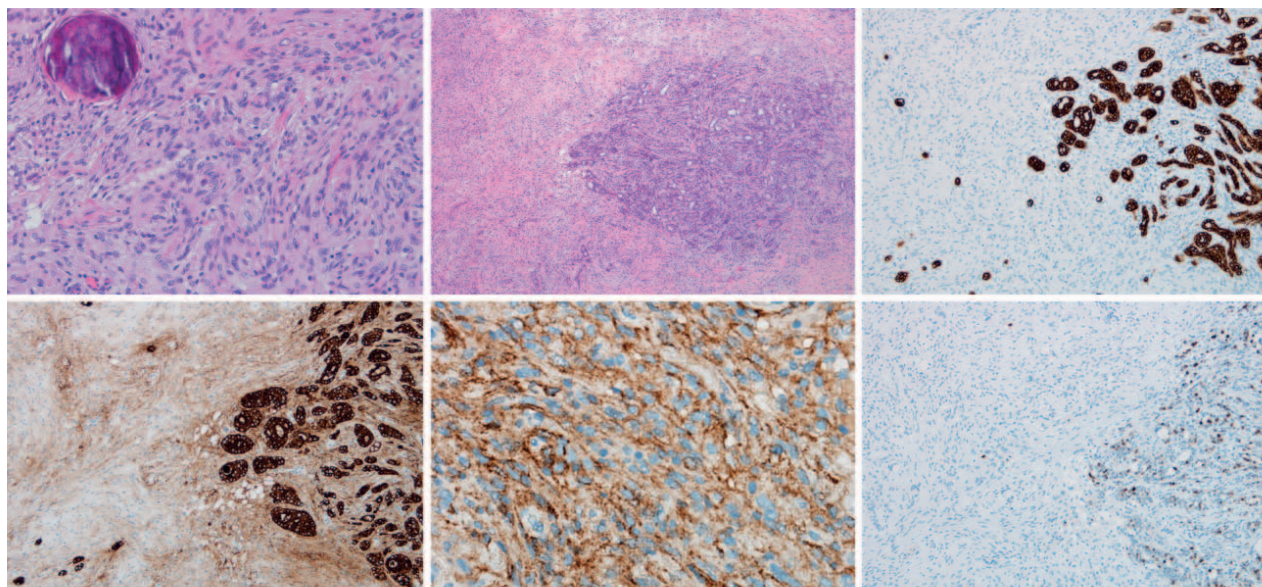


# Sinapse®

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

ISSN: 1645-281X · E-ISSN: 2184-4240



## Artigos Originais/Original Articles

Cuidar da Epilepsia na Idade Pediátrica em Cabo Verde

## Casos Clínicos/Case Reports

Tumor-to-Tumor Metastasis: Breast Carcinoma Metastasis to Meningioma.

Demyelinating Disorder of the Central Nervous System Mediated by Anti-MOG Antibodies: Expanding the Spectrum in Early Childhood

Paraplegia Súbita na Oclusão da Aorta Abdominal

Simultaneous Diagnosis of Ocular Myasthenia Gravis and Graves' Disease in an Adolescent Female: The Need for Thyroid Evaluation in Myasthenia Gravis

## Artigos de Revisão/Review Articles

Canábis Medicinal na Neurologia Clínica: Uma Nuvem de Incertezas



# Sumário/Table of Contents

## Editorial

- 79 **Uma nova SINAPSE**  
Manuel Correia, João Massano

## Artigos Originais/Original Articles

- 81 **Cuidar da Epilepsia na Idade Pediátrica em Cabo Verde**  
*Taking Care of Epilepsy in Pediatric Age in Cape Verde*  
Albertina Lima, Ana Isabel Dias, Antónia Fortes, Rita Lopes da Silva, Teresa Temudo

## Casos Clínicos/Case Reports

- 87 **Metástase de Tumor-em-Tumor: Metástase de Carcinoma da Mama em Meningioma.**  
*Tumor-to-Tumor Metastasis: Breast Carcinoma Metastasis to Meningioma.*  
Sara da Mata, J. Passos, M. Mafra
- 91 **Doença Desmielinizante do Sistema Nervoso Central Mediada por Anticorpos Anti-MOG: Expandindo o Espectro na Infância**  
*Demyelinating Disorder of the Central Nervous System Mediated by Anti-MOG Antibodies: Expanding the Spectrum in Early Childhood*  
Vidal M, Costa C, Zarcos MM, Carvalho S, Arriaga C, Palavra F
- 95 **Paraplegia Súbita na Oclusão da Aorta Abdominal**  
*Sudden Paraplegia in Abdominal Aortic Occlusion*  
Alexandra Silva, Rita Machado, Joana Silva, Fernando Silva, Fradique Moreira
- 99 **Diagnóstico Simultâneo de Miastenia Gravis Ocular e Doença de Graves numa Adolescente: A Necessidade de Avaliação da Função Tiroideia na Miastenia Gravis**  
*Simultaneous Diagnosis of Ocular Myasthenia Gravis and Graves' Disease in an Adolescent Female: The Need for Thyroid Evaluation in Myasthenia Gravis*  
Daniela Dias, Ana Rita Carvalho, Joana Lima Ferreira, Inês Melo, Filipe Palavra, Alice Mirante

## Artigos de Revisão/Review Articles

- 104 **Canábis Medicinal na Neurologia Clínica: Uma Nuvem de Incertezas**  
*Medicinal Cannabis in Clinical Neurology: A Cloud of Uncertainty*  
Diogo Reis Carneiro, Ana S Morgadinho

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

**Órgão oficial/Affiliations:**

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

**Director/Director:**

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

**Editor-Chefe/Editor-in-Chief:**

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

**Editores Associados/Associate Editors:**

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

**Conselho Editorial/Editorial Board:**

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

**Consultora de Estatística/Statistical Consultant:**

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

**Editor Técnico/Technical Editor:**

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

**Secretariado/Secretariat:**

Ana Catarina Lopes

**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 eletrónica/Electronic version:**

www.sinapse.pt

**Indexação/Indexing-Abstracting:**

EMBASE – Elsevier  
 SCOPUS – Elsevier  
 IndexRMP

**Contactos/Editorial Contacts:**

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

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

**Design/Publishing:**

Next Color, Porto

**Imagem de capa:** Imagens retiradas do artigo “Metástase de Tumor-em-Tumor: Metástase de Carcinoma da Mama em Meningioma.”

**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](http://www.publicationethics.org)  
 This journal subscribes to the principles and guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE) [www.publicationethics.org](http://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

Manuel Correia<sup>1,2\*</sup>, João Massano<sup>3,4</sup>

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

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

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

4-Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

## Uma nova SINAPSE

Este é um Editorial especial, que escrevemos com muito prazer, acedendo ao gentil convite da Editora-Chefe da SINAPSE, Professora Catarina Oliveira – a quem começamos por agradecer por tudo o que tem feito na liderança da revista oficial da Sociedade Portuguesa de Neurologia. Tem sido muito gratificante para nós observar o trajeto que a SINAPSE fez nestes últimos anos. Soubemos modernizar-se, transformar-se, repensar-se e reorganizar-se. Está mais preparada para o futuro e para acolher os artigos de grande qualidade que os seus autores generosamente partilham com o corpo editorial, os revisores e os leitores da revista.

A SINAPSE é o Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Neurologia, e também de outras sociedades e grupos de estudos da área das neurociências - Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências, Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla, Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral, Liga Portuguesa Contra a Epilepsia, Sociedade Portuguesa de Cefaleias, Sociedade Portuguesa de Doenças do Movimento, Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares, Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia, Sociedade Portuguesa de Neuropediatria e, mais recentemente, do Conselho Português para o Cérebro, o que lhe confere um enorme espaço e um grande potencial de expansão na comunidade científica nacional, na comunidade dos países de língua portuguesa, e também na comunidade científica internacional, seja essa a vontade de todos.

Conscientes da responsabilidade que temos, e não deixando passar esta oportunidade, levámos a cabo, conjuntamente com a Editora-Chefe, um processo de renovação da SINAPSE: nova estética, nova ficha editorial, novo regulamento, revisão das políticas editoriais, novas normas para os autores, novo site para consulta dos números da revista, nova metodologia para submissão de artigos e gestão eletrónica de todo o processo editorial exclusivamente no site da revista. Incluímos no corpo editorial uma Editora Técnica e uma Assistente Editorial dedicadas à atividade da SINAPSE, que permitirá tornar a atividade mais fluida e profissional.

Instituímos um prémio anual SINAPSE/Sociedade Portuguesa de Neurologia, que visa reconhecer os autores que publicam a sua investigação na SINAPSE, e reconhecer também os revisores, alguns dos quais integram o júri do prémio, cujo trabalho é fundamental para a qualidade da revista.

A SINAPSE está atualmente indexada em importantes bases de dados, como a Scopus (Elsevier®), EMBASE (Elsevier®) e no Índice de Revistas Médicas Portuguesas online (IndexRMP). No entanto pretendemos incluir a SINAPSE noutras bases de dados, para que a ciência de grande qualidade que é publicada na revista tenha divulgação mais ampla. Nesse sentido pre-

## Informações/Informations:

Editorial, publicado em Sinapse, Volume 19, Número 3-4, julho-setembro · outubro-dezembro 2019. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)  
Editorial, published in Sinapse, Volume 19, Number 3-4, July-September · October-December 2019. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)

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

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

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

## Correspondência:

Manuel Correia  
Serviço de Neurologia  
Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal  
Largo do Professor Abel Salazar,  
4099-001 Porto, Portugal  
[mmcorreia@mail.telepac.pt](mailto:mmcorreia@mail.telepac.pt)

cisamos apenas de algo muito simples: que os médicos e cientistas enviem os seus trabalhos para publicação, de forma a conseguirmos aumentar o volume de artigos publicados e, no futuro, aumentarmos também a quantidade de números regulares da revista. Se os autores submeterem uma pequena percentagem de tudo o que apresentam nos congressos nacionais e internacionais temos este objetivo assegurado – e muito do que se apresenta nas nossas reuniões (vemo-lo, em particular, nas da Sociedade Portuguesa de Neurologia e noutras) é de elevada qualidade científica e/ou transmite importantes mensagens clínicas dignas de publicação e divulgação.

Estamos em condições de garantir que o processo editorial da SINAPSE será sólido e justo, e cada vez mais eficaz, tentando recorrer sempre aos melhores revisores, que fornecem valiosas sugestões e contribuem para aumentar a qualidade dos textos submetidos. Todo o processo editorial está de acordo com as normas do International Committee of Medical Journal Editors e respeita os princípios da integridade académica, que se desejam para uma revista científica de qualidade.<sup>1,2</sup> Pedimos também aos nossos autores que observem escrupulosamente estas regras.

Agradecemos a todos os que colaboraram e colaboram na SINAPSE, em particular aos autores, e claro, sendo a SINAPSE a nossa revista aguardamos pelas ideias e colaboração de todos. Temos a certeza que as ideias existem e farão a SINAPSE crescer. ■

#### Referências

1. International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. [consultado Out 2019]. Disponível em: <http://www.icmje.org/recommendations/>.
2. Massano J, Ferreira MA. Integridade científica e académica: um desígnio nacional. Acta Méd Port. 2019 (in press).

## ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

**Cuidar da Epilepsia na Idade Pediátrica em Cabo Verde****Taking Care of Epilepsy in Pediatric Age in Cape Verde**Albertina Lima<sup>1</sup>, Ana Isabel Dias<sup>2\*</sup>, Antónia Fortes<sup>1</sup>, Rita Lopes da Silva<sup>2</sup>, Teresa Temudo<sup>3</sup>

1-Neurologista, Hospital Agostinho Neto, Praia, Cabo Verde

2- Neuropediatra, Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

3-Neuropediatra, Centro Materno-Infantil do Norte, Porto, Portugal

**Resumo**

**Introdução:** Cabo Verde, um país emergente, tem dos melhores indicadores de saúde de África, mas ainda apresenta algumas carências na saúde e saneamento básico.

Desde 2011 que existe uma cooperação no âmbito da Neuropediatria entre Portugal e Cabo Verde, englobando atividade assistencial e formativa, com capacitação de profissionais locais.

A epilepsia é uma doença neurológica frequente, com incidência de 41-187/100 000, sendo mais elevada nos países emergentes. Estima-se que existam em CV 2000-3000 pessoas com epilepsia. Existem apenas duas neurologistas para 500 000 habitantes, dificuldades no acesso a medicamentos, exames de neuroimagem e eletroencefalogramas.

Pretendemos analisar o trabalho desenvolvido e caracterizar a população, para melhorar o seguimento futuro.

**Metodologia:** Estudo retrospectivo dos doentes com diagnóstico de epilepsia e idade inferior a 18 anos, seguidos no Hospital Agostinho Neto, entre Novembro 2011 e Maio 2017.

**Resultados:** Foram observados 166 doentes, com média de idades de 12,2 anos. O diagnóstico de epilepsia foi feito, em média, aos 2 anos. Setenta e cinco doentes (45,2%) tinham crises parciais, 52 (31,3%) crises tónico-clónicas generalizadas e em 37 (22,3%) não foi possível classificar o tipo de crises. A classificação sindrômática foi apenas possível em 18 (10,8%) doentes. A maior parte dos doentes apresentava uma epilepsia sintomática, sobretudo relacionada com sequelas de insultos perinatais e infecções do sistema nervoso central.

O número de exames de neuroimagem (57,2%) foi superior ao de eletroencefalogramas (21,1%).

A maioria dos doentes 130 (78,3%) encontrava-se controlada em monoterapia.

**Discussão/Conclusão:** Um número elevado de doentes com epilepsia sintomática apresentava causas preveníveis e/ou tratáveis, sendo imprescindível melhorar os cuidados neonatais, os cuidados primários de saúde e o saneamento básico em Cabo Verde. O número reduzido de eletroencefalogramas realizados demonstra as carências existentes. O projeto de cooperação visa contribuir para melhorar os cuidados de saúde, com um modelo que acreditamos ser eficaz e sustentável.

**Informações/Informations:**

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 19, Número 3-4, julho-setembro · outubro-dezembro 2019. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)  
Original Article, published in Sinapse, Volume 19, Number 3-4, july-september · october-december 2019. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)  
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.  
© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

**Palavras-chave:**

Adolescente;  
Cabo Verde;  
Criança;  
Epilepsia.

**Keywords:**

Adolescent;  
Cabo Verde;  
Child;  
Epilepsy.

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

Ana Isabel Dias  
Serviço de Neuropediatria  
Hospital D Estefânia  
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central  
Rua Jacinta Marto  
1169-045 Lisboa, Portugal  
[anisabeldias08@gmail.com](mailto:anisabeldias08@gmail.com)

**Recebido / Received:** 2019-06-20

**Aceite / Accepted:** 2019-10-09

**Publicado / Published:** 2019-11-12



## Abstract

**Introduction:** Cape Verde is an emerging country, has the best health indicators in Africa, but presents deficiencies in health and basic sanitation.

Since 2011, cooperation in the field of Neuropediatrics between Portugal and Cape Verde has taken place, for assistance work and training of local health staff.

Epilepsy is one of the most frequent neurological diseases, with an incidence of 41-187 / 100 000, with the highest values in emerging countries. It is estimated that 2000 to 3000 people with epilepsy live in Cape Verde. There are only two neurologists for 500 000 inhabitants, difficulties in accessing medications, neuroimaging exams and electroencephalograms.

We intend to analyze the work developed and characterize the population of epileptic patients, to improve future follow-up.

**Methodology:** Retrospective study of patients, younger than 18 years, diagnosed with epilepsy and followed at Agostinho Neto Hospital, between November 2011 and May 2017.

**Results:** A total of 166 patients were included, with a mean age of 12.2 years. The diagnosis was made, on average, at 2 years. Seventy five patients (45.2%) had partial seizures, 52 (31.3%) had seizures described as generalized tonic-clonic and 37 (22.3%) could not classify seizures.

Syndromic classification was possible in only 18 (10.8%) patients. The majority of patients had symptomatic epilepsy, mainly related to sequelae of perinatal insults and infections of the central nervous system.

The number of neuroimaging exams (57.2%) was superior to the electroencephalograms (21.1%).

The majority of patients 130 (78.3%) were controlled as monotherapy.

**Discussion/Conclusion:** A high number of patients with symptomatic epilepsy presented preventable and/or treatable causes, and it is essential to improve neonatal care, primary health care and basic sanitation in Cape Verde.

The small number of electroencephalograms performed demonstrates the shortcomings. The Cooperation Project aims to contribute to improving health care, with a model that we believe to be effective and sustainable.

## Introdução

### Enquadramento, motivações e objectivos

Cabo Verde (CV) é um país emergente que tem dos melhores indicadores de saúde de África<sup>1,2</sup> mas tem ainda muitas carências, nomeadamente na área da saúde e do saneamento básico, com assimetrias evidentes e dificuldades inerentes ao facto de ser formado por ilhas. Existem apenas duas neurologistas para uma população de cerca de 500 000 habitantes.

