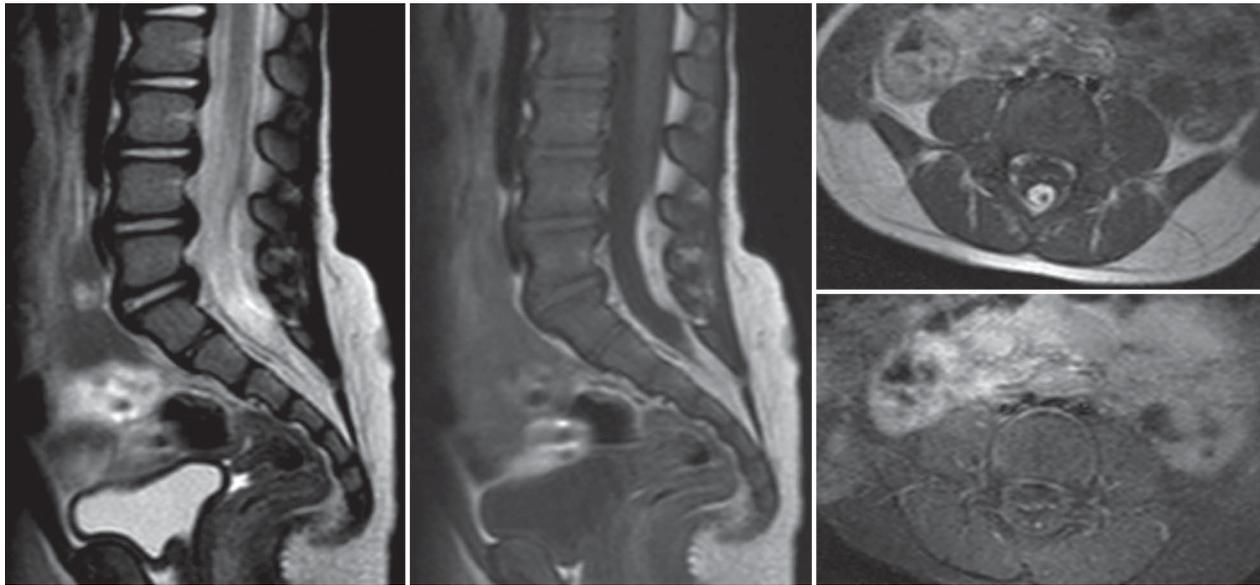


# Sinapse®

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

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



## Editorial

Da Molécula à Prática Médica: Na Direcção de uma Neurologia Personalizada

### Artigo Original/Original Article

Headache – What Service Do We Provide? Evaluation of Quality Indicators in Primary Health-Care Units

### Artigos de Revisão/Review Articles

Abordagem ao Estado de Mal Convulsivo em Idade Pediátrica

O Papel da Disbiose Intestinal na Esclerose Múltipla

### Casos Clínicos/Case Reports

Lipomyeloschisis: A Rare Finding

Fourth Ventricle Cystic Choroid Plexus Papilloma: An Unusual Presentation

Síndrome de Brown-Séquard Associado a Herniação Medular

### Imagem em Neurologia/Image in Neurology

Reflexo Tricipital Invertido



# Sumário/Table of Contents

## Editorial

- 89 **Da Molécula à Prática Médica: Na Direcção de uma Neurologia Personalizada**  
*From the Molecule to Medical Practice: Towards Personalized Neurology*  
Tiago A. Mestre

## Artigo Original/Original Article

- 91 **Headache – What Service Do We Provide? Evaluation of Quality Indicators in Primary Health-Care Units**  
*Cefaleia – Que Serviço Prestamos? Avaliação de Indicadores de Qualidade em Cuidados de Saúde Primários*  
Eduardo Oliveira, Beatriz Silva, Ana Catarina Fortunato, Ana Margarida Gonçalves, Ana Rita Cibrão, Catarina Oliveira, Daniela Fernandes, Inês Silva, Joana Cebola, Joana Gonçalves, Luís Amaral, Mafalda Diogo, Maria Cunha, Mariana Loureiro, Rafaela Cabral, Rita Pereira, Rita Marques, Sophia Martins, Raquel Gil-Gouveia, Inês Rosendo, Filipe Palavra

## Artigos de Revisão/Review Articles

- 113 **Abordagem ao Estado de Mal Convulsivo em Idade Pediátrica**  
*Approach to Convulsive Status Epilepticus in Children and Adolescents*  
João Nuno Carvalho, Marta Martins, Cristina Pereira, Conceição Robalo, Inês Carrilho, José Paulo Monteiro
- 121 **O Papel da Disbiose Intestinal na Esclerose Múltipla**  
*The Role of Gut Dysbiosis in Multiple Sclerosis*  
Ana Rita Castro, Paulo Pinho e Costa, Ana Martins Silva

## Casos Clínicos/Case Reports

- 134 **Lipomyeloschisis: A Rare Finding**  
*Lipomielosquise: Um Achado Raro*  
Márcio Duarte, Bruno Abreu, José Prado, Marcelo Silva
- 137 **Fourth Ventricle Cystic Choroid Plexus Papilloma: An Unusual Presentation**  
*Variante Quística do Papiloma do Plexo Coroideu no Quarto Ventrículo: Uma Apresentação Involgar*  
Cristiano Antunes, Renata Marques, Leandro Oliveira, Carlos Alegria
- 142 **Síndrome de Brown-Séquard Associado a Herniação Medular**  
*Brown-Séquard Syndrome Associated with Spinal Cord Herniation*  
Patrícia Marques, Henrique Cabral, João Páscoa-Pinheiro, Armado Lopes, Argemiro Geraldo

## Imagem em Neurologia/Image in Neurology

- 148 **Reflexo Tricipital Invertido**  
*Inverted Triceps Reflex*  
Daniel Ferreira, Bárbara Martins, João Pedro Filipe, Rui Araújo

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

**Órgão oficial/Affiliations:**

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

**Director/Director:**

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:**

**Isabel Luzeiro**, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

**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

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

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

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

**Conselho Editorial/Editorial Board:**

**Dra. Isabel Luzeiro**, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

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

**Dr. José Vale**, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal  
**Prof. Doutor José Barros**, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal

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

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

**Prof. Doutor Mamede de Carvalho**, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

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

**Prof. Doutora Cristina Januário**, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Prof. Doutor José Pereira Monteiro**, i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal

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

**Prof. Doutora Raquel Gil-Gouveia**, Hospital da Luz e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

**Prof. Doutor Vítor Oliveira**, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

**Prof. Doutor 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 ND

**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

“Lipomyelosis: A Rare Finding”

**Produção gráfica/Graphic production:** Porto

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

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

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

**ISSN:** 1645-281X

**E-ISSN:** 2184-4240

**Depósito Legal/Legal Deposit:** 172 674/01

**Tiragem/Edition:** 2000 exemplares/2000 units

**Preço unitário/Price per number:** 10€

**Assinatura anual/Annual subscription:** 15€

A SINAPSE® está conforme os princípios e procedimentos ditados pelo Committee on Publication Ethics (COPE)

www.publicationethics.org

This journal subscribes to the principles and guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org

**Revista Oficial da Sociedade Portuguesa de Neurologia**

(www.spneurologia.com)

**Official Journal of the Portuguese Society of Neurology**

(www.spneurologia.com)

## EDITORIAL

# Da Molécula à Prática Médica: Na Direcção de uma Neurologia Personalizada

## From the Molecule to Medical Practice: Towards Personalized Neurology

Tiago A. Mestre<sup>1,2,3,\*</sup>

1-University of Ottawa Brain and Mind Research Institute, Ottawa, Ontario, Canada

2-The Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, Ontario, Canada

3-Parkinson disease and movement disorders centre, Division of Neurology, Department of Medicine, The Ottawa Hospital and the University of Ottawa, Ottawa, Canada

Da molécula à prática médica. O tema do Congresso de Neurologia 2020 da Sociedade Portuguesa de Neurologia leva-nos a uma viagem de descoberta e de transformação da Medicina e, acrescento, de potencial por concretizar.

Começemos com a molécula... Incluo no conceito de molécula todo o conhecimento que a investigação básica tem produzido ao longo de décadas e que, todos concordaremos, revolucionou muitos aspectos da prática médica. A identificação de mutações genéticas que permitem o diagnóstico de doenças neurológicas, a definição do prognóstico ou o desenvolvimento de terapêuticas são exemplos que ilustram o impacto deste mantra na prática médica contemporânea. Num relance breve sobre as várias áreas da Neurologia, registo alguns casos paradigmáticos como a descoberta de novos genes e mutações patogénicas associadas que revolucionaram o conhecimento de miopatias e neuropatias, a lista crescente de ataxias hereditárias que nos trai a memória, ou o conhecimento molecular de estados pró-trombóticos no acidente vascular cerebral do jovem. A Neurologia portuguesa também assume o seu protagonismo nesta história, tendo na descoberta da paramiloidose familiar e a ataxia espinocerebelosa tipo 3 exemplos ilustres.

A medicina personalizada é um conceito que surge naturalmente associado à “molecularização” da prática médica. Recorro às doenças do movimento para ilustrar os avanços e desafios duma medicina personalizada. Historicamente, a doença de Parkinson foi vista com uma entidade patológica de etiologia multifatorial para a qual a existência duma história familiar era critério de exclusão, de acordo com os critérios diagnóstico da *United Kingdom Parkinson’s Disease Society Brain Bank* definidos no não muito longínquo ano de 1992.<sup>1</sup> A descoberta da família italiana Contursi<sup>2</sup> e identificação de corpos de Lewy no exame *post-mortem* de membros da família com parkinsonismo foi o primeiro passo para o reconhecimento cabal do contributo da genética na doença de Parkinson. Este conhecimento mais amplo do que é a doença de Parkinson aliado ao reconhecimento da sua heterogeneidade clínica e molecular tem, contudo, começado a testar os limites gnoseológicos nesta área. A doença de Parkinson é uma doença única? Ou será uma síndrome? Temos uma doença de Parkinson ou “várias” doenças de Parkinson? A que chamar a formas geneticamente determinadas da doença de Parkinson com patologia variável e, em alguns casos, com ausência de corpos de Lewy na neuropatologia?<sup>3</sup> Estas questões são alvo de discussão acesa. Para tentar encontrar respostas a estas perguntas, tem sido estudado o conceito de subtipos com intuito de aprofundar o conhecimento da doença de Parkinson, compreender a sua história natural e, idealmente, promover um desenvolvimento terapêutico individualizado para cada subtipo. Até agora, estes estudos não têm justificado o potencial proposto e não têm tradução consequente na prática clínica.<sup>4</sup> Uma estratégia delineada para resolver este dilema é o estabelecimento de subtipos baseados primariamente na biologia molecular e não em critérios clínicos. Podemos imaginar que, à semelhança do que se observa na Oncologia, a doença de Parkinson poderá vir a corresponder a um conjunto de entidades patológicas que partilham a característica de degeneração dopaminérgica nigro-estriada. Cada uma dessas entidades patológicas apresentaria uma assinatura genética, biológica, ou molecular que, em última instância, permitiria o desenvolvimento de terapêuticas específicas para um grupo de doentes a nível sintomático e, com um maior impacto, a nível de modificação da doença.<sup>5</sup>

### Informações/Informations:

Editorial, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 3, julho-setembro 2020. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt) Editorial, published in Sinapse, Volume 20, Number 3, July-September 2020. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt) © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

### \*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Tiago A. Mestre  
University of Ottawa Brain and Mind Research Institute  
Faculty of Medicine  
University of Ottawa  
Roger Guindon Hall  
451 Smyth Road  
Ottawa, ON K1H 8M5  
[tmestre@toh.ca](mailto:tmestre@toh.ca)

Recebido / Received: 2020-10-07

Aceite / Accepted: 2020-10-07

Publicado / Published: 2020-10-09

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/ED/200058>

As coreias hereditárias são um exemplo singular do impacto de descobertas moleculares na prática médica. A identificação da mutação no gene *IT-15* por um mecanismo de ampliação de triplete nucleótido em 1993<sup>6</sup> possibilitou, pela primeira vez, o diagnóstico definitivo da doença de Huntington e a possibilidade de pessoas assintomáticas em risco realizarem um teste predictivo após aconselhamento genético. A associação intuitiva entre a descoberta da causa genética duma doença neurológica e o potencial de desenvolvimento de terapêuticas “curativas” tem na doença de Huntington um exemplo com uma expressão tangível. A doença de Huntington constitui um modelo humano de doença neurodegenerativa único. Ao permitir a identificação de indivíduos de forma precoce antes dum estágio sintomático, possibilita, de forma única, o conhecimento da história natural e oferece a oportunidade de administração precoce de uma intervenção terapêutica modificadora de doença no futuro. Costumo pensar que a doença de Huntington é curável de forma transgeracional com o acesso ao diagnóstico pré-implantatório e seleção de embriões não portadores da mutação patogénica. Todos conhecemos as dificuldades para que tal aconteça de forma universal na prática clínica quotidiana. No entanto, o conhecimento da biologia molecular associada ao gene *IT-15*<sup>6</sup> e da síntese intracelular da proteína huntingtina tem sido o foco dos mais recentes desenvolvimentos terapêuticos nesta área. Actualmente, existe um conjunto de terapêuticas experimentais modificadoras de doença em fase de desenvolvimento pré-clínico e clínico que têm como mecanismo de acção proposto a redução dos níveis da proteína huntingtina no cérebro. Algumas destas intervenções estão a ser testadas em ensaios clínicos com resultados iniciais animadores.<sup>7,8</sup> Imaginar um tempo em que a doença de Huntington passa a ser uma doença crónica não fatal ou incapacitante é um “maravilhoso mundo novo” que desafia a nossa imaginação.

Pensem na prática clínica... É inegável que muitas das descobertas moleculares tiveram como ponto de origem a prática clínica: o reconhecimento de padrões que levam à descoberta científica, os doentes que nos inspiram na formulação de hipóteses científicas. Em especial, sobressaio o voluntarismo dos doentes para participar em estudos de investigação científica! No entanto, a singularidade e rigor trazido pela “molecularização” da prática médica não nos pode fazer esquecer os conceitos fundacionais da prática clínica centrados na ética da relação médico-doente. Um teste, uma terapêutica nova ou uma nova tecnologia não substituem, e têm o seu verdadeiro valor, quando integrados numa vivência médico-doente em que o tempo e atenção dadas ao doente neurológico são primordiais.

Nestes novos tempos da pandemia COVID-19, a tecnologia digital surge como uma oportunidade para uma “revo-

lução” na prática médica. Não falo duma panaceia, mas estas novas “moléculas” feitas de *chips* e silício estão para ficar. O desafio da comunidade neurológica é saber utilizá-las como um novo veículo para oferta de cuidados de saúde para os doentes e com os doentes. O conhecimento sobre a doença neurológica pode estar à distância dum clique, sintomas ou sinais neurológicos podem ser monitorizados em tempo real, as barreiras geográficas e de transporte podem ser ultrapassadas com a virtualização da visita médica.

Falei de molécula, da prática clínica. Creio que a relação entre estes dois mundos não é uma estrada de sentido único e admite uma dinâmica entre estes dois pólos que contribua para o avanço do conhecimento médico. Arrisco a pensar desta forma e convido-vos a fazer o mesmo nesta edição da Sinapse e em cada sessão ou palestra do Congresso de Neurologia 2020 da Sociedade Portuguesa de Neurologia. ■

#### Responsabilidades Éticas

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

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

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

#### Ethical Disclosures

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

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

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

#### References / Referências

1. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*. 1992;42:1142-6.
2. Golbe LI, Di Iorio G, Sanges G, Lazzarini AM, La Sala S, Bonavita V, et al. Clinical genetic analysis of Parkinson's disease in the Contursi kindred. *Ann Neurol*. 1996;40:767-75.
3. Kalia LV, Lang AE, Hazrati LN, Fujioka S, Wszolek ZK, Dickson DW, et al. Clinical correlations with Lewy body pathology in LRRK2-related Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2015;72:100-5. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.2704.
4. Mestre TA, Eberly S, Tanner C, Grimes D, Lang AE, Oakes D, et al. Reproducibility of data-driven Parkinson's disease subtypes for clinical research. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;56:102-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.07.009.
5. Espay AJ, Lang AE. Parkinson diseases in the 2020s and beyond: replacing clinico-pathologic convergence with systems biology divergence. *J Parkinsons Dis*. 2018;8:S59-s64. doi: 10.3233/JPD-181465.
6. Group HsDCR. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*. 1993;72:971-83.
7. Tabrizi SJ, Leavitt BR, Landwehrmeyer GB, Wild EJ, Saft C, Barker RA, et al. Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease. *N Engl J Med*. 2019;380:2307-16. doi: 10.1056/NEJMoa1900907.
8. Wild EJ, Tabrizi SJ. Therapies targeting DNA and RNA in Huntington's disease. *Lancet Neurology*. 2017;16:837-47. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30280-6.

## ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

# Headache – What Service Do We Provide? Evaluation of Quality Indicators in Primary Health-Care Units

## Cefaleia – Que Serviço Prestamos?

## Avaliação de Indicadores de Qualidade em Cuidados de Saúde Primários

 Eduardo Oliveira <sup>1,\*</sup>,  Beatriz Silva <sup>2</sup>, Ana Catarina Fortunato <sup>3</sup>, Ana Margarida Gonçalves <sup>4</sup>,  Ana Rita Cibrão <sup>5</sup>,  
 Catarina Oliveira <sup>6</sup>,  Daniela Fernandes <sup>7</sup>, Inês Silva <sup>8</sup>, Joana Cebola <sup>9</sup>, Joana Gonçalves <sup>10</sup>, Luís Amaral <sup>5</sup>, Mafalda Diogo <sup>11</sup>,  
 Maria Cunha <sup>12</sup>, Mariana Loureiro <sup>13</sup>, Rafaela Cabral <sup>14</sup>, Rita Pereira <sup>15</sup>, Rita Marques <sup>2</sup>, Sophia Martins <sup>16</sup>,  
 Raquel Gil-Gouveia <sup>17</sup>,  Inês Rosendo <sup>18</sup>,  Filipe Palavra <sup>19</sup>

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

2-Unidade de Saúde Familiar Pulsar, Coimbra, Portugal

3-Unidade de Saúde Familiar Moliceiro, Aveiro, Portugal

4-Unidade de Saúde Familiar Santiago, Leiria, Portugal

5-Unidade de Saúde Familiar Serra da Lousã, Lousã, Portugal

6-Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados Arnaldo Sampaio, Leiria, Coimbra

7-Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados Cantanhede, Cantanhede, Portugal

8-Unidade de Saúde Familiar São João de Ovar, Ovar, Portugal

9-Unidade de Saúde Familiar Fonte do Rei, Leiria, Portugal

10-Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados Celas, Coimbra, Portugal

11-Unidade de Saúde Familiar Buarcos, Figueira da Foz, Coimbra

12-Unidade de Saúde Familiar Arte Nova, Aveiro, Portugal

13-Unidade de Saúde Familiar Fernando Namora, Condeixa-a-Nova, Portugal

14-Unidade de Saúde Familiar Viseu Cidade, Viseu, Portugal

15-Unidade de Saúde Familiar VitaSaurium, Soure, Portugal

16-Unidade de Saúde Familiar Trevim Sol, Lousã, Portugal

17-Neurology Department, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

18-Unidade de Saúde Familiar Coimbra Centro, Coimbra, Portugal

19-Center for Child Development - Neuropediatrics Unit, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR)

### Abstract

**Introduction:** Quality of care for headache patients is a universal concern. This study was developed in the context of the collaborative project between Lifting The Burden (LTB) and the European Headache Federation (EHF). Its aim was to evaluate the adequacy of a set of quality indicators for headache care in 15 primary care units in the central region of Portugal.

**Material and Methods:** The quality indicators were evaluated through the use of questionnaires developed by LTB and EHF for previous studies in specialized centres. In each unit, a sample of healthcare providers (HCP) and a sample of headache patients were enquired. Additionally, a sample of clinical records of different headache patients in each unit was also randomly selected and audited.

**Results and Discussion:** The questionnaires were reported as easy to apply in these settings, however the HCPs' evaluation revealed ambiguous results. The results that arose discussion suggested that most clinical records were lacking essential information (namely temporal profile of headache or a definitive diagnosis according the International Classification of Headache Disorders) and tools such as diagnostic diaries, instruments for outcome assessment in headache were not routinely used. Positive findings in this study were the routine practice of follow-up in headache patients, equality of access of care in these units and the overall expressed satisfaction of patients with their management.

**Conclusion:** This study suggested that the indicators promoted by LTB and

### Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 3, julho-setembro 2020. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt) Original Article, published in Sinapse, Volume 20, Number 3, july-september 2020. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

### \*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Eduardo Oliveira  
 Rua Dona Conceição Maria dos Anjos, n.º 2 4.º AF  
 3800-003, Aveiro, Portugal  
[eduardo5oliveira@gmail.com](mailto:eduardo5oliveira@gmail.com)

**Recebido / Received:** 2020-09-08

**Aceite / Accepted:** 2020-09-24

**Publicado / Published:** 2020-10-09

**DOI:** <https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/200047/2020>

**Keywords:**

Headache;  
Migraine Disorders;  
Primary Health Care;  
Surveys and Questionnaires.

**Palavras-chave:**

Cefaleia;  
Cuidados de Saúde Primários;  
Inquéritos e Questionários;  
Perturbações de Enxaqueca.

EHF can be useful in evaluating headache service quality in the primary care level. Additionally, they demonstrated common trends and deficits that can serve as guide for improving quality in these units, in future interventions.

**Resumo**

**Introdução:** A qualidade de tratamento da cefaleia é uma preocupação universal. Este estudo foi desenvolvido no contexto do projeto colaborativo entre a Lifting The Burden (LTB) e a European Headache Federation (EHF). O seu objetivo foi avaliar a implementação de indicadores de qualidade no tratamento da cefaleia em 15 unidades de Cuidados de Saúde Primários na região centro de Portugal.

**Material e Métodos:** Os indicadores de qualidade foram avaliados através da utilização de questionários já desenvolvidos pela LTB e EHF para estudos prévios em centros especializados. Em cada unidade, foram inquiridas uma amostra de profissionais de saúde e uma amostra de utentes com cefaleia. Adicionalmente, foi também auditada uma amostra aleatória de registos de utentes de cada unidade acompanhados por cefaleia.

**Resultados e Discussão:** Os questionários utilizados revelaram-se facilmente aplicáveis neste contexto, contudo os inquéritos de profissionais demonstraram resultados ambíguos. Os resultados mais discutíveis sugeriram que a maioria dos registos clínicos carecia de informação diagnóstica essencial (nomeadamente perfil temporal da cefaleia ou diagnóstico baseado na Classificação Internacional de Cefaleias) e que ferramentas como diários de cefaleias e instrumentos para avaliar resultados do tratamento não eram utilizados por rotina. Os achados mais positivos foram a prática de acompanhamento rotineiro nos doentes com cefaleia, equidade de acesso a cuidados de saúde nestas unidades e a satisfação dos utentes relativamente ao tratamento.

**Conclusão:** Este estudo revelou que os indicadores testados poderão ter utilidade na avaliação da qualidade de tratamento da cefaleia nos cuidados de saúde primários. Adicionalmente, os indicadores demonstraram tendências comuns entre unidades e também lacunas que poderão servir de guia para melhorar a sua qualidade, em intervenções futuras.

**Introduction**

The assessment of healthcare quality has, in its practice, continuously proved its importance as a contribution to achieve optimal care.

Nowadays, headache disorders represent a major cause of public ill-health, being the third highest cause of disability worldwide.<sup>1,2</sup> However, until date, a concrete and globally accepted definition of quality in headache care is not yet established, without which deficiencies on this level cannot be correctly recognized. Furthermore, currently available guidelines are limited to the diagnosis and treatment of specific types of headache.

Consequently, there still exist many gaps in the education of health professionals and in the adequacy of healthcare for these patients worldwide.<sup>3-5</sup> This is a

problem that affects particularly primary health care levels, where headache care should be based.<sup>5</sup>

This study intends to expand the work initiated in a collaborative project between Lifting The Burden (LTB) and the European Headache Federation (EHF), within the framework of the Global Campaign Against Headache,<sup>3,4</sup> conducted by LTB in conjunction with the World Health Organization (WHO), whose aim is to assess the quality of care for patients with headache worldwide. At an early stage of the global project, after conducting a literature review,<sup>5,6</sup> a multidimensional definition of quality in headache care was proposed, based on nine different domains (**Table 1**):

*“Good-quality headache care achieves accurate diagnosis and individualized management, has appropriate referral pathways, educates patients about their headaches and their*

*management, is convenient and comfortable, satisfies patients, is efficient and equitable, assesses outcomes and is safe”.*<sup>7</sup>

In order to access quality of care, a set of quality indicators for each of these nine domains would be necessary. Therefore, with this definition as a starting point, the group developed a list of 30 quality indicators in total, along with a set of related assessment instruments, designed to be applicable in different countries and settings.<sup>7</sup> The adequacy of these indicators was assessed in a pilot study by conducting questionnaires for patients and healthcare providers (HCP) in two headache-care specialist centres in Portugal and Germany.<sup>8</sup> Subsequently, a broader study was conducted, expanding the evaluation of these indicators at a European level involving a total of 14 specialized centres.<sup>9</sup>

At the present moment (and with the present research),

this study aims to create the link of this investigation with the primary care level, as what the collaborative project itself designates as non-specialized centres in headache care.<sup>9</sup> The application of these quality-of-care indicators to patients with headache in various primary care units in the central region of Portugal (“*Unidades de Cuidados de Saúde Personalizados*” and “*Unidades de Saúde Familiar*”) will allow, for the first time, to test in this area the same quality definition already assessed in specialized centres and to identify any possible gaps on this level, with the goal to implement a set of global strategies for improving care for patients with headache. All data collected in this study will also be integrated in a multinational study currently being developed, which will eventually allow to our results with the ones obtained in parallel in countries like Germany, Latvia and Turkey.

**Table 1.** The nine domains of quality in a headache service promoted by LTB and EHF (from reference<sup>7-9</sup>)

<b>Domain A:</b>	Diagnostic accuracy, therefore asking whether diagnoses were made according to the IHS criteria, documented during the first visit and reviewed during the follow-ups and supported by the diagnostic diaries.
<b>Domain B:</b>	Issues of the individualized management including waiting time, use of diaries and instruments of headache related disability in treatment plans.
<b>Domain C:</b>	Availability and use of urgent and specialist referral pathways.
<b>Domain D:</b>	Patient’s education and reassurance.
<b>Domain E:</b>	Convenience, comfort and welcoming of the clinic.
<b>Domain F:</b>	Patient’s satisfaction.
<b>Domain G:</b>	Equity and efficiency of the headache care including access to care, wastage of resources, rate of technical investigations and costs.
<b>Domain H:</b>	Outcome measures including clinical parameters but also measures of disability and quality of life.
<b>Domain I:</b>	Safety of care.

IHS - International Headache Society

## Material and Methods

### Ethics Committee approval

The present project was approved by the Centre Regional Health Administration Ethics Committee (ARS Centro).

All collected data were authorised by each study participant by signed informed consents, which safeguarded their anonymity and the confidentiality of data.

### Study Settings

Thirty-three different primary health-care units were invited to participate, representing, as far as possible, the geographically distinct realities in the central region of Portugal.<sup>10</sup> Fifteen units accepted to participate in the study (**Table 2**) and conducted the data collection over the period of 3 months between October and December 2019. In each unit, a general practitioner was

nominated as research assistant, in order to conduct data collection on a local level.

### Study Population

At each unit, we inquired the service staff (attending and resident doctors), other HCPs (nurses, psychologists, physiotherapists, others), the service manager and the administrative staff. A transversal consecutive sample of headache patients was inquired as well (a convenience sample of at least 10 headache patients per unit was proposed). The patients sample included every patient who had an appointment during the data collection period, had active complaints of headache, was able to read and accepted participating in the study and signed the informed consent document.

Additionally, we analysed the information from the records of a retrospective random sample of 10 headache

**Table 2.** Participating Primary Care Units.

Primary care unit	ACES	Local assistant
UCSP de Cantanhede	Baixo Mondego	Daniela Fernandes
USF Pulsar	Baixo Mondego	Rita Marques
UCSP Celas	Baixo Mondego	Joana Gonçalves
USF Buarcos	Baixo Mondego	Mafalda Diogo
USF Fernando Namora	Baixo Mondego	Mariana Loureiro
USF VitaSaurium	Baixo Mondego	Rita Pereira
USF São João de Ovar	Baixo Vouga	Inês Silva
USF Arte Nova	Baixo Vouga	Maria Cunha
USF Moliceiro	Baixo Vouga	Ana Catarina Fortunato
USF Viseu Cidade	Dão Lafões	Rafaela Cabral
USF Serra da Lousã	Pinhal Interior Norte	Ana Rita Cibrão and Luís Amaral
USF Trevim Sol	Pinhal Interior Norte	Sophia Martins
USF Santiago	Pinhal Litoral	Ana Margarida Gonçalves
USF Fonte do Rei	Pinhal Litoral	Joana Cebola
UCSP Arnaldo Sampaio	Pinhal Litoral	Catarina Oliveira

ACES: "Agrupamento de Centros de Saúde" (Group of Healthcare Units); UCSP: "Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados" (Personalized Healthcare Unit); USF: "Unidade de Saúde Familiar" (Family Health Unit).

patients in each unit other than those seen prospectively. The selection of these clinical records included every patient followed by headache complaints in the past 5 years and was carried out using the computer coding system in use in each of the participating units (*SClinico*<sup>®</sup> and *MedicineOne*<sup>®</sup>).

### Study Instruments

A total of five different questionnaires were used, being one assigned to each group (doctors, other HCPs, the service manager, the administrative staff, and headache patients)

**[Additional Files 1 and 2].** The patient's assessment took the form of an exit questionnaire, which they were asked to fill at the end of their appointment. These questionnaires were adapted from the originally used ones in previous studies conducted by the LTB and EHF, based on the quality indicators proposed by these entities (**Table 3**). Additionally, some informative items (**Table 3**) were extracted from the patients' records in a retrospective review. **Table 3** summarizes the set of quality indicators and related methods of implementation in the present research.

**Table 3.** Quality Indicators and methods of implementation (adapted from previous studies conducted in specialized centres by EHF and LTB)<sup>7-9</sup>

Indicator	Measure	Application	
<b>Domain A. Accurate diagnosis is essential for optimal headache care</b>			
<b>A1</b>	Patients are asked about onset of their headaches	Review of randomly selected clinical records from a retrospective sample of headache patients	
<b>A2</b>	Is the duration of the presenting complaint recorded in the patient's record?		
<b>A3</b>	Diagnosis is according to current ICHD criteria.		
<b>A4</b>	Is the diagnosis based on the ICHD terminology?		
<b>A5</b>	A working diagnosis is made at the first visit.	Is a working diagnosis recorded in patient's record at first visit?	Enquiry of doctors
<b>A6</b>	A definitive diagnosis is made at first or subsequent visit.	Is a definitive diagnosis recorded in the patient's record?	
<b>A7</b>	Diagnosis is reviewed during later follow-up.	Is s diagnostic review during follow-up routinely undertaken?	Enquiry of service manager and doctors
<b>A8</b>	Diagnostic diaries are used to support or confirm diagnosis.	Does the service have a diagnostic diary available and are doctors aware of its availability?	

AHCP - Health-care provider, ICHD - International Classification of Headache Disorders

<sup>a</sup> Patient's satisfaction was defined either from the options "yes"/"no", or as "too much"/"about right"/"too little", or as "very good"/"good"/"adequate"/"poor"/"very poor"

<sup>b</sup> Serious adverse events are those that cause death or are life-threatening, terminate or put at risk a pregnancy, or that cause hospitalization, prolonged illness, disability and/or malignancy

**Table 3.** Quality Indicators and methods of implementation (adapted from previous studies conducted in specialized centres by EHF and LTB)<sup>7-9</sup> (Continuation)

Indicator	Measure	Application	
<b>Domain B. Individualized management is essential for optimal headache care</b>			
B1	Waiting-list times for appointments are related to the urgency of need	a. Is there a formal triage system in the service? b. Does it expedite appointments in cases of perceived urgency?	Enquiry of doctors, service manager and administrative staff
B2	Sufficient time is allocated to each visit for the purpose of good management	a. Record of actual time (minutes) per visit by patient b. Record of satisfaction <sup>a</sup> expressed by patient with actual time	Enquiry of prospective consecutive sample of headache patients
		c. Record of satisfaction expressed by HCP with actual time	Enquiry of HCPs
B3	Patients are asked about the temporal profile of their headaches	Is the frequency (days/months) of symptoms recorded in the patient's record of subsequent appointments?	
B4	Treatment plans follow evidence-based guidelines, reflecting diagnosis	Are prescribed drugs (names, doses and quantities) recorded in patient's record?	Review of randomly selected clinical records from a retrospective sample of headache patients
B5	Treatment plans include psychological approaches to therapy when appropriate	Does an access route to psychological therapies exist and are doctors aware of its availability?	Enquiry of service manager and HCPs
B6	Treatment plans reflect disability assessment	a. Does the service have an instrument for disability assessment available and are HCPs aware of its availability? b. Is it appropriate to assess disability in headache patients?	Enquiry of service manager and HCPs
B7	Patients are followed up to ascertain optimal outcome	A follow-up diary and/or calendar is available?	
<b>Domain C. Appropriate referral pathways are essential for optimal headache care</b>			
C1	Referral pathway is available from primary to specialist care	Is there a usable referral pathway available and are doctors and appointments administrator aware of its existence?	Enquiry of doctors, service manager and administrative staff
C2	Urgent referral pathway is available when necessary	Is there a usable urgent referral pathway available and are doctors and appointments administrator aware of its existence?	Enquiry of doctors, service manager and administrative staff
<b>Domain D. Education of patients about their headaches and their management is essential for optimal headache care</b>			
D1	Patients are given the information they need to understand their headache and its management	a. Are information leaflets available for headache patients and are doctors and appointments administrator aware of their existence?	Enquiry of doctors, service manager and administrative staff
		b. Did the doctor provide the patient with information? c. Was the information understandable? d. Was the amount of information about right?	Enquiry of prospective consecutive sample of headache patients
D2	Patients are given appropriate reassurance	Record of satisfaction <sup>a</sup> expressed by patients with reassurance given	Enquiry of prospective consecutive sample of headache patients
<b>Domain E. Convenience and comfort are part of optimal headache care</b>			
E1	The service environment is clean and comfortable	a. Record of satisfaction <sup>a</sup> expressed by patients with cleanliness and comfort	Enquiry of prospective consecutive sample of headache patients
		b. Record of satisfaction expressed by HCPs with cleanliness and comfort	Enquiry of HCPs
E2	The service is welcoming	Record of satisfaction <sup>a</sup> expressed by patients with welcome	Enquiry of prospective consecutive sample of headache patients
E3	Waiting times in the clinic are acceptable	a. Record of actual waiting time (minutes) by patient b. Record of satisfaction <sup>a</sup> expressed by patients with waiting time	Enquiry of prospective consecutive sample of headache patients
		c. Record of satisfaction expressed by HCPs with waiting time	Enquiry of HCPs

AHCP - Health-care provider, ICHD - International Classification of Headache Disorders

<sup>a</sup> Patient's satisfaction was defined either from the options "yes"/"no", or as "too much"/"about right"/"too little", or as "very good"/"good"/"adequate"/"poor"/"very poor"<sup>b</sup> Serious adverse events are those that cause death or are life-threatening, terminate or put at risk a pregnancy, or that cause hospitalization, prolonged illness, disability and/or malignancy

**Table 3.** Quality Indicators and methods of implementation (adapted from previous studies conducted in specialized centres by EHF and LTB)<sup>7-9</sup> (Continuation)

Indicator	Measure	Application	
<b>Domain F. Achieving patient satisfaction is part of optimal headache care</b>			
F1	Patients are satisfied with their management	Record of satisfaction <sup>a</sup> expressed by patients with overall management	Enquiry of prospective consecutive sample of headache patients
<b>Domain G. Optimal headache care is efficient and equitable</b>			
G1	Procedures are followed to ensure resources are not wasted	Does a protocol to limit wastage exist?	Enquiry of service manager
G2	Costs of the service are measured as part of a cost-effectiveness policy	Does a record of input costs exist?	Enquiry of service manager
G3	There is equal access to headache services for all who need it	Does a policy to ensure equal access exist?	Enquiry of service manager and HCPs
<b>Domain H. Outcome assessment is essential in optimal headache care</b>			
H1	Outcome measures are based on self-reported symptom burden (headache frequency, duration and intensity)	Is there an outcome measure based on self-reported symptom burden available and are HCPs aware of its existence?	Enquiry of service manager and HCPs
H2	Outcome measures are based on self-reported disability burden	Is there an outcome measure based on self-reported disability burden available and are HCPs aware of its existence?	
H3	Outcome measures are based on self-reported quality of life	Is there an outcome measure based on self-reported quality of life available and are HCPs aware of its existence?	
<b>Domain I. Optimal headache care is safe</b>			
I1	Patients are not over-treated	Are prescribed drugs (names, doses and quantities) recorded in patient's record?	Review of randomly selected clinical records from a retrospective sample of headache patients
I2	Systems are in place to be aware of serious adverse events <sup>b</sup>	a. Are serious adverse events recorded in patients' records?	Review of randomly selected clinical records from a retrospective sample of headache patients
		b. Is there a protocol for reporting serious adverse events?	Enquiry of service manager and HCPs

AHCP - Health-care provider, ICHD - International Classification of Headache Disorders

<sup>a</sup> Patient's satisfaction was defined either from the options "yes"/"no", or as "too much"/"about right"/"too little", or as "very good"/"good"/"adequate"/"poor"/"very poor"

<sup>b</sup> Serious adverse events are those that cause death or are life-threatening, terminate or put at risk a pregnancy, or that cause hospitalization, prolonged illness, disability and/or malignancy

### Data collection

Data collection occurred between the 30<sup>th</sup> of September and the 13<sup>th</sup> of December 2019. All data were collected at each unit by one local research assistant. Each questionnaire was filled out anonymously. Patients received their questionnaires at the end of their appointment (their age, gender and primary diagnosis were pre-recorded in the data bank, excluding any personal identifying data) and returned them along with the signed informed consent to the on assigned researcher.

HCPs filled their questionnaires via an online form (GoogleDocs®), sent out per email by each unit's allocated

researcher. No identification data was included in any of the questionnaires.

### Data management and analysis

Data were locally registered into the provided spreadsheets. The filled-in spreadsheets were then merged and analysed by the principal researcher.

Demographic and clinical data were provided as numerical values and summarised as percentages or mean values with standard deviations (SDs). A descriptive analysis of all data was made using Microsoft EXCEL® 2016.

## Results

A total of 223 HCPs and 93 patients were inquired in this study. Each participating unit had a similar structure, including in this research between 2 to 14 doctors, 1 to 10 other HCPs, 1 to 7 administrative staff and 1 manager (except for 3 units whose manager answer was not received).

The mean age of the inquired patients was of 46.3 years (ranging from 7 to 86 years) and the mean duration of the presenting headache disorder was of 3 years and 3 months (ranging from 1 day to 25 years). The

spectrum of diagnoses was comparable across units. In total, 48.4% of cases had a diagnosis of primary headache (25.8% had migraine and 22.6% had tension-type headache), 21.5% had a diagnosis of secondary headache and 30.1% had no record of specific diagnose other than the headache complaint. Each unit also analysed 10 random records of other headache patients, retrospectively.

The characteristics of the 15 participating units and their corresponding samples are summarized in **Table 4**.

**Table 4.** Characterization of the sample.

Primary Care Units		Unit A	Unit B	Unit C	Unit D	Unit E	Unit F	Unit G	Unit H	Unit I	Unit J	Unit K	Unit L	Unit M	Unit N	Unit O
Service staff	Manager (n)	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1
	Administrative staff (n)	3	2	5	3	2	3	3	2	4	1	2	4	4	4	7
	Doctors (n)	5	5	4	3	4	14	7	8	7	5	2	10	2	7	11
	Other HCPs (n)	10	2	6	4	5	2	3	7	4	3	1	6	3	6	6
Patients	Patients (n)	1	10	0	1	10	7	2	10	6	4	2	10	10	10	10
	Mean age (years) ± SD	63	46.9 ± 19.4	-	50	34.8 ± 10.8	44.7 ± 20.1	39 ± 7.1	47.2 ± 14.8	42.7 ± 15.1	34.3 ± 7.4	61 ± 14.1	31.1 ± 19	54.7 ± 26.3	56 ± 14.2	42.9 ± 19.9
	Mean duration of headache (months) ± SD	-	1.6 ± 3.7	-	300	49.5 ± 77.4	0.5 ± 1.1	0.6 ± 0.6	1.8 ± 2.5	1.5 ± 2.2	-	5.0 ± 1.4	0.5 ± 0.7	57.7 ± 54.4	13 ± 37.6	
	Diagnoses (n)															
	Migraine	0	3	0	0	3	1	1	1	2	4	1	2	5	0	1
	TTH	1	1	0	0	4	5	1	1	2	0	0	3	0	3	0
	Trigeminal neuralgia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Cluster headache	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MOH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Other	0	0	0	0	2	1	0	3	2	0	1	5	0	6	0
Non-specified	0	6	0	1	1	0	0	5	0	0	0	0	5	1	9	
Records reviewed (n)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	

HCPs - healthcare providers, MOH - medication-overuse headache, SD - standard deviation, TTH - tension type headache

In this section, a summary description of the findings for each quality indicator will be provided, including the overall mean of positive answers and range of values for the units with highest and lowest results. All findings of the study are described in detail in **Table 5**.

Domain A. Accurate diagnosis is essential for optimal headache care. The record of the duration of the complaint was present in 52.0% (min: 30.0%; max: 70.0%) of the reviewed clinical records and only 41.3% (min: 0%; max: 90.0%) made use of the International

Classification of Headache Disorders (ICHD) terminology. On the other hand, 72.0% (min: 30.0%; max: 100%) of the review records contained a working diagnose on the first visit, 62.0% had a definitive diagnosis or scheduled appointment for review (min: 20.0%; max: 100%) and 96.8% (min: 85.7%; max: 100%) of the inquired HCPs reported reviewing the diagnosis routinely after follow-up. Nonetheless, only 23.0% (min: 0%; max: 75.0%) of them reported supporting the diagnosis with the use of diagnostic headache diaries.

**Table 5.** Results of the questionnaires (% of positive answers)

Primary Care Units		Unit A	Unit B	Unit C	Unit D	Unit E	Unit F	Unit G	Unit H	Unit I	Unit J	Unit K	Unit L	Unit M	Unit N	Unit O	Global Mean $\pm$ SD
A1.	Duration of complaint is recorded	40	70	60	40	60	70	30	50	40	60	60	60	30	60	50	52 $\pm$ 13.2
A2.	ICHD terminology is used	80	70	40	90	30	30	60	0	0	60	30	50	30	20	30	41.3 $\pm$ 26.7
A3.	Working diagnose at first visit is recorded	80	100	70	60	70	80	30	80	50	70	60	70	100	100	60	72 $\pm$ 19.4
A4.	Definitive diagnosis or appointment for review	70	70	60	40	40	70	80	70	60	20	50	60	100	100	40	62 $\pm$ 22.1
A5.	Routinely diagnostic review during follow-up (doctors)	100	100	100	100	100	85.7	100	100	100	100	100	90	100	85.7	90.9	96.8 $\pm$ 5.6
A6.	Diagnostic diaries are available (manager + doctors)	16.7	20	20	0	20	21.4	25	62.5	75	0	0	9.1	33.3	0	41.7	23 $\pm$ 22.5
B1a.	Formal triage system exists (manager + HCPs)	11.1	42.9	20	14.3	0	11.8	9.1	0	41.7	0	0	13.3	28.6	0	36.8	15.3 $\pm$ 15.5
B1b.	It expedites appointments of urgent cases (manager + HCPs)	22.2	28.6	0	28.6	0	17.7	27.3	0	58.3	0	0	0	28.6	0	36.8	16.5 $\pm$ 18.2
B2a.	Time per visit (minutes), mean $\pm$ SD	30	24 $\pm$ 9.4	-	45	23.8 $\pm$ 9	22.1 $\pm$ 5.7	35 $\pm$ 21.2	25 $\pm$ 13.0	41.7 $\pm$ 17.5	18.8 $\pm$ 8.5	30 $\pm$ 14.1	19.2 $\pm$ 12.6	24.5 $\pm$ 6.9	19 $\pm$ 7.7	19.5 $\pm$ 9.8	27 $\pm$ 8.4
B2b.	Satisfaction with time per visit (patients)	0	100	-	100	90	100	100	90	100	100	100	100	90	100	100	90.7 $\pm$ 26.5
B2c.	Satisfaction with time per visit (HCPs)	33.3	85.7	20	0	22.2	43.8	30	38.5	18.2	12.5	33.3	37.5	0	46.2	12.5	28.9 $\pm$ 21.4
B3	Frequency of symptoms is recorded	30	70	40	30	20	60	20	30	30	30	50	20	0	10	10	30 $\pm$ 18.9
B4.	Prescribed drugs are recorded	70	70	90	30	80	90	70	60	80	90	50	90	60	40	70	69.3 $\pm$ 18.7
B5.	Access route to psychological therapies exists (manager + doctors)	62.5	71.4	81.8	25	30	93.8	90.9	53.3	41.7	100	50	64.7	100	50	77.8	66.2 $\pm$ 24.5
B6a.	Instrument for disability assessment is available (manager + HCPs)	56.3	0	45.5	12.5	10	6.3	36.4	26.7	16.7	25	0	11.8	66.7	14.3	11.1	22.6 $\pm$ 20.2
B6b.	It is appropriate to assess disability caused by headache. (manager + HCPs)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B7.	Follow-up diary/ calendar available (manager + HCPs)	18.8	14.3	18.2	12.5	40	25	45.5	20	41.7	0	0	17.7	33.3	7.1	38.9	22.2 $\pm$ 14.8

HCPs - healthcare providers, ICHD - International Classification of Headache Disorders, SD - standard deviation

**Table 5.** Results of the questionnaires (% of positive answers) (Continuation)

Primary Care Units		Unit A	Unit B	Unit C	Unit D	Unit E	Unit F	Unit G	Unit H	Unit I	Unit J	Unit K	Unit L	Unit M	Unit N	Unit O	Global Mean $\pm$ SD
C1.	Referral pathway exists (manager + HCPs)	88.9	71.4	90	85.7	71.4	94.1	90.9	90	83.3	83.3	100	93.3	100	100	89.5	88.8 $\pm$ 8.9
C2.	Urgent referral pathway exists (manager + HCPs)	77.8	71.4	90	85.7	71.4	70.6	81.8	80	83.3	50	80	60	100	83.3	68.4	76.9 $\pm$ 12.2
D1a.	Information leaflets are available (HCPs)	6.3	0	9.1	12.5	0	18.8	18.2	20	18.2	0	0	18.8	16.7	14.3	27.8	12.1 $\pm$ 9.0
D1b.	Doctor provides patient with information (patients)	100	100	-	100	90	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99.3 $\pm$ 2.7
D1c.	Information given understandable (patients)	100	70	-	100	100	85.7	100	100	100	100	100	100	100	100	100	96.8 $\pm$ 8.6
D1d.	Amount of information about right (patients)	0	60	-	100	100	85.7	100	90	100	100	100	100	100	100	90	87.6 $\pm$ 27.5
D2.	Patients were given reassurance (patients)	100	50	-	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	96.4 $\pm$ 13.3
E1a.	Service environment clean and comfortable (HCPs)	20	0	33.3	85.7	33.3	25	60	42.9	0	50	100	87.5	80	69.2	11.8	46.6 $\pm$ 32.7
E1b.	Service environment clean and comfortable (patients)	100	60	-	100	100	100	100	100	83.3	100	100	100	100	100	100	96.0 $\pm$ 11.3
E2.	Satisfaction with welcome (patients)	100	100	-	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100 $\pm$ 0
E3a.	Waiting time (minutes), mean $\pm$ SD	10	7 $\pm$ 6.7	-	10	20.7 $\pm$ 13.4	25.7 $\pm$ 13	22.5 $\pm$ 10.6	47.2 $\pm$ 73.3	18.3 $\pm$ 6.8	20 $\pm$ 13.5	32.5 $\pm$ 3.5	26.2 $\pm$ 25.7	34 $\pm$ 22.7	14.5 $\pm$ 4.4	22.5 $\pm$ 20.3	22.2 $\pm$ 10.8
E3b.	Satisfaction with waiting time (patients)	100	90	-	100	100	71.4	50	80	83.3	75	100	80	60	80	100	83.6 $\pm$ 16.0
E3c.	Satisfaction with waiting time (HCPs)	80	100	60	57.1	77.8	93.75	80	92.3	63.6	75	100	93.8	80	92.3	94.1	82.7 $\pm$ 14.1
F1.	Satisfaction with overall management (patients)	100	90	-	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99.3 $\pm$ 2.7
G1.	Protocol to limit wastage exists (manager)	0	-	0	0	100	-	100	0	0	-	100	100	0	0	100	41.7 $\pm$ 51.5
G2.	Record of input costs exists (manager)	0	-	0	0	100	-	100	100	0	-	0	100	100	100	100	58.3 $\pm$ 51.5
G3.	Policy to ensure equal access exists (manager + HCPs)	68.8	100	72.7	62.5	77.8	100	72.7	93.3	91.7	87.5	75	88.2	83.3	78.6	100	83.5 $\pm$ 12.1

HCPs - healthcare providers, ICHD - International Classification of Headache Disorders, SD - standard deviation

**Table 5.** Results of the questionnaires (% of positive answers) (Continuation)

Primary Care Units		Unit A	Unit B	Unit C	Unit D	Unit E	Unit F	Unit G	Unit H	Unit I	Unit J	Unit K	Unit L	Unit M	Unit N	Unit O	Global Mean $\pm$ SD
H1.	An outcome measure based on self-reported symptom burden is available (manager + HCPs)	0	14.3	9.1	0	0	6.3	0	0	8.3	0	0	5.9	33.3	0	5.6	5.5 $\pm$ 8.9
H2.	An outcome measure based on self-reported disability burden is available (manager + HCPs)	0	0	0	0	10	6.3	0	0	8.3	0	0	0	0	21.4	0	3.1 $\pm$ 6.1
H3.	An outcome measure based on self-reported quality of life is available (manager + HCPs)	6.3	0	0	0	0	6.3	0	6.7	0	0	0	5.9	0	14.3	0	2.6 $\pm$ 4.3
I1.	Prescribed drugs are recorded	70	70	90	30	80	90	70	60	80	90	50	90	60	40	70	69.3 $\pm$ 18.7
I2a.	Serious adverse events are recorded	0	50	40	0	0	10	30	10	20	10	0	20	0	30	0	14.7 $\pm$ 16.4
I2b.	A protocol exists for reporting serious adverse events (manager + HCPs)	43.75	42.9	0	0	90	75	63.6	46.7	75	75	100	52.9	100	64.3	83.3	60.8 $\pm$ 30.9

HCPs - healthcare providers, ICHD - International Classification of Headache Disorders, SD - standard deviation

Domain B. Individualized management is essential for optimal headache care. Only 15.3% (min: 0%; max: 42.9%) of the inquired HCPs reported that their unit had a formal triage system. The mean duration to patients' visits (according to the patients' questionnaires) was of 27 minutes (min: 18.8 minutes; max: 45 minutes). Whereas 90.7% (min: 0%; max: 100%) of the patients expressed their satisfaction with the duration of their visits, only 28.9% (min: 0%; max: 85.7%) of the HCPs considered the duration time per appointment enough. The frequency of symptoms was recorded in 30.0% (min: 0%; max: 70.0%) of the reviewed records and the record of the prescribed drugs was available in 69.3% (min: 30.0%; max: 90.0%) of the cases. An access route to psychological therapies was provided according to 66.2% (min: 25.0%; max: 100%) of the inquired HCPs. Here, a significant variation of answers between different units was observed, with a standard deviation of 24.5%. Only 22.6% (min: 0%; max: 66.7%) and 22.2% (min: 0%; max: 45.5%) of HCPs reported having, respectively, an instrument for disability assessments or follow-up calendars available in their units.

Domain C: Appropriate referral pathways are essential for optimal headache care. Referral pathways to specialized healthcare centres were provided according to 88.8% (min: 71.4%; max: 100%) of the inquired HCPs, including urgent referral pathway in 76.9% (min: 50.0%; max: 100%) of the cases.

Domain D. Education of patients about their headaches and their management is essential for optimal care. Only 12.0% (min: 0%; max: 27.8%) of HCPs reported having information leaflets available in their units. Nevertheless, 99.3% (min: 90.0%; max: 100%) of the patients reported that their doctor provided them information regarding their headache, 96.8% (min: 70.0%; max: 100%) considered it understandable and 87.6% (min: 0%; max: 100%) of them considered this information to be enough. Additionally, 96.4% (min: 50.0%; max: 100%) of patients also reported receiving appropriate reassurance by their primary care doctor.

Domain E. Convenience and comfort are part of optimal headache care. Although only 46.6% (min: 0%; max: 100%) of the HCPs were satisfied with the quality of the service environment, 96.0% (min: 60.0%; max:

100%) of the patients considered that it was clean and comfortable and 100% of them expressed that they felt welcome. The mean waiting time (reported by the patients' questionnaires) was of 22.2 minutes (min: 7 minutes; max: 47.2 minutes). Regarding the average waiting times, 83.6% (min: 50%; max: 100%) of patients and 82.7% (min: 60.0%; max: 100%) of HCPs expressed being satisfied.

Domain F. Achieving patient satisfaction is part of optimal headache care. Overall satisfaction with the management was expressed by 99.3% (min: 90.0%; max: 100%) of the patients.

Domain G. Optimal headache care is efficient and equitable. Only 41.7% (min: 0%; max: 100%) of HCPs reported having protocols to avoid wastage of resources on their units and 58.3% (min: 0%; max: 100%) of them had records of running costs. Regarding these two indicators, a significant variation of answers was observed between different units (with a standard deviation of 51.5% on both cases). On the other hand, 83.5% (min: 68.8%; max: 100%) of HCPs referred that equal access to headache services in their units was ensured for all who might need it.

Domain H. Outcome assessment is essential in optimal headache care. Only 5.5% (min: 0%; max: 33.3%), 3.1% (min: 0%; max: 21.4%) and 2.6% (min: 0%; max: 14.6%) of HCPs reported having outcome assessment instruments on symptoms, disability burden or on quality of life, respectively, available in their units.

Domain I. Optimal headache care is safe. Records of serious adverse events were available in 14.6% (min: 14.7%; max: 50.0%) of the reviewed cases and 60.8% (min: 0%; max: 100%) of HCPs reported having formal protocols to ensure reporting of serious adverse events in their units. For this last indicator, many different results were obtained between different units (with a standard deviation of 30.9%).

## Discussion

The present study was developed as an extension of previous studies published in the domain of quality of headache care performed in specialized centres. Although an evaluation of the service quality in the participating primary care units was performed, the main purpose of this study was to evaluate the feasibility of the quality indicators themselves and the set of instruments by which they were assessed in these settings, in

order to conclude whether they can also be applied at a primary-care level.

All research assistants, who conducted the study locally at each unit, reported that the patients' questionnaires were easily accepted and understood and were not overly time-consuming, which allowed for their completion at the end of each appointment. The HCPs' questionnaires were broadly accepted as well. However, knowing that most questions would imply "yes or no" answers (e.g: "*Is there a formal triage system in your unit?*"), we often obtained contradictory answers within each unit. This raised the question whether such items led to different interpretations between HCPs or if some had incorrect notions about the type of service provided in their unit. For this reason, an optimization of the methods of assessment of these indicators may be necessary for further evaluations in the context of primary care level. Regarding the local assistants' role, the major difficulty reported by them at the end of the study was the limited time period for data collection, given the fact that only patients with headache could be included on the sample and most of the patients who worked on their daily activity were not eligible. This difficulty also raised another question: knowing that headache disorders are currently one of the highest causes of disability worldwide,<sup>1,2</sup> how often do patients devalue their complaints or do not manifest them in appointments with their primary care doctors?

Although the 15 participating units represented diverse backgrounds within the central region of Portugal,<sup>10</sup> findings between them in this study were apparently comparable. Some common trends in practice were evident, giving a brief idea of the current standards of headache care service in this region.

On a general level, many of the evaluated quality indicators provided results deserving reflexion. Most of the reviewed clinical records were lacking essential information (such as duration and frequency of symptoms or an accurate diagnosis according ICHD terminology, each with a mean of positive answers of 52%, 30% and 41.3% respectively). The results of the study suggest that formal triage systems were not available in the evaluated units (mean of positive answers of 15.3%). Although the availability of formal triage systems may help expediting appointments in cases of urgency, such indicator might be more relevant

for accessing headache service quality in specialized centres rather than in primary care centres, where many other not-related disorders are dealt with. Most HCPs reported not making use of tools such as diagnostic headache diaries (mean of positive answers of 23%), instruments for disability assessment (mean of positive answers of 22.6%) or follow-up calendars (mean of positive answers of 22.2%). Knowing that a correct diagnosis of primary headache disorders can only be supported by the patient's history,<sup>2,11</sup> the use of diagnostic diaries for headache patients should be a priority in primary care, by allowing the patient to keep record of symptoms, temporal patterns and acute medication use/overuse prior to formal diagnosis.<sup>11</sup> Assessment of impact can support a patient's management by establishing the need and priority for treatment.<sup>11</sup> Lastly, follow-up calendars for headache patients can also be helpful, by encouraging compliance to prophylactic medication, allowing the patient to keep record of use/overuse of acute medication, effect of treatment and overall progress,<sup>11</sup> providing more objective data to allow better treatment decisions. Such tools have already been developed by LTB and EHF and are recommended for routine use in the primary care level.<sup>11</sup> Results also reveal that outcome measure instruments are also not available in evaluated units (either based on symptom burden, disability burden or quality of life, each with a mean of positive answers of 5.5%, 3.1% and 2.6% respectively). Although the focus of most of primary care units is the treatment of the patients' symptoms, evaluation of their outcomes can also be of great utility.<sup>11</sup> Accurate recording of outcomes, more than simply being an example of good recordkeeping, serves as a support for patient follow-up and guides the achievement of best future outcomes. Furthermore, the lack of use of recognised outcome measures represents a missed opportunity for these units to self-evaluate their outcomes against benchmarks and knowing how to work towards better quality of care. For this purpose and in order to aid primary care centres, LTB developed *The Headache Under Response to Treatment* (HURT) questionnaire as a tool for measuring outcomes to guide follow-up<sup>12</sup> and *The Headache-Attributed Lost Time* (HALT) Indices as a tool for measuring outcomes in disability burden in follow-up.<sup>13</sup>

On the other hand, this study also reached many positive findings regarding quality of headache care in the primary care level, in this region. Results showed that diagnostic review during follow-up appointments was routinely practiced (mean of positive answers of 96.8%), referral pathways to specialized levels of care were available (mean of positive answers of 88.8%) and equal access to healthcare was ensured (mean of positive answers of 83.5%).

Additionally, the study was able to uncover other difficulties in certain participating units when compared to the others. Firstly, some HCPs reported not having availability of access routes to psychological therapies for headache patients in their units (mean of positive answers of 66.2% with a standard deviation of 24.46%), which are currently recommended for pain management in many cases of chronic headache.<sup>11</sup> Records of input costs and protocols to limit wastage were also reported as unavailable in many units (each with a mean of positive answers of 41.7% and 58.3% respectively and standard deviation of 51.49% on both cases). Although these two indicators were initially proposed by EHF and LTB for measuring efficiency of treatment in specialized centres,<sup>7</sup> it is likely that they alone cannot provide sufficient information on quality of treatment of headache in primary care centres, since these units often deal with many other resource-demanding chronic disorders.<sup>14</sup> Yet the fact that some units are able to accomplish better results can be explored and experience-sharing between units can be a tool for improvement. Protocols for reporting serious adverse events were also reported as missing in some units (mean of positive answers of 60.8% with a standard deviation of 30.9%). For this reason, while reviewing the clinical records from these units, it was not possible to conclude whether no serious adverse events had occurred or if these had simply not been recorded.

Contrasting with the discussed findings, patients' answers regarding headache care service quality were tendentially very positive in every unit and most of them expressed being satisfied with their overall management (mean of positive answers of 99.3%). An interesting finding was that patients expressed more satisfaction with the duration of their appointments and with the quality of the service environment (mean of positive answers of 90.7%

and 96% respectively) than their HCPs (mean of positive answers of 28.9% and 46.6% respectively). Similar findings were obtained in previous studies in specialized centres.<sup>9</sup> Reflecting upon these results, it is possible that many of the evaluated quality indicators may have little influence on patient's overall satisfaction regarding headache care, when accessed on a primary care level. This study itself was not able to identify which factors have more impact on patient's satisfaction or dissatisfaction, therefore, a more detailed evaluation on this may be important, in order to assess service quality in the future. It is also important to take in consideration that the positivity of these results raised some questions. Firstly, given the study settings, even though questionnaires were answered individually and anonymously, one must consider the possibility of some of the patients' answers being positively influenced by their personal relationship with their primary care doctor. Secondly, only the patients who attended their appointments were inquired in this study. Therefore, it was not possible to establish a comparison with answers from other headache patients who missed their scheduled appointment or who did not have one, and whether this factor was correlated or not with their satisfaction. For this reason, a broader sample may be relevant for further investigations, including patients who had a recent appointment because of headache complaints but are not being attended on at the moment of data collection.

The strength of this study came from the inclusion of various and diverse primary care units in the central region of Portugal, which in turn allowed to better represent the population. On the other hand, to develop a study of this kind in such settings implied many limitations. Given the restricted time period for data collection, many units were not able reach the minimum goal of 10 inquired patients per unit. This led to, in many cases, a sample too small to allow a valid comparison between different units, making it merely descriptive and suggestive rather than looking for statistically significant data. Therefore, this study ended up paying more attention to the results as a whole and trying to understand the common aspects of practice in this level of care. This study also lacked a more detailed evaluation of the quality of diagnosis and treatments. For such evaluation, the protocol

developed by LTB and EHF would require the collaboration of an external expert in headache disorders to participate in the retrospective review of clinical records. However, given the lack of resources, this examination was simplified and undertaken by the nominated local research assistants. Nonetheless, this study's findings were able to uncover many opportunities for improvement in the management of headache in primary care level, providing guidance for these units to achieve better quality of treatment. All results were shared with the participating units during the development of this work. This information is, however, ready to be shared within primary care units in Portugal, along with the recommendations from EHF and LTB for headache management in primary care. Ultimately, these results will also provide a foundation for comparison with studies currently being developed in other countries, in order to achieve a more complete understanding of the relevance of these indicators in accessing quality of headache service in primary care centres.

## Conclusion

This was the first study to evaluate the headache quality indicators promoted by EHF and LTB at the primary care level in Portugal. It revealed that the promoted quality indicators have utility in evaluating headache service quality in the primary care level and that the proposed methods to assess them proved easy to apply in this context. Although EHF and LTB recommend the same quality indicators both for specialized centres and non-specialized centres, this study also showed that special attention should be paid in some items when comparing results between the two levels of care, given their different structures.

Regarding quality of treatment in the evaluated units, this study was able to demonstrate various common trends and deficits that might serve as guidance for improving quality in future interventions. It highlighted the lack of complete clinical records (including description of temporal profile of headache and diagnosis based on the ICHD) and routine use of diagnostic headache diaries as priority concerns for this purpose. ■



	Codificação
<b>5. A quantidade de informação que recebeu foi...</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ...insuficiente?</li> <li>• ...adequada?</li> <li>• ...demasiada?</li> <li>• não aplicável</li> </ul>	D1
<b>6. Foi tranquilizado pelo médico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	D2
<b>7. Ficou satisfeito com a limpeza e conforto da Unidade de Saúde?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	E1
<b>8. Sentiu-se bem-vindo na consulta do médico?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	E2
<b>9. Quanto tempo esperou até entrar na consulta?</b> Aproximadamente _____ minutos	E3
<b>10. O tempo de espera foi ...</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ...excessivamente longo?</li> <li>• ... demasiado longo?</li> <li>• ...razoável?</li> </ul>	E3
<b>11. Globalmente, o que pensa do tratamento que recebeu para as suas cefaleias (dores de cabeça)?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• muito bom</li> <li>• bom</li> <li>• adequado</li> <li>• mau</li> <li>• muito mau</li> </ul>	F1

Se desejar efectuar comentários adicionais, por favor utilize este espaço ou o verso da folha.

Muito obrigado por completar este questionário.

## Additional File 2. Original Questionnaires for Healthcare Providers (in Portuguese)

## Projeto de Investigação: Avaliação da Qualidade do Serviço de Saúde na área das Cefaleias

**Unidade de Saúde:** \_\_\_\_\_

No âmbito da Campanha Global contra as Cefaleias (*Global Campaign against Headache*), alguns centros de Cefaleias da Dinamarca, Alemanha, Portugal, Estados Unidos e a Universidade de Oxford no Reino Unido estão a colaborar para definir como se pode medir a *qualidade* dos serviços de saúde na área das Cefaleias. Este é o primeiro passo no sentido de efetuar melhorias nos serviços de saúde nesta área, a nível local, nacional e internacional.

Foi determinada uma definição multi-dimensional de qualidade, assim como uma série de indicadores de qualidade e estes necessitam agora ser avaliados por uma auditoria a várias Unidades de Saúde, em cada um dos centros colaborantes. Os profissionais de saúde e os utentes vão ser convidados a preencher um questionário breve e será efectuada uma auditoria à base de dados clínica do centro. Uma parte fundamental deste teste é perguntar às pessoas (isto é, utentes) que visitaram recentemente as Unidades de Saúde que colaboram neste projeto quais as suas perspectivas e impressões sobre o serviço que obtiveram na abordagem das suas cefaleias.

Este questionário é dirigido aos profissionais de saúde e técnicos administrativos, que serão questionados sobre o serviço que fornecem, em termos de cefaleias. Por “serviço” entendemos qualquer fornecimento de apoio em cefaleias por médicos de medicina geral e familiar, enfermeiros, psicólogos, fisioterapeutas e até técnicos administrativos, numa perspectiva mais logística e organizacional.

Por favor, complete o questionário seguinte marcando a resposta mais relevante à questão que lhe é colocada (responda apenas às perguntas que considerar que se adequam à sua atividade). Uma vez que tenha completado o questionário, entregue-o ao coordenador do estudo na sua Unidade de Saúde, que o fará depois chegar aos investigadores principais.

Se este estudo tiver sucesso, será seguido por um estudo maior e definitivo. Em última instância, os indicadores de qualidade, uma vez validados, serão utilizados para melhorar a prestação de serviços às pessoas com queixas de cefaleia.

### Questionário - Secretário(a)/Técnico(a) administrativo(a)

**Por favor, forneça alguma informação sobre si. É:**

A) Secretário(a)                      B) Técnico(a) administrativo(a)

**Data de preenchimento:**    \_\_\_ / \_\_\_ / 20\_\_\_

	Codificação
<p>1. Existe um sistema formal de triagem no seu Centro (qualquer sistema que identifique as necessidades do doente durante o primeiro contacto telefónico e que reaja de acordo com estas necessidades)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	B1a
<p>2. O seu sistema de triagem está desenhado para identificar casos potencialmente urgentes para antecipar a consulta?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	B1a

	Codificação
<b>3. No seu Centro existe uma via de referência para Centros de cuidados diferenciados?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	C1b
<b>4. Há uma via de referência urgente, quando necessário?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> <li>• não aplicável</li> </ul>	C2b

Se desejar efectuar comentários adicionais, por favor utilize este espaço ou o verso da folha.

Muito obrigado por completar este questionário.

### Questionário - Médico(a)

Por favor, forneça alguma informação sobre si. É Médico(a):

A) Da Equipa da Unidade de Saúde                      B) Interno ou Estagiário

Data de preenchimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 20 \_\_\_\_

	Codificação
<b>1. Os diagnósticos efectuados na primeira consulta são revistos nas consultas de seguimento?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> <li>• não efectuamos seguimento</li> </ul>	A5
<b>2. Há diários de diagnóstico de cefaleias disponíveis no seu Centro de Cefaleias?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> <li>• não sei</li> </ul>	A6b
<b>3. Existe um sistema formal de triagem no seu Centro (qualquer sistema que identifique as necessidades do doente durante o primeiro contacto telefónico e que reaja de acordo com estas necessidades)?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não -&gt; siga para a questão 5</li> <li>• não sei -&gt; siga para a questão 5</li> </ul>	B1a
<b>4. O seu sistema de triagem está desenhado para identificar casos potencialmente urgentes para antecipar a consulta?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> <li>• não sei</li> </ul>	B1a
<b>5. Há tempo suficiente em cada consulta para assegurar uma gestão adequada?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	B2c

	Codificação
<p><b>6. No seu Centro existe uma via de acesso a terapêuticas psicológicas? (podendo ser oferecidas no próprio centro ou por referência direta para outro serviço)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> <li>• não sei</li> </ul>	B4b
<p><b>7. No seu Centro existe um instrumento para avaliar incapacidade?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não -&gt; siga para a questão 9</li> <li>• não sei -&gt; siga para a questão 9</li> </ul>	B5a
<p><b>8. O instrumento que o seu Centro tem disponível é específico para avaliar a incapacidade determinada pelas Cefaleias?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> <li>• não sei</li> </ul>	B6a
<p><b>9. No seu Centro existe um diário ou calendário de seguimento disponível?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	B6d
<p><b>10. No seu Centro existe uma via de referência para Centros de cuidados diferenciados?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não -&gt; siga para a questão 12</li> <li>• não sei -&gt; siga para a questão 12</li> </ul>	C1b
<p><b>11. Há uma via de referência urgente, quando necessário?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	C2b
<p><b>12. No seu Centro há folhetos informativos disponíveis para os doentes com Cefaleias?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> <li>• não sei</li> </ul>	D1
<p><b>13. Está satisfeito com a limpeza e conforto do ambiente no seu Centro?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	E1b
<p><b>14. Geralmente considera que o tempo de espera no dia da consulta dos doentes é aceitável?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	E3b
<p><b>15. O seu Centro é equitativamente acessível a todos os doentes que dele necessitem?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> <li>• não sei</li> </ul>	G4
<p><b>16. O seu Centro tem uma medida de resultados disponível que seja baseada na auto-avaliação do impacto dos sintomas?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> <li>• não sei</li> </ul>	H1b

	Codificação
<p>17.O seu Centro tem uma medida de resultados disponível que seja baseada na auto-avaliação da incapacidade?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> <li>• não sei</li> </ul>	H2b
<p>18.O seu Centro tem uma medida de resultados disponível que seja baseada na auto-avaliação da qualidade de vida?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> <li>• não sei</li> </ul>	H3b
<p>19.No seu Centro existe um protocolo (regras e procedimentos escritos) para reportar efeitos adversos graves que possam ocorrer?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> <li>• não sei</li> </ul>	I2b

Se desejar efectuar comentários adicionais, por favor utilize este espaço ou o verso da folha.

Muito obrigado por completar este questionário.

### Questionário - Coordenador(a) do Centro

Por favor, indique qual a sua qualificação:

A) Médico

B) Enfermeiro

C) Qualificação não clínica

Data de preenchimento: \_\_\_ / \_\_\_ / 20\_\_\_

	Codificação
<p>1. Há diários de diagnóstico de cefaleias disponíveis no seu Centro?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	A6a
<p>2. Existe um sistema formal de triagem no seu Centro (qualquer sistema que identifique as necessidades do doente durante o primeiro contacto telefónico e que reaja de acordo com estas necessidades)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não -&gt; siga para a questão 4</li> </ul>	B1a
<p>3. O seu sistema de triagem está desenhado para identificar casos potencialmente urgentes para antecipar a consulta?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	B1a
<p>4. No seu Centro existe uma via de acesso a terapêuticas psicológicas? (podendo ser oferecidas no próprio centro ou por referência direta para outro serviço)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	B4a

	Codificação
<p><b>5. No seu Centro existe um instrumento para avaliar incapacidade?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não -&gt; siga para a questão 7</li> </ul>	B5a
<p><b>6. O instrumento que o seu Centro tem disponível é específico para avaliar a incapacidade determinada pelas Cefaleias?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	B6a
<p><b>7. No seu Centro existe um diário ou calendário de seguimento disponível?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	B6c
<p><b>8. No seu Centro existe uma via de referênciação para Centros de cuidados diferenciados?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não -&gt; siga para a questão 10</li> </ul>	C1a
<p><b>9. Há uma via de referênciação urgente, quando necessário?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	C2a
<p><b>10.No seu Centro há folhetos informativos disponíveis para os doentes com Cefaleias?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	D1
<p><b>11.Existe um protocolo (regras e procedimentos escritos) que limitem o desperdício de recursos no seu Centro?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	G1
<p><b>12.No seu Centro existe um registo de custos correntes?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	G3
<p><b>13.O seu Centro é equitativamente acessível a todos os doentes que dele necessitem?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	G4
<p><b>14.O seu Centro tem uma medida de resultados disponível que seja baseada na auto-avaliação do impacto dos sintomas?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	H1a
<p><b>15.O seu Centro tem uma medida de resultados disponível que seja baseada na auto-avaliação da incapacidade?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	H2a
<p><b>16.O seu Centro tem uma medida de resultados disponível que seja baseada na auto-avaliação da qualidade de vida?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	H3a
<p><b>17.No seu Centro existe um protocolo (regras e procedimentos escritos) para reportar efeitos adversos graves que possam ocorrer?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sim</li> <li>• não</li> </ul>	I2a

**Se desejar efectuar comentários adicionais, por favor utilize este espaço ou o verso da folha.**

**Muito obrigado por completar este questionário.**

### Questionário - Outros Profissionais de Saúde

Por favor, forneça alguma informação sobre si. É:

A) Enfermeiro(a)

B) Psicólogo(a)

C) Fisioterapeuta

D) Outro(a)

Data de preenchimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 20\_\_\_\_

	Codificação
1. Há tempo suficiente em cada consulta para assegurar uma gestão adequada? • sim • não	B2c
2. No seu Centro existe uma via de acesso a terapêuticas psicológicas? (podendo ser oferecidas no próprio centro ou por referência direta para outro serviço) • sim • não	B4b
3. No seu Centro existe um instrumento para avaliar incapacidade? • sim • não -> siga para a questão 5 • não sei -> siga para a questão 5	B5b
4. O instrumento que o seu Centro tem disponível é específico para avaliar a incapacidade determinada pelas Cefaleias? • sim • não	B6a
5. No seu Centro existe um diário ou calendário de seguimento disponível? • sim • não	B6d
6. No seu Centro há folhetos informativos disponíveis para os doentes com Cefaleias? • sim • não • não sei	D1
7. Está satisfeito com a limpeza e conforto do ambiente no seu Centro? • sim • não	E1b
8. Geralmente considera que o tempo de espera no dia da consulta dos doentes é aceitável? • sim • não	E3b
9. O seu Centro é equitativamente acessível a todos os doentes que dele necessitem? • sim • não	G4
10. O seu Centro tem uma medida de resultados disponível que seja baseada na auto-avaliação do impacto dos sintomas? • sim • não • não sei	H1
11. O seu Centro tem uma medida de resultados disponível que seja baseada na auto-avaliação da incapacidade? • sim • não • não sei	H2b
12. O seu Centro tem uma medida de resultados disponível que seja baseada na auto-avaliação da qualidade de vida? • sim • não • não sei	H3b
13. No seu Centro existe um protocolo (regras e procedimentos escritos) para reportar efeitos adversos graves que possam ocorrer? • sim • não • não sei	I2b

Se desejar efectuar comentários adicionais, por favor utilize este espaço ou o verso da folha.

Muito obrigado por completar este questionário.

**Responsabilidades Éticas**

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

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

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

**Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

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

**Ethical Disclosures**

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

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

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

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

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

**References / Referências**

- Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen RH, Katsarava Z, Stovner LJ, Martelletti P. Headache disorders are third cause of disability worldwide. *J Headache Pain*. 2015;16:58. doi: 10.1186/s10194-015-0544-2
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1–211. doi: 10.1177/0333102413485658.
- Steiner TJ, World Headache Alliance. Lifting the burden: The global campaign against headache. *Lancet Neurol*. 2004;3:204–5. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00703-3.
- Steiner TJ. Lifting the burden: The global campaign to reduce the burden of headache worldwide. *J Headache Pain*. 2005;6:373–7. doi: 10.1007/s10194-005-0241-7.
- World Health Organization; Lifting The Burden. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011 [Internet]. WHO: Geneva; 2011 [accessed 2020 Mar 18]. Available from: <http://www.who.int>
- Peters M, Perera S, Loder E, Jenkinson C, Gouveia RG, Jensen R, et al. Quality in the provision of headache care. 1: Systematic review of the literature and commentary. *J Headache Pain*. 2012;13:437–47. doi: 10.1007/s10194-012-0466-1.
- Peters M, Jenkinson C, Perera S, Loder E, Jensen R, Katsarava Z, et al. Quality in the provision of headache care. 2: Defining quality and its indicators. *J Headache Pain*. 2012;13:449–57. doi: 10.1007/s10194-012-0465-2.
- Katsarava Z, Gouveia RG, Jensen R, Gaul C, Schramm S, Schoppe A, et al. Evaluation of headache service quality indicators: pilot implementation in two specialist-care centres. *J Headache Pain*. 2015;16:53. doi: 10.1186/s10194-015-0537-1
- Schramm S, Uluduz D, Gouveia RG, Jensen R, Siva A, Uygungoglu U, et al. Headache service quality: evaluation of quality indicators in 14 specialist-care centres. *J Headache Pain*. 2016;17:111. doi: 10.1186/s10194-016-0707-9.
- ARS Centro. Perfil Regional de Saúde da Região Centro [Internet]. ARS Centro, Portugal; 2018 [accessed 2020 Mar 19]. Available from: <http://www.arscentro.min-saude.pt>
- Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): On behalf of the European Headache Federation and Lifting the Burden: The Global Campaign against Headache. *J Headache Pain*. 2019;20:57. doi: 10.1186/s10194-018-0899-2.
- Steiner TJ, Buse DC, Al Jumah M, Westergaard ML, Jensen RH, Reed ML, et al. The headache under-response to treatment (HURT) questionnaire, an outcome measure to guide follow-up in primary care: development, psychometric evaluation and assessment of utility. *J Headache Pain*. 2018;19:15. doi: 10.1186/s10194-018-0842-6.
- Steiner TJ, Lipton RB. The Headache-Attributed Lost Time (HALT) Indices: measures of burden for clinical management and population-based research. *J Headache Pain*. 2018;19:12. doi: 10.1186/s10194-018-0837-3.
- Ministério da Saúde. Retrato da Saúde [Internet]. Ministério da Saúde, Portugal; 2018 [accessed 2020 Mar 19]. Available from: <https://www.sns.gov.pt>

## ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

# Abordagem ao Estado de Mal Convulsivo em Idade Pediátrica

## Approach to Convulsive Status Epilepticus in Children and Adolescents

João Nuno Carvalho <sup>1,\*</sup>, Marta Martins <sup>1</sup>, Cristina Pereira <sup>2</sup>, Conceição Robalo <sup>2</sup>, Inês Carrilho <sup>3</sup>, José Paulo Monteiro <sup>1,2</sup>

1-Centro de Desenvolvimento da Criança Torrado da Silva, Serviço de Pediatria / Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

2-Neuropediatria e Neurofisiologia, Hospital Pediátrico / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

4-Serviço de Neuropediatria, Centro Materno-Infantil do Norte / Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

### Resumo

O estado de mal epiléptico é uma emergência neurológica com consequências potencialmente graves, sobretudo quando não tratado de forma adequada e atempada. Constituiu-se, no âmbito da Sociedade Portuguesa de Neuropediatria, um grupo de trabalho para elaborar recomendações actualizadas para a abordagem diagnóstica e terapêutica no serviço de urgência ao estado de mal convulsivo em crianças e adolescentes. Nestas recomendações não foram incluídos o estado de mal convulsivo refractário e o estado de mal convulsivo no período neonatal.

O tratamento deve ser estratificado, consoante o tempo desde o início do estado de mal convulsivo, nas seguintes fases: estabilização inicial (0-5 minutos após início da crise), primeira linha (5-20 minutos; pré-hospitalar e/ou hospitalar), segunda linha (20-40 minutos) e terceira linha (estado de mal refractário). Para tratamento de primeira linha, as benzodiazepinas são recomendadas: em contexto pré-hospitalar, midazolam intrabucal ou intranasal são as opções preferenciais, com diazepam rectal e midazolam intramuscular como alternativas; em contexto hospitalar, midazolam ou diazepam por via endovenosa. O levetiracetam foi considerado a opção preferencial no estado de mal convulsivo resistente às benzodiazepinas, sendo a fenitoína, o valproato e o fenobarbital opções alternativas, a escolher em casos particulares, consoante as especificidades do doente em questão. O tratamento da doença de base tem importantes implicações prognósticas, devendo utilizar-se terapêutica antimicrobiana, imunomoduladora ou suplementos metabólicos caso a clínica sugira uma etiologia potencialmente responsiva.

Com este documento, propomos um novo protocolo de abordagem ao estado de mal convulsivo em idade pediátrica para aplicação no serviço de urgência, actualizando aspectos relativos à avaliação diagnóstica e estratégia terapêutica.

### Abstract

Status epilepticus is a neurological emergency with potentially severe consequences, even more so if not timely and adequately treated. A task force (from the Portuguese Society of Pediatric Neurology) was formed to elaborate updated guidelines for the diagnostic and therapeutic approach to convulsive status epilepticus in the emergency department. Refractory and neonatal convulsive status epilepticus were not included in these recommendations.

Treatment should be stratified according to the time since the beginning of con-

### Informações/Informations:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 3, julho-setembro 2020. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)

Review Article, published in Sinapse, Volume 20, Number 1-2, January-March · April-June 2020. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

### Palavras-chave:

Adolescente;  
Criança;  
Estado de Mal Epiléptico;  
Epilepsia.

### Keywords:

Adolescent;  
Child;  
Epilepsy;  
Status Epilepticus.

### \*Autor Correspondente /

#### Corresponding Author:

João Nuno Carvalho  
Rua Florbela Espanca,  
nº 6, 2º direito  
1700-195 Lisboa, Portugal  
[soujoao@hotmail.com](mailto:soujoao@hotmail.com)

Recebido / Received: 2020-04-08

Aceite / Accepted: 2020-05-25

Publicado / Published: 2020-10-09

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/200014/2020>

vulsive status epilepticus: initial stabilization (0-5 minutes since the beginning of seizure), first-line (5-20 minutes; pre-hospital and/or in-hospital setting), second-line (20-40 minutes) and third-line (refractory status epilepticus). As first-line treatment, benzodiazepines are recommended: in pre-hospital setting, intrabuccal or intranasal midazolam are the preferred options, with rectal diazepam and intramuscular midazolam as alternatives; in hospital, intravenous midazolam or diazepam. Levetiracetam was considered the preferential option for benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus. Phenytoin, valproate and phenobarbital are alternatives, its choice depending on the patient's individual characteristics. Treatment of the underlying cause is determinant on prognosis, so the empirical institution of antimicrobial or immunomodulating drugs or of metabolic supplements should be considered whenever the clinical characteristics suggest a potentially responsive etiology.

With this document, we propose a novel protocol for the emergency department approach to convulsive status epilepticus in pediatric patients, updating its diagnostic evaluation and treatment strategies.

## Introdução

O estado de mal (EM) epiléptico é uma emergência neurológica com consequências potencialmente graves, sobretudo quando não tratado de forma adequada e atempada. Em 2007 foi publicado o primeiro protocolo português para o tratamento do EM em idade pediátrica,<sup>1</sup> com a validação científica da Sociedade Portuguesa de Neuropediatria.

Perante os desenvolvimentos que desde então se têm verificado, não só referentes ao tratamento, mas também à investigação diagnóstica destes doentes, parece-nos pertinente actualizar as recomendações já existentes.

O protocolo terapêutico proposto aplica-se ao EM convulsivo (EMC). Nos restantes tipos de EM epiléptico, particularmente naqueles que se associam a prognósticos menos graves, a agressividade no tratamento e a própria escolha dos fármacos deverão ser adaptadas, ponderando riscos e benefícios das várias opções terapêuticas no doente em causa. Ainda que fora do âmbito directo destas recomendações, é importante referir a importância de diagnosticar e tratar o EM não-convulsivo pois, apesar de por vezes pouco exuberante e difícil de reconhecer, pode também ter consequências graves. Por outro lado, dada a escassa evidência que guia o tratamento do EM refractário, optámos por limitar estas recomendações ao tratamento do EMC no serviço de urgência, não incorporando uma abordagem protocolada ao EM refractário, em contexto de cuidados intensivos. Decidimos não incluir neste protocolo o EMC em recém-nascidos, uma vez que se trata de uma população

com muitas especificidades e para a qual a abordagem diagnóstica e terapêutica é diferente.

## Definição

A definição clássica de EM consistia numa crise epiléptica prolongada no tempo ou repetida com muita frequência sem recuperação do estado de consciência entre os episódios.<sup>2</sup> A partir de evidência de estudos experimentais em animais, alguns autores defendiam um limite temporal de 30 minutos para considerar uma crise suficientemente prolongada para causar lesão neuronal irreversível.<sup>3</sup> Assim surgiu a definição comum de EMC como uma convulsão com duração superior a 30 minutos.<sup>4,5</sup>

Nas últimas décadas surgiram propostas de definições operacionais baseadas na necessidade de intervenção terapêutica mais precoce.<sup>6-8</sup> As recomendações foram assim evoluindo no sentido de encurtar o tempo necessário até ao início do tratamento, diminuindo-o de 30 para 5 minutos.<sup>8</sup>

Em 2015 a Comissão de Classificação e Terminologia da Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE) propôs, na sua revisão acerca do EM, uma nova definição tendo em conta a fisiopatologia e as implicações clínicas relativas ao tratamento.<sup>9</sup>

Esta nova definição é conceptual, baseando-se em dois marcos temporais para a sua operacionalização, t1 e t2. t1 é a duração mínima de uma crise para ser considerada anormalmente prolongada. t2 é o tempo desde o início da crise a partir do qual existe o risco de consequências a longo prazo. É importante ter em consideração que estes marcos temporais são aproximações,

baseadas em conhecimento limitado. O tempo de crise a partir do qual ocorre lesão cerebral pode, por isso, variar consoante as circunstâncias clínicas e não deve ser entendido de forma absoluta.<sup>9</sup>

Assim, o EM é uma condição resultante da falência dos mecanismos responsáveis pelo término da crise ou de novos mecanismos que levam a uma crise anormalmente prolongada (após tempo t1). Esta pode ter consequências a longo prazo quando a sua duração ultrapassa o tempo t2, incluindo morte ou lesão neuronal e disrupção de redes neuronais, dependendo do tipo e duração da crise.<sup>9</sup> Desta forma, deve ser iniciado tratamento emergente quando a duração da crise atinge t1, devendo evitar-se que esta persista até t2, marco temporal a partir do qual se podem esperar consequências a longo prazo. Nas crises tónico-clónicas generalizadas t1 corresponde a 5 minutos e t2 a 30 minutos e nas crises focais com alteração da consciência t1 representa 10 minutos e t2 mais do que 60 minutos.<sup>9</sup>

O EM refractário define-se como actividade ictal que persiste após a administração de terapêutica inicial de primeira linha (benzodiazepinas) e de segunda linha (antiepilépticos).<sup>10</sup>

O EM super-refractário é definido como a presença de crises contínuas ou intermitentes mais de 24 horas após a introdução de terapêutica de terceira linha (anestésico) ou a recorrência de crises após a sua suspensão.<sup>10</sup>

## Epidemiologia

O EM em idade pediátrica tem uma incidência estimada em 17 a 23 casos por cada 100 000 crianças/ano, com um pico de incidência no primeiro ano de vida.<sup>11,12</sup>

A forma mais frequente é o EM febril, responsável por cerca de um terço dos casos.<sup>11,13,14</sup> As crianças com epilepsia conhecida têm maior risco de apresentar um episódio de EM, sendo este a forma de apresentação em cerca de 10% dos casos.<sup>15,16</sup> Episódios anteriores de estado de mal e início de crises no primeiro ano de vida são factores de risco para a sua recorrência.<sup>11,16</sup>

A morbi-mortalidade associada ao EM é muito significativa, situando-se a mortalidade a longo prazo entre os 2,3% e os 11%.<sup>17</sup> Por outro lado, 6%-30% dos doentes pediátricos apresentam novos défices neurológicos após um EM.<sup>17</sup> As sequelas neurológicas incluem défices motores e cognitivos, alterações do comportamento e recorrência das crises, sendo muitas vezes difícil de distinguir entre as consequências directas da crise prolon-

gada e as decorrentes da doença de base.<sup>18</sup>

A etiologia do EM é o principal determinante do prognóstico, estando os EM sintomáticos agudos e remotos associados a um pior prognóstico.<sup>17,19</sup> Embora sem uma associação tão clara, a idade do doente, o tempo até à instituição do tratamento e a duração do EM podem ter também implicações no prognóstico a longo prazo.<sup>17,19</sup>

## Fisiopatologia

O EM epiléptico é mais do que crises prolongadas ou repetidas, sendo a sua tendência à auto-perpetuação (e, como tal, à refractariedade) reconhecida desde o século XIX.<sup>20</sup> As razões que fazem com que certas crises terminem espontaneamente e que outras crises persistam são desconhecidas.

Múltiplos estudos em animais e seres humanos têm vindo a revelar que o tempo até à introdução de fármacos antiepilépticos (nas suas várias fases) é um importante determinante da refractariedade do estado de mal e do prognóstico global.<sup>21</sup>

À medida que a crise se vai prolongando, os receptores GABA-A da membrana pós-sináptica são internalizados e desfosforilados, os receptores glutamatérgicos NMDA migram para a membrana celular e os receptores AMPA tornam-se permeáveis ao cálcio. Estes processos, associados à migração de canais de cloro e potássio, promovem a hiperexcitabilidade neuronal.<sup>22,23</sup> Para além disso, a persistência das crises associa-se também a disfunção mitocondrial, destruição da barreira hemato-encefálica e inflamação, conduzindo a excitotoxicidade e lesão e morte neuronal.<sup>10</sup>

## Classificação

De acordo com o último documento da ILAE sobre a definição e classificação do EM<sup>9</sup>, este deve ser classificado segundo 4 eixos: semiologia (baseada primariamente nas manifestações motoras e alteração da consciência) (**Tabela 1**), etiologia, electroencefalograma (EEG) (baseado na localização, morfologia, evolução temporal e factores modificadores) e idade (até 1 mês, 1 mês aos 2 anos, 2 aos 12 anos, 12 aos 59 anos, >=60 anos). A classificação sob qualquer um destes eixos pode ter implicações terapêuticas e prognósticas. Numa fase precoce da abordagem, não é raro que seja apenas possível classificar segundo a semiologia e a idade, uma vez que o EEG poderá não estar disponível de imediato e a etiologia poderá não ser conhecida.

**Tabela 1.** Classificação semiológica (eixo 1) do estado de mal epiléptico (adaptado de Trinka et al<sup>7</sup>)

Com fenomenologia motora proeminente	
Estado de mal convulsivo (ou tónico-clónico)	Generalizado Início focal com evolução para convulsivo bilateral Desconhecido se focal ou generalizado
Estado de mal mioclónico	Com coma Sem coma
Estado de mal focal motor	Crises focais motoras (jacksonianas) repetidas Epilepsia parcial contínua Estado de mal versivo Estado de mal óculo-clónico Parésia ictal
Estado de mal tónico	
Estado de mal hiperclínico	
Sem fenomenologia motora proeminente (não-convulsivo)	
Estado de mal não-convulsivo com coma (incluindo estado de mal subtil)	
Estado de mal não-convulsivo sem coma	Generalizado <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausências típicas</li> <li>• Ausências atípicas</li> <li>• Ausências mioclónicas</li> </ul> Focal <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sem alteração da consciência (aura contínua)</li> <li>• Estado de mal afásico</li> <li>• Com compromisso da consciência</li> </ul> Desconhecido se focal ou generalizado <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estado de mal autonómico</li> </ul>

### Diagnóstico etiológico

Uma vez que o prognóstico depende muito da causa e algumas etiologias têm tratamento específico (e muitas vezes urgente), é crucial, simultaneamente com o tratamento agudo, uma investigação etiológica em tempo útil. A avaliação clínica completa e rigorosa é a base que permitirá orientar a investigação.

A presença de uma história (sobretudo pessoal, mas também familiar) prévia de epilepsia ou crises epiléticas é, naturalmente, um elemento orientador do plano diagnóstico. Havendo já um diagnóstico prévio de epilepsia, é essencial identificar um desencadeante potencialmente tratável, como uma doença sistémica ou alterações recentes da medicação (antiepiléptica e não só). Por outro lado, a possibilidade de coexistência de uma doença aguda do sistema nervoso central (SNC) não-relacionada não deve ser negligenciada, particularmente se houver défices neurológicos de novo, o EEG não for compatível com a síndrome epilética previamente diagnosticada ou o estado de mal for refractário.

Os antecedentes pessoais e familiares podem também constituir informações importantes para o eventual diagnóstico de uma doença crónica que possa estar associada a estado de mal epiléptico. Não havendo história prévia de epilepsia ou crises, torna-se essencial uma investigação dirigida primariamente a causas passíveis de terapêutica específica. A evidência para a realização dos vários exames complementares é pouco robusta, não havendo, com excepção da glicémia, nenhum estudo recomendado por rotina em todos os casos de estado de mal.<sup>24</sup>

Nesse sentido, e sempre dependendo da clínica, os exames a considerar em todos os doentes com EM inaugural são:

- Hemograma, glicémia, função renal, ionograma (incluindo sódio, potássio, cloro, cálcio, fósforo e magnésio), provas hepáticas, proteína C-reativa, tempos de coagulação, gasimetria, sumária de urina.
- Exame de imagem cerebral urgente, idealmente ressonância magnética, sendo tomografia computadorizada uma alternativa (particularmente urgente em crises de início focal ou história e/ou exame sugestivo de défice neurológico focal).<sup>25</sup>
- EEG (na fase inicial, importante se dúvidas diagnósticas, nomeadamente se suspeita de estado de mal não-convulsivo ou de fenómenos paroxísticos não-epilépticos; no estado de mal convulsivo pode ser protelado até à cessação da convulsão).<sup>26</sup>

Para além destes, os seguintes estudos poderão ser úteis em casos específicos:

- Níveis séricos dos fármacos antiepilépticos (em doentes cronicamente medicados com antiepilépticos).
- Estudo citoquímico do líquido céfalo-raquidiano (LCR) (cuidado na atribuição da pleocitose ao estado de mal, uma vez que esta, na ausência de infecção do SNC, é rara e ligeira, quase sempre inferior a 10-12 células/ $\mu\text{l}$ <sup>26-28</sup>), hemoculturas e culturas de LCR, anticorpos e PCR para vários microorganismos no LCR.
- Pesquisa de tóxicos (habitualmente no soro e/ou urina).
- Anticorpos associados a encefalopatias autoimunes (anti-NMDA-R, anti-GABA-B-R, anti-GABA-A-R, anti-AMPA, anti-GAD, anti-VGKC, anti-Gly-R, anti-MOG, anti-AQP4; onconeuronais<sup>29</sup> muito raros, mas encefalites límbicas associadas a anti-Hu descritas em idade pediátrica<sup>30</sup>) no soro e LCR.
- Autoimunidade sistémica (anticorpos anti-nucleares, painel ENA, anticorpos anti-ds-DNA, anti-citoplasma de neutrófilos, anti-cardiolipina, anti-be-

ta2-glicoproteína e anti-tiroideus, complemento, velocidade de sedimentação).

- Estudos metabólicos (**Tabela 2**).
- Estudos genéticos (em casos seleccionados, particularmente em estados de mal de etiologia desconhecida no lactente).

**Tabela 2.** Estudos metabólicos que podem auxiliar no diagnóstico etiológico de epilepsia<sup>31</sup> (a considerar estudos específicos em casos de EM com clínica sugestiva)

<b>Soro/ plasma</b>	Amónia, ácido úrico, lactato, piruvato, aminoácidos, acilcarnitinas, homocisteína, cobre, ceruloplasmina, transferrina deficiente em hidratos de carbono, actividade enzimática da biotinidase, glucocerebrosidade, arilsulfatase-A, actividade enzimática PPT1/TPP1, ácidos gordos de cadeia muito longa
<b>Urina</b>	Ácidos orgânicos, metabólitos da creatina, semialdeído alfa-aminoadípico, purinas e pirimidinas, oligossacáridos, ácido siálico, sulfocisteína
<b>LCR</b>	Lactato, piruvato, aminoácidos, aminas biogénicas, tetrahydrobiopterina, tetrahydrofolato

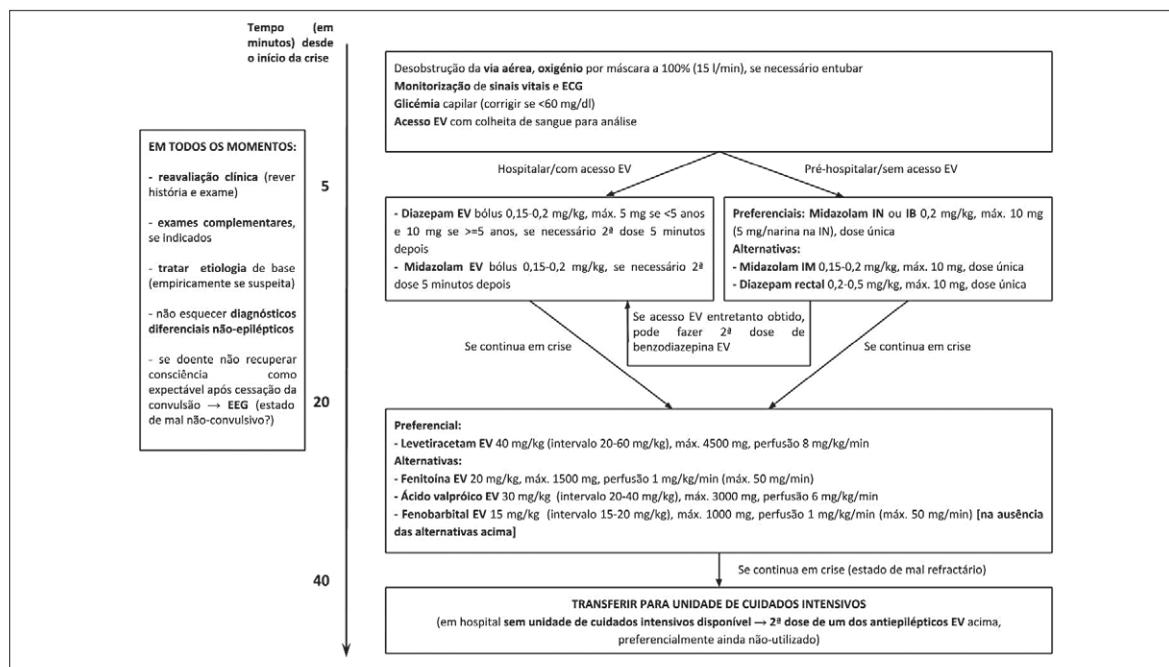
EM - estado de mal; PPT1 - palmitoil tioesterase 1; TPP1 - tripeptidil peptidase 1)

## Tratamento

Tendo em conta a última definição de EM epiléptico proposta pela ILAE,<sup>9</sup> é incontornável que os protocolos de tratamento sejam também organizados consoante o tempo desde o início do EMC. Assim, podemos estruturar a abordagem terapêutica nas seguintes fases (**Fig. 1**):

estabilização inicial (0-5 minutos após início da crise), tratamento de primeira linha (5-20 minutos; pré-hospitalar e hospitalar), tratamento de segunda linha (20-40 minutos) e tratamento de terceira linha (estado de mal refractário).

No que respeita ao tratamento de primeira linha, as benzodiazepinas são a classe farmacológica recomendada.<sup>31,32</sup> As alternativas recomendadas na maioria das *guidelines* são diazepam, midazolam e lorazepam, não havendo evidência robusta que permita distinguir estes três fármacos a nível de eficácia, segurança e tolerabilidade.<sup>33</sup> Por razões operacionais incluímos o diazepam e o midazolam, uma vez que estes, ao contrário do lorazepam, estão amplamente disponíveis nos hospitais portugueses. A forma de administração depende do local onde são prestados os primeiros cuidados, hospitalar ou pré-hospitalar. Em ambiente hospitalar, havendo facilidade de acesso venoso, recomenda-se a administração de midazolam ou diazepam endovenosa (EV). No contexto pré-hospitalar, na ausência de acesso venoso, a ligeira maior rapidez de resposta com a benzodiazepina EV não é compensada pelo atraso na administração do fármaco,<sup>33</sup> pelo que recomendamos o midazolam intrabucal (IB) ou intranasal (IN) como primeiras opções, dada a sua forma de administração menos traumática, sendo o midazolam intramuscular (IM) e o diazepam rectal boas alternativas. Neste âmbito, é de referir a importância da prescrição de benzodiazepinas não-EV



**Figura 1.** Tratamento do estado de mal convulsivo em idade pediátrica no serviço de urgência”.

e capacitação dos cuidadores para a sua administração em doentes epiléticos com maior risco de crises convulsivas prolongadas, tal como realçado em alguns estudos.<sup>34,35</sup> Escolhemos o midazolam IB e IN como opções preferenciais, mesmo não sendo comercializadas em Portugal essas duas formas de administração do fármaco. Fizemo-lo porque, em contexto de cuidados médicos pré-hospitalares, pode ser administrada a formulação EV por qualquer uma dessas vias, nas doses recomendadas na **Fig. 1**, e porque consideramos que seria importante a comercialização dessas formulações no mercado português, de forma a que possam ser administradas na comunidade. No momento actual, em Portugal, a única benzodiazepina não-EV para tratamento de crises convulsivas prolongadas que temos disponível para prescrever a cuidadores é o diazepam rectal.

Em EMC resistentes às benzodiazepinas, a maioria das recomendações sugere a fenitoína (e/ou fosfenitoína), o fenobarbital, o ácido valpróico e o levetiracetam, não havendo evidência consistente que permita distingui-los em termos de eficácia.<sup>36</sup> Se, por um lado, uma meta-análise de 2014 sugere uma menor eficácia da fenitoína relativamente às outras três alternativas,<sup>36</sup> por outro, os ensaios randomizados multicêntricos *EcLIPSE*<sup>37</sup> e *ConSEPT*,<sup>38</sup> ambos comparando a eficácia do levetiracetam e da fenitoína em idade pediátrica e com resultados publicados em 2019, não mostraram diferenças entre os dois fármacos. Tendo em conta a eficácia equivalente entre o levetira-

cetam e a fenitoína demonstrada nestes ensaios e o perfil farmacocinético, interações farmacológicas e efeitos adversos de cada um (**Tabela 3**), o levetiracetam deve ser o fármaco preferencialmente utilizado. A fenitoína, o ácido valpróico e o fenobarbital são alternativas. O ácido valpróico deve ser evitado em crianças com menos de 3 anos com crises de etiologia desconhecida ou com suspeita de doença metabólica, particularmente mitocondrial. O fenobarbital, dado o seu perfil de segurança mais desfavorável, será uma alternativa aceitável apenas em caso de indisponibilidade ou contra-indicação dos outros três antiepiléticos de segunda linha. A lacosamida tem vindo também a ser utilizada e estudada, havendo uma revisão sistemática de 2017<sup>39</sup> que sugere a sua eficácia e segurança, mas, pelo facto de ainda não haver evidência muito forte, não está incluída nas grandes recomendações internacionais. Apesar da recomendação do levetiracetam como preferencial, os outros fármacos incluídos no tratamento de segunda linha são alternativas a considerar em cada caso, fazendo depender essa escolha da síndrome epilética, história farmacológica (com particular atenção aos antiepiléticos previamente utilizados) e comorbilidades do doente.

É de referir ainda a existência de um ensaio actualmente em curso, o *ESETT*,<sup>40</sup> que visa comparar fenitoína, levetiracetam e valproato no tratamento do EM resistente a benzodiazepinas em crianças com mais de 2 anos e adultos (com estratificação por idade, incluindo

**Tabela 3.** Efeitos secundários e aspectos farmacocinéticos mais relevantes dos fármacos antiepiléticos recomendados

Antiepilético	Efeitos secundários	Aspectos farmacocinéticos
<b>Midazolam</b>	Depressão respiratória, sonolência	Início de acção rápido, eliminação rápida, metabolização hepática, formulação EV passível de administração IN ou IB
<b>Diazepam</b>	Depressão respiratória, sonolência	Início de acção rápido, eliminação lenta, metabolização hepática
<b>Levetiracetam</b>	Alterações de comportamento, sonolência, cefaleias, tonturas	Farmacocinética linear, sem interações clinicamente significativas com outros antiepiléticos, excreção renal (ajustar dose se função renal alterada), conversão EV-oral 1/1
<b>Fenitoína</b>	Arritmias (incluindo assistolia), hipotensão (reduzir velocidade de perfusão se ocorrer), tromboflebitas, hepatotoxicidade, sonolência	Farmacocinética menos previsível, interações farmacológicas (CBZ, VPA, TPM, CLB e ETX, entre outros), conversão EV-oral 1/1, precipita se diluído em soro contendo dextrose
<b>Valproato</b>	Encefalopatia (cuidado em crianças com menos de 3 anos ou quando suspeita de doença hereditária do metabolismo, particularmente mitocondrial), hiperamoniemia, toxicidade hepática e pancreática, trombocitopenia, teratogenicidade, hipotensão ligeira	Farmacocinética menos previsível (ligação às proteínas, atenção à albumina), interações farmacológicas (FT, FB, CBZ e LMT, entre outros), conversão EV/oral 1/1 (excepto se forma de libertação prolongada, cujas doses equivalentes são 8%-20% mais altas que a de libertação normal)
<b>Fenobarbital</b>	Depressão respiratória, sedação marcada, alterações cognitivas, hipotensão	Farmacocinética menos previsível, interações farmacológicas (VPA, CBZ, LMT, TPM e CLB, entre outros), conversão EV-oral 1/1

CBZ - carbamazepina; CLB - clobazam; ETX - etossuximida; EV - endovenosa; FB - fenobarbital; FT - fenitoína; IB - intrabucal; IN - intranasal; LMT - lamotrigina; TPM - topiramato; VPA - ácido valpróico

um grupo dos 2 aos 18 anos). Este estudo comparativo, sendo randomizado, multicêntrico e duplo-cego, poderá fornecer algumas respostas numa área onde a evidência de qualidade continua a escassear.

Paralelamente ao tratamento do EMC, a identificação e tratamento da sua causa podem ser cruciais no prognóstico do doente, pelo que os exames complementares e eventuais tratamentos empíricos não devem ser adiados, se a suspeita clínica o justificar. As infecções do SNC, e até mesmo sistémicas, podem estar na base do EM, pelo que, quando a clínica o sugerir, é crucial o tratamento atempado com um antimicrobiano adequado. Em determinadas situações, quando há suspeita de uma causa inflamatória/autoimune ou em casos de EM refractário sem causa identificada, deve ser considerada terapêutica imunomoduladora, como a corticoterapia, a imunoglobulina EV e a plasmáfereze<sup>10</sup>. Em casos específicos, particularmente em lactentes, podem ser consideradas terapêuticas empíricas para doenças hereditárias do metabolismo que se possam apresentar como EM epilético. Neste âmbito, piridoxina, piridoxal 5'-fosfato, biotina e ácido fólico devem ser ponderados em EM de causa desconhecida refractários à terapêutica antiepilética.<sup>31,41</sup>

## Conclusão

O estado de mal epilético é uma emergência neurológica comum em idade pediátrica e pode associar-se a um mau prognóstico. Sendo a causa do estado de mal o principal determinante da mortalidade e morbilidade a longo prazo, um diagnóstico etiológico atempado pode evitar ou minimizar muitas sequelas. Por outro lado, a escolha e o momento de administração dos fármacos tem importantes implicações prognósticas, pelo que é crucial que esta abordagem seja padronizada, com base nos conhecimentos mais actuais.

A evolução do conhecimento, sobretudo a nível da imunologia e genética, tem vindo a alterar a abordagem diagnóstica a estes doentes, muitas vezes com importantes implicações no tratamento da doença de base. Neste particular, é importante destacar as encefalopatias autoimunes, cada vez mais caracterizadas imunológica e clinicamente, como uma etiologia passível de intervenção específica e que pode justificar imunoterapia empírica.

No que respeita ao tratamento, sendo importante reconhecer as limitações da evidência disponível, têm havido estudos recentes que nos permitem comparar melhor a eficácia e segurança de alguns fármacos. Neste

âmbito, há que destacar os resultados dos ensaios *ConSEPT*<sup>38</sup> e *EclIPSE*,<sup>37</sup> que, ao mostrar uma eficácia semelhante entre o levetiracetam e a fenitoína, nos levaram a decidir pelo levetiracetam como opção preferencial em EMC resistentes às benzodiazepinas. A fenitoína, o valproato e o fenobarbital são opções alternativas, que poderão ser escolhidas em casos particulares, consoante as especificidades do doente em questão. Continuamos, contudo, sem evidência de diferenças significativas de eficácia entre os fármacos recomendados no tratamento de primeira linha, pelo que a preferência que manifestamos no contexto pré-hospitalar se baseou, sobretudo, na facilidade de administração.

Com este trabalho, pretendemos introduzir um novo protocolo de abordagem ao EMC em idade pediátrica que possa servir de guia para aplicação no serviço de urgência, actualizando alguns aspectos relativos à abordagem terapêutica e à avaliação diagnóstica. ■

### Responsabilidades Éticas

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

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

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

### Ethical Disclosures

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

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

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

### References / Referências

1. Monteiro J, Carrilho I. Tratamento do estado de mal epilético em idade pediátrica. *Acta Pediatr Port.* 2007;38:163-8.
2. Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure.* 2017;44:65-73. doi: 10.1016/j.seizure.2016.11.001.
3. Meldrum B, Horton R. Physiology of Status Epilepticus in Primates. *Arch Neurol.* 1973;28:1-9. doi: 10.1001/archneur.1973.00490190019001.
4. Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1993;34:592-6. doi: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb00433.x.
5. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA.* 1993;270:854-9. doi: 10.1001/jama.1993.03510070076040.
6. Towne A, Pellock J, Ko D, DeLorenzo R. Determinants of Mortality in Status Epilepticus. *Epilepsia.* 1994;35:27-34. doi: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02908.x.
7. DeLorenzo R, Garnett L, Towne A, Waterhouse EJ, Boggs JG, Morton L, et al. Comparison of Status Epilepticus with Prolonged Seizure Episodes Lasting from 10 to 29 Minutes. *Epilepsia.* 1999;40:164-9. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb02070.x.

8. Lowenstein D, Bleck T, Macdonald R. It's Time to Revise the Definition of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40:120-2. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb02000.x.
9. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56:1515-23. doi: 10.1111/epi.13121.
10. Vasquez A, Farias-Moeller R, Tatum W. Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure*. 2019;68:62-71. doi: 10.1016/j.seizure.2018.05.012.
11. Chin R, Neville B, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott R. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006;368:222-9. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69043-0.
12. Raspall-Chaure M, Chin R, Neville B, Bedford H, Scott R. The Epidemiology of Convulsive Status Epilepticus in Children: A Critical Review. *Epilepsia*. 2007;48:1652-63. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01175.x.
13. Singh R, Stephens S, Berl M, Chang T, Brown K, Vezina LG, et al. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology*. 2010;74:636-42. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d0cca2.
14. Gurcharran K, Grinspan Z. The burden of pediatric status epilepticus: Epidemiology, morbidity, mortality, and costs. *Seizure*. 2019;68:3-8. doi: 10.1016/j.seizure.2018.08.021.
15. Berg A, Shinnar S, Levy S, Testa F. Status epilepticus in children with newly diagnosed epilepsy. *Ann Neurol*. 1999;45:618-23. doi: 10.1002/1531-8249(199905)45:53.0.co;2-3.
16. Berg A, Shinnar S, Testa F, Levy SR, Frobish D, Smith SN, et al. Status epilepticus after the initial diagnosis of epilepsy in children. *Neurology*. 2004;63:1027-1034. doi: 10.1212/01.wnl.0000138425.54223.dc.
17. Jafarpour S, Stredny C, Pinatino J, Chapman K. Baseline and outcome assessment in pediatric status epilepticus. *Seizure*. 2018;68:52-61. doi: 10.1016/j.seizure.2018.04.019.
18. Raspall-Chaure M, Chin R, Neville B, Scott R. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5:769-79. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70546-4.
19. Sculier C, Gaínza-Lein M, Sánchez-Fernández I, Loddenkemper T. Long-term outcomes of status epilepticus: a critical assessment. *Epilepsia*. 2018;59(Suppl.2):155-169. doi: 10.1111/epi.14515.
20. Trouseau A. Lectures on clinical medicine delivered at the Hotel Dieu, Paris. London: The New Sydenham Society; 1868.
21. Gaínza-Lein M, Sánchez-Fernández I, Ulate-Campos A, Loddenkemper T, Ostendorf A. Timing in the treatment of status epilepticus: from basics to the clinic. *Seizure*. 2019;68:22-30. doi: 10.1016/j.seizure.2018.05.021.
22. Seinfeld S, Goodkin HP, Shinnar S. Status Epilepticus. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6:a022830. doi: 10.1101/cshperspect.a022830.
23. Niquet J, Baldwin R, Suchomelova L, Lumley L, Naylor D, Eavey R, et al. Benzodiazepine-refractory status epilepticus-pathophysiology and principles of treatment. *Ann NY Acad Sci*. 2016;1378:166-73. doi: 10.1111/nyas.13147.
24. Riviello J Jr, Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley K, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2006;67:1542-50. doi: 10.1212/01.wnl.0000243197.05519.3d.
25. Harden C, Huff J, Schwartz T, Dubinsky RM, Zimmerman RD, Weinstein S, et al. Reassessment: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2007;69:1772-80. doi: 10.1212/01.wnl.0000285083.25882.0e.
26. Freilich E, Schreiber J, Zelleke T, Gaillard W. Pediatric status epilepticus: identification and evaluation. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26:655-61. doi: 10.1097/MOP.0000000000000152.
27. Johnson K, Michelson K, Lyons T, Nigrovic LE, Landschaft A, Loddenkemper T, et al. Pediatric status epilepticus: how common is cerebrospinal fluid pleocytosis in the absence of infection? *Seizure*. 2014;23:573-575. doi: 10.1016/j.seizure.2014.03.015.
28. Frank L, Shinnar S, Hesdorffer D, Shinnar RC, Pellock JM, Gallentine W, et al. Cerebrospinal fluid findings in children with fever-associated status epilepticus: results of the consequences of prolonged febrile seizures (FEB-STAT) study. *J Pediatr*. 2012;161:1169-71. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.08.008.
29. Wright S, Vincent A. Pediatric Autoimmune Epileptic Encephalopathies. *J Child Neurol*. 2017;32:418-8. doi: 10.1177/0883073816685505.
30. Honnorat J, Didelot A, Karantoni E, Ville D, Ducray F, Lambert L, et al. Autoimmune limbic encephalopathy and anti-Hu antibodies in children without cancer. *Neurology*. 2013;80:2226-32. doi: 10.1212/WNL.0b013e318296e9c3.
31. van Karnebeek C, Sayson B, Lee J, Tseng LA, Blau N, Horvath GA, et al. Metabolic evaluation of epilepsy: a diagnostic algorithm with focus on treatable conditions. *Front Neurol*. 2018;9:1016. doi: 10.3389/fneur.2018.01016.
32. Au C, Branco R, Tasker R. Management protocols for status epilepticus in the pediatric emergency room: systematic review article. *J Pediatr*. 2017; 93 (Suppl 1):84-94. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.004.
33. McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 10;1:CD001905. doi: 10.1002/14651858.CD001905.pub3.
34. Wait S, Lagae L, Arzimanoglou A, Beghi E, Bennett C, Cross JH, et al. The administration of rescue medication to children with prolonged acute convulsive seizures in the community: what happens in practice? *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17:14-23. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.07.002.
35. Vigeveno F, Kirkham FJ, Wilken B, Raspall-Chaure M, Grebla R, Lee D, et al. Effect of rescue medication on seizure duration in non-institutionalized children with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22:56-63. doi: 10.1016/j.ejpn.2017.07.017.
36. Yasiry Z, Shorvon S. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: A meta-analysis of published studies. *Seizure*. 2014;23:167-74. doi: 10.1016/j.seizure.2013.12.007.
37. Lyttle M, Rainford NE, Gamble C, Messahel S, Humphreys A, Hickey H, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2019;393:2125-34. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30724-X.
38. Dalziel S, Borland M, Furyk J, Bonisch M, Neutze J, Donath S, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393:2135-45. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30722-6.
39. Strzelczyk A, Zollner J, Willems L, Jost J, Paule E, Schubert-Bast S, et al. Lacosamide in status epilepticus: systematic review of current evidence. *Epilepsia*. 2017;58:933-50. doi: 10.1111/epi.13716.
40. Bleck T, Cock H, Chamberlain J, Cloyd J, Connor J, Elm J, et al. The established status epilepticus trial. *Epilepsia*. 2013; 54(Suppl 6):89-92. doi: 10.1111/epi.12288.
41. Agadi S, Quach MM, Haneef Z. Vitamin-Responsive Epileptic Encephalopathies in Children. *Epilepsy Res Treat*. 2013;2013:510529. doi: 10.1155/2013/510529.

## ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

# O Papel da Disbiose Intestinal na Esclerose Múltipla

## The Role of Gut Dysbiosis in Multiple Sclerosis

 Ana Rita Castro <sup>1</sup>,  Paulo Pinho e Costa <sup>2</sup>,  Ana Martins Silva <sup>3,\*</sup>

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

2-Departamento de Genética Humana / Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge - Porto, Porto, Portugal

3-Serviço de Neurologia / Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

### Resumo

A esclerose múltipla é uma doença neurológica crónica cuja etiopatogenia permanece parcialmente desconhecida. Os conhecimentos atuais suportam que é uma doença de natureza autoimune na qual fatores genéticos e ambientais contribuem e interagem para o seu aparecimento e evolução. Recentemente, o microbioma intestinal, particularmente a sua perturbação (disbiose intestinal) tem surgido na literatura científica como potencial fator envolvido no início e evolução da esclerose múltipla. Neste artigo de revisão, compilamos o conhecimento sobre as características do microbioma intestinal de doentes com esclerose múltipla e as relações entre o padrão de disbiose intestinal e características clínicas e tratamentos modificadores de doença, com base numa pesquisa alargada na base de dados PubMed de artigos originais publicados entre 2010 e 2020.

A composição global do microbioma intestinal dos doentes com esclerose múltipla não difere de indivíduos saudáveis. No entanto identificam-se modificações na abundância relativa de alguns grupos taxonómicos, com tendência para uma maior representação de microrganismos associados a atividade pró-inflamatória e redução de grupos bacterianos com atividade anti-inflamatória. Observam-se, ainda, diferenças no microbioma intestinal entre subgrupos de doentes, categorizados por atividade ou gravidade de doença, havendo dados na literatura a sugerir que o tratamento modificador de doença pode atenuar estas diferenças. Concluímos que os estudos confirmam a presença de disbiose intestinal nos doentes com esclerose múltipla, não sendo ainda possível definir um padrão de disbiose característico da doença, nem uma relação de causalidade. O aumento da dimensão das amostras de doentes estudados e a realização de estudos longitudinais são indispensáveis para uma melhor compreensão do papel da disbiose intestinal no aparecimento e evolução da esclerose múltipla.

### Abstract

Multiple sclerosis is a chronic neurological disease whose etiopathogenesis remains partially unknown. Current knowledge supports that it is an autoimmune disease in which genetic and environmental factors contribute and interact for its appearance and evolution. Recently, the gut microbiome, particularly its disturbance (gut dysbiosis) has emerged as a potential predisposing factor for the development and progression of multiple sclerosis. In this review article we summarize what is currently known about the composition of the gut microbiome in multiple sclerosis patients and the relationships between gut dysbiosis and the different stages and courses of the dis-

### Informações/Informations:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 3, julho-setembro 2020. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)  
Review Article, published in Sinapse, Volume 20, Number 3, July-September 2020. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)  
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.  
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

### Palavras-chave:

Disbiose;  
Esclerose Múltipla;  
Microbioma Gastrointestinal.

### Keywords:

Dysbiosis;  
Gastrointestinal Microbiome;  
Multiple Sclerosis.

### \*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Ana Alexandra Duarte Martins da Silva  
Serviço de Neurologia do CHUP  
Largo Abel Salazar,  
4099-001 Porto, Portugal  
[anaadmsilva@gmail.com](mailto:anaadmsilva@gmail.com)

Recebido / Received: 2020-05-22  
Aceite / Accepted: 2020-07-24  
Publicado / Published: 2020-10-09

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/200025/2020>

ease and disease modifying therapies, based on an extensive research in the PubMed database of original articles published between 2010 and 2020.

The global composition of the gut microbiome of multiple sclerosis patients does not differ from healthy individuals. However, there are modifications in the relative abundance of some taxonomic groups, with a tendency for greater representation of microorganisms associated with pro-inflammatory activity and reduction of certain anti-inflammatory bacteria. Moreover, we recognise differences in the gut microbiome between subgroups of patients, categorized by disease activity and severity, and there are data suggesting that disease-modifying therapies can mitigate these differences. We conclude that studies confirm the presence of gut dysbiosis in multiple sclerosis patients, although it is not yet possible to define a pattern of dysbiosis characteristic of the disease, or a causal relationship. The increase in sample size and the design of longitudinal studies are of greatest importance for the better understanding of the role of gut dysbiosis in multiple sclerosis development and progression.

## Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica crónica, de natureza autoimune, que afeta aproximadamente 2,2 milhões de pessoas pelo mundo,<sup>1</sup> caracterizada por inflamação e processos neurodegenerativos do sistema nervoso central (SNC).<sup>2</sup> Para além de clinicamente heterogénea,<sup>3</sup> é uma doença complexa, de etiopatogénese ainda desconhecida mas que se pensa ser mediada por células T autorreativas,<sup>4</sup> particularmente linfócitos T *helper* 17 (TH17) e T *helper* 1 (TH1), também com algum papel de linfócitos B,<sup>2,5</sup> sendo esta desregulação desencadeada por interações entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais.<sup>2,4-8</sup> Vários fatores ambientais foram estudados como possíveis desencadeadores da doença num indivíduo geneticamente suscetível, caso dos doentes com haplótipo HLA DRB1\*15:01.<sup>5,8</sup> Por exemplo, níveis baixos de vitamina D, particularmente em idades precoces,<sup>7</sup> infeção por vírus Epstein-Barr, tabagismo e obesidade na adolescência são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de EM.<sup>5-7</sup> Recentemente, o microbioma intestinal foi apontado como outro fator ambiental de suscetibilidade para EM.<sup>5,6,8</sup>

Nos humanos, o trato gastrointestinal é colonizado por uma comunidade composta por biliões de microrganismos (predominantemente bactérias<sup>9</sup>, mas também constituído por vírus, protozoários, fungos e *Archaea*)<sup>10</sup> - o microbiota intestinal.<sup>9,11</sup> Num indivíduo adulto saudável, o microbiota intestinal é relativamente estável e dominado pelos filos bacterianos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, com menor contribuição de *Actinobacteria*,

*Proteobacteria* e *Verrucomicrobia*.<sup>12</sup> O reportório genético do microbiota intestinal (microbioma intestinal) é cento e cinquenta vezes mais numeroso que o genoma humano e desempenha funções essenciais à homeostasia do organismo humano, influenciando múltiplas vias fisiológicas.<sup>9,11</sup> Esta interação microbioma-hospedeiro é bidirecional, pelo que não só o microbioma influencia a saúde humana, como o ambiente do hospedeiro pode modificar a composição do microbioma.<sup>11</sup> A comunicação entre o microbioma intestinal e o SNC parece ser particularmente relevante, tendo o termo “eixo intestino-encéfalo” surgido na literatura devido aos avanços no estudo dos mecanismos fisiopatológicos que explicam a capacidade do microbioma intestinal de modular o desenvolvimento e homeostasia do SNC e, por sua vez, a capacidade do ambiente do SNC interferir com a constituição do microbioma intestinal.<sup>9,10,13</sup>

Tendo em conta a sua relevância para a saúde, tem-se vindo a estudar o papel da perturbação desse ecossistema (disbiose intestinal) como possível desencadeador de doença. Existem estudos que suportam o papel da disbiose intestinal em diferentes patologias, como na doença inflamatória intestinal, obesidade, diabetes *mellitus*, asma e artrite reumatóide.<sup>9,11</sup> Recentemente, surgiu também alguma evidência do papel do microbioma intestinal em doenças neurodegenerativas, como Parkinson<sup>11</sup> e Alzheimer, e doenças neurológicas imunomediadas, como a EM.<sup>9</sup>

O possível papel do microbioma intestinal na fisiologia da EM, e de outras doenças imunomediadas, tem como base estudos realizados no modelo animal

de EM, encefalomielite autoimune experimental (EAE),<sup>9</sup> nos quais se verificou uma maior resistência à indução de EAE em animais desprovidos de colonização intestinal, reversível pela transferência de microbioma comensal.<sup>14,15</sup> Recentemente têm-se publicado estudos que evidenciam diferenças na composição do microbioma intestinal em doentes com EM comparativamente a controlos saudáveis e descrevem possíveis relações entre disbiose intestinal e a patofisiologia da doença.

A presente revisão bibliográfica tem como objetivo descrever o conhecimento atual sobre as características do microbioma intestinal de doentes com EM, particularmente o que o diferencia do microbioma intestinal de indivíduos saudáveis. Pretendemos, ainda, compilar a informação existente sobre as relações entre o padrão de disbiose intestinal e diferentes fases ou cursos de doença, bem como os efeitos dos diferentes tratamentos modificadores de doença no microbioma intestinal. Por último, discutimos os mecanismos que poderão explicar o papel da disbiose intestinal na etiopatofisiologia da EM.

## Metodologia

Procedeu-se a uma pesquisa alargada na base de dados PubMed através da conjugação dos termos “*dysbiosis*”, “*gut dysbiosis*”, “*intestinal dysbiosis*”, “*intestinal microbiome*”, “*gut microbiome*”, “*gut microbiota*”, “*intestinal microbiota*” AND “*multiple sclerosis*”. Foram considerados como critérios de inclusão artigos originais que comparam o microbioma intestinal de doentes com EM e a população saudável ou entre subgrupos de doentes com EM (divididos por subtipo de doença ou regime de tratamento) publicados entre 2010 e 2020, e de exclusão artigos escritos num idioma que não seja Português, Inglês ou Espanhol, publicações referentes a microbioma não intestinal e não procariota (bacteriano e *Archaea*), revisões bibliográficas, revisões sistemáticas e meta-análises. Após uma triagem inicial com base na leitura do título e *abstract* e exclusão de publicações repetidas, selecionamos vinte e um artigos, três dos quais foram posteriormente excluídos, após leitura integral do artigo, por não cumprirem os critérios de inclusão pré-definidos. Foram também analisadas as referências dos

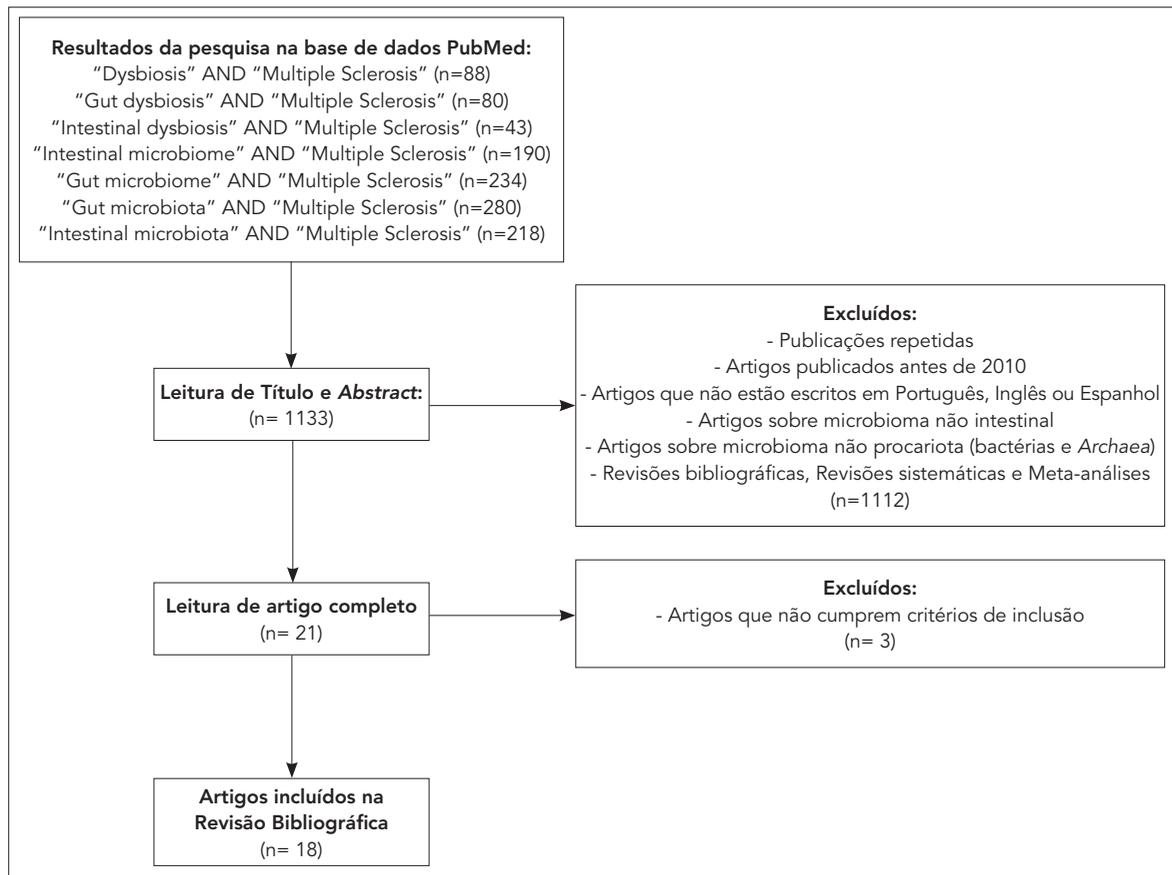


Figura 1. Processo de seleção dos artigos incluídos na presente revisão bibliográfica.

artigos e incluída bibliografia aí encontrada que cumprisse os critérios de inclusão estabelecidos. Este processo encontra-se esquematizado na **Fig. 1**.

## Caracterização do Microbioma Intestinal na Esclerose Múltipla

Nos estudos incluídos nesta revisão (**Tabela 1**) o microbioma intestinal luminal (obtido por amostras fecais) ou da superfície mucosa (obtido por biópsia intestinal) foi caracterizado utilizando técnicas de sequenciação de nova geração das regiões hipervariáveis do gene RNA ribossomal (*rRNA*) 16S, com apenas exceção de um,<sup>16</sup> no qual o microbioma intestinal foi caracterizado através da técnica de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH).

De facto, o marcador filogenético mais frequentemente utilizado na sequenciação de genoma bacteriano e de

*Archaea* é o RNA ribossomal 16S,<sup>9</sup> um locus ubiqüitário constituído por regiões lentamente evolutivas e, portanto, altamente conservadas entre procariotas, intercaladas por nove regiões rapidamente evolutivas (hipervariáveis) específicas de cada espécie, designadas V1-V9, que permitem a identificação de *taxa* individuais.<sup>9,17,18</sup>

## Diversidade do microbioma intestinal

A análise do microbioma intestinal inicia-se invariavelmente pela avaliação da diversidade das amostras. A diversidade alfa é uma medida da complexidade ecológica dentro de uma amostra, traduzindo a riqueza, ou seja, o número de diferentes espécies em cada amostra, e a uniformidade com que estas se distribuem. A diversidade beta avalia a variabilidade da composição microbiana entre amostras.<sup>19</sup>

**Tabela 1.** Resumo dos artigos incluídos na revisão ordenados por ano de publicação

Autor (data, local)	Tipo	População	Caracterização microbioma
Miyake <i>et al.</i> <sup>20</sup> (2015, Japão)	Caso-controlo	20 EMSR - 7 sem tratamento - 9 IFN $\beta$ , 4 corticoide 40 controlos	Amostras fecais Sequenciação das regiões V1-V2 do <i>rRNA</i> 16S (Roche 454)
Cantarel <i>et al.</i> <sup>21</sup> (2015, EUA)	Caso controlo e experimental (caracterização do microbioma intestinal após suplementação com vitamina D)	7 EMSR - 2 sem tratamento - 5 AG 8 controlos	Amostras fecais DNA <i>microarray</i> do <i>rRNA</i> 16S (PhyloChip)
Jangi <i>et al.</i> <sup>22</sup> (2016, EUA)	Caso-controlo	60 EMSR - 28 sem tratamento - 18 IFN $\beta$ , 14 AG 43 controlos	Amostras fecais Sequenciação das regiões V3-V5 (Roche 454) e V4 (Illumina MiSeq) do <i>rRNA</i> 16S
Chen <i>et al.</i> <sup>23</sup> (2016, EUA)	Caso-controlo	31 EMSR (12 ativa, 19 remissão) - 11 sem tratamento - 14 IFN $\beta$ , 1 AG, 5 natalizumab 36 controlos	Amostras fecais Sequenciação das regiões V3-V5 do <i>rRNA</i> 16S
Tremlett <i>et al.</i> <sup>24</sup> (2016, EUA)*	Caso-controlo	18 EMSR - 5 GA, 3 IFN $\beta$ , 1 natalizumab, 6 corticoide 17 controlos	Amostras fecais Sequenciação da região V4 do <i>rRNA</i> 16S (Illumina MiSeq)
Tremlett <i>et al.</i> <sup>35</sup> (2016, EUA)*	Coorte prospetivo	17 EMSR (7 doença ativa, 10 em remissão) - 5 GA, 3 IFN $\beta$ , 1 natalizumab, 6 corticoide	Amostras fecais Sequenciação da região V4 do <i>rRNA</i> 16S (Illumina MiSeq)
Tremlett <i>et al.</i> <sup>38</sup> (2016, EUA)*	Caso-controlo	15 EMSR - 7 IMD, 5 corticoide 9 controlos	Amostras fecais Sequenciação da região V4 do <i>rRNA</i> 16S (Illumina MiSeq)
Cosorich <i>et al.</i> <sup>25</sup> (2017, Itália)	Caso controlo	19 EMSR (9 ativa, 10 remissão) - 0 sem tratamento - 7 IFN $\beta$ , 9 AG, 3 fingolimod 17 controlos	Biópsia de intestino delgado Sequenciação das regiões V3-V5 do <i>rRNA</i> 16S (Roche 454)
Cekanaviciute <i>et al.</i> <sup>26</sup> (2017, EUA)	Caso-controlo	71 EMSR - 71 sem tratamento 71 controlos	Amostras fecais Sequenciação da região V4 do <i>rRNA</i> 16S (Illumina MiSeq)
Berer <i>et al.</i> <sup>27</sup> (2017, Alemanha)	Caso-controlo (pares de gémeos monozigóticos)	34 EM (3 SCI, 22 EMSR, 7 EMSP, 2 EMPP) - 15 sem tratamento - 13 IFN $\beta$ , 4 natalizumab, 1 AG e 1 aziatioprina 34 controlos	Amostras fecais Sequenciação das regiões V3-V5 do <i>rRNA</i> 16S (Roche 454)

\*: estudos com população pediátrica, AG: acetato de glatirâmico, DMF: fumarato de dimetilo, EM: esclerose múltipla, EMB: esclerose múltipla benigna, EMPP: esclerose múltipla primária progressiva, EMSP: esclerose múltipla secundária progressiva, EMSR: esclerose múltipla curso surto-remissão, EUA: Estados Unidos da América; FISH: hibridização *in situ* por fluorescência, IFN: interferão, IMD: tratamento imunomodulador, rRNA: ácido ribonucleico ribossomal, SCI: síndrome clínico isolado

**Tabela 1.** Resumo dos artigos incluídos na revisão ordenados por ano de publicação (continuação)

Autor (data, local)	Tipo	População	Caracterização microbioma
Swidsinski et al. <sup>16</sup> (2017, Alemanha)	Caso-controlo e experimental (caracterização do microbioma intestinal após dieta cetogénica)	25 EMSR 14 controlos	Amostras fecais FISH do RNA ribossomal
Castillo-Álvarez et al. <sup>28</sup> (2018, Espanha)	Caso-controlo	30 EMSR - 15 sem tratamento - 15 IFNβ1b 14 controlos	Amostras fecais Sequenciação da região V4 do rRNA 16S (Illumina MiSeq)
Cekanaviciute et al. <sup>30</sup> (2018, EUA)	Caso-controlo	25 EMSR - 25 sem tratamento 24 controlos	Amostras fecais Sequenciação da região V4 do gene 16S rRNA (Illumina MiSeq)
Zeng et al. <sup>29</sup> (China, 2019)	Caso-controlo	34 EMSR (26 ativos, 8 remissão) - 21 sem tratamento - 5 azatioprina, 2 metotrexato, 21 corticoide, 6 outros 34 neuromielite ótica 34 controlos	Amostras fecais Sequenciação das regiões V3-V4 do gene 16S rRNA (Illumina MiSeq)
Reynders et al. <sup>31</sup> (2019, Bélgica)	Caso-controlo	98 EM (24 EMSR sem tratamento, 4 EMSR sem tratamento e em surto, 24 EMSR sob IFN, 16 EMP, 20 EMB) 120 controlos	Amostras fecais Sequenciação da região V4 do rRNA 16S (Illumina MiSeq)
Ventura et al. <sup>33</sup>	Caso-controlo	45 RRMS - 45 sem tratamento 44 controlos	Amostras fecais Sequenciação da região V4 do rRNA 16S (Illumina MiSeq)
Storm-Larsen et al. <sup>32</sup> (2019, Noruega)	Caso-controlo e experimental (caracterização do microbioma intestinal após diferentes regimes de tratamento)	34 EMSR - 25 DMF - 3 AG, 3 peguinterferão β1a, 3 IFNβ 165 controlos	Amostras fecais de Sequenciação das regiões V3-V4 do rRNA 16S (Illumina MiSeq)
Katz-Sand et al. <sup>49</sup> (2019, EUA)	Coorte retrospectivo	168 EMSR - 75 não tratados - 33 DMF, 60 AG	Amostras fecais Sequenciação da região V4 do rRNA 16S (Illumina MiSeq)

\*: estudos com população pediátrica, AG: acetato de glatirâmero, DMF: fumarato de dimetilo, EM: esclerose múltipla, EMB: esclerose múltipla benigna, EMP: esclerose múltipla primária progressiva, EMSP: esclerose múltipla secundária progressiva, EMSR: esclerose múltipla curso surto-remissão, EUA: Estados Unidos da América; FISH: hibridização *in situ* por fluorescência, IFN: interferão, IMD: tratamento imunomodulador, rRNA: ácido ribonucleico ribossomal, SCI: síndrome clínico isolado

Quando comparada a composição global do microbioma intestinal entre doentes com esclerose múltipla e controlos saudáveis, não se identificaram diferenças estatisticamente significativas em termos de diversidade alfa<sup>20-33</sup> entre as duas populações, nem de diversidade beta<sup>21-23,25-28</sup> na maioria dos estudos. As diferenças em termos de microbioma intestinal tornam-se mais evidentes quando analisadas ao nível dos diferentes *taxa* (filó, género e espécie).<sup>20-23,26,28,29,31,32</sup>

### Análise do microbioma intestinal por *taxa*

#### Filó

Estudos que compararam populações de doentes com EM e indivíduos saudáveis constataram que o microbioma intestinal é composto predominantemente por bactérias dos filós *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, com contribuição menor de *Actinobacteria* e *Proteobacteria* em ambos os grupos. Jangi et al.<sup>22</sup> identificam também uma pequena parcela de *Verrucomicrobia* em ambas as populações.

Três artigos<sup>20,24,28</sup> descrevem uma abundância relativa

de *Actinobacteria* superior nos doentes com EM comparativamente com controlos (apesar de Miyake et al.<sup>20</sup> não atingir a significância estatística). Os restantes achados são menos consistentes entre autores. Por exemplo, Tremlett et al.<sup>24</sup> identificam *Synergistetes* e *Lentisphaerae* como dois filós exclusivos de doentes pediátricos com EM curso surto-remissão (EMSR), enquanto Castillo-Álvarez et al.<sup>28</sup> referem que, na sua população de doentes adultos, a abundância relativa de *Lentisphaerae* era inferior à dos controlos.

Apesar da quase totalidade do microbioma intestinal ser bacteriano, Castillo-Álvarez et al.<sup>28</sup> e Jangi et al.<sup>22</sup> reconhecem também uma pequena contribuição do filó *Euryarchaeota* (do domínio *Archaea*). No entanto, estes contrariam-se: para Jangi et al.<sup>22</sup> os doentes com EM têm uma abundância relativa superior de *Euryarchaeota* relativamente à população saudável enquanto Castillo-Álvarez et al.<sup>28</sup> descrevem este filó como diminuído na sua população de doentes.

## Género e espécie

Os resultados da investigação em termos de género e espécie são diversos e, por vezes, até discordantes (**Tabela 2**). Na presente revisão, destacamos os achados mais consistentes.

Dentro do filo *Firmicutes*, observa-se uma menor prevalência de *Faecalibacterium*,<sup>20,21,32</sup> *Eubacterium*<sup>20,28</sup> e *Roseburia*<sup>20,31</sup> e maior abundância relativa de *Ruminococcus*,<sup>21,28,31</sup> *Streptococcus*<sup>20,29</sup> e *Blautia*<sup>23,28</sup> no microbioma intestinal de doentes com EM comparativamente com controlos saudáveis. Existe um estudo de Castillo-Álvarez et al.<sup>28</sup> em que encontraram uma maior abundância de *Faecalibacterium*<sup>20,21,32</sup> nos doentes com EM.

Do filo *Bacteroidetes*, os doentes com EM apresentam um decréscimo de *Prevotella*<sup>20,26,28,29</sup> (Miyake et al.<sup>20</sup> e Castillo-Álvarez et al.<sup>28</sup> concordam inclusive ao nível de espécie – *Prevotella copri*), *Bacteroides*<sup>20,24,28</sup> e *Para-*

*bacteroides*<sup>23,26</sup> e enriquecimento em *Alistipes*<sup>28,31</sup> relativamente à população saudável. O estudo de Reynders et al.<sup>31</sup> documenta elevação de *Parabacteroides* nos doentes com EM. No entanto, os próprios autores concluem que esta discrepância se pode dever à diferente constituição da sua população, que inclui doentes com outros cursos clínicos de doença para além de EMSR.

Quanto a *Actinobacteria*, os estudos reportam uma maior abundância relativa de *Bifidobacterium* nos doentes com EM do que no grupo controlo.<sup>20,24,26,28</sup> Já no filo *Proteobacteria*, os achados são bastante díspares, não havendo concordância entre autores.

Jangi et al.<sup>22</sup> e Cekanaviciute et al.<sup>26</sup> fazem ainda referência a uma maior prevalência de *Akkermansia* (*Akkermansia muciphila*), do filo *Verrucomicrobia*, nos seus doentes com EMSR.

Relativamente ao filo *Euryarchaeota*, do domínio Ar-

**Tabela 2.** Estudos que demonstram diferenças na composição do microbioma intestinal entre doentes com EM e grupo controlo ao nível de género (e espécie, quando identificada), estratificadas por filo

Autor	Diferenças no microbioma intestinal entre EM e controlos	
	Sobrerrepresentados na EM	Sub-representados na EM
Miyake et al. <sup>20</sup>	(F) <i>Streptococcus</i> ( <i>S. thermophilus</i> ), (A) <i>Bifidobacterium</i> , <i>Eggerthella</i> ( <i>E. lenta</i> )	(F) <i>Anaerostipes</i> ( <i>A. hadrus</i> ), <i>Clostridium</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Eubacterium</i> ( <i>E. rectale</i> ), <i>Faecalibacterium</i> ( <i>F. prausnitzii</i> ), <i>Lachnospira</i> , <i>Megamonas</i> , <i>Roseburia</i> (B) <i>Bacteroides</i> ( <i>B. stercoris</i> , <i>B. coprocola</i> , <i>B. coprophilus</i> ), <i>Prevotella</i> ( <i>P. copri</i> ) (P) <i>Sutterella</i> ( <i>S. wasworthensis</i> )
Cantarel et al. <sup>21</sup>	(F) <i>Ruminococcus</i>	(F) <i>Faecalibacterium</i>
Jangi et al. <sup>22</sup>	(V) <i>Akkermansia</i> ( <i>A. muciphila</i> ) (E) <i>Methanobrevibacter</i> ( <i>M. smithii</i> )	(B) <i>Butyricimonas</i> ( <i>B. synergistica</i> )
Chen et al. <sup>23</sup>	(F) <i>Blautia</i> , <i>Dorea</i> (B) <i>Pedobacter</i> (P) <i>Mycoplasma</i> , <i>Pseudomonas</i>	(F) <i>Lactobacillus</i> (B) <i>Parabacteroides</i> (A) <i>Adlercreutzia</i> , <i>Collinsella</i>
Tremlett et al. <sup>24</sup>	(F) <i>Catenibacterium</i> (A) <i>Bifidobacterium</i> (P) <i>Desulfovibrio</i>	(B) <i>Bacteroides</i> ( <i>B. fragilis</i> ), <i>Paraprevotella</i>
Cekanaviciute et al. <sup>26</sup>	(F) <i>Bulleidia</i> , <i>Megamonas</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Mogibacterium</i> (A) <i>Actinomyces</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Varibaculum</i> (P) <i>Acinetobacter</i> , <i>Klebsiella</i> (V) <i>Akkermansia</i> ( <i>A. muciphila</i> )	(F) <i>Acidaminococcus</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> (B) <i>Parabacteroides</i> ( <i>P. distasonis</i> ), <i>Prevotella</i> (P) <i>Aquamonas</i> , <i>Serratia</i>
Castillo-Álvarez et al. <sup>28</sup>	(F) <i>Anaerostipes</i> , <i>Blautia</i> , <i>Clostridium</i> ( <i>C. boltea</i> ), <i>Dialister</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> (B) <i>Alistipes</i> ( <i>A. onderdonkii</i> ) (A) <i>Bifidobacterium</i> ( <i>B. longum</i> ), <i>Coriobacterium</i> (P) <i>Sinorhizobium</i>	(F) <i>Eubacterium</i> ( <i>Eubacterium eligens</i> ) (B) <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> ( <i>P. copri</i> ) (P) <i>Pseudomonas</i> (E) <i>Methanobrevibacter</i>
Zeng et al. <sup>29</sup>	(F) <i>Streptococcus</i> ( <i>S. salivarius</i> e <i>S. parasanguinis</i> )	(B) <i>Prevotella</i>
Reynders et al. <sup>31</sup>	(F) <i>Anaerotruncus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Sporobacter</i> (B) <i>Alistipes</i> , <i>Parabacteroides</i> (A) <i>Olsenella</i> (E) <i>Methanobrevibacter</i>	(F) <i>Butyricoccus</i> , <i>Gemmiger</i> , <i>Roseburia</i>
Ventura et al. <sup>33</sup>	(F) <i>Clostridium</i>	
Storm-Larsen et al. <sup>32</sup>		(F) <i>Faecalibacterium</i>

(F): *Firmicutes*, (B): *Bacteroidetes*, (A): *Actinobacteria*, (P): *Proteobacteria*, (V): *Verrucomicrobia*, (E): *Euryarchaeota*.

*chaeta*, identifica-se apenas *Methanobrevibacter*, considerado por Jangi et al<sup>22</sup> e Reynders et al<sup>31</sup> como sendo mais prevalente nos doentes com EM comparativamente com controlos saudáveis, contrariamente aos achados de Castillo-Álvarez et al.<sup>28</sup>

Swidzinski et al<sup>16</sup> optam por uma abordagem diferente, procedendo a uma avaliação quantitativa de caracterização de microbioma intestinal de doentes com EMSR por FISH. O achado mais significativo foi a menor concentração do subgrupo de bactérias aos quais denominou “bactérias essenciais” (*Roseburia*, *Bacteroides* e *Faecalibacterium prausnitzii*) no microbioma de doentes com EM relativamente à população saudável. Estas bactérias foram assim denominadas por estarem sempre presentes e contribuírem para cerca de metade da composição do microbioma em indivíduos saudáveis.

Tratando-se de estudos observacionais caso-controlo, estes achados são meramente descritivos, não se conseguindo estabelecer uma relação causa-efeito entre disbiose intestinal e EM. No entanto, quando o microbioma intestinal de doentes com EM e controlos é transplantado para modelos animais, documenta-se um aumento significativo na incidência espontânea de EAE nos ratos colonizados com microbioma intestinal de dadores com EMSR comparativamente com aqueles colonizados com microbioma intestinal de controlos saudáveis.<sup>26,27</sup> A maior incidência de EAE parece acompanhar-se de uma deficiência na indução de células T reguladoras produtoras de IL-10.<sup>26,27</sup> Parece, assim, começar a surgir evidência que favorece o papel da disbiose intestinal como causa, em vez de consequência, de EM.

### Microbioma intestinal e fenótipo de esclerose múltipla

Para além das diferenças encontradas no microbioma intestinal de grupos de doentes com EM relativamente ao microbioma da população saudável, identificam-se variações no microbioma intestinal entre subgrupos de doentes, quando categorizados por atividade ou gravidade de doença (**Tabela 3**). Estas diferenças observam-se logo ao nível da composição global das amostras, em termos de diversidade alfa, encontrando-se uma tendência para menor riqueza de espécies em doentes com maior atividade de doença.<sup>23</sup> Reynders et al,<sup>31</sup> que dividem a sua população de doentes com EM (n=120) em cinco subtipos consoante o fenótipo (EMSR não tratada, EMSR não tratada e em surto, EMSR não tratada

benigna, EMSR tratada com interferão e EM primária progressiva não ativa) verificam uma menor riqueza de espécies nos subgrupos de doença associados a maior inflamação do SNC, particularmente no subgrupo de doentes com EMSR ativa e sem tratamento.

Quando analisada a diversidade beta, Chen et al<sup>23</sup> encontram também diferenças na composição do microbioma intestinal entre doentes com EMSR ativa e em remissão, sendo a composição do microbioma intestinal dos doentes em remissão mais próxima da do grupo controlo.

Cosorich et al<sup>25</sup> descrevem diferenças no microbioma intestinal ao nível de filo, nomeadamente uma maior prevalência de *Firmicutes* e redução de *Bacteroidetes* na EMSR na fase ativa comparativamente com doentes em remissão, mas também de género e espécie, particularmente uma maior representação de *Streptococcus* (predominantemente *Streptococcus mitis* e *Streptococcus oralis*) e redução de *Prevotella* nos doentes com EMSR ativa. Referem ainda que a prevalência de *Prevotella* nos doentes com EMSR não ativa era superior não só à dos doentes na fase ativa, mas também relativamente a controlos saudáveis. Estes achados são particularmente relevantes pelo facto dos autores terem analisado amostras de microbioma recolhido à superfície da mucosa intestinal, o qual, encontrando-se em maior proximidade com o epitélio, detém um maior potencial de modulação da resposta imunológica comparativamente com os microrganismos presentes no lúmen intestinal, que constituem o grosso das amostras fecais dos participantes.<sup>34</sup>

Numa população de doentes pediátricos com EMSR, Tremlett et al<sup>35</sup> associam a depleção de *Fusobacteria* a um menor tempo até exacerbação, referindo um risco 3 vezes superior de surto precoce nas crianças com esta alteração.

Reynders et al<sup>31</sup> identificam variações na composição do microbioma intestinal entre os fenótipos de doença, particularmente para *Butyricoccus*, *Clostridium IV*, *Clostridium XVIII*, *Gemmiger*, *Parabacteroides*, *Sporobacter* e *Methanobrevibacter*. Descrevem ainda que a abundância de *Butyricoccus* é inversamente proporcional ao AR-MSS (*Age-related Multiple Sclerosis Severity*) score,<sup>36</sup> uma medida da *Expanded Disability Status Scale* (EDSS)<sup>37</sup> corrigida para a idade.

### Microbioma intestinal e resposta imunológica

A relação entre o microbioma intestinal e padrões de resposta inflamatória em doentes com EM foi investigada em parte dos estudos revistos utilizando, para esta

**Tabela 3.** Estudos que demonstram diferenças na composição do microbioma intestinal entre subgrupos de doentes com EM categorizados por atividade e gravidade de doença

Autor	Diferenças no microbioma intestinal entre diferentes fenótipos de EM
Chen et al. <sup>23</sup>	Menor diversidade alfa na EMSR ativa relativamente a EMSR em remissão; Variação na composição do microbioma intestinal (diversidade beta) entre de doentes com EMSR ativa e EMSR em remissão → microbioma intestinal de EMSR em remissão assemelha-se ao do grupo controlo.
Reynders et al. <sup>31</sup>	Diferenças na diversidade alfa (riqueza de espécies): EM benigna > EMSR não tratada > EMSR tratada com IFN > EMSR ativa; Diferenças nas abundâncias relativas de <i>Butyricoccus</i> , <i>Clostridium IV</i> , <i>Clostridium XVIII</i> , <i>Gemmiger</i> , <i>Methanobrevibacter</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Sporobacter</i> entre subgrupos; Abundância de <i>Butyricoccus</i> inversamente relacionada com ARMSS score.
Tremlett et al. <sup>24</sup>	Ausência de <i>Fusobacteria</i> ( <i>Fusobacterium</i> e <i>Leptotrichia</i> ) associada a maior risco de surto precoce na população pediátrica com EMSR.
Cosorich et al. <sup>25</sup>	Maior abundância relativa de <i>Firmicutes</i> , <i>Streptococcus</i> ( <i>S. mitis</i> e <i>S. oralis</i> ) e menor de <i>Bacteroidetes</i> e <i>Prevotella</i> na EMSR ativa relativamente a EMSR em remissão.

EMSR: EM curso surto-remissão, IFN: interferão, ARMSS: *age-related multiple sclerosis severity*

propósito, a caracterização das diferentes populações linfocitárias, centrais na patofisiologia da doença.

### Microrganismos sub-representados na EM

A menor abundância de *Prevotella* nas populações de doentes com EM foi encontrada em diversos estudos.<sup>20,26,28,29</sup> Esta depleção correlaciona-se negativamente com a proporção de linfócitos TH17 no sangue periférico<sup>29</sup> e com a frequência destes no intestino delgado<sup>25</sup> nos doentes com EM. Segundo Cosorich et al.,<sup>25</sup> os níveis de linfócitos TH17 intestinais estão particularmente elevados na subpopulação de doentes com EMSR ativa, sendo superiores aos encontrados nos doentes com EMSR não ativa e controlos saudáveis, o que, pela sua relação inversa, pode explicar a diminuição de *Prevotella* nos doentes com EMSR ativa nesse mesmo estudo.

A abundância relativa de *Fusobacteria* (identificado por Tremlett et al.<sup>35</sup> como associado a maior risco de surto precoce, quando em menor abundância no microbioma intestinal) foi positivamente relacionada com os níveis séricos de células T reguladoras num grupo de controlos pediátricos.<sup>38</sup>

O género *Parabacteroides*, nomeadamente a espécie *P. distasonis* reportada como sub-representada em doentes com EM por Cekanaviviute et al.,<sup>26</sup> parece ser capaz de desviar o perfil de linfócitos T periféricos para um fenótipo imunorregulador por estimular a diferenciação de linfócitos T CD25+, incluindo linfócitos CD25+IL-10+FOXP3-TrI, quando células mononucleares periféricas são expostas aos seus extratos *in vitro*.<sup>26</sup> Reynnders et al.<sup>31</sup> registam, contrariamente, um aumento na abundância relativa de *Parabacteroides* na sua população de doentes com EM. No entanto, os autores admitem

a possibilidade deste achado poder dever-se à inclusão de fenótipos de EM com menor atividade inflamatória.

Portanto, *Prevotella*, *Fusobacteria* e *Parabacteroides distasonis* encontram-se sub-representados no microbioma intestinal dos doentes com EM e foram associados a funções anti-inflamatórias, favorecendo a diferenciação de populações linfocitárias reguladoras em detrimento de populações pró-inflamatórias, especificamente linfócitos TH17.

A relação entre a menor abundância de outros microrganismos (*Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Roseburia* e *Bacteroides*) e as populações linfocitárias nos doentes EM não foram investigadas nos estudos revistos. No entanto, estes microrganismos parecem igualmente desempenhar funções anti-inflamatórias quando estudados noutros contextos.<sup>39-43</sup> *Faecalibacterium*, *Eubacterium* e *Roseburia* são bactérias produtoras de butirato pertencentes ao grupo IV e XIVa de *Clostridia*.<sup>39,40</sup> Os dois principais produtores de butirato são *Faecalibacterium prausnitzii* e *Eubacterium rectale*<sup>39,40</sup> (ambos encontrados em menor abundância nos doentes com EM no estudo de Miyak et al.<sup>20</sup>). O butirato é um ácido gordo de cadeia curta resultante da fermentação cólica, envolvido em processos intra e extra-intestinais importantes.<sup>39,40</sup> De entre as suas múltiplas ações, o butirato parece desempenhar um efeito anti-inflamatório por inibição do fator NF-KB, um regulador da resposta imune pró-inflamatória, por sobre-expressão do recetor nuclear PPAR $\gamma$  nos enterócitos e por inibição da via de sinalização do IFN $\gamma$ .<sup>40</sup> A diminuição de *Faecalibacterium prausnitzii* no microbioma intestinal foi reportada na doença inflamatória intestinal.<sup>41</sup> Do género *Bacteroides*, o *Bacteroides fragilis*, identificado como menos prevalen-

**Tabela 4.** Estudos que demonstram diferenças na composição do microbioma intestinal com o tratamento modificador de doença.

Autor	Varição do microbioma intestinal com tratamento modificador de doença (EM)
Cantarel et al. <sup>21</sup>	Diferenças na abundância relativa de <i>Bacteroidaceae</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Lactobacillaceae</i> e <i>Clostridium</i> nos doentes com EM sob AG vs EM sem tratamento.
Jangi et al. <sup>22</sup>	Maior abundância relativa de <i>Prevotella</i> e <i>Sutterella</i> nos doentes com EM sob TMD (IFN $\beta$ e AG) vs EM sem tratamento Redução de sarcina nos doentes com EM sob TMD (IFN $\beta$ e AG) vs EM sem tratamento (mas abundância relativa de Sarcina semelhante entre grupo sem tratamento e controlo)
Cosorich et al. <sup>25</sup>	Maior abundância relativa de <i>Prevotella</i> nos doentes tratados IFN $\beta$ vs tratados com AG
Castillo Álvarez et al. <sup>28</sup>	Diferença na abundância relativa de <i>Firmicutes</i> , <i>Actinobacteria</i> e <i>Lentisphaerae</i> entre doentes com EM sem tratamento e controlos saudáveis não se verifica entre doentes sob IFN $\beta$ 1 e saudáveis; Redução de <i>Proteobacteria</i> nos doentes com EM apenas permanece nos doentes sob IFN $\beta$ 1; <i>Prevotella copri</i> diminuída nos doentes sem tratamento relativamente a grupo controlo, mas a sua abundância nos doentes sob IFN $\beta$ 1 é semelhante à do grupo controlo.
Storm-Larsen et al. <sup>32</sup>	Redução transitória de <i>Bifidobacterium</i> nos doentes com EMSR tratados com DMF; Redução de <i>Bacteroidetes</i> e enriquecimento de <i>Firmicutes</i> (principalmente <i>Faecalibacterium</i> ) após 12 semanas de tratamento com DMF
Katz Sand et al. <sup>49</sup>	Tratamento com DMF associado a diminuição dos géneros <i>Varibaculum</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Rothia</i> , <i>Blautia</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Anaerococcus</i> , <i>Finexgoldia</i> , <i>Peptoniphilus</i> , <i>Fusobacterium</i> e <i>Campylobacter</i> ; Tratamento com AG associado a diminuição de <i>Cloacibacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Sutterella</i> , <i>Aggregatibacter</i> , <i>Haemophilus</i> e aumento de <i>Enterococcus</i> , <i>Acidimnoccoccus</i> , <i>Shingobium</i> , <i>Enterobacter</i> e <i>Pseudomonas</i>
Tremlett et al. <sup>24</sup>	Exposição a tratamento IMD explica 6,8% da variação do microbioma (diversidade beta); Microbioma de doentes com EM sob tratamento IMD assemelha-se ao do grupo controlo; Diferenças no rate ratio de <i>Actinobacteria</i> , <i>Tenericutes</i> , <i>Cyanobacteria</i> e <i>Ruminococacceae</i> quando EM tratados com IMD e não tratados são comparados a controlos.
Berer et al. <sup>27</sup>	Menor abundância de <i>Akkermansia municipihila</i> nos doentes com EM sob TMD vs EM sem tratamento.

AG: acetato de glicirâmico; DMF: fumarato de dimetilo, EMSR: esclerose múltipla curso surto-remissão, IFN: interferão, IMD: imunomodulador, TMD: tratamento modificador de doença, vs: versus.

te por Tremlett et al.<sup>24</sup> parece desempenhar um papel protetor contra o desenvolvimento de EAE, atrasando o desenvolvimento da mesma e diminuindo a sua severidade.<sup>42</sup> A ação anti-inflamatória do *B. fragilis* é mediada pelo polissacarídeo A que este produz, que favorece a diferenciação de células T reguladoras CD4+FOXP3+ produtoras de IL-10 em modelos animais.<sup>42,43</sup>

### **Microorganismos sobrerrepresentados na EM**

A abundância de *Streptococcus* no microbioma intestinal, mais elevada nos doentes com EM,<sup>20,29</sup> particularmente naqueles com EMSR ativa,<sup>25</sup> correlaciona-se positivamente com os níveis séricos de linfócitos TH17 e negativamente com a proporção de células T reguladoras CD4+CD25+CD127- periféricas em doentes com EM.<sup>29</sup> Para além disso, parece contribuir para a menor capacidade de diferenciação de células T reguladoras *in vitro* identificada nos doentes com EM.<sup>26,29</sup>

O *Acinetobacter calcoaceticus*, descrito como mais abundante no microbioma intestinal de doentes com EM por Cekanaviciute et al.,<sup>26</sup> parece associar-se a uma menor proporção de células T reguladoras CD25+FOXP3+ e maior proporção de linfócitos TH1 produtores de IFN $\gamma$  *in vitro*. No mesmo estudo, a *Akker-*

*mansia municipihila* estimula, de forma ainda mais acentuada, a diferenciação de linfócitos TH1 produtores de IFN $\gamma$ . *Akkermansia municipihila* e *Methanobrevibacter smithii* parecem correlacionar-se positivamente com a expressão dos genes *TRAF5* (com ação pró-inflamatória),<sup>44</sup> *MAPK14* e *MAPK1* (envolvidos na ativação imune tanto inata como adaptativa)<sup>44</sup> nos linfócitos T e monócitos de doentes com EM e negativamente com a expressão de *NFKBIA* (gene pró-apoptótico).<sup>44,22</sup> Estes genes foram já documentados como estando sobre-expressos (*TRAF5*, *MAPKs*) e sub-expressos (*NFKBIA*) na EM.<sup>44</sup>

Assim, *Streptococcus*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Akkermansia municipihila* e *Methanobrevibacter smithii*, para além de encontrados em maior abundância no microbioma intestinal dos doentes com EM, parecem desempenhar ações pró-inflamatórias, segundo a bibliografia revista.

O papel de *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Blautia* e *Alistipes* na patofisiologia da EM é escasso. No entanto, *Bifidobacterium* e *Ruminococcus* foram implicados noutros contextos de doença inflamatória.<sup>45-48</sup> O *Bifidobacterium animalis*, por exemplo, parece desempenhar um papel anti-inflamatório e protetor contra EAE.<sup>45,46</sup> No caso de *Bifidobacterium longum*, identificado por Cas-

tillo-Álvarez *et al.*,<sup>28</sup> a sua ação parece ser bidirecional e dependente do subtipo, havendo variantes de *B. longum* promotoras de uma resposta imunorreguladora por indução da produção de IL-10 enquanto outras apresentam um perfil pró-inflamatório mediado por IFN $\gamma$  e TNF $\alpha$ .<sup>47</sup> A maior abundância de *Ruminococcus* no microbioma intestinal não é exclusivo de EM, identificando-se também noutras doenças inflamatórias, como a Doença de Crohn, na qual *Ruminococcus gnavum*, especificamente, produz um polissacarídeo que induz a produção de TNF $\alpha$  pelas células dendríticas.<sup>48</sup>

### Influência do tratamento no microbioma intestinal

A influência dos tratamentos imunomoduladores e imunossupressores no microbioma dos doentes com EM foi investigada em diversos estudos<sup>21,22,24,25,27,28,32,49</sup> (Tabela 4). Os resultados encontrados mostram que os doentes tratados têm uma composição do microbioma intestinal mais próxima dos controlos saudáveis.<sup>21,22,24,25,27,28,32,49</sup> Por exemplo, Jangi *et al.*<sup>22</sup> descrevem uma maior prevalência de *Prevotella* na sua subpopulação de doentes tratados com Interferon  $\beta$  (IFN $\beta$ ) e acetato de glicirâmico, comparativamente com a subpopulação não tratada, e Cosorich *et al.*<sup>25</sup> encontram a mesma alteração especificamente nos doentes tratados com IFN $\beta$ . Storm-Larsen *et al.*<sup>32</sup> observam também um aumento progressivo da abundância de *Faecalibacterium* no microbioma intestinal de doentes com EM durante um curso de 12 semanas de tratamento com fumarato de dimetilo. A influência dos imunomoduladores no microbioma intestinal parece verificar-se mesmo ao nível de filo.<sup>24,28,32,49</sup>

Para além do tratamento imunomodulador, o perfil do microbioma intestinal de doentes com EM parece também modificar-se no sentido anti-inflamatório, ou seja, assemelhar-se ao de controlos saudáveis após suplementação com probióticos,<sup>50</sup> vitamina D<sup>21</sup> e com a própria dieta (dieta cetogénica,<sup>16</sup> dieta rica em vegetais/pobre em proteína<sup>51</sup> e jejum intermitente<sup>52</sup>).

### Conclusão

Existem diferenças na constituição do microbioma intestinal quando comparados doentes com EM e indivíduos saudáveis. Estas não se verificam ao nível da composição global do microbioma intestinal (diversidade alfa e beta) mas sim na abundância relativa de certos grupos taxonómicos, que vão sendo mais evidentes à medida que se avança em termos de taxa, no sentido decres-

cente de classificação hierárquica. Assim, a disbiose intestinal da EM parece resultar de alterações subtis, com ganhos e perdas de determinados grupos bacterianos, com maior variabilidade ao nível de género.

Apesar da documentada disbiose, não se constata um padrão característico da doença, uma vez que os achados são diversos e, por vezes, até discordantes entre autores. Tais discrepâncias podem resultar, por exemplo, da utilização de diferentes técnicas para caracterização do microbioma intestinal e/ou das características das populações incluídas. A maioria dos estudos utiliza a mesma tecnologia de sequenciação de *rRNA 16S*, mas a escolha das regiões hipervariáveis alvo difere entre autores, o que pode ter implicações ao nível da identificação dos taxa individuais, uma vez que as diferentes regiões apresentam diferentes capacidades de discriminação.<sup>18</sup> A contradição pode também justificar-se pela limitação da classificação taxonómica aos níveis acima de género, dado que diferentes espécies e subespécies pertencentes a um mesmo género podem desempenhar funções completamente opostas, como é o exemplo dos *Bifidobacterium*. Por outro lado, sabendo que o microbioma intestinal é também influenciado por fatores ambientais relacionados com o estilo de vida (como hábitos alimentares),<sup>11</sup> pela localização geográfica<sup>53</sup> e pelo tratamento instituído, é possível que as discrepâncias entre autores se devam a fatores geográficos e culturais, bem como às diferenças na apresentação dos tratamentos modificadores de doença na população de doentes com EM. Tremlett *et al.*<sup>24,35,38</sup> defendem que o estudo de populações pediátricas com EM permite diminuir as exposições ambientais, potencialmente confundidoras, que se vão acumulando ao longo da vida. No entanto, sendo a EM uma doença típica do jovem adulto, com pico de incidência por volta dos 30 anos de idade,<sup>4</sup> a EM em idade pediátrica é pouco frequente (prevalência de 0,69-26,92 por 100 000 crianças),<sup>54</sup> justificando a pequena amostra incluída.

Quando analisados separadamente os comensais que são mencionados com maior frequência como sobre ou sub-representados no microbioma de doentes com EM, constata-se uma tendência para maior abundância relativa de microrganismos com ação descrita como pró-inflamatória (como *Streptococcus*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Akkermansia muciphila*, *Methanobrevibacter smithii*) em detrimento de bactérias com ação predominantemente anti-inflamatória (*Prevotella*, *Fusobacteria*, *Parabacteroides distasonis*, *Faecalibacterium*, *Eu-*

*bacterium*, *Roseburia* e *Bacteroides fragilis*). Portanto, as modificações no microbioma intestinal de doentes com EM parecem favorecer um ambiente pró-inflamatório, o que apoia a hipótese de um papel da disbiose intestinal na patofisiologia da doença. Porém, sabemos que tal como o microbioma intestinal consegue perturbar a homeostasia do hospedeiro este também pode influenciar a composição do microbioma, pelo que permanece por esclarecer se existe uma relação de causalidade. Os estudos com modelos animais de EM (EAE), que foram a ponte para o estudo do microbioma intestinal como potenciador da doença, poderão servir também como ponto de partida para se estabelecer uma possível relação de causalidade, por já se ter demonstrado que o microbioma intestinal humano derivado de doentes com EM se associa a maior taxa de indução de EAE espontânea, quando transplantado para modelos animais.

O microbioma intestinal parece não só relacionar-se com a etiopatogenia da EM, mas também com o próprio curso da doença e, no caso de doentes com EMSR, com a atividade de doença, apesar da evidência ser ainda escassa e os subgrupos estudados demasiado pequenos para se conseguir assumir os resultados como significativos. Nos doentes com EMSR identificam-se variações mesmo na diversidade, observando-se menor diversidade alfa nos doentes com maior atividade de doença. Doentes em remissão apresentam um microbioma de características aproximadas às da população saudável.

As diferenças no microbioma intestinal parecem também atenuar-se na população sob tratamento modificador de doença, apesar das alterações do microbioma variarem com o tipo de tratamento implementado. Por exemplo, a maior representação de *Prevotella* parece relacionar-se especificamente com o tratamento com IFN $\beta$ . Estes achados sugerem que a modificação do microbioma intestinal pode ser um dos mecanismos que justifica a eficácia destes fármacos no controlo da doença. No entanto, também as subpopulações de doentes, quando divididos por tipo de tratamento instituído, são demasiado pequenas para se poderem inferir conclusões concretas.

Outras medidas não farmacológicas, como a suplementação com vitamina D, probióticos ou, simplesmente, a modificação da dieta, parecem ser igualmente eficazes na manipulação do microbioma, promovendo um ambiente imunorregulador, descobrindo-se outras potenciais ferramentas adjuvantes não só para o tra-

tamento da EM já estabelecida, mas também com um possível papel na prevenção de doença.

### Recomendações para o futuro

O estudo do microbioma intestinal na esclerose múltipla é ainda recente. Apesar dos achados serem encorajadores, por favorecerem a existência de disbiose intestinal nos doentes com EM, permanece por estabelecer um padrão de disbiose característico da doença e uma relação de causalidade. Estudos de maior dimensão serão indispensáveis para, no futuro, se conseguir uma melhor caracterização da disbiose na EM e nas suas subpopulações, permitindo inferir conclusões mais seguras relativamente ao papel do microbioma intestinal na atividade da doença e a intervenção dos tratamentos no microbioma intestinal. Estudos longitudinais são também essenciais para perceber se as alterações encontradas se mantêm a longo prazo. Por fim, estudos que relacionem o microbioma intestinal com biomarcadores (moleculares, imagiológicos, etc.) de doença são necessários para uma melhor compreensão do potencial papel do microbioma na patofisiologia da EM. ■

#### Responsabilidades Éticas

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

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

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

#### Ethical Disclosures

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

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

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

#### References / Referências

1. Collaborators GBDMND. Global, regional, and national burden of motor neuron diseases 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17:1083-97. doi:10.1016/S1474-4422(18)30404-6
2. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2015;5:e00362. doi:10.1002/brb3.362
3. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83:278-86. doi:10.1212/WNL.0000000000000560
4. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur Neurol.* 2014;72:132-41. doi:10.1159/000360528
5. Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple sclerosis risk factors and pathogenesis. *Continuum.* 2019;25:596-610. doi:10.1212/

- con.0000000000000725
6. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2016;13:25. doi:10.1038/nrneurol.2016.187
  7. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010;9:599-612. doi:10.1016/S1474-4422(10)70086-7
  8. Waubant E, Lucas R, Mowry E, Graves J, Olsson T, Alfredsson L, et al. Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6:1905-22. doi:10.1002/acn3.50862
  9. Tremlett H, Bauer KC, Appel-Cresswell S, Finlay BB, Waubant E. The gut microbiome in human neurological disease: A review. *Ann Neurol*. 2017;81:369-82. doi:10.1002/ana.24901
  10. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol*. 2017;595:489-503. doi:10.1113/JP273106
  11. Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther*. 2016;158:52-62. doi:10.1016/j.pharmthera.2015.11.012
  12. Tap J, Mondot S, Levenez F, Pelletier E, Caron C, Furet JP, et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol*. 2009;11:2574-84. doi:10.1111/j.1462-2920.2009.01982.x
  13. Bauer KC, Huus KE, Finlay BB. Microbes and the mind: emerging hallmarks of the gut microbiota-brain axis. *Cell Microbiol*. 2016;18:632-44. doi:10.1111/cmi.12585
  14. Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, Mazmanian SK. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 (Suppl 1):4615-22. doi:10.1073/pnas.100082107
  15. Berer K, Mues M, Koutrolas M, Rasbi ZA, Boziki M, Johnsr C, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*. 2011;479:538-41. doi:10.1038/nature10554
  16. Swidsinski A, Dörfel Y, Loening-Baucke V, Gille C, Göktas Ö, Reibhauer A, et al. Reduced mass and diversity of the colonic microbiome in patients with multiple sclerosis and their improvement with ketogenic diet. *Front Microbiol*. 2017;8:1141-1. doi:10.3389/fmicb.2017.01141
  17. Kuczynski J, Lauber CL, Walters WA, Parfrey LW, Clemente JC, Gevers D, et al. Experimental and analytical tools for studying the human microbiome. *Nat Rev Genet*. 2011;13:47-58. doi:10.1038/nrg3129
  18. Chakravorty S, Helb D, Burday M, Connell N, Alland D. A detailed analysis of 16S ribosomal RNA gene segments for the diagnosis of pathogenic bacteria. *J Microbiol Methods*. 2007;69:330-9. doi:10.1016/j.mimet.2007.02.005
  19. Finotello F, Mastrorilli E, Di Camillo B. Measuring the diversity of the human microbiota with targeted next-generation sequencing. *Brief Bioinform*. 2016;19:679-92. doi:10.1093/bib/bbw119
  20. Miyake S, Kim S, Suda W, Oshima K, Nakamura M, Matsuo T, et al. Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVA and IV Clusters. *PLoS One*. 2015;10:e0137429-e0137429. doi:10.1371/journal.pone.0137429
  21. Cantarel BL, Waubant E, Chehoud C, Kuczynski J, DeSantis TZ, Warrington J, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis: possible influence of immunomodulators. *J Investig Med*. 2015;63:729-34. doi:10.1097/JIM.0000000000000192
  22. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, Li N, von Glehn F, Yan R, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun*. 2016;7:12015-15. doi:10.1038/ncomms12015
  23. Chen J, Chia N, Kalari KR, Yao JZ, Novotna M, Paz Soldan MM, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep*. 2016;6:28484-84. doi:10.1038/srep28484
  24. Tremlett H, Fadrosh DW, Faruqi AA, Zhu F, Hart J, Roalstad S, et al. Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: a case-control study. *Eur J Neurol*. 2016;23:1308-21. doi:10.1111/ene.13026
  25. Cosorich I, Dalla-Costa G, Sorini C, Ferrarese R, Messina MJ, Dolpady J, et al. High frequency of intestinal T(H)17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Sci Adv*. 2017;3:e1700492-e1700492. doi:10.1126/sciadv.1700492
  26. Cekanaviciute E, Yoo BB, Runia TF, Debelius JW, Singh S, Nelson CA, et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114:10713-18. doi:10.1073/pnas.1711235114
  27. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, Jia X, Xiao L, Xia Z, et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114:10719-24. doi:10.1073/pnas.1711233114
  28. Castillo-Álvarez F, Pérez-Matute P, Oteo JA, Marzo-Sola ME. Composición de la microbiota intestinal en pacientes con esclerosis múltiple. Influencia del tratamiento con interferón-1b. *Neurología*. 2018;S0213-4853:30158-0. doi:10.1016/j.nrl.2018.04.006
  29. Zeng Q, Gong J, Liu X, Chen C, Sun X, Li H, et al. Gut dysbiosis and lack of short chain fatty acids in a Chinese cohort of patients with multiple sclerosis. *Neurochem Int*. 2019;129:104468. doi:10.1016/j.neuint.2019.104468
  30. Cekanaviciute E, Pröbstel A-K, Thomann A, Runia TF, Casaccia P, Katz Sand I, et al. Multiple sclerosis-associated changes in the composition and immune functions of spore-forming bacteria. *mSystems*. 2018;3:e00083-00018. doi:10.1128/mSystems.00083-18
  31. Reynders T, Devolder L, Valles-Colomer M, Remoortel A, Joossens M, De Keyser J, et al. Gut microbiome variation is associated to MULTIPLE SCLEROSIS phenotypic subtypes: gut microbiome in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 (in press). doi:10.1002/acn3.51004
  32. Storm-Larsen C, Myhr KM, Farbu E, Midgard R, Nyquist K, Broch L, et al. Gut microbiota composition during a 12-week intervention with delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis - a pilot trial. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2019;5:2055217319888767-2055217319888767. doi:10.1177/2055217319888767
  33. Ventura RE, Izumi T, Battaglia T, Liu M, Perez-Perez GI, Herbert J, et al. Gut microbiome of treatment-naïve MS patients of different ethnicities early in disease course. *Sci Rep*. 2019;9:16396-96. doi:10.1038/s41598-019-52894-z
  34. Forbes JD, Van Domselaar G, Bernstein CN. The Gut Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Front Microbiol*. 2016;7:1081-81. doi:10.3389/fmicb.2016.01081
  35. Tremlett H, Fadrosh DW, Faruqi AA, Hart J, Roalstad S, Graves J, et al. Gut microbiota composition and relapse risk in pediatric MS: A pilot study. *J Neurol Sci*. 2016;363:153-7. doi:10.1016/j.jns.2016.02.042
  36. Manouchehrinia A, Westerlind H, Kingwell E, Zhu F, Caruthers R, Ramanujam R, et al. Age Related Multiple Sclerosis Severity Score: Disability ranked by age. *Mult Scler*. 2017;23:1938-46. doi:10.1177/1352458517690618
  37. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444-52.
  38. Tremlett H, Fadrosh DW, Faruqi AA, Hart J, Roalstad S, Graves J, et al. Associations between the gut microbiota and host immune markers in pediatric multiple sclerosis and controls. *BMC Neurol*. 2016;16:182. doi:10.1186/s12883-016-0703-3
  39. Rivière A, Selak M, Lantin D, Leroy F, De Vuyst L. Bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria: importance and strategies for their stimulation in the human gut. *Front*

- Microbiol. 2016;7:979. doi:10.3389/fmicb.2016.00979
40. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, Pedata M, Meli R, Calignano A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol.* 2011;17:1519-28. doi:10.3748/wjg.v17.i12.1519
  41. Prosbeg M, Bendtsen F, Vind I, Petersen AM, Gluud LL. The association between the gut microbiota and the inflammatory bowel disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Scan J Gastroenterol.* 2016;51:1407-15. doi:10.1080/00365521.2016.1216587
  42. Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Wang Y, Begum-Haque S, Dasgupta S, Kasper DL, et al. A polysaccharide from the human commensal *Bacteroides fragilis* protects against CNS demyelinating disease. *Mucosal Immunol.* 2010;3:487-95. doi:10.1038/mi.2010.29
  43. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:12204-9. doi:10.1073/pnas.0909122107
  44. Achiron A, Gurevich M, Friedman N, Kaminski N, Mandel M. Blood transcriptional signatures of multiple sclerosis: Unique gene expression of disease activity. *Ann Neurol.* 2004;55:410-17. doi:10.1002/ana.20008
  45. Salehipour Z, Haghmorad D, Sankian M, Rastin M, Nosratabadi R, Soltan Dallal MM, et al. *Bifidobacterium animalis* in combination with human origin of *Lactobacillus plantarum* ameliorate neuroinflammation in experimental model of multiple sclerosis by altering CD4+ T cell subset balance. *Biomed Pharmacother.* 2017;95:1535-48. doi:10.1016/j.biopha.2017.08.117
  46. Ezendam J, de Klerk A, Gremmer ER, van Loveren H. Effects of *Bifidobacterium animalis* administered during lactation on allergic and autoimmune responses in rodents. *Clin Exp Immunol.* 2008;154:424-31. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03788.x
  47. Medina M, Izquierdo E, Ennahar S, Sanz Y. Differential immunomodulatory properties of *Bifidobacterium* logum strains: relevance to probiotic selection and clinical applications. *Clin Exp Immunol.* 2007;150:531-8. doi:10.1111/j.1365-2249.2007.03522.x
  48. Henke MT, Kenny DJ, Cassilly CD, Vlamakis H, Xavier RJ, Clardy J. *Ruminococcus gnavus*, a member of the human gut microbiome associated with Crohn's disease, produces an inflammatory polysaccharide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116:12672-7. doi:10.1073/pnas.1904099116
  49. Katz Sand I, Zhu Y, Ntranos A, Clemente JC, Cekanaviciute E, Brandstadter R, et al. Disease-modifying therapies alter gut microbial composition in MS. *Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6:e517. doi:10.1212/wni.0000000000000517
  50. Tankou SK, Regev K, Healy BC, Tjon E, Laghi L, Cox LM, et al. A probiotic modulates the microbiome and immunity in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2018;83:1147-61. doi:10.1002/ana.25244
  51. Saresella M, Mendozzi L, Rossi V, Mazzali F, Piancone F, La-Rosa F, et al. Immunological and clinical effect of diet modulation of the gut microbiome in multiple sclerosis patients: a pilot study. *Front Immunol.* 2017;8:1391. doi:10.3389/fimmu.2017.01391
  52. Cignarella F, Cantoni C, Ghezzi L, Salter A, Dorsett Y, Chen L, et al. Intermittent fasting confers protection in CNS autoimmunity by altering the gut microbiota. *Cell Metab.* 2018;27:1222-1235.e1226. doi:10.1016/j.cmet.2018.05.006
  53. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486:222-7. doi:10.1038/nature11053
  54. Jeong A, Oleske DM, Holman J. Epidemiology of pediatric-onset multiple sclerosis: a systematic review of the literature. *J Child Neurol.* 2019;34:705-12. doi:10.1177/0883073819845827

## CASO CLÍNICO/CASE REPORT

## Lipomyeloschisis: A Rare Finding

## Lipomielosquise: Um Achado Raro

 Márcio Duarte <sup>1,\*</sup>,  Bruno Abreu <sup>1</sup>,  José Prado <sup>1</sup>,  Marcelo Silva <sup>1</sup>

1-WEBIMAGEM, São Paulo, Brasil

**Informações/Informations:**

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 3, julho-setembro 2020. Versão eletrônica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)  
*Case Report, published in Sinapse, Volume 20, Number 3, July-September 2020. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)*  
 © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.  
 © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

**Keywords:**

Child;  
 Lipoma;  
 Meningomyelocele;  
 Spinal Dysraphism.

**Palavras-chave:**

Criança;  
 Disrafismo Espinal;  
 Lipoma;  
 Meningomielocelo.

**\*Autor Correspondente /****Corresponding Author:**

Márcio Luís Duarte  
 WEBIMAGEM Telerradiologia  
 Avenida Marques de  
 São Vicente, 446,  
 São Paulo – São Paulo, Brazil  
[marcioluisduarte@gmail.com](mailto:marcioluisduarte@gmail.com)

**Recebido / Received:** 2020-02-05

**Aceite / Accepted:** 2020-05-28

**Publicado / Published:** 2020-10-09

**DOI:** <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/200010/2020>

**Abstract**

**Introduction:** Dysraphisms, especially involving caudal spine, are the most frequent congenital malformations of the spine and spinal cord. Lipomyeloschisis is a common subtype of closed spinal dysraphism with lipoma. On magnetic resonance imaging (MRI), the lesions are isointense with subcutaneous fat in all sequences – they give high signal on both T1- and T2-weighted images. Computed tomography with 3D reconstruction allows detailed evaluation of bones, vertebral anomalies and osseous hamartoma, and helps plan the surgery in conjunction with MRI findings. Neuroimaging can accurately depict both the lesion and the exact location within the spinal canal, so prompting the precise diagnosis, not clinically suspected, even in elderly patients. Neural tube defects are preventable to some extent by proper consumption of folic acid. The newer treatment modalities with stem cells though demonstrate some improvement.

**Case Report:** Two-year-old boy with spinal malformation from birth on neurological follow-up. At the physical examination, the patient had a normal neuropsychomotor evaluation. *Magnetic resonance imaging (MRI)* demonstrated the medullary cone extending to the vertebral body of L4 – tethered cord syndrome –, with thickening of the *filum terminale*, with a lipomatous structure on the posterior aspect of the spinal canal. This set of findings suggested the diagnosis of lipomyeloschisis.

**Conclusion:** We report a case of lipomyeloschisis, a neurological disease poorly reported, caused by problems in neurulation process of the neural tube, with variable severity, but with accurate diagnosis by magnetic resonance imaging.

**Resumo**

**Introdução:** Disrafismos, especialmente os que envolvem a coluna caudal, são as malformações congênitas mais frequentes da coluna vertebral e da medula espinhal. A lipomielosquise é um subtipo comum de disrafismo fechado da coluna vertebral com lipoma. Na ressonância magnética (RM), as lesões são isointensas com a gordura subcutânea em todas as seqüências – alto sinal nas imagens ponderadas em T1 e T2. A tomografia computadorizada com reconstrução em 3D permite uma avaliação detalhada dos ossos, anomalias vertebrais e hamartoma ósseo, além de ajudar a planejar a cirurgia em conjunto com os achados da RM. A neuroimagem pode detectar, com precisão, tanto a lesão quanto a localização exata no canal espinhal, de modo que o diagnóstico não clinicamente suspeitado é preciso, mesmo em pacien-

tes idosos. Os defeitos do tubo neural são evitáveis até certo ponto pelo consumo adequado de ácido fólico. As novas modalidades de tratamento com células-tronco demonstram algumas melhorias.

**Caso Clínico:** Menino de dois anos de idade com malformação medular desde o nascimento em acompanhamento neurológico. Ao exame físico apresenta exame neuropsicomotor normal. A RM demonstra cone medular estendendo-se até a altura do corpo vertebral de L4 – síndrome da medula presa –, com espessamento do *filum terminale*, apresentando-se ancorado a estrutura lipomatosa no aspecto posterior do canal espinal. O conjunto de achados sugere lipomielosquise.

**Conclusão:** Expomos um caso lipomielosquise, doença neurológica pouco relatada, causada por problemas na neurulação do tubo neural e de gravidade variável, porém de preciso diagnóstico pela ressonância magnética.

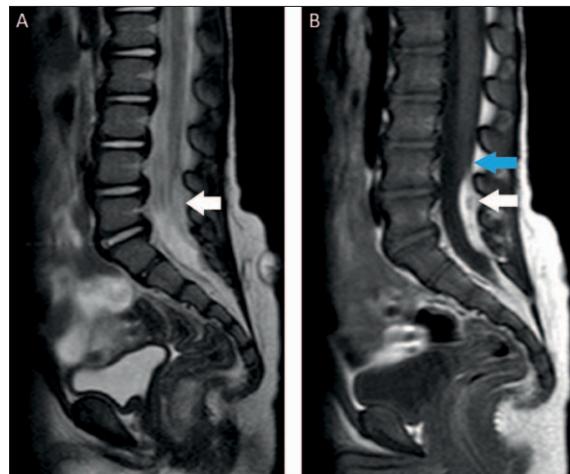
## Introduction

Neural tube defects (NTDs) are the result of disturbance in the neurulation process.<sup>1</sup> Neurulation, through a coordinated series of events, gives rise to the neural plate, neural folds and the neural tube, which eventually differentiates and develops into the future brain and spinal cord.<sup>1</sup> Most NTDs arise in anterior and posterior neuropores as they close last.<sup>1</sup>

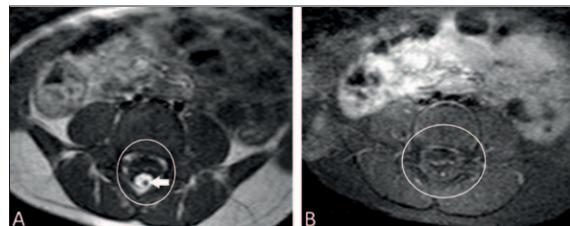
NTDs can be opened or closed depending upon exposed or closed neural tissue.<sup>1</sup> Open NTDs (ONTDs) are the result of primary neurulation and may involve any area of the central nervous system (CNS).<sup>1</sup> Closed NTDs are due to defects in secondary neurulation and are mostly confined to the spine.<sup>1</sup>

## Case Report

A two-year-old boy, born at 41 weeks of gestation by normal delivery and with no relevant pre or perinatal records, is under regular neurological follow-up, due to a post-natal diagnosis of a spinal malformation. His mother referred that the ultrasonographic tests performed during pregnancy were normal, denied trauma and the consumption of any drug during that period. At physical examination, no focal deficits were observed and neuropsychomotor evaluation was normal. A spine magnetic resonance imaging (MRI) was obtained, showing the medullary cone extending to the vertebral body of L4 – defining a tethered cord syndrome –, with thickening of the *filum terminale* (0.3 cm), with a lipomatous structure measuring 3.0 x 0.5 x 0.8 cm on the posterior aspect of the spinal canal. This set of findings suggested the diagnosis of lipomyeloschisis (Figs. 1 and 2).



**Figure 1.** Sagittal section MRI in T2 sequence in A and T1 sequence in B, both without contrast, demonstrating medullary cord extending up to a L4 vertebral body (blue arrow) – tethered cord – with a lipoma between the dura and the bony wall in the extradural space (white arrow).



**Figure 2.** Axial section MRI in T1 sequence without contrast in A and T1 FAT SAT sequence with contrast in B demonstrating a lipoma between the dura and the bony wall in the extradural space (white circle) without contrast enhancement and the intracanal lipoma (white arrow).

## Discussion

Dysraphisms, especially involving caudal spine, are the most frequent congenital malformations of the spine and spinal cord.<sup>2</sup> Lipomyeloschisis is a common subtype

of closed spinal dysraphism with lipoma.<sup>2-4</sup> Lipoma is a monophyllic mass originating from the mesoderm.<sup>2</sup> Embryologically, spinal lipomas result from early dysjunction between neuroectoderm and cutaneous ectoderm; the surrounding mesenchyme creeps between and adheres to the primitive ependyma, which induces it to transform into fat.<sup>2</sup>

The lipoma may extend upward into the spinal canal between the dura and the bony wall in the extradural space.<sup>3</sup> It may even enter the open central canal of the spinal cord and pass upward to form apparently isolated intradural lipoma at higher levels.<sup>3</sup> Aberrant tissues such as cartilage, striated muscle, neural cells, and bone may be present within the subcutaneous lipoma.<sup>3,5</sup>

Clinical presentation of these lesions is variable, depending upon size and location of the lipoma.<sup>2</sup> Paraparesis, sensory changes, urinary incontinence and pain are frequent presenting complaints.<sup>2</sup>

MRI is indispensable to characterize the type of dysraphism, cord and nerve root compression, presence of low-lying tethered cord, and dorsal dermal sinus—all of which could be the cause of symptom in this setting.<sup>3</sup> On MRI, the lesions are isointense with subcutaneous fat in all sequences – they give high signal on both T1- and T2-weighted images.<sup>2</sup>

The early diagnosis of this clinical condition is important since it requires surgical correction. And the sooner it is done, in a child's life, the less functional impact it can generate. Even if the child does not have, until now, neurological symptoms suggestive of low spinal dysfunction, this may happen over time. Therefore, a successful surgical correction, at an early stage of life, can obviate a significant number of future complications. ■

**Acknowledgements / Agradecimentos:** Our group would like to thank Mr. André Naves for his help with the images.

### 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. Dhulakhandi DB, Rohilla S, Rattan KN. Neural tube defects: review of experimental evidence on stem cell therapy and newer treatment options. *Fetal Diagn Ther.* 2010;28:72-8. doi: 10.1159/000318201
2. Manfredi M, Donati E, Magni E, Salih S, Orlandini A, Beltramello A. Spinal dysraphism in an elderly patient. *Neurol Sci.* 2001;22:405-7.
3. Rathi AA, Nagendra TR, Naidu RC, Gudipati AR. Lipomyelocoele with osseous dysraphic hamartoma: A rare case report. *Br J Neurosurg.* 2015;29:879-80. doi: 10.3109/02688697.2015.1054353
4. Naidich TP, McLone DG, Mutluer S. A new understanding of dorsal dysraphism with lipoma (lipomyeloschisis): radiologic evaluation and surgical correction. *AJR Am J Roentgenol.* 1983;140:1065-78.
5. Accogli A, Pavanello M, Accorsi P, De Marco P, Merello E, Pacetti M, et al. Spinal lipoma as a dysembryogenetic anomaly: Four unusual cases of ectopic iliac rib within the spinal lipoma. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016;106:530-5. doi: 10.1002/bdra.23489.

## CASO CLÍNICO/CASE REPORT

# Fourth Ventricle Cystic Choroid Plexus Papilloma: An Unusual Presentation

## Variante Quística do Papiloma do Plexo Coroídeo no Quarto Ventrículo: Uma Apresentação Invulgar

 Cristiano Antunes <sup>1,\*</sup>,  Renata Marques <sup>1</sup>,  Leandro Oliveira <sup>1</sup>,  Carlos Alegria <sup>1</sup>

1-Serviço de Neurocirurgia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

### Abstract

Choroid plexus papilloma (CpP) is a rare, mostly paediatric tumour. Despite occurring predominantly in intraventricular supratentorial compartment, in adults, CpP is mostly infratentorially (70% IV-ventricle). Usually, CpP is a solid tumour. Cystic forms are uncommon. CpP highly enhances with gadolinium in magnetic resonance imaging, even in the cystic form. Hydrocephalus is common in infratentorial CpP.

A 26-year-old healthy female progressively developed intracranial hypertension symptoms, cerebellar signs (ataxia, nystagmus) and right-side facial paresis. Head magnetic resonance imaging revealed hydrocephalus and a fourth ventricle cyst, with mass effect, without gadolinium enhancement. A craniotomy with cyst fenestration and a reddish mass resection were performed. Histology revealed a CpP. Patient gradually improved with complete symptom resolution.

We present a rare presentation of a rare tumour. Cystic lesions in posterior fossa are vast and we must consider CpP as a possible diagnosis. Treatment is surgical and requires complete tumour resection. Hydrocephalus might require shunting.

### Resumo

O papiloma do plexo coroídeo (CpP) é um tumor raro, maioritariamente pediátrico. Apesar de ocorrer predominantemente no compartimento intraventricular supratentorial, em adultos, o CpP é principalmente infratentorial (70% no IV ventrículo). Geralmente, o CpP é um tumor sólido. Apresentações císticas são incomuns. O CpP capta avidamente gadolínio na ressonância magnética, mesmo na forma cística. A hidrocefalia é comum no CpP infratentorial.

Uma mulher saudável de 26 anos desenvolveu progressivamente sintomas de hipertensão intracraniana, sinais cerebelosos (ataxia, nistagmo) e paresia facial do lado direito. A ressonância magnética craniana revelou hidrocefalia e uma lesão cística no quarto ventrículo, com efeito de massa, sem realce por gadolínio. Foi realizada uma craniotomia com fenestração do cisto e ressecção de uma massa avermelhada. A histologia revelou um CpP. O paciente melhorou gradualmente com a resolução completa dos sintomas.

Apresentamos uma apresentação rara de um tumor raro. As lesões císticas na fossa posterior são vastas e devemos considerar a CpP como um possível diagnóstico. O tratamento é cirúrgico e requer ressecção completa do tumor. Para a hidrocefalia pode ser necessária derivação de líquido.

### Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 3, julho-setembro 2020. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt) Case Report, published in Sinapse, Volume 20, Number 3, July-September 2020. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt) © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

### Keywords:

Cerebral Ventricle Neoplasms; Hydrocephalus; Papilloma, Choroid Plexus.

### Palavras-chave:

Hidrocefalia; Neoplasias do Ventrículo Cerebral; Papiloma do Plexo Coroídeo.

### \*Autor Correspondente /

**Corresponding Author:** Cristiano Martins Antunes Serviço de Neurocirurgia Hospital de Braga, Sete Fontes – São Victor 4710-243 Braga, Portugal [cristianoantunesneuroc@gmail.com](mailto:cristianoantunesneuroc@gmail.com)

**Recebido / Received:** 2020-06-20

**Aceite / Accepted:** 2020-08-26

**Publicado / Published:** 2020-10-09

**DOI:** <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/200031/2020>

## Introduction

As choroid plexus papilloma (CpP) are rare tumours counting for 0.5% -0.6% of all brain tumours. CpP are more frequent in the paediatric ages accounting for 1.5% to 6% of all Central Nervous tumours in this group - 70% of CpP occur before 2 years of age being more commonly found in the supratentorial compartment.<sup>1,2</sup> CpP are slightly more common in males (1,2:1).<sup>3</sup> In a 1979 review of 209 CpP, it was found that these are mainly intraventricular tumours being more common on lateral ventricles (78%), followed by fourth and third ventricles (16% and 5.7% respectively).<sup>4</sup> In adults, CpP are more common on the infratentorial compartment with 70% occurring in the fourth ventricle.<sup>2</sup> CpP are usually solid tumours macroscopically and on imaging – on head computed tomography (CT) scanning, CpP are a round or lobulated mass, isodense or hyperdense, with punctate calcification and strongly enhances with intravenous contrast.<sup>5</sup> Hydrocephalus is highly common, and many times dominates the clinical presentation. In magnetic resonance imaging (MRI) CpP are isointense to brain tissue on T1 weighted images (hyperintense areas suggest haemorrhage and/or necrosis) and avidly enhances after gadolinium administration.<sup>6</sup>

Pure cystic CpP are extremely rare and makes the diagnosis challenging, especially in adult patients.<sup>7-9</sup> Very few cases have been reported so far and differential diagnosis with morphological identical lesions on the same location is difficult.

A case of a young female with a cystic fourth ventricle CpP is presented and a review on the subject is performed.

## Case Report

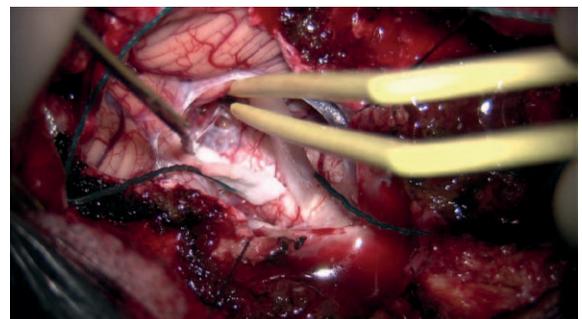
A 26-year-old female, without relevant past medical history, presented to the Emergency Department complaining of headache, gait imbalance, nausea and vomit, rotatory vertigo and phonophobia for a week. She reported a progressive symptom worsening. She was evaluated by Otorhinolaryngology which documented a left-side nystagmus, unstable Romberg test without dysmetria or ataxia. She was hospitalized with the diagnosis of labyrinthitis. Later, she worsened from headache (mostly in decubitus), nausea and vomiting and developed vertical nystagmus, diplopia, right side facial central paresis and a marked gait ataxia. Eye fundoscopic examination revealed bilateral papilledema.

Patient was studied with cranial CT which revealed tetraventricular ventriculomegaly, mainly pronounced on the fourth ventricle. Patient was then studied with a cranial magnetic resonance imaging (MRI) which revealed a tetraventricular hydrocephalus with transependymal transudation and a cystic formation on the fourth ventricle with mass effect over brainstem anteriorly and over cerebellar vermis posteriorly. After gadolinium administration, no abnormal enhancement was observed (**Fig. 1**).



**Figure 1.** T1 sequence, Sagittal cut MRI with gadolinium. Tetraventricular hydrocephalus. A cystic formation on fourth ventricle with mass effect over brainstem anteriorly and over cerebellar vermis posteriorly. No abnormal gadolinium enhancement.

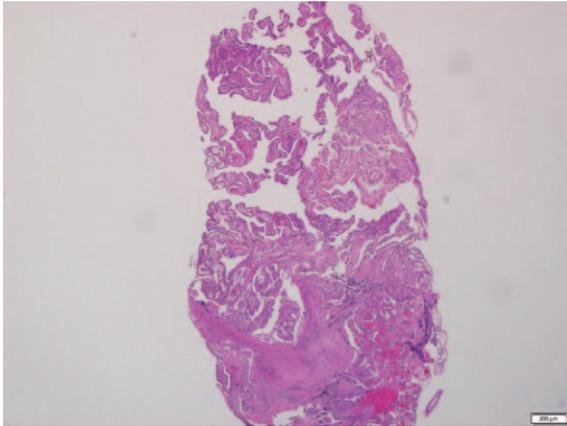
A suboccipital median craniotomy was performed after placing an external ventricular drainage (EVD) on the right-side Frazier's point (**Fig. 2**). A thick arachnoid membrane was found over Magendie foramen. After its



**Figure 2.** After cystic membrane fenestration, a reddish mass, distinct from choroid plexus, was completely resected.

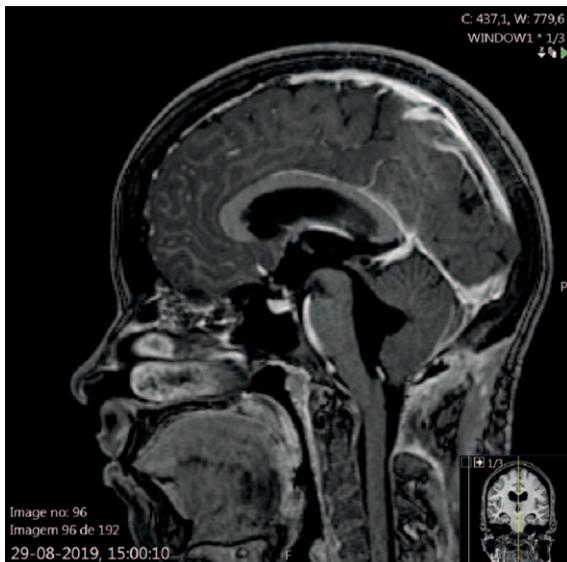
aperture, the cystic clear fluid (similar to cerebrospinal fluid) collection was evacuated and in the anterior surface of the lower vermis (uvula), a reddish mass, distinct from choroid plexus, was observed and completely removed (**Fig. 2**).

Histological examination revealed a World Health Organization grade I CpP (**Fig. 3**). Cytological cerebrospinal fluid evaluation was negative for neoplastic cells.



**Figure 3.** A papillary architectural pattern neoplasm constituted by eosinophilic columnar cells with round nuclei and granular chromatin. No mitotic figures were observed. These findings are compatible with a Grade I choroid plexus papilloma.

After surgery, EVD was kept closed and removed on fourth post-operative day. Patient immediately improved from headache, nausea and vomiting after surgery. Gradually, an improvement was observed on nys-



**Figure 4.** Post-operative MRI. Ventriculomegaly reduction. Decrease on fourth ventricle size and on compression over brainstem and cerebellar vermis.

tagmus, diplopia and on facial paresis over the next 3-4 days. She started rehabilitation with progressive resolution of the gait ataxia over the following weeks. Post operative MRI, performed 3 months after surgery, revealed a reduction on fourth ventricle size and on the compression over brainstem and cerebellar vermis (**Fig. 4**). Active hydrocephalus was resolved and, as in pre operative MRI, no gadolinium enhancement was observed. Patient continues under clinical and periodical imaging follow up. Nine months after surgery, patient remained asymptomatic.

## Discussion

Primary CpP are rare tumours and presents mainly in paediatric ages. Usually, these choroid plexus tumours are benign lesions but malignant rates have been reported in about 10% - 20%.<sup>10</sup> Choroid plexus tumours are classified according to World Health Organization (WHO) classification in choroid plexus papilloma (WHO grade I), atypical choroid plexus papilloma (WHO grade II), and choroid plexus carcinoma (WHO grade III).<sup>11</sup>

Posterior fossa is the most common location on adult patients, mostly intraventricularly but cerebellopontine lesions had been described.<sup>12</sup> Mean age reported for CpP diagnosis in fourth ventricle is 22.5 years<sup>13</sup> which is consistent with the reported case.

The clinical presentation is usually gradual. In supratentorial lesions, symptoms might be seizures, cognitive changes and focal motor deficit while in posterior fossa (as observed in the reported case), manifestations include headache, nystagmus, ataxia, dizziness, papilloedema with loss of vision, vomiting, and diplopia.<sup>14</sup> Similarly to colloid cysts, sudden death has been reported from ventricular blockage, particularly in third ventricle lesions.<sup>15</sup> Hydrocephalus is highly frequent and might result from a combination of several mechanisms – cerebrospinal fluid (CSF) overproduction, circulation blockage or impaired absorption.<sup>16</sup> In cystic CpP variant, CSF overproduction appears to be the main mechanism and acute hydrocephalus is less common.<sup>17</sup>

CT and MRI usually present a solid mass with intense contrast enhancement.<sup>18</sup> CpP with cystic presentation is very rare and other diagnostic possibilities shall be considered including malformative, infectious and neoplastic pathologies.<sup>19</sup> Considering malformative congenital pathologies, arachnoid/ependymal cysts might present as intraventricular lesions. Fourth ventricle entrapment

can occur after chronic shunting from lateral ventricles and after infections such as ventriculitis – neither was experienced by the reported patient. These cystic lesions do not enhance after contrast administration. Infectious conditions such as neurocysticercosis must be considered since opening this infectious cyst may lead to a severe chemical meningitis.<sup>8,19</sup> CpP, similarly to hemangioblastoma and pilocytic astrocytoma, may present a cyst with one (rarely more) mural nodules with contrast enhancement, however mural nodule absence with only capsular enhancement might be seen.<sup>7,9</sup> In the reported patient, no contrast enhancement was observed due to mural nodules absence nor capsular enhancement. This case report highlights that no contrast enhancement may occur in cystic CpP.

Macroscopically, CpP are digitiform friable reddish, high vascularized soft masses such as was observed during surgery (**Fig. 4**). Histologically, it characterizes by papillary ferns lined by a columnar epithelium. The visualization of nuclear atypia, mitotic figures and necrosis is suggestive of a more malignant form – atypical CpP or papillary carcinoma.<sup>11,20</sup>

CpP treatment is surgical and aims for a complete resection. Due to the risk of acute obstructive hydrocephalus, in some occasions an external ventricular drainage or shunting is required, even after complete resections. If clinical suspicion for neurocysticercosis is high, a craniotomy shall be employed to avoid cyst rupture.<sup>8</sup> In some cases, endoscopic surgery might allow a satisfactory resection in supratentorial lesions. It is important to excise all the enhancement portions of the tumour to avoid relapse. We advise EVD placement during the initial surgical stages in order to avoid herniation during dural opening or an acute hydrocephalus in the post operative period.

CpP presents a good long-term prognosis and complete surgical removal is usually curative. Patients require clinical and periodic MRI surveillance since tumour recurrence might occur. Despite infrequent, CSF metastases have been reported.<sup>21</sup> ■

#### 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

- Boyd MC, Steinbok P. Choroid plexus tumors: problems in diagnosis and management. *J Neurosurg.* 1987; 66:800-5.
- Ellenbogen RG, Winston KR, Kupsy WJ. Tumors of the choroid plexus in children. *Neurosurgery.* 1989; 25:327-35.
- Wolff JE, Sajedi M, Brant R, Coppes MJ, Egeler RM. Choroid plexus tumours. *Br J Cancer.* 2002; 87:1086-91.
- Laurence KM. The biology of choroid plexus papilloma in infancy and childhood. *Acta Neurochir.* 1979; 50:79-90.
- Girardot C, Boukoubza M, Lamoureux JP, Sichez JP, Capelle L, Zouaoui A, et al. Choroid plexus papillomas of the posterior fossa in adults: MR imaging and gadolinium enhancement. Report of four cases and review of the literature. *J Neuroradiol.* 1990; 17:303-8.
- Coates TL, Hinshaw DB, Peckman N, Thompson JR, Hasso AN, Holshouser BA, et al. Pediatric choroid plexus neoplasms: MR, CT, and pathologic correlation. *Radiology.* 1989; 173:81-8.
- Emami-Naeini P, Nejat F, El Khashab M. Cystic choroid plexus papilloma with multiple mural nodules in an infant. *Childs Nerv Syst.* 2008; 24:629-31.
- Tuchman A, Kalthorn SP, Mikolaenko I, Wisoff JH. Cystic choroid plexus papilloma in the cavum septum pellucidum. *J Neurosurg Pediatr.* 2009; 4:580-3.
- Garcia-Valtuille R, Abascal F, Garcia-Valtuille AI, Pinto JI, Cerezal L, Sanz F, et al. Adult choroid plexus papilloma of the posterior fossa mimicking a hemangioblastoma. Case report. *J Neurosurg.* 2000; 92:870-2.
- St Clair SK, Humphreys RP, Pillay PK, Hoffman HJ, Blaser SI, Becker LE. Current management of choroid plexus carcinoma in children. *Pediatr Neurosurg.* 1991; 17:225-33.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131:803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Li S, Savolaine ER. Imaging of atypical choroid plexus papillomas. *Clin Imaging.* 1996; 20:85-90.
- Sarkar C, Sharma MC, Gaikwad S, Sharma C, Singh VP. Choroid plexus papilloma: a clinicopathological study of 23 cases. *Surg Neurol.* 1999; 52:37-9.
- Gradin WC, Tylon C, Fruin AH. Choroid plexus papilloma of the third ventricle: case report and review of the literature. *Neurosurgery.* 1983; 12:217-20.
- Wegener R, Rummel J, Schmidt W. Plötzlicher unerwarteter Tod bei Plexuspapillom seltener Lokalisation. *Z Rechtsmed.* 1980; 84:145-7. doi: 10.1007/BF02114583.
- Pollack IF, Schor NF, Martinez AJ, Towbin R. Bobble-head doll syndrome and drop attacks in a child with a cystic choroid plexus papilloma of the third ventricle. Case report. *J Neurosurg.* 1995; 83:729-32.
- Miyagi Y, Natori Y, Suzuki SO, Iwaki T, Morioka T, Arimura K, et al. Purely cystic form of choroid plexus papilloma with

- acute hydrocephalus in an infant. Case report. *J Neurosurg.* 2006; 105:480-4.
18. Suh DY, Mapstone T. Pediatric supratentorial intraventricular tumors. *Neurosurg Focus.* 2001; 10:E4.
  19. Osborn AG, Preece MT. Intracranial cysts: radiologic-pathologic correlation and imaging approach. *Radiology.* 2006; 239:650-64.
  20. Sethi D, Arora R, Garg K, Tanwar P. Choroid plexus papilloma. *Asian J Neurosurg.* 2017; 12:139-41. doi: 10.4103/1793-5482.153501.
  21. McEvoy AW, Galloway M, Revesz T, Kitchen ND. Metastatic choroid plexus papilloma: a case report. *J Neurooncol.* 2002; 56:241-6.

## CASO CLÍNICO/CASE REPORT

# Síndrome de Brown-Séquard Associado a Herniação Medular

## Brown-Séquard Syndrome Associated with Spinal Cord Herniation

**Patricia Marques**<sup>1,\*</sup>, **Henrique Cabral**<sup>2</sup>, **João Páscoa-Pinheiro**<sup>2</sup>, **Armado Lopes**<sup>2</sup>, **Argemiro Geraldo**<sup>1</sup>

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

2-Serviço de Neurocirurgia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra Portugal

### Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 3, julho-setembro 2020. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)  
*Case Report, published in Sinapse, Volume 20, Number 3, July-September 2020. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)*  
 © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.  
 © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

### Palavras-chave:

Doenças da Medula Espinal;  
 Hérnia;  
 Síndrome de Brown-Séquard.

### Keywords:

Brown-Sequard Syndrome;  
 Hernia;  
 Spinal Cord Diseases.

### \*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Patricia Rodrigues Marques  
 Praceta Prof. Mota Pinto,  
 3000-075 Coimbra, Portugal  
[patricia.ror.marques@gmail.com](mailto:patricia.ror.marques@gmail.com)

**Recebido / Received:** 2020-05-22

**Aceite / Accepted:** 2020-09-24

**Publicado / Published:** 2020-10-09

**DOI:** <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/200024/2020>

### Resumo

A herniação medular é uma condição rara caracterizada pela herniação de um segmento da medula através de um defeito na dura-máter. Alguns casos têm sido descritos em associação com uma história prévia de cirurgia medular ou traumatismo, mas na maioria o mecanismo subjacente não é conhecido. A apresentação clínica mais comum é a síndrome de Brown-Séquard. Apesar de a imagem medular mostrando o deslocamento anterior da medula no segmento afetado ser muito característica, a interpretação errada dos achados não é infrequente levando a atrasos de anos no estabelecimento do diagnóstico. A correção cirúrgica do defeito dural tem-se mostrado eficaz na prevenção da progressão dos sintomas, resultando muitas vezes em melhoria. O conhecimento das características clínicas e imagiológicas mais típicas pode ajudar a reconhecer novos casos mais precocemente.

### Abstract

Spinal cord herniation is a rare condition characterized by herniation of a spinal cord segment through a dural defect. Some cases have been described in association with a previous history of spinal surgery or trauma, but in most cases the underlying mechanism is unclear. The most common clinical presentation is a Brown-Séquard syndrome. Although typical spinal cord imaging showing a ventral displacement of the thoracic segment is very characteristic, misinterpretation of the findings is not uncommon, leading to diagnostic delay of several years. Surgical repair of the dural defect has been shown to be effective in preventing symptoms progression, often resulting in improvement. Knowledge of the most typical clinical and imaging findings may help to recognize new cases earlier.

## Introdução

A herniação medular constitui uma causa rara de mielopatia progressiva. Caracteriza-se pelo deslocamento anterior da medula através de um defeito na dura-máter.<sup>1</sup> Afeta predominantemente indivíduos de meia-idade, em particular do sexo feminino, mas o mecanismo subjacente ao defeito dural não é conhecido.<sup>1,2</sup> O segmento torácico é o mais frequentemente envolvido. Clinicamente, a compressão das estruturas nervosas pode resultar em diversas apresentações, sendo a síndrome de Brown-Séquard a mais frequente, com agravamento indolente geralmente ao longo de anos.<sup>2</sup> Vários procedimentos cirúrgicos têm sido usados para o encerramento do defeito dural.<sup>3</sup> Mesmo doentes com sintomas prolongados beneficiaram do tratamento.<sup>2</sup> Neste artigo são descritos dois casos de herniação medular, que os autores confrontaram com a literatura disponível sobre o tema.

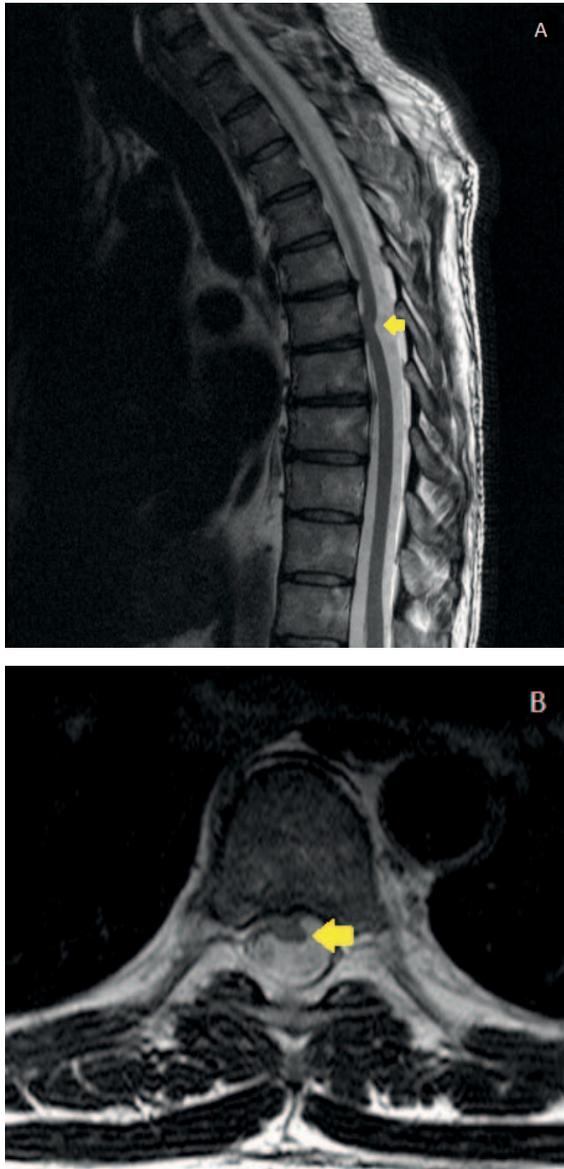
## Caso Clínico 1

Homem de 58 anos de idade, foi enviado à consulta de Neurologia por dificuldade na marcha com dois anos de evolução. Notava uma dificuldade progressivamente maior na deambulação e tinha a percepção de arrastar a perna direita. Nos últimos 6 meses referia também uma sensação de dormência em todo o hemicorpo esquerdo, abaixo do bordo costal. Quando surgiram os sintomas sensitivos foi realizada uma ressonância magnética (RM) dorsal que identificou uma pequena lesão epidural ântero-lateral direita em D6-D7, que foi atribuída a material discal extrusado com aderência tecal, condicionando uma discreta retração focal do cordão medular nesse nível (**Fig. 1**). O doente realizou fisioterapia, acupuntura e mesoterapia sem notar melhoria. Quando foi observado na consulta de Neurologia não tinha défice de força, mas apresentava uma discreta assimetria do volume muscular nos membros inferiores sugerindo ligeira atrofia no membro direito, e tónus ligeiramente espástico e apresentava também um nível sensitivo algíco esquerdo em D7-D8. Optou-se por vigiar a evolução do quadro em consulta verificando-se, passado um ano, que tinha havido agravamento dos défices neurológicos. O doente mantinha as alterações da sensibilidade algíca à esquerda, mas apresentava agora fraqueza muscular no membro inferior direito (grau 4), com maior expressão da atrofia muscular, hiperreflexia e reflexo cutâneo-plantar em extensão, e a sensibilidade vibratória estava ligeiramente diminuída face ao membro inferior



**Figura 1.** Imagem sagital de RM ponderada em T2 com evidência de deslocamento anterior focal da medula a nível D6-D7 (seta), obliterando o espaço subaracnoideu anteriormente.

contralateral (19 e 24 segundos, respetivamente). Nos meses anteriores tinha notado alguma irregularidade do trânsito intestinal, com períodos de obstipação, e referia perdas de urina cada vez mais frequentes. Quando foi questionado referia também queixas sugestivas de disfunção erétil. Foi então repetida a imagem medular por RM (**Fig.s 2A e 2B**), observando-se em D6-D7 o deslocamento ventral focal da medula em relação com herniação medular a esse nível, através de um defeito dural. O caso foi apresentado à equipa de Neurocirurgia, tendo sido proposta a correção cirúrgica da herniação medular e do defeito da dura-máter. Com o doente colocado em decúbito ventral e sob anestesia geral, foi realizada uma incisão cutânea e o afastamento das massas musculares bilateralmente expondo a coluna dorsal. Realizou-se uma laminectomia D5-D6-D7 permitindo a visualização do defeito dural. Procedeu-se à abertura longitudinal da membrana e sua suspensão lateral seguida da secção dos ligamentos dentados bilateralmente para acesso à medula herniada. Foi efectuada a secção das aderências durais com libertação medular. A medula foi reposicionada no canal. Colocou-se um substituto sintético para reforçar a dura internamente, que foi



**Figuras 2A e 2B.** Imagem sagital (A) e axial (B) de RM ponderada em T2, um ano após a primeira (Fig. 1), mostrando a herniação medular paramediana direita através de um defeito dural (setas amarelas).

encerrada com monofilamento 4 zeros, procedendo-se por fim ao encerramento dos tecidos moles e pele. Não ocorreram complicações relacionadas com a cirurgia. Cerca de 4 semanas após a intervenção o doente apresentava melhoria do défice de força no membro inferior (grau 4+) e das queixas esfinterianas urinárias e obstipação, mantendo estabilização do quadro neurológico nas avaliações subsequentes. Fez novamente RM dorsal 12 meses após a cirurgia, documentando a integridade da membrana dural, sem evidência de nova herniação ou compromisso medular (**Fig. 3**).



**Figura 3.** Imagem sagital de RM ponderada em T2 mostrando o reposicionamento da medula no canal vertebral, sem evidência de herniação, e com evidência de hipersinal focal em relação com área de mielomalácia sequelar (seta amarela).

### Caso Clínico 2

Mulher de 75 anos de idade, tinha antecedentes de hipertensão arterial e intervenção cirúrgica aos 65 anos de idade por um quadro medular, tendo sido submetida a uma laminectomia D4-D5 com remoção de um quisto aracnoideu. De acordo com a informação registrada no seu processo clínico, apresentava uma síndrome de Brown-Séquard não tendo beneficiado da cirurgia e mantendo agravamento progressivo ao longo dos anos, apesar dos tratamentos de fisioterapia. Aos 75 anos foi observada em consulta de Neurologia, referindo queixas de dormência no membro inferior direito e fraqueza no membro inferior esquerdo, com limitação da marcha, necessitando de uma canadiana. À observação apresentava um nível sensitivo álgico em D5-D6 à direita, e um défice de força muscular no membro inferior esquerdo (grau 4-), com marcada espasticidade, hiperreflexia e diminuição da sensibilidade vibratória a nível maleolar externo, tibial anterior e crista ilíaca (14

segundos). Nos últimos 5 anos queixava-se também de incontinência urinária. Foi solicitada uma RM dorso-lombar que revelou, a nível D4-D5, a presença de uma distorção focal anterior da medula com apagamento do espaço sub-aracnoideu pré-medular, em relação com herniação medular ventral (**Fig. 4**). Foi efetuada a comparação com uma RM que realizou 10 anos antes (**Fig. 5**), após a remoção do quisto aracnoideu, verificando-se que já nessa altura estavam presentes os achados identificados na RM mais recente. Foi proposta a correção cirúrgica da herniação medular. Com a doente em decúbito ventral e sob anestesia geral, foi efetuada uma abordagem posterior à coluna dorsal, começando pela incisão cutânea sobre a cicatriz cirúrgica prévia e afastamento das massas musculares bilateralmente para reabertura e ampliação da laminectomia D4-D5. Posteriormente procedeu-se à abertura longitudinal da dura e secção dos ligamentos dentados bilateralmente acedendo à medula herniada, que foi dissecada dos bordos do defeito dural e recolocada na posição normal dentro do canal vertebral, com um reforço ventral com uma esponja de gelatina para contrariar a herniação. Por fim foi colocado um substituto de dura intradural e encerrado o orifício com monofilamento 4 zeros, encerrando-se os tecidos moles e pele. Não ocorreram complicações,



**Figura 4.** Imagem sagital de RM ponderada em T2 mostrando, com sinais de laminectomia prévia (seta azul), e distorção anterior focal da medula em D4-D5, com apagamento do espaço subaracnoideu pré-medular (seta amarela).



**Figura 5.** Imagem sagital de RM ponderada em T2, realizada 10 anos antes da mostrada na Fig. 4, em que é perceptível o deslocamento da medula em relação com a herniação medular.

tendo sido notado um agravamento do défice motor do membro inferior esquerdo (grau 2) nos dias seguintes, mas na reavaliação após 3 meses tinha melhorado (grau 4), estando a marcha condicionada pela espasticidade ainda marcada, ainda com recurso a canadiana. Nessa altura a doente referia ausência de sintomas urinários. Aguardava repetição da imagem medular.

### Discussão

A herniação medular consiste na protusão de parte da medula através de um orifício na dura-máter.<sup>1</sup> A herniação lenta e progressiva de um segmento medular através desse orifício da membrana origina uma lesão com carácter progressivo que tende a ser tanto mais irreparável quanto maior o tempo de evolução sem tratamento apropriado.<sup>2</sup>

A primeira descrição da doença ocorreu há menos de meio século, tendo surgido desde então algumas dezenas de casos descritos, discutindo-se possíveis mecanismos subjacentes a esta patologia.<sup>4</sup> Apesar disso a etiologia da herniação medular ainda não é conhecida.<sup>1</sup> Algumas teorias apontam para uma erosão da dura-máter após um traumatismo ou uma intervenção cirúrgica vertebro-medular, ou uma lesão secundária a um tumor ou quistos aracnoideus, estes últimos frequentemente encontrados em associação com esta patologia.<sup>5</sup> A teoria mais aceite, contudo, é a de que se trata de um defeito dural congénito que afeta predominantemente os segmentos D3 a D7 atendendo à posição mais anterior da medula a esse nível, tornando-a mais suscetível a lesões decorrentes dos movimentos de flexão e extensão, de expansão da caixa torácica durante a respiração e dos batimentos cardíacos.<sup>5,6</sup> Essas lesões originam defeitos durais e a pressão negativa no espaço extradural propicia a protusão da medula através destes, contribuindo para a sua progressão e para o estrangulamento do segmento resultando em isquémia com disfunção dos tratos espinhais.<sup>2,6</sup>

Afeta maioritariamente mulheres de meia-idade.<sup>1,2</sup> A maioria dos casos tem uma apresentação semelhante, caracterizando-se por uma dificuldade progressiva na marcha, habitualmente em contexto de uma síndrome de Brown-Séquard.<sup>7</sup> Em cerca de 30%, contudo, pode ter uma apresentação distinta que inclui paraparésia ou monoparésia espástica, alterações esfinterianas, alterações da sensibilidade e dorsalgia.<sup>1,7</sup> Os casos em que ocorre deslocamento dorsal ou lateral da medula, embora raros, já foram descritos, podendo ter manifestações distintas.<sup>2</sup>

A RM medular é o exame de escolha para o diagnóstico.<sup>2</sup> Este exame mostra o deslocamento ventral da medula torácica dentro do canal vertebral, apagando o espaço subaracnoideu anteriormente e conferindo ao cordão medular a forma de um “C” com abertura posterior nos cortes sagitais. A associação com um quisto aracnoideu é, como dito, um achado frequente.<sup>4</sup> Com a familiarização com os principais aspetos identificados na RM, alguns casos de herniação medular previamente confundidos com outros diagnósticos têm sido revistos possibilitando uma orientação mais apropriada.<sup>2</sup>

O tratamento cirúrgico é atualmente a abordagem de eleição sendo superior a outros tratamentos.<sup>7</sup> A estratégia usada deve ser individualizada para cada doente,

tendo como objetivo a redução do volume herniado de modo a que a medula readquira a sua posição normal, e a correção do defeito dural para evitar a recidiva e o agravamento dos sintomas.<sup>3,8</sup> A cirurgia associa-se a melhoria clínica na maioria dos casos, em particular das alterações motoras.<sup>2</sup> O atraso no diagnóstico afeta negativamente o prognóstico, embora mesmo situações com evolução muito prolongada pareçam ter benefício com a cirurgia.<sup>2</sup> Há que ter em conta contudo que, embora existam poucos relatos de complicações cirúrgicas no tratamento da herniação medular, nalguns casos foram descritos infeção, desenvolvimento de fístulas de líquido cerebrospinal, cifose e agravamento dos défices neurológicos.<sup>2,7</sup> Já a recorrência após o procedimento cirúrgico bem-sucedido parece ser extremamente rara.<sup>2</sup>

Foram apresentados dois casos de doentes de meia-idade, que apresentavam um quadro mielopático progressivo com compromisso da marcha. No segundo caso os sintomas tinham começado 10 anos antes e foram atribuídos a um quisto aracnoideu que foi removido cirurgicamente, sem melhoria clínica. Como visto, alguns casos de herniação medular associam-se à presença de quistos aracnoideus e uma das teorias propostas para o aparecimento do orifício dural é uma lesão secundária à presença destes quistos. No outro caso não se identificou nenhum possível fator etiológico, considerando-se por isso de etiologia idiopática. Em ambos, foi inicialmente assumido um diagnóstico diferente, antes de ser considerada a hipótese da herniação medular, apesar de a clínica típica (síndrome de Brown-Séquard) e a imagem característica (deslocamento anterior da medula torácica), estarem presentes desde o início. O diagnóstico do primeiro caso antecedeu o segundo em um ano, e na opinião dos autores foi fundamental para ser considerada esta hipótese, sugerindo que este diagnóstico deva ser explorado em todos os casos de mielopatia progressiva sem etiologia.

O tratamento escolhido consistiu na correção cirúrgica do defeito dural. Previamente, já tinham sido tentados outros tratamentos, sem melhoria, incluindo fisioterapia e acupuntura. Nos dois casos foi realizada uma abordagem dorsal, tendo sido efetuada uma laminectomia seguida de dissecação das aderências da medula aos bordos da dura-máter permitindo o seu reposicionamento dentro do canal vertebral. A dura foi reforçada internamente com um substituto sintético e foi encerrada usando um fio monofilamentar. Este pro-

cedimento tem sido o mais popularizado no tratamento de herniações medulares, atendendo a que a maioria dos casos têm uma apresentação semelhante e resulta nas mesmas alterações da conformação da medula, favorecendo esta abordagem.<sup>2</sup> Não foram registadas complicações da cirurgia. No segundo caso verificou-se um agravamento do défice motor logo após a intervenção, que era expectável após a manipulação da medula e que resolveu nas semanas seguintes. Os dois doentes obtiveram melhoria da fraqueza muscular e das queixas de retenção urinária, apresentando menor benefício do ponto de vista das queixas sensitivas, o que está de acordo com os resultados encontrados na literatura.<sup>2</sup> No primeiro caso parece ter ocorrido uma melhoria mais significativa, o que poderá estar associado ao facto de se tratar de um doente mais jovem, bem como ao menor tempo de evolução dos sintomas e menor espasticidade pré-cirurgia.

## Conclusão

A herniação medular é uma causa rara de mielopatia progressiva potencialmente tratável. Os achados clínicos e imagiológicos, embora muito característicos na maioria dos casos, são por vezes interpretados erradamente levando a atrasos significativos no diagnóstico. Apesar disso, a revisão da literatura, assim como os dois casos apresentados, mostra que mesmo quadros com muito tempo de evolução podem beneficiar com tratamento apropriado, tendo sido privilegiada a abordagem cirúrgica nestes doentes. O reconhecimento precoce associa-se a melhores resultados, com impacto muito importante na qualidade de vida. ■

## 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. Summers JC, Balasubramani YV, Chan PC, Rosenfeld JV. Idiopathic spinal cord herniation: Clinical review and report of three cases. *Asian J Neurosurg.* 2013;8:97-105. doi:10.4103/1793-5482.116386
2. Vieira HM, Amaral R, Marchi L, Pokorny G, Marcelino F, Rosa F, et al. Atypical idiopathic spine cord herniation (ISCH) — case report. *Arq Bras Neurocir* 2018;37:123–7. doi:10.1055/s-0038-1655745.
3. Corredor JA, Härtl R. Surgical Treatment of Thoracic Spinal Cord Herniation. *Clin Spine Surg.* 2016;29:415-8. doi: 10.1097/BSD.0000000000000387.
4. Berg-Johnsen J, Ilstad E, Kolstad F, Züchner M, Sundseth J. Idiopathic ventral spinal cord herniation: an increasingly recognized cause of thoracic myelopathy. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2014;6:85-91. doi:10.4137/JCNSD.S16180
5. De Souza RB, De Aguiar GB, Daniel JW, Veiga JC. The pathophysiology, classification, treatment, and prognosis of a spontaneous thoracic spinal cord herniation: A case study with literature review. *Surg Neurol Int.* 2014;5:S564-6.
6. Szucs A, Horváth A, Várallyay P, Turányi E, Osztie E, Szabó G, et al. Spinal Cord Herniation: Why Anterior Thoracic? *J Neurol Neurosci.* 2015; S1. doi: 10.21767/2171-6625.S10012
7. Haber MD, Nguyen DD, Li S. Differentiation of idiopathic spinal cord herniation from CSF-isointense intraspinal extramedullary lesions displacing the cord. *Radiographics.* 2014;34:319-29. doi: 10.1148/rg.342125136.

## IMAGEM EM NEUROLOGIA/IMAGE IN NEUROLOGY

## Reflexo Tricipital Invertido

## Inverted Triceps Reflex

**Daniel Ferreira**<sup>1,2</sup>, **Bárbara Martins**<sup>1,2</sup>, **João Pedro Filipe**<sup>3</sup>, **Rui Araújo**<sup>1,2,\*</sup>

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

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

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

**Informações/Informations:**

Imagem em Neurologia, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 3, julho-setembro 2020. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)  
Image in Neurology, published in Sinapse, Volume 20, Number 3, July-September 2020. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

**Keywords:**

Neurologic Examination; Magnetic Resonance Imaging; Reflex; Abnormal.

**Palavras-chave:**

Exame Neurológico; Reflexo Anormal; Ressonância Magnética.

**\*Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Rui Araújo  
Centro Hospitalar e  
Universitário de São João  
Alameda Prof. Hernâni  
Monteiro,  
4200-319, Porto, Portugal  
[rmma22@gmail.com](mailto:rmma22@gmail.com)

**Recebido / Received:** 2020-07-28

**Aceite / Accepted:** 2020-09-16

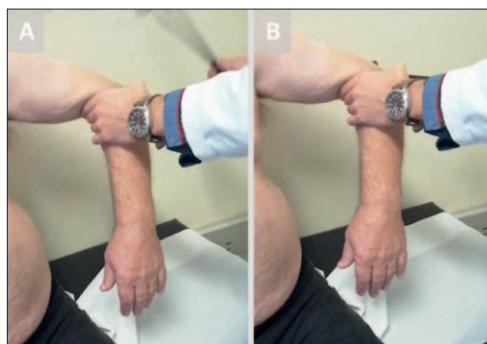
**Publicado / Published:** 2020-10-09

**DOI:** <https://doi.org/10.46531/sinapse/IN/200037/2020>

**Caso**

Trata-se de um doente do género masculino de 72 anos referenciado a consulta de Neurologia por quadro progressivo de quedas e alterações da marcha com 6 meses de evolução. Apresentava como antecedentes médicos hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo 2, encontrando-se medicado com indapamida 1,5 mg, carvedilol 25 mg, sitagliptina 50 mg e metformina 850 mg. O doente referia fraqueza muscular progressiva a nível dos membros inferiores associada a dor cervical com irradiação para os membros superiores bilateralmente. O exame neurológico revelava força muscular globalmente diminuída (grau 4 BMRC), sensivelmente simétrica, com fraqueza mais acentuada a nível da extensão do antebraço esquerdo. A sensibilidade algica encontrava-se diminuída a nível da região posterior do antebraço esquerdo e dorso da mão esquerda. Os reflexos miotáticos encontravam-se globalmente aumentados e o reflexo masseterino era normal. Apresentava um reflexo tricipital invertido à esquerda – i.e., quando se pesquisava o reflexo tricipital verificava-se flexão do antebraço, ao invés de extensão. (**Fig.1, Vídeo**) Apresentava também espasticidade nos quatro membros. A ressonância magnética cervical confirmou a suspeita de mielopatia espondilótica cervical, com hipersinal medular cervical a nível de C4-C5 e C5-C6 assim como compressão da raiz C7 esquerda (**Fig. 2**). O doente foi referenciado a consulta de Neurocirurgia.

O reflexo tricipital invertido é um sinal de



**Figura 1.** Reflexo tricipital invertido.

Flexão paradoxal do antebraço após percussão do tendão tricipital.



**Vídeo.** Exame neurológico

Hiperreflexia bilateral dos membros superiores com reflexo tricipital esquerdo invertido.



**Figura 2.** Ressonância magnética cervical.

Corte sagital (A) e axial (B) T2 demonstram espondilose cervical com hipersinal medular em C4-C5 e C5-C6 associado a compressão da raiz esquerda do nervo C7.

grande valor semiológico. É altamente localizador, combinando sinais de primeiro neurónio (hiperreflexia miotática generalizada) e segundo neurónio (diminuição ou ausência de reflexo tricipital). Este sinal encontra-se habitualmente no contexto de mielopatia espondilótica cervical com radiculopatia. Após estimulação do tendão do músculo tricipital, ocorre estimulação de arcos reflexos superiores ao miótomo C7, observando-se flexão do antebraço. Os manuais de semiologia neurológica fazem referência aos reflexos invertidos,<sup>1,2</sup> mas o seu registo em vídeo é muito raro.<sup>3</sup> Pretendemos, com este artigo, alertar os neurologistas para este fenómeno semiológico de grande relevância para a prática clínica. ■

**Agradecimentos / Acknowledgements:** RA agradece ao Professor Doutor Luís Cunha e ao Professor Doutor João Lemos as reuniões de quarta-feira à tarde do serviço de Neurologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra em que, como interno, ouviu pela primeira vez falar do reflexo tricipital invertido, algures entre 2013 e 2017. Esse conhecimento foi já transmitido a uma nova geração de futuros neurologistas que encabeçam a lista de autores.

#### 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. Campbell WW, Barohn RJ. DeJong's The Neurologic Examination. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020
2. Babinski J. Inversion du reflexe du radius. Bull Mem Soc Med Hopitaux Paris. 1910; 30:185-6.
3. Freiha J, Shatila MM, Tarabine K, Riachi N, Kikano R, Ah-dab R. Absent triceps reflex with forearm flexion: a new form of inverted reflex. Neurology. 2020;95:314-5. doi: 10.1212/WNL.0000000000010182.

# 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](http://www.icmje.org)) e do *Committee on Publication Ethics (COPE)* (<http://publicationethics.org/resources/guidelines>). Nos casos adequados, os autores devem demonstrar que a investigação foi aprovada pela comissão de ética das instituições envolvidas e que as recomendações foram seguidas. Esta informação deve constar no texto do artigo. Qualquer suspeita de má conduta será investigada e denunciada. Não se devem apresentar imagens, nomes, números de processos clínicos ou outros elementos que permitam a identificação dos participantes no estudo. Os estudos que envolvam experiências em animais devem ser conduzidos em conformidade com as *guidelines* definidas no "Guide for the care and use of laboratory animals" dos National Institutes of Health. Todos os estudos em animais deverão igualmente obedecer às *guidelines* ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*). Os autores deverão ainda consultar a legislação vigente a nível nacional que regula este tipo de estudos (Decreto Lei n.º 113/2013 de 7/08/2013, e eventuais actualizações posteriores). Deve ser claramente explicitado no manuscrito que as normas acima referidas foram seguidas.

### Privacidade e Consentimento Informado

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

### Permissões

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

### Conflito de Interesse e Fontes de Financiamento

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

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

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

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

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

### Resultados de ensaios clínicos

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

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

### Registo de ensaios clínicos

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

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

## Disponibilização dos dados

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

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

Sugere-se formulações para a referida declaração:

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

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

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

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

## Submissão dos Trabalhos

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

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

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

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

## Submissão do Manuscrito

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

## Contacto

Em caso de dúvidas durante a submissão, contacte: [sinapse.spn@gmail.com](mailto:sinapse.spn@gmail.com)

## Preparação do Manuscrito

### Uso de programa de processamento de texto

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

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

### Tipologia dos Artigos

A SINAPSE aceita artigos das seguintes tipologias:

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

- Estudos de Caso/Casos Clínicos;
- Imagens em Neurologia;
- Editoriais, que são escritos a convite do Editor-Chefe e consistem em comentários sobre artigos publicados na revista ou sobre temas de relevância particular;
- Cartas ao Editor, que consistem em opiniões concisas sobre artigos recentemente publicados na SINAPSE;
- Perspectivas;
- Guidelines*;

Na secção de submissão:

### I. Título

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

### II. Autores e afiliações

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

### III. Financiamento

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

### IV. Autor Correspondente

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

### V. Resumo e Keywords

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

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

### VI. Resumo Estruturado

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

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

## Prémios e Apresentações prévias

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

## Texto

### Artigos Originais

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

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

Seguir as *guidelines* EQUATOR

Article structure

### Introduction

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

### Material and methods

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

### Results

*Results should be clear and concise.*

**Discussion**

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

**Conclusion**

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

**Artigos de Revisão Narrativa**

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

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

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

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

**Revisões Sistemáticas e Meta-Análises**

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

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

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

**Caso Clínico**

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

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

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

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

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

**Editoriais**

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

**Cartas ao Editor**

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

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

**Imagens em Neurologia**

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

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

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

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

**Perspectiva**

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

**Guidelines**

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

**Referências****1. Citação no texto**

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

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

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

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

Article type	Abstract	Keywords	Main text structure	Max. words	Tables/figures	References
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](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)). Liste todos os autores se houver seis ou menos. *Et al* deve ser adicionado se houver mais de seis autores. Título do artigo, nome da revista, ano, volume e páginas.

## III. Estilo de referência

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

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

**Exemplos:**

Referência de artigo:

1.

- Com menos de 6 autores

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

- Com mais de 6 autores

Zesiewicz T, Salemi JL, Perlman S, Sullivan KL, Shaw JD, Huang Y, et al. Double-blind, randomized and controlled trial of EPI-743 in Friedreich's ataxia. *Neurodegener Dis Manag*. 2018;8:233-242. doi: 10.2217/nmt-2018-0013.

Referência de livro:

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

Referência de capítulo de livro:

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

Referências Web:

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

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

## Notas de Rodapé

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

## Agradecimentos (facultativo)

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

## Abreviaturas

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

## Unidades de Medida

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

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

#### Nomes de Medicamentos e Dispositivos Médicos

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

#### Nomes de Genes, Símbolos e Números de Acesso

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

#### Tabelas e Figuras

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

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

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

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

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

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

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

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

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

As ilustrações coloridas são reproduzidas gratuitamente.

Princípios gerais:

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

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

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

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

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

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

Material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

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

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

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

#### Ficheiros Multimédia

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

#### Anexos/ Apêndices

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

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

#### Estilo

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

Última revisão | 1 Junho 2019

## Políticas Editoriais

### Objetivo e Âmbito

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

A SINAPSE é órgão oficial das seguintes organizações científicas:

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

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

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

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

### Liberdade Editorial

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

### Visão Geral

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

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

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

### Orientação para Apresentação de Estudos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Papel do Autor Correspondente

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

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

#### Consentimento dos Doentes

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

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

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

#### Submissão e Publicação Duplicadas

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

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

#### Política de Plágio

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

#### Publicação Fast-Track

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

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

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

#### Revisão por Pares

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

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

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

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

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

As cartas ao Editor ou os Editoriais serão avaliadas pelo Conselho Editorial, mas também poderão ser solicitadas revisões externas.

Na avaliação, os manuscritos podem ser:

- A) Aceite sem alterações
- B) Aceite, mas dependendo de pequenas revisões
- C) Reavaliar após grandes alterações
- D) Rejeitado

Após a receção do manuscrito, se estiver de acordo com as instruções aos autores e cumprir a política editorial, o Editor-Chefe ou Editor Associado por este incumbido de fazer a gestão do processo de revisão enviam o manuscrito para pelo menos dois revisores.

Dentro de 15 dias, o revisor deve responder ao Editor-Chefe ou Editor Associado, indicando os seus comentários sobre o manuscrito sujeito a revisão e sugestão de aceitação, revisão ou rejeição do trabalho. Dentro de 10 dias, o Editor-Chefe tomará uma decisão que poderá ser: aceitar o manuscrito sem modificações; enviar os comentários dos revisores aos autores de acordo com o estabelecido, para que estes possam rever o artigo; rejeição.

Quando são propostas alterações ao texto inicial os autores têm 15 dias (período que pode ser estendido a pedido dos autores) para apresentar uma nova versão revista do manuscrito, incorporando os comentários editoriais e dos revisores. Têm de responder a todas as perguntas e enviar também uma versão revista do manuscrito, com as emendas inseridas destacadas com uma cor diferente.

O Editor-Chefe tem 10 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar a nova versão, ou encaminhá-la para uma nova apreciação por um ou mais revisores.

Qualquer decisão do Editor-Chefe será sempre comunicada ao Autor Correspondente.

Apesar de os editores e revisores desenvolverem esforços para assegurarem a qualidade técnica e científica dos manuscritos, a responsabilidade final do conteúdo (nomeadamente o rigor e a precisão das observações, assim como as opiniões expressas) é da exclusiva responsabilidade dos autores.

#### Custos de Publicação

Não haverá custos de publicação (não tem taxas de submissão nem de publicação das imagens a cores, que poderão ser publicadas a preto e branco na versão impressa da revista e a cores na versão eletrónica).

#### Provas Tipográficas

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

O não respeito pelo prazo proposto desobriga a SINAPSE de aceitar

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

#### **Erratas**

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

#### **Retratações**

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

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

#### **Patrocínios**

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

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

Última revisão: Junho 2019





**Órgão oficial de:**

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

Versão electrónica: [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)

**Âmbito e Objetivos / Normas de Publicação**

**Aims and Scope / Editorial Policy**  
em [www.sinapse.pt/normas-de-publicacao](http://www.sinapse.pt/normas-de-publicacao)

Indexada nas bases bibliográficas:

**EMBASE / Excerpta Medica Database (Elsevier)**  
**EMBASE.com (Elsevier)**  
**SCOPUS (Elsevier)**  
**[www.indexrmp.com](http://www.indexrmp.com)**