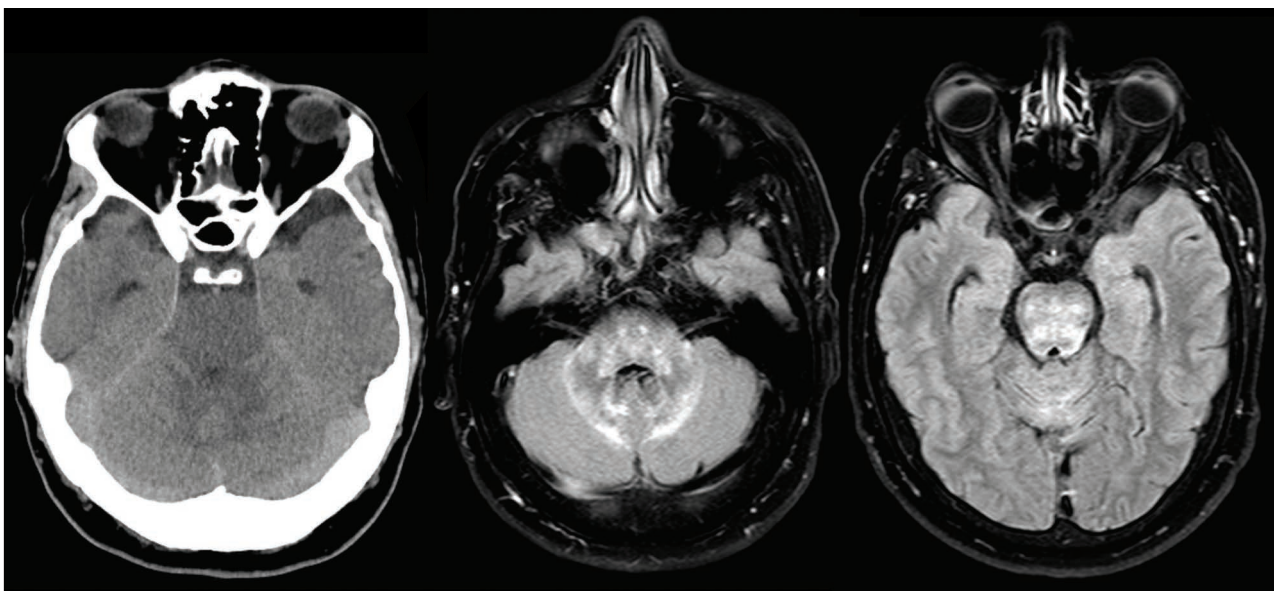
Volume 23 | **Nº 1** | Janeiro-Março 2023
Volume 23 | **Nº 1** | January-March 2023
www.**sinapse.pt**

Sinapse®

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

ISSN: 1645-281X · E-ISSN: 2184-4240



Editorial

Faz Sentido Pensar nas Mutações Sem Sentido em Neurologia?

Artigos Originais/Original Articles

Serviços de Saúde em Cefaleias em Portugal – 2022: Resultado de Inquérito pela Sociedade Portuguesa de Cefaleias

The Wearing-Off of OnabotulinumtoxinA in Patients with Chronic Migraine: Experience of a Tertiary Portuguese Centre

Artigos de Revisão/Review Articles

Efeitos do Fortalecimento do Membro Superior, no Equilíbrio e na Marcha, em Idosos Pós-Acidente Vascular Cerebral: Revisão Sistemática

Transplante Autólogo de Células-Tronco Hematopoiéticas no Tratamento da Esclerose Múltipla: Começo de uma Nova Era?

Casos Clínicos/Case Reports

Torcicolo Adquirido em Idade Pediátrica: Uma Manifestação Clínica com um Amplo Espetro de Gravidade

Pelizaeus-Merzbacher Disease: A Rare Cause of Nystagmus and Developmental Delay

A Reversible Event Leading to Lifestyle Reversion: About a Case of PRES

Paraparesis Caused by Chronic Lymphocytic Leukemia Mass Compressing the Spinal Cord

Imagem em Neurologia/Image in Neurology

An Uncommon Cause of Back Pain in an Adolescent Patient

Atypical Cerebellar Involvement in MOG Antibody-Associated Disease (MOGAD) in Early Childhood

Sociedade Portuguesa de Neurologia

Sumário/Table of Contents

Editorial

4 **Faz Sentido Pensar nas Mutações Sem Sentido em Neurologia?**
Does it Make Sense to Think about Nonsense Mutations in Neurology?
Miguel Rodrigues

Artigos Originais/Original Articles

6 **Serviços de Saúde em Cefaleias em Portugal – 2022: Resultado de Inquérito pela Sociedade Portuguesa de Cefaleias**
Headache Health Services in Portugal – 2022: A Survey by the Portuguese Headache Society
Raquel Gil-Gouveia, Renato Oliveira, Henrique Delgado, Filipe Palavra

15 **The Wearing-Off of OnabotulinumtoxinA in Patients with Chronic Migraine: Experience of a Tertiary Portuguese Centre**
O Efeito "Wearing-Off" da Toxina Botulínica Tipo A em Doentes com Enxaqueca Crónica: Experiência de um Centro Terciário Português
Catarina Fernandes, Bruno Silva, Joana Ramos-Lopes, Isabel Luzeiro

Artigos de Revisão/Review Articles

21 **Efeitos do Fortalecimento do Membro Superior, no Equilíbrio e na Marcha, em Idosos Pós-Acidente Vascular Cerebral: Revisão Sistemática**
The Effect of Strengthening of the Upper Limb, on Balance and Gait, in Old People Post-Stroke: Systematic Review
Vânia Figueiredo, Andreia Carvalho, Patrícia Mota

29 **Transplante Autólogo de Células-Tronco Hematopoiéticas no Tratamento da Esclerose Múltipla: Começo de uma Nova Era?**
Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Multiple Sclerosis: The Beginning of a New Era?
Maria Francisca Gonçalves, Carla Nunes, Isabel Santana, Inês Correia

Casos Clínicos/Case Reports

42 **Torcicolo Adquirido em Idade Pediátrica: Uma Manifestação Clínica com um Amplo Espetro de Gravidade**
Acquired Torticollis in Children: A Clinical Manifestation with a Broad Spectrum of Severity
Laura Correia, Carolina Folques, Rui Pedro Pais, José Augusto Costa, Filipe Palavra

47 **Pelizaeus-Merzbacher Disease: A Rare Cause of Nystagmus and Developmental Delay**
Doença de Pelizaeus-Merzbacher: Uma Causa Rara de Nistagmo e Atraso do Desenvolvimento
Diana Alba, André Araújo, Ana Filipa Geraldo, Maria Adriana Rangel, Marta Vila Real, Fátima Santos

51 **A Reversible Event Leading to Lifestyle Reversion: About a Case of PRES**
Um Evento Reversível e uma Reversão do Estilo de Vida: Sobre um Caso de PRES
Sofia Pereira, Catarina Cardoso Almeida, Hélia Mateus, Rui André

55 **Paraparesis Caused by Chronic Lymphocytic Leukemia Mass Compressing the Spinal Cord**
Paraparésia Secundária a Massa Compressiva de Leucemia Linfocítica Crónica
Ana João Marques, Mónica Almeida Pinto, Manuel Cunha, Ricardo Taipa, João Paulo Gabriel

Imagens em Neurologia/Images in Neurology

58 **An Uncommon Cause of Back Pain in an Adolescent Patient**
Uma Causa Incomum de Lombalgia num Adolescente
Joana F Pires, Sara Geraldes Paulino, Daniela Araújo, Juliana Maciel

60 **Atypical Cerebellar Involvement in MOG Antibody-Associated Disease (MOGAD) in Early Childhood**
Envolvimento Cerebeloso Atípico na Doença Associada ao Anticorpo Anti-MOG na Infância
Teresa Almeida Lopes, Catarina Cordeiro, Raquel Gonçalves, Rui Pedro Pais, Filipe Palavra

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

Sinapse®

Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia

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

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

Editor-Chefe / Editor-in-Chief:
Catarina Resende Oliveira, Centro de Neurociências de Coimbra, Coimbra, Portugal

Editores Associados / Associate Editors:
Filipe Palavra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
Miguel Rodrigues, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal
José Vale, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal
Elsa Parreira, Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, Amadora, Portugal
Cristina Januário, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
Maria José Sá, Centro Hospitalar e Universitário de S. João, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal
João Lemos, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
Teresa Coelho, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal
Manuel Melo Pires, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal
Patrícia Canhão, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
Pedro Alberto Silva, Centro Hospitalar e Universitário de S. João e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal
Sónia Batista, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
Leonor Correia Guedes, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, Lisboa, Portugal
Luís Maia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal
Manuel Correia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal
Ricardo Taipa, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal
Sofia Reimão, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

Conselho Editorial / Editorial Board
José Barros, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal
Isabel Pavão Martins, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
José Ferro, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal
Miguel Viana Baptista, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental e Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal
Mamede de Carvalho, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
António Martins da Silva, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal
Raquel Gil-Gouveia, Hospital da Luz e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
Vítor Oliveira, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
José Pimentel, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Consultora de Estatística / Statistical Consultant:
Maria Carolina Silva, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Editor Técnico / Technical Editor:
Helena Donato, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Assistente Editorial / Editorial Assistant:
Ana Catarina Lopes

Propriedade, Edição e Administração / Property, Editing and Management:
Sociedade Portuguesa de Neurologia

Open Access:
A revista SINAPSE® está licenciada com uma Licença Creative Commons – Atribuição-Não Comercial-Sem Derivações 4.0 Internacional.
SINAPSE is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives 4.0 International License.
CC BY-NC

Periodicidade / Periodicity:
Trimestral

Versão electrónica / Electronic version:
www.sinapse.pt

Indexação / Indexing-Abstracting:
EMBASE – Elsevier
SCOPUS – Elsevier
IndexRMP

Contactos / Editorial Contacts:
Sociedade Portuguesa de Neurologia
Trav. Álvaro Castelões, nº 79-2º andar-sala 9
4450-044 Matosinhos, Portugal
Tm.: +351 933 205 202
Correio electrónico / Email: sinapse.spn@gmail.com

Design / Publishing:
Next Color, Porto
Imagem de capa: Imagens retiradas do artigo "A Reversible Event Leading to Lifestyle Reversion: About a Case of PRES"
Produção gráfica / Graphic production: Porto
Registo / Register: Isenta de registo por não estar à disposição do público em geral (Despacho da ERC em 05/12/2012)

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

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

ISSN: 1645-281X
E-ISSN: 2184-4240
Depósito Legal / Legal Deposit: 172 674/01

Tiragem / Edition: 2000 exemplares / 2000 units

Preço unitário / Price per number: 10€

Assinatura anual / Annual subscription: 15€

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

Revista Oficial da Sociedade Portuguesa de Neurologia (www.spneurologia.com)
Official Journal of the Portuguese Society of Neurology (www.spneurologia.com)

Agradecimento aos Revisores da Sinapse
Thanking Sinapse Peer Reviewers

A revista Sinapse é o órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN) e de múltiplas outras sociedades científicas ou grupos de estudo que com ela se relacionam e que têm nas neurociências o foco do seu trabalho. Constitui-se, assim, como elemento aglutinador de todos estes grupos, o que lhe permite alcançar uma dimensão eclética e abrangente. Se esta pluridimensionalidade se pode considerar uma mais-valia, não menos verdade é o facto de tal constituir uma enorme responsabilidade, exigindo dos seus revisores um trabalho dedicado e regular, que permite manter elevada a qualidade científica dos artigos publicados.

Deste modo, a estrutura editorial da Sinapse expressa publicamente um sentido agradecimento a todos os revisores e editores associados que têm colaborado com a revista e que, no ano de 2022, permitiram manter elevada a qualidade do trabalho desenvolvido. A atividade de revisão de artigos é morosa, pautada por um imenso altruísmo e muito meritória – acima de tudo, pela disponibilidade em exercer uma cidadania científica que se deseja manter e incentivar. Por isso, a todos e a cada um de vós, a SPN e a equipa editorial da revista Sinapse agradecem o esforço colocado na revisão por pares (*peer-review*), ao longo do ano de 2022:

Alexandre de Mendonça
Alexandre Mendes
Ana Cláudia Ribeiro
Ana Rita Peralta
Ana Verdelho
Anabela Matos
Andreia Costa
António Martins da Silva
Carla Conceição
Carlos Andrade
Catarina Falcão de Campos
Catarina Resende de Oliveira
César Nunes
Cláudia Faria
Conceição Bento
Cristina Januário
Daniela Pereira
Diana Duro
Elsa Parreira
Ernestina Santos
Fernando Pereira
Fernando Silva
Filipa Rodrigues
Filipe Palavra
Helena Rocha
Inês Correia
Isabel Luzeiro
Isabel Santana
Joana Jesus Ribeiro
Joana Pinto
João Martins
João Nuno Carvalho
João Ramalheira
João Sargento Freitas
João Sequeira
Jorge Pinheiro
José Luís Alves
José Pimentel
José Vale
Liliana Pereira
Lívia Sousa
Luís Braz
Luís Isidoro
Luís Negrão
Luís Ruano
Mafalda Sampaio
Mamede de Carvalho
Manuel Correia
Miguel Grunho
Miguel Pereira
Miguel Rodrigues
Mónica Vasconcelos
Paulo Coelho
Pedro Abreu
Rafael Roque
Raquel Gil Gouveia
Raquel Samões
Ricardo Taipa
Rui Araújo
Rute Teotónio
Sara Machado
Sofia Quintas
Sofia Reimão
Sónia Batista
Susana Pereira
Teresa Silvério
Tiago Proença dos Santos

EDITORIAL

Faz Sentido Pensar nas Mutações Sem Sentido em Neurologia?

Does it Make Sense to Think about Nonsense Mutations in Neurology?

Miguel Rodrigues [1,*]
1-Serviço de Neurologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal.

DOI: https://doi.org/10.46531/sinapse/ED/230030/2023

Informações/Informations:
Editorial, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 1, janeiro-março 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt;
Editorial, published in Sinapse, Volume 22, Number 4, October-December 2022. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:
Atalureno;
Distrofia Muscular de Duchenne/genética;
Doenças Genéticas Inatas;
Mutação sem Sentido.

Keywords:
Ataluren;
Codon, Nonsense;
Genetic Diseases, Inborn;
Muscular Dystrophy, Duchenne/genetics.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**
Miguel Rodrigues
Serviço de Neurologia,
Hospital Garcia de Orta
Avenida Torrado da Silva
2805-267 Almada, Portugal
miguel.rodrigues.medico@gmail.com

Recebido / Received: *2023-05-08*
Aceite / Accepted: *2023-05-09*
Publicado / Published: *2023-05-19*

No esforço de melhor compreender a patologia neurológica, houve momentos na história em que parecia fazer sentido falar em doenças genéticas de início na infância ou na vida adulta, ou de início precoce ou tardio. Certo era que este esforço de classificação tinha interesse diagnóstico ou prognóstico, mas nada aportava na intenção de tratar ou minorar o impacto da doença.

De acordo com a base de dados *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM), em 26 923 distúrbios genéticos é possível identificar 4368 síndromas com manifestações neurológicas. É difícil estimar quantas destas síndromas têm sintomas neurológicos como principal apresentação, uma vez que o atingimento neurológico descrito pode ser consequência de outra disfunção (por exemplo, a imunodeficiência hereditária associa-se a meningoencefalite, mas não é uma doença neurológica primária).[1]

O que podemos, no entanto, extrair da base de dados OMIM, é que existem no total 3647 síndromas com mutações sem sentido (*nonsense*), o que representa 13,5% das doenças genéticas. Já das referidas 4368 síndromas com sintomas neurológicos, 884 (20,3%) têm mutações sem sentido associadas.

Uma mutação *nonsense* faz com que surja um codão de paragem prematura na sequência genética. Esta alteração leva a várias consequências como instabilidade do RNA mensageiro (mRNA) e interrupção da produção integral de proteínas que ficam assim truncadas e disfuncionais, pelo que o seu potencial patogénico é elevado.[2]

As mutações *missense* são aquelas em que ocorre uma mudança em um único nucleotídeo do DNA, resultando em um aminoácido diferente na proteína, podendo perder total ou parcialmente a sua função.

As mutações *frameshift* são aquelas em que há uma inserção ou deleção de nucleotídeos, o que altera o quadro de leitura do DNA, resultando em uma proteína também truncada e geralmente não funcional.

Qual o sentido de pensar nestas mutações sem sentido?

1. A presença de mutações *nonsense* é elevada na patologia neurológica e os neurónios dependem fortemente de um mecanismo de regulação pós-transcricional chamado *nonsense-mediated RNA decay* (NMD). O NMD reduz a patogenicidade das mutações ao diminuir o nível de produção de proteínas mutadas, mas pode falhar e ser ele próprio implicado no mecanismo da doença.[3]
2. Algumas das doenças neurológicas de causa genética mais conhecidas têm mutações *nonsense* identificadas que podem ser alvos de desenvolvimento terapêutico. Em alguns casos, como a distrofia muscular de Duchenne (DMD) ou o complexo de esclerose tuberosa, a proporção de mutações *nonsense* pode ser 9 vezes superior a mutações *missence* e as mutações tipo

frameshift levam com frequência a introdução de um codão de paragem prematura.[2]

3. Existe já tecnologia disponível para corrigir a produção de proteínas mutadas devido a codão de paragem prematura, sendo o caso mais conhecido e notório o atalureno na DMD. Uma das estratégias mais comuns é o uso de medicamentos chamados de "inibidores de *readthrough*", que visam suprimir a paragem prematura da tradução de mRNA causada pela mutação *nonsense*.[3] Esta tecnologia também pode ser usada para aumentar a produção de proteínas normais que estão habitualmente truncadas e não funcionais, como acontece na modificação do *splicing* da proteína *survival motor neuron* (SMN) que o risdiplam promove, com resultados clínicos significativos na atrofia muscular espinhal.

E de que forma esta tecnologia se pode materializar na clínica? Por exemplo, no caso do atalureno foram realizados 2 ensaios clínicos comparativos em crianças com 5 ou mais anos na DMD (atalureno 40 mg/kg/dia *versus* placebo durante 48 semanas). A metanálise de ambos mostrou resultados promissores na distância de marcha. Usando as populações em intenção de tratar (ITT) e dois subgrupos de doentes (distância de caminhada de 6 minutos [6MWD] ≥300-<400 ou <400 m), foram observadas diferenças estatisticamente significativas com atalureno no 6MWD para a população ITT ($p = 0,0473$), no subgrupo 6MWD ≥300-<400 m ($p = 0,0008$) e no subgrupo 6MWD <400 m ($p = 0,0109$).[4] Estes resultados são relevantes, uma vez que as crianças com 6MWD < 300 m estão em risco de perder a marcha em 48 semanas e as com 6MWD ≥300-<400 m estão na transição para perda de capacidade de deambulação.

Ainda que as soluções existentes não sejam perfeitas e haja um longo caminho em várias doenças com mutações *nonsense* ou outras mutações pontuais até se encontrarem soluções terapêuticas, o resultado alcançado na distrofia muscular de Duchenne abre uma janela de oportunidade para a investigação. No futuro, outras doenças com mutações pontuais como o complexo de esclerose tuberosa, a ataxia-telangiectasia ou a neurofibromatose tipo I poderão ter tratamentos feitos à medida dos seus defeitos genéticos.[5]

Uma boa consequência da existência de mecanismos de ultrapassar ou minorar o erro genético das mutações *nonsense* ou para aproveitar produção de proteínas funcionais por genes alternativos é que mais crianças atingidas chegarão à idade adulta, obrigando o Neurologista de adultos a estar atento a patologias que antes não abrangia. Por outro lado, a possibilidade de tratar fenótipos mais tardios chegará, trazendo novos desafios e algoritmos terapêuticos quando antes pouco se poderia fazer.

Seja com a modificação de *splicing*, seja com outras formas de tratamento fundadas na genética, várias doenças neurológicas com mortalidade precoce passarão a ser doenças crónicas. E a Neurologia será mais que nunca um contínuo ininterrupto, com especialistas dedicados aos extremos das idades de apresentação das doenças genéticas. ■

Responsabilidades Éticas

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

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsidio 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

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University [consultado a 7 de maio 2023] Disponível em:https://omim.org/
2. Mort M, Ivanov D, Cooper DN, Chuzhanova NA. A meta-analysis of nonsense mutations causing human genetic disease. Hum Mutat. 2008;29:1037-47. doi: 10.1002/humu.20763.
3. Spelier S, van Doorn EM, van der Ent CK, Beekman JM, Koppens MJ. Readthrough compounds for nonsense mutations: bridging the translational gap. Trends Mol Med. 2023;29:297-314. doi: 10.1016/j.molmed.2023.01.004.
4. Campbell C, Barohn RJ, Bertini E, Chabrol B, Comi GP, Darras BT, et al. ACT DMD Study Group; Clinical Evaluator Training Groups. Meta-analyses of ataluren randomized controlled trials in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. J Comp Eff Res. 2020;9:973-84. doi: 10.2217/cer-2020-0095.
5. Cartegni L, Chew SL, Krainer AR. Listening to silence and understanding nonsense: exonic mutations that affect splicing. Nat Rev Genet. 2002;3:285-98. doi: 10.1038/nrg775.

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Serviços de Saúde em Cefaleias em Portugal – 2022: Resultado de Inquérito pela Sociedade Portuguesa de Cefaleias

Headache Health Services in Portugal – 2022: A Survey by the Portuguese Headache Society

Raquel Gil-Gouveia [1,2,*], **Renato Oliveira** [1], **Henrique Delgado** [1,3], **Filipe Palavra** [4,5,6,7]
1-Centro de Cefaleias, Serviço de Neurologia do Hospital da Luz, Lisboa, Portugal
2-Centro de Investigação Interdisciplinar em Saúde (CIIS), Universidade Católica Portuguesa, Lisboa, Portugal
3-Hospital das Forças Armadas, pólo de Lisboa, Lisboa, Portugal
4-Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
5-Laboratório de Farmacologia e Terapêutica Experimental; Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
6-Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR) , Coimbra, Portugal
7-Centro Clínico Académico de Coimbra (CCAC), Coimbra, Portugal

DOI: https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/230017/2023

Informações/Informations:
Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 1, janeiro-março 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt;
Original Article, published in Sinapse, Volume 23, Number 1, January-March 2023. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:
Cefaleia;
Prestação de Cuidados de Saúde.

Keywords:
Delivery of Health Care;
Headache

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**
Raquel Santos Gil Gouveia
Avenida Lusíada 100,
1500-650 Lisboa, Portugal
raquelgilgouveia@gmail.com

Recebido / Received: *2023-02-20*
Aceite / Accepted: *2023-04-13*
Publicado / Published: *2023-05-19*

Resumo

Introdução: Com o objectivo de otimizar os cuidados médicos prestados aos doentes com cefaleias em Portugal, a Sociedade Portuguesa de Cefaleias (SPC) transpôs para a realidade portuguesa as recomendações europeias para organização dos serviços de saúde neste contexto. Nesse documento são calculadas as necessidades de recursos, em termos de serviços de saúde, para garantir um apoio efetivo e de qualidade a estes doentes quer a nível de cuidados de saúde primários, quer de cuidados diferenciados, estes atribuídos à especialidade de neurologia. Neste sentido, considerou-se necessário efetuar um levantamento relativo à oferta de serviços de saúde diferenciados em cefaleias existente em Portugal e à sua perspetiva de evolução, nos próximos anos, de forma a perceber se corresponde às necessidades estimadas.

Métodos: Foi disponibilizado um inquérito *online* aos sócios da SPC e da Sociedade Portuguesa de Neurologia que caracteriza a oferta de serviços de saúde diferenciados em cefaleias.

Resultados: Foram obtidas respostas de 52 médicos, pertencentes a 40 instituições, 24(59%) do sistema nacional de saúde, cobrindo adequadamente o território nacional exceto nas regiões do Alentejo e Algarve. A maioria dos centros tem consulta de cefaleias, 88% com médicos dedicados e 91% dispondo de técnicas avançadas de tratamento (bloqueios, toxina e anticorpos monoclonais). Na maioria destes centros há 1 ou 2 médicos atribuídos a esta função, oferecendo em média 169 consultas por dia útil – cada instituição oferece, em média, 20 consultas por semana. O tempo de espera para a consulta é superior a 3 meses em 65% dos centros do SNS, mas as consultas e tratamentos tem a duração e dispõem de recursos técnicos adequados. A maioria dos centros tem expectativa de aumentar a oferta nos próximos 2 anos.

Conclusão: Muito embora com limitações condicionadas pelo método, podemos afirmar que existem um número de centros adequado para apoio diferenciado aos doentes com cefaleias em Portugal, no entanto com uma oferta inferior à necessária (cerca de 13%), condicionada sobretudo por escassez de tempo médico atribuído a esta função.

Abstract

Introduction: Aiming to improve the medical care provided to patients with headaches in Portugal, the Portuguese Headache Society (SPC) transposed the European recommendations for the organization of health services for headache to the Portuguese context. This document calculates the need for resources, in terms of health services, to ensure effective and quality support for headache patients, both in terms of primary and specialized care, the latter being attributed to neurology. In this sense, it was considered necessary to survey he offer of differentiated health services for headaches in Portugal and its' perspective of evolution, in the coming years, in order to understand if it corresponds to the estimated needs.

Methods: An online survey was made available to members of the SPC and the Portuguese Society of Neurology, which characterizes the provision of differentiated health services in headache.

Results: Responses were obtained from 52 doctors, of 40 health care facilities, 24 (59%) belonging to the national health system. The national territory was covered adequately, except in the regions of Alentejo and Algarve. Most centers have headache clinics, 88% with dedicated doctors and 91% with advanced treatment techniques (nerve blocks, botulinum toxin and monoclonal antibodies). Most of these centers have only 1 or 2 physicians assigned to this function, providing an average of 169 consultations per working day – each institution offers an average of 20 consultations per week. The waiting time for the consultation is over 3 months in 65% of the centers of the SNS, but the consultations and treatments allocated time is adequate and most have adequate technical resources. Most centers expect to increase their offer in the next 2 years.

Conclusion: Although with limitations conditioned by the method, we can state that there are an adequate number of centers for differentiated support of headaches patients in Portugal, although the services offer in lower than necessary (about 13%), conditioned mainly by scarcity of medical time assigned to this role.

Introdução

A direção da Sociedade Portuguesa de Cefaleias (SPC), dando continuidade ao trabalho de transposição e adequação para a realidade portuguesa das recomendações europeias para organização dos serviços de saúde para os doentes com cefaleias[1], considerou necessário efetuar um levantamento relativo à organização da rede de referenciação e da oferta de serviços de saúde em cefaleias existente em Portugal, em 2022, assim como relativo à perspetiva de alteração dessa oferta nos próximos anos.

O objetivo principal deste levantamento é perceber se haverá necessidade de ajustar a oferta atual de serviços de apoio a pessoas com queixas de cefaleias, sobretudo a nível de centros intermédios e diferenciados, de forma a garantir que é adequada para todos os doentes que dela necessitem, de acordo com as estimativas efetuadas para Portugal.[1]

Estima-se que cerca de 2,1 milhões de adultos sofram de enxaqueca em Portugal, dos quais cerca de 780 mil tenham incapacidade significativa e provável indicação para realizar profilaxia das crises. Existem ainda cerca de 750 mil pessoas com incapacidade significativa por cefaleias crónicas, onde se incluem além da enxaqueca crónica, a cefaleia tipo tensão e a cefaleia por uso excessivo de analgésicos.[1] Assim, cerca de milhão e meio de portugueses necessitam de acompanhamento médico para o seu problema de cefaleias, dos quais pelo menos 10% vão necessitar de apoio especializado, para além dos cuidados de saúde primários,[1] sendo a neurologia a especialidade mais apta para gerir este problema. Mesmo admitindo que apenas 50% dos doentes que efetivamente necessitam recorrem à consulta, a maioria consumirá, em média, 5 consultas de 30 minutos a cada

2 anos, ou seja, o tempo equivalente a ter 50 médicos neurologistas a trabalhar 40 horas por semana exclusivamente em consultas de cefaleias, por ano, no território nacional.[1] Uma fração de 1% dos doentes, mais complexos e refratários, necessitará de um tempo de consulta de 30 a 45 minutos e uma média de 4 consultas por ano, ou seja, o equivalente a 20 especialistas a tempo completo nas consultas de referência multidisciplinares dos centros terciários, de nível I.[1]

Com este nível de necessidade, a organização dos serviços de saúde é crucial, para garantir o acesso aos cuidados e à medicação, um problema recorrente e recentemente caracterizado por um estudo divulgado pela MiGRA (Associação Portuguesa de Doentes com Enxaqueca e Cefaleias). Neste estudo, foram inquiridas 596 pessoas com enxaqueca e outras cefaleias, 96% do sexo feminino, 885 entre os 21 e os 50 anos de idade, 73% sofrendo de enxaqueca, dos quais 79% com mais de 4 dias de dor por mês, ou seja, com indicação para tratamento preventivo. Deste grupo, 39% não têm qualquer acompanhamento médico e, dos que têm, 54% recorrem ao sector privado, 20% suportam a totalidade dos custos e 25% das mesmas pessoas consideram o esforço financeiro como relevante.[2] Assim, a adequada organização dos serviços pode permitir igualmente a equidade, um dos princípios fundamentais da qualidade dos cuidados em saúde,[3] dado que a necessidade de esforço financeiro pode impedir não só o aceso ao diagnóstico e acompanhamento médicos, como o acesso aos tratamentos inovadores, mais eficazes, mas mais dispendiosos.[2]

A realidade dos serviços de saúde em cefaleias tem, certamente, vários aspetos a melhorar, tendo em vista a oferta de serviços de qualidade a estes doentes, isto é, serviços efetivos, equitativos, atempados, eficientes, seguros e centrados na pessoa que deles necessita.[3] O investimento necessário para a concretização deste objetivo em Portugal é, provavelmente, escasso, dado que dispomos já, a nível nacional, quer de recursos humanos qualificados, quer de tecnologias de saúde que nos permitem almejar à sua otimização, com estratégias apenas de organização e gestão. É indiscutível que, além do benefício clínico, o tratamento adequado das cefaleias primárias é custo-efetivo,[4] o que reforça a necessidade de otimização do tratamento destes doentes.

Assim sendo, este inquérito pretendeu constituir-se como o primeiro passo para identificar e quantificar os problemas, de modo a que possam ser abordados de forma eficiente.

Métodos

Um dos autores (RGG) elaborou o inquérito, incluindo uma questão sobre a experiência clínica em Neurologia do inquirido (por anos de prática, em categorias) e a identificação da principal instituição onde exerce Neurologia, assim como de outras instituições onde possa trabalhar em tempo parcial e onde efetue, especificamente, consulta de cefaleias.

As questões iniciais pretenderam caracterizar o apoio aos doentes de cefaleias na instituição principal (em que tipo de consulta são vistos e que recursos humanos e físicos estão disponíveis para apoio à consulta) e se existe, nessa mesma instituição, uma consulta específica de cefaleias. No caso de existirem consultas específicas de cefaleias, na instituição principal ou noutras, foram solicitados dados sobre os recursos humanos, físicos e terapêuticos atribuídos a esta atividade.

Adicionalmente, questionou-se sobre a oferta efetiva, ou seja, o número de profissionais e número de consultas disponíveis semanalmente para apoio aos doentes com cefaleias, assim como a duração das consultas e a sua disponibilidade semanal. Por fim, colocaram-se questões sobre a acessibilidade às consultas, incluindo a referenciação, o tempo de espera, o financiamento e ainda questões sobre a perspetiva de mudança das condições atuais, nos próximos 2 anos.

Este inquérito foi revisto e validado pela direção da SPC. Foi disponibilizado *online* no formato *Google Forms* durante um período de 10 dias (3 a 13 de Novembro de 2022), tendo o *link* do inquérito sido distribuído por email aos sócios da SPC (cerca de 117) e da Sociedade Portuguesa de Neurologia (cerca de 700), sendo o índice de aberturas habitual neste tipo de difusão de cerca de 450-500 pessoas. Não foi efetuado nenhum reforço de comunicação. Sendo um inquérito distribuído a médicos a nível nacional sobre as instituições onde trabalham, era expectável que houvesse mais que um médico a fornecer informações sobre a mesma instituição. Foi pré-determinado que, no caso de existirem respostas diferentes à mesma questão por dois ou mais médicos da mesma instituição, a resposta considerada na análise seria a que fosse mais frequentemente dada. No caso de, na mesma questão, existirem respostas nulas ("não sei/ não respondo") e outras respostas efetivas, estas últimas seriam as

respostas consideradas. Por fim, no caso de existirem apenas duas respostas contraditórias, era considerada válida a resposta do médico com mais anos de experiência clínica. Dado que foi solicitada informação sobre centros adicionais onde houvesse oferta de consultas de cefaleias, foram incluídos os consultórios referenciados, mas agrupados num único centro ("consultórios"), independentemente da sua localização geográfica.

Dado que se trata de um estudo descritivo, os dados recolhidos são apresentados com a medida de frequência em valor absoluto ou em percentagem, conforme apropriado.

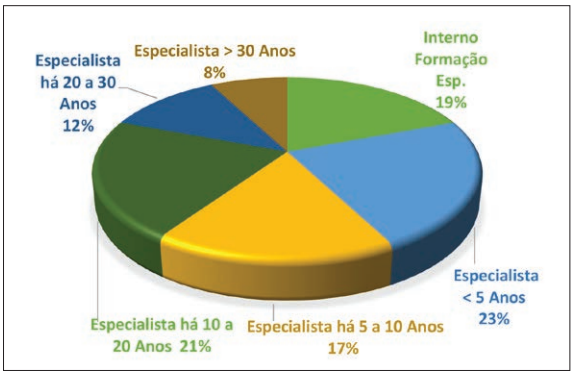


Figura 1. Experiência clínica dos médicos que responderam ao inquérito

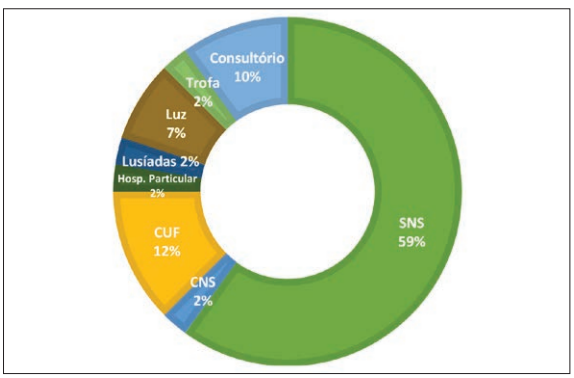


Figura 2. Instituições identificadas no inquérito

Resultados

1. População

Foram obtidas 52 respostas ao inquérito, relativas a 40 instituições. Os médicos que responderam estavam proporcionalmente distribuídos, em termos de tempo de experiência clínica, sendo os grupos mais representados os especialistas há menos de 5 anos (n=12, 23%) e entre 10 e 20 anos (n=11, 21%) – **Fig. 1**.

As instituições identificadas no inquérito foram maioritariamente pertencentes ao sistema nacional de saúde (SNS) (n=24, 59%) sendo que 16 (41%) não pertenciam ao SNS – **Fig. 2**. A distribuição geográfica das instituições, de ambos os sistemas, predomina nas zonas de maior densidade populacional, ao nível do território continental – **Fig. 3**. Não houve respostas do território nacional insular, tendo existido dois centros do SNS e três fora do SNS que não identificaram a sua localização geográfica.

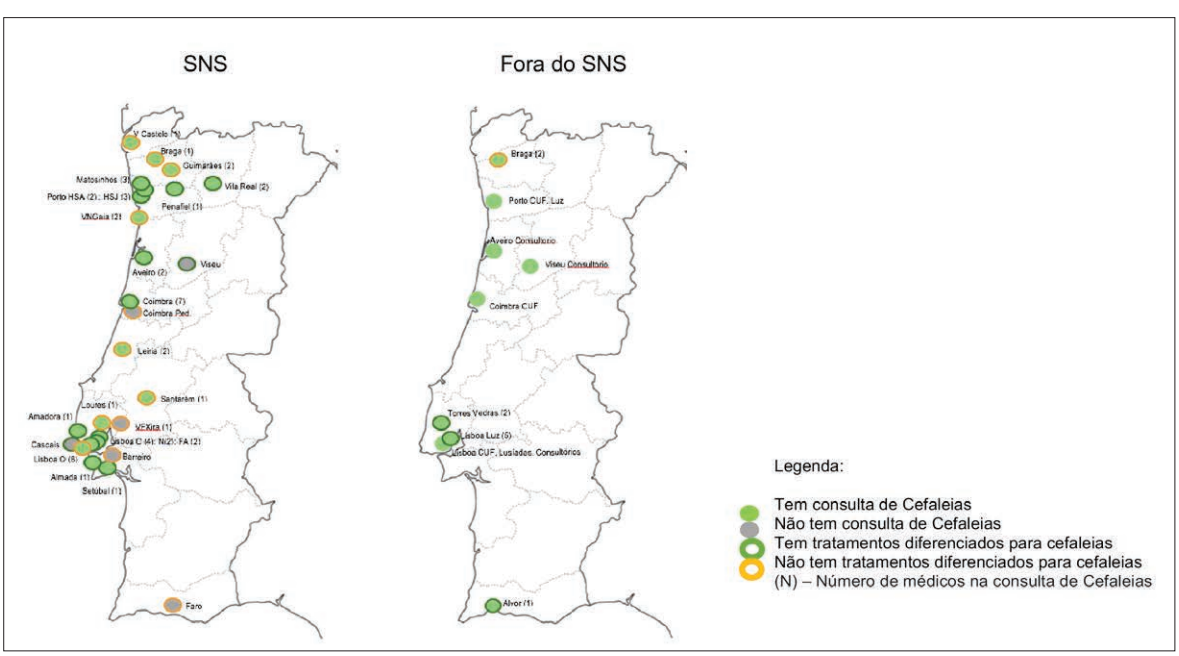


Figura 3. Distribuição geográfica das instituições caracterizadas no inquérito

II. Assistência aos utentes com cefaleias

Verifica-se que os doentes com cefaleias podem ser avaliados em consultas de Neurologia geral, na maioria dos centros, ou de cefaleias. No SNS, há mais centros com disponibilidade para admitir estes doentes nas consultas de Neurologia geral do que nas de cefaleias, enquanto no privado o número de centros com ambas é idêntico. Alguns doentes são vistos na consulta da dor e, apenas no SNS, alguns centros têm disponíveis consultas mais específicas, como de técnicas em cefaleias ou Neuropediatria – **Fig. 4**.

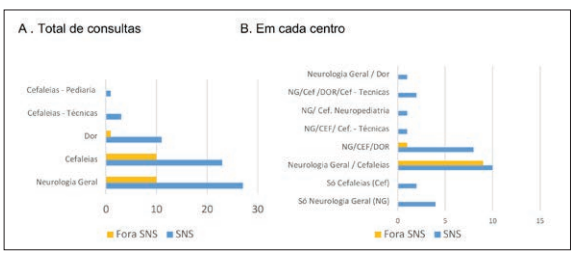


Figura 4. Tipos de consultas disponíveis para doentes com cefaleias

Em cada centro, podem existir várias combinações possíveis de oferta, sendo que a grande maioria dos centros do SNS e de fora do SNS oferece consulta de Neurologia geral e cefaleias. Muitos centros do SNS oferecem adicionalmente consulta de dor. Salienta-se que há quatro centros do SNS que só oferecem consultas de Neurologia geral a estes doentes e há dois que só oferecem consulta de cefaleias – **Fig. 4**.

Questionou-se ainda que tipo de recursos as instituições têm para dar resposta aos doentes com cefaleias, independentemente de existir ou não consulta específica. Em particular, foram inquiridos sobre recursos humanos (médicos e outros profissionais de saúde) dedicados ao tratamento de cefaleias, verificando-se que 88% dos centros têm médicos dedicados, mas apenas 15% cirurgiões e 29% outros profissionais de saúde com esse perfil – **Fig. 5**.

Em relação à formação e investigação, apenas 47% dos centros tem ações de formação sobre cefaleias, 41% estudos de iniciativa do investigador e 26% ensaios clínicos. Do ponto de vista da terapêutica, a maioria dos centros dispões de bloqueios anestésicos, toxina botulínica e anticorpos monoclonais (91%), poucos dispondo da possibilidade de neuroestimulação (6%). Como consultas à distância, 85% dos centros dispõem de consultas telefónicas, mas apenas 24% de vídeo-consultas – **Fig. 5**.

As instituições do SNS têm mais formações em cefaleias, maior disponibilidade de terapêutica com anticorpos monoclonais e maior possibilidade de efetuar consultas à distância, sobretudo telefónicas; por outro lado, as instituições fora do SNS têm mais médicos cirurgiões e outros profissionais de saúde dedicados, mais ensaios clínicos, mais bloqueios anestésicos e tratamento com toxina botulínica e mais estimuladores – **Fig. 5**.

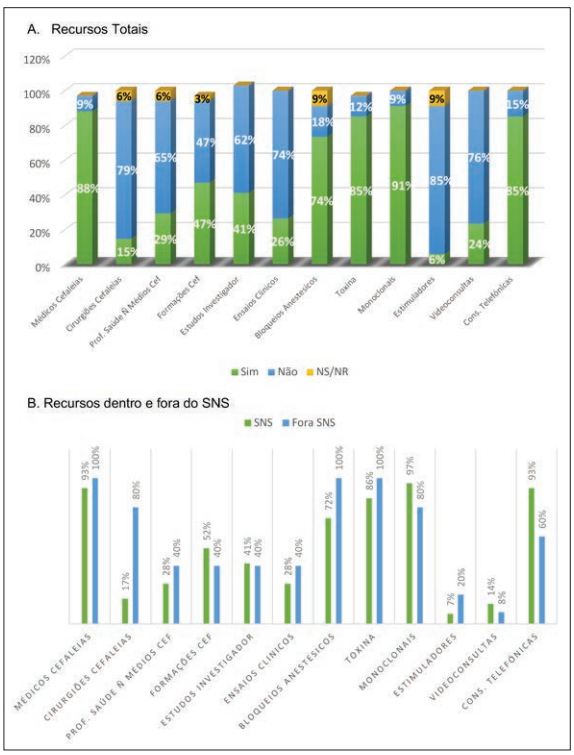


Figura 5. Recursos disponíveis nas instituições para doentes com cefaleias

III. Caracterização das Consultas de Cefaleias

A maioria das consultas de cefaleias dispõe dos recursos necessários ao seu funcionamento e tem sistema de acesso prioritário, capacidade de realizar meios complementares de diagnóstico de forma atempada e apoio e/ou referenciação eficiente para psicologia, fisioterapia, psiquiatria e outras especialidades médicas – **Fig. 6**. Os recursos mais escassos são o apoio e referenciação para psicologia (apenas 52%), o apoio de enfermagem e capacidade de realizar uma punção lombar em < 24 h (58%).

Comparando a existência destes recursos em instituições dentro (n=23) e fora do SNS (n=10), verifica-se que, excetuando maior existência de vias referenciação de urgências, as consultas de cefaleias fora do SNS têm o mesmo ou melhor acesso a estes recursos – **Fig. 6**.

Em relação ao número de médicos atribuídos à consulta de cefaleias, a grande maioria dos centros tem um

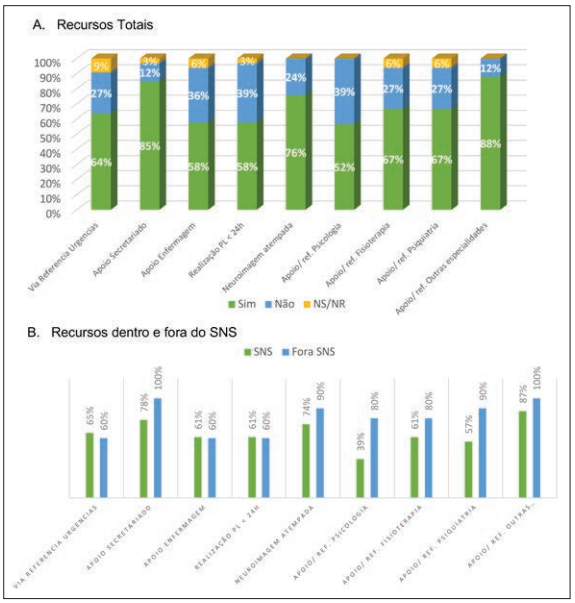


Figura 6. Recursos disponíveis nas consultas de cefaleias

ou dois médicos, mais habitualmente no SNS dois médicos e fora do SNS um médico – **Fig. 7**.

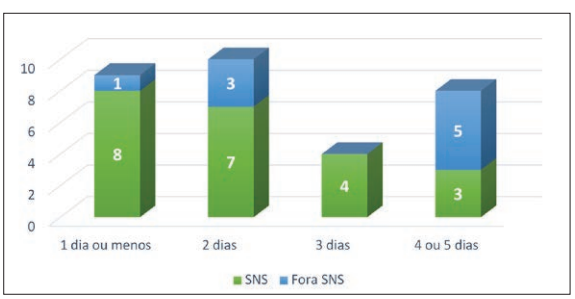


Figura 7. Número de médicos atribuídos às consultas de cefaleias no SNS e fora do SNS, organizado por número de dias com consulta, por semana.

Estes profissionais oferecem, em média, 675 consultas de cefaleias por semana (169 por dia útil) sendo em média 20,5 por semana, por instituição – 25 por semana (5 por dia útil) por instituição do SNS e 19 (3,8 por dia útil) por instituição fora do SNS.

A maioria dos centros oferece, em média, menos que 4 consultas por dia útil (60,9% dos centros SNS e 70% dos centros fora do SNS) – **Fig. 8**.

A maioria dos centros do SNS oferece 2 dias ou menos de consulta por semana (68,2%) enquanto que a maioria dos centros fora do SNS oferece mais que 4 dias por semana (55,5%) – **Fig. 8**.

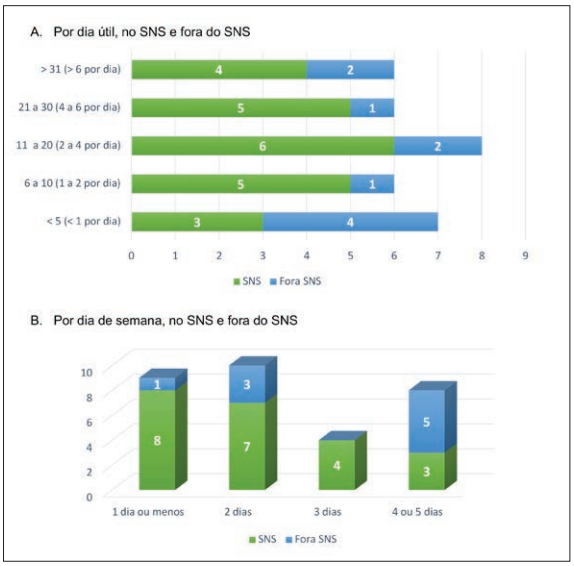


Figura 8. Número de consultas de cefaleias

A maioria das consultas de cefaleias tem a duração de 20 ou 30 minutos, as consultas presenciais têm tendência para ser mais longas (a 1ª consulta tem duração superior a 15 minutos e apenas estas consultas podem

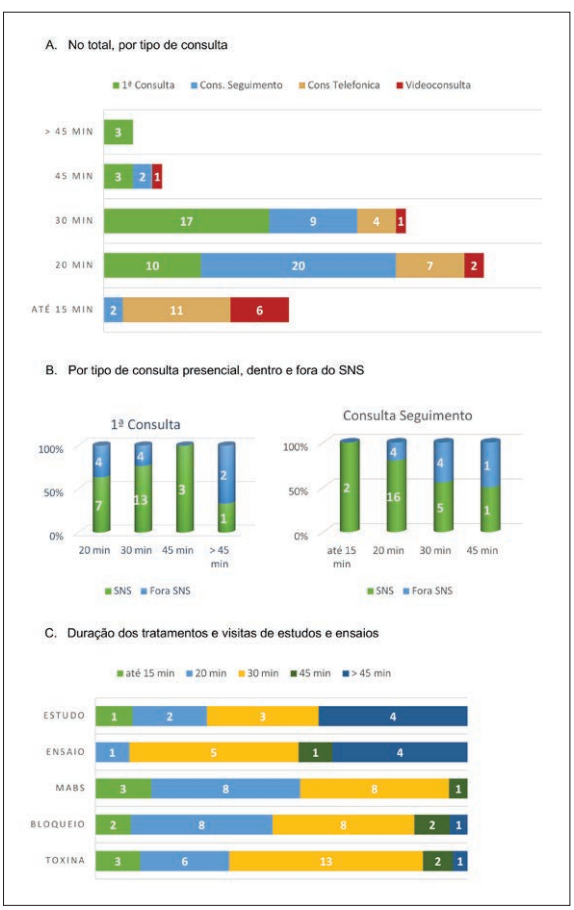


Figura 9. Duração das consultas de cefaleias

ser agendadas para mais de 45 minutos) e as concretizadas à distância, quase exclusivamente, têm menos de 30 minutos) – **Fig. 9**.

Uma primeira consulta presencial dura entre 20 a 30 min. em cerca de 80% dos doentes, independentemente do local da consulta. A consulta de seguimento, em 75% dos doentes do SNS e 44% dos doentes fora do SNS dura 20 minutos ou menos – **Fig. 9**. A consulta telefónica dura mais de 20 minutos em 50% dos doentes e a vídeo-consulta até 20 min em cerca de 80% dos doentes, independentemente do local da consulta.

As visitas de estudos observacionais e de ensaios clínicos duram mais de 30 minutos em 55% a 60% dos doentes, enquanto as visitas de tratamentos têm uma duração que depende do tipo de tratamento, demorando 30 minutos ou mais em 64% dos doentes a receber toxina botulínica e em 50% dos doentes a realizar bloqueios. A administração e ensino relativo à utilização dos tratamentos com anticorpos monoclonais demoram menos de 20 minutos em 55% dos doentes – **Fig. 9**.

IV. Acessibilidade às Consultas de Cefaleias

As vias de referenciação para a consulta de cefaleias são várias, sendo que em 60% dos centros os doentes são orientados quer dos cuidados de saúde primários, quer da urgência, de outras consultas do hospital ou da consulta de neurologia geral. A referenciação pelo doente é mais comum nos centros fora do SNS, representando 30% da referenciação, a par com a referenciação por consultas de outras especialidades. No SNS, a consulta de triagem de Neurologia é a origem mais comum de referenciação (27%), seguida da referenciação por consultas de outras especialidades (24,7%), cuidados de saúde primários (23,5%) e serviço de urgência (23,5%) – **Fig. 10**.

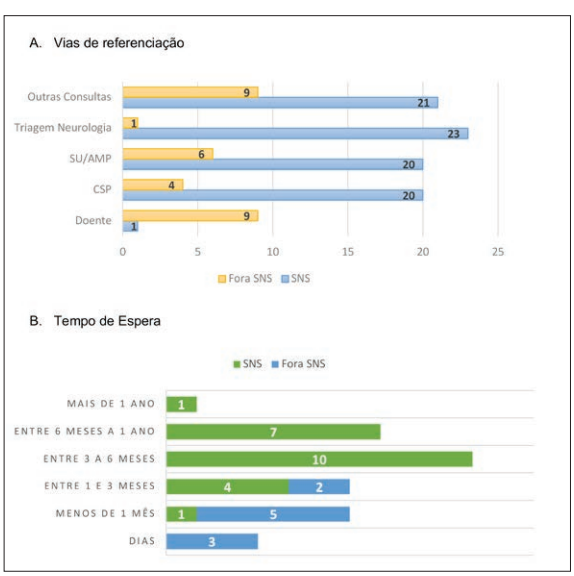


Figura 10. Referenciação e tempo de espera para consulta de cefaleias

A maioria dos centros do SNS tem uma demora média superior a 3 meses para a consulta de cefaleias (65%), enquanto a totalidade dos centros fora do SNS tem uma demora média inferior a 3 meses, sendo em 80% inferior a um mês – **Fig. 10**.

Nos próximos 2 anos, a maioria das instituições do SNS prevê conseguir diminuir o tempo de espera para a consulta, manter ou aumentar o número de dias por semana com consulta, assim como o número efetivo de consultas semanais e manter ou aumentar o número de médicos dedicados à consulta. Pelo contrário, a maioria das instituições fora no SNS não prevê variações no tempo de espera para a consulta, no número de dias por semana com disponibilidade de consulta e no número de médicos atribuídos à consulta de cefaleias. No entanto, essas instituições preveem um aumento do número de consultas semanais – **Fig. 11**.

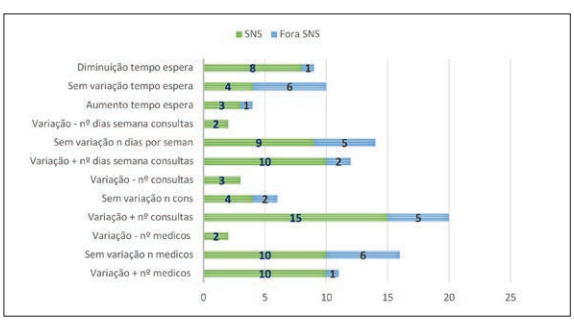


Figura 11. Evolução esperada da oferta na consulta de cefaleias

O financiamento das consultas é obviamente diferente, sendo que no SNS 20% dos centros são financiados também por subsistemas (ADSE/IASFA) e 80% pelo SNS apenas; nas instituições fora do SNS, 20% dos centros são financiados na totalidade pelo doente e 80% incluem financiamento privado, por subsistemas e por seguros de saúde.

Discussão

Com os dados obtidos neste inquérito, em Portugal continental existem pelo menos 40 centros que prestam serviços de saúde a doentes com cefaleias, 24 perten-

centes ao SNS (59%) e 16 fora da alçada do SNS (41%), financiados por subsistemas, seguros e, em 20% dos casos, diretamente pelo doente. Devido às limitações do método, não é possível afirmar que não existam outros centros cujos médicos associados não tenham respondido ou tido acesso ao inquérito. A sua distribuição geográfica é ampla, sobretudo no Litoral, com 16 centros (11 no SNS e 5 privados) na zona da grande Lisboa, 12 (9 no SNS e 3 privados) na zona do grande Porto e os restantes 10 distribuindo-se por Santarém, Leiria, Aveiro, Coimbra, Viseu e Faro / Alvor (6 no SNS e 4 privados). Assim, a representação do sistema privado no cuidado a estes doentes é relevante, o que também é refletido no estudo da MiGRA,[2] que revela que, dos doentes que têm seguimento médico por cefaleias, a maioria (54%) recorre ao setor privado.

Em relação às necessidades previstas de centros de excelência, ou seja, de nível 1, seriam necessários pelo menos 3 na região norte, 3 na região de Lisboa, 2 a 3 na região centro e 2 a 3 no Alentejo e Algarve.[1] Muito embora não se consigam identificar nestes dados os centros que se classificariam como centro de excelência,[5] podemos presumir que os centros com disponibilidade de tratamentos biológicos são centros diferenciados (embora, por vezes, se verifique que não têm consulta de cefaleias, como é o caso dos centros de Cascais ou Viseu). Com este pressuposto, mas admitindo que possa estar relacionado com limitações da informação obtida, presume-se que apenas na região do Alentejo e Algarve não existe o número de centros de nível 1 adequados às necessidades da população. Pode ser discutível a necessidade de implementar mais centros de excelência nestas áreas, dado que, na grande Lisboa existe o dobro dos necessários e os cuidados aos doentes com cefaleias não requerem uma proximidade geográfica efetiva, desde que se garanta a equidade de acesso. A maior disponibilidade das vídeo-consultas (ou, como recurso, das consultas telefónicas) pode contribuir para essa garantia. No entanto, em 80% destes centros (situação idêntica no SNS e fora dele) estão alocados apenas um a dois médicos para esta função, admitindo-se que nenhum a tempo inteiro, um número manifestamente inferior ao considerado necessário apenas para centros de nível 1 (7 a 8 a tempo inteiro na região norte, 6 em Lisboa, 5 na região centro e 3 no Alentejo e Algarve).

Assim se compreende que o número de consultas de cefaleias presumivelmente disponíveis em Portugal seja escasso – 675 por semana, ou seja 169 por dia útil. Por centro, em média há 20,5 consultas por semana (4 por dia útil), sendo 25 (5 por dia útil) no SNS e 19 (3,8 por dia útil) fora do SNS. A maioria dos centros oferece menos de 4 consultas por dia (60,9% dos centros do SNS e 70% dos centros fora do SNS). Este número de consultas semanais em centros fora dos cuidados de saúde primários (de nível I/ II/ III e IV) a nível nacional (incluindo SNS e privados) é manifestamente inferior ao calculado como necessário – 3800 por semana em centros de nível II a IV e 1200 adicionais, por semana, em centros de nível I.[1] Muito embora os valores obtidos no inquérito nacional estejam muito provavelmente subestimados pelas óbvias limitações do método, a discrepância é substancial. Foi identificada uma oferta de apenas 13% do necessário, permitindo suspeitar fortemente da existência de efetiva falta de oferta.

Este fator contribui para a dificuldade de acesso dos doentes, verificando-se que 39% dos doentes com indicação para profilaxia não tem acompanhamento médico.[2] É possível que tal também contribua para o tempo de espera para consulta que se verifica sobretudo no SNS, em que 78% dos centros tem demoras médias acima de 3 meses.

Como nota positiva, a maioria dos centros do SNS tem intenção de aumentar o número de dias por semana com consulta, o número efetivo de consultas semanais e diminuir o tempo de espera. Naturalmente, há a expectativa de aumentar o número de médicos alocados à consulta nos próximos 2 anos. De facto, os resultados deste inquérito relevam que o tempo médico é a maior necessidade para otimizar a resposta deste sistema.

As vias de referenciação mais relevantes existem, mas neste inquérito não foi possível avaliar a qualidade e eficácia das mesmas, que tradicionalmente são percecionadas como deficitárias. Este aspeto deverá ser avaliado especificamente, num futuro esforço de melhoria do sistema.

Em termos de recursos, verifica-se que a maioria dos centros que obtivemos informação tem os necessários para seguir estes doentes e talvez apenas o apoio de outros profissionais de saúde (como enfermeiros e psicólogos, por exemplo) e o acesso a vídeo-consultas sejam para incrementar, visto que ambas as estratégias podem aumentar a oferta de apoio a estes doentes, com um investimento relativamente reduzido. É muito positivo que 3/4 dos centros ou mais disponham de terapêuticas

avançadas – bloqueios anestésicos, toxina e anticorpos monoclonais. Também é notado como positivo que a maioria das consultas tenham a duração mínima considerada como adequada, apesar da pressão de tempo, o que permite inferir que estes doentes têm acesso a cuidados conforme a melhor prática.

Podemos assim concluir que, para melhorar a qualidade dos serviços de saúde aos doentes com cefaleias em Portugal, será provavelmente necessário melhorar a organização e otimizar a rede de cuidados, mas sobretudo será necessária mais mão de obra médica especializada. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

Idealização do estudo, elaboração do questionário, escrita do manuscrito: RGG

Revisão do questionário, recolha e análise de dados RGG, RO, FP

Interpretação de dados e revisão do manuscrito: RGG,HD, RO, FP.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores RGG, RO e FP são membros da direção da Sociedade Portuguesa de Cefaleias; o autor HD é membro da comissão científica da Sociedade Portuguesa de Cefaleias.

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 pela Comissão de Ética responsável 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 RGG, RO and FP are board members of the Sociedade Portuguesa de Cefaleias; the author HD is a member of the scientific committee of the Portuguese Headache Society.

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

1. Sl1. Gil-Gouveia R, Pereira L, Machado S, Parreira E. Organização de Serviços de Apoio Clínico para Doentes com Cefaleias em Portugal. Sinapse. 2021;21:112-20. doi:10.46531/sinapse/gu/200034/2021
2. MiGRA. Acesso Aos Cuidados de Saúde Na Enxaqueca e Cefaleias; 2022. [acedido Nov 2022] Disponível: https://www.youtube.com/watch?v=sznybfCyLOo.
3. IOM. Crossing the Quality Chasm: A new Health System for the 21st century 2001. [acedido Nov 2022] Disponível: https://www.ahrq.gov/talkingquality/measures/six-domains.html.
4. Tinelli M, Leonardi M, Paemeleire K, Raggi A, Mitsikostas D, de la Torre ER, et al. Structured headache services as the solution to the ill-health burden of headache. 3. Modelling effectiveness and cost-effectiveness of implementation in Europe: findings and conclusions. J Headache Pain. 2021;22:1-7. doi:10.1186/s10194-021-01305-8
5. Steiner TJ, Göbel H, Jensen R, Lampl C, Paemeleire K, Linde M, et al. Headache service quality: The role of specialized headache centres within structured headache services, and suggested standards and criteria as centres of excellence. J Headache Pain. 2019;20. doi:10.1186/s10194-019-0970-7

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

The Wearing-Off of OnabotulinumtoxinA in Patients with Chronic Migraine: Experience of a Tertiary Portuguese Centre

O Efeito "Wearing-Off" da Toxina Botulínica Tipo A em Doentes com Enxaqueca Crónica: Experiência de um Centro Terciário Português

Catarina Fernandes [1,*], Bruno Silva [2], Joana Ramos-Lopes [3], Isabel Luzeiro [1,4]
1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
2-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal
3-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Baixo Vouga, Aveiro, Portugal
4-Escola Superior de Tecnologia e Saúde de Coimbra, Instituto Politécnico de Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/220079/2023

Abstract

Introduction: The onabotulinumtoxinA (onabotA) is an injectable preventive treatment of chronic migraine (CM), administered in 12 week's intervals. Some patients present a wearing-off (WO) effect in the last weeks before the next treatment. The aim of our study was to evaluate the WO phenomen in patients under onabotA treatment and to recognize possible predictive features of the phenomena.

Methods: We designed a cross-sectional study and proceeded to demographic and clinical characterization of a group of patients, and evaluation of onabotA therapeutic response and adverse events. WO effect was defined as the loss of therapeutic effect, that consists of reduction equal or greater than 50% in the number of headache days, before the 12-week interval. Statistical testing was carried out using a level of significance of $p<0.05$.

Results: We included 60 patients (95.1% female) with a mean age of 49.0±11.4 years. On average, before onaBotA treatment patients had around 15.0 attacks per month. In 45.3% we noticed a therapeutic response after the first treatment. The WO effect was noticed in 36 patients (66.7%) and the majority (50.9%) between the 10th to 12th week post treatment. Wearing-off was more reported by patients under 155 units PREEMPT protocol ($p=0.032$).

Conclusion: This study documents the high frequency of WO phenomen in patients with chronic migraine under onabotA. Therefore, the possibility of a different protocol in selected patients must be explore with larger observational and prospective studies as well as evaluation in clinical trials.

Resumo

Introdução: A toxina botulínica tipo A (onabotA) é um tratamento preventivo injetável da enxaqueca crónica (EC), administrado em intervalos de 12 semanas. Contudo, alguns doentes relatam uma perda de eficácia nas últimas semanas antes do próximo tratamento. O objetivo do nosso estudo foi avaliar esse efeito de *wearing-off* (WO) nos doentes sob tratamento com onabotA e reconhecer possíveis características preditivas desse fenómeno.

Métodos: Desenhámos um estudo transversal e procedemos à caracterização demográfica e clínica e à avaliação da resposta terapêutica e eventos adversos da onabotA. O efeito WO foi definido como a perda de efeito terapêutico, que consiste na redução superior ou igual a 50% no número de dias de cefaleia, antes do

Informações/Informations:
Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 1, janeiro-março 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Original Article, published in Sinapse, Volume 23, Number 1, January-March 2023. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:
Botulinum Toxins, Type A/therapeutic use;
Chronic Pain/drug therapy;
Migraine Disorders/drug therapy;
Migraine Disorders/prevention & control.

Palavras-chave:
Dor Crónica/tratamento farmacológico;
Perturbações de Enxaqueca/prevenção e controlo;
Perturbações de Enxaqueca/tratamento farmacológico;
Toxina Botulínica Tipo A/uso terapêutico.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**
Catarina Fernandes
Praceta Professor Mota Pinto
3004-561 Coimbra Portugal
11986@chuc.min-saude.pt

Recebido / Received: *2022-12-14*
Aceite / Accepted: *2023-04-30*
Publicado / Published: *2023-05-19*

intervalo das 12 semanas. No estudo foi considerado um valor de significância estatística de $p<0,05$.

Resultados: Incluímos 60 doentes (95,1% mulheres) com idade média de 49,0±11,4 anos. Em média, antes do tratamento com onaBotA, os doentes apresentavam cerca de 15,0 crises de enxaqueca por mês. Em 45,3% verificámos resposta terapêutica após o primeiro tratamento. No entanto, o efeito de WO foi observado em 36 pacientes (66,7%) antes da próxima injeção de onabotA, na maioria (50,9%) entre a 10ª e a 12ª semana após o tratamento. O WO foi mais vezes reportado por doentes sob o protocolo PREEMPT de 155 unidades ($p=0,032$).

Conclusão: Este estudo documenta a elevada prevalência deste fenómeno em doentes com enxaqueca crónica sob onabotA. Sendo neste momento importante explorar a possibilidade de diferentes protocolos em doentes selecionados.

Introduction

Migraine is characterized by recurrent, pulsating headache attacks, usually associated to photophobia, phonophobia, nausea, vomiting and it is a neurological disorder with high impact in patient's quality of life.[1,2] According to the 2016 Global Burden of Disease study, migraine is the second leading cause of disability and is associated with significant absenteeism and reduced productivity related to the severity of headache attacks.[3,4]

Chronic migraine (CM) is defined by a headache present for at least 15 days per month for at least three months, with migrainous features for at least eight days.[5,6] This subtype of migraine occurs in around 2% of the population, therefrom effective preventive treatment is essential to reduce the number, duration and intensity of headache attacks.[7]

The onabotulinumtoxinA (onabotA), through PREEMPT (Phase 3 Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) protocol, is an injectable preventive treatment of CM, recommended in 12 week's intervals but real-life data shows that in most of the patients treatment interval is higher.[8] Randomized trials showed the efficacy of this treatment.[9,10] The mechanism of action results in an inhibition of peripherical sensibilization and, indirectly, a reduction of central sensibilization's progression.[11] However, this effect is temporary according to lifetime of the molecule and repetitive administrations are needed.

Some patients self-report fluctuations in botulinum toxin effect, as an increase of number of headaches attacks some days before the next treatment. In fact, WO effect has been previously described in the literature, usually in the two weeks before next treatment but systematic investigation is currently lacking.[12,13]

Most of the adverse events reported by patients under onabotA treatment are local, including injection site pain, eyelid ptosis, brow ptosis, neck pain, neck weakness and shoulder pain. Generally, these symptoms occur within the first few days following injection and are commonly transient.[14,15]

It is necessary to study the fluctuations of onabotA's response to predict factors of better response and to optimize the preventive treatment, with units and intervals of administration adapted to each patient.

The following objectives were defined:

[1] to characterize demographic and clinical patients with CM under onabotA treatment;

[2] to evaluate the wearing-off phenomen in patients under onabotA treatment;

[3] to recognize possible predictive features of better therapeutic response;

[4] to explore the adverse events of onabotA reported by our population.

Methods

Study population

Seventy patients were recruited consecutively at a headache outpatient clinic, during a follow-up visit after the second treatment with PREEMPT protocol and 60 were included. Inclusion criteria were a) age over 18 years old; b) diagnosis of CM with or without aura according to ICHD-III; c) under preventive treatment with onabotulinumA toxin and at least two treatment cycles completed; d) headache diary fulfilled; e) written or verbal informed consent to participate.

Exclusion criteria were a) diagnose of any other headache types, including tension-type headaches; b) language or intellectual barriers.

Study design

We designed a cross-sectional study of patients with CM and at least two treatments with onabotA from January 2021 until December 2021. The headache diagnosis was made according to ICHD-III. A questionnaire was provided and the patient's headache calendar were requested.

The questionnaire consisted of three parts: a) demographic data (gender, age, height and weight) and headache characterization: age of chronic migraine diagnosis, presence of aura, laterality of headache, date of first treatment with onabotA, number of units of PREEMPT protocol, medical report, current other preventive and abortive medication; b) the therapeutic effect of onabotA, the adverse events and the presence of WO, when they noticed it and total number of toxin treatment cycles. There were also applied and analyzed the Patient Global Impression of Change Scale (PGICS).

The number of headache days per month before, after the first and the second cycle of onabotA treatment were collected by the analysis of patient's headache diary.

According to our centre protocol, all the patients that fullfiled the criteria to onabotA treatment start with 155 units (U) protocol. After the first cycle, if the patient do not have therapeutic response defined by a reduction of 30% or more in number of headache days we increase the number units of PREEMPT protocol to 195 U.

The WO effect was defined as the loss of therapeutic effect, that consists of reduction equal or greater than 50% in the number of headache days, before the 12-week interval. We divided the population in two groups, patients with and without WO effect.

The study protocol was approved by the institution's ethics committee (OBS.SF.176-2021) and was conducted in accordance with ethical principles stated in the "Declaration of Helsinki".

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using IBM® SPSS® Statistics (version 26 for Windows®). Categorical variables were displayed as absolute value and percentage, and quantitative variables as mean and standard deviation, minimum and maximum. Under the assumption that our data had a normal distribution according to central limit theorem, Student's t-test were used for comparation of numeric data and Chi-square analysis for qualitative data. Multiple regression analysis was used to assess related factors with WO effect. Statistical testing was carried out using a level of significance of $p<0.05$.

Results

Population

Sixty patients were included in the study, 57 females (95.1%) and three males (4.9%), with an average age of 49.0±11.4 years, all diagnosed with chronic migraine and a mean age of migraine diagnosis of 31.8±14.2 years. Most of the patients did not show a laterality predominance of headache and half of them reported visual and/or sensitive aura in some of headache attacks. Medication overuse in present or history in the past were noticed in 12 patients (21.8%). Psychiatric disturbances, as depression and anxiety, were the more common comorbidities associated in our cohort. The mean of patient's body max index (BMI) was 26.8 ±4.3 kg/m^2 (**Table 1**).

Table 1. Sociodemographic and clinical data.

	All patients (n=60)
Age (y)	49±11.4 [23.0;67.0]
Sex	
Female	57 (95.1%)
Male	3 (4.9%)
Duration of chronic migraine diagnosis (y)	18.0±15.8
Migraine with aura (n)	30 (50.8%)
Laterality (n)	
Right	9 (15.0%)
Left	11 (18.3%
Indifferent	40 (55.7%)
Medication overuse (n)	12 (21.8%)
Comorbilities:	
Depression (n)	6 (14.2%)
Anxiety (n)	25 (55.6%)
Fibromyalgia (n)	7 (171%)

y,years; n, number

Onabotulinum toxin A treatment

We analyzed a mean of total number treatment cycles with onabotA of 4.7±2.0 and due to institutional issues the treatment interval was 13.9±2.0 weeks. Seven

patients (11.7%) were under PREEMPT protocol (155 units) and 54 under extended protocol (195 units).

The mean headache attacks per month before OnaBotA treatment was 15.0±7.8 and reduce to a mean of 3.0±3.9 attacks/month after six months of treatment. The therapeutic effect of onabotA was noticed in 24 patients (45.3%) after the first treatment, 11 (24.5%) after the second treatment, 15 (28.3%) after the third treatment and one patient (1.9%) only after the fourth treatment. Nine patients (15.0%) did not respond to onabotA (**Table 2**).

Table 2. Variability of number headache days and intensity of attacks pre and pos onabotulinum toxin type A treatment.

	Number of headache days	
	Before onabotA treatment	Pos onabotA treatment
Days/month	15	3
Standard deviation	±7.8	±3.9
	Intensity of headache attacks	
	Before onabotA treatment	Pos onabotA treatment
VAS pain	9	6
Standard deviation	±11	±23

VAS pain- visual analog scale for pain

Analyzing the WO, it was noticed in 36 patients (66.7%), the majority, 17 patients (47.2%) reported an increase in headache attacks between the 11-12th week post injection, 11 patients (30.6%) between 10-11th week and 8 patients (22.2%) after the 5th week (**Fig. 1**).

The patient's impression of therapeutic effect of onabotA were evaluate using the PGICS, 26.7% and 40% responded to be a great deal better and better, respectively. However, 6.7% responded moderately better, 16.7% somewhat better, 3.3% a little better and 6.7% felt almost the same.

Seven patients that reported WO also had history of medication overuse. The relation between the presence of WOand medication overuse was non-significant [(1,N=52)=0.041, p=0.840].

All the patients that do not reported WO were under the 195 units PREEMPT protocol (N=21) and had statistically significance (p=0.032). In five patients, the number of units protocol used was unknown. Regarding the number units of PREEMPT protocol, it remained unchanged during the follow-up of our study. No association was found between age, duration of disease, number of previous headache days or number of treatments and WO phenomena. The WO does not seem to influence the perception of onabotA therapeutic response according to PGICS (p=0.097) (**Table 3**).

Adverse events of onabotA

At least one adverse event was reported by 34 patients (56.7%), headache in the day of the administration were the more common (25.0%) and the second hypersensibility on injection site (24.6%). Other events mentioned were sleepiness, cervicalgia, nausea and vomiting, general weakness, fatigue and muscle weakness on injection in site and abdominal/articular/back pain (**Fig. 2**).

Other preventive and abortive treatment

Along with onabotA, 31 patients (52.5%) had concomitant other preventive treatment, the majority, 15 patients (48.4%) with topiramate, 10 (32.3%) with a beta-blocker, 11 (35.5%) with SSRI and seven (22.6%) with amitriptyline. Nine patients had prescribed concomitant to toxin administration two or more pharmacological

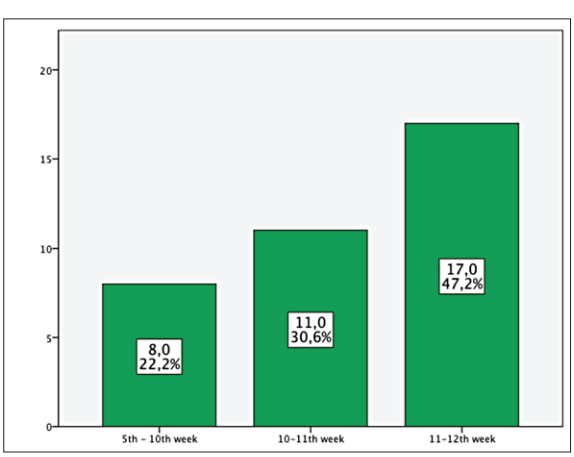


Figure 1. The wearing-off effect. When?

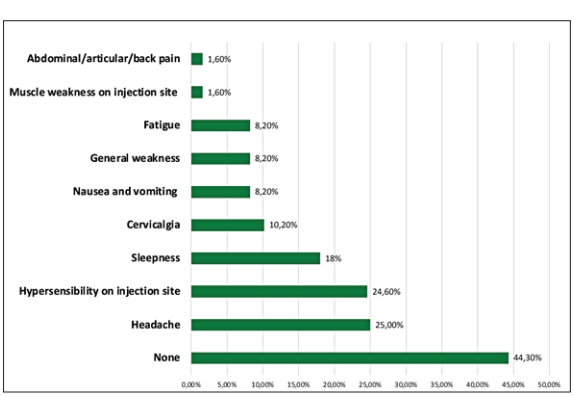


Figure 2. Adverse events of onabotulinum toxin A.

Table 3. Evaluation of possible influencing factors of wearing-off phenomena.

		With wearing-off effect	Without wearing-off effect	*P* value
Age (y)		49.0±11.6	49.6±11.9	0.855
Duration of disease (y)		17.3±15.9	20.1±14.7	0.499
Number of headache days before treatment (n)		16.3±9.0	13.8±8.8	0.324
Number of treatments (n)		4.8±2.0	4.6±2.0	0.798
		With wearing-off effect	**Without wearing-off effect**	**Pearson Chi square**
PREEMPT protocol (n)	**155 U**	6	0	0.032
	195 U	25	21	

y, years; n, number; PREEMPT, Phase 3 Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy protocol; PGICS, Patient Global Impression of Change Scale.

preventive treatment. One of the patients included in our study were not possible to identify if there were other preventive treatment, it was considered missing data.

Beyond the prophylactic treatment, patients with migraine use abortive medication at the beginning and during headache attacks. In our sample, headache attacks seem to relief with first line abortive medication as acetaminophen, ibuprofen, naproxen and metamizole and only 23 patients (38.3%) had a regular use of triptanes.

Discussion

We studied the therapeutic response and adverse events of botulinum toxin. As expected, female sex predominated in our sample with a duration of the disease around 20 years. In the characterization of our population, a particularity was the average BMI over the normal limit and anxiety disorders were very prevalent, almost half of the patients.

According to the state of art, the efficacy of onabotA was proven by the reduction of headache days before and after the initiation of treatment of a mean of fifteen to three days per month, a decrease of 80%. Not only frequency, but also intensity of attacks, improved with this treatment, graded by a reduction of 3 points in VAS of pain. We verified that some patients respond to toxin after the first treatment cycle, although some patients, respond only after the second or third cycle. This supports the importance of perform three cycles before declare inefficacy.

Most of our population reported WO and most frequently between the 11-12th week post injection. These findings are in accordance with the previous literature published about this topic since 2019. Becker et al showed a tendency of WO in patients with more headache days and can be related with the severity of migraine.[14] Similarly, we found a higher average of previous headache days in the population that had WO, although without statistically difference.

However, we found that patients who do not reported WO were under the 195 units, this fact support the importance of patient's personalization of PREEMPT protocol units. Interesting the previous history of medication overuse and disease duration were not correlated with WO effect, in other words these factors that also contribute to the severity of migraine does not seem to influence this phenomenon. Other interesting fact was the patient global impression of change with this treatment were not influenced by the presence of WO.

As previous studies speculated, we must keep in mind that WO phenomen in clinical practice may not only include a loss of pharmacological OnabotA effects but also a possible loss of placebo effect related to injectable administrations.

Adverse events were reported by more than half of patients, in addition to the previous literature we found as more commons effects a headache and a hypersensibility on injection site in the day of the administration. Other events like cervicalgia, nausea and general weakness were also noticed and described in the literature.

An important fact was the other concomitant preventive and abortive treatment characterization of our population. Almost half of the patients, the onabotA were the unique preventive and usually the headache attacks improved with first line abortive medication as acetaminophen and anti-inflammatory agents, this also support the efficacy of this treatment

Our study had some limitations related to the study designed, single center, which can lead to selection bias in our sample. Some of data collected were patient-dependent, like headache diaries report of headache days, which could be a cause of bias in our study.

Conclusion

This study documents the high frequency of WO phenomen in patients with chronic migraine under onabotA as preventive treatment, particularly the patients under 155 units protocol. Most of patients with CM receiving onabotA experience a WO effect in the last two weeks before next treatment. The 12-week interval protocol does not provide a sustained effect in all patients, therefore the possibility a different protocol in selected patients must be explore with larger observational and prospective studies as well as evaluation in clinical trials. ■

Article Highlights

- Wearing-off was a common effect noticed in the last week before the next treatment, in patients under onabotulinumtoxinA 155 units protocol and with higher number of previous headache days.
- Medication overuse and disease duration did not influence the wearing-off phenomen in chronic migraine patients.
- There were more adverse events of onabotulinumtoxinA reported although there were generally mild.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

CF: Design of the work, acquisition of the data, interpretation of the data, writing the manuscript, manuscript review and final approval.

BS: acquisition of the data, writing the manuscript and final approval.

JRL: acquisition of the data, writing the manuscript and final approval.

IL: Design of the work, interpretation of the data, manuscript review and final approval.

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 pela Comissão de Ética responsável 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 thei r work center on the publication of data from patients.

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

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

References / Referências

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020; 396:1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
2. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: epidemiology, burden, and comorbidity. Neurol Clin. 2019;37:631-49. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001.
3. 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. Erratum in: Lancet. 2013;381:628.
4. Martins I. Cefaleias. Lidel: Lisboa; 2015.
5. Ashina M. Migraine. N Engl J Med. 2020; 11:1866–76. doi: 10.1056/NEJMra1915327.
6. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3). Cephalalgia. 2018;38:1–211. doi: 10.1177/0333102417738202
7. Adams AM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Marske V, Fanning KM, et al. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. Cephalalgia. 2015;35:563-78. doi: 10.1177/0333102414552532.
8. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives NJ, et al. Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine. BMJ Open. 2019;9:e027953. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027953.
9. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. Cephalalgia. 2010;30:793-803. doi: 10.1177/0333102410364676.
10. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. Cephalalgia. 2010;30:804-14. doi: 10.1177/0333102410364677.
11. Matak I, Bach-Rojecky L, Filipović B, Lacković Z. Behavioral and immunohistochemical evidence for central antinociceptive activity of botulinum toxin A. Neuroscience. 2011;186:201-7. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.04.026.
12. Khan FA, Mohammed AE, Poongkunran M, Chimakurthy A, Pepper M. Wearing off effect of onabotulinumtoxina near the end of treatment cycle for chronic migraine: a 4-year clinical experience. Headache. 2020;60:430-40. doi: 10.1111/head.13713.
13. Ruscheweyh R, Athwal B, Gryglas-Dworak A, Frattale I, Latysheva N, Ornello R, et al. Wear-Off of OnabotulinumtoxinA Effect Over the Treatment Interval in Chronic Migraine: A Retrospective Chart Review With Analysis of Headache Diaries. Headache. 2020;60:1673-82. doi: 10.1111/head.13925.
14. Becker W. Botulinum toxin in the treatment of headache. Toxins. 2020; 12:803. doi: 10.3390/toxins12120803.
15. Quintas S, García-Axorín D, Heredia P, Talavera B, Gago-Veiga AB, Guerrero ÁL. Wearinf off responde to onabotulinumtoxin a in chronic migraine: analysis in a series of 193 patients. Pain Med. 2019; 20:1815-21. doi: 10.1093/pm/pny282.

ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA/SYSTEMATIC REVIEW ARTICLE

Efeitos do Fortalecimento do Membro Superior, no Equilíbrio e na Marcha, em Idosos Pós-Acidente Vascular Cerebral: Revisão Sistemática

The Effect of Strengthening of the Upper Limb, on Balance and Gait, in Old People Post-Stroke: Systematic Review

Vânia Figueiredo [1,*], Andreia Carvalho [1,2], Patrícia Mota [1,2,3]

1-Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (ESTeSL) – Instituto Politécnico de Lisboa, Lisboa, Portugal
2-U Lisboa, Fac Motricidade Humana, CIPER, LBMF, P-1499-002 Lisboa, Portugal
3-H&TRC- Health & Technology Research Center, ESTeSL- Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa, Lisbon, Portugal

DOI: https://doi.org/10.46531/sinapse/RS/220055/2023

Resumo

Introdução: A ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC) tem uma prevalência elevada na população mais velha, sendo que 30% a 60% destes indivíduos apresentam limitações ao nível do membro superior (MS). A diminuição da amplitude e alteração dos membros superiores podem potenciar alterações ao nível do padrão de marcha, risco de queda e equilíbrio. Estudos referem que fortalecimento dos MS pode melhorar o padrão de marcha e a capacidade funcional em utentes com sequelas de AVC.

O nosso objetivo foi determinar o efeito do fortalecimento do MS, na marcha, quedas e equilíbrio em pé, em adultos com 65 ou mais anos, com diagnóstico de AVC.

Métodos: Pesquisaram-se publicações nas bases de dados PubMed, Cochrane Library e ScienceDirect, com inclusão de ensaios clínicos randomizados, sem limitação de data, que avaliavam o efeito do fortalecimento do MS, na marcha, quedas e equilíbrio, em pessoas com 65 anos ou mais, pós-AVC. Dois revisores, de forma cega, seleccionaram os artigos para inclusão, havendo em caso de discordância um terceiro revisor. Excluíram-se protocolos, apresentações e artigos com pontuação inferior a 5 na escala PEDro.

Resultados: Foram incluídos 6 estudos, com um total de 468 participantes. O fortalecimento do MS interfere positivamente na capacidade de marcha, nomeadamente ao nível da velocidade, é eficaz na prevenção de quedas, promove melhorias no equilíbrio comparativamente ao início da intervenção.

Conclusão: A inclusão do fortalecimento do MS interfere positivamente na melhoria da velocidade de marcha e equilíbrio, podendo condicionar a diminuição do risco de queda nesta população.

Abstract

Introduction: The occurrence of stroke is higher in the elderly population, and 30% to 60% have upper limb (UL) limitations. The decrease of range of motion on the upper limb joints and pendular movement can lead to changes in gait pattern, risk of falling, and balance. Studies refer that UL strengthening benefits gait and functional capacity in patients with stroke sequels.

Our aim was to determine the effect of strengthening of the UL, in adults aged 65 years or over and post-stroke, on gait, falls and standing balance.

Informações/Informations:
Artigo de Revisão Sistemática, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 1, janeiro-março 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt;
Systematic Review Article, published in Sinapse, Volume 23, Number 1, January-March 2023. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:
Acidente Vascular Cerebral/tratamento;
Equilíbrio Postural;
Idoso;
Marcha;
Membro Superior;
Reabilitação do Acidente Vascular Cerebral;
Recuperação de Função.

Keywords:
Aged;
Gait;
Postural Balance;
Recovery of Function;
Stroke/therapy;
Stroke Rehabilitation;
Upper Limb.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**
Vânia Figueiredo
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (ESTeSL) – Instituto Politécnico de Lisboa, Lisboa, Portugal: Av. Dom João II Lote 4.69 01,
1990-096 Lisboa Portugal
vania_soaresf@hotmail.com

Recebido / Received: *2022-08-11*
Aceite / Accepted: *2023-03-04*
Ahead of Print: *2023-04-06*
Publicado / Published: *2023-05-19*

Methods: A search of the current literature was performed using PubMed, Cochrane Library and ScienceDirect, including randomized clinical trials, with no date limitation, evaluating the effect of UL strengthening on gait, falls and balance in post-stroke individuals aged 65 years or over. Two blinded reviewers, screened the articles for inclusion, with a third review in case of disagreement. Protocols, presentations, and articles with scores lower than 5 on the PEDro scale were excluded.

Results: Six studies were included, with a total of 468 participants. Strengthening the MS is positively interferes with walking ability, namely at the level of speed, it acts in the prevention of falls, and shows improvements in balance, compared to baseline.

Conclusion: The inclusion of UL strengthening interferes positively in improving gait speed and balance, with the consequent reduction in the risk of falling in this population.

Introdução

As alterações decorrentes do processo de envelhecimento podem levar a uma maior propensão a alterações funcionais e a uma maior vulnerabilidade a doenças de início insidioso, como as doenças vasculares.[1]

Dados divulgados pelo Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM) em março de 2021, (INEM, 2021)[2] revelaram que, em 2020, houve mais 1824 encaminhados para os hospitais por suspeita de acidente vascular cerebral (AVC), comparativamente a 2015. A prevalência de AVC, na população portuguesa, apresenta uma estimativa variável consoante o género. Nos homens é de 14,1% e 6,9% nas mulheres, entre os 65 e os 74 anos, expressando assim uma elevada prevalência de AVC, na população mais velha. Lucca *et al*[3] (2009) referem que 30% a 60% dos sobreviventes de um AVC apresentam limitações ao nível do membro superior do lado mais afetado, sendo a recuperação da extremidade superior normalmente mais lenta que a recuperação da extremidade inferior. Um dos objetivos major de uma pessoa com sequelas de AVC, é o de recuperar a capacidade para realizar marcha. Com as alterações ao nível da marcha e equilíbrio postural verificadas nestes indivíduos, amplifica-se assim o seu impacto na mobilidade, independência funcional e no risco de queda.[4]

Com o intuito de clarificar a relação entre o membro superior (MS) e o equilíbrio postural em pessoas pós-AVC, Rafsten *et al*, (2019)[5] referiram que alterações ao nível da função motora deste membro, apresentam uma associação significativa com o equilíbrio postural. Durante a realização da marcha, os quatro membros oscilam na mesma frequência, sendo que podem ser comparados ao movimento de dois pêndulos inversos (De Bartolo *et al*, 2020)[6]. Assim, uma tarefa aparentemente simples como caminhar, implica uma coordenação complexa entre os quatro membros: os MS movidos, em sentidos opostos, entre si, a uma frequência sincronizada e em simultâneo com o membro inferior contralateral (De Bartolo *et al*, 2020)[6].

A diminuição da amplitude e alteração do padrão do balanço do MS, podem ter diversas etiologias, em doentes com sequelas de AVC, podendo potenciar alterações ao nível do padrão de marcha e equilíbrio, com implicações ao nível da funcionalidade e aumento do risco de queda (Lewek, *et al*, 2008)[7]. Para além disso, uma possível ausência de movimento do MS aumenta a inércia do tronco, levando a estratégias de recuperação menos eficazes após algum elemento perturbador (Gholizadeh *et al*, 2019)[8].

Após um AVC, a excitabilidade das vias espinhais e supra-espinhais são também afectadas originando o recrutamento inadequado de unidades motoras, e contracções musculares enfraquecidas. Um dado a ter em conta, é que a actividade, ou inactividade dos MS, afecta a actividade dos membros inferiores, e vice-versa (Klarner *et al*, 2016)[9]. De entre inúmeras intervenções realizadas em fisioterapia, em utentes pós-AVC, encontra-se o fortalecimento muscular. Muitas vezes o treino de força e treino funcional apresenta o seu foco direccionado aos membros mais afectados, devido a maior fraqueza e alteração de tónus muscular. No entanto, a excitabilidade neural e a força muscular, no lado mais afectado, podem também ser moduladas pelo treino dos membros menos afectados e pela activação das vias neurais

intactas (Dragert *et al*, 2013)[10]. Um estudo sugere que o treino de movimentos rítmicos dos MS (através de um cicloergómetro de MS) promove um aumento do balanço do MS durante a realização da marcha (Kaupp *et al*, 2018)[11]. Esta intervenção, permitiu adicionalmente concluir, que a plasticidade condiciona positivamente, uma melhoria no desempenho da actividade, com resultados observáveis nos testes de marcha de 6 minutos (TM6) e no *time-up-and-go* (TUG) (Kaupp *et al*, 2018)[11]. Embora, se tenha considerado que o fortalecimento aumentaria a espasticidade e reduziria a amplitude de movimento, actualmente há evidências contraditórias (Morris *et al*, 2004[12]; Collado-Garrido *et al*, 2019[13]). Quanto ao aos efeitos produzidos pelo treino de força-resistência progressiva, em pessoas com sequelas de AVC, estes são comprovados, por induzirem uma maior capacidade de produção e manutenção de força (Morris *et al*, 2004)[12].

Deste modo, este estudo tem como objectivo, determinar o efeito do fortalecimento do membro superior, em adultos pós-AVC com 65 ou mais anos, na marcha, quedas e no equilíbrio em pé.

Métodos

O presente estudo é uma Revisão Sistemática, que segue o protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Moher *et al*, 2015)[14], com a questão de pesquisa definida seguindo a metodologia PICO.

Esta revisão foi submetida na PROSPERO (ID 258031). A população em estudo corresponde a adultos com 65 anos ou mais, com *status* pós-AVC, e a intervenção por programas terapêuticos que incluem fortalecimento do MS. Os *outcomes* são a marcha, as quedas e o equilíbrio.

Questão Orientadora

"Qual o efeito do fortalecimento do membro superior, ao nível da marcha, das quedas e/ou do equilíbrio, em adultos pós-AVC com 65 ou mais anos?"

População e Amostra

Os critérios de inclusão para o estudo são (1) artigos escritos em português, espanhol e inglês; (2) estudos que incluam indivíduos com 65 anos ou mais (3) estudos que incluam indivíduos que realizem marcha com ou sem auxiliar de marcha; (4) estudos com indivíduos com status pós-acidente vascular cerebral (AVC); (5) estudos com programas terapêuticos que incluam fortalecimento dos membros superiores; (6) estudos que incluam marcha, quedas e/ou equilíbrio como resultado da intervenção; (7) artigos que sejam RCT.

Como critérios de exclusão foram definidos (1) artigos científicos publicados como protocolos, pósteres ou apresentações orais; (2) estudos que incluíssem participantes que apresentassem outras condições clínicas neurológicas; (3) estudos com score inferior a 5 na escala PEDro. Não foram excluídos artigos pela data de publicação.

Equação de Pesquisa

As palavras-chave e a resultante equação de pesquisa apresenta-se deste modo (**Tabela 1**). A equação de pesquisa teve por base (("(1)" AND "(2)") AND ("(3)" AND "(4)") AND ("(5)" OR "(6)")), sendo que cada parcela será combinada individualmente por OR quando estiverem presentes mais do que uma palavra-chave.

Estratégia de Pesquisa

Foram utilizadas as bases de dados PubMed, Cochrane Library e ScienceDirect. Os artigos resultantes desta pesquisa foram inseridos na plataforma Rayyan.

Primeiramente foi feita uma análise dos títulos e dos resumos, sendo que quando esta foi inconclusiva, procedeu-se à análise completa do artigo para que não houvesse exclusão de artigos relevantes (Sampaio, 2007)[15]. A análise dos títulos e resumos foi realizada, de forma cega, por dois elementos, sendo que no caso de não haver concordância, um terceiro elemento desempatou, de forma cega, os artigos seleccionados.

Avaliação da Qualidade Metodológica

Como ferramenta de avaliação de qualidade metodológica, dos estudos incluídos, recorreu-se à escala PEDro. Esta escala, baseada na escala Delphi, inclui dois critérios adicionais: um relativo ao número de pacientes avaliados em cada período de acompanhamento (critério 8) e um outro critério que avalia a existência de comparação estatística entre grupos (critério 10) (Shiwa *et al*, 2011)[16]. Um *score* inferior a 5 nesta escala (Costa, 2011[17]) é identificado como de baixa qualidade metodológica (Sampaio, 2007)[15], pelo que estudos com esta cotação foram excluídos deste estudo.

Tabela 1. Equação de Pesquisa utilizada na PubMed

Blocos	Termos	Equação
1	Participantes	((“Aged, 80 and over”[Mesh]) OR “Aged”[Mesh] OR “Old” OR “Frail Elderly”[Mesh])
2		“Stroke”[Mesh] OR “Hemorrhagic Stroke”[Mesh] OR “Embolic Stroke”[Mesh] OR “Thrombotic Stroke”[Mesh] OR “Ischemic Stroke”[Mesh] OR “Stroke Rehabilitation”[Mesh] OR “Brain Stem Infarctions”[Mesh] OR “Infarction, Posterior Cerebral Artery”[Mesh] OR “Infarction, Anterior Cerebral Artery”[Mesh] OR “Infarction, Middle Cerebral Artery”[Mesh]
3	Intervenção	“Muscle Strength”[Mesh] OR “Hand Strength”[Mesh] OR “Resistance Training”[Mesh] OR “Flexural Strength”[Mesh] OR “Circuit-Based Exercise”[Mesh] OR “Muscle Contraction”[Mesh] OR “Muscle Strength Dynamometer”[Mesh] OR Exercise [Mesh] OR “fall prevention” OR Training OR “exercise training” OR “locomotor training”
4		(“Upper Extremity”[Mesh] OR “Bones of Upper Extremity”[Mesh] OR “Upper limb”)
5	Resultados	**(1)** ((“Postural Balance”[Mesh]) OR (“accidental falls” OR fall) OR (“Gait”[Mesh] OR “Walking Speed”[Mesh])) OR (“Walking”[Mesh] OR “Mobility Limitation”[Mesh] OR Mobility OR “Mobility Limitation”)
Equação final		((#1 AND #2) AND (#3 AND #4) AND #5)

Resultados

Selecção dos Estudos

Após a aplicação da equação de pesquisa nas diferentes bases de dados, foram identificados 983 artigos, dos quais 13 foram removidos por duplicação. A inclusão e exclusão de estudos para esta revisão é apresentada na **Fig. 1**.

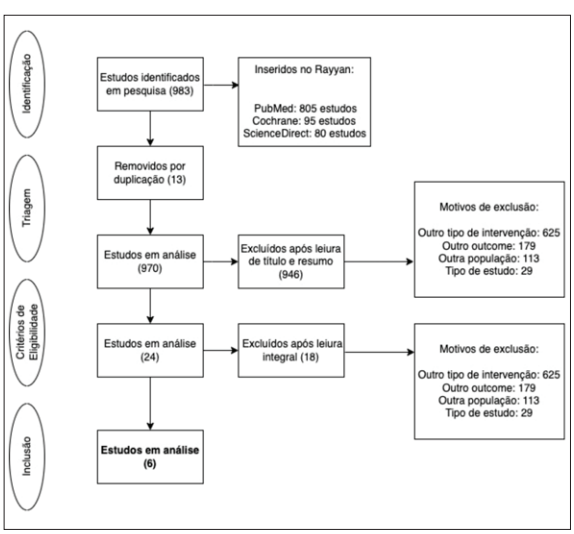


Figura 1. Fluxograma da estratégia de pesquisa

Avaliação da Qualidade Metodológica dos Estudos

A avaliação da qualidade metodológica, pela escala PEDro, dos artigos selecionados, encontra-se na **Tabela 2**.

Após a consulta da pontuação da escala PEDro, pode concluir-se que os seis estudos incluídos apresentam o valor mínimo de 5/10, demonstrando assim uma qualidade metodológica adequada para a integração neste estudo. Dos seis artigos selecionados, apenas dois não obedecem ao critério de elegibilidade (critério 1), critério não contabilizado, dois dos estudos não apresentaram distribuição cega (critério 3) nem análise de dados (critério 9), e nenhum apresenta participantes cegos (critério 5). Adicionalmente, nenhum dos estudos conseguiu que os profissionais, realizassem as intervenções de forma cega (critério 6) e três dos estudos não tiveram avaliadores cegos (critério 7). No entanto, apesar do mencionado, apenas um dos estudos não apresenta comparação inicial (critério 4) e os seis estudos apresentaram alocação aleatória (critério 2), medição de resultados (critério 8), comparação final dos mesmos de forma estatística (critério 10) e medida de precisão (critério 11).

Características dos Estudos

De forma sucinta, os dados extraídos dos artigos selecionados para inclusão nesta revisão incluem o número mínimo de 27 indivíduos em estudo (Pang *et al*, 2008)[18] e máximo de 151 participantes (Dean *et al*, 2012)[19]. Dos 6 artigos seleccionados, apenas 3 (Mead *et al*, 2007[20]; Pang *et al*, 2008[18]; Lund *et al*, 2018[21]) apresentaram um grupo no seu estudo (seja experimental ou de controlo) onde foi realizado exclusivamente fortalecimento, nas suas mais diversas formas, incluindo desde pesos livres à utilização de máquinas. Em todos os estudos seleccionados, foi avaliado os efeitos ao nível da marcha e equilíbrio sendo que apenas um dos estudos (Dean *et*

Tabela 2. Avaliação dos estudos através da escala PEDro

Escala PEDro	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total
(Lund *et al* 2018)	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	5/10
(Dean *et al* 2012)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	8/10
(Langhammer *et al* 2009)	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	8/10
(Pang *et al* 2008)	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	7/10
(Mead *et al* 2007)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	7/10
(Kwakkel *et al* 2002)	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	5/10

Escala de PEDro- 1: Critérios de elegibilidade, 2: Alocação aleatória, 3: Distribuição cega; 4: Comparabilidade inicial; 5: Participantes cegos; 6: Fisioterapeutas cegos; 7: Avaliadores cegos, 8: Medição de resultados; 9: Análise de dados

al, 2012)[19] relaciona a melhoria funcional, mais especificamente ao nível da marcha, com o risco de queda e a sua prevenção. Foram realizadas avaliações de resultados que variam entre os 3 e os 12 meses. A **Tabela 3** apresenta as seguintes componentes dos estudos: referência, população, intervenção, resultados e conclusões.

Síntese de Resultados

Os 6 estudos analisados nesta revisão incluíram um total de 468 participantes, com uma média de idades de 68,8 anos. A frequência média semanal foi de 3 sessões, com um mínimo de 12 semanas e um máximo de 48 semanas de intervenção. O fortalecimento dos MS está integrado, no plano de tratamento, em todos os estudos. Em 4 dos 6 estudos, a intervenção foi exclusivamente no MS e, em 2 destes, realizaram-se em sessões individuais(Kwakkel *et al*,2002[22]; Lund *et al*, 2018[21]). Dois destes estudos (Lund *et al*, 2018[21] e Pang *et al*, 2008[18]) restringiram a intervenção a fortalecimento.

Marcha

Nos 4 estudos que isolaram a intervenção no MS, o fortalecimento, parece ter um efeito positivo na capacidade de marcha, nomeadamente ao nível da velocidade.

Os resultados ao nível da marcha, dos estudos que comparam a intervenção no MI com a intervenção no MS não são consensuais. Lund *et al* (2018)[21], Dean *et al* (2012)[19] e Kwakkel *et al* (2002)[22] verificaram uma associação positiva entre a intervenção no MS e o aumento da velocidade de marcha em velocidade confortável, bem como na distância percorrida, através do TM6 ou teste de marcha de 10 metros (TM10), sendo os resultados equivalentes nos grupos de intervenção. No entanto, ao nível da velocidade de marcha acelerada, o estudo de Dean *et al*(2012)[19] sugere que a intervenção no MI permite alcançar mais 0,07 m/s ao longo de 10 m e mais 34 m da distância percorrida no TM6, após intervenção no MI. O estudo de Kwakkel *et al*(2002)[22] refere ainda que os resultados mais significativos ao nível da marcha são alcançados nos primeiros 6 meses, após o AVC, sendo que os *follow-up* entre 6 e 12 meses não verificaram melhorias significativas.

Os resultados do estudo de Pang & Eng(2008)[18] também demonstram melhorias na capacidade de realização de marcha, também avaliado pelo TM6, tanto no grupo que cumpriu fortalecimento do MS como no grupo cuja intervenção se focou no MI. No entanto, em termos percentuais, a melhoria com intervenção no MI é de 25,6% enquanto que no grupo de intervenção no MS este valor é de 14,3%.

Nos estudos em que o fortalecimento do MS não se apresenta como intervenção exclusiva (Langhammer *et al*, 2009; Mead *et al*, 2007)[20], resultam melhorias significativas, após 12 meses de intervenção, ao nível da marcha e equilíbrio dinâmico, avaliado pelo TUG. No estudo de Langhammer *et al*(2009)[23] não resultaram diferenças significativas entre grupos de estudo. No estudo de Mead *et al*(2007)[20] os resultados demonstraram melhorias significativas no grupo com intervenção do MS e MI, nos primeiros 3 meses de estudo.

Quedas

Apenas no estudo de Dean *et al*(2012)[19] , é analisada a variável "quedas" e a sua prevenção. Ao longo de 12 meses, registaram 129 quedas no grupo experimental (intervenção no MI e treino de equilíbrio) e 133 quedas no grupo controlo (intervenção no MS), significando um menor efeito de prevenção, nas quedas, no grupo com intervenção no MS.

Tabela 3. Resumo da informação recolhida nos artigos incluídos

Autores	População	Idade média (DP)	Foco de intervenção por grupos	Frequência semanal e duração da intervenção	Intervenção	Follow-up	Instrumentos de medida
Lund *et al*, 2018	48	E: 67.7(9.4)/ 67.3(7.4) C: 66.4 (8.8)	E1- CR E2- MI C- MS	3x/semana 12 semanas Sessões individuais	E1- cicloergómetro E2- fortalecimento C- fortalecimento	3 meses	EEG, Dinamómetro, TM6
Dean *et al*, 2012	151	E: 67(12)	E- MI e EQ C- MS	1x/semana 40 semanas (durante 1 ano) Classes	E- Equilíbrio, fortalecimento, treino de marcha e funcional C- fortalecimento, coordenação e tarefa	12 meses	TM6, TM10, *Short-form Physiological Profile Assessment*, Pedómetro Digimax, SF-12 (qualidade de vida), TUG, *Step Test*
Langhammer *et al*, 2009	75	E: 76(12.7) C: 72(13.6)	E-MI e MS C- MI e MS	Em cuidado intensivo: 2 sessões diárias de 30 min E- 4 períodos (mínimo 80 h, 20h/meses) durante 1º ano pós-AVC C-2 ou 3 sessões semanais (mínimo 20h) Sessões individuais	E- força, equilíbrio resistência funcional C- sem recomendações, procedimento habitual	3,6,12 meses	MAS, TM6, TUG, Escala de Ashworth Modificada, EEB, *Instrumental activities of daily living* (IADL)
Pang *et al*, 2008	27	E: 66(8.7) C: 65(8.5)	E- MI C- MS	3 x (1h)/semana Total de 19 semanas Classes em circuito de exercícios	E- aeróbio/ equilíbrio/ fortalecimento C- fortalecimento/ Fortalecimento Fortalecimento	19 semanas	TM6, EEB, *Activities-Specific Balance Confidence* (ABC)
Mead *et al*, 2007	66	E: 72(10.4) C: 71.7(9.6)	E- MI e MS C- Relaxamento	3x/semana (1h15) durante 12 semanas Classes	E- CR, funcional e fortalecimento C- técnicas respiratórias e relaxamento	3 e 7 meses	FIM, *Nottingham Extended Activities of Daily Living* (NEADLs), *Rivermead Mobility Index* (RMI), *functional reach*, TUG *Elderly Mobility Scale* (EMS); 14 *functional ambulation category*; 15 *Medical Outcomes Study*, 36-item *Short Form Questionnaire*, versão 2 (SF-36)
Kwakkel *et al*, 2002	101	E: 69(9.8)/ 64.5(9.7) C: 64.1(15)	E1- MS E2- MI C- tala de ar	E1 e E2- 30min/5x por semana durante 20 semanas C- 30 min/5x por semana durante 20 semanas Sessões individuais	E1- fortalecimento, Reacções posturais, alcance e preensão e actividades da vida diária E2- fortalecimento, transferências, funcional, treino marcha C- tala de ar	6,9,12 meses	Índice de Barthel, Categorias funcionais de deambulação (FAC), The action research arm test (ARAT), TM10 velocidade confortável e máxima.

Legenda: E- grupo experimental; E1- grupo experimental 1; E2- grupo experimental 2; C- grupo controlo; MS- membro superior; MI- membro inferior; CR- cardiorrespiratório EQ- equilíbrio EEB- escala de equilíbrio de Berg; TUG- *time-up-and-go test*; TM6- teste de 6 minutos de marcha; MAS- *motor assessement scale*; FIM- *functional independence measure*; TM10- teste de marcha de 10 metros.

Equilíbrio

No estudos cujo plano de tratamento incluiu o fortalecimento do MS combinado com outro tipo de intervenções, verificaram-se melhorias significativas, ao nível do equilíbrio dinâmico após 12 meses de intervenção, avaliado pelo TUG e pela Escala de Equilíbrio de Berg (EEB), com melhorias de 20% a 30% na cotação destes instrumentos (Langhammer *et al*, 2009).[23]

Lund *et al* (2018)[21], estudaram o efeito da intervenção isolada no MS e após 12 semanas de intervenção, todos os participantes melhoraram o seu equilíbrio. Os resultados avaliados pela EEB, mostram que os participantes com pontuações iniciais mais baixas são os que apresentam maiores ganhos.

Pang *et al* (2008)[18] também referem, como resultado do seu estudo, uma melhoria significativa no equilíbrio,

avaliado pela EEB, tanto no grupo com intervenção no MI como no MS.

Discussão

A presente revisão sistemática apresenta 6 estudos, que incluem fortalecimento do MS no seu plano de intervenção, em pessoas com 65 anos ou mais, pós-AVC. Estes estudos apresentam diferenças ao nível do modo da intervenção (em sessões individuais ou sessões em classe), duração e frequência da intervenção, plano de tratamento (tipos de exercícios, e exclusividade, ou não, de fortalecimento do MS) e grupo onde esta intervenção foi incluída (grupo experimental ou grupo controlo).

Os resultados desta intervenção são observados ao nível da marcha em dois estudos (Mead *et al*, 2007[20]; Kwakkel *et al*, 2002[22]) ,ao nível da marcha e do equilíbrio em 3 estudos (Lund *et al*, 2018[21]; Langhammer *et al*, 2009[23]; Pang *et al*, 2008[18]) e num estudo ao nível da prevenção de quedas (Dean *et al*, 2012).[19]

Apesar da heterogeneidade dos estudos, nomeadamente ao nível do plano de intervenção, no que diz respeito aos instrumentos utilizados, apenas um dos estudos não incluiu a EEB, TUG ou TM6, facilitando a análise e comparação de resultados sobre a importância do fortalecimento do MS. Com a inclusão do fortalecimento do MS, todos os estudos relatam melhorias ao nível do aumento da velocidade da marcha e no equilíbrio. No entanto os efeitos do fortalecimento neste membro, de forma exclusiva, são pouco abordados. Os estudos de Kwakkel *et al* (2002),[22] Pang *et al* (2008),[18] Dean *et al* (2012)[19] e Lund *et al* (2018)[21] comparam efeitos entre intervenção (que inclui fortalecimento) no MI e MS, sendo os resultados pouco conclusivos. No estudo de Kwakkel *et al* (2002)[22], os resultados demonstram que o aumento na velocidade da marcha, surge após intervenção no MS. Por outro lado, Dean *et al* (2012)[19] relatam melhorias na velocidade da marcha e maior prevenção de quedas com intervenção direccionada ao MI. No entanto, o estudo de Hyndman *et al* (2002)[24] afirma que os indivíduos com maior recorrência de quedas apresentam menor mobilidade e alterações funcionais no MS. Este estudo considera ainda que as quedas repetidas estão associadas a alterações no MS, sendo a intervenção a este nível relevante para a prevenção de quedas.

Dos estudos que compararam a intervenção no MS e no MI, também surgem melhorias equivalentes entre grupos. Um dos exemplos é o estudo de Lund *et al* (2018)[21] que apresenta melhorias no equilíbrio e na marcha, levando também a uma interligação da importância da intervenção nos 4 membros ao nível da marcha e equilíbrio. Este dado, é referido pelo estudo de Boström *et al* (2018),[25] cujos resultados confirmam a existência de um padrão de coordenação multiarticular, com uma contribuição significativa dos movimentos do MS na regulação do equilíbrio, aumentando a contribuição com o aumento da dificuldade da tarefa, de forma complementar às estratégias da anca e tibiotársica em condições desafiantes. Por outro lado Boström *et al* (2018)[25] referiram que clinicamente os MS devem ser considerados nas estratégias de equilíbrio postural. Do estudo de Pang *et al* (2008)[18] surgem melhorias ao nível da distância percorrida na marcha, com maior ênfase no grupo de intervenção do membro inferior. No entanto é de referir que segundo o estudo de Stephenson *et al* (2010)[26] o balanço do MS durante a marcha influencia as características do passo e os padrões gerais de activação dos músculos do MI, dando passos menos longos e mais frequentes, aquando da presença de alguma alteração no MS, com mudanças na estabilidade postural.

Apesar da disparidade de resultados, os seis estudos sugerem que a inclusão do fortalecimento do MS apresenta efeitos positivos ao nível na marcha, quedas e equilíbrio.

Devido à especificidade do tema, a realização desta revisão apresenta como limitação o reduzido número de estudos incluídos. Por outro lado, a intervenção realizada é distinta em todos os estudos, pelo que não é possível estabelecer, de forma consistente, um plano de fortalecimento do MS com eficácia ao nível da marcha, quedas e equilíbrio. Ainda assim, esta revisão vem reforçar a importância de incluir o MS na reabilitação funcional dos adultos mais velhos, pós-AVC. Sugere-se a realização de estudos experimentais, que avaliem os efeitos do fortalecimento do MS, na marcha, quedas e equilíbrio, para que possam suportar planos de tratamento eficazes, em pessoas com 65 anos ou mais, pós-AVC.

Conclusão

Apesar da heterogeneidade de resultados dos estudos incluídos, é possível concluir que o fortalecimento do MS, como parte integrante do plano de intervenção, interfere positivamente nas melhorias ao nível da velocidade da marcha e auxilia a melhoria do equilíbrio, levando consecutivamente à diminuição do risco de queda em pessoas com 65 ou mais anos, pós-AVC. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição
VF: Desenho e execução do estudo, elaboração do manuscrito e aprovação final;
AC e PM: Desenho e execução do estudo e aprovação final.

Responsabilidades Éticas
Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsidio 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

1. Zaslavsky C, Gus I. Idoso. Doença cardíaca e comorbidades. Arq Bras Cardiol. 2002;79:635-9. doi: 10.1590/s0066-782x2002001500011
2. Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM). Dia Nacional do Doente com AVC[acedido jan2022] Disponivel em: https://www.inem.pt/wp-content/uploads/2021/04/2021-03-30-Dia-Nacional-do-Doente-com-AVC.pdf
3. Lucca LF, Castelli E, Sannita WG. The application of robotics in the functional motor recovery of the paretic upper limb. J Rehabil Med. 2009;41:949-2010. doi: 10.2340/00015555-2.
4. Lamberti N, Straudi S, Malagoni M, Argiró M, Felisatti M, Nardini E, et al. Effects of low-intensity endurance and resistance training on mobility in chronic stroke survivors: A pilot randomized controlled study. Eur J Phys Rehabi Med. 2017;53:228-39. doi: org/10.23736/S1973-9087.16.04322-7.
5. Rafsten L, Meirelles C, Danielsson A, Sunnerhagen S. Impaired motor function in the affected arm predicts impaired postural balance after stroke: A cross-sectional study. Front Neurol. 2019;10:1-7. doi: org/10.3389/fneur.2019.00912.
6. De Bartolo D, Belluscio V, Vannozzi G, Morone G, Antonucci G, Giordani G, et al. Sensorized assessment of dynamic locomotor imagery in people with stroke and healthy subjects. Sensors. 2020;20:1-15. doi: org/10.3390/s20164545.
7. Lewek M, Poole R, Johnson J, Halawa O, Huang X. Arm Swing Magnitude and Asymmetry During Gait in the Early Stages of Parkinson's Disease. NIH Public Access. 2008;23:1-7. doi.: org/10.1016/j.gaitpost.2009.10.013. Arm.
8. Gholizadeh H, Hill A, Nantel J. Effect of arm motion on postural stability when recovering from a slip perturbation. J Biomech. 2019;95:1-9. doi: org/10.1016/j.jbiomech.2019.07.013.
9. Klarner T, Barss TS, Sun Y, Kaupp C, Loadman PM, Paul ZE. Long-term plasticity in reflex excitability induced by five weeks of arm and leg cycling training after stroke. Brain Sci. 2016;6:1-22. doi: org/10.3390/brainsci6040054.
10. Dragert K, Zehr EP. High-intensity unilateral dorsiflexor resistance training results in bilateral neuromuscular plasticity after stroke. Exp Brain Res. 2013;225:93-104. doi: org/10.1007/s00221-012-3351-x.
11. Kaupp C, Pearcey GE, Klarner T, Sun Y, Cullen H, Barss TS, et al. Rhythmic arm cycling training improves walking and neurophysiological integrity in chronic stroke: The arms can give legs a helping hand in rehabilitation. J Neurophysiol. 2018;119:1095-112. doi: org/10.1152/jn.00570.2017.
12. Morris SL, Dodd KJ, Morris ME. Outcomes of progressive resistance strenght training following stroke: A systematic review. Clin Rehabi. 2004;18:27-39. doi: org/10.1191/0269215504cr699oa.
13. Collado-Garrido L, Parás-Bravo P, Santibáñez-Margüello M, Calvo-Martín P. Impact of resistance therapy on motor function in children with cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis. Int J Environ Res Public Health. 2019;;16:4513. doi: org/10.3390/ijerph16224513.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. Epidemiol Serv Saúde. 2015;24:335-42. doi: org/10.5123/s1679-49742015000200017.
15. Sampaio RF, Mancini MC. Revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. Rev Brasil Fisioterap. 2007;11:83-9. doi: org/10.1590/S1413-35552007000100013.
16. Shiwa SR, Costa LO, Moser AD, Aguiar IC, de Oliveira LV. PEDro: A physiotherapy evidence database. Physiotherap Theory Pract. 2011;24:188-79. doi: org/10.1080/09593980802686938.
17. Costa C. Tradução e adaptação da PEDro Scale para a cultura portuguesa: um instrumento de avaliação de ensaios clínicos em Fisioterapia [tese de mestrado apresentada à Universidade de Lisboa]. Lisboa: Univerisade de Lisboa;2011.
18. Pang M, Eng J. Determinants of improvement in walking capacity among individuals with chronic stroke following a multi-dimensional exercise program. J Rehabil Mede. 2008;40:284-290. doi:org/10.2340/16501977-0166.
19. Dean CM, Rissel C, Sherrington C, Sharkey M, Cumming RG, Lord SR, et al. Exercise to enhance mobility and prevent falls after stroke: The community stroke club randomized trial. Neurorehabil Neural Repair. 2012;26:1046-1057. doi: org/10.1177/1545968312441711.
20. Mead, GE, Greig CA, Cunningham I, Lewis SJ, Dinan S, Saunders DH, et al. Stroke: A randomized trial of exercise or relaxation. J Am Geriatr Soc. 2007; 55:892-9. doi: org/10.1111/j.1532-5415.2007.01185.x.
21. Lund C, Dalgas U, Grønborg TK, Andersen H, Severinsen K, Riemenschneider M, et al. Balance and walking performance are improved after resistance and aerobic training in persons with chronic stroke. Disabil Rehabil. 2018;40:2408-15. doi: org/10.1080/09638288.2017.1336646.
22. Kwakkel G, Kollen BJ, Wagenaar RC. Long term effects of intensity of upper and lower limb training after stroke: A randomised trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;72:473-9. doi.org/10.1136/jnnp.72.4.473.
23. Langhammer B, Stanghelle, JK, Lindmark B. An evaluation of two different exercise regimes during the first year following stroke: A randomised controlled trial. Physiother Theory Pract. 2009;25:55-68. doi: org/10.1080/09593980802686938.
24. Hyndman D, Ashburn A, Stack E. Fall events among people with stroke living in the community: Circumstances of falls and characteristics of fallers. Arch Phys Med Rehabil. 2002;83:165-70. doi: org/10.1053/apmr.2002.28030.
25. Boström KJ, Dirksen T, Zentgraf K, Wagner H. The contribution of upper body movements to dynamic balance regulation during challenged locomotion. Front Hum Neurosci. 2018;12:1-10. doi: org/10.3389/fnhum.2018.00008
26. Stephenson JL, De Serres SJ, Lamontagne A. The effect of arm movements on the lower limb during gait after a stroke. Gait Posture. 2010; 31:109-15. doi: org/10.1016/j.gaitpost.2009.09.008.

ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA/SYSTEMATIC REVIEW ARTICLE

Transplante Autólogo de Células-Tronco Hematopoiéticas no Tratamento da Esclerose Múltipla: Começo de uma Nova Era?

Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Multiple Sclerosis: The Beginning of a New Era?

Maria Francisca Gonçalves [1,*], Carla Nunes [2], Isabel Santana [2], Inês Correia [2]
1-Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
2-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/220018/2023

Resumo

O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (AHSCT) tem vindo a ganhar destaque nos últimos 20 anos no âmbito das doenças autoimunes, em particular da esclerose múltipla.

Este procedimento permite a erradicação do sistema imunológico autorreativo e a sua posterior reconstituição a partir de células-tronco hematopoiéticas, constituindo um processo de "reiniciação imunológica", através da diversificação do repertório de células T e da restauração da sua rede regulatória, redução da resposta da interleucina-17 e normalização da expressão de microRNAs e perfis de expressão génica.

Evidências crescentes sugerem que o AHSCT pode suprimir totalmente a atividade da doença em 70%-92% dos casos, aos 2 anos, uma taxa superior à das atuais terapêuticas aprovadas. A sua eficácia foi também demonstrada a nível da atrofia cerebral, biomarcadores séricos e do líquido cefalorraquidiano, cognição, fadiga e qualidade de vida.

Com o aumento da experiência e desenvolvimento dos protocolos, os riscos do procedimento têm vindo a diminuir para níveis considerados aceitáveis. Os eventos adversos mais comuns são precoces e correspondem a toxicidades orgânicas, citopenias e infeções, porém, a longo prazo, está descrita a possibilidade de autoimunidade secundária e malignidade. Nos estudos mais recentes, a mortalidade relacionada com o tratamento é estimada em 0,2%.

A eficácia máxima verifica-se em doentes mais jovens, com menor duração da doença, menos comorbilidades e evidência de doença muito ativa ou refratária ao tratamento. Assim, o AHSCT surge como uma nova alternativa de tratamento na EM, em centros especializados que assegurem adequada seleção do protocolo e correto acompanhamento do doente para otimizar a segurança do mesmo.

A presente revisão, baseada em estudos publicados entre 2016 e 2021, que incluíram 20 ou mais doentes, pretende esclarecer e sistematizar a informação existente sobre o AHSCT tanto no que diz respeito aos mecanismos de ação subjacentes, procedimentos e protocolos existentes, bem como benefícios e riscos associados.

Abstract

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) has been gaining prominence over the last 20 years in the context of autoimmune diseases, particularly multiple sclerosis.

Informações/Informations:
Artigo de Revisão Sistemática, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 1, janeiro-março 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt;
Systematic Review Article, published in Sinapse, Volume 23, Number 1, January-March 2023. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:
Esclerose Múltipla/tratamento; Transplante Autólogo; Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas.

Keywords:
Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Multiple Sclerosis/therapy; Transplantation, Autologous.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**
Maria Francisca Gonçalves
Praceta Flavio Rodrigues, n 1, bloco C- 1 Dto, 3000-550- Coimbra Portugal
frankikas@gmail.com

Recebido / Received: *2022-03-07*
Aceite / Accepted: *2023-05-01*
Publicado / Published: *2023-05-19*

This procedure allows the eradication of the autoreactive immune system and its subsequent reconstitution from hematopoietic stem cells, constituting a process of "immune reinitiation" by diversifying the T-cell repertoire and restoring its regulatory network, reducing the interleukin-17 response and normalizing the expression of microRNAs and gene expression profiles.

Increasing evidence suggests that AHSCT can fully suppress disease activity in 70%-92% of cases at 2 years, a higher rate than current approved therapies. Its efficacy has also been demonstrated in brain atrophy, serum and cerebrospinal fluid biomarkers, cognition, fatigue and quality of life.

With increasing experience and protocol development, the risks of the procedure have been decreasing to levels that are considered acceptable. Early adverse events such as organ toxicities, cytopenias, and infections, are the most common but in the long term, the possibility of secondary autoimmunity and malignancy have been described. In the most recent studies, treatment-related mortality is estimated at 0.2%.

Maximum efficacy is seen in younger patients with shorter disease duration, fewer comorbidities and evidence of very active or treatment-refractory disease. Thus, AHSCT emerges as a new treatment alternative in MS, in specialized centers that ensure adequate protocol selection and correct patient follow-up to optimize its safety.

This review, based on studies published between 2016 and 2021, which included 20 or more patients, aims to clarify and systematize the existing information on AHSCT both in terms of the underlying mechanisms of action, existing procedures and protocols, as well as associated benefits and risks.

Introdução

A supressão da atividade inflamatória constitui a base do tratamento da esclerose múltipla (EM).[1] Além disso, nenhum dos fármacos disponíveis demonstrou prevenir ou reverter totalmente a deterioração neurológica progressiva,[2] calculando-se que menos de 10% dos doentes se mantenha numa situação considerada como "sem evidência de doença" (*no evidence of disease activity* - NEDA) após 7 anos de terapêutica modificadora da doença (*disease modifying treatment* - DMT).[3]

Mais recentemente, o uso de terapêuticas de reconstituição imune pulsada têm vindo a ganhar destaque no panorama terapêutico da EM.[4] No extremo desta abordagem encontra-se o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (*autologous hematopoietic stem cell transplant* - AHSCT) cujo fundamento é a erradicação de um sistema imunológico autorreativo através de uma imunossupressão máxima, seguida de reconstituição imunológica, usando células-tronco hematopoiéticas (*hematopoietic stem cell* - HSCs) dos próprios doentes, permitindo restaurar a tolerância imunológica.[5]

O estudo pioneiro da utilização de AHSCT em doentes com EM foi publicado em 1997.[6] Desde então, já foram publicados mais de 25 ensaios clínicos.[2,6–17]

A inclusão deste tratamento na panorâmica terapêutica atual tem sido alvo de discussão, sendo consensual que a sua utilização deverá ser reservada para casos selecionados, em centros especializados.[5]

Este artigo de revisão narrativa tem como objetivo sistematizar e fornecer uma descrição da informação que existe na literatura acerca do AHSCT em doentes com EM, relativamente ao procedimento, protocolos e mecanismos de ação. Em seguida, é apresentada uma análise crítica atualizada das evidências publicadas sobre a eficácia e riscos associados. Por fim, são elencadas as atuais recomendações e perspetivas futuras.

Métodos

Para a elaboração deste artigo de revisão narrativa, foi realizada uma pesquisa bibliográfica na PubMed utilizando como termos "multiple sclerosis", "stem cell", "autologous transplant" NOT "mesenchymal".

A pesquisa incluiu artigos escritos em inglês e, no processo de seleção, foram analisados títulos, *abstracts* e texto integral. Adicionalmente, foram incluídos artigos, referenciados nas publicações inicialmente selecio-

nadas, considerados relevantes. Foram também selecionados estudos clínicos ou observacionais de 2016 a 2021, excluindo-se estudos com menos de 20 doentes. Foram considerados os critérios de inclusão de cada estudo, protocolo de tratamento e eficácia, avaliada pelo NEDA-3, atrofia cerebral, resultados funcionais e medidas laboratoriais. Foram ainda avaliados os resultados de segurança e a mortalidade associada ao transplante.

Procedimento e Protocolos Atuais

A realização de AHSCT em contexto de EM é um procedimento complexo que depende da contribuição de uma equipa multidisciplinar em centros qualificados.[18] Apesar de existirem variações nos protocolos entre as unidades de transplante e não existir consenso sobre o regime de tratamento ideal, o procedimento é comum e envolve várias etapas: mobilização de HSCs, colheita e preservação de HSCs, condicionamento imunoablativo, infusão de HSCs e cuidados pós-transplante.[19,20]

Antes da mobilização, as terapêuticas imunomoduladoras devem ser descontinuadas para minimizar os riscos do procedimento. Preconiza-se que seja de pelo menos 6 semanas para o fumarato de dimetilo, fingolimod e natalizumab, e 6 meses para alemtuzumab, ocrelizumab e cladribina. No caso de interferões ou acetato de glatirâmero não é necessário *washout*.[5] Para o ozanimod, ponesimod, ofatumumab e siponimod ainda não há dados disponíveis relativamente a tempos de *washout* seguros.

No processo de mobilização das HSCs é administrado um agente que promove a libertação de células tronco da medula para a corrente sanguínea, como o filgrastim, um fator estimulador de colónias de granulócitos (5–10 μg/kg/dia), cuja utilização pode provocar uma resposta inflamatória, recomendando-se a co-administração de doses elevadas de esteróides ou ciclofosfamida (2-4 g/m^2).[1,5,21]

Posteriormente, as células-tronco são recolhidas do sangue periférico, geralmente por leucoaferese, com um valor ideal de 4-5 $\times$ 10^6/kg (mínimo 2$\times$10^6/kg).[5] Nestes excertos, habitualmente apenas 3% a 5% das células são HSCs. Por isso, em alguns protocolos, o excerto de células tronco é manipulado *ex vivo* para selecionar apenas HSCs que expressam CD34, tentando eliminar potenciais linfócitos autorreativos.[20] Essas células são posteriormente criopreservadas.[5,22] Estes procedimentos podem ser realizados em ambulatório, num intervalo de tempo de 5-15 dias.[19,23]

O condicionamento ocorre em média 2-4 semanas após a colheita das HSCs,[23] envolvendo a administração de fármacos citotóxicos, com o objetivo de conduzir à ablação do sistema imunológico autorreativo.[19] Atualmente, de acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Transplante de Medula e Sangue (EBMT), os regimes de condicionamento são classificados em três graus de intensidade, conforme ilustrado na **Tabela 1**:

- Os regimes menos intensos incluem apenas quimioterapia: não-mieloablativos. Os resultados a longo prazo são limitados.[5]
- Os regimes intermédios, são os mais recomendados[5] e subdividem-se em: mieloablativos - incluem carmustina (biscloroetilnitrosoureia - BCNU - B), etoposídeo (E), ara-citarabina (A) e melfalano (M), associado a soro anti-timocitário (ATG) – BEAM-ATG23 e não-mieloablativos - incluem CyC associada a ATG – CyC-ATG.[8]
- Os regimes mais intensivos utilizam bussulfano (Bu) e CyC de alta dose, eventualmente combinado com ATG (Bu-CyC-ATG). A irradiação corporal total não é atualmente utilizada.[5,24,25]

Após o condicionamento, o enxerto é descongelado e transfundido por via intravenosa.[5]

Este procedimento requer cuidados de suporte e monitorização, de forma a reduzir eventos adversos (EA). Os

Tabela 1. Protocolos de condicionamento usados no AHSCT, na esclerose múltipla.

Intensidade	Regimes de Condicionamento
Baixa	Regimes de quimioterapia isolada (CyC ; Melfano; etc)
Intermédia (linfoablativa / não-mieloablativa)	Ciclofosfamida + ATG **(CyC-ATG)**
Intermédia (mieloablativa)	BCNU + Etoposídeo + Ara-citarabina + Melfano + ATG **(BEAM-ATG)**
Alta	Irradiação corporal total **(TBI)**, Ciclofosfamida e ATG Bussulfano, Ciclofosfamida e ATG **(Bu-CyC-ATG)**

CyC, ciclofosfamida; BCNU, carmustina; BEAM, BCNU, etoposídeo, ara-citarabina, melfano; ATG, soro anti-timocitário; TBI, irradiação corporal total; Bu, bussulfano

Adaptado de Sharrack B, *et al*. Bone Marrow Transplant. 2020;55:283-306.[5]

primeiros incluem antibióticos profiláticos, antieméticos, antidiarreicos, transfusão de hemoderivados, suplementação nutricional, analgesia e estimulação da hematopoiese.[26] A monitorização é focada na prevenção de infeção, com recurso a determinadas profilaxias, nomeadamente: infeções fúngicas (azol, 3 meses); infeção por vírus herpes (aciclovir) e pneumocystis (trimetoprim-sulfametoxazol), durante 6-12 meses.[5] A reativação viral é significativa, implicando monitorização de carga viral de vírus epstein-barr e citomegalovírus durante os primeiros 100 dias. Também é recomendada a monitorização de células T e B e dos níveis de imunoglobulina, de 3/3 meses no primeiro ano e, depois, anualmente.[27] É proposto um programa de (re)vacinação completa pós-transplante, incluindo também a vacina anual contra a gripe.[5] Não existem ainda dados relativos à vacina contra o COVID-19.

Mecanismo de Ação

Imediatamente após AHSCT, ocorre depleção das células imunes adaptativas e inatas, e o "novo sistema imunológico" desenvolve-se a partir das HSCs.[23,28]

Durante as primeiras semanas, ocorre um aumento de monócitos e células *natural killer* (NK), T CD8+ e B, atingindo o seu número basal após 6 meses. Por outro lado, o aumento das células T CD4+ ocorre apenas ao fim de 12-24 meses após o transplante.[1,28]

Nesse sentido, concluiu-se a existência de mecanismos distintos de re-população de células CD8+ e CD4+: CD8+ por expansão periférica de células pré-existentes e CD4+ por regeneração tímica.28 A maioria das células CD8+ presentes 2 meses após AHSCT, foram detetadas no ambiente pré-transplante, sugerindo que estas sobrevivem à imunoablação e proliferam rapidamente num ambiente linfopénico pós-transplante, impulsionado pela "paisagem viral circundante", causando uma restrição inicial no repertório de recetores de células T (TCR),[29] que só se diversifica mais tarde, com a produção tímica de células CD4+ *naïve* (CD45RA+/CD45RO-/CD27+), associadas a maior tolerância imunológica. [30,31]

Contudo, mesmo após AHSCT foi observado um ressurgimento espontâneo e expansão in vivo de células T reativas à mielina. Neste enquadramento, tem sido investigado o mecanismo que impede as células T autorreativas persistentes de reiniciar a doença no ambiente pós-transplante. Uma possível explicação baseia-se nas mudanças qualitativas no ambiente, com conversão do fenótipo pró-inflamatório para um fenótipo anti-inflamatório e mais tolerante.[32–34]

A reativação da produção tímica pós-transplante promove um aumento dos níveis de Treg circulantes,[31,32,35,36] mediadores críticos da tolerância imunológica através da regulação e supressão da atividade das células T.[37] Os ensaios clínicos têm demonstrado um aumento significativo e transitório nos níveis de CD4+/CD25high/FoxP3+ Treg circulantes,[31,32,35,36] e da capacidade imunossupressora funcional de Treg através da regulação positiva das moléculas imunorreguladoras da sua superfície, como a proteína-4 associada ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) e a proteína relacionada com o recetor do fator de necrose tumoral induzida por glicocorticóides (GITR).[38] Existe ainda um aumento transitório nas células NK reguladoras e uma modificação na rede de quimiocinas, podendo afetar as interações entre células imunes e o recrutamento de células inflamatórias para o SNC.[32]

Outro aspeto relevante diz respeito ao aumento dos níveis circulantes de células T CD8+/CD28-/CD57+,[30,31,36] um subtipo de célula T efetora, que exerce um efeito imunossupressor nas células CD8+ e NK,[39,40] colaborando sinergicamente com Treg no ambiente pós-transplante.[36]

Após AHSCT, as células T CD4+ (Th17, Th1/Th17) periféricas implicadas na patogénese de EM[37] desenvolvem uma menor produção da interleucina-17 (IL-17) pró-inflamatória.[32,41] Verifica-se também uma supressão da resposta da IL-17 produzida pelas células Th17 ativadas pela glicoproteína da mielina dos oligodendrócitos (MOG),[35] que é reforçada pelo aumento da secreção do fator de crescimento transformador-b-1 (TGF-b1).[35] Além disso, identificou-se uma redução significativa de um subtipo de células T CD8+ produtoras de IL-17, interferão gama e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), denominadas células T invariante associada à mucosa (MAIT).[31]

Alguns autores propõem que mudanças epigenéticas podem estar subjacentes a algumas modificações imunológicas que ocorrem no ambiente pós-transplante.[38] Efetivamente, os microRNAs (miRNAs) contribuem para a regulação imunológica através da modulação pós-transcripcional de genes que codificam proteínas[42] e estão alterados em doentes com EM, tendo sido descrita a regulação positiva de três miRNAs: miR-155,[43,44] miR-142-3p[45] e miR-16.[46] O AHSCT resulta na regulação negativa destes miRNAs e correspondente expressão dos seus genes alvo, normalmente silenciados: *FOXP3*,

FOX01 e *IRF2BP2*.[38] Esses genes estão implicados na formação de Treg e na manutenção da ação de citocinas anti-inflamatórias.[47–49] Outro gene alvo do miR-16, é o *programmed cell death protein-1* (*PDCD1*). Este codifica a produção da proteína de morte celular programada-1 (PD-1), um recetor inibitório expresso em células T, B, NK, células dendríticas e monócitos,[36] desempenhando um papel crítico na manutenção da tolerância imunológica através da regulação da proliferação e reatividade das células T. Arruda *et al* demonstraram que a regulação negativa do miR-16 está, portanto, associada a um fenótipo mais auto-tolerante e anti-inflamatório.[38]

A importância do ambiente na modulação da expressão génica está estabelecida, sendo provável que as alterações epigenéticas induzidas pelo estado linfopénico justifiquem algumas modificações imunológicas pós-transplante. Assim, a reconstituição imune, pela reprogramação da expressão transcripcional, pode contribuir para a formação de um ambiente imune mais tolerante.[23]

No fundo, preconiza-se que o AHSCT exerça o seu

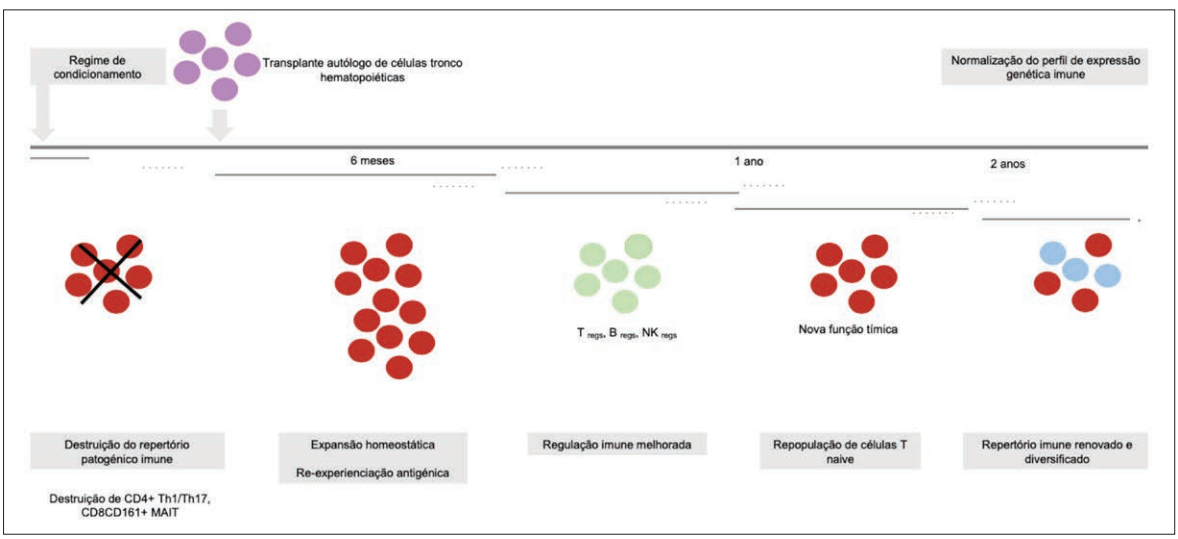


Figura 1. Modelo proposto de mecanismos terapêuticos do transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (AHSCT). O regime de condicionamento leva à erradicação das células imunes patogénicas. Durante os 6 meses após o AHSCT, a expansão do repertório de células T produz CD8+ e, em menor número, células T CD4+. Subsequentemente, 1-2 anos após o transplante, a renovação imunitária através da timopoiese leva a um aumento do número de células CD4+ e CD8+ naïve, com diversificação do repertório de células T. Em paralelo, a reconstituição das células B naïve restaura o repertório de células B e aumenta a diversidade de anticorpos. Foi demonstrada alguma normalização dos perfis de expressão genética, que favorecem a restauração da tolerância imunológica após a conclusão da reconstituição imune, 2 anos após o AHSCT. MAIT, célula T invariante associada à mucosa; NK, *natural killer*. Adaptado de Muraro PA, *et al*. Nat Rev Neurol. 2017;13:391-405.[23]

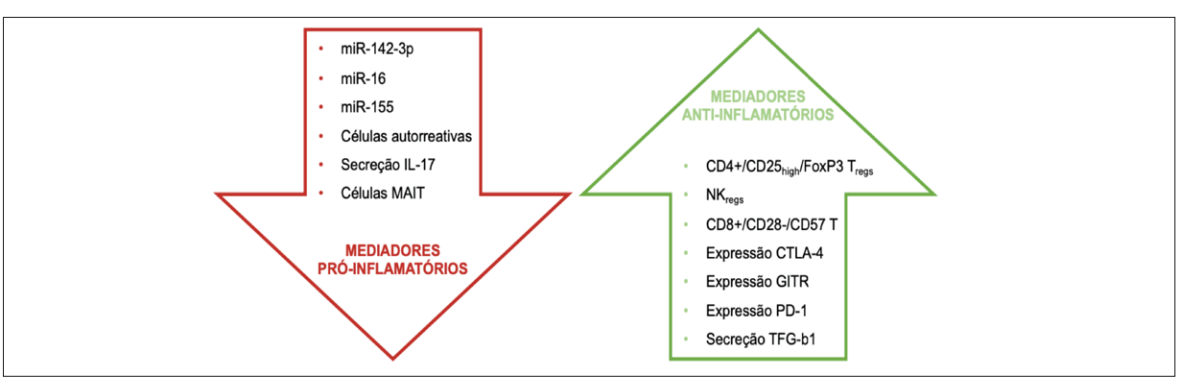


Figura 2. Mecanismo de ação proposto para explicar o efeito terapêutico do transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (AHSCT) na esclerose múltipla. Após o AHSCT verifica-se uma diminuição da resposta de células T pró-inflamatórias efetoras, incluindo a produção de IL-17, uma depleção de células MAIT e diminuição de microRNAs inflamatórios (miR-142-3p, miR-155 e miR-16), com consequente aumento das células reguladoras T e NK, e aumento da expressão de recetores de checkpoint imunológicos e moléculas reguladoras, como CTLA-4, GITR, PD-1 e TGF-b1. Outro aspeto relevante diz respeito ao aumento dos níveis circulantes de células T CD8+/CD28-/CD57+. miR, microRNAs; IL-17, interleucina-17; MAIT, célula T invariante associada à mucosa; NK, natural killer; CTLA-4, proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico; GITR, proteína relacionada com o recetor do fator de necrose tumoral induzida por glicocorticóides; PD-1, proteína de morte celular programada 1; TGF-b1, fator de crescimento transformador-b-1. Adaptado[23,29,30,32]

efeito terapêutico através de "reiniciação imunológica" e mecanismos subsequentes, nomeadamente a renovação do repertório e aumento da diversidade de células T e a reativação tímica.[30,50] Também existem alterações na proporção relativa dos subconjuntos de células T e B, aumento das populações reguladoras T e NK, redução das populações pró-inflamatórias,[31,51] mudanças na expressão genética com *downregulation* de microRNAs associados à doença, e aumento da expressão de recetores de *checkpoint* imunológicos e moléculas reguladoras, como CTLA-4, GITR, PD-1 e TGF-b1,[23,52] conforme exemplificado nas **Figs. 1 e 2**.[38,53]

Estudos Desenvolvidos

A maioria dos estudos publicados foram ensaios clínicos de fase II/III ou coortes observacionais, com avaliação da eficácia através da comparação da atividade da doença antes e após o transplante.[7–9,16,17,54–56] De seguida, serão apresentados os principais estudos publicados recentemente, podendo ser consultados os resultados clínicos e imagiológicos na **Tabela 2**.

Burt *et al* desenvolveram um ensaio prospetivo e aleatorizado, incluindo apenas doentes com EMSR, submetidos a AHSCT (CyC-ATG) ou DMT (melhor terapêutica disponível), com taxas de NEDA-3 de 78,5% (*vs* 2,97% com DMT), após 5 anos.[8] Nash *et al* desenvolveram um estudo de fase II prospetivo, de braço único, incluindo doentes com EMSR submetidos a AHSCT (BEAM-ATG), verificando-se taxas de NEDA-3 de 69,2%, após 5 anos.[9,57] Atkins *et al* desenvolveram um ensaio clínico de fase II prospetivo, de braço único, que incluiu doentes com esclerose múltipla secundária progressiva (EMSP) e EMSR, submetidos a AHSCT (Bu-CyC-ATG), verificando-se taxas de NEDA-3 de 69,6%, após 3 anos.[7] Moore et al desenvolveram um estudo de fase II prospetivo, de braço único, incluindo doentes com EMSR e EMSP, submetidos a AHSCT (BEAM-ATG), verificando-se taxas de NEDA-3 de 60% (70% para EMSR), após 3 anos.[17] Casanova et al publicaram um estudo observacional e retrospetivo, que incluiu doentes com EMSR e EMSP, submetidos a AHSCT (BEAM-ATG), verificando-se taxas de NEDA-3 de 54,8% (72,7% EMSR vs 11,1% EMSP), ao longo do seguimento (média de 8,4 anos).[58] Boffa *et al* desenvolveram um estudo observacional e retrospetivo que incluiu doentes com EMSR, comparando AHSCT (BEAM-AT) com alemtuzumab, verificando-se taxas de NEDA-3 de 75% no grupo AHSCT (*vs* 56% com alemtuzumab), após 5 anos.[55] Mariottini *et al* realizaram um estudo observacional e retrospetivo, que incluiu doentes com EMSP, submetidos a AHSCT (BEAM-ATG), verificando-se taxas de NEDA-3 42% e 30%, após 5 e 10 anos respetivamente.[56] Por fim, Zhukovsky *et al* realizaram um estudo observacional e retrospetivo, que incluiu doentes com EMSR, no qual compararam AHSCT (CyC-ATG), com alemtuzumab, verificando-se taxas de NEDA-3 de 88% no grupo AHSCT (*vs* 37% com alemtuzumab), após 3 anos.[54]

No geral, o ASCHT pode suprimir totalmente a atividade da doença em 70%-92% dos casos, aos 2 anos, uma taxa superior à das atuais terapêuticas aprovadas, podendo ser considerado uma alternativa potencialmente mais eficaz em doentes selecionados.[2]

Evidências emergentes sobre esta abordagem indicam que o melhor perfil benefício/risco pode ser obtido em doentes com EMSR,[2,59] conforme demonstrado pelos estudos que usaram um regime BEAM-ATG, onde se verificaram taxas mais altas de NEDA-3 nos que incluíram apenas doentes com EMSR (Nash - 69%, Boffa - 75%), do que nos que incluíram também EMSP (Casanova - 55%, Moore - 60%),[9,17,55,58] embora também estes tenham demonstrado algum benefício.[7,17,58] Como o regime de condicionamento CyC-ATG não foi usado para tratar doentes com EMSP, não é possível estabelecer essas comparações. No entanto, tanto o estudo de Burt como o de Zhukovsky usaram esse protocolo em doentes com EMSR, e alcançaram valores de NEDA-3 superiores (78,5% e 88%, respetivamente), em comparação com DMTs, incluindo alemtuzumab (2,97% e 37%, respetivamente).[8,54]

a. Impacto na atrofia cerebral

Nos estudos de Nash e de Atkins, a atrofia cerebral agravou significativamente nos primeiros 6 meses após AHSCT, estabilizando após o terceiro[9] e segundo ano, respetivamente.[7] O mesmo agravamento inicial também se verificou na coorte de Mariottini *et al*, porém 55% dos doentes tiveram taxas de atrofia semelhantes a controlos saudáveis.[56] No estudo de Moore *et al*, foi utilizado um método alternativo para estimar a atrofia cerebral, com 75% dos participantes a evidenciarem valores de mudança abaixo do limiar patológico após AHSCT.[17,60]

Atendendo à ausência de padronização das técnicas de medição da atrofia cerebral, torna-se difícil a com-

Tabela 2. Dados demográficos, protocolos e eficácia clínica/imagiológica dos estudos relativos ao AHSCT, publicados entre 2016 e 2020, com mais de 20 participantes.

Estado	Tipo de estudo	Dados demográficos			Protocolo			Resultados				
		N.º Doentes	Idade (média/mediana, anos)	% EMSR	Mobilização	Selecção ex-vivo	Regime de condicionamento	Folow-up (média/mediana, anos)	% Livre de surtos	% Livre de atividade na RM	% Livre de progressão	% NEDA-3
Burt [8]	Fase III	52	34 (18-54)	100%	CyC (2 g/m2) GCSF (5-10 µg/kg/d x 4)	Não	CyC-ATG	2,8	85,0%	NA	90,0%	78,5% aos 5 anos
Nash [9]	Fase II	24	37 (IQR 31-42)	100%	GCSF (16 µg/kg/d x 4)	CD34+	BEAM-ATG	5,2	86,9%	86,3%	91,3%	69,2% aos 5 anos
Atkins [7]	Fase II	24	34 (24-25)	50%	CyC (4,5 g/m2) GCSF (10 µg/kg/dx10)	CD34+	Bu-CyC-ATG	6,7	100,0%	100,0%	69,6%	69,6% aos 3 anos
Moore [17]	Fase II	35	37 (21-55)	57%	CyC (2 g/m2) GCSF (10 µg/kg/dx10)	Não	BEAM-ATG	3	90,0%	86,0%	73,0%	60% aos 3 anos
Casanova [58]	Observacional	38	36,7 (+/- 9,1)	71%	CyC (4 g/m2) GCSF (5 µg/kg/d até colheita)	Não	BEAM-ATG	8,4	68,0%	94,0%	77,0%	54,8%
Boffa [55]	Observacional	25	32 (+/- 9,9)	100%	CyC (4 g/m2) GCSF (5 µg/kg)	Não	BEAM-ATG	4,2	84,0%	85,0%	88,0%	75% aos 5 anos
Mariottini [56]	Observacional	26	37 (27-58)	0%	CyC (4 g/m2) GCSF (5-12 µg/kg/d até colheita)	Não	BEAM-ATG	8,25	100,0%	100,0%	30,0%	30% aos 10 anos
Zhukovsky [54]	Observacional	69	30 (IQR 26-37)	100%	CyC (2 g/m2) GCSF (5-10 µg/kg/d x 6-7)	Não	CyC-ATG	2,8	93,0%	93,0%	97,0%	88% aos 3 anos

AHSCT, transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas; ATG, soro anti-timocitário; BEAM, carmustina, etoposide, ara-citarabina e melfano; Bu, bussulfano; CyC, ciclofosfamida; GCSF, fator estimulador de colónias de granulócitos (filgrastim); IQR, interquartil; NEDA, sem evidência de atividade de doença, EMSR, esclerose múltipla surto-remissão; RM, ressonância magnética

Adaptado de Bose G, *et al*. J Neurol Sci. 2021;421:117324.[21]

paração dos dados obtidos. De qualquer forma, parece existir um agravamento imediato na atrofia cerebral, sobretudo nos primeiros 6 meses após o AHSCT, que tende a estabilizar apenas após 3 anos.[7,9,17,56,60]

Foram propostas explicações para esta perda de volume cerebral observada logo após AHSCT: "pseudo-atrofia", ou seja, perda de volume pela redução do edema após resolução da inflamação no parênquima cerebral; degeneração do tecido cerebral em continuidade a um processo já presente antes do tratamento; ou aceleração da atrofia pela neurotoxicidade associada ao transplante.[61]

No sentido de esclarecer este processo, o estudo de Lee *et al* revelou que imediatamente após o transplante, se verificou uma aceleração da atrofia cerebral, provavelmente associada à toxicidade relacionada com o tratamento. A velocidade de atrofia foi diminuindo ao longo de 2,5 anos, para valores semelhantes aos esperados no envelhecimento normal, sugerindo que a interrupção da atividade inflamatória na EM pode reduzir a degeneração e a atrofia secundária. Não houve evidência de que a resolução do edema tenha contribuído para a perda de volume.[61]

b. Impacto em biomarcadores séricos e do líquido cefalorraquidiano

Os biomarcadores clássicos do LCR na EM, são as bandas oligoclonais (BOC) e o índice de imunoglobulina G (IgG).[62]

O estudo retrospetivo de Larsson *et al* demonstrou que 1500 dias após AHSCT, as BOC permaneceram detetáveis em 50% dos doentes, embora com redução progressiva do índice de IgG.[62] A persistência de BOC foi igualmente demonstrada pelo grupo de Nash, no qual 2 anos após o AHSCT, as BOC permaneceram detetáveis

em 75% dos doentes. Simultaneamente, verificou-se uma redução dos níveis de IgG no LCR.[9] Desta forma, concluiu-se que a síntese de imunoglobulina intratecal, reduziu e estabilizou após o tratamento, enquanto as BOC persistiram detetáveis numa porção significativa de doentes, questionando o eventual valor prognóstico a longo prazo deste marcador.[62]

Os neurofilamentos (NfL) são os novos biomarcadores da EM e podem relacionar-se temporalmente tanto com a atividade da doença, como com atrofia cerebral a longo prazo.[63–66]

Thebault *et al* avaliaram o efeito do AHSCT nos níveis de NfL, verificando que os níveis basais de NfL em doentes com EM eram significativamente elevados em relação aos controlos saudáveis, tanto no soro como no LCR. Após AHSCT, os níveis de NfL pré-tratamento foram reduzindo no soro e no LCR e, aos 12 meses, apresentavam valores semelhantes aos controlos. Os níveis séricos e no LCR de NfL estavam altamente correlacionados.[67] Também Larsson et a. mostraram que os níveis de NfL no LCR permanecem inicialmente elevados, desaparecendo ao fim 1500 dias de seguimento, o que indica uma possível toxicidade inicial após o transplante, seguida de estabilidade.[62] Foi ainda demonstrada a associação de níveis basais persistentemente mais elevados de NfL, após AHSCT, a piores resultados em parâmetros como o EDSS, cognição, qualidade de vida e alterações na RM.[67] Assim, os neurofilamentos refletem tanto a resposta ao tratamento, como a gravidade da doença.[66]

c. Impacto na cognição, fadiga e qualidade de vida

No ensaio de Burt *et al*, os doentes após AHSCT mostraram uma melhoria das pontuações no primeiro ano para o *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) bem como das pontuações do *9-Hole-Peg Test* e do *Timed-25-Foot-Walk*, contrariamente aos resultados do grupo DMT.[8] No estudo de Nash *et al*, o MSFC e a *Multiple Sclerosis Impact Scale-29* melhoraram significativamente até ao terceiro ano, deixando esta melhoria de ser estatisticamente significativa a partir do quinto ano pós-transplante.[9] Atkins *et al* relataram o impacto da fadiga nos três anos após AHSCT, através da *Fatigue Impact Scale* (FIS) e da FIS-modificada, revelando melhorias significativas em todos os domínios logo nos primeiros seis meses (redução de 36%), permanecendo relativamente constante nos três anos seguintes.[7,68] Moore *et al*, avaliaram a qualidade de vida através da *Multiple Sclerosis Quality of Life-54*. Nos doentes com EMSR, verificou-se uma melhoria dos scores de saúde física e mental, durante três anos após AHSCT. Nos doentes com EMSP, os scores de saúde mental também melhoraram nos primeiros três anos de acompanhamento, enquanto os scores de saúde física apenas melhoraram no primeiro ano.[17]

O estudo de Giedraitiene *et al*, direcionado à avaliação da cognição após AHSCT, veio reforçar a noção de melhoria da mesma a longo prazo. Neste estudo, através da *Brief International Cognitive Assesment for Multiple Sclerosis*, foram analisados os três domínios cognitivos. A pontuação do *Symbol Digit Modality Test* foi ligeiramente menor no 3º mês (estatisticamente não significativo), e maior ao fim do 12º mês. Também a pontuação do *Brief Visuospatial Memory Test-Revised*, foi ligeiramente menor no 3º mês (estatisticamente não significativo), e ao 12º mês não diferia muito do pré-transplante. A pontuação do *California Verbal Learning Test Second-Edition* foi significativamente mais favorável ao 12º mês após AHSCT do que antes do tratamento. Os autores comparam este impacto negativo a curto prazo na cognição, com o observado em situações de utilização de quimioterapia, comumente chamado "*chemobrain*", e que também parece diluir-se a longo prazo.[69]

Em suma, o AHSCT demonstrou melhorias a longo prazo na fadiga, cognição e qualidade de vida.[69]

d. Avaliação da segurança - mortalidade e morbilidade

Uma das principais preocupações ao realizar AHSCT é o risco de EAs associados.[21,70]

Na maioria dos estudos publicados e planeados foram critérios de exclusão para esta terapêutica quaisquer comorbilidades que impedissem a administração segura do AHSCT, pois aumentavam o risco de mortalidade relacionada com o tratamento (TRM). Ainda assim, mesmo na ausência destas condicionantes e perante o "doente ideal", o AHSCT é um tratamento de risco que apresenta problemas de segurança tanto pela toxicidade imediata, como pela supressão imunológica a longo prazo.[5]

Independentemente do protocolo, os estudos indicam que logo após AHSCT os EAs imediatos mais comuns dizem respeito à toxicidade, alergias, febre neutropénica, reativações virais, infeção de órgãos (potencial para sépsis), sendo mais frequentes do que com DMT de alta eficácia, como o alemtuzumab. Contudo, o risco mais preocupante é o TRM, que ocorreu apenas

num doente submetido a um protocolo de alta intensidade, motivando alteração na dose do bussulfano.[54,55]

A longo prazo, a malignidade e a autoimunidade secundária (sobretudo tiroidite) são os principais efeitos adversos do AHSCT, e foram relatadas em 3,2% e 5%, respetivamente, que mesmo assim é menor do que as taxas relatadas para alemtuzumab.[14]

Nas mulheres, o risco de menopausa prematura e infertilidade também são questões relevantes. Este risco é dependente da idade da paciente e da intensidade do regime de condicionamento.[71] No entanto, é possível conceber após o transplante.[72] A fertilidade masculina parece ser menos prejudicada.[5]

Desde 1995, registos como o EBMT entre outros, permitiram uma análise dos dados, de forma a orientar estudos com uma melhor interpretação dos resultados. Desta forma, Sormani *et al*, demonstrou que o TRM diminuiu ao longo do tempo, de 3,6% antes de 2005 para 0,3% após 2005.[2] Também Muraro demonstrou que o TRM reduziu de 7,3% entre 1995 e 2000, para 0,7% entre 2008 e 2016 e, finalmente, 0,2% nos estudos mais recentes.[5,14,73] Fatores associados à mortalidade incluem a idade avançada, EDSS basal mais elevada, curso progressivo da doença e regimes de alta intensidade (TRM 3,13% *vs* 0,97% respetivamente para intensidade alta *versus* baixa-intermediária).[2,14,74] Neste sentido, a seleção criteriosa dos doentes conduz a uma melhoria do perfil de segurança.[5]

Recomendações Atuais

A publicação dos resultados obtidos com a utilização de ASCHT tem permitido aumentar o conhecimento acerca desta alternativa terapêutica, possibilitando o correto desenho de futuros *randomized controlled trials* (RCT), fundamentais para determinar a seleção do "paciente ideal".

As últimas recomendações do EBMT[5] sugerem que idealmente o AHSCT deve ser oferecido a:

- Doentes com EMSR "altamente ativa" (pelo menos 2 surtos clínicos, ou um surto clínico e lesões Gd+ ou novas lesões T2, nos 12 meses anteriores), apesar do uso de uma ou mais DMT aprovada. As evidências destacam o potencial deste tratamento em doentes com EDSS inferior ou igual a 5,5, com menos de 45 anos e duração da doença inferior a 10 anos.[1,5]
- Doentes com EM "maligna" que desenvolveram incapacidade grave (agravamento da EDSS) nos últimos 12 meses, mesmo antes de falhar um curso completo de DMT.[5,75–77] Este facto foi corroborado pelo estudo EXPAND.[78]
- Doentes com EMSP ou EM primária progressiva (EMPP), com atividade inflamatória evidente e progressão de incapacidade documentada nos 12 meses anteriores.[5]

Perspetivas Futuras

Embora seja claro que a atividade clínica e da ressonância magnética em doentes com EMSR "altamente ativa" pode ser suprimida com o uso de AHSCT, ainda não há estudos prospetivos aleatorizados de fase III que demonstrem a eficácia do AHSCT em comparação com as terapias convencionais.[5,79] Desta forma, permanece a necessidade de realizar mais estudos comparativos

Tabela 3. Desenho dos futuros RCT relativos ao AHSCT na esclerose múltipla.

Estudo	Tipo de estudo	País	Regimes de Condicionamento	Fármaco a comparar	Tamanho da amostra	Idade (anos)	Forma de EM	EDSS Base
RAM-MS [81]	Fase III RCT	Dinamarca, Suécia, Noruega, Holanda	CyC+ATG	Alemtuzumab, ocrelizumab, cladribina	100	18-50	EMSR	0,0-5,5
BEAT-MS [82]	Fase III RCT	Estados Unidos, Reino Unido	BEAM+ATG	Alemtuzumab, ocrelizumab, natalizumab, rituximab	156	18-55	EMSR EMSP	2,0-5,5
STAR-MS [83]	Fase III RCT	Reino Unido	CyC+ATG	Alemtuzumab, ocrelizumab	198	16-55	EMSR	0,0-6,0
COAST [80]	Fase II RCT	Alemannha	CyC+ATG	Alemtuzumab, ocrelizumab	50	18-55	EMSR	0,0-6,0

RCT, *randomized clinical trials*; ATG, soro anti-timocitário; BEAM, carmustina, etoposide, ara-citarabina e melfano; CyC, ciclofosfamida; EMSR, esclerose múltipla surto-remissão; EMSP, esclerose múltipla secundária progressiva; EM, esclerose múltipla; EDSS, *expanded disability status scale*

Adaptado de Sharrack B, *et al*. Bone Marrow Transplant. 2020;55:283-306.[5]

entre AHSCT e outras terapias de alta eficácia. Ensaios clínicos atuais (COAST,[80] RAM-MS,[81] BEAT-MS,[82] STAR-MS[83]), projetados para responder a essas e outras questões, estão resumidos na **Tabela 3**.

São também necessários mais RCT para avaliar o benefício terapêutico de AHSCT em EMSP e EMPP com evidência de inflamação significativa.[5,79]

Conclusão

O AHSCT tem evoluído consideravelmente como estratégia de tratamento, em paralelo com o crescente conhecimento da doença e a evolução do arsenal terapêutico.

Mais recentemente, a crescente especialização dos centros de transplante, o aperfeiçoamento dos protocolos e a melhor seleção de doentes permitiram a obtenção de excelentes resultados. O perfil do candidato "ideal" foi recentemente delineado e a "janela de oportunidade terapêutica" ideal situa-se nas fases iniciais da doença, quando a inflamação é predominante e o nível de incapacidade é baixo. Nesta fase, os prováveis benefícios da utilização de AHSCT num doente refratário a terapêuticas de elevada eficácia ultrapassam os riscos associados, e uma melhoria da incapacidade é relatada numa proporção considerável de doentes. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

MFG : Desenho e execução do estudo, elaboração do manuscrito e aprovação final

CN, IS, IC : Desenho e execução do estudo e aprovação final.

Responsabilidades Éticas

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

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsidio 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

1. Das J, Sharrack B, Snowden JA. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation in neurological disorders: current approach and future directions. Expert Rev Neurother. 2020;20:1299-313. doi: 10.1080/14737175.2020.1820325.
2. Sormani MP, Muraro PA, Schiavetti I, Signori A, Laroni A, Saccardi R, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis A meta-analysis. Neurology. 2017;88:2115-22.
3. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. JAMA Neurol. 2015;72:152–8.
4. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. Eur J Neurol. 2019;26:27-40. doi: 10.1111/ene.13819.
5. Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, Badoglio M, Burman J, Farge D, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). Bone Marrow Transplant. 2020;55:283-306. doi: 10.1038/s41409-019-0684-0.
6. Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, Kapinas K, Sakellari I, Kimiskidis V, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. Bone Marrow Transplant. 1997;20:631-8. doi: 10.1038/sj.bmt.1700944.
7. Atkins HL, Bowman M, Allan D, Anstee G, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. Lancet. 2016;388:576–85.
8. Burt RK, Balabanov R, Burman J, Sharrack B, Snowden JA, Oliveira MC, et al. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321:165–74.
9. Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, Popat U, Devine SM, Steinmiller KC, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS. Neurology. 2017;88:842-852.
10. Mancardi GL, Sormani MP, di Gioia M, Vuolo L, Gualandi F, Amato MP, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: The Italian multi-centre experience. Mult Scler. 2012;18:835-42. doi: 10.1177/1352458511429320.
11. Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A, Lycke J, Gunnarsson M, Nilsson P, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: The Swedish experience. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85:1116-21. doi: 10.1136/jnnp-2013-307207.
12. Curro D, Vuolo L, Gualandi F, Bacigalupo A, Roccatagliata L, Capello E, et al. Low intensity lympho-ablative regimen followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in severe forms of multiple sclerosis: A MRI-based clinical study. Mult Scler. 2015;21:1423–30.
13. Chen B, Zhou M, Ouyang J, Zhou R, Xu J, Zhang Q, et al. Long-term efficacy of autologous haematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis at a single institution in China. Neurol Sci. 2012;33:881–6.
14. Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL, Bowen JD, Farge D, Fassas A, et al. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. JAMA Neurol. 2017;74:459–69.
15. Shevchenko JL, Kuznetsov AN, Ionova TI, Melnichenko VY, Fedorenko DA, Kurbatova KA, et al. Long-term outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis: physician's and patient's perspectives. Ann Hemat. 2015;94:1149–57.
16. Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F, Saiz A, Carreras E, Merelli E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis A phase II trial. Neurology. 2015;84:981-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000001329.
17. Moore JJ, Massey JC, Ford CD, Khoo ML, Zaunders JJ, Hendrawan K, et al. Prospective phase II clinical trial of autologous haematopoietic stem cell transplant for treatment

refractory multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90:514-21. doi: 10.1136/jnnp-2018-319446.
18. Snowden JA, McGrath E, Duarte RF, Saccardi R, Orchard K, Worel N, et al. JACIE accreditation for blood and marrow transplantation: Past, present and future directions of an international model for healthcare quality improvement. Bone Marrow Transplant. 2017;52:1367-71. doi: 10.1038/bmt.2017.54.
19. Saccardi R, Gualandi F. Hematopoietic stem cell transplantation procedures. Autoimmunity. 2008;41:570–6.
20. Snowden JA, Saccardi R, Allez M, Ardizzone S, Arnold R, Cervera R, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: Updated guidelines of the European group for blood and marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2012;47:770-90. doi: 10.1038/bmt.2011.185.
21. Bose G, Freedman MS. Recent advances and remaining questions of autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2021;421:117324. doi: 10.1016/j.jns.2021.117324.
22. Atkins HL, Freedman MS. Hematopoietic stem cell therapy for multiple sclerosis: top 10 lessons learned. Neurotherapeutics. 2013;10:68-76. doi: 10.1007/s13311-012-0162-5.
23. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL, Nicholas R, Sormani MP, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2017;13:391-405. doi: 10.1038/nrneurol.2017.81.
24. Nash RA, Bowen JD, McSweeney PA, Pavletic SZ, Maravilla KR, Park MS, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for severe multiple sclerosis. Blood. 2003;102:2364–72.
25. Samijn JPA, te Boekhorst PAW, Mondria T, van Doorn PA, Flach HZ, van der Meché FGA, et al. Intense T cell depletion followed by autologous bone marrow transplantation for severe multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77:46-50. doi: 10.1136/jnnp.2005.063883.
26. Snowden JA, Badoglio M, Labopin M, Giebel S, McGrath E, Marjanovic Z, et al. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. Blood Adv. 2017;1:2742–55.
27. Alexander T, Bondanza A, Muraro PA, Greco R, Saccardi R, Daikeler T, et al. SCT for severe autoimmune diseases: Consensus guidelines of the European Society for Blood and Marrow Transplantation for immune monitoring and biobanking. Bone Marrow Transplant. 2015;50:173-80. doi: 10.1038/bmt.2014.251.
28. Massey JC, Sutton IJ, Ma DDF, Moore JJ. Regenerating immunotolerance in multiple sclerosis with autologous hematopoietic stem cell transplant. Front Immunol. 2018;9:410. doi: 10.3389/fimmu.2018.00410.
29. Muraro PA, Robins H, Malhotra S, Howell M, Phippard D, Desmarais C, et al. T cell repertoire following autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis. J Clin Invest. 2014;124:1168–72.
30. Muraro PA, Douek DC, Packer A, Chung K, Guenaga FJ, Cassiani-Ingoni R, et al. Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. J Expl Med. 2005;201:805–16.
31. Abrahamsson S, Angelini DF, Dubinsky AN, Morel E, Oh U, Jones JL, et al. Non-myeloablative autologous haematopoietic stem cell transplantation expands regulatory cells and depletes IL-17 producing mucosal-associated invariant T cells in multiple sclerosis. Brain. 2013;136:2888–903.
32. Darlington PJ, Touil T, Doucet JS, Gaucher D, Zeidan J, Gauchat D, et al. Diminished Th17 (not Th1) responses underlie multiple sclerosis disease abrogation after hematopoietic stem cell transplantation. Ann Neurol. 2013;73:341–54.
33. Sun W, Popat U, Hutton G, Zang YCQ, Krance R, Carrum G, et al. Characteristics of T-cell receptor repertoire and myelin-reactive T cells reconstituted from autologous haematopoietic stem-cell grafts in multiple sclerosis. Brain. 2004;127:996-1008. doi: 10.1093/brain/awh117.
34. Burt RK, Padilla J, Begolka WS, Dal Canto MC, Miller SD. Effect of Disease Stage on Clinical Outcome After Syngeneic Bone Marrow Transplantation for Relapsing Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. Blood. 1998;91:2609-16.
35. Burman J, Fransson M, Tötterman TH, Fagius J, Mangsbo SM, Loskog ASI. T-cell responses after haematopoietic stem cell transplantation for aggressive relapsing-remitting multiple sclerosis. Immunology. 2013;140:211–9.
36. Arruda LC, de Azevedo JT, de Oliveira GL, Scortegagna GT, Rodrigues ES, Palma PVB, et al. Immunological correlates of favorable long-term clinical outcome in multiple sclerosis patients after autologous hematopoietic stem cell transplantation. Clin Immunol. 2016;169:47–57.
37. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. Vol. 15, Nature Reviews Immunology. Nat Rev Immunol. 2015;15:545-58. doi: 10.1038/nri3871.
38. Arruda LCM, Lorenzi JCC, Sousa APA, Zanette DL, Palma PVB, Panepucci RA, et al. Autologous hematopoietic SCT normalizes miR-16, -155 and -142-3p expression in multiple sclerosis patients. Bone Marrow Transplant. 2015;50:380-9. doi: 10.1038/bmt.2014.277.
39. Autran B, Leblond V, Sadat-Sowti B, Lefranc E, Got P, Sutton L, et al. A Soluble Factor Released by CDSfCD57+ Lymphocytes From Bone Marrow Transplanted Patients Inhibits Cell-Mediated Cytolysis. Blood. 1991;77:2237-41.
40. Mollet L, Sadat-Sowti B, Rg Duntze J, Leblond V, Bergeron F, Calvez V, et al. CD8 hi CD57 T lymphocytes are enriched in antigen-specific T cells capable of down-modulating cytotoxic activity. Int Immunol. 1998;10:311-23. doi: 10.1093/intimm/10.3.311.
41. Kebir H, Ifergan I, Alvarez JI, Bernard M, Poirier J, Arbour N, et al. Preferential recruitment of interferon-ǵexpressing TH17 cells in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2009;66:390–402.
42. Baltimore D, Boldin MP, O'Connell RM, Rao DS, Taganov KD. MicroRNAs: New regulators of immune cell development and function. Nat Immunol. 2008;9:839-45. doi: 10.1038/ni.f.209.
43. Paraboschi EM, Soldà G, Gemmati D, Orioli E, Zeri G, Benedetti MD, et al. Genetic association and altered gene expression of mir-155 in multiple sclerosis patients. Int J Mol Sci. 2011;12:8695-712. doi: 10.3390/ijms12128695.
44. Murugaiyan G, Beynon V, Mittal A, Joller N, Weiner HL. Silencing MicroRNA-155 Ameliorates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. J Immunol. 2011;187:2213–21.
45. Waschbisch A, Atiya M, Linker RA, Potapov S, Schwab S, Derfuss T. Glatiramer acetate treatment normalizes deregulated microRNA expression in relapsing remitting multiple sclerosis. PLoS One. 2011;6:e24604. doi: 10.1371/journal.pone.0024604.
46. Keller A, Leidinger P, Steinmeyer F, Stähler C, Franke A, Hemmrich-Stanisak G, et al. Comprehensive analysis of microRNA profiles in multiple sclerosis including next-generation sequencing. Mult Scler. 2014;20:295-303. doi: 10.1177/1352458513496343.
47. Feng X, Petraglia AL, Chen M, Byskosh P v, Boos MD, Reder AT. Low expression of interferon-stimulated genes in active multiple sclerosis is linked to subnormal phosphorylation of STAT1. J Neuroimmunol. 2002;129:205-15.
48. Huang B, Zhao J, Lei Z, Shen S, Li D, Shen GX, et al. miR-142-3p restricts cAMP production in CD4+CD25- T cells and CD4+CD25+ TREG cells by targeting AC9 mRNA. EMBO Rep. 2009;10:180–5.
49. Liu X, Robinson SN, Setoyama T, Tung SS, D'Abundo L, Shah MY, et al. FOXP3 is a direct target of miR15a/16 in umbilical cord blood regulatory T cells. Bone Marrow Transpl. 2014;49:793–9.
50. Abrahamsson S, Muraro PA. Immune re-education following autologous hematopoietic stem cell transplantation. Autoimmunity. 2008;41:577–84.
51. Karnell FG, Lin D, Motley S, Duhen T, Lim N, Campbell DJ, et al. Reconstitution of immune cell populations in multiple

sclerosis patients after autologous stem cell transplantation. Clin Exp Immunol. 2017;189:268-78. doi: 10.1111/cei.12985.
52. Darlington PJ, Stopnicki B, Touil T, Doucet JS, Fawaz L, Roberts ME, et al. Natural killer cells regulate Th17 cells after autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsing remitting multiple sclerosis. Front Immunol. 2018;9:834. doi: 10.3389/fimmu.2018.00834.
53. Sousa A de PA, Malmegrim KCR, Panepucci RA, Brum DS, Barreira AA, dos Santos AC, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation reduces abnormalities in the expression of immune genes in multiple sclerosis. Clin Sci. 2015;128:111–20.
54. Zhukovsky C, Sandgren S, Silfverberg T, Einarsdottir S, Tolf A, Landtblom AM, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation compared with alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis: An observational study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021;92:189-94. doi: 10.1136/jnnp-2020-323992.
55. Boffa G, Lapucci C, Sbragia E, Varaldo R, Raiola AM, Currò D, et al. Aggressive multiple sclerosis: a single-centre, real-world treatment experience with autologous haematopoietic stem cell transplantation and alemtuzumab. Eur J Neurol. 2020;27:2047–55. doi: 10.1111/ene.14324.
56. Mariottini A, Filippini S, Innocenti C, Forci B, Mechi C, Barilaro A, et al. Impact of autologous haematopoietic stem cell transplantation on disability and brain atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. Mult Scler. 2021;27:61-70. doi: 10.1177/1352458520902392.
57. Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, Popat U, Devine SM, Griffith LM, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS): A 3-year interim report. JAMA Neurol. 2015;72:159–69. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3780.
58. Casanova B, Jarque I, Gascón F, Hernández-Boluda JC, Pérez-Miralles F, de la Rubia J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: comparison with secondary progressive multiple sclerosis. Neurol Sci. 2017;38:1213-21. doi: 10.1007/s10072-017-2933-6.
59. Sormani MP, Muraro PA, Saccardi R, Mancardi G. NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs. Mult Scler. 2017;23:201-4. doi: 10.1177/1352458516645670.
60. Dwyer MG, Hagemeier J, Bergsland N, Horakova D, Korn JR, Khan N, et al. Establishing pathological cut-offs for lateral ventricular volume expansion rates. Neuroimage Clin. 2018;18:494-501. doi: 10.1016/j.nicl.2018.02.009.
61. Lee H, Narayanan S, Brown RA, Chen JT, Atkins HL, Freedman MS, et al. Brain atrophy after bone marrow transplantation for treatment of multiple sclerosis. Mult Scler. 2017;23:420-31. doi: 10.1177/1352458516650992.
62. Larsson D, Åkerfeldt T, Carlson K, Burman J. Intrathecal immunoglobulins and neurofilament light after autologous haematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. Mult Scler. 2020;26:1351-9. doi: 10.1177/1352458519863983.
63. Chitnis T, Gonzalez C, Healy BC, Saxena S, Rosso M, Barro C, et al. Neurofilament light chain serum levels correlate with 10-year MRI outcomes in multiple sclerosis. Ann Clin Transl Neurol. 2018;5:1478–91. doi: 10.1002/acn3.638.
64. Novakova L, Zetterberg H, Sundström P, Axelsson M, Khademi M, Gunnarsson M, et al. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. Neurology. 2017;89:2230–7.
65. Cantó E, Barro C, Zhao C, Caillier SJ, Michalak Z, Bove R, et al. Association between Serum Neurofilament Light Chain Levels and Long-term Disease Course among Patients with Multiple Sclerosis Followed up for 12 Years. JAMA Neurol. 2019;76:1359–66.
66. Thebault S, Abdoli M, Fereshtehnejad SM, Tessier D, Tabard-Cossa V, Freedman MS. Serum neurofilament light chain predicts long term clinical outcomes in multiple sclerosis. Sci Rep. 2020;10:10381. doi: 10.1038/s41598-020-67504-6.
67. Thebault S, Tessier DR, Lee H, Bowman M, Bar-Or A, Arnold DL, et al. High serum neurofilament light chain normalizes after hematopoietic stem cell transplantation for MS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019;6:e598. doi: 10.1212/NXI.0000000000000598.
68. Bose G, Atkins HL, Bowman M, Freedman MS. Autologous hematopoietic stem cell transplantation improves fatigue in multiple sclerosis. Mult Scler. 2019;25:1764-72. doi: 10.1177/1352458518802544.
69. Giedraitiene N, Kizlaitiene R, Peceliunas V, Griskevicius L, Kaubrys G. Selective cognitive dysfunction and physical disability improvement after autologous hematopoietic stem cell transplantation in highly active multiple sclerosis. Sci Rep. 2020;10:21286. doi: 10.1038/s41598-020-78160-1.
70. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. 2017. [cited 2022 Jan 16]. Available from: https://www.meddra.org/
71. Guida M, Castaldi MA, Rosamilio R, Giudice V, Orio F, Selleri C. Reproductive issues in patients undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: an update. J Ovarian Res. 2016;9:72. doi: 10.1186/s13048-016-0279-y.
72. Snarski E, Snowden JA, Oliveira MC, Simoes B, Badoglio M, Carlson K, et al. Onset and outcome of pregnancy after autologous haematopoietic SCT (AHSCT) for autoimmune diseases: A retrospective study of the EBMT autoimmune diseases working party (ADWP). Bone Marrow Transplant. 2015;50:216-20. doi: 10.1038/bmt.2014.248.
73. Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C, Fassas A, Kazis A, Havrdova E, et al. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: Update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. Mult Scler. 2006 ;12:814–23.
74. Ge F, Lin H, Li Z, Chang T. Efficacy and safety of autologous hematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Neurol Sci. 2019;40:479–87.
75. Alix JJP, Blackburn DJ, Sokhi D, Craven I, Sharrack B, Snowden JA. Autologous hematopoietic stem cell transplantation following pulsed cyclophosphamide in a severely disabled patient with malignant multiple sclerosis. J Neurol. 2013;260:914-6. doi: 10.1007/s00415-012-6796-8.
76. Das J, Snowden JA, Burman J, Freedman MS, Atkins H, Bowman M, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation as a first-line disease-modifying therapy in patients with 'aggressive' multiple sclerosis. Mult Scler. 2021;27:1198-204. doi: 10.1177/1352458520985238.
77. Mancardi GL, Murialdo A, Rossi P, Gualandi F, Martino G, Marmont A, et al. Autologous stem cell transplantation as rescue therapy in malignant forms of multiple sclerosis. Mult Scler. 2005;11:367–71.
78. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet. 2018;391:1263–73.
79. Das J, Sharrack B, Snowden JA. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a review of current literature and future directions for transplant haematologists and oncologists. Curr Hematol Malig Rep. 2019;14:127-35. doi: 10.1007/s11899-019-00505-z.
80. Ocrelizumab or Alemtuzumab Compared With Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis - a Phase-2 Randomised Controlled Trial - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2022 Jan 16]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04971005?id=NCT04047628+OR+NCT04971005+OR+NCT05029206+OR+NCT03113162+OR+NCT03477500+OR+NCT00

716066&draw=2&rank=2&load=cart

81. RCT Comparing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Versus Alemtuzumab in MS. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2022 Jan 16]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03477500?id=NCT04047628+OR+NCT04674280+OR+NCT04971005+OR+NCT05029206+OR+NCT03113162+OR+NCT03477500+OR+NCT00716066&draw=2&rank=5&load=cart

82. Best Available Therapy Versus Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant for Multiple Sclerosis (BEAT-MS). ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2022 Jan 16]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04047628?id=NCT04047628+OR+NCT04674280+OR+NCT04971005+OR+NCT05029206+OR+NCT03113162+OR+NCT03477500+OR+NCT00716066&draw=2&rank=4&load=cart

83. Clinical Trials Register [Internet]. [cited 2022 Jan 16]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001549-42/GB

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Torcicolo Adquirido em Idade Pediátrica: Uma Manifestação Clínica com um Amplo Espetro de Gravidade

Acquired Torticollis in Children: A Clinical Manifestation with a Broad Spectrum of Severity

Laura Correia [1,2], Carolina Folques [1,3], Rui Pedro Pais [4], José Augusto Costa [4], Filipe Palavra [1,6,7,*]

1-Centro de Desenvolvimento da Criança - Neuropediatria, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
2-Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal
3-Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal
4-Serviço de Imagem Médica – Unidade de Neurorradiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
5-Serviço de Neurocirurgia, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
6-Laboratório de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
7-Centro Clínico Académico de Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/220068/2023

Informações/Informations:
Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 1, janeiro-março 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt;
Case Report, published in Sinapse, Volume 23, Number 1, January-March 2023. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:
Criança;
Torcicolo/diagnóstico;
Torcicolo/etiologia;
Torcicolo/tratamento.

Keywords:
Child;
Torticollis/diagnosis;
Torticollis/etiology;
Torticollis/therapy.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**
Filipe Palavra
Avenida Afonso Romão,
3000-602 Coimbra, Portugal
filipepalavra@gmail.com

Recebido / Received: *2022-12-02*
Aceite / Accepted: *2023-03-02*
Ahead of Print: *2023-03-17*
Publicado / Published: *2023-05-19*

Resumo

O torcicolo adquirido, na criança, é uma manifestação clínica com amplo espetro etiológico, que inclui desde processos traumáticos, infeciosos ou inflamatórios, até entidades não-musculoesqueléticas de origem neurológica, tumoral ou até oftalmológica. Pode constituir a forma de apresentação de processos benignos e autolimitados, assim como de quadros progressivos e potencialmente fatais, pelo que a identificação dos sinais de alarme, na colheita da história clínica e na realização do exame objetivo à criança, é obrigatória. Também é essencial para o diagnóstico diferencial a distinção entre um torcicolo intermitente (paroxístico) ou persistente no tempo, assim como a verificação da variação da sua lateralidade e da recorrência dos episódios. Apresenta-se um caso clínico ilustrativo de um torcicolo de etiologia tumoral, numa criança do género feminino, de 16 meses de idade, com um quadro clínico arrastado, com necessidade de avaliação interdisciplinar e investigação complementar, para definição de um diagnóstico e de uma estratégia terapêutica dirigida.

Abstract

Acquired torticollis in children is a clinical manifestation with a wide etiological spectrum, which ranges from traumatic, infectious or inflammatory processes, to non-musculoskeletal entities of neurological, tumoral or even ophthalmological origin. It can constitute the form of presentation of benign and self-limiting processes, as well as progressive and potentially fatal conditions, so the identification of alarm signs, in the collection of the clinical history and in the performance of the objective examination of the child, is mandatory. It is also essential for the differential diagnosis to distinguish between intermittent (paroxysmal) or persistent torticollis over time, as well as verifying the variation in its laterality and the recurrence of episodes. We present an illustrative clinical case of torticollis of tumor etiology, in a female child, aged 16 months, with a prolonged clinical picture, in need of interdisciplinary evaluation and complementary investigation, to define a diagnosis and a targeted therapeutic strategy.

Introdução

O termo "torcicolo" é utilizado para definir, de uma forma bastante abrangente, o achado clínico de postura anormal e involuntária do pescoço.[1] Em vários casos (mas não todos) está implicado o músculo esternocleidomastoideu (ECM), cujo encurtamento ou espasmo condiciona esta postura cervical anómala.[2] Embora esteja classicamente envolvido no torcicolo congénito do lactente, no caso do adquirido os grupos musculares implicados e as etiologias subjacentes são mais variáveis.

Em idade pediátrica, a causa traumática é a mais frequente para o torcicolo, seguindo-se a infeciosa. Contudo, existem doenças neurológicas, neoplásicas, oftalmológicas, reumatológicas e mesmo psiquiátricas que podem cursar com esta manifestação clínica.

Caso Clínico

Apresenta-se o caso de uma criança do género feminino, de 16 meses de idade, previamente saudável, com um crescimento estaturo-ponderal e um desenvolvimento psicomotor normativos para a idade, que foi referenciada ao serviço de urgência para avaliação pela Neuropediatria, por apresentar um torcicolo com cerca de um mês de evolução.

Inicialmente, foi notada pelas educadoras, na creche, uma alteração da sua postura e mobilidade, logo após o regresso de um período de isolamento, por ter contraído uma infeção pelo vírus SARS-CoV-2. Progressivamente, iniciou um quadro de anorexia, irritabilidade, alteração do padrão do sono (com despertares noturnos frequentes) e tosse, tendo sido avaliada no serviço de urgência do hospital da área de residência e medicada com um anti-histamínico. Por não haver melhoria, foi novamente avaliada pela Pediatria, já com um torcicolo evidente, tendo sido diagnosticada uma otite média aguda, motivo pelo qual iniciou tratamento com antibioterapia oral (amoxicilina e ácido clavulânico), em regime de ambulatório.

O quadro clínico continuou a agravar, persistindo o torcicolo e associando uma alteração da marcha, com quedas frequentes, anorexia e recusa alimentar importantes, o que motivou uma terceira observação no hospital da área de residência. Foi submetida a um estudo de imagem, por tomografia computorizada (TC) crânio-encefálica, descrita como não apresentando alterações evidentes. Realizou também investigação analítica, que foi normal. Teve novamente alta da urgência, mas a manutenção das queixas motivou uma quarta observação, no contexto da qual foi feita a referenciação ao Hospital Pediátrico, para observação pela Neuropediatria.

À admissão, apresentava um exame clínico preocupante, identificando-se uma hipotonia axial, não se mantendo sentada sem apoio, nem fazendo carga nos membros inferiores. Era evidente um *tilt* cefálico para a direita, com contratura do músculo esternocleidomastoideu esquerdo. Apresentava uma pobreza de movimentos espontâneos, com franca irritabilidade perante a mínima manipulação, definindo-se uma tetraparésia flácida, com reflexos miotáticos mais vivos nos membros inferiores e reflexo cutâneo-plantar (RCP) equívoco bilateralmente.

Além da confirmação de uma perda ponderal de 900 g desde o início do quadro, o restante exame objetivo não apresentava mais alterações. Foi realizada investigação analítica (onde não se concretizou qualquer alteração) e solicitada uma ressonância magnética (RM) crânio-encefálica e cervical, que revelou uma volumosa lesão expansiva medular, entre a transição bulbomedular e o nível D5-D6, com 15x11 mm de maiores diâmetros transversais no plano axial (**Fig. 1**).

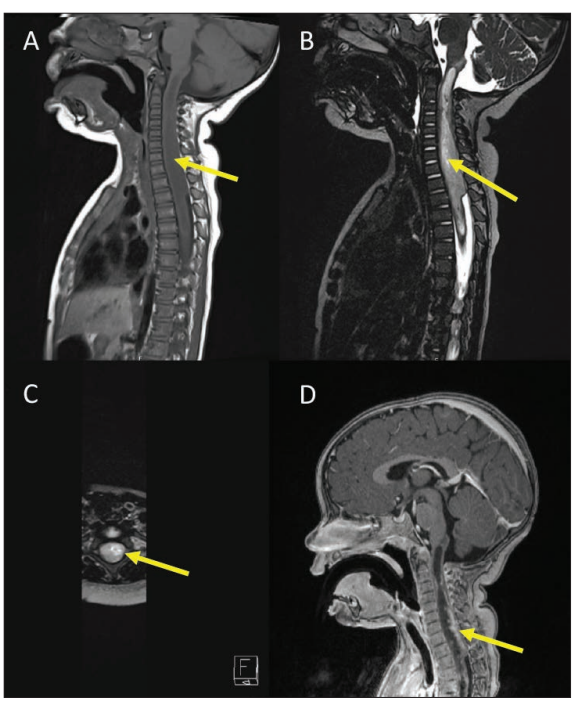


Figura 1. RM cervical, revelando a presença de uma volumosa lesão expansiva estendendo-se da transição bulbomedular ao nível D5-D6. A. Sagital T1, revelando a presença de uma área de moderado hipossinal (seta), que corresponde à lesão; B. Sagital T2, em que se identifica uma área de franco hipersinal, heterogéneo, que condiciona uma expansão da medula e do canal medular (seta) e que corresponde à lesão neoplásica. C. Axial T2/FLAIR, obtido a nível de C7, em que a área de hipersinal ocupa praticamente todo o diâmetro da medula, identificando-se áreas de heterogeneidade de sinal (seta) no âmago da lesão neoplásica. D. Sagital T1 após administração de gadolínio endovenoso, em que se observa um realce marginal (seta) da lesão.

A criança foi posteriormente submetida a uma avaliação multidisciplinar – Neuropediatria, Neurorradiologia, Neurocirurgia e Oncologia – e admitida na Unidade de Cuidados Intensivos, por necessidade de intervenção anestesiológica, para controlo da dor. A biópsia excisional da lesão intra-axial confirmou o diagnóstico de astrocitoma de baixo grau, sendo que o estudo molecular não permitiu identificar qualquer variante no codão 600 do gene *BRAF*. Iniciou o protocolo de quimioterapia (vincristina e carboplatina), dada a impossibilidade da excisão cirúrgica. Apesar do tratamento, registou-se um incremento das dimensões da neoplasia nas primeiras semanas, motivo pelo qual se alterou o esquema terapêutico para irinotecano e bevacizumab, sob o qual se observou uma melhoria clínica e imagiológica.

Discussão

Os tumores da fossa posterior constituem cerca de 50% das neoplasias intracranianas em crianças e adolescentes,[3] sendo a maioria diagnosticada entre os 3 e os 11 anos de idade.[4] O torcicolo pode ser a apresentação inicial, segundo vários estudos já publicados.[3,4] Os mecanismos fisiopatológicos propostos para o torcicolo como manifestação clínica de tumores da fossa posterior e medula cervical são vários: distonia cervical por lesões no tálamo, corpo estriado, mesencéfalo, cerebelo (particularmente do vérmis e núcleo fastigial) e das vias motoras descendentes[1,3,5]; irritação e estiramento da dura-máter, inervada por ramos ascendentes dos primeiros nervos cervicais[3]; e compressão do nervo acessório.[3]

Os principais tipos envolvidos, na idade pediátrica e por ordem de prevalência, são o meduloblastoma (30%-40%), o astrocitoma pilocítico (25%-35%), o glioma do tronco cerebral (20%-25%) e o ependimoma, em 10%-15% dos casos.[4] A sua localização específica no sistema nervoso central e outras características radiológicas são úteis no diagnóstico diferencial, sendo a biópsia lesional necessária para a confirmação do tipo histológico implicado e definição de um plano terapêutico. O atraso no diagnóstico contribui para uma deterioração neurológica progressiva e para o aumento das dimensões tumorais, o que dificulta a respetiva abordagem cirúrgica, daí resultando um pior prognóstico.

Apresentamos o caso de uma criança com um quadro clínico com um mês de evolução, com vários sinais de alarme, que provavelmente foram surgindo por progressão da doença: torcicolo persistente, défices focais no exame neurológico, regressão do desenvolvimento psicomotor (hipotonia axial, ausência de marcha autónoma já adquirida), perturbação do sono e apetite, repercussão ponderal, dor intensa e várias idas ao serviço de urgência. Admite-se que a existência de um período de isolamento profilático (por infeção causada por SARS-CoV-2) e um diagnóstico de otite média aguda, também uma causa de torcicolo adquirido na criança, possam ter contribuído para o tempo de evolução sintomatológica. A extensão da lesão não permitiu uma abordagem cirúrgica do tumor (terapêutica de eleição), tendo-se optado necessariamente pela quimioterapia, sendo que o primeiro esquema de tratamento proposto também não foi bem-sucedido.

Nestes casos, o prognóstico é essencialmente dependente do tipo de tumor e do grau/classificação histopatológica. Apesar da lesão extensa, este caso apresenta melhor prognóstico vital por ser um tumor de baixo grau,[9] com uma morbilidade a longo prazo variável. Ainda que não seja uma situação clínica frequente, ilustra a possibilidade de tumores da fossa posterior e medula cervical serem causa de torcicolo adquirido, na criança. Uma história clínica detalhada, um exame objetivo completo e uma discussão multidisciplinar são essenciais para minimizar o frequente atraso diagnóstico desta situação clínica.

Deste modo, destacam-se as seguintes particularidades na abordagem da criança com torcicolo adquirido[2]:

1 – Distinção entre torcicolo paroxístico versus persistente: é importante distinguir entre um torcicolo persistente no tempo e um torcicolo paroxístico, com um intervalo livre e um período assintomático entre os episódios, o que pode ser muito sugestivo de alguns diagnósticos, como sejam torcicolo paroxístico benigno (TPB) da infância, torcicolo de causa muscular, síndrome de Sandifer (postura anómala do pescoço como atitude antálgica, em resposta a episódios de refluxo gastroesofágico), torcicolo induzido por fármacos, de causas metabólicas e síndromes conversivas.

2 – Idade da criança: num lactente ou criança pequena (excluindo um torcicolo congénito, que pode não ser evidente logo após o nascimento), as causas mais frequentes são o TPB, a síndrome de Sandifer e o torcicolo ocular (como mecanismo compensatório de evicção de diplopia na visão binocular, de correção de defeitos de campo visual e de estabilização de nistagmo ou ambliopia); na criança em idade escolar e no adolescente, os torcicolos de causa muscular e associados a infeções respiratórias superiores

são mais prevalentes.

3 – Momento de manifestação: o surgimento do torcicolo ao despertar é característico do torcicolo de causa muscular, enquanto a sua correlação com o período pós-prandial se associa à síndrome de Sandifer.

4 – Tempo de evolução: um torcicolo de causa muscular é autolimitado, com uma duração geralmente inferior a uma semana e com melhoria com tratamento anti-inflamatório; a persistência ou recorrência dos episódios exclui, em geral, esta hipótese diagnóstica e obriga à exclusão de uma etiologia estrutural ou infeciosa subjacente[2];

5 – Traumatismo associado.

É também essencial pesquisar sintomas associados ao torcicolo:

1 – Febre: sugere uma etiologia infeciosa ou inflamatória, sendo fundamental a exclusão de um foco sético otorrinolaringológico ou osteoarticular; as infeções associadas vão desde amigdalites, otites ou adenites cervicais até doenças mais graves, como meningites, espondilodiscites, osteomielites ou abcessos retrofaríngeos.

2 – Cefaleia: se intensa e progressiva, com despertar noturno ou de predomínio matinal, com vómitos concomitantes, alteração do padrão de marcha, convulsões ou défices neurológicos focais, pode alertar para uma causa neurológica, como pode efetivamente ser um tumor do sistema nervoso central (SNC).

3 – Refluxo gastroesofágico: num pequeno lactente com refluxo e episódios de torcicolo intermitentes, a síndrome de Sandifer é a hipótese mais provável.

4 – História recente de infeção ou cirurgia da cabeça e pescoço: neste contexto, pode ocorrer uma subluxação da articulação atlantoaxial (síndrome de Grisel), na ausência de um traumatismo subjacente; ocorre por inflamação dos tecidos adjacentes às vértebras cervicais C1 e C2 e consequente hiperlaxidão e relaxamento do ligamento transverso interarticular[7]; apresenta-se como um torcicolo doloroso e irredutível, podendo confirmar-se o diagnóstico com recurso a exames de imagem.

5 – Consumo de fármacos: alguns fármacos, como a metoclopramida[8] e alguns neurolépticos, causam reações distónicas cervicais, entre os seus efeitos adversos.

6 – Antecedentes pessoais da criança, fisiológicos (crescimento estaturo-ponderal, desenvolvimento psicomotor) e patológicos: a síndrome de Down, a síndrome de Marfan ou doenças metabólicas (como as mucopolissacaridoses, em que há uma hiperlaxidão ligamentar que confere uma instabilidade da articulação atlanto-axial) podem cursar com torcicolo frequente; uma criança pequena com um aumento do perímetro cefálico[6], com cruzamento ascendente na curva de percentis, deve ser considerada como tendo um sinal de alarme, mesmo para o eventual diagnóstico de uma lesão ocupante de espaço subjacente.

Por fim, há determinados antecedentes familiares de relevo, que devem também ser considerados, como seja uma história familiar de enxaqueca ou de qualquer um dos seus equivalentes em idade pediátrica. Neste caso, o TPB até constitui um deles e a história familiar de enxaqueca pode facilitar o diagnóstico. Também as doenças autoimunes e reumatológicas, se presentes na família, podem gerar pistas diagnósticas: apesar de ser rara, está descrita na literatura a apresentação inicial de uma artrite idiopática juvenil sob a forma de um torcicolo.[9]

Relativamente ao exame objetivo da criança com torcicolo, é de particular importância a avaliação da cabeça e pescoço, nomeadamente da mobilidade cervical ativa (a mobilidade passiva, se avaliada, requer cuidado pelo risco de subluxação vertebral), a do trato respiratório superior (inspeção da orofaringe, otoscopia), a palpação cervical (espessamentos musculares, adenopatias) e da coluna vertebral, o exame oftalmológico e, claro, o exame neurológico completo. Neste domínio, são achados relevantes[2] os défices motores ou sensitivos de carácter focal e as alterações do padrão de marcha, que podem sugerir lesões neoplásicas da fossa posterior e medula cervical. Num contexto pós-traumático, estas alterações podem sugerir uma lesão com a mesma topografia, mas resultante de um hematoma, por exemplo. A existência de pontos dolorosos na coluna vertebral pode indicar a presença de fratura, subluxação ou infeção subjacente. Estridor, disfagia, sialorreia e abaulamento do palato podem ser sugestivos da presença de um abcesso retrofaríngeo. Sinais de dificuldade respiratória e alterações da auscultação pulmonar podem apontar para um diagnóstico de pneumonia do lobo superior, que pode associar-se a cervicalgia e torcicolo. Alterações ao exame ocular, como papiledema (fundoscopia), nistagmo (associado ao *spasmus nutans*), estrabismo e anisocória podem também apontar para uma causa específica para o torcicolo.

Consoante as hipóteses diagnósticas, devem ser ponderados os exames complementares, se necessários, que podem incluir investigação analítica e imagiologia cervical (radiografia, TC e/ou RM crânio-encefálica e/ou cervical). A avaliação multidisciplinar pelas diversas especialidades – Ortopedia, Neuropediatria, Otorrinolaringologia, Oftalmologia – deve ser ponderada caso a caso.

Conclusão

O torcicolo adquirido em crianças constitui um sinal clínico que pode ter uma multiplicidade de condições subjacentes, não devendo ser encarado como um diagnóstico final. Pode representar o primeiro sinal de um tumor da fossa posterior ou da medula cervical, em qualquer idade, entre outras situações que põem em risco a vida da criança. É indispensável um exame objetivo completo, um exame de imagem se o torcicolo se associar a sintomas neurológicos de novo e uma discussão multidisciplinar, nos casos em que se identifiquem sinais de alarme. Os clínicos devem estar familiarizados com a multiplicidade de situações que podem estar subjacentes a um torcicolo numa criança e só assim se poderá minimizar a morbimortalidade associada. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

LC: Conceptio, writing and final approval.
CF: Conceptio, writing and final approval.
RPP: Images preparation and final approval.
JAC: Critical review and final approval.
FP: Conception, critical review with intellectual contribution and final approval.

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. Regala J, Martins J, Dias AI, Moreira A, Neves MC. Torcicolo adquirido na criança. Acta Pediatr Port. 2013;44:74-81. doi: 10.25754/pjp.2013.1242
2. Macias CG, Gan V. Acquired torticollis in children. UptoDate. Wolters Kluwer, 2021. [Consultado em 29 de Novembro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/
3. Kumandać S, Per H, Gümüć H, Tucer B, Yikilmaz A, Kontać O, et al. Torticollis secondary to posterior fossa and cervical spinal cord tumors: report of five cases and literature review. Neurosurg Rev. 2006;29:333-8. doi: 10.1007/s10143-006-0034-8.
4. Kerleroux B, Cottier JP, Janot K, Listrat A, Sirinelli D, Morel B. Posterior fossa tumors in children: Radiological tips & tricks in the age of genomic tumor classification and advance MR technology. J Neuroradiol. 2020;47:46-53. doi: 10.1016/j.neurad.2019.08.002.
5. Tumturk A, Kaya Ozcora G, Kacar Bayram A, Kabaklioglu M, Doganay S, Canpolat M, et al. Torticollis in children: an alert symptom not to be turned away. Child's Nerv Syst. 2015;31:1461-70. doi: 10.1007/s00381-015-2764-9.
6. Picariello S, Spennato P, Roth J, Shimony N, Marini A, De Martino L, et al. Posterior Fossa Tumours in the First Year of Life: A Two-Centre Retrospective Study. Diagnostics. 2022;12:635. doi: 10.3390/diagnostics12030635.
7. Stilwell PA, Fine D, Roberts J, Goh L. A pain in the neck: Grisel's syndrome. Arch Dis Child. 2019;104:610. doi: 10.1136/archdischild-2017-314536.
8. Zikidou P, Meziridou R, Alexiadou S, Mantadakis E. Acute Dystonic Reaction in a 14-Year-Old Boy after Accidental Overuse of Nasal Metoclopramide. Case Rep Acute Med. 2021;4:1-6. doi: 10.1159/000512655.
9. Coutinho R, Estanqueiro P, Alves C, Salgado M. Cervical arthritis as presentation of oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. Ann Paediatr Rheumatol. 2017;6:5. doi: 10.5455/apr.022720171305.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Pelizaeus-Merzbacher Disease: A Rare Cause of Nystagmus and Developmental Delay

Doença de Pelizaeus-Merzbacher: Uma Causa Rara de Nistagmo e Atraso do Desenvolvimento

Diana Alba [1,*], André Araújo [2], Ana Filipa Geraldo [2], Maria Adriana Rangel [3], Marta Vila Real [4], Fátima Santos [4]
1-Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal
2-Serviço de Imagiologia, Unidade Funcional de Neurorradiologia Diagnóstica / Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal
3-Serviço de Pediatria e Neonatologia / Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal
4-Serviço de Pediatria, Unidade de Neurociências da Infância e Adolescência / Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

DOI: https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/230012/2023

Abstract

Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD) is an X-linked leukodystrophy of the central nervous system characterized by a developmental arrest in myelin formation. It is classified into five phenotypes, with different severity. The most common clinical features are nystagmus, spasticity, tremor, ataxia, and hypotonia.

A 11-month-old child was referred to the Neuropediatric Unit due to nystagmus, hypotonia, and developmental delay. Brain magnetic resonance imaging showed signs of diffuse hypomyelination (absence of the T2 low signal in the supratentorial white matter). Molecular analysis revealed a duplication in the *PLP1* gene, confirming the diagnosis of PMD.

PMD should be considered in infants with nystagmus, hypotonia, and cognitive impairment. Neuroimaging supports the diagnosis, and it should be confirmed by genetic testing. Since no definitive treatment is available, management of this disorder is mainly symptomatic and a multidisciplinary approach for these patients is essential for an improvement in their quality of life.

Resumo

A doença de Pelizaeus-Merzbacher (DPM) é uma leucodistrofia do sistema nervoso central ligada ao X caraterizada por um defeito na formação de mielina. É classificada em cinco fenótipos, com diferentes gravidades. As manifestações mais comuns incluem nistagmo, espasticidade, tremor, ataxia e hipotonia.

Um lactente de 11 meses foi referenciado à Unidade de Neuropediatria por nistagmo, hipotonia e atraso no desenvolvimento. A ressonância magnética cerebral mostrou sinais de hipomielinização difusa (ausência do hipossinal em T2 na substância branca supratentorial). A análise molecular revelou uma duplicação no gene *PLP1*, confirmando o diagnóstico de DPM.

A DPM deve ser considerada em lactentes com nistagmo, hipotonia e compromisso cognitivo. Os exames de neuroimagem auxiliam no diagnóstico, mas este deve ser confirmado geneticamente. Dado não existir tratamento definitivo, a abordagem desta patologia é principalmente de suporte, sendo essencial o apoio de uma equipa multidisciplinar para melhoria da qualidade de vida.

Informações/Informations:
Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 1, janeiro-março 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt;
Case Report, published in Sinapse, Volume 23, Number 1, January-March 2023. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:
Infant;
Pelizaeus-Merzbacher Disease/diagnosis.

Palavras-chave:
Doença de Pelizaeus-Merzbacher/diagnóstico;
Lactente.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**
Diana Alba
Avenida do Hospital Padre Américo 210,
4564-007 Guilhufe, Portugal
diana.alba.04@gmail.com

Recebido / Received: *2023-02-11*
Aceite / Accepted: *2023-03-16*
Ahead of Print: *2023-05-10*
Publicado / Published: *2023-05-19*

Introduction

Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD) is a rare X-linked disease of the central nervous system (CNS) characterized by hypomyelination and subsequent deterioration of coordination, motor abilities, and cognitive function. It is caused by mutations in the proteolipid protein 1 (*PLP1*) gene on the long arm of the X chromosome (Xq21-22), with males being primarily affected. Diagnosis relies on clinical features, brain magnetic resonance imaging (MRI), and genetic testing. This report presents an infant with transitional PMD with nystagmus, hypotonia, and developmental delay in the first weeks of life.

Case Report

An 11-month-old male was referred to the Neuropediatric Unit for a Neuropediatric consultation due to rotatory nystagmus, hypotonia, and developmental delay.

He was the second child of healthy unrelated parents, born at 39 weeks of gestational age, through eutocic delivery following an uneventful pregnancy. Birth weight was 2950 g and head circumference was 36 cm. Apgar scores were 9,10 and 10 at 1, 5, and 10 minutes, respectively. The first physical examination after birth was unremarkable. The mother reported concern about the infant's vision since the first days of life, as well as global hypotonia and feeding difficulties. There was no history of seizures. He had two male cousins with similar clinical manifestations, one of them with an identified defect in the *PLP1* gene. Due to these concerns, he was already having regular General Pediatrics and Ophthalmological appointments and was under physical and occupational therapies.

On physical examination at 11 months of age, he presented with rotational pendular nystagmus of both eyes (fine amplitude, moderate frequency, symmetrical and conjugated), axial hypotonia, poor head control with head lag during pull-to-sit, inability to sit without support, discoordination of upper limbs, and dyskinesias. Brain MRI performed at 6 and 15 months of age (**Fig. 1**) showed a pattern of diffuse hypomyelination, without the expected T2 low signal at the age of examination in the supratentorial white matter. Since these findings are characteristic of PMD, molecular analysis was requested, confirming the diagnosis of PMD with an identification of a hemizygous pathogenic variant with a duplication in the *PLP1* gene.

On his last appointment at 3 years of age, he seemed to show slight improvements in developmental delay. He has full head control, although he cannot sit without support, and can walk with a walking frame, showing some spasticity of the lower limbs. The rotational nystagmus has a higher frequency, with multiple jerk movements and oscillopsia. He also has low vision, without any eye globe abnormalities or refractive error, which can be explained by the level of nystagmus and neurologic pathology. Regarding cognitive skills, he understands instructions, recognizes colors, and uses some words. He is being periodically evaluated by a multidisciplinary team that evolves Neuropediatrics, Ophthalmology, Endocrinology (due to subclinical hypothyroidism), Gastroenterology (due to gastroesophageal reflux), and Pediatric Surgery (due to cryptorchidic testes). Brain auditory-evoked potentials were normal. He is also under speech, occupational and physical therapy.

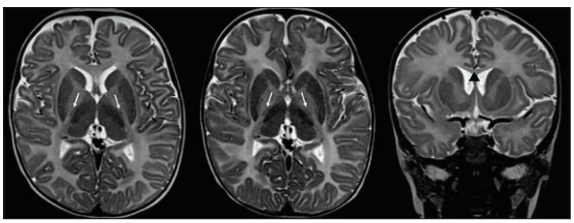
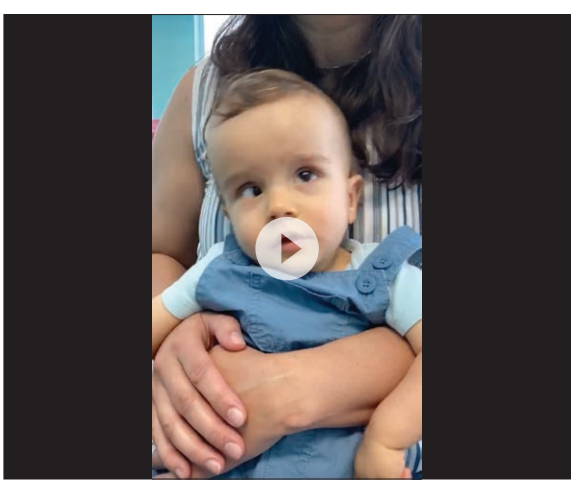


Figure 1. (A) and (B). T2/SE weighted images in the axial plane, at the level of the basal ganglia, at 6 and 15 months of age, respectively. (C) Coronal T2/TSE-weighted image at 15 months of age. Diffuse homogeneous and symmetrical hypersignal of the cerebral hemispheres white matter, inappropriate for age, reflecting marked hypomyelination. Additionally, there is no myelination progression between the 2 studies (9 months period). Tenuous foci of myelination in the posterior limbs of the internal capsules (white arrows in A and B) and absence of myelination of the corpus callosum (black arrowhead in C).



Video. Rotational pendular nystagmus of both eyes (fine amplitude, moderate frequency, symmetrical and conjugated) on physicial examination.

Discussion

Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD) is an X-linked disease of the central nervous system (CNS) characterized by a developmental arrest in myelin formation. It is caused by mutations in the proteolipid protein 1 (*PLP1*)

gene on the long arm of the X chromosome (Xq21-22). This gene encodes the myelin proteolipid protein (PLP), the major constituent of CNS myelin.[1,2] PMD is relatively rare, accounting for 6.5% of all leukodystrophies, with an estimated worldwide prevalence of approximately 1:90 000 to 1:750 000 live births.[3] Since it is an X-linked recessive disorder, males are mostly affected but heterozygous females may manifest mild-to-moderate features. Based on the clinical symptoms and mutations PMD is commonly classified into five phenotypes, presenting with different clinical severity: connatal, classic, transitional, X-linked spastic paraplegia type 2 (SPG2), and PLP1 null syndrome. These phenotypes may present overlapping features. The most common clinical signs are nystagmus, spasticity, tremor, ataxia, and hypotonia.[4]

The most common type is classic PMD, with an onset during the first five years. It presents initially with nystagmus, head nodding, and delayed motor development, typically evolving into involuntary movements and spasticity, without any involvement of the respiratory system. Cognitive abilities are impaired, but less severely than in the connatal phenotype – language and speech usually develop and usually retain the ability to ambulate partially. These patients have an average lifespan of 30 to 60 years.[4-6] Connatal PMD is the most severe form, presenting with pendular nystagmus, hypotonia, and stridor at birth or during the first weeks of life. Patients have significantly impaired ambulation, speech, and cognition and may have optic atrophy and seizures.[6] Laryngeal stridor and pharyngeal weakness are common features, and most are deceased by the age of 10 due to pulmonary aspiration complications.[1] Patients with overlapping characteristics of the two previous syndromes are classified into the transitional type. SPG2 is a milder form of PMD and presents later in life with a delay in gross motor skills with independent walking abilities in most cases. Affected males can reproduce, in contrast to all other forms of PMD. PLP1 null syndrome can be distinguished from the other types by the presence of a mild multifocal demyelinating peripheral neuropathy and the absence of nystagmus.[6] Clinical features include mild spastic quadriparesis, ataxia, and moderate cognitive difficulties. Patients with SPG2 and PLP1 null syndrome have a normal life expectancy.

Hypomyelinating disorders are a heterogeneous group of diseases affecting myelin formation, defined by abnormal white matter T2 signal adapted to the age of myelin development and inadequate progression on two successive brain magnetic resonance imaging (MRI) scans carried out at least 6 months apart, one of them acquired after the age of 12 months.[1,7] PMD is the prototype hypomyelination disorder, with classic imaging findings of total or near total absence of the expected T2 low signal on the expected locations according to age in a male patient.[1,8] MRI is crucial in the diagnostic steps of PMD since the clinical presentation is mostly non-specific and brain imaging often raises the first clue to the diagnosis. Routine neuroradiological assessment should be performed for other intracranial abnormalities, namely atrophy of the basal ganglia and/or cerebellum.[7] Conducting this systematic evaluation is feasible and aids in achieving a short differential diagnosis.[8]

The next step in the diagnostic workup is molecular genetic testing which will confirm the diagnosis by demonstrating a heterozygous pathogenic variant in the *PLP1* gene. More than 60 point mutations in this gene have been identified but duplication of the *PLP1* gene is the most common defect, accounting for 60%-70% of the cases.[2]

Since no definitive treatment is available, management of this disorder is mainly symptomatic and supportive and should involve a multidisciplinary team.

In our case, the patient presented with the transitional type of PMD given the overlapping characteristics between the classic and connatal forms. Clinical features (rotational pendular nystagmus, hypotonia, and developmental delay) were present in the first weeks of life but were less severe than those seen in the connatal type. Moreover, he did not present with respiratory involvement or seizures. Also, he seems to be improving in some developmental fields, being able to walk and speak. Brain MRI showed the typical hypomyelination and genetic investigation identified the most common mutation in PMD.

The diagnosis of PMD should be considered in infants (particularly males) with nystagmus, hypotonia, and cognitive impairment. Neuroimaging may help support diagnosis through the identification of characteristic neuroimaging findings, but, whenever possible, it should be confirmed by genetic testing. A definitive diagnosis is important since genetic counseling represents the only possibility of preventing the disease. However, it must be taken into consideration that early intervention of these patients is crucial, even in the absence of a definitive diagnosis, since it may prevent complications and further neurologic deterioration as well as expand their life span. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

All authors have agreed to this final version of the paper being submitted to the journal.

All have contributed.

DA: Conceptualization; Bibliographic research; Writing –

original draft; Writing – review and editing

AA: Bibliographic research; Contributed with data; Writing – review and editing.

AFG and MAR: Contributed with data; Validation; Writing – review and editing.

MVR and FS: Validation; Writing – review and editing.

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. Waldman AT. Pelizaeus-Merzbacher disease. UpToDate. [accessed Jan 2022] Available at: https://www.uptodate.com/contents/pelizaeus-merzbacher-disease?search=pelizaeus%20merzbacher&source=search_result&selectedTitle=1~7&usage_type=default&display_rank=1. Access on august 2020.
2. Javadikooshesh S, Zaimkohan H, Pourghorban P, Bahramim F, Ebadi N. Pelizaeus-Merzbacher-Like Disease 1 Caused by a Novel Mutation in GJC2 Gene: A Case Report. Iran J Med Sci. 2021;46:493-97. doi: 10.30476/IJMS.2021.87126.1736.
3. Koeppen AH, Robitaille Y. Pelizaeus-Merzbacher disease. J Neuropathol Exp Neurol. 2002;61:747-59. doi: 10.1093/jnen/61.9.747.
4. Torii T, Miyamoto Y, Yamauchi J, Tanoue A. Pelizaeus-Merzbacher disease: cellular pathogenesis and pharmacologic therapy. Pediatr Int. 2014;56:659-66. doi: 10.1111/ped.12450.
5. Singh R, Samanta D. Pelizaeus-Merzbacher Disease. [Updated 2022 Feb 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022.
6. Yeowell HN, Steinmann B. PLOD1-Related Kyphoscoliotic Ehlers-Danlos Syndrome. 2000 Feb 2 [Updated 2018 Oct 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993-2022.
7. Schiffmann R, van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. Neurology. 2009;72:750-9. doi:10.1212/01.wnl.0000343049.00540.c8
8. Barkovich AJ, Deon S. Hypomyelinating disorders: An MRI approach. Neurobiol Dis. 2016;87:50-58. doi:10.1016/j.nbd.2015.10.015

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

A Reversible Event Leading to Lifestyle Reversion: About a Case of PRES

Um Evento Reversível e uma Reversão do Estilo de Vida: Sobre um Caso de PRES

Sofia Pereira [1,*], **Catarina Cardoso Almeida** [1], **Hélia Mateus** [1], **Rui André** [2]
1-Serviço de Medicina Interna / Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal
2-Serviço de Neurologia / Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal

DOI: https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/230006/2023

Abstract

The posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a heterogeneous clinical-radiological characterized by a combination of encephalopathy, altered mental status, epileptic seizures, visual disturbances, headache, and focal neurologic signs.

Other neurologic deficits, such as ataxia, may occur. PRES can be found in a non-posterior distribution, mainly in watershed areas, including the frontal, inferior temporal, cerebellar, and brainstem regions.

We present the case of a middle age male presenting with headache, dizziness, ataxia, and hypertensive emergency. PRES was suspected, and the diagnosis was confirmed by brain magnetic resonance imaging. Computerized tomography showed bilateral hypodensities of the cerebellar white matter with associated narrowing of the cortical sulci and basal cisterns.

This case represents a rare presentation of PRES with unusual clinical and topographical involvement, such as brainstem and cerebellum.

Resumo

A síndrome da encefalopatia reversível posterior (PRES) é um síndrome clínico-radiológico heterogéneo caracterizado por uma combinação de encefalopatia, estado mental alterado, convulsões epilépticas, perturbações visuais, dores de cabeça e sinais neurológicos focais.

Outros défices neurológicos, como a ataxia, podem ocorrer. PRES pode ser encontrado numa distribuição não-posterior, principalmente em áreas de bacia hidrográfica, incluindo as regiões frontal, temporal inferior, cerebelar, e do tronco cerebral.

Apresentamos o caso de um homem de meia idade que se apresenta com dores de cabeça, tonturas, ataxia, e emergência hipertensiva. Suspeitou-se de PRES, e o diagnóstico foi confirmado por ressonância magnética cerebral. A tomografia computorizada mostrou hipodensibilidades bilaterais da matéria branca cerebelar com estreitamento associado dos sulcos corticais e cisternas basais.

Este caso representa uma apresentação rara de PRES com um envolvimento clínico e topográfico invulgar, como o tronco cerebral e o cerebelo.

Informações/Informations:
Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 1, janeiro-março 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Case Report, published in Sinapse, Volume 23, Number 1, January-March 2023. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:
Posterior Leukoencephalopathy Syndrome/diagnosis.

Palavras-chave:
Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior/diagnóstico.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**
Sofia Isabel Santos Pereira
Serviço de Medicina Interna
Av. Rei Dom Duarte,
3504-509 Viseu, Portugal
sofia.agalijo@gmail.com

Recebido / Received: *2023-01-05*
Aceite / Accepted: *2023-03-28*
Ahead of Print: *2023-05-05*
Publicado / Published: *2023-05-19*

Introduction

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is an increasingly recognized clinical-radiological disorder. We expose the case of a middle age male presenting with headache, dizziness, ataxia, and hypertensive emergency. The clinical presentation is variable and unusual symptoms such as ataxia, dizziness, or even focal deficits may occur.[1,2] As the name suggests, PRES typically affects posterior regions. However, other topographies are involved, such as watershed areas, cerebellar, and brainstem regions. The brainstem and basal ganglia involvement is considered uncommon, representing less than 5% of the cases described in the literature.[2,3] Arterial hypertension and blood pressure fluctuations are present in a significant proportion of patients at the time of neurologic deficits onset.[1] We describe a case of PRES associated with a hypertensive crisis with unusual symptomatology and neuroimaging. We briefly discuss some aspects of this heterogeneous syndrome of unclear aetiopathogenesis for which there are still no established diagnostic criteria.

Case Report

We present the case of a middle age male smoker (35 packs/year) with primary arterial hypertension diagnosed three years earlier with established target-organ damage (nephrosclerosis, cardiomyopathy, and retinopathy). There was no family history of hypertension. He lost to follow-up in Nephrology and Cardiology consultations, admitting to erratic therapeutic compliance.

He presented in the emergency department with occipital headache, pulsatile, without prodromes, aura, photo or phonophobia, postural or exertional worsening, accompanied by blurred vision, dizziness, and ataxia for the last five days, with progressive worsening. There was no history of fever or other focal neurological symptoms, including seizures. He was admitted to the emergency room for a hypertensive emergency (250/170 mmHg in the left upper limb; 245/165 mmHg in the right upper limb). He was conscious, cooperative, and oriented, with no changes in the cranial nerves, language deficits, or other cognitive impaired. He had no change in pain sensitivity, asynergy, dysmetria in the finger-nose and heel-knee tests or other changes in the coordination tests; motor strength was preserved with live, symmetrical osteo-tendinous reflexes and flexed cutaneous-plantar response.

The biochemical blood tests showed an acute renal injury with plasma creatinine of 2.4 mg/dL and blood urea nitrogen (BUN) of 89 mg/dL when in the last years, the patient had values of plasma creatinine between 1.5 and 1.8 mg/dL and BUN between 56-64 mg/dL. The remaining analytical study, as well as the electrocardiogram, were regular.

A cranial computed tomography (CT) scan was performed, and it showed signs of ischemic leukoencephalopathy and bilateral cerebellar white matter hypodensity associated with fading of the cortical sulci and base cisterns hemorrhagic lesions were ruled out (**Fig. 1**).

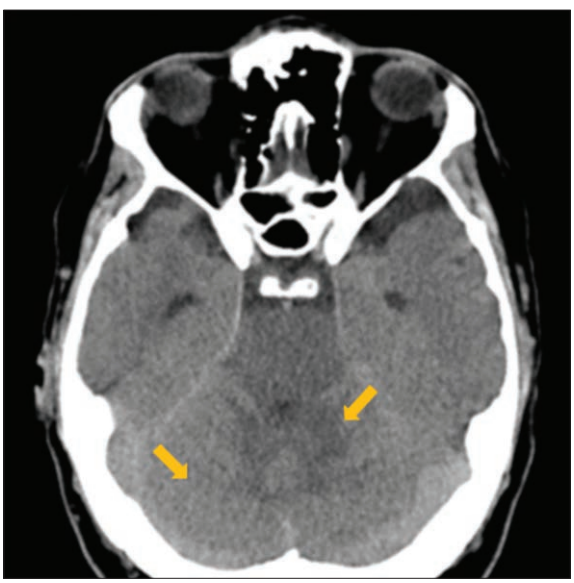


Figure 1. Areas of a diffuse white matter hypodensity at the cerebellum level, some space conflict, and blackout of cortical grooves.

The patient was admitted to a surveillance unit, requiring labetalol infusion (maximum of 45 mg/h) for maintaining systolic blood pressure below 140 mmHg and diastolic blood pressure below 90 mmHg, for the first three days. After testing for dysphagia, oral therapy with enalapril (20 mg 2id), chlorthalidone (50 mg 1id), carvedilol (25 mg 2id), nifedipine (30 mg 2id) and dinitrate (50 mg 2id) was progressively introduced.

He presented a total resolution of the headache, visual alterations, and progressive improvement of ataxia and dizziness with the normalization of the blood pressure. He was transferred to the general ward of Medicine, maintaining the previous good evolution.

In the face of hypertension, neurological imaging, and symptomatic improvement with blood pressure control, the hypothesis of PRES was placed, and cranial magnetic resonance imaging (MRI) was requested.

The MRI showed hyperintense lesions in T2-weighted

Figure 2. Brain magnetic resonance imaging: hyperintense lesions in T2/FLAIR at the cerebellum, medulla oblongata.

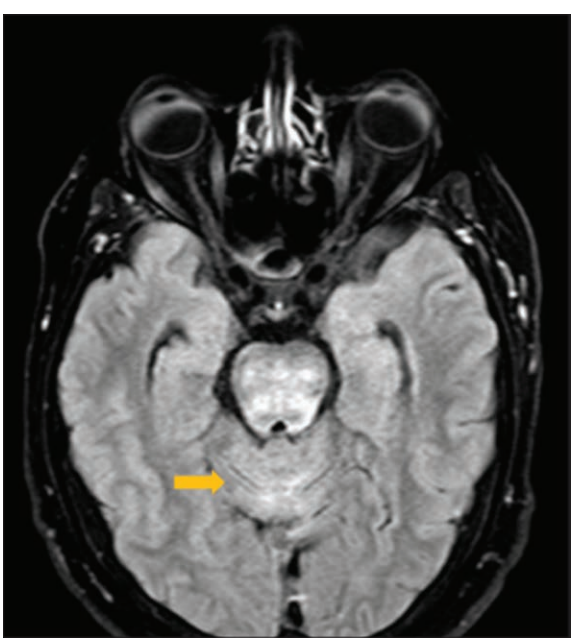


Figure 3. Brain magnetic resonance imaging: hyperintense lesions in T2/FLAIR at pons and vermis.

sequences without restricted diffusion at the cerebellum, oblong medulla, pons, and midbrain (**Figs. 2 and 3**).

This episode was revolutionary in the patient's life, previously non-compliant with pharmacological and non-pharmacological therapy, having adopted a new lifestyle. At the hospital discharge from the episode described, he was discharged with five antihypertensive drugs. At the last consultation assessment, he had excellent blood pressure control with only three drugs and was familiar with the importance of a regular diet and physical activity.

The patient followed in our internal medicine consultation, agrees with the publication of this case.

Discussion

PRES arises in the context of vascular dysfunction and consequent vasogenic edema. The cause is attributed to two competing theories: tension alterations with mean blood pressure above the limit of autoregulation (known as "vasogenic theory") and endothelial dysfunction resulting from systemic toxicity, known as "endothelial theory."

"Vasogenic theory" argues that rapidly developing hypertension with failure of cerebral autoregulation cause the breakdown of the blood-brain barrier and secondary vasogenic edema.[2] The relative lack of sympathetic innervation of the posterior circulation is the likely mechanism for the preferential involvement of this part of the brain from PRES. This hypothesis supports that adequate tension control allows for clinical improvement and radiological reversal.

In "the endothelial theory," there is an endothelial dysfunction due to the cytotoxic effects of a systemic condition (infection, sepsis, neoplasm, drugs) triggering an imbalance between vasoconstrictor and vasodilator mediators in favor of the former, which promotes hypoperfusion.

Arterial hypertension and blood pressure fluctuations are considered prevalent in the development of PRES. Patients with uncontrolled hypertension, as in the case described, are particularly susceptible to hypertensive crises resulting in hypertensive encephalopathy and PRES.[1]

In this case, despite the narrower differential diagnosis in a hypertensive emergency, the clinical and imaging pattern was atypical, making the PRES diagnosis particularly challenging. Although not specific, four symptoms are considered typical. They are frequently reported: encephalopathy and seizures are the two most common symptoms, followed by visual disturbances and headache,[2-8] present in the described case. Ataxia and dizziness associated with PRES occur in a minority of cases, 3.6% and 6.8%, respectively, and are considered uncommon manifestations. These symptoms occur due to the involvement of atypical regions, such as the cerebellum and brainstem, in this patient.[9,3]

Brain MRI, especially the T2-weighted and fluid-at-

tenuated inversion recovery (FLAIR) sequences, is the most sensible way to show the bilateral, subcortical, and symmetrical vasogenic edema, which is the characteristic imaging pattern from PRES.[2,3]

There are three characteristic patterns at PRES – posterior, frontal, and diffuse.[1,5] Occasionally, the edema may have a central-variant pattern that affects the brainstem, basal ganglia, posterior limb of the internal capsule, periventricular regions, and cerebellum.[2] The affection of these regions is relatively uncommon

Our suspicion of PRES based on clinical symptoms, hypertensive crisis, and bilateral hypodensities of the cerebellar white matter on CT was confirmed by MRI. **Figs. 1 and 2** show a hyper signal on long TR sequences in the cerebellum (including vermis), bulb, pons, and mesencephalon, consistent with PRES but in regions considered unusual. Recent data show involvement of each area in only 22.3% and 8.6% of cases, respectively.[3] Affectation of the pons and midbrain is particularly rare. The reversibility of vasogenic edema is a characteristic hallmark of imaging findings in PRES.

Due to the observed evolution, with a continuous and complete resolution of the symptoms concomitant with tension control, and expected evolution for a PRES, we did not perform MRI control. We admit, however, it is a limitation. Complete reversibility of the lesions should be observed at MRI. Imaging reversibility corresponds with clinical improvement, occurring over days to weeks.[1,5]

Recent data show involvement of each area in only 22.3% and 8.6% of cases, respectively.[3] Affectation of the pons and midbrain is particularly rare. The reversibility of vasogenic edema is a characteristic hallmark of imaging findings in PRES.

Our patient had the expected evolution with the stabilization of the blood pressure profile, and the symptoms progressively improved until he was completely asymptomatic.

Conclusion

With this case, we intend to draw attention to a rare entity like PRES, where clinical suspicion is essential to establish the diagnosis. Timely diagnosis and institution of adequate therapy have a significant impact on the prognosis.

We highlight the importance of timely suspicion in atypical PRES responsible for unique presentations that may delay diagnosis.

Further investigations are needed to understand the pathophysiology of PRES better. A standardized algorithm that incorporates clinical and laboratory markers, imaging features and a risk factor for PRES should be sought in future studies. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

SSP: manuscript elaboration and final approval.
CCA: manuscript elaboration and final approval.
HM: manuscript elaboration and final approval.
RA: manuscript review and final approval.

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. Sudulagunta SR, Sodalagunta MB, Kumbhat M, Settikere Nataraju A. Posterior reversible encephalopathy syndrome(PRES). Oxf Med Case Reports. 2017;2017:omx011. doi: 10.1093/omcr/omx011.
2. Postma IR, Slager S, Kremer HP, de Groot JC, Zeeman GG. Long-term consequences of the posterior reversible encephalopathy syndrome in eclampsia and preeclampsia: a review of the obstetric and nonobstetric literature. Obstet Gynecol Surv. 2014;69:287-300. doi: 10.1097/OGX.0000000000000069.
3. Bartynski WS, Boardman JF. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. AJNR Am J Neuroradiol. 2007;28: 1320-7.
4. Granata G, Greco A, Iannella G, Granata M, Manno A, Savastano E, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome–Insight into pathogenesis, clinical variants, and treatment approaches. Autoimmun Rev. 2015;14:830–6. doi: 10.1016/j.autrev.2015.05.006
5. Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. Mayo Clin Proc. 2010;85:427–32. doi: 10.4065/mcp.2009.0590.
6. Marra A, Vargas M, Striano P, Del Guercio L, Buonanno P, Servillo G. Posterior reversible encephalopathy syndrome: the endothelial hypotheses. Med Hypotheses. 2014;82:619–22. doi: 10.1016/j.mehy.2014.02.022.
7. Lee VH, Wijdicks EF, Manno EM, Rabinstein AA. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. Arch Neurol. 2008;65:205–10.
8. Oppenheimer BS, Fishberg AM. Hypertensive encephalopathy.Arch Intern Med. 1928;41:264–78.
9. McKinney AM, Short J, Truwit CL, McKinney ZJ, Kozak OS, SantaCruz KS, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. AJR Am J Roentgenol. 2007:189:904–12.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Paraparesis Caused by Chronic Lymphocytic Leukemia Mass Compressing the Spinal Cord

Paraparésia Secundária a Massa Compressiva de Leucemia Linfocítica Crónica

Ana João Marques [1,*], Mónica Almeida Pinto [1], Manuel Cunha [2], Ricardo Taipa [3,4], João Paulo Gabriel [1]

1-Neurology Department / Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal
2-Hematology Department / Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal
3-Neuropathology Department / Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal
4-UMIB - Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica, ICBAS - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

DOI: https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/220053/2022

Abstract

B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL-B) is the commonest adult-onset leukemia. Although extra-medullary disease has been reported, neurological consequences are seldom a concern. We aim to report an unusual case of a 66 years-old woman who developed subacute paraparesis due to dorsal (D2-D6) spinal cord compression by an extradural CLL mass, 2 years after CLL diagnosis.

Resumo

A leucemia linfocítica crónica tipo B (LLC-B) é a mais comum das leucemias de início na idade adulta. Sendo conhecida a sua disseminação extra-medular, raramente motiva preocupações neurológicas. Relatamos um caso, invulgar, de uma senhora de 66 anos que, 2 anos após o diagnóstico da doença, viria a desenvolveu paraparésia flácida, resultado de mielopatia dorsal (D2-D6) compressiva por massa leucémica extradural.

Informações/Informations:
Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 1, janeiro-março 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt;
Case Report, published in Sinapse, Volume 23, Number 1, January-March 2023. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:
Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/complications; Paraparesis/etiology; Spinal Cord Compression/etiology.

Palavras-chave:
Compressão da Medula Espinhal/etiologia; Leucemia Linfocítica Crónica Tipo B/complicações; Paraparésia/etiologia.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**
Ana João Ribeiro Marques
Serviço de Neurologia,
Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro,
Avenida da Noruega,
5000-508 Vila Real, Portugal
armarques@chtmad.min-saude.pt

Recebido / Received: *2022-08-03*
Aceite / Accepted: *2023-04-13*
Ahead of Print: *2023-05-05*
Publicado / Published: *2023-05-19*

Introduction

Chronic B type lymphocytic leukemia (CLL-B), the commonest adult-onset leukemia, characterized by an abnormal proliferation of monoclonal B-type lymphocytes in blood, bone marrow and lymphoid tissues.[1,2] Infiltration of CLL lymphocytes outside of these sites has been found, namely in skin, pleura, kidney and gastrointestinal tract. Neurological concern is rare, incidence ranging 0.8% to 2% year.[3,4] It is often underdiagnosed since neurological semiology is nonspecific or absent.[5] CNS involvement is usually the consequence of meningeal and cranial nerve invasion by CLL cells. Reports on myelopathy describing spinal cord compression by either a leukemic bulk or an epithelial tumor, common in CLL, are sparse.[6,7] We report the case of a patient with CLL for along 2 years who developed myelopathy due to a paravertebral thoracic mass constituted by B- CLL population compressing spinal cord.

Case Report

A 66-year-old asymptomatic woman presented in October 2007, in routine analysis with a lymphocytosis of 22400 cel/mL. Bone marrow revealed diffuse invasion (80%) by neoplastic cells - mature lymphocytes, establishing the diagnosis of B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL-B). Assuming a non-aggressive disease, patient remained untreated.

Two years last later, the patient was taken to hospital complaining of persistent lumbar pain for 3 months accompanied by progressive paraparesis in the previous week. There was also sensitive disturbance and autonomic dysfunction (urinary hesitation, constipation and tenesmus). Neurological examination disclosed flaccid paraparesis: hip flexion 1/5, leg extension 2/5 and feet dorsiflexion 3/5 - Medical Research Council Scale with lower limb areflexia. Plantar cutaneous reflex was flexor and proprioception was preserved. Thermoalgic and vibration sensations were diminished by T5-T6 level. A spinal magnetic resonance imaging (MRI) was performed, showing an extradural lesion between D2-D5/6, contiguous with paravertebral soft tissue, that invaded vertebrae bodies and compressed the spinal cord (**Fig. 1**). Patient underwent resection. Pathological study confirmed lymphoid cells, CD20 and CD23 positive, compatible with B-CLL (**Fig. 2**). Additional studies including blood work, brain MRI, thoracic, abdominal and pelvis computed tomography (CT) scans and CSF analysis, were unravelling. Of note, CSF studies for malignant cells and cytometry analysis were also negative. Post-operative R-CVP chemotherapy (rituximab, cyclophosphamide, vincristine and prednisolone) and radiotherapy (total dose of 20Gy) was undertaken. In spite of the dorsal mass disappearance (MRI 6 months later), patient remained unable to walk.

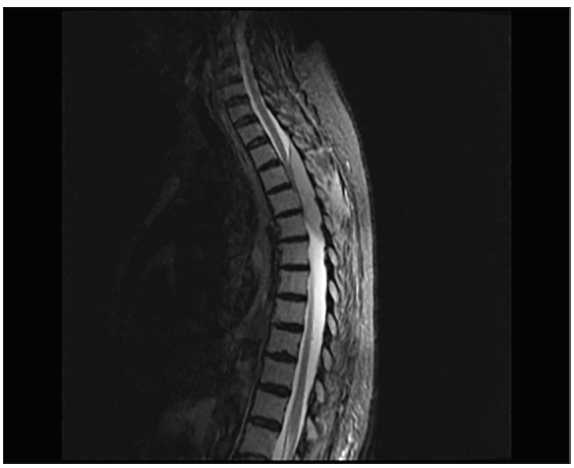


Figure 1. Dorsal MRI. Sagittal T2 STIR - Invasive mass at D2-D6.

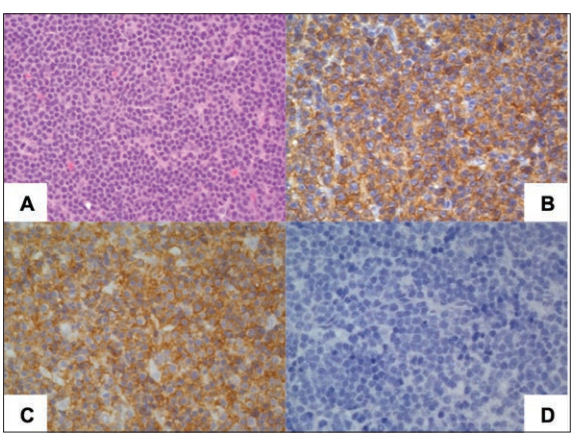


Figure 2. Histology. Magnification x40. Neoplasia composed by diffuse infiltration of lymphoid cells (A), immunoreactive for CD20 (B) and CD23 (C), and negative for CD3 (D). A, H&E; B – D, immunohistochemistry study (CD20, CD23, CD3).

Discussion

As stated, before there are only a counted number of reported cases of paraparesis or paraplegia due to CLL tumoral masses. We just could find two with leukemic bulk compressing the spinal cord as we have seen.[8,9] In both, symptoms of motor deficit appeared more than one year after CLL diagnosis, like this patient. There is another published case of paraplegia in a patient with CLL, however the compression was not due to leukemia but to an epithelial tumor, which is common in CLL.[7] Our case is extremely rare and one of the few described.

We aim alert the clinicians that CLL mass causing spinal cord compression must be promptly diagnosed and treated in order to achieve the best chance outcome. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição
AJM and JPG: Conception and first draft.
MP, MC and RT: Critical review and notes.
AJM: Final review.
JPG: Final approval.

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. Witton LA, Menon S, Perera KS. Central Nervous System Involvement with Chronic Lymphocytic Leukemia. Can J Neurol Sci. 2019;46:640-1. doi: 10.1017/cjn.2019.75.
2. Strati P, Uhm JH, Kaufmann TJ, Nabhan C, Parikh SA, Hanson CA, et al. Prevalence and characteristics of central nervous system involvement by chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2016;101:458-65. doi: 10.3324/haematol.2015.136556.
3. Moazzam AA, Drappatz J, Kim RY, Kesari S. Chronic lymphocytic leukemia with central nervous system involvement: report of two cases with a comprehensive literature review. J Neurooncol. 2012;106:185-200. doi: 10.1007/s11060-011-0636-z.
4. Hanse MC, Van't Veer MB, van Lom K, van den Bent MJ. Incidence of central nervous system involvement in chronic lymphocytic leukemia and outcome to treatment. J Neurol. 2008;255:828-30. doi: 10.1007/s00415-008-0710-4.
5. Lopes da Silva R. Spectrum of neurologic complications in chronic lymphocytic leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2012;12:164-79. doi: 10.1016/j.clml.2011.10.005.
6. Szczepanek D, Wcisik-Szczepanek E, Szymczyk A, Wach M, Cioch M, Podhorecka M, et al. Central nervous involvement by chronic lymphocytic leukaemia. Neurol Neurochir Pol. 2018;52:228-34. doi: 10.1016/j.pjnns.2017.10.012.
7. Hansen MM. Chronic lymphocytic leukaemia. Clinical studies based on 189 cases followed for a long time. Scand J Haematol Suppl. 1973;18:3-286.
8. Lustman F, Flament-Durant J, Colle H, Lambert M, Sztern B. Paraplegia due to epidural infiltration in a case of chronic lymphocytic leukemia. J Neurooncol. 1988;6:259-60. doi: 10.1007/BF00163710.
9. Michalevicz R, Burstein A, Razon N, Reider I, Ilie B. Spinal epidural compression in chronic lymphocytic leukemia. Cancer. 1989;64:1961-4. doi: 10.1002/1097-0142(19891101)64:9<1961::aid-cncr2820640932>3.0.co;2-v.

IMAGEM EM NEUROLOGIA/IMAGE IN NEUROLOGY

An Uncommon Cause of Back Pain in an Adolescent Patient

Uma Causa Incomum de Lombalgia num Adolescente

Joana F Pires [1,*], Sara Geraldes Paulino [2], Daniela Araújo [3], Juliana Maciel [4]
1-Serviço de Pediatria / Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal
2-Serviço de Pediatria / Hospital de São João, Porto, Portugal
3-Serviço de Pediatria / Hospital de Braga, Braga, Portugal
4-Serviço de Pediatria / Unidade de Saúde Local do Alto Minho, Viana do Castelo, Portugal

DOI: https://doi.org/10.46531/sinapse/IN/220080/2023

Informações/Informations:
Imagem em Neurologia, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 1, janeiro-março 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt;
Image in Neurology, published in Sinapse, Volume 23, Number 1, January-March 2023. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:
Adolescent;
Hemangioma;
Spinal Neoplasms.

Palavras-chave:
Adolescente;
Hemangioma;
Neoplasias da Coluna Vertebral.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**
Joana F. Pires
Rua Conceição Fernandes
Vila Nova de Gaia
4434-502 Vila Nova de Gaia
joanaipires@gmail.com

Recebido / Received: *2022-12-18*
Aceite / Accepted: *2022-03-02*
Ahead of Print: *2023-03-16*
Publicado / Published: *2023-05-19*

A 14-year-old male was admitted to the Pediatric Emergency Department with complaints of low back pain starting 6 months prior, without irradiation or notion of progressive worsening, and with good response to analgesia. He engaged in football practice 3 times a week, denying a history of previous trauma. He also denied fever, asthenia, weight loss, as well as pain in other joints. The physical examination was unremarkable, including neurological examination. A lumbosacral magnetic resonance imaging (MRI) (**Figs. 1 and 2**) was later performed and showed a vertebral hemangioma of the L3 body.

The adolescent was subsequently evaluated in a Neurosurgery consultation, having no surgical indication at that moment, maintaining periodic surveillance and symptomatic treatment. He is currently stable, with sporadic pain episodes and good response to analgesia.

In this case, we describe an adolescent with a radiological exam consistent with a vertebral hemangioma of the L3 body.

Bone hemangioma is an uncommon condition in the pediatric population.[1–3] The spine is the most common location, with the thoracic and lumbar vertebrae being the most commonly affected sites.[2] Reported prevalence of vertebral hemangiomas (VH), in the general population, is 10%-12% according to literature.[2,3]

VH are usually asymptomatic, diagnosed incidentally on imagiological exams and typically have an indolent course. However, in some cases, they can lead to back pain and, more rarely, compression of the spinal cord or nerve roots, resulting in sensory and motor deficits.[1–4]

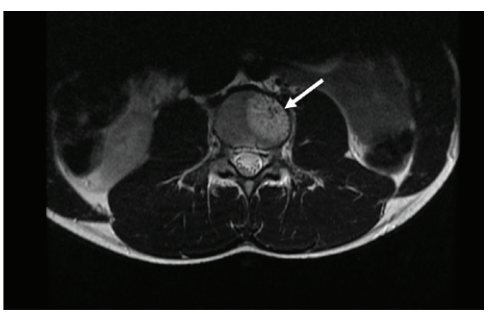


Figure 1. Axial plane of lumbosacral MRI

Figure 2. Sagital plane of lumbosacral MRI

In cases associated with pain, the latter is often localized, worse at night and can be exacerbated by physical activity.[1,3] In symptomatic VH without neurologic involvement, the literature recommends annual neurological and imaging examinations upon surveillance and medical

treatment.[3] Anti-inflammatory and analgesic medication may be considered for controlling pain. The use of propranolol can be effective in reducing pain while also slowing tumor growth.[2,3] In cases where propranolol is not effective or in case of recurrence, sirolimus may be an alternative.[3]

In cases involving signs of spinal cord or nerve root compression or in the event of refractory pain, invasive treatment may be necessary. This may include endovascular embolization, vertebroplasty, alcohol injection, radiotherapy or surgical decompression.[1–4] ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

JFP: Conception, writing of the manuscript, and preparation of the images.

SGP: Conception and critical review

DA: Conception and critical review

JM: Critical review with intellectual contribution.

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. Jain N, Tadghare J, Patel A, Varma A. Vertebral hemangioma an extremely rare cause of spinal cord compression in children: A case report. J Pediatr Neurosci. 2018;13:483. doi:10.4103/JPN.JPN_59_18
2. Uzunaslan D, Saygin C, Gungor S, Hasiloglu Z, Ozdemir N, Celkan T. Novel use of propranolol for management of pain in children with vertebral hemangioma: report of two cases. Childs Nerv Syst. 2013;29:855-60. doi:10.1007/s00381-012-2012-5
3. de Marco R, Piatelli G, Rossi A, Nasto LA, Pavanello M. Stepwise approach for vertebral hemangioma in children: case-reports and treatment algorithm proposal. Eur Spine J. 2022;31:3748-58. doi:10.1007/s00586-022-07241-8
4. Martin W, Rajmohan R, Belirgen M. Symptomatic vertebral hemangioma in a young child. J Neurosci Rural Pract. 2017;8:458-60. doi:10.4103/jnrp.jnrp_324_16

IMAGEM EM NEUROLOGIA/IMAGE IN NEUROLOGY

Atypical Cerebellar Involvement in MOG Antibody-Associated Disease (MOGAD) in Early Childhood

Envolvimento Cerebeloso Atípico na Doença Associada ao Anticorpo Anti-MOG na Infância

Teresa Almeida Lopes [1,*], Catarina Cordeiro [1], Raquel Gonçalves [1], Rui Pedro Pais [2], Filipe Palavra [1,3,4]
1-Center for Child Development – Neuropediatrics Unit, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
2-Medical Image Department – Neuroradiology Unit, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
3-University of Coimbra, Institute of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR), Faculty of Medicine, Coimbra, Portugal
4-Clinical Academic Center of Coimbra (CACC), Coimbra, Portugal

DOI: https://doi.org/10.46531/sinapse/IN/230001/2023

Informações/Informations:
Imagem em Neurologia, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 1, janeiro-março 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt;
Image in Neurology, published in Sinapse, Volume 23, Number 1, January-March 2023. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:
Autoantibodies;
Child;
Encephalomyelitis, Acute Disseminated/diagnostic imaging;
Encephalomyelitis, Acute Disseminated/drug therapy;
Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein.

Palavras-chave:
Anticorpos;
Criança;
Encefalomielite Aguda Disseminada/diagnóstico por imagem;
Encefalomielite Aguda Disseminada/tratamento farmacológico;
Glicoproteína Mielina-Oligodendrócito.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**
Teresa Almeida Lopes
Avenida R. Dr. Afonso Romão, 3000-602 Coimbra, Portugal
teresalopes26@gmail.com

***Recebido / Received:** 22023-01-02*
***Aceite / Accepted:** 2023-03-04*
***Ahead of Print:** 2023-03-16*
***Publicado / Published:** 2023-05-19*

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is the syndrome most commonly associated to positive antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) and has an estimated incidence of 0.2-0.4 cases per 100 000 children, in the paediatric population.[1]

We present a case of a 3-year-old boy who was brought to the Emergency Department for the first time due to difficulty walking and excessive drowsiness, as reported by his parents. The child was also experiencing language disorders. The neurological examination revealed an asymmetric tetraparesis with a left-side predominance, generalized myotatic hyperreflexia and ataxic gait. This episode was preceded by a fever of unknown origin that lasted for 7 days. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed diffuse lesions in the white matter, with bilateral involvement of the thalamus and the brain peduncles. Spinal MRI showed lesions that extended from the medullary transition to the dorsal region (D10), with even expansive areas at the cervical level (**Fig. 1**). Electroencephalogram showed diffuse slowing and cerebrospinal fluid (CSF) examination was normal. Anti-aquaporin 4 (AQP4) antibodies were negative, but the anti-MOG were positive (titer 1:320). He was treated with intravenous pulses of methylprednisolone (30 mg/kg/day) for 5 days and fully recovered.

Three months later, the patient was brought back to our hospital with symptoms of gait imbalance, frequent falls, apathy and altered speech (according to his parents he could no longer make complete sentences). Upon examination,

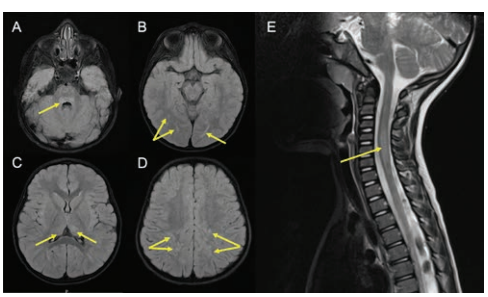


Figure 1. MRI of the brain (A-D, axial FLAIR) and spinal cord (E, sagittal T2), revealing several lesions, which allowed the diagnosis of ADEM to be established: lesions adjacent to the fourth ventricle (A, arrow), diffuse lesions of the occipital region, bilaterally (B, arrows), bilateral thalamic lesions (C, arrows) and lesions scattered throughout the supratentorial white matter (D, arrows); in E, a longitudinally extensive lesion is observed, with expansion of the cervical cord (arrow).

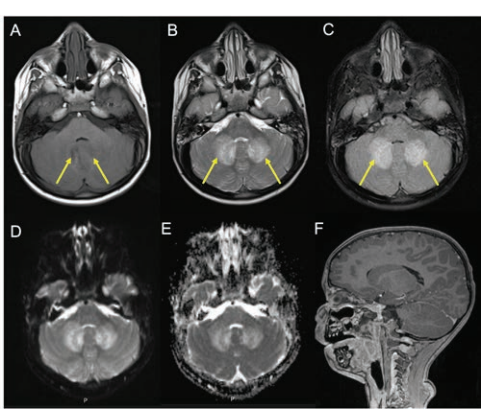


Figure 2. Cerebral MRI revealing the presence of hypointense lesions on axial T1-weighted images (A, arrows) and hyperintense on axial T2-weighted (B, arrows) and FLAIR (C, arrows), centered on the dentate nuclei of the cerebellum and involving the adjacent white matter. The lesions are relatively symmetrical and do not exhibit diffusion restriction (D, E) nor do they enhance after gadolinium administration on T1-weighted imaging (sagittal plane, F).

the patient exhibited signs of dysarthria, a slight resting tremor, a hesitant gait and a positive Romberg sign. He had been admitted to another hospital a week prior with bacterial pneumonia and received intravenous antibiotic therapy with good clinical evolution. A new brain MRI showed marked hypersignal areas on T2-weighted images of the cerebellar dentate nuclei and surrounding white matter (**Fig. 2**). The electroencephalogram was normal. Oligoclonal bands were detected in the CSF (the remaining tests were negative). AQP4-antibodies were negative and MOG-antibodies remained positive, with a titer of 1:1000. The patient was treated again with intravenous pulses of methylprednisolone (30 mg/kg/day) for 7 days with excellent clinical evolution and was discharged with oral prednisolone. A follow-up MRI one month later showed marked attenuation of the previously visualized lesions. A progressive withdrawal of oral prednisolone was performed over 8 weeks. The child remains asymptomatic and without any focal deficit.

In ADEM, typical MRI findings include bilateral diffuse lesions, mainly involving cerebral white matter and spinal cord, consistent with demyelination.[1-3] The clinical phenotype "ADEM" is increasingly being recognised as an umbrella-term and may be the translation of a very diverse set of entities. MOGAD is just one of them, with an increasing number of specificities being described, both in clinical and (mainly) in imaging terms. Even so, the lesional pattern presented by our patient is very atypical. It is true that the involvement of the cerebellar peduncles is very suggestive of MOGAD,[1,4] but the presence of relatively symmetrical lesions centered on the dentate nuclei is not common. Without prior knowledge of this child's history, other clinical entities of metabolic or genetic origin could have been suspected in the differential diagnosis. We present this case as a rare and distinctive lesion pattern in MOGAD with significant clinical and imaging significance. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

TAL: Conception, writing and final approval.

CC, RG: Conception and final approval.

RPP: Images preparation and final approval.

FP: Conception, critical review with intellectual contribution and final approval.

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. Zhang M, Shen J, Zhou S, Du X, Li W, Yu L, et al. Clinical and neuroimaging characteristics of pediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein. Front Neurol. 2020;11:593287. doi:10.3389/fneur.2020.593287.
2. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. Mult Scler. 2013;19:1261-7. doi: 10.1177/1352458513484547.
3. Armindo RD, Healion E, Palavra F. The spectrum of anti-MOG associated demyelinating diseases in children: a review illustrated with clinical cases. Sinapse. 2020;20:17-24. doi: 10.46531/sinapse/AR/200002/2020.
4. Baumann M, Sahin K, Lechner C, Hennes EM, Schanda K, Mader S, et al. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86:265-72. doi: 10.1136/jnnp-2014-308346.

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.

Sugerem-se formulações para a referida declaração:

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

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

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

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

Submissão dos Trabalhos

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

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

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

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

Submissão do Manuscrito

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

Contacto

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

Preparação do Manuscrito

Uso de programa de processamento de texto

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

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

Tipologia dos Artigos

A SINAPSE aceita artigos das seguintes tipologias:

a) Artigos Originais reportando investigação clínica ou básica (ensaios clínicos, estudos de coorte, estudos de caso-controlo, outros estudos observacionais);
b) Artigos de Revisão
c) Revisões Sistemáticas com ou sem Meta-Análise;
d) Estudos de Caso/Casos Clínicos;
e) Imagens em Neurologia;
f) Editoriais, que são escritos a convite do Editor-Chefe e consistem em comentários sobre artigos publicados na revista ou sobre temas de relevância particular;
g) Cartas ao Editor, que consistem em opiniões concisas sobre artigos recentemente publicados na SINAPSE;
h) Perspectivas;
i) *Guidelines*;

Na secção de submissão:

I. Título

Título em português e inglês, conciso, especifico 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, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

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

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

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

Conclusion

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

Artigos de Revisão Narrativa

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

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

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

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

Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

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

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

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

Caso Clínico

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

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

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

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

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

Editoriais

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

Cartas ao Editor

As cartas ao Editor consistem em comentários críticos sobre um artigo publicado na revista ou uma nota curta sobre um determinado tópico ou caso clínico. As Cartas ao Editor não devem exceder 600 palavras e 10 referências bibliográficas e podem conter uma figura ou tabela. Não têm resumo.

Imagens em Neurologia

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

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

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

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

Perspectiva

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

Guidelines

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

Referências

I. Citação no texto

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

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

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

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

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

II. Formato

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

III. Estilo de referência

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

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

Exemplos:

Referência de artigo:

1.

- Com menos de 6 autores

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

- Com mais de 6 autores

Zesiewicz T, Salemi JL, Perlman S, Sullivan KL, Shaw JD, Huang Y, et al. Double-blind, randomized and controlled trial of EPI-743 in Friedreich's ataxia. Neurodegener Dis Manag. 20188:233-242. 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 registada, 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 genómicos (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 11 Junho 2019

Políticas Editoriais

Objetivo e Âmbito

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

A SINAPSE é orgão 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.

Critérios 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, direta, no desenho e elaboração do artigo,
2) Participam na análise e interpretação dos dados;
3) Participam na redação do manuscrito, revisão de versões e revisão crítica do conteúdo; aprovação da versão final;
4) Concordam que são responsáveis pela exatidão e integridade de todo o trabalho.

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

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

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

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

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

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

Papel do Autor Correspondente

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

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

Consentimento dos Doentes

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

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

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

Submissão e Publicação Duplicadas

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

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

Política de Plágio

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

Publicação Fast-Track

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

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

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

Revisão por Pares

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

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

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

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

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

As cartas ao Editor ou os Editorais 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 retrações 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

www.**spneurologia.com**

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

Versão electrónica: **www.sinapse.pt**

Âmbito e Objetivos / Normas de Publicação
Aims and Scope / Editorial Policy
em www.sinapse.pt/normas-de-publicacao

Indexada nas bases bibliográficas:
EMBASE / Excerpta Medica Database (Elsevier)
EMBASE.com (Elsevier)
SCOPUS (Elsevier)
www.indexrmp.com

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