Em 2011 foi iniciada uma cooperação intergovernamental em Neuropediatria entre Portugal e CV com uma equipa formada por três neuropediatras, uma enfermeira e uma fisioterapeuta. A necessidade desta colaboração surgiu porque as doenças neurológicas constituem cerca de 25% das patologias da infância e

adolescência e, como não existem neuropediatras em CV, muitos doentes necessitam de seguimento e um número significativo é evacuado para Portugal.

O Projeto de Cooperação engloba actividade assistencial e de formação, com a capacitação de profissionais locais. Tem por objectivos melhorar a saúde das crianças com doenças neurológicas e a sua integração na comunidade, evitar a evacuação de alguns doentes ou, nos casos em que tal for necessário, organizar atempadamente a realização das consultas e exames.

Em quase 6 anos de cooperação, foram efectuadas deslocações regulares ao Hospital Agostinho Neto (HAN) na Cidade da Praia e Hospital Baptista de Sousa (HBS) no Mindelo. Destacam-se como actividades a caracterização da realidade local e levantamento das princi-



país necessidades, a realização de mais de 1131 consultas em conjunto com neurologistas ou pediatras de CV, e outros profissionais de saúde e a avaliação e orientação de vários doentes internados. Como actividades formativas salienta-se a realização de cerca de 20 sessões clínicas nos dois hospitais centrais, 12 sessões de educação para a saúde na comunidade, múltiplas acções de enfermagem e de fisioterapia e a participação activa das neurologistas de CV em congressos em Portugal. A Fundação Calouste Gulbenkian atribuiu quatro bolsas para estágios em Neuropediatria e Reabilitação Pediátrica em Portugal para profissionais de saúde de CV (neurologista, enfermeira, fisioterapeuta, pediatra). Destaca-se também a criação de um Núcleo de apoio à Neuropediatria no HAN que realiza atualmente uma consulta semanal.

Sendo a epilepsia uma das patologias mais observadas nas consultas, o projecto dedica especial atenção a esta área e muitas das sessões de formação, nos hospitais e na comunidade, abordaram este tema.

Como em outras áreas, foram detectadas muitas carências, salientando-se as dificuldades de acesso a medicamentos antiepilépticos (variedade e custos), a dificuldade na realização de eletroencefalogramas (EEGs) (até maio de 2017 só existia um equipamento no país, pertencente a um consultório privado) e a exames de imagem (dispendiosos e escassos no sistema público). Após várias solicitações nos últimos anos, foi oferecido ao HAN pela ONU/Unicef, em maio de 2017, um electroencefalógrafo que vai permitir um salto qualitativo no seguimento dos doentes com epilepsia. As duas neurologistas de CV têm experiência para executar os relatórios, tendo uma realizado um estágio em Portugal, como bolseira da Fundação Calouste Gulbenkian. Os EEGs são realizados por uma enfermeira que está a ser treinada na execução da técnica, com o apoio à distância dos técnicos de neurofisiologia do Hospital de Dona Estefânia.

Está descrita uma incidência de epilepsia de 41-187/100 000, encontrando-se os valores mais elevados nos países em desenvolvimento, sobretudo nas zonas rurais. A prevalência é de cerca de 3,2-5,5/1000 nos países desenvolvidos e de 3,6-44/1000 nos países em desenvolvimento.<sup>3-16</sup> Não existem dados relativos à epidemiologia da epilepsia em CV mas, atendendo aos múltiplos estudos publicados referentes a vários grupos etários, étnicos e a diferentes áreas geográficas, estima-se que existam em CV cerca de 2 a 3000 pessoas com epilepsia, grande parte em idade pediátrica.<sup>3-16</sup>

Tornou-se fundamental caracterizar a população de doentes com epilepsia acompanhados nas consultas do HAN e analisar o trabalho já desenvolvido. Pretende-se implementar estratégias e melhorar o trabalho futuro, incluindo dar visibilidade à epilepsia e intervir a nível das entidades competentes que tenham poder de decisão.

## Metodologia

Foi feito um estudo retrospectivo dos doentes com idade inferior a 18 anos, com o diagnóstico de epilepsia, seguidos no HAN, entre Novembro de 2011 e Maio de 2017. Foram incluídos os doentes acompanhados na Consulta de Neurologia, na Consulta semanal de Apoio a Neuropediatria e aqueles que foram avaliados em conjunto com a equipa portuguesa de cooperação em Neuropediatria.

Foi usada a definição de epilepsia e a classificação das crises preconizadas pela Liga Internacional Contra a Epilepsia (1981-1989).<sup>17,18</sup>

As variáveis analisadas pela consulta dos processos clínicos foram: data de nascimento, género, antecedentes familiares (particularmente epilepsia, atraso do desenvolvimento ou outras doenças neurológicas), antecedentes pessoais relevantes (nomeadamente intercorrências pré e perinatais, desenvolvimento psicomotor, convulsões com febre e infecções do sistema nervoso central), idade da primeira crise epilética, idade do diagnóstico, características das crises, exame objectivo, exames complementares, diagnóstico etiológico conhecido, terapêuticas efectuadas e evolução.

## Resultados

### Caracterização da população

A população do estudo incluiu 166 doentes, sendo 51 (30,7%) do sexo feminino. A média de idades foi de 12,2 anos (0-18 anos); 79 (47,5%) tinham entre 0 e 5 anos e 87 (52,5%) entre 6 e 18 anos. Antecedentes familiares relevantes foram encontrados em 11 (6,6%) doentes, nomeadamente sete (4,2%) com história de epilepsia e cinco (3,0%) de outras doenças neurológicas. Dos antecedentes pessoais potencialmente significativos salienta-se 20 doentes (12,0%) com problemas durante a gravidez, 22 (13,2%) com problemas perinatais e 24 (14,4%) com diagnóstico de meningite. Em 55 (33,1%) doentes não existiam antecedentes pessoais de relevo.

### Caracterização da epilepsia / Tipo de crises

A primeira crise epiléptica ocorreu, em média aos 26 meses de idade (mínimo no primeiro dia de vida; máximo aos 12 anos). O diagnóstico de epilepsia foi feito, em média, aos 2 anos e o intervalo entre a primeira crise e a data do diagnóstico foi, em média, 2 meses. Em 19 (11,4%) doentes tinham ocorrido previamente convulsões com febre.

Quanto ao tipo de crises verificou-se que 75 (45,2%) doentes tinham crises parciais com ou sem generalização secundária, 52 (31,3%) tinham crises descritas como tónico-clónicas generalizadas e dois (1,2%) tinham crises sugestivas de ausências. Em 37 (22,3%) não foi possível classificar o tipo de crises. Em cinco (3,0%) doentes ocorreram um ou mais episódios de estado de mal epiléptico.

Foi feito diagnóstico sindromático nos seguintes casos: em três (1,8%) de epilepsia rolândica benigna, dois (1,2%) de epilepsia de ausências e em 13 (7,8%) de espasmos infantis / síndrome de West.

O exame objetivo estava alterado em 67 (40,3%) doentes, sendo de destacar 40 (24%) com sinais piramidais, 30 (18,0%) com outras alterações no exame neurológico e cinco (3,0%) com dismorfias. Atraso do desenvolvimento psicomotor de gravidade variável, não caracterizado, estava presente em 25 (15,1%) doentes.

### Exames complementares de diagnóstico

Trinta e cinco doentes (21,1%) realizaram EEG. Em 25 (71%) dos EEGs foi observada actividade paroxística, sendo focal em 15, generalizada em sete e não discriminada em três.

Exames de neuroimagem foram realizados em 95 (57,2%) doentes, dos quais 82 (49,4%) fizeram tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) e 13 (7,8%) ressonância magnética encefálica (RM CE).

### Etiologia

Apesar de escassas informações nos registos dos processos acerca deste aspeto, o diagnóstico etiológico era conhecido ou considerado muito provável em 85 doentes (51,2%).

As causas mais frequentemente encontradas foram a encefalopatia hipóxico-ischémica em 24 (14,4%) casos e as infecções do SNC, tais como meningite em 24 (14,4%) e neurocisticercose em quatro (2,4%). Outras causas estruturais/lesionais foram identificadas em cinco (3,0%) doentes e causas possivelmente genéticas em 20 (12,0%).

### Terapêutica

A maioria dos doentes, 130 (78,3%), encontrava-se controlada em monoterapia. Estavam em politerapia 35

(21,1%) doentes; com terapêutica dupla em 17 doentes, tripla em 14 doentes e com quatro ou mais anti-epiléticos em quatro doentes.

O anti-epilético mais usado foi o valproato de sódio (VPA), em 80 (48,1%) doentes, sobretudo nas epilepsias generalizadas e em algumas parciais. A carbamazepina (CBZ) foi usada em 26 (15,6%) doentes, todos com epilepsia parcial. Outros anti-epiléticos usados foram: lamotrigina em 12 (7,2%), fenobarbital em 11 (6,6%), clonazepam em nove (5,4%) e levetiracetam em seis (3,6%). A associação mais utilizada foi VPA e CBZ, em 10 (6,0%) casos.

### Discussão

Não existem em CV dados relativos à epidemiologia da epilepsia mas esta é uma das patologias mais frequentes nas consultas de Neuropediatria.

Embora sejam necessários mais estudos, pensamos que a população seguida no HAN é uma amostra representativa dos doentes existentes em Cabo Verde. O HAN é um dos dois hospitais centrais de CV, mas o único que tem no corpo clínico as duas neurologistas e recebe doentes referenciados de todo o país com patologia deste foro. Alguns doentes não são observados nos hospitais centrais, devido a carências socioeconómicas da população e dificuldades de transporte inter-ilhas.

A distribuição por idade do doente e idade de início da epilepsia coincide com o que está descrito na literatura. Quanto à distribuição por género, os 30,7% do sexo feminino não estão de acordo com a maior prevalência de epilepsia neste género, exceto para algumas formas de epilepsias parciais sintomáticas traduzindo maior risco de exposição no sexo masculino.<sup>13-19</sup>

Uma das constatações, em relação à idade de início das crises (mínimo no primeiro dia de vida; máximo aos 12 anos) foi que nesta amostra nenhum doente começou com epilepsia entre os 13 e os 18 anos de idade. Não encontramos explicação sólida para este facto. No HAN os adolescentes após os 13 anos são observados no Serviço Urgência pelos médicos de adultos. Admite-se que eventualmente não sejam referenciados para Neurologia / Neuropediatria ou que os doentes não adiram a essa referenciação.

Um dado positivo foi o facto de, na população estudada, o diagnóstico ter sido feito pouco tempo após a primeira crise (2 meses em média), significando que a criança/adolescente teve acesso aos serviços de saúde e foi rapidamente avaliada por um médico.

O número de crianças com história prévia de convulsões com febre está de acordo com os dados conhecidos.<sup>20-24</sup>

Quanto ao tipo de crises, a maioria dos estudos aponta para um predomínio de crises parciais, o que coincide com a nossa casuística. Constatou-se que muitas vezes as crises são descritas como generalizadas quando na realidade serão crises parciais com generalização secundária; a percentagem de crises generalizadas que encontramos (32,5%), poderá estar inflacionada devido a este facto. Em muitos casos não foi possível classificar o tipo de epilepsia, o que pensamos dever-se, em grande parte, à falta de EEG.<sup>3</sup> O mesmo se poderá dizer em relação à classificação sindrômica, que apenas foi possível num número reduzido de doentes. O EEG é fundamental para a caracterização dos síndromas epiléticos o que explica, por exemplo, um número muito baixo de casos de epilepsia rolândica benigna.<sup>25,26</sup> Ainda quanto ao diagnóstico sindrômico, salienta-se o número elevado de lactentes com espasmos infantis, incluindo a síndrome de West, uma das mais frequentes formas de epilepsia no primeiro ano de vida, com sequelas que têm impacto na cognição e comportamento.<sup>27-29</sup>

Em relação a exames complementares de diagnóstico, apenas 35 (18,3%) doentes realizaram EEG e 95 (57,2%) realizou exame de imagem. Em epileptologia estes dados revelam uma nítida inversão de prioridades, com maior número de exames de neuroimagem realizados do que EEGs. Contudo, estes dados espelham a realidade da Cidade da Praia em que, até há pouco tempo, era mais fácil realizar uma TC do que um EEG.

Os doentes com atraso do desenvolvimento psico-motor constituem uma parcela significativa deste grupo. Este parâmetro foi avaliado na anamnese, questionando os familiares sobre a aquisição das etapas habituais do desenvolvimento infantil. A gravidade do atraso foi variável, contudo não foi feita uma avaliação formal do desenvolvimento de todos os doentes da amostra.

No que se refere à etiologia, os nossos resultados confirmam as diferenças publicadas entre os países desenvolvidos e os países em desenvolvimento ou emergentes, com um maior número de algumas epilepsias sintomáticas.<sup>3,7,8,11,12</sup> Destaca-se uma elevada percentagem de sequelas de problemas perinatais (sobretudo encefalopatia hipóxico-isquémica) e de infeções do sistema nervoso central (sobretudo meningites e neurocisticercose).<sup>7,30,31,32</sup> Estas causas são preveníveis e/ou tratáveis e podem estar relacionadas com as carências a nível da saúde materno-infantil, cuidados primários de saúde e saneamento básico em CV.

Na maioria dos doentes a epilepsia encontra-se controlada em monoterapia e os antiepiléticos de primeira

linha, valproato de sódio e carbamazepina, foram de longe os mais usados, o que está de acordo com a maioria dos estudos de referência e com as recomendações da ILAE para a terapêutica antiepilética.<sup>33,34</sup> Outros antiepiléticos mais recentes são menos usados, principalmente devido à dificuldade de importação e ao custo elevado.

## Conclusão

O número reduzido de EEGs realizados demonstra as carências existentes em CV. Consideramos importante melhorar o acesso aos exames complementares de diagnóstico em Epilepsia como a neuroimagem e o EEG e a médio prazo realizar um estudo semelhante a este para comparar a evolução dos resultados.

Um número elevado de doentes com Epilepsia sintomática apresentava causas preveníveis e/ou tratáveis, sendo imprescindível melhorar os cuidados neonatais, os cuidados primários de saúde e o saneamento básico em CV.

Outras vertentes a desenvolver são o acesso aos medicamentos antiepiléticos, incluindo o diazepam retal, a formação de médicos Cabo-Verdianos na área da neuropediatria e a sensibilização das entidades competentes e da população em geral para a problemática da epilepsia. O Projeto de cooperação visa contribuir para melhorar os cuidados de saúde, com um modelo que acreditamos ser eficaz e sustentável, baseado em actividade assistencial e capacitação dos profissionais locais. ■

**Agradecimentos / Acknowledgements:** Motivação adicional para apresentar esta candidatura foi o facto de se tratar do Prémio Dr. Orlando Leitão, mestre de várias gerações de neurologistas e neuropediatras, referência ímpar para quem teve o privilégio de o conhecer e de com ele conviver e que tanto se dedicou à epilepsia.

Julgamos contribuir também um pouco para divulgar a epileptologia e melhorar a vida das pessoas com epilepsia num país emergente.

Fica um agradecimento muito especial a todos quantos proporcionaram a concretização deste projecto desde o seu início, em Portugal e em Cabo Verde.

**Prémios:** Este trabalho recebeu o Prémio Tecnifar Dr. Orlando Leitão.

**Awards:** This work received the Tecnifar Dr. Orlando Leitão Award.

## 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.

#### Referências

1. Estatístico Ministério da Saúde Cabo Verde - 2015 [consultado outubro 2018] Disponível em: <http://www.minsaude.gov.cv/index.php/documentosite/-1>
2. Instituto Nacional de Estatística de Cabo Verde. População e condições de vida [consultado outubro 2018] Disponível em: <http://ine.cv/estatisticas-por-tema/>
3. Campfield P, Campfiel C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord.* 2015;17:117-23. doi: 10.1684/epd.2015.0736.
4. Kurtz Z, Tookey P, Ross E. Epilepsy in young people: 23 year follow up of the British National Child Development Study. *BMJ.* 1998; 316:339-42.
5. Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002; 8:171-81.
6. Freitag CM, Theodor WM, Pfafflin M. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany. *Epilepsia.* 2001;42:979-85.
7. Unver O, Keskin SP, Uysal S, Unver A. The epidemiology of epilepsy in children: a report from a Turkish Pediatric Neurology Clinic. *J Child Neurol.* 2014;30:1-5. doi: 10.1177/0883073814539559.
8. Kwong KL, Chak WK, Wong SN, So KT. Epidemiology of childhood epilepsy in a cohort of 309 Chinese children. *Pediatr Neurol.* 2001;24:276-282.
9. Cavazzuti GB. Epidemiology of different types of epilepsy in school age children of Modena, Italy. *Epilepsia.* 1980;21:57-62.
10. Endziniene M, Pauza V, Mizeviciene I. Prevalence of epilepsy in Kaunas, Lithuania. *Brain Dev.* 1997;19:379-87.
11. Kaputu-Kalala-Malu C. Epilepsy and acute seizures in childhood in sub-Saharan Africa: challenges and hopes. *Pan Afr Med J.* 2016;29:23-58. doi: 10.11604/pamj.2016.23.58.3273
12. Koba Bora B, Lez DM, Luwa DO, Baguma MB, Katumbay DT, et al. Living with epilepsy in Lubumbashi (Democratic Republic of Congo): epidemiology, risk factors and treatment gap. *Pan Afr Med J.* 2015; 21:303. doi: 10.11604/pamj.2015.21.303.5580
13. Sidenvall R, Forsgren L, Blomquist HK, Heijbel J. A community-based prospective incidence study of epileptic seizures in children. *Acta Paediatr* 1993;82:60-5.
14. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia.* 1993; 34:453-68.
15. Jallon P, Goumaz M, Haenggeli C, Morabia A. Incidence of first epileptic seizures in the canton of Geneva, Switzerland. *Epilepsia.* 1997; 38:547-52.
16. Kurtz Z, Tookey P, Ross E. Epilepsy in young people: 23 year follow up of the British National Child Development Study. *BMJ.* 1998;316:339-42.
17. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1981;22:489-501.
18. Commission on classification and terminology of the international League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1989;30:389-99
19. Fisher RS et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005; 46: 470-2.
20. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010; 51:676-85. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
21. Shorvon S. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia.* 2011; 52: 1052-7.
22. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014; 55:475-82. doi: 10.1111/epi.12550.
23. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol.* 2002; 17 Suppl 1:S44-52.
24. Lux AL. Treatment of febrile seizures: historical perspective, current opinions, and potential future directions. *Brain Dev.* 2010;32:42-50. doi: 10.1016/j.braindev.2009.09.016.
25. Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia.* 2012; 53 Suppl 4:9-18. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03609.x.
26. Park JT, Shahid AM, Jammoul A. Common pediatric epilepsy syndromes. *Pediatr Ann.* 2015; 44:e30-5. doi: 10.3928/00904481-20150203-09.
27. Germain B, Maria BL. Epileptic Encephalopathies: Clinical aspects, molecular features and pathogenesis, therapeutic targets and translational opportunities, and future research directions. *J Child Neurol.* 2018;33:7-40. doi: 10.1177/0883073817697846.
28. Widjaja E, Go C, McCoy B, Snead OC. Neurodevelopmental outcome of infantile spasms: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2015;109:155-62. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.11.012.
29. Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia.* 2010; ;51:2168-74. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02695.x.
30. Tellez-Zenteno JF, Hernandez-Ronquillo L. Epidemiology of neurocysticercosis and epilepsy, is everything described? *Epilepsy Behav.* 2017;76:146-150. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.01.030.
31. Debaq G, Moyano LM, Garcia HH, Boumediene F, Marin B, Ngoungou EB, et al. Systematic review and meta-analysis estimating association of cysticercosis and neurocysticercosis with epilepsy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:e0005153. doi: 10.1371/journal.pntd.0005153.
32. Segamwenge IL, Kioko NP, Mukulu C, Jacob O, Humphrey W, Augustinus J. Neurocysticercosis among patients with first time seizure in Northern Namibia. *Pan Afr Med J.* 2016; 24:127. doi: 10.11604/pamj.2016.24.127.8908.
33. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia.* 2015;56:1185-97. doi: 10.1111/epi.13057.
34. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328:1490.

## CASO CLÍNICO/CASE REPORT

# Tumor-to-Tumor Metastasis: Breast Carcinoma Metastasis to Meningioma.

## Metástase de Tumor-em-Tumor: Metástase de Carcinoma da Mama em Meningioma.

Sara da Mata<sup>1\*</sup>, J. Passos<sup>2</sup>, M. Mafra<sup>1</sup>

1-Serviço de Anatomia Patológica / Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

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

**Abstract**

The management of a dural-based nodule in patients with history of malignancy is challenging. Tumor-to-tumor metastasis is a rare phenomenon that should be considered in the differential diagnosis along with metastasis and meningioma. Imaging is often unspecific and histological examination remains the only reliable diagnostic method whenever an accurate diagnosis is critical for clinical management. We describe an unusual case of an asymptomatic dural-based nodule in a breast cancer patient, discovered during follow-up. Pathological examination revealed a breast carcinoma metastasis within a meningioma. Due to the risk of neurocognitive impairment, post-operative radiotherapy was not performed. The patient died one year later, with brain metastases, but no evidence of local recurrence at the resection site. There is no consensus regarding adjuvant treatment in this setting and this case reinforces the need for surgical resection of single dural-based nodules in patients with history of malignancy, even if a meningioma is imagiologically suspected.

**Resumo**

A gestão clínica de um nódulo na dura-máter num doente com história de neoplasia maligna é desafiante. A metastização de tumor-em-tumor é rara e deve ser considerada no diagnóstico diferencial juntamente com metástase e meningioma. A imagiologia é frequentemente inespecífica. A avaliação histológica é fundamental sempre que um diagnóstico preciso seja essencial para a decisão clínica. Descreve-se um caso raro de um nódulo na dura-máter, numa doente assintomática, com antecedentes de carcinoma da mama. O exame anátomo-patológico revelou uma metástase de carcinoma num meningioma. Pelo risco de défice neurocognitivo não foi realizada radioterapia pós-operatória. A doente faleceu um ano depois, com metástases cerebrais, mas sem evidência de recorrência no local de ressecção. Não há consenso quanto à melhor forma de proceder após excisar estas lesões. Este caso reforça a necessidade de excisão de nódulos únicos na dura-máter em doentes com história de neoplasia maligna, mesmo que imagiologicamente suspeitos de meningioma.

**Informações/Informations:**

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 19, Número 3-4, julho-setembro · outubro-dezembro 2019. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt) Case Report, published in Sinapse, Volume 19, Number 3-4, July-September · October-December 2019. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt) © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.  
© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

**Keywords:**

Breast Neoplasms;  
Meningeal Neoplasms;  
Meningioma;  
Neoplasm Metastasis;  
Neoplasms;  
Multiple Primary.

**Palavras-chave:**

Meningioma;  
Metástases;  
Neoplasias da Mama;  
Neoplasias Meningeas;  
Neoplasias Primárias Múltiplas.

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

Sara da Mata  
Rua Professor Lima Basto  
1099-023, Lisboa, Portugal.  
[sajofima@gmail.com](mailto:sajofima@gmail.com)

Recebido / Received: 2019-08-13

Aceite / Accepted: 2019-10-29

Publicado / Published: 2019-11-12

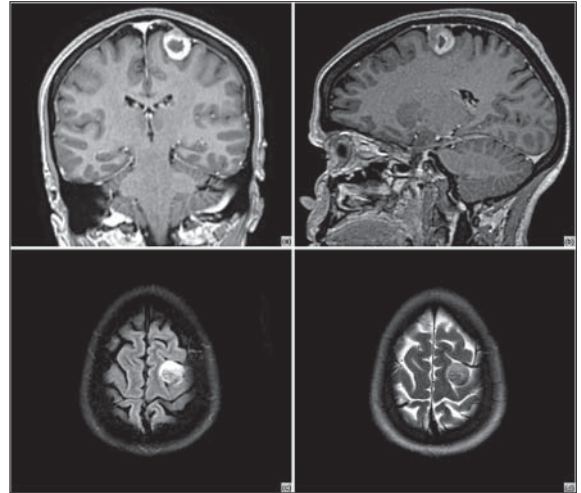


## Introduction

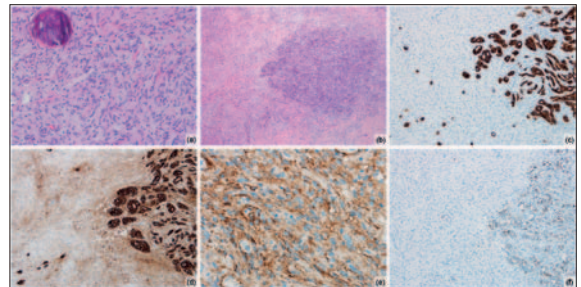
The differential diagnosis of a dural based nodule in patients with a history of malignancy, includes meningioma, dural metastasis, and much less likely tumor-to-tumor metastasis,<sup>1</sup> a well-recognized although rare phenomenon. There are less than 100 intracranial cases recorded, 34 of which of breast carcinoma metastasis to meningioma<sup>2</sup> which is the most common intracranial tumor to harbor cancer metastases. Lung and breast are the most frequent sources.<sup>3</sup> We describe the pathological features of a patient with a breast cancer metastasis within a meningioma and its clinical course.

## Case Report

A 51-year-old woman with stage IV breast cancer presented with a dural based nodule in the left frontal region. The patient had undergone radical surgery in 2013 for bilateral invasive breast cancer with lymph node metastasis (pT2 N2a and pT1b N0 (sentinel lymph node - sn)). The primary tumors were a moderately differentiated and a well differentiated invasive carcinoma of no special type, both hormone receptor positive (estrogen receptor - ER 100%, progesterone receptor-PR 80%-100%) and human epidermal growth factor receptor 2 (ERBB2) negative. Postoperative adjuvant chemotherapy, radiotherapy and hormonotherapy were performed. Bone metastases were diagnosed in 2016 and 2017, for which the patient was treated with hormonotherapy and radiotherapy. In June 2018, a brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed an asymptomatic dural based, left frontal, heterogeneous nodule measuring 18x19x19 mm (Fig. 1), reported as suspicious for either meningioma or dural metastasis. The lesion was completely resected for histological evaluation (Fig. 2) which revealed two different morphologies: 1) a meningothelial proliferation with syncytial and focally whorling pattern, composed of monotonous cells with oval nuclei, powdery chromatin, and inconspicuous nucleoli, without mitosis or anaplasia. Psammoma bodies were focally present; and 2) an epithelial component with predominant glandular architecture. By immunohistochemistry the meningothelial cells showed diffuse epithelial membrane antigen (EMA) expression, focal PR expression (<10%) and low Ki-67 (<1%); the epithelial component showed diffuse cytokeratin (CAM 5.2), mammaglobin and gross cystic disease fluid protein 15 (GCDFP15) expression, focal ER expression (5%) and no PR or ERBB2 expression. The final diagnosis was transi-



**Figure 1.** Gadolinium-enhanced T1-weighted magnetic resonance imaging displaying a left frontal extra axial, dural based nodule with peripheral contrast enhancement on coronal (a) and sagittal (b) planes; There was no significant perilesional edema on axial FLAIR sequence (c) and T2-weighted imaging denoted an heterogeneous lesion (d).



**Figure 2.** Meningothelial proliferation, hematoxylin and eosin x200 (a); Epithelial neoplasia with glandular architecture infiltrating a meningothelial proliferation, hematoxylin and eosin x100 (b); Diffuse positivity of Cam 5.2 in the epithelial component x100 (c); EMA positivity in the epithelial and meningothelial components, x100 (d); Diffuse positivity of EMA in the meningioma (e); Ki-67 labeling index in both components (f).

tional meningioma (Grade I, WHO) infiltrated by an adenocarcinoma of likely breast origin. There are currently no clinical guidelines regarding adjuvant treatment after complete surgical removal in this particular situation of a metastasis surrounded by a benign tumor. In the absence of a formal recommendation towards adjuvant focal radiotherapy and taking in account the patient's major concerns regarding the neurocognitive safety profile of radiotherapy, this option was delayed until tumor recurrence. After approximately 1 year of imagiological surveillance, the patient developed multifocal brain parenchyma metastases with extensive leptomeningeal dissemination, but no imagiological evidence of local recurrence at the site of the meningioma. She refused additional treatment and died shortly after.

## Discussion

Central nervous system metastases are present in 15%–30% of patients with metastatic breast cancer during the course of the disease.<sup>4</sup> The most frequent intracranial metastatic site is the brain parenchyma and less often the meninges.<sup>5</sup> Interestingly, in this case, the meningioma was the first intracranial site to harbor a metastasis, before subsequent parenchymal dissemination. Tumor-to-tumor metastasis is a rare event that occurs when one tumor metastasizes into another. Campbell<sup>6</sup> and Pamphlett<sup>7</sup> proposed the most widely accepted diagnostic criteria. Campbell's criteria are: (1) at least two primary tumors must exist; (2) the host tumor must be a true neoplasm; (3) the metastatic focus must show established growth inside of the host tumor, and must not be the result of contiguous growth; and (4) the host tumor cannot be a lymph node involved by leukemia or lymphoma. Pamphlett added two criteria: (1) the metastatic focus must be at least partially enclosed by a rim of histologically distinct host tumor tissue; and (2) the existence of the metastasizing primary carcinoma must be proven and compatible with the metastasis. Our case fulfills all these diagnostic criteria.

Several hypotheses addressing possible mechanisms of meningioma receptivity to metastases have been proposed. Meningiomas are highly vascular tumors, which renders them susceptible to hematologic metastases.<sup>3</sup> Their high collagen and lipid content and modest metabolic profile may also provide a nutrient replete micro-environment to metastatic tumor growth.<sup>1,2</sup> E-cadherin expression may also contribute the processes of homing malignant cells. E-cadherin binds to E-cadherin on other cells. In doing so, it enables the adhesion of cancer cells to each other until some cells downregulate its expression prior to metastasis, enabling the escape from the primary tumor mass. Metastatic cells resume E-cadherin expression upon seeding their destination, which allows them to grow into a secondary tumor mass.<sup>8</sup> Both meningiomas and breast invasive carcinomas of no special type are known to have ubiquitous expression of E-cadherin.<sup>9</sup> Signaling through progesterone receptors, mutually expressed by some breast carcinomas and meningiomas, may also mediate tumor-to-tumor interactions.<sup>2</sup> In addition, local inflammatory infiltrates in meningiomas are rare, creating a permissive environment for metastases.<sup>3</sup>

Breast cancer and meningioma have a strong epidemiological association and women with either meningioma

or breast cancer have a higher risk of being diagnosed with the other condition.<sup>10</sup> In a breast cancer patient without evidence of disseminated disease, the likelihood of a solitary dural nodule being a meningioma is much greater than the likelihood being an isolated metastasis. However, even when there is metastatic disease, as in our case, it may be impossible to differentiate a metastasis from a meningioma using conventional MRI. Although MRI provides excellent soft-tissue resolution, many intracranial pathologies share similar radiologic features, making a definitive diagnosis difficult.<sup>11</sup> Discernment of meningioma from metastasis is clinically relevant because complete surgical resection may be curative for the former,<sup>12</sup> while radiotherapy would be typically employed for the latter.<sup>13</sup> Histological examination is crucial for this purpose. There are, however, no guidelines addressing the optimal management of a patient with a breast cancer metastasis within a meningioma after surgical removal, making it important to gather information about the clinical course of these patients.

In conclusion, clinicians and pathologists should be familiar with the possibility of intrameningioma metastases. Given the challenges in differentiating a meningioma from cancer metastasis in imaging alone, surgical resection should be considered in patients with history of breast cancer presenting with a dural based nodule. ■

### 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 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.

Consent: Consent for publication was obtained.

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

### References / Referências

1. Takei H, Suzanne ZP. Tumor-to-tumor metastasis to the central nervous system. *Neuropathology*. 2009;29:303–8. doi:10.1111/j.1440-1789.2008.00952.x.
2. Sayegh ET, Burch EA, Henderson GA, Oh T, Bloch O, Parsa



- AT. Tumor-to-tumor metastasis: Breast carcinoma to meningioma. *J Clin Neurosci*. 2015;22:268-74. doi:10.1016/j.jocn.2014.07.002.
3. Caroli E, Salvati M, Giangaspero F, Ferrante L, Santoro A. Intrameningioma metastasis as first clinical manifestation of occult primary breast carcinoma. *Neurosurg Rev*. 2006;29:49-54. doi:10.1007/s10143-005-0395-4.
  4. Tabouret E, Chinot O, Metellus P, Tallet A, Viens P, Gonçalves A. Recent trends in epidemiology of brain metastases: An overview. *Anticancer Res*. 2012;32:4655-62.
  5. Evans AJ, James JJ, Cornford EJ, Chan SY, Burrell HC, Pinder SE, et al. Brain metastases from breast cancer: Identification of a high-risk group. *Clin Oncol*. 2004;16:345-9. doi:10.1016/j.clon.2004.03.012.
  6. Campbell LV Jr, Gilbert E, Chamberlain CR Jr WA. Metastases of cancer to cancer. *Cancer*. 1968;22:635-43.
  7. Pamphlett R. Carcinoma metastasis to meningioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47:561-3.
  8. Arnold SM, Young AB, Munn RK, Patchell RA, Nanayakkara N, Markesbery WR. Expression of p53, bcl-2, E-cadherin, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in paired primary tumors and brain metastasis. *Clin Cancer Res*. 1999;5:4028-33.
  9. Shimada S, Ishizawa K, Hirose T. Expression of E-cadherin and catenins in meningioma: Ubiquitous expression and its irrelevance to malignancy. *Pathol Int*. 2005;55:1-7. doi:10.1111/j.1440-1827.2005.01786.x.
  10. Schoenberg BS, Christine BW, Whisnant JP. Nervous system neoplasms and primary malignancies of other sites. The unique association between meningiomas and breast cancer. *Neurology*. 1975;25:705-12.
  11. Cha S, Knopp EA, Johnson G, Wetzel SG, Litt AW, Zagzag D. Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planer perfusion MR imaging. *Radiology*. 2002;223:11-29.
  12. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol*. 2016;17:e383-9. doi:10.1016/S1470-2045(16)30321-7.
  13. Lin X, DeAngelis LM. Treatment of brain metastases. *J Clin Oncol*. 2015;33:3475-84. doi:10.1200/JCO.2015.60.9503.

## CASO CLÍNICO/CASE REPORT

**Demyelinating Disorder of the Central Nervous System Mediated by Anti-MOG Antibodies: Expanding the Spectrum in Early Childhood****Doença Desmielinizante do Sistema Nervoso Central Mediada por Anticorpos Anti-MOG: Expandindo o Espectro na Infância**Vidal M<sup>1</sup>, Costa C<sup>2</sup>, Zarcos MM<sup>3</sup>, Carvalho S<sup>4</sup>, Arriaga C<sup>1</sup>, Palavra F<sup>2, 5\*</sup>

1-Pediatrics Department / Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

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

3-Pediatrics Department / Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal

4-Medical Image Department, Neuroradiology Unit / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

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

**Abstract**

The discovery of antibodies directed against the myelin oligodendrocyte glycoprotein (anti-MOG antibodies) has allowed a very interesting diagnostic characterization of many childhood acquired demyelinating syndromes that, until the identification of those antibodies, had been described as corresponding to diseases of very different etiologies. Nevertheless, the clinical phenotypes associated with the presence of these molecules in the blood are very diverse and heterogeneous, and the notion of a spectrum of diseases of varying severity seems to be increasingly supported. It is important to note that characteristics of these conditions also seem to be very dependent on the age at which they debut. We present a clinical case of a child with a disease associated with the presence of anti-MOG antibodies in the serum and that raises an important discussion about the differential diagnosis.

**Resumo**

A descoberta de anticorpos dirigidos contra a glicoproteína oligodendrocítica da mielina (anticorpos anti-MOG) permitiu uma caracterização diagnóstica interessante de muitas síndromes desmielinizantes adquiridas na infância que, até à identificação desses anticorpos, foram descritas como correspondendo a doenças de etiologias variadas. No entanto, os fenótipos clínicos associados à presença dessas moléculas no sangue são muito diversos e heterogéneos e a noção da existência de um espectro de doenças de gravidade variável parece ser cada vez mais evidente. É importante notar que as características destas entidades clínicas também parecem ser muito dependentes da idade em que se manifestam. Apresentamos um caso clínico de uma criança com uma doença associada à presença de anticorpos anti-MOG no soro e que levanta uma importante discussão sobre o respectivo diagnóstico diferencial.

**Informações/Informations:**

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 19, Número 3-4, julho-setembro · outubro-dezembro 2019. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt) Case Report, published in Sinapse, Volume 19, Number 3-4, July-September · October-December 2019. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt) © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

**Keywords:**

Autoantibodies;  
Child;  
Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS;  
Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein/immunology.

**Palavras-chave:**

Autoanticorpos;  
Criança;  
Doenças Autoimunes Desmielinizantes do Sistema Nervoso Central;  
Glicoproteína Mielina-Oligodendrocito/Imunologia

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

Filipe Palavra  
Centro de Desenvolvimento da Criança - Neuropediatria  
Hospital Pediátrico;  
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra  
3000-602 Coimbra, Portugal  
[fpalavra@fmed.uc.pt](mailto:fpalavra@fmed.uc.pt)

**Recebido / Received:** 2019-06-25**Aceite / Accepted:** 2019-10-04**Publicado / Published:** 2019-11-12

## Introduction

The discovery of antibodies directed against myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) was an important step to increase knowledge related to acquired demyelinating diseases of the central nervous system (CNS) in children, especially in very early stages of life.<sup>1</sup> Since the identification of anti-MOG antibodies, several clinical situations in pediatrics have been associated with their presence in serum. The first phenotypes described were from children with an acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like first episode and in children with multiple sclerosis (MS) diagnosed before 10 years of age.<sup>2</sup> More recently, different phenotypes have been linked to high-titers of circulating anti-MOG antibodies: they were identified in several pediatric cases with recurrent optic neuritis (ON),<sup>3</sup> in seronegative (meaning negative for the presence of anti-aquaporin 4 antibodies) neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)<sup>4</sup> and in a group of young patients starting with ADEM followed by monophasic or recurrent ON (ADEM-ON).<sup>5</sup>

Despite the attempt to concentrate the phenotypic description of the disorders mediated by anti-MOG antibodies in large clinical syndromes, experience has brought to medical practice a great heterogeneity of phenotypes, a situation that is particularly evident in younger children.<sup>6</sup> It is in them that it becomes more difficult to establish a precise diagnosis and, consequently, an assertive prognosis. Here we present a paradigmatic case addressing this clinical difficulty.

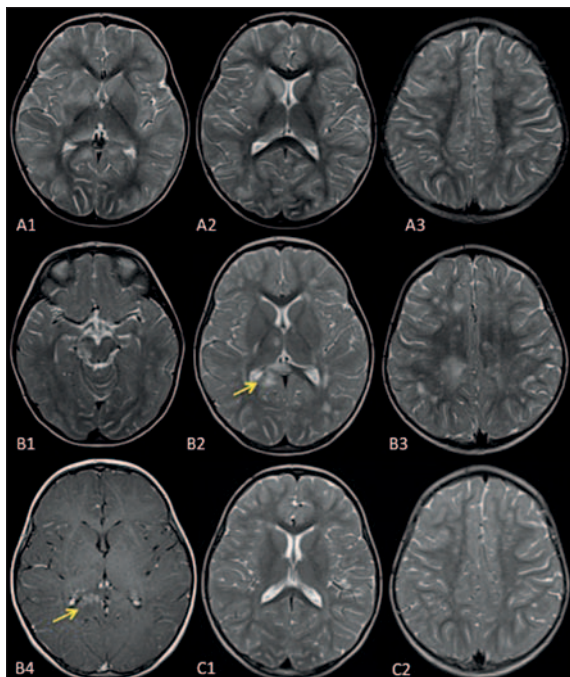
## Case Report

A previously healthy 2-year-old girl was admitted to the Emergency Department (ED) of her local hospital due to a history of fever (maximum temperature of 38.9°C), somnolence, vomiting and headache with 5 days of evolution, to which a paroxysmal event very suggestive of a first febrile seizure was added, at the admission. She was observed and after discharged, with surveillance measures. Two days later, she returned the ED after a second seizure occurred at home, that was treated with rectal diazepam. A first complete blood count revealed leukocytosis with neutrophilia (leukocytes  $26.6 \times 10^3/\mu\text{l}$ , with neutrophils  $18.2 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) and thrombocytosis ( $559 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) and a discrete elevation in C reactive protein ( $3.3 \mu\text{g/dL}$ ) was observed. The computerized tomography (CT) scan was unremarkable, the lumbar puncture revealed a normal profile for the cerebrospinal fluid (CSF), but the

electroencephalogram (EEG) showed a diffuse cerebral dysfunction, suggestive of an encephalopathy. She was admitted at the Pediatrics Department and started on acyclovir ( $1500 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ ) and ceftriaxone ( $80 \text{ mg/kg/day}$ ). Due to a lack of improvement, after two weeks, she was transferred to our hospital.

In our first observation, no focal neurological signs were observed, although a very important drowsiness was maintained. An EEG was firstly obtained, confirming the presence of a diffuse encephalopathy, without concomitant paroxysmal activity. This child was then submitted to a brain magnetic resonance imaging (MRI), which showed multiple parenchymal lesions in both cerebral hemispheres, involving the white matter, the basal ganglia and also the left temporo-occipital cortex (Fig. 1, A1-A3). A small lesion in the splenium of the corpus callosum was also observed. Few small foci of enhancement after gadolinium administration were present and medullary MRI was normal. The diagnosis of ADEM was then evoked. Considering this, treatment with intravenous methylprednisolone ( $30 \text{ mg/kg/day}$ ) was started and maintained during five consecutive days. The improvement of the state of consciousness was evident and she was then discharged home, under oral prednisolone ( $2 \text{ mg/kg/day}$ ), with a progressive decrease in dose over the following weeks.

At the time of the post-hospitalization reassessment consultation (3 months after hospital discharge), her mother referred that, by the time of oral prednisolone withdrawal, this child had experienced a 2-3 day episode characterized by bilateral hand tremor, predominantly upon waking, but with no negative impact on her daily activities. Due to this self-limited course, the mother did not seek medical help and the involuntary movements were not clinically evaluated. A new brain MRI was obtained 6 months after discharge and it showed regression of the lesion burden, but also several new bilateral white matter lesions were identified, namely at subcortical and periventricular levels. A lesion involving the splenium of the corpus callosum, with some mass effect, was particularly evident (Fig. 1, B2, arrow), and other lesions involving the right thalamus, the midbrain and the cerebellar hemispheres were described. After gadolinium administration, several areas of enhancement were observed, particularly at the corpus callosum level (Fig. 1, B4, arrow), reinforcing the highly active behavior of this condition (Fig. 1, B1-B4).



**Figure 1.** Brain MRI obtained during child's illness. A1-A3: first MRI, axial T2 weighted images, showing multiple parenchymal lesions, involving both white and grey matter regions, suggestive of ADEM. B1-B4: MRI obtained 6 months after ADEM diagnosis. Axial T2 weighted images (B1-B3) revealing several new lesions, involving both supra and infratentorial compartments. The arrow in B2 indicates the arch bridge lesion in the splenium of corpus callosum. Post contrast axial T1 weighted image (B4) showing that was an active lesion (arrow). C1-C2: MRI obtained 1 year after treatment with monthly IgIV. Axial T2 images show an important reduction in lesion load.

A new EEG was obtained, being unremarkable. Then, an analytical re-evaluation was requested and this included a new lumbar puncture (revealing a normal CSF profile, with no oligoclonal bands identified), the determination of serum anti-aquaporin 4 (AQP4) antibodies (negative) and anti-MOG antibodies (positive). Having this, she started treatment with intravenous immunoglobulin (IgIV), with an initial target-dose of 2 g/kg in each monthly session (that was reduced to 1 g/kg from month 6), and the overall clinical picture gradually improved. After 1 year of treatment, brain MRI shows a significant regression of the CNS lesion load (Fig. 1, C1-C2) and the clinical observation does not reveal any focal neurological deficit. In fact, this child's developmental milestones are in line with what is expected for her chronological age. She maintains a regular follow-up at the Pediatric Demyelinating Disorders consultation.

## Discussion

This case illustrates the diagnostic difficulties that greatly hamper the establishment of a prognosis and the

correct information of the family, at such an early stage of life. In fact, we have no doubt that this child had a first demyelinating event associated with an encephalopathic state, which was only associated with the detection of anti-MOG antibodies in the serum, *a posteriori* (they were not investigated during the first hospital admission, because the diagnosis was obvious, the laboratorial method was not totally consolidated in our institution, and the response to corticosteroid treatment was excellent). This profile, at the time, seemed to us very suggestive of the diagnosis of an ADEM.

However, looking at the clinical profile of this child's disease, we do not have arguments to define this ADEM as multiphasic, since no clinical event compatible with an encephalopathic state has been repeated, although the mother describes the occurrence of tremor, despite not medically evaluated (we can admit that there could have been new focal neurological signs after hospital discharge, but not 3 months after that, since the reassessment consultation was done precisely at that time and the mother described the tremor as being past).

Nevertheless, this additional clinical manifestation was enough to request an imaging reassessment 6 months after hospital discharge and this allowed identifying a very significant increase of the CNS lesion load. New large lesions spread through the parenchyma were observed, and some of them allowed evoking, due to its topography and characteristics, the diagnosis of a NMOSD. In fact, the edematous lesion in the splenium of the corpus callosum, though not involving the complete thickness of that region, has an aspect similar to the "arch bridge" pattern, typical of NMOSD.<sup>7</sup> Nevertheless, other periependymal lesions surrounding the ventricular system were not found. Since anti-MOG antibodies were identified at this time, disease behaviour led us to consider the diagnosis of a possible NMOSD with anti-MOG antibodies (and hence anti-AQP4 negative).

It is true that this child has never had any clinical manifestation clearly suggestive of meeting major criteria for the diagnosis of neuromyelitis optica (NMO), but retrospectively, we cannot exclude that the encephalopathic state that dominated the first clinical event could eventually correspond to a symptomatic narcolepsy to diencephalic demyelinating lesions (and, thus, we would have a core manifestation of an NMOSD). In addition, what is described in ADEM associated with anti-MOG

in young children is that demyelinating lesions normally spare the corpus callosum and there is usually CSF pleocytosis (whether or not associated with the presence of oligoclonal bands). These are two other aspects in which the case of our patient reveals itself in a diametrically opposite position: the lesion load in the corpus callosum is very significant and there is no CSF pleocytosis. Therefore, we believe that the diagnosis in our patient is much closer to an NMO/D, precisely reinforcing the notion of “disease spectrum” associated with the presence of anti-MOG antibodies.

Since it is a very small child and an antibody-mediated pathophysiology has been documented, treatment with monthly IgIV has been chosen. The radiological response was good and no compromises of psychomotor development were identified, so far.

Even so, the fact that we have the most likely diagnosis of an NMO/D in mind obliges us to keep this child in a tight clinical and radiological surveillance program to, if necessary, rethink the therapeutic strategy (this does not appear to be a benign disease). This case reinforces the great clinical heterogeneity that may exist in diseases mediated by anti-MOG antibodies in early childhood. ■

#### 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; re-

visão 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

- Hennes EM, Baumann M, Lechner C, Rostásy K. MOG spectrum disorders and role of MOG-antibodies in clinical practice. *Neuropediatrics*. 2018;49:3-11. doi: 10.1055/s-0037-1604404.
- McLaughlin KA, Chitnis T, Newcombe J, Franz B, Kennedy J, McArdel S, et al. Age-dependent B cell autoimmunity to a myelin surface antigen in pediatric multiple sclerosis. *J Immunol*. 2009;183:4067-76. doi: 10.4049/jimmunol.0801888.
- Rostasy K, Mader S, Schanda K, Huppke P, Gartner J, Kraus V, et al. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in pediatric patients with optic neuritis. *Arch Neurol*. 2012;69:752-6. doi: 10.1001/archneurol.2011.2956.
- Rostasy K, Mader S, Hennes EM, Schanda K, Gredler V, Guenther A, et al. Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2013;19:1052-9. doi: 10.1177/1352458512470310.
- Huppke P, Rostasy K, Karenfort M, Huppke B, Seidl R, Leiz S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis followed by recurrent or monophasic optic neuritis in pediatric patients. *Mult Scler*. 2013;19:941-6. doi: 10.1177/1352458512466317.
- Fernandez-Carbonell C, Vargas-Lowy D, Musallam A, Healy B, McLaughlin K, Wucherpfennig KW, et al. Clinical and MRI phenotype of children with MOG antibodies. *Mult Scler*. 2016;22:174-84. doi: 10.1177/1352458515587751.
- Makino T, Ito S, Mori M, Yonezu T, Ogawa Y, Kuwabara S. Diffuse and heterogeneous T2-hyperintense lesions in the splenium are characteristic of neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2013; 19:308-15. doi: 10.1177/1352458512454772.



## CASO CLÍNICO/CASE REPORT

**Paraplegia Súbita na Oclusão da Aorta Abdominal****Sudden Paraplegia in Abdominal Aortic Occlusion**Alexandra Silva<sup>1#</sup>, Rita Machado<sup>1#</sup>, Joana Silva<sup>2</sup>, Fernando Silva<sup>1</sup>, Fradique Moreira<sup>1\*</sup>

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

2-Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

# Primeira autoria partilhada / Joint first authors

**Resumo**

A oclusão da aorta abdominal é uma emergência rara, com elevada taxa de mortalidade. Apresenta-se tipicamente com lombalgia de início súbito, enquanto que a paresia ou parestesias são manifestações menos frequentes. Apresentamos o caso de uma mulher de 72 anos, com antecedentes de acidente vascular cerebral isquémico cerca de 2 semanas antes, admitida no Serviço de Urgência por paraplegia flácida e simétrica, arreflexia miotática, hipostesia algica e palestésica com nível em T10-12, livedo reticular e ausência de pulsos femorais palpáveis bilateralmente. Realizou angiografia por tomografia computadorizada abdominal e pélvica que revelou trombose da aorta abdominal e de ambas as artérias ilíacas comuns. Foi submetida a tromboembolectomia imediata, com revascularização eficaz e recuperação total da força muscular. Na ressonância magnética medular, após 5 meses, não se documentou lesão isquémica da medula espinhal. A oclusão da aorta abdominal deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial de paraplegia aguda associada a sinais de isquémia dos membros, dada a sua irreversibilidade se não for realizada intervenção cirúrgica urgente.

**Abstract**

Abdominal aortic occlusion is a rare emergency, with a high mortality rate. It typically presents with sudden-onset low back pain, whereas paresis or paresthesia are less frequent manifestations. We present a case of a 72-year-old woman, with a history of ischemic stroke 2 weeks before, admitted to the emergency department with symmetrical and flaccid paraplegia, myotatic areflexia, pain and vibratory sensory deficit below the T10-12 level, livedo reticularis and bilaterally absent femoral pulses. Abdominal and pelvic computed tomography angiography revealed thrombosis of the abdominal aorta and both common iliac arteries. She was submitted to immediate thromboembolectomy, with successful revascularization and complete muscle strength recovery. Magnetic resonance imaging performed after 5 months ruled out any ischemic lesion of the spinal cord. Abdominal aortic occlusion should always be considered in the differential diagnosis of acute paraplegia associated with limb ischemia signs, given its irreversibility without urgent surgical intervention.

**Informações/Informations:**

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 19, Número 3-4, julho-setembro · outubro-dezembro 2019. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)  
Case Report, published in Sinapse, Volume 19, Number 3-4, july-september · october-december 2019. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)  
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.  
© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

**Palavras-chave:**

Aorta Abdominal;  
Arteriopatias Oclusivas;  
Isquémia da Medula Espinhal;  
Paraplegia.

**Keywords:**

Aorta, Abdominal;  
Arterial Occlusive Diseases;  
Paraplegia;  
Spinal Cord Ischemia.

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

Fradique Moreira  
Praceta Prof. Mota Pinto,  
3004-561 Coimbra, Portugal  
[fradiquevam@hotmail.com](mailto:fradiquevam@hotmail.com)

**Recebido / Received:** 2019-06-25

**Aceite / Accepted:** 2019-10-04

**Publicado / Published:** 2019-11-12

## Introdução

A oclusão da aorta abdominal (OAA) é uma emergência vascular rara, que se pode apresentar com um quadro predominantemente neurológico, devido a isquemia medular. A taxa de mortalidade é muito elevada, a não ser que exista um diagnóstico rápido com tratamento cirúrgico imediato.<sup>1,2</sup>

A OAA pode ocorrer por embolização (65%) ou trombose (35%) em contexto de doença vascular concomitante.<sup>1,3</sup> O sexo feminino e a patologia cardíaca, nomeadamente fibrilhação auricular e valvulopatias, constituem fatores de risco para embolia, enquanto hipertensão arterial, tabagismo e diabetes são fatores de risco para trombose.<sup>1,4,5</sup>

O sintoma de apresentação típico é a lombalgia de início súbito. Frequentemente surgem parestesias e parésia dos membros inferiores, mas estes sinais são incomuns como apresentação inaugural.<sup>6-8</sup> Nestes casos, é mandatória a palpação dos pulsos periféricos ao exame objetivo inicial.<sup>2</sup>

O tratamento desta patologia consiste em tromboembolectomia por via transfemoral, por vezes com *bypass* anatómico ou extra-anatómico.<sup>3,5,7</sup> Um atraso no tratamento associa-se a elevada morbidade, com necessidade de amputação dos membros inferiores e cerca de 75% de mortalidade.<sup>3</sup>

Apresentamos um caso clínico de uma doente que recorreu ao Serviço de Urgência com paraplegia súbita como apresentação inicial, tendo sido feito o diagnóstico de OAA. Com este caso pretendemos alertar para uma patologia pouco frequente mas tratável, se o diagnóstico correto for feito de forma célere.

## Caso Clínico

Mulher de 72 anos de idade, de raça caucasiana, com um quadro de início agudo (5 horas de evolução) de fraqueza grave dos membros inferiores associada a incontinência urinária. Como antecedentes pessoais tinha diabetes *mellitus* tipo 2 não-insulinotratada, hipertensão arterial, hipotireoidismo e fibrilhação auricular (FA) hipocoagulada com rivaroxabano na dose diária de 20 mg. Cerca de 15 dias antes, tinha estado internada por acidente vascular cerebral isquémico da circulação posterior de etiologia cardioembólica (FA) submetida a tromboembolectomia por trombo proximal da artéria basilar, com recanalização completa (TICI final 3). Reiniciou hipocoagulação com dabigatrano na dose diária de 300 mg, um

novo anticoagulante oral (NOAC) de classe diferente do prévio (assumiu-se falência terapêutica), com boa adesão terapêutica. À data de alta, apresentava-se com discreta ataxia apendicular bilateral e sem défices motores (NIHSS final: 2). Realizou estudo complementar com ecocardiograma transtorácico e eco-Doppler carotídeo-vertebral e transcraniano, que não revelou fonte embolígena cardíaca ou patologia aterosclerótica estenosante, além da FA já conhecida. Negava história de traumatismo ou contexto infeccioso recente. Negava lombalgia ou parestesias sugestivas de envolvimento radicular.

Ao exame neurológico no serviço de urgência, apresentava-se vígil, colaborante e orientada, sem defeitos de linguagem e sem disartria. Não tinha alterações campimétricas no método de confrontação visual e o restante exame dos pares cranianos era normal. O exame motor revelou paraplegia flácida, simétrica, com arreflexia miotática e reflexos cutâneo-plantares (RCP) em flexão bilateralmente. Associadamente, apresentava hipostesia algica e palestésica com nível em T10-12 e reflexos cutâneo-abdominais ausentes. Não apresentava ataxia apendicular. Na revisão de aparelhos e sistemas, salientava-se livedo reticular em ambos os membros inferiores até ao nível do umbigo e ausência de pulsos femorais palpáveis, bilateralmente, confirmado por Doppler. A angiografia por tomografia computadorizada (angio-TC) do abdómen e pélvis revelou trombose da aorta abdominal, 35 mm acima da bifurcação, e de ambas as artérias ilíacas comuns (Fig. 1).



**Figura 1.** Angio-TC do abdómen e pélvis a revelar trombose da aorta abdominal e de ambas as artérias ilíacas comuns.

A doente foi imediatamente encaminhada para o bloco operatório para realização de tromboembolectomia por abordagem femoral comum bilateral com revascularização eficaz de ambos os membros inferiores. No pós-operatório imediato, houve recuperação total da força muscular (5/5 MRC) e das sensibilidades dos membros inferiores, assim como da continência de esfíncter urinário. Teve alta hipocoagulada com varfarina e orientada para consulta. Pos-



teriormente, realizou estudo molecular para trombofilias, que foi negativo. A investigação para doenças autoimunes sistêmicas, vasculites e síndrome anti-fosfolípídico também foi negativa, assim como a pesquisa de neoplasia oculta. Assumiu-se como causa provável para a trombose da aorta abdominal a etiologia cardioembólica, nomeadamente por FA devido a nova falência terapêutica do NOAC. A ressonância magnética (RM) medular realizada cerca de 5 meses após o quadro, não demonstrou lesão isquémica da medula espinhal (Fig. 2).



**Figura 2.** RM Medular (T2) a excluir lesão isquémica medular, 5 meses após a cirurgia.

## Discussão

A paraplegia aguda como apresentação clínica de isquemia da medula espinhal (ME) é rara e está associada a mau prognóstico.<sup>9</sup> Representa cerca de 6% de todas as mielopatias agudas e é secundária a diversas causas, como aterosclerose, aneurismas toraco-abdominais, cirurgia aórtica, doença embólica e dissecação.<sup>1</sup>

Em cerca de 50% dos casos não é feito o diagnóstico correto de OAA.<sup>6</sup> Neste caso clínico, o exame vascular foi determinante para o diagnóstico, nomeadamente a presença de livedo reticular dos membros inferiores e a ausência de pulsos femorais palpáveis, assim como a célere colaboração da equipa de Cirurgia Vascular e Radiologia. Dada a emergência da intervenção cirúrgica nesta patologia, e uma vez estabelecido o diagnóstico, não foi realizada RM medular em fase aguda, nem no pós-operatório, atendendo à excelente evolução clínica da doente. No entanto, esta foi realizada 5 meses após

a tromboembolotomia, apoiando a hipótese de uma isquemia transitória medular.

O conhecimento da vascularização arterial da ME pode ajudar a esclarecer a fisiopatologia da paraplegia na OAA. A ME é vascularizada por 3 artérias espinhais, uma artéria espinhal anterior e duas artérias espinhais posteriores, com origem superiormente em ramos das artérias vertebrais, percorrendo a ME ao longo do seu comprimento e terminando por união num plexo de ramos lombo-sagrados ao nível do cone medular.<sup>2</sup> A artéria espinhal anterior é a principal, responsável pela irrigação dos dois terços anteriores da ME. As artérias radiculares segmentares contribuem para a artéria espinhal anterior, destacando-se deste grupo a artéria de Adamkiewicz como principal afluente da região toraco-lombar, localizada entre T8 e L1 na maioria dos casos.<sup>10</sup>

O mecanismo da paraplegia na OAA ainda não está completamente esclarecido. Pensa-se que será causada, provavelmente, por uma neuropatia periférica isquémica, mas mais importante será a isquemia medular, resultante da diminuição do fluxo sanguíneo arterial através das artérias radiculares intercostais, lombares, sacradas e pélvicas. Outro importante mecanismo proposto é a oclusão da artéria de Adamkiewicz com origem abaixo de T12 (variantes raras)<sup>3,4</sup> que pode resultar numa síndrome “*cauda equina-like*” grave<sup>11,12</sup> e que explicaria o quadro de incontinência urinária com RCP em flexão. No entanto, a “resposta plantar tardia” dos RCP está descrita na fase I do choque medular.<sup>13,14</sup> Esta primeira fase ocorre nas primeiras 24 horas após a lesão medular aguda e caracteriza-se por arreflexia ou hiporreflexia. O primeiro reflexo patológico a surgir nesta fase é o “reflexo plantar tardio”, habitualmente nas primeiras 6 horas, caracterizado por resposta cutâneo-plantar em flexão do hálux e/ou restantes dedos seguida de relaxamento, numa sequência retardada, após um estímulo nociceptivo vigoroso plantar. Esta “resposta plantar tardia” pode durar horas a alguns dias até evoluir para reflexo plantar extensor ou sinal de Babinski, podendo, inclusivamente, nunca se chegar a desenvolver no caso da isquemia envolver de forma significativa as pontas anteriores da ME.<sup>15</sup> Nesta doente, a extensa oclusão aórtica infra-renal pode ter causado uma redução grave e simultânea do fluxo sanguíneo da artéria de Adamkiewicz e artérias segmentares provenientes da aorta, que são afluentes das artérias espinhais anterior e posteriores, originando hipoperfusão grave e consequente isquemia transversal

da ME, incluindo o seu terço posterior. Como tal, os casos clínicos descritos de OAA não se enquadram na síndrome clínica clássica associada ao enfarte medular por isquemia do território da artéria espinhal anterior, tipicamente caracterizado pela preservação das sensibilidades propriocetivas veiculadas pelas colunas posteriores, que se encontram íntegras nesta entidade clássica.<sup>2,9,10</sup> Admite-se que a ausência de fluxo nos ramos segmentares da aorta abdominal, torne o fluxo que provém das artérias espinhais posteriores insuficiente para assegurar a irrigação do terço posterior medular, numa situação de tão grave rebate hemodinâmico. Também não se pode excluir a possibilidade de uma variante rara da artéria de Adamkiewicz, com origem abaixo de T12. A ausência de dor pode ser explicada como consequência neurológica da paraplegia aguda.

Perante um caso de paraplegia súbita no Serviço de Urgência, o diagnóstico diferencial inicial deve incluir patologias de etiologia vascular, como o enfarte medular, a oclusão da aorta abdominal, a fistula arteriovenosa dural e a malformação arteriovenosa intramedular.<sup>15,16</sup> Adicionalmente, deverão ser excluídas lesões compressivas da medula espinhal, como o hematoma epidural, o empiema, as metástases intramedulares e os tumores extramedulares intradurais. Outros diagnósticos diferenciais a ter em conta no contexto clínico apropriado são as patologias infecciosas, autoimunes e desmielinizantes, apesar da sua evolução ser frequentemente subaguda.<sup>17</sup> Como conclusão, a associação de paraplegia aguda e sinais de isquemia dos membros inferiores deverá sugerir a hipótese diagnóstica de oclusão da aorta abdominal, sendo indispensável desencadear de imediato uma colaboração interdisciplinar para se obter sucesso terapêutico. ■

#### 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 contribu-

tion, 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.

#### Referências

- Vargas MI, Gariani J, Sztajzel R, Barnaure-Nachbar I, Delattre BM, Lovblad KO, et al. Spinal cord ischemia: practical imaging tips, pearls, and pitfalls. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015; 36: 825-30. doi: 10.3174/ajnr.A4118.
- Cowan KN, Lawlor DK. Sudden onset of paraplegia from acute aortic occlusion: a review of 2 cases and their unique presentation. *Am J Emerg Med*. 2006; 24: 479-81.
- Chemla ES, Combes MA, D'Attelis N, Mongredien B, Julia PL, Fabiani JN. Sudden-onset paraplegia due to thrombosis of false aneurysm: late complication after prosthetic replacement of the descending thoracic aorta. *Ann Vasc Surg*. 2002; 16: 384-6.
- Piffaretti G, Bonardelli S, Bellosta R, Mariscalco G, Lomazzi C, Tolenaar JL, et al. Spinal cord ischemia after simultaneous and sequential treatment of multilevel aortic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:1435-1442.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.02.062.
- Kilany A, Al-Hashel JY, Rady A. Acute aortic occlusion presenting as flaccid paraplegia. *Case Rep Neurol Med*. 2015;2015:713489. doi: 10.1155/2015/713489.
- Hdiji O, Bouzidi N, Damak M, Mhiri C. Acute aortic dissection presenting as painless paraplegia: a case report. *J Med Case Rep*. 2016;10:99. doi: 10.1186/s13256-016-0881-z.
- Crawford JD, Perrone KH, Wong VW, Mitchell EL, Azarbal AF, Liem TK, et al. A modern series of acute aortic occlusion. *J Vasc Surg*. 2014;59:1044-50. doi: 10.1016/j.jvs.2013.10.080.
- Azzarone M, De Troia A, Iazzolino L, Nabulsi B, Tecchio T. Hybrid treatment of acute abdominal aortic thrombosis presenting with paraplegia. *Ann Vasc Surg*. 2016;33:228.e5-8. doi: 10.1016/j.avsg.2015.10.041.
- Costa A, Veiga A. Image diagnosis: Sudden paraplegia in abdominal aortic thrombosis. *Perm J*. 2014;18:e116. doi: 10.7812/TPP/13-093.
- Triantafyllopoulos GK, Athanassacopoulos M, Maltezos C, Pneumáticos SG. Acute infrarenal aortic thrombosis presenting with flaccid paraplegia. *Spine*. 2011;36:E1042-5. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181fee67f.
- Yang JK, Nguyen A, De Amorim H, Goldstein LJ, Bornak A. Endovascular treatment of an aortic saddle embolism resulting in full neurologic recovery. *Ann Vasc Surg*. 2015;29:839.e9-12. doi: 10.1016/j.avsg.2014.11.023.
- Shaw A, Anwar H, Targett J, Lafferty K. Cauda equina syndrome versus saddle embolism. *Ann R Coll Surg Engl*. 2008;90:W6-8. doi:10.1308/147870808X303083.
- Hayes KC, Davies AL, Ashki N, Kramer JK, Close TE. Re: Ditunno JF, Little JW, Tessler A, Burns AS. Spinal shock revisited: a four-phase model. *Spinal Cord* 2004; 42: 383-95. *Spinal Cord*. 2007;45:395-6.
- Ko HY. Revisit spinal shock: pattern of reflex evolution during spinal shock. *Korean J Neurotrauma*. 2018;14:47-54. doi:10.13004/kjnt.2018.14.2.47.
- Kramer CL. Vascular Disorders of the Spinal Cord. *Continuum*. 2018;24(Spinal Cord Disorders):407-26. doi:10.1212/CON.0000000000000595.
- Rabinstein AA. Vascular myelopathies. *Continuum*. 2015;21(Spinal Cord Disorders):67-83. doi: 10.1212/01.CON.0000461085.79241.e0.
- Jacob A, Weinschenker BG. An approach to the diagnosis of acute transverse myelitis. *Semin Neurol*. 2008;28:105-20. doi: 10.1055/s-2007-1019132.

## CASO CLÍNICO/CASE REPORT

**Simultaneous Diagnosis of Ocular Myasthenia Gravis and Graves' Disease in an Adolescent Female: The Need for Thyroid Evaluation in Myasthenia Gravis****Diagnóstico Simultâneo de Miastenia Gravis Ocular e Doença de Graves numa Adolescente: A Necessidade de Avaliação da Função Tiroideia na Miastenia Gravis**Daniela Dias<sup>1\*</sup>, Ana Rita Carvalho<sup>2</sup>, Joana Lima Ferreira<sup>3</sup>, Inês Melo<sup>2</sup>, Filipe Palavra<sup>4</sup>, Alice Mirante<sup>2</sup>

1-Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil; Lisboa, Portugal

2-Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Coimbra, Portugal

3-Serviço de Endocrinologia, Hospital Pedro Hispano, ULS Matosinhos; Matosinhos, Portugal

4-Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra; Coimbra, Portugal

**Abstract**

The association of ocular myasthenia *gravis* and Graves' disease is an uncommon occurrence, but well recognized. It is best described in adults, with only a few reports being described in children. We report the case of a 13-year-old girl who presented a history of general fatigue, binocular diplopia, and bilateral ptosis accentuated on the right side that affected her predominantly in the evening, with about a month and a half of evolution. The symptoms were worsening and ocular myasthenia *gravis* was confirmed by the detection of high titers of anti-acetylcholine receptor antibodies in serum. Graves' disease was diagnosed at the same time by the detection of thyrotoxicosis biochemistry, elevated anti-thyrotropin receptor antibodies in serum and homogenous uptake of radioactive iodine in the thyroid scintigraphy. Treatment with pyridostigmine and methimazole resulted in clinical improvement. Simultaneous diagnosis of myasthenia *gravis* and Graves disease is uncommon in children and adolescents and its pathophysiological significance remains unclear. Nevertheless, our case highlights the importance of early diagnosis of these disorders, since, if left untreated, both may have negative functional repercussions.

**Resumo**

A associação de miastenia *gravis* ocular e doença de Graves é uma ocorrência incomum, mas bem reconhecida. Encontra-se descrita essencialmente em adultos, existindo apenas alguns relatos em crianças. Descrevemos o caso de uma menina de 13 anos que apresentava história de fadiga generalizada, diplopia binocular e ptose palpebral bilateral, mais acentuada à direita e de agravamento vespertino, com cerca de um mês e meio de evolução. Os sintomas foram piorando e a miastenia *gravis* ocular foi confirmada pela deteção de um elevado título de anticorpos anti-receptor de acetilcolina no soro. A doença de Graves foi diagnosticada em simultâneo, por estudo analítico a revelar tirotoxicose, com elevação do título de anticorpos anti-receptor da tirotropina no soro e captação homogénea de iodo radioativo na cintigrafia da tireóide. O tratamento com piridostigmina e metimazol resultou em melhoria clínica. O diagnóstico simultâneo de miastenia *gravis* e doença de Graves é incomum em crianças e adolescentes e o seu significado fisiopatológico permanece incerto. No entanto, o nosso caso reforça a importância do diagnóstico precoce desses distúrbios, pois, se não tratados, ambos podem ter repercussões funcionais negativas.

**Informações/Informations:**

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 19, Número 3-4, julho-setembro · outubro-dezembro 2019. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt) Case Report, published in Sinapse, Volume 19, Number 3-4, July-September · October-December 2019. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt) © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

**Keywords:**

Adolescent;  
Graves Ophthalmopathy;  
Myasthenia Gravis;  
Thyroid Diseases/diagnosis;  
Thyroid Function Tests.

**Palavras-chave:**

Adolescente;  
Doenças da Tireóide/  
diagnóstico;  
Miastenia Gravis;  
Oftalmopatia de Graves;  
Testes de Função Tireóidea.

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

Daniela Dias  
Rua Professor Lima Basto  
1099-023 Lisboa, Portugal  
[daniela\\_dias10@hotmail.com](mailto:daniela_dias10@hotmail.com)

Recebido / Received: 2019-09-17

Aceite / Accepted: 2019-10-29

Publicado / Published: 2019-11-12

## Introduction

Graves' disease (GD) is an autoimmune disorder (AD) in which thyrotropin hormone (TSH) receptor antibodies (TRAbs) activate TSH receptors, causing hyperthyroidism, goiter ophthalmopathy, and, less commonly, pretibial myxedema. It is uncommon in children, with an overall incidence of 0.1–3 per 100 000 individuals. It accounts for 10% - 15% of thyroid disorders in patients under 18 years of age, being the main cause of hyperthyroidism. Although it may occur at any age during childhood, it is more likely to occur between the ages of 10-15 years, being females more affected than males (female to male preponderance is about 4:1 through adolescence, being slightly lower during childhood).<sup>1-4</sup>

Myasthenia gravis (MG) is a rare acquired chronic autoimmune disorder with an estimated incidence of 1 to 5 cases per million person-years, in paediatric ages.<sup>5</sup> It is caused by an antibody-mediated attack that targets acetylcholine receptors in the postsynaptic membrane of the neuromuscular junction, resulting in decreased available acetylcholine receptors (AChRs).<sup>6</sup> When present before the age of 19 years old, it is designated juvenile MG, being 10% - 15% of the ocular MG (OMG) subtype, with a few patients progressing to a generalized form of the disease (GMG) over time.<sup>5</sup>

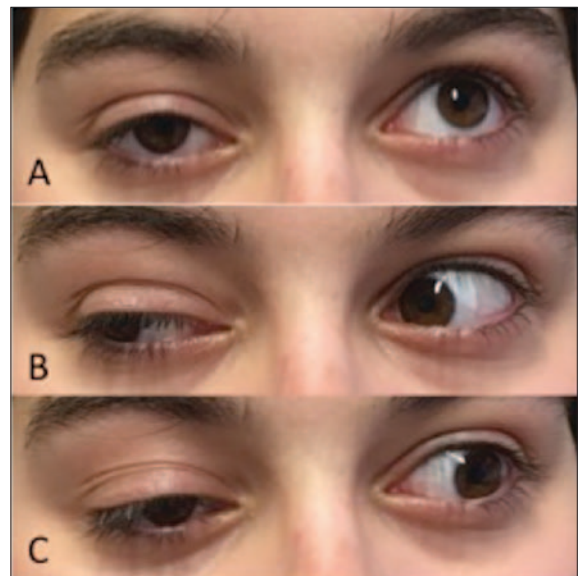
Autoimmune thyroid disorders (ATD) frequently occur in MG, with a frequency of about 10%, whereas MG is reported in only 0.2% of patients with ATD, the most common being GD.<sup>7</sup> Here, we present the case of a 13-year-old girl who was found to have OMG with concomitant evidence of GD. To date, the association of these two disorders in childhood has been described in only a few cases.

## Case Report

A 13-year-old Caucasian girl was admitted at the emergency department complaining of progressive bilateral ptosis (of right predominance) and generalized fatigue, getting worse at the end of the day, with about one and a half months of evolution. She also presented complaints of binocular diplopia and a feeling of fatigue during moderate-intensity physical activities in the last few weeks. A recent worsening of the symptoms was reported. She had her menarche at the age of 10 and has having regular menses. Her medical history was remarkable for myopia, astigmatism, attention-deficit/hyperactivity disorder and allergic rhinitis. Current medications

included methylphenidate and ebastine. Family history was unremarkable.

On the examination, she was afebrile, the blood pressure was 118/71 mmHg and the heart rate was 103 beats/min. She weighted 56.9 kg (standard deviation score [SDS] -1.47), had a height of 152 cm (SDS 0.53) and the body mass index was 24.6 kg/m<sup>2</sup> (+1.31). Chest, heart and abdomen evaluations were normal. Thyroid examination revealed a diffuse non-tender goiter. She presented clear and fluent speech during neurological examination. Bilateral ptosis (with right predominance) was observed and, additionally, the ocular movements examination revealed an incomplete elevation and adduction of the right eye, but both direct and consensual pupillary reflexes were present (Fig. 1). The following maneuvers were performed, to evoke fatigability of ocular deficits: sustained upgaze during 60 seconds, sustained lateral upgaze during 60 seconds and manual elevation of the more ptotic lid, leading to worsening of contralateral ptosis. No clear facial asymmetry was noticed, and the examination of the last cranial nerves was normal. Counting aloud (1 to 50) did not result in dyspnoea or dysarthria. No upper or lower extremities weakness was observed when patient was asked to sustain elevation of arms and legs during 60 seconds. Deep



**Figure 1.** Clinically relevant changes in eye movements. A: evident right palpebral ptosis (which is maintained in all positions of the gaze) and right superior rectus muscle paresis, contributing to a vertical diplopia referred by the patient; B: no abnormalities involving the right lateral rectus muscle seemed to be identified; C: evident limitation in the adduction of the right eye (medial rectus muscle), also conditioning a horizontal binocular diplopia.



tendon reflexes were normal. The patient did not present any change in the kinetic coordination tests. The ice pack test was inconclusive.

She was then evaluated by an Ophthalmologist, who documented that she did not present conjunctiva hyperaemia or proptosis, but exophoria was observed and compensated in binocularity. The visual acuity was 20/20 in both eyes. There was no evidence of papilledema in the fundoscopic exam. The visual axes were not obstructed by the ptosis.

Haematological and other biochemical investigations were all normal. Anti-AChR antibodies (Ab) levels were raised at 1.5 nmol/L (< 0.25). Thyroid function tests were consistent with a hyperfunctioning thyroid state: thyrotropin (TSH) < 0.004 mU/L (0.7-4.17), free thyroxine 2.3 ng/dL (0.89-1.37), free triiodothyronine 8.6 pg/mL (2.5-3.95); anti-thyroid autoantibodies were positive: thyroid peroxidase antibodies (anti-TPO) 372 UI/mL (< 35), thyroglobulin antibodies (anti-Tg) 190.8 UI/mL (< 60 UI/mL), and TRAbs 3.3 U/L (< 1).

No lesions were detected in brain computed tomography (CT), also in magnetic resonance imaging and the electromyography was normal (it included nerve conduction velocities and repetitive nerve stimulation; despite

being tried, the patient did not tolerate the single fibre test, which was then described as inconclusive). Thyroid ultrasonography showed a diffuse enlargement of the thyroid gland, with heterogeneous echo pattern and no visible nodules. A thyroid nuclear scan revealed a diffuse homogenous uptake of radioactive iodine, suggestive of GD. Based on the previous findings, namely the clinical presentation, positive anti-AChR Ab and TRAbs, a diagnosis of simultaneous OMG and GD was made. She was given pyridostigmine bromide (120 mg per day) and methimazole (10 mg per day), starting afterwards on Pneumology surveillance. A CT scan of the thorax revealed the absence of thymoma and pulmonary function tests were normal. By the eighth month of follow-up, her pyridostigmine dose was increased to 240 mg/daily, due to the persistence of generalized fatigue, although there was a progressive improvement of the ptosis and of the pattern of ocular movements, comparing with the initial evaluation (Fig. 1). Despite fatigue complaints (eminently subjective), with no additional motor deficits identified, it was decided to maintain symptomatic therapy alone, at this initial stage, without proceeding with immunosuppression or immunomodulation. An euthyroid state was reached under methimazole (10 mg/day). At the present

**Table 1.** Summary of cases of co-existing myasthenia gravis and Graves' disease in children reported in literature.

Case	Sex	1 <sup>st</sup> disease identified	Age at 1 <sup>st</sup> diagnosis	Clinical features	Treatment	Comments
Cohen JS, 1973 <sup>9</sup>	M	GD	14 y/o	Hot flashes, palpitations, diplopia, proptosis, ptosis, generalized weakness	Methimazole RAI Pyridostigmine Prednisone	MG diagnosis: 20 y/o
Kobayashi T et al, 1997 <sup>10</sup>	F	MG	14 y/o	Ptosis, diplopia dysphagia, palpitations, headache, hand tremor	Amibenonium Thymectomy Methimazole	GD diagnosed at 20 y/o OAD: polymyositis
Koves H et al, 2009 <sup>11</sup>	M	Concurrent diagnosis	10 y/o	Xerophthalmia, ptosis, ocular fatigability, diplopia, heat intolerance, tremor	Pyridostigmine Carbimazole	
Sarkhy et al, 2009 <sup>12</sup>	F	GD	13 y/o	Proptosis, jaundice, thyrotoxicosis, dysarthria, PMW, slurred speech	RAI Corticotherapy IVIg Azathioprine	OAD: Autoimmune hepatitis
Kubiszewska J et al, 2014 <sup>13</sup>	F	GD	14 y/o	Generalized fatigue, weight loss, facial weakness, ophthalmoplegia, diplopia, dysphagia	Methimazol Pyridostygmine IVIg Prednisone Thymectomy	
Lindsay M et al, 2018 <sup>14</sup>	M	MG	17 y/o	Ptosis, proptosis	Pyridostigmine Methimazole	Seronegative MG
Cruz MC et al, 2018 <sup>15</sup>	F	GD	12 y/o	Weight loss, PMW, bulbar symptoms, thymoma	RAI Prednisone Thymectomy	MG diagnosed at 19 y/o OAD: dermatomyositis

GD, Graves' disease; MG, myasthenia gravis; OAD: other autoimmune disease; PMW, proximal muscle weakness; RAI, radioactive iodine; IVIg, intravenous immunoglobulin; y/o, years old; M, male; F, female

moment, she remains being monitored by Pneumology, Neurology and Endocrinology.

## Discussion

ATD are seen in both OMG and GMG, the most common being GD.<sup>7</sup> The association of GD with MG was firstly described in 1908.<sup>8</sup> Since then, some reports have been published in the literature, mostly as single case reports. We found seven cases of co-existing MG and GD during childhood, in medical literature written in English and Portuguese (Table 1).<sup>9-15</sup> In two cases, the diagnosis of one of the autoimmune diseases was made in adolescence, while the other was only identified in adulthood.

In the presence of ATD, MG is associated with a younger age of onset, mild clinical expression with preferential ocular involvement, lower/absent levels of anti-AChRs and lower incidence of thymic disorders.<sup>7,16</sup> However, Kubiszewska et al did not find a significant relationship between GD and OMG.<sup>16</sup> The association of these two disorders is consistent with a previous report revealing a higher frequency of thyroid autoantibodies among patients with MG: approximately 40% in OMG, and a lower frequency in generalized MG, of approximately 12%.<sup>17</sup>

Extraocular muscles involvement can be observed in both diseases. Graves's ophthalmopathy (GO) typically presents itself with persistent symptoms of exophthalmos, eyelid retraction, chemosis, periorbital oedema and ophthalmoplegia.<sup>18</sup> Otherwise, in respect to OMG, the symptoms are fluctuant and lead to ptosis, fatigability and ophthalmoparesis.<sup>6</sup> There seems to be a higher prevalence of OMG in patients with GD, which can be easily missed and for that reason it requires a careful diagnostic evaluation.<sup>7</sup> Diplopia may be present in both diseases and the presence of exophthalmos may complicate the detection of ptosis.<sup>18</sup> Our patient's ocular symptoms were much more likely to be caused by OMG than by GD, since there was a clear notion of fatigability and fluctuation of deficits.

In the majority of patients, clinical signs of hyperthyroidism appear previously or during the onset of MG symptoms.<sup>16,19</sup> In this case, with the exception of fatigue, which may also occur in MG, there were no obvious clinical signs of hyperthyroidism, which, combined with the lack of research for thyroid disorder, could have resulted in the patient not being diagnosed or being mis-

diagnosed. Additionally, the clinical picture, characterized by the fluctuation of neurological symptoms and an elevated anti-AChR antibodies titres led to the diagnosis of OMG. Regarding OMG, the sensitivity of ice pack test seems to be high in the presence of ptosis, however it was inconclusive in our patient.<sup>20</sup>

The presence of anti-AChR antibodies gives the laboratory confirmation of MG, being highly specific. They are present in approximately 55% of those with OMG, with a lower sensitivity, when compared to GMG.<sup>6,19,21</sup> Electrophysiological tests allow the confirmation of the diagnosis. They are not specific for MG, but for disorders of neuromuscular transmission, in general. Single-fibre electromyography (SFEMG) has a higher sensitivity for those with OMG, comparing to repetitive nerve stimulation (RNS).<sup>6,21</sup> In our patient, RNS was negative and SFEMG inconclusive. At paediatric age, results of this type are often observed, despite clinical manifestations and serological confirmation of the diagnosis. The technical conditions in which the neurophysiological study is performed are crucial for the sensitivity of the method and children/adolescents may find it difficult to collaborate in its execution, especially due to the painful nature associated with the stimulus (which makes even more difficult the repetition of an inconclusive essay). Moreover, in this particular case, a very restricted involvement of some orbital muscles was observed, which would necessarily make it difficult to perform a study directed to their contractile function (and would naturally reduce the sensitivity of the neurophysiological approach).

The exact pathophysiology of GD and MG is complex and it is not yet fully understood. The autoimmune overlap between them reflects similar pathogenic mechanisms. The existence of an immunological cross-reaction against common autoimmune targets in the eye muscles was hypothesized in patients with OMG and GD. Both disorders have a higher frequency of human leukocyte antigens B8 and DR3. Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA4) and protein tyrosine phosphatase non-receptor 22 (PTPN22) genes polymorphisms are associated with both MG and ATD. Interferon- $\gamma$ -based therapies can trigger the development of MG and ATD. T-lymphocyte-mediated cytokine production seems to have a pathogenic role in both diseases.<sup>5,7,19</sup> Understanding these mechanisms could open new opportunities for the development of immunosuppressive agents that act on both diseases.

Rituximab is a chimeric murine/human anti-CD20 monoclonal antibody that targets B lymphocytes and has been used “off-label” for various auto-immune diseases (AID), namely GD and MG. Thus, it may be a pharmacological hypothesis to consider when these two clinical entities coexist. However, randomized, controlled clinical studies are needed to evaluate its efficacy and safety.<sup>22,3</sup> There are two Phase 2 clinical trials registered at ClinicalTrials.gov for MG and GD, with CFZ533, a novel anti-CD40 monoclonal antibody that is being developed for AID, which may have a role when a clinical picture such as described above is present.<sup>24</sup> A positive relationship between the clinical activities of these two disorders has been previously reported. Thus, an improvement in MG is observed when GD gets better.<sup>16</sup>

In conclusion, when both clinical entities are present, their diagnosis is difficult. This clinical case highlights the importance of recognizing a possible coexistence of both GD and MG and thereby avoiding possible comorbidities/complications. For this reason, we believe that thyroid function/autoimmunity should be evaluated on a regular basis, when MG is diagnosed. Moreover, the possibility of sharing the same pathogenic mechanisms points new trends in the future research of more useful therapies. ■

#### 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

- Havgaard Kjær R, Smedegård Andersen M, Hansen D. Increasing incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark: A Nationwide Study, 1998-2012. *Horm Res Paediatr*. 2015;84:102-7. doi: 10.1159/000430985.
- Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol*. 2010;72:358-63. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03717.x.
- Zimmerman D, Lteif AN. Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998; 27:109–26.
- Lavard L, Ranløv I, Perrild H, Andersen O, Jacobsen BB. Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982-1988. A nationwide study. *Eur J Endocrinol*. 1994; 130:565-8.
- Evoli A. Acquired myasthenia gravis in childhood. *Curr Opin Neurol*. 2010;23:536-40. doi: 10.1097/WCO.0b013e32833c32af.
- Mahadeva B, Phillips LH 2nd, Juel VC. Autoimmune disorders of neuromuscular transmission. *Semin Neurol*. 2008; 28:212-27. doi: 10.1055/s-2008-1062260.
- Marinó M, Ricciardi R, Pinchera A, Barbesino G, Manetti L, Chiovato L, et al. Mild clinical expression of myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 ;82:438-43.
- Rennie GE. Exophthalmic goiter combined with myasthenia gravis. *Rev Neurol Psychiat*. 1908;6:229-33
- Cohen JS. Optic neuropathy of Graves disease, hyperthyroidism, and ocular myasthenia gravis. *Arch Ophthalmol*. 1973;90:131-2.
- Kobayashi T, Asakawa H, Komoike Y, Nakano Y, Tamaki Y, Monden M. A patient with Graves' disease, myasthenia gravis, and polymyositis. *Thyroid*. 1997;7:631-2.
- Koves IH, Cameron FJ, Kornberg AJ. Ocular myasthenia gravis and Graves disease in a 10-year-old child. *J Child Neurol*. 2009;24:615-7. doi: 10.1177/0883073808324777.
- Sarkhy A, Persad R, Tarnopolsky M. Muscle weakness in a girl with autoimmune hepatitis and Graves' disease. *Eur J Pediatr*. 2009;168:241-3. doi: 10.1007/s00431-008-0738-6.
- Kubiszewska J, Kostera-Pruszczyk A. Severe course of juvenile Grave's disease accompanied by myasthenia gravis. *J Neurol Neurophysiol*. 2014; 5:259.
- Machen L, MacIntosh P. Considerations in pediatric proptosis. *JAMA Ophthalmol*. 2018; 136:1197-8. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.0169.
- Cruz MC, Paiva GP. Miastenia Gravis em associação à dermatomiosite e doença de graves: relato de caso. *Arch Health Invest*. 2018; 7:70-2. doi:10.21270/archi.v7i2.2405.
- Sekiguchi Y, Hara Y, Takahashi M, Hirata Y. Reverse 'see-saw' relationship between Graves' disease and myasthenia gravis; clinical and immunological studies. *J Med Dent Sci*. 2005;52:43-50.
- Garlepp MJ, Dawkins RL, Christiansen FT. Autoimmunity in ocular and generalized myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 1981;1: 325–2.
- Kamboj A, Lause M, Kumar P. Ophthalmic manifestations of endocrine disorders-endocrinology and the eye. *Transl Pediatr*. 2017;6:286-99. doi: 10.21037/tp.2017.09.13.
- Matthew N, Meriglioli, Donald B. Sanders. Myasthenia Gravis: Diagnosis. *Semin Neurol*. 2004; 24: 31-9.
- Lopomo A, Berrih-Aknin S. Autoimmune thyroiditis and myasthenia gravis. *Front Endocrinol*. 2017; 8:169. doi: 10.3389/fendo.2017.00169.
- Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*. 2006; 16:459-67.
- Karen AH, Smit Johannes WA. Advances in the treatment of Graves' disease – a focus on rituximab. *Eur Endocrinol*. 2008; 4:107-9.
- Benveniste O, Hilton-Jones D. The role of rituximab in the treatment of myasthenia gravis. *Eur Neurol Rev*. 2010;5:95-100.
- ClinicalTrials.gov[accessed Dec 2018] Available from: <https://clinicaltrials.gov/>



## ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

# Canábis Medicinal na Neurologia Clínica: Uma Nuvem de Incertezas

## Medicinal Cannabis in Clinical Neurology: A Cloud of Uncertainty

Diogo Reis Carneiro<sup>1\*</sup>, Ana Sofia Morgadinho<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

### Informações/Informations:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 19, Número 3-4, julho-setembro · outubro-dezembro 2019. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)  
*Review Article, published in Sinapse, Volume 19, Number 3-4, July-September · October-December 2019. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)*  
 © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.  
 © Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

### Palavras-chave:

Canábis;  
 Canabinóides;  
 Marijuana Medicinal;  
 Neurologia.

### Keywords:

Cannabinoids;  
 Cannabis;  
 Medical Marijuana;  
 Neurology.

### \*Autor Correspondente /

#### Corresponding Author:

Diogo Reis Carneiro  
 Serviço de Neurologia  
 Centro Hospitalar e  
 Universitário de Coimbra  
 Praceta Prof. Mota Pinto,  
 3000-075 Coimbra, Portugal  
[diogoreiscarneiro@gmail.com](mailto:diogoreiscarneiro@gmail.com)

**Recebido / Received:** 2019-09-17

**Aceite / Accepted:** 2019-10-20

**Publicado / Published:** 2019-11-12

### Resumo

A utilização de derivados da planta canábis na Medicina é histórica, nas mais diversas patologias. O renovado interesse científico na sua utilização clínica, com aumento da investigação, aliado à progressiva aceitação destes medicamentos por parte da comunidade médica tem permitido a aprovação da canábis edicinal (CM) em algumas patologias.

Este artigo pretende rever o estado da arte relativo à utilização da CM na Neurologia clínica, dando relevo a aspectos farmacológicos, formulações utilizadas, indicações terapêuticas, complicações e enquadramento legal em Portugal.

No âmbito da Neurologia clínica, existem indicações para a CM já aprovadas pelo INFARMED em Portugal (crises epiléticas refractárias das síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, espasticidade associada a esclerose múltipla e a lesões medulares, dor neuropática e sintomas da síndrome de Gilles de la Tourette) e várias em investigação (doenças neuromusculares, doenças do movimento, demências, cefaleias crónicas).

A utilização da CM tem evidência consistente nas síndromes epiléticas refractárias da infância (Dravet e Lennox-Gastaut) e na espasticidade associada à esclerose múltipla. Na dor neuropática e nos sintomas da síndrome de Gilles de la Tourette a CM médica foi aprovada em Portugal, embora com evidência menos relevante para a utilização. A continuação da investigação nesta área é, assim, premente, seja nas patologias para as quais a CM foi aprovada, seja em potenciais indicações, incluindo-se nestas algumas doenças neurodegenerativas.

### Abstract

The use of cannabis-derived products in Medicine is historical, in a variety of diseases. The renewed scientific interest in its clinical usage, alongside with an increased research and a progressive acceptance of these drugs by the medical community has allowed the approval of medical cannabis (MC) for some diseases.

The purpose of this article is to review the state of the art related to the clinical use of MC in Neurology, describing its pharmacological properties, therapeutic indications or utilizations and the legal framework.

In what concerns clinical Neurology, INFARMED has already approved some therapeutic indications for MC in Portugal (refractory epileptic seizures in Dravet and Lennox-Gastaut syndromes, multiple sclerosis and medullary lesions-related spastic-

ity, neuropathic pain and symptoms of Gilles de la Tourette syndrome), and several others are under investigation (neuromuscular disorders, movement disorders, dementia, chronic headache).

The use of MC has consistent evidence in the refractory epileptic syndromes of the infancy (Dravet and Lennox-Gastaut) and in multiple sclerosis-related spasticity. In neuropathic pain and in symptoms of Gilles de la Tourette Syndrome, MC has been approved in Portugal, although with less relevant evidence regarding its usage. Further research in this field is hence pressing, both in relation to diseases for which MC has already been approved, as well as to other potential therapeutic indications, including neurodegenerative diseases.

## Introdução

Os benefícios dos derivados da planta *cannabis sativa* (*C. sativa*) ultrapassam amplamente o cariz recreativo a eles habitualmente associados.<sup>1</sup> Desde há vários séculos, a *C. sativa* é utilizada na prática médica como sedativo, antiemético ou analgésico.<sup>2,3</sup> Mais recentemente foi descoberta a existência de um sistema endocanabinóide humano (SEH), constituído por receptores específicos - CBI (que predomina no sistema nervoso central, SNC) e CB2 (que predomina no sistema imunitário), ligandos endógenos (endocanabinóides) e enzimas metabólicas.<sup>4</sup> A activação dos receptores CBI (receptores acoplados à proteína G) dá-se por regulação retrógrada através dos endocanabinóides, com consequente modulação da libertação de neurotransmissores.<sup>5</sup> Este mecanismo inclui a transmissão glutamatérgica, dopaminérgica e GABAérgica, interferindo em processos fisiológicos como a sinalização e controlo da dor, memória de trabalho e sua consolidação, ciclos sono-vigília e regulação do apetite.<sup>6</sup> Recentemente, fruto do investimento científico e crescente enquadramento legal em vários países, tem crescido a evidência necessária para a implementação de tratamentos à base de canábis medicinal (CM).<sup>7</sup>

Na Neurologia, o tratamento sintomático de síndromes epilépticas (SE) de difícil controlo (nomeadamente os síndromes de Dravet e de Lennox-Gastaut) e da espasticidade relacionada com a esclerose múltipla (EM) e lesões medulares são as indicações mais fortemente consubstanciadas em evidência científica.<sup>6</sup>

Este artigo pretende rever o estado da arte relativo à utilização da CM na Neurologia clínica, dando relevo a aspectos farmacológicos, formulações utilizadas, indicações terapêuticas (indicações aprovadas em Portugal e utilizações potenciais, ainda em estudo), efeitos adversos (EA) e enquadramento legal em Portugal.

## Aspectos Farmacológicos e Formulações Utilizadas

A planta canábis possui diversos compostos (fitocanabinóides) com características distintas. Os mais conhecidos e com utilização clínica são o  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC; principal constituinte psicoactivo) e o canabidiol (CBD), que podem ou não ser utilizados em combinação. São moléculas lipofílicas, de baixa solubilidade em água, implicando a utilização de excipientes gordurosos nas formulações terapêuticas. Na forma oral têm uma biodisponibilidade baixa (cerca de 20%), melhorada quando tomado com alimentos e de forma crónica. A absorção e eliminação são bastante variáveis e a metabolização é predominantemente hepática.<sup>8,9</sup> O CBD é metabolizado por enzimas do citocromo P450, o que predispõe a interações com outros fármacos, nomeadamente antiepilépticos.<sup>10</sup>

Para além dos medicamentos à base de canábis, que têm como constituintes activos diversos canabinóides e cumprem as normas europeias que regulamentam o medicamento, existem outros produtos de CM produzido em condições controladas, que incluem uma variedade de compostos derivados da *C. sativa* e diferentes vias de administração. As formulações de CM potencialmente aplicadas às indicações aprovadas pelo INFAR-MED encontram-se na Tabela 1.

## Utilizações na Neurologia

As indicações aprovadas ou com utilização potencial no tratamento de doenças neurológicas com CM encontram-se resumidas na Tabela 2.

### I - Epilepsia

A utilização de CM na epilepsia dirige-se a formas resistentes às terapêuticas convencionais e em particular

**Tabela 1.** Medicamentos com canabinóides e outros compostos com canábis medicinal (CM): marcas registadas e respetivas designações comuns

Designação comum	Nome Comercial	Componentes	Via de administração	Indicações
Nabiximols*	Sativex®	$\Delta^9$ -THC:CBD (1:1)	Spray oral	Espasticidade na EM, dor oncológica
Nabilona	Cesamet®	$\Delta^9$ -THC	Oral	Náuseas e vômitos associados a QT
Dronabinol	Syndros®; Marinol®	$\Delta^9$ -THC	Oral	Náuseas e vômitos associados a QT, estimulante do apetite em doentes com SIDA
Canabidiol	Epidiolex®	CBD	Oral	Epilepsia
Outras formulações de CM	Não se aplica	Diversos canabinóides	Inalada, oral, tópica	Potencialmente todas as indicações aprovadas pelo Infarmed

$\Delta^9$ -THC=Delta-9-tetrahydrocannabinol; CBD=canabidiol; EM=esclerose múltipla; QT=quimioterapia; SIDA=síndrome da imunodeficiência adquirida

\* Único actualmente comercializado em Portugal

**Tabela 2.** Indicações para tratamento com canábis medicinal na neurologia

Aprovadas pelo Infarmed	Utilizações em estudo
Epilepsia (S.Dravet e S.Lennox-Gastaut)	Espasticidade doenças neuromusculares
Espasticidade na esclerose múltipla ou lesões medulares	Doenças do movimento (hipercinéticas)
Dor crónica (dor neuropática e nevralgias)	Perturbações cognitivas (demências)
Síndrome de Gilles de la Tourette	Cefaleias crónicas

aos SE severos da infância. A síndrome de Dravet (SD) e síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) reúnem a maior parte da evidência actual e são as duas indicações regulamentares para a utilização da CM na epilepsia, em Portugal.<sup>11</sup> Embora o mecanismo de acção antiepiléptica da CM, e em particular do CBD, não esteja completamente esclarecido, este efeito não parece estar relacionado com a modulação dos receptores endocannabinóides CB1 e CB2. Supõe-se estarem em causa receptores de canais de potássio (VGCC), serotoninérgicos (5-HT1A e 5-HT2A), vanilóides (TRPV1), A1 e A2 de adenosina e o receptor endocannabinóide GPR55.<sup>8</sup> Apesar da eficácia e segurança demonstradas pelos estudos clínicos realizados com CBD na epilepsia resistente e desta ser uma das indicações já aprovadas pelo INFARMED, o medicamento à base de CBD (Epidiolex®), não está, ainda, disponível no mercado nacional. Apresentam-se os estudos clínicos que fundamentaram a aprovação pelas autoridades reguladoras europeia e americana.

### Síndrome de Dravet

A SD é uma encefalopatia epiléptica genética rara,

resultante da mutação do gene *SCN1A*. Está associada a crises refractárias e elevada taxa de morte súbita. A eficácia do CBD foi demonstrada num ensaio clínico randomizado (ECR), em dupla ocultação, realizado em 120 crianças e adolescentes (entre os 2 e os 18 anos de idade) com SD resistente à terapêutica convencional (4 ou mais crises convulsivas por mês).<sup>12</sup> Associou-se CBD na dose única de 20 mg/kg/dia (solução oral purificada de CBD de 100 mg/mL, administração bidiária, titulada) ou placebo à terapêutica habitual dos doentes. Ao longo de 24 semanas verificou-se uma diminuição considerável no número das crises convulsivas nos doentes tratados com CBD em relação aos controlos (12,4 crises para 5,9 por mês *versus* 14,9 crises para 14,1 por mês).

### Síndrome de Lennox-Gastaut

A SLG é uma encefalopatia epiléptica multifactorial, severa, de início na infância e associada a défice cognitivo de desenvolvimento. O tipo de crises é variado, mas as crises associadas a queda (*drop seizures*) são características, assim como um padrão electroencefalográfico de complexos ponta-onda lentos. A eficácia do CBD nas

crises resistentes da SLG foi estabelecida através de 2 ECR, contra placebo, em dupla ocultação. Em ambos foram selecionados doentes entre os 2 e os 55 anos, com pelo menos 2 crises associadas a queda por semana, e o fármaco ou placebo foram associados à terapêutica antiepiléptica habitual dos doentes.<sup>13,14</sup> O primeiro ECR, com 171 doentes, comparou uma dose de 20 mg/kg/dia com placebo, durante 18 semanas. A redução média de crises com queda por mês foi estatisticamente significativa (43,9% no grupo tratado vs 21,8% no grupo placebo). Três doentes tratados com CBD ficaram sem crises. Os EA foram mais prevalentes no grupo tratado com CBD (86% vs 69%), sendo na maioria ligeiros ou moderados (diarreia, sonolência, piroxia, diminuição de apetite).<sup>14</sup> O segundo ECR, com 225 doentes, utilizou 3 braços, com doses de 10 mg/kg/dia e de 20 mg/kg/dia de CBD contra placebo, durante 18 semanas. A redução média de crises com queda por mês foi de 41,9% no grupo tratado com dose máxima, 37,2% no grupo tratado com a dose intermédia e 17,2% no grupo placebo, o que se revelou estatisticamente significativo ao comparar o grupo placebo com os grupos tratados com CBD. Oito dos doentes tratados com CBD ficaram sem crises. Os EA mais comuns foram os referidos acima e ocorreram com mais frequência nos doentes sob dose máxima de CBD (94% vs 84% no grupo 10 mg/kg/dia vs 72% no grupo placebo).<sup>13</sup>

### **Epilepsia Fármaco-Resistente**

Existe investigação do tratamento com CM na epilepsia fármaco-resistente, para além da relacionada com a SD e a SLG. Os primeiros estudos realizados utilizaram entre 12 a 15 doentes, com sugestão de eficácia e ausência de EA graves.<sup>15-17</sup> Mais recentemente, dois estudos prospectivos, abertos, multicêntricos, incluíram uma variedade de SE resistentes para além do SD e SLG.<sup>18,19</sup> No estudo coordenado por Szaflarski, que seguiu 607 doentes durante um máximo de 146 semanas (mediana de 48 semanas), foram utilizadas, em associação a antiepilépticos habituais dos doentes, doses variáveis de CBD, começando com 2-10 mg/kg/dia, com potencial de incremento até aos 50 mg/kg/dia, dependendo dos centros (dose média de 25 mg/kg/dia).<sup>18</sup> O CBD associou-se à diminuição mensal até 51% das crises convulsivas e 48% do total de crises, após 12 semanas de tratamento, número consistente até ao final do seguimento. Ao longo do estudo, evidenciou-se a tendência para a redução

de dose de clobazam e valproato de sódio (VaP) mas não da dose de levetiracetam. Falta de eficácia do fármaco (15%) e EA intoleráveis (5%, mais comum com o aumento de dose) foram as razões mais comuns de suspensão do CBD (total de 24% dos doentes). No estudo coordenado por Devinsky, que incluiu 214 doentes, o esquema posológico foi semelhante, mas o seguimento de apenas 12 semanas.<sup>19</sup> O objectivo principal foi a análise de segurança e farmacocinética, mas o estudo revelou ainda uma redução média do número de crises motoras mensais de cerca de 34,6% (eficácia analisada em 64% dos doentes). Estudos mais pequenos foram realizados, nomeadamente na esclerose tuberosa (ET), com inclusão de 18 doentes, sujeitos a esquemas posológicos semelhantes aos descritos acima, durante 12 meses.<sup>20</sup> A redução média do número de crises semanal foi de 48,8%, para além de melhoria cognitiva subjectiva em 85,7% e comportamental em 66,7%. Um preparado de CBD na esclerose tuberosa é actualmente alvo de um ECR, duplamente cego, com 3 braços – 25 mg/kg/dia vs 50 mg/kg/dia versus placebo (NCT02544763). Há sugestão de eficácia noutras SE raras como a síndrome epiléptica relacionado com infecção febril (FIREs), síndrome de Doose e síndrome de Aicardi.<sup>21, 22</sup>

### **II - Espasticidade Associada a Esclerose Múltipla e a Lesões Medulares**

A espasticidade associada a EM e a lesões medulares é, a par do tratamento sintomático da epilepsia, a indicação com evidência científica mais significativa a suportar a aprovação do tratamento com CM. Inclui formas moderadas a severas de espasticidade que sejam refractárias aos tratamentos convencionais. A actuação será por regulação de receptores CBI pré-sinápticos, limitando a excitabilidade glutamatérgica.<sup>23</sup> O nabiximols/Sativex®, indicado no tratamento da espasticidade associada a EM e a lesões medulares, é, actualmente, o único medicamento à base de canábis disponível no mercado português. Descrevem-se os estudos clínicos que fundamentaram a aprovação do fármaco para o tratamento deste sintoma, pelo INFARMED.

Um ECR multicêntrico coordenado por Collin, em 2010, em dupla ocultação, estudou nabiximols/Sativex® associado à terapêutica antiespástica habitual (máximo de 12 inalações diárias) contra placebo, 337 doentes com EM e espasticidade moderada a severa.<sup>24</sup> Verificou-se significativa redução da espasticidade ( $\geq 30\%$ ,

avaliado segundo uma escala numérica - NRS 0-10) na análise por protocolo (diferenças de -1.3 vs -0.8 pontos em relação ao inicial), mas não na análise por intenção de tratar, possivelmente relacionada com a percentagem de abandono (21%). Posteriormente, dois ECR de fase 3 com desenho semelhante entre si, avaliaram Sativex® em associação ao tratamento habitual contra placebo.<sup>25,26</sup> Após 4 semanas de tratamento, não oculto, com fármaco activo para todos os doentes, seguiu-se uma segunda fase, durante 12 semanas em dupla ocultação, para os respondedores com melhoria  $\geq 20\%$  em escala numérica (NRS 0-10), com randomização entre fármaco e placebo. No estudo coordenado por Novotna, em 2011, 48% de 572 doentes, reuniram condições de passar à segunda fase.<sup>25</sup> No estudo SAVANT, de 2018, 55% de 191 doentes passaram à fase de randomização.<sup>26</sup> Em ambos, a melhoria da espasticidade  $\geq 30\%$  foi significativamente estatística em favor do braço activo e a medicação foi bem tolerada, com os principais EA a serem ligeiros. Uma revisão baseada na evidência, da Academia Americana de Neurologia, conclui que o Sativex® é provavelmente eficaz em reduzir os sintomas de espasticidade reportados pelos doentes, mas provavelmente ineficaz em reduzir medidas objectivas de espasticidade, às 6 semanas.<sup>27</sup> Uma revisão sistemática (RS) com meta-análise avaliou 17 ECR de CM, nomeadamente utilizando Sativex®, incluindo 3161 doentes e concluiu que existe eficácia limitada (baixa a moderada) da CM nas medidas subjectivas de espasticidade, mas inexistente nas medidas objectivas.<sup>28</sup>

Existe adicionalmente noção de benefício, embora menos expressivo do que na espasticidade, da utilização de CM noutros sintomas de EM, nomeadamente na dor, ansiedade, sono, tremor e disfunção vesical.<sup>29-33</sup> Investigações em modelos animais de EM sugerem ainda a possibilidade de existir um efeito anti-inflamatório, através da modulação de receptores CB1 e CB2, com potencial de diminuição da actividade da doença.<sup>34</sup>

### III - Dor Crónica

A deliberação do INFARMED viabiliza a utilização de CM como analgésico na dor neuropática (DN) crónica associada a lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémio ou nevralgia pós-herpética.<sup>11</sup> Supõe-se que os receptores CB1 se relacionem com a modulação da dor a nível central, desde inibição da condução a nível dos cornos posteriores da medula até

à activação amigdalina e os CB2 com a diminuição de libertação de substâncias imunomediadas em resposta a agentes nociceptivos.<sup>35,36</sup> Em Portugal não existem medicamentos à base de CM aprovados para a dor.

De acordo com uma RS da Cochrane que abrangeu 16 ECR em dupla ocultação, com 1750 participantes tratados entre 2 e 26 semanas, a evidência da CM para tratamento da DN crónica é considerada de qualidade baixa.<sup>37</sup> Esta RS incluiu estudos sobre DN associada a EM (5 estudos), DN de várias etiologias (3), polineuropatia diabética (3), Plexopatias (1), lesões medulares (1), neuropatia associada ao VIH (1), Polineuropatia associada a quimioterapia (1) e dor periférica ou central de etiologia mista (1). O aumento do número de doentes com alívio  $\geq 50\%$  na dor, comparado com placebo, foi 21% vs 17%. O aumento dos EA que conduziram à suspensão do fármaco para o dobro (10% vs 5%; evidência de qualidade moderada). Não foram avaliados eficácia e risco a longo prazo. Foram incluídos estudos contra placebo utilizando nabiximols (10 estudos),  $\Delta^9$ -THC/nabilona (2), canabinóides diversos inalados (2) e um canabinóide sintético que mimetizava efeitos da nabilona (1) e um estudo que comparava nabilona com dihidrocodeína. Em 2018, um consenso europeu de peritos considerou que a evidência existente é insuficiente para utilização de CM na dor crónica em geral, mas este tratamento pode ser ponderado na dor neuropática crónica.<sup>38</sup>

### IV - Síndrome de Gilles de la Tourette

O benefício da utilização de CM na síndrome de Gilles de la Tourette (SGT) poderá dever-se tanto à diminuição da ansiedade associada ao SGT, como à modulação de receptores CB1 do estriado, com efeito directo na redução do número de tiques.<sup>39</sup> Em Portugal não existem medicamentos à base de CM aprovados para os tiques na SGT.

O interesse na utilização de CM (*C. sativa* fumada ou  $\Delta^9$ -THC oral) na SGT foi sugerido pelo impacto positivo evidenciado em casos isolados ou em pequenas séries de doentes. Nestes era relatada supressão dos tiques motores e vocais, dos sintomas premonitórios e ainda dos sintomas neuropsiquiátricos relacionados com obsessões, compulsões e perturbação de hiperactividade e défice de atenção.<sup>40,41</sup> Os mesmos autores realizaram dois ensaios clínicos abertos utilizando  $\Delta^9$ -THC administrado oralmente (dronabinol), com doses até 10 mg, em monoterapia ou em associação.<sup>42,43</sup> Embora haven-

do noção de melhoria sintomática referida pelos doentes e objectivada pelos avaliadores nalgumas medidas e mesmo sem EA significativos, não houve tradução em melhor qualidade de vida. O fármaco não teve impacto negativo em tarefas de memória e de atenção, mesmo após várias semanas depois da suspensão.<sup>44</sup> Outras formulações de CM no SGT foram alvo de estudo exclusivamente em casos clínicos ou pequenas séries.

Uma RS da Cochrane, de 2009, considerou de nível baixo a evidência acerca da eficácia e segurança de cannabinóides no tratamento de tiques, sintomas premonitórios e sintomas obsessivo-compulsivos da SGT tendo incluído apenas os dois ECR já citados acima, num total de 28 doentes.<sup>45</sup>

## V - Outras

### I - Doenças Neuromusculares

A evidência para o tratamento da espasticidade na doença do neurónio motor (DNM) é escassa e recente, com uma revisão da Cochrane em 2012 a incluir apenas um ECR cuja intervenção era um programa de exercício físico de moderada intensidade.<sup>46,47</sup> Em 2018 foi publicado o primeiro ECR multicêntrico de fase 2, duplamente cego, contra placebo, especificamente desenhado com o objectivo de avaliar a eficácia do nabiximols em relação à espasticidade na DNM.<sup>48</sup> No grupo de 60 doentes (esclerose lateral amiotrófica e esclerose lateral primária), o fármaco titulado (máximo 12 administrações/unidades diárias) ao longo de 6 semanas, revelou-se eficaz no controlo da espasticidade avaliada através da escala modificada de Ashworth, com percepção subjectiva de benefício pelos doentes (55% vs 13%). O fármaco revelou-se seguro e foi bem tolerado (os principais EA foram astenia, sonolência, vertigem e náusea; sem perdas de seguimento).

Os estudos realizados em neuropatias periféricas têm como principal objectivo actuar sobre a dor neuropática, tendo sido abordados na secção III.

### 2 - Doenças do Movimento

A investigação da utilização da CM nos movimentos involuntários hiperkinéticos (coreia, atetose, distonia, tremor) é consubstanciada na existência de receptores endocannabinóides que modulam a transmissão GABAérgica no estriado e globos pálidos.<sup>49</sup> Um ECR de desenho cruzado, duplamente cego, controlado por placebo, estudou nabilona na doença de Huntington (DH).<sup>50</sup> Em 44 doentes não existiu diferença estatisticamente

significativa de eficácia utilizando o *score* motor total da escala *Unified Huntington Disease Rating Scale* (UHDRS). Existiram diferenças em favor da nabilona nos *outcomes* psiquiátricos (medidos pelo *Neuropsychiatric Inventory*) e na coreia (medida pela UHDRS), embora sem significância estatística. Não houve diferenças em termos de segurança, nem existiram episódios psicóticos.

Em distonias primárias foi realizado um ECR cruzado, duplamente cego, utilizando nabilona contra placebo em 15 doentes, não existindo redução significativa da distonia.<sup>51</sup>

A evidência nas discinésias induzidas por levodopa (DIL), na doença de Parkinson (DP), é contraditória. Num estudo randomizado duplamente cego, de desenho cruzado, a nabilona reduziu as DIL em mais 22,2% +/- 8,2% do que o placebo.<sup>52</sup> No entanto, um ECR controlado por placebo, considerado como evidência classe I, com 19 doentes, utilizando um preparado com  $\Delta^9$ -THC e CBD, não demonstrou eficácia estatisticamente significativa na melhoria das DIL.<sup>53</sup> O *NMS-Nab Study* é um ECR desenhado para avaliar a sintomatologia não-motora da DP, esperando-se informação importante relativa a este aspecto essencial da doença.<sup>54</sup>

### 3 - Demências

A CM tem sido estudada no controlo de sintomas neuropsiquiátricos em fases avançadas da doença de Alzheimer (DA) (agitação, agressividade ou ansiedade).<sup>55</sup> Supõe-se que esta actuação se deva à interacção entre o sistema endocannabinóide (receptores CB1) e sistemas de neurotransmissão (principalmente glutamatérgica) do SNC.<sup>56</sup>

Dois estudos coordenados por Van den Elsen, em 2015, não demonstraram eficácia do  $\Delta^9$ -THC (4,5 mg diários durante 3 semanas<sup>57</sup> e até 3 mg diários num desenho cruzado com placebo<sup>58</sup>) nas alterações comportamentais dos doentes com DA, assim como na qualidade de vida ou sintomas álgicos, mas provou a tolerabilidade e segurança do fármaco nestes doentes. Em 2019, um ECR de  $\Delta^9$ -THC na DA moderada e grave com 39 doentes, num desenho cruzado com placebo (6 semanas de placebo e 6 semanas de tratamento titulado até o máximo de 2 mg/dia para todos os doentes, separadas por uma semana de *wash-out*) revelou melhoria da ansiedade (*outcome* primário), mas à custa do aumento da sonolência e deterioração cognitiva.<sup>59</sup> Após sugestão de aumento de desequilíbrio e quedas em doentes com DA com a toma do  $\Delta^9$ -THC, foi realizado um ECR que demonstrou não existir aumento deste risco com a dose de 1,5 mg/dia.<sup>60</sup>



Denominadores comuns às publicações de CM em doenças neurodegenerativas (DA, DP, DH) são o reduzido número de doentes, os abandonos excessivos e o efeito placebo relevante.<sup>61</sup> As abordagens neuroprotectoras são ainda especulativas tanto no que as relaciona com os sistemas de neurotransmissão como na modificação dos correlatos neuropatológicos da DA (nomeadamente a beta-amiloide), visto que não há estudos clínicos desenhados com este objectivo de avaliação.<sup>62</sup> Seria igualmente interessante entrar em linha de conta com o esgotamento progressivo dos receptores endocannabinóides nas doenças degenerativas, o qual previsivelmente terá como impacto um esgotamento do efeito destes fármacos com o avançar da doença.

#### 4 - Cefaleias Crónicas

Apesar de alguma evidência existente na dor crónica, nomeadamente neuropática, o benefício da terapêutica com CM como profilático de enxaqueca e outras cefaleias crónicas está longe de estar estabelecido. Sabe-se que o SEH está envolvido em inúmeros processos que influenciam o aparecimento de enxaqueca. Incluem-se o desencadeamento da depressão cortical, a vasodilatação dural através da acção do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (*CGRP*) e do óxido nítrico, a instabilidade plaquetar com libertação de 5-hidroxitriptofano e a transmissão nociceptiva trigeminovascular. Especula-se que a CM possa inibir alguns destes mecanismos.<sup>63</sup> O único estudo comparativo entre fármacos utilizou nabilona e ibuprofeno na cefaleia por abuso medicamentoso, revelando superioridade da primeira na redução da intensidade (mas não frequência) da dor, necessidade de analgesia suplementar e dependência em relação à medicação, para além de melhoria na qualidade de vida.<sup>64</sup>

#### Complicações da Utilização de *Cannabis* na Prática Médica

Apesar da frequência da utilização, aceitação crescente pