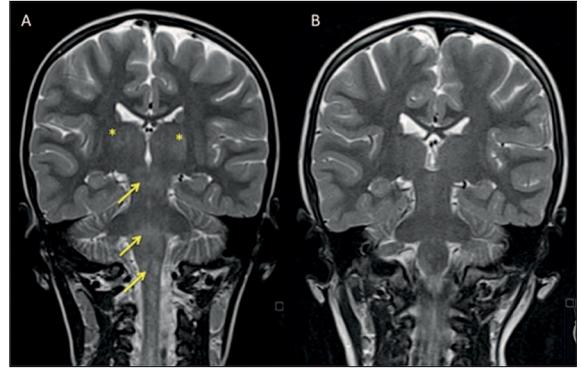


Figure 1. MRI (coronal T2) at the diagnosis (A, April 2016) and 6 months after hospital discharge (B, October 2016). (A) Several diffuse and poorly demarcated T2-hyperintense lesions can be seen, involving both white and grey matter, very suggestive of ADEM diagnosis (* - thalamus; arrows - lesions affecting distinct levels of the brainstem); (B) Six months after the diagnosis of ADEM, no new or chronic lesions were identified (radiological resolution). At no time were other spinal cord injuries or abnormal root enhancement identified.

support, reason why she started immediately that said rehabilitation program.

In October (6 months after), a new brain MRI was performed, showing a complete resolution of the parenchymal hyperintensity areas without chronic lesions, suggestive of a monophasic ADEM, from an imaging perspective (**Fig. 1, B**). However, she maintained significant motor deficits, mainly at the pelvic girdle, but also distally, reinforcing the concept of a clinical-radiological dissociation. During rehabilitation program, despite the difficulties in standing without support and the need to walk with ankle-foot orthoses, there was an improvement.

Nevertheless, due to the dissociation between symptoms and imaging exams, the patient was referred for observation at a neuropediatrics outpatient clinic, where she was observed for the first time in June 2018. The neurological examination disclosed a girl with a nasal voice, a tetraparesis, predominant in right superior and left inferior limbs (proximal 4/5; distal 3/5); generalized myotactic hyperreflexia with ankle clonus and bilaterally indifferent plantar response; bilateral foot drop, more evident at the left side (2/5 in foot dorsiflexion), requiring bilateral orthoses; sensory exam was normal; fasciculations or signs of musculoskeletal fatigue were not detected, but muscle masses were not very developed. Suspecting the involvement of first and second motor neurons in the clinical picture, additional exams were requested to clarify the diagnosis. The analytical study showed: creatine kinase of 221 U/L (10-145), alkaline phosphatase of 264 U/L (30-120), gamma-glutamyl transferase of 248 U/L (100-247) and no other relevant changes. The electromyography revealed signs

of chronic and severe motor nerve damage, compatible with motor sequelae of an axonal variant of GBS. No sensory abnormalities were detected. At reassessment consultation, the signs of distal denervation of the lower limbs were slightly more evident, but the remaining neurological examination was similar. Thus, the electromyographic findings explained the clinical manifestations with the coexistence of first and second motor neurons dysfunction. The patient maintains an outpatient rehabilitation program with periodic neurological follow-up.

Discussion

This child had a single clinical event that allowed the diagnosis of an ADEM to be established, but the long-term evolution was not as expected, with many motor sequelae leading to a poor functional outcome. When reassessed at the neuropediatrics clinic, the neurophysiological study was compatible with sequelae of a GBS. Since there was no report of any clinical relapse since the first episode, altered mental status and motor deficits were admitted to be synchronous, with central and peripheral demyelination occurring as a single event. It should be noted that, at the beginning of the clinical picture, the suspicion of peripheral involvement would be difficult to sustain. Encephalopathy dominated the picture and the existence of CSF pleocytosis was much more favorable to the diagnosis of ADEM.

Nevertheless, although rare, simultaneous or sequential CNS demyelination and AIDP have been reported in children.^{1,3} They are usually separated events, limited either to the CNS, presenting as ADEM, or to the peripheral nervous system (PNS), presenting as a form of GBS.⁴ They share some features, such as autoimmune pathogenesis, previous history of viral infections or vaccination and myelin damage, leading to conduction abnormalities and being often accompanied by axonal loss.^{2,3,5} In fact, it is presumed that the combination of central and peripheral demyelination could be explained by an immunological response against a common epitope component of both peripheral and CNS myelin, formally unknown.¹ Neurofascin, contactin and CASPRI (contactin associated protein I) have been proteins of interest in the eventual establishment of this relationship, as well as the MOG itself. However, in this case, antibodies against them were not evaluated at any time, as this was not routine (and possible) in our institution, that time.

The combination of these two diseases causes a broad spectrum of neurological abnormalities including consciousness impairment, arreflexia or hyperreflexia,

hypotonia or hypertonia, sensory disturbances, neurogenic bowel and/or bladder, autonomic dysfunction and generalized weakness. Cerebrospinal fluid analysis, MRI and electrophysiologic studies have been frequently used to confirm the diagnosis. Acute treatment for this combined condition (ADEM and GBS) can include intravenous immunoglobulin, intravenous high-dose corticosteroids and sometimes plasma exchange.³ Although isolated CNS or PNS demyelination usually portends a good outcome, the combination of two diseases may have a poorer prognosis, as we observed in this clinical case.⁶ ■

Responsabilidades Éticas

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

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

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

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. Bernard G, Riou E, Rosenblatt B, Dilenge ME, Poulin C. Simultaneous Guillain-Barré syndrome and acute disseminated encephalomyelitis in the pediatric population. *J Child Neurol.* 2008;23:752-7. doi: 10.1177/0883073808314360.
2. Pagano MA, Allievi A, Muñoz SA, Marroquín V, Biaggioni M, Vallejos LF. Asociación de encefalomyelitis diseminada aguda y síndrome de Guillain-Barré en un adulto. *Medicina.* 2011;71:254-6.
3. Korupolu R, Ngo T, Hack N, Escott E, Salles S. Rehabilitation outcomes after combined acute disseminated encephalomyelitis and Guillain-Barré syndrome in a child: a case report. *J Pediatr Rehabil Med.* 2014;7:267-72. doi: 10.3233/PRM-140295
4. Cortese A, Franciotta D, Alfonsi E, Visigalli N, Zardini E, Diamanti L, et al. Combined central and peripheral demyelination: Clinical features, diagnostic findings, and treatment. *J Neurol Sci.* 2016;363:182-7. doi: 10.1016/j.jns.2016.02.022.
5. Deshmukh IS, Bang AB, Jain MA, Vilhekar KY. Concurrent acute disseminated encephalomyelitis and Guillain-Barré syndrome in a child. *J Pediatr Neurosci.* 2015;10:61-3. doi: 10.4103/1817-1745.154357
6. Adamovic T, Riou EM, Bernard G, Vanasse M, Décarie JC, Poulin C, et al. Acute combined central and peripheral nervous system demyelination in children. *Pediatr Neurol.* 2008;39:307-16. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.07.022.

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 actualizações 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.

Sugere-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 [/do] [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;

- Estudos de Caso/Casos Clínicos;
- Imagens em Neurologia;
- Editoriais, que são escritos a convite do Editor-Chefe e consistem em comentários sobre artigos publicados na revista ou sobre temas de relevância particular;
- Cartas ao Editor, que consistem em opiniões concisas sobre artigos recentemente publicados na SINAPSE;
- Perspectivas;
- 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 “Protecção 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, avoid a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

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

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

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

Conclusion

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

Artigos de Revisão Narrativa

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

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

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

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

Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

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

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

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

Caso Clínico

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

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

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

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

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

Editoriais

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

Cartas ao Editor

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

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

Imagens em Neurologia

Esta 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
<i>Original Article</i>	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
<i>Review Article</i>	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
<i>Systematic Review</i>	Max. 350 words; structured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	PRISMA	4000	Total up to 6	Up to 100
<i>Case Report</i>	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
<i>Images in Neurology</i>	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	500	Total up to 4	Up to 5
<i>Editorial</i>	None	None	Unstructured	1500	Total up to 2	Up to 20
<i>Letter to the Editor</i>	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	600	Total up to 1	Up to 10
<i>Current Perspectives</i>	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	1200	Total up to 2	Up to 10
<i>Guidelines</i>	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;8:233-242. 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 consultadoria, assim como contribuições individuais.

Abreviaturas

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

Unidades de Medida

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

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

Nomes de Medicamentos e Dispositivos Médicos

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

Nomes de Genes, Símbolos e Números de Acesso

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

Tabelas e Figuras

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

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

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

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

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

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

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

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

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

As ilustrações coloridas são reproduzidas gratuitamente.

Princípios gerais:

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

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

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

A submissão 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 | 1 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 adopta a definição de liberdade editorial do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) descrita pela *World Association of Medical Editors*, que afirma que o Editor-Chefe assume completa autoridade sobre o conteúdo editorial da revista. A Sociedade Portuguesa de Neurologia, enquanto proprietária da SINAPSE, não interfere no processo de avaliação, selecção, programação ou edição de qualquer manuscrito, tendo o Editor-Chefe total independência editorial.

Visão Geral

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

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

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

Orientação para Apresentação de Estudos

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

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

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

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

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

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

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

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

Crítérios de Autoria e Formulário de Autoria

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

Declaração das contribuições individuais assinada por cada autor

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

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

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

Autores são aqueles que:

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

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

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

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

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

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

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

Papel do Autor Correspondente

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

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

Consentimento dos Doentes

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

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

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

Submissão e Publicação Duplicadas

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

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

Política de Plágio

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

Publicação Fast-Track

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

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

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

Revisão por Pares

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

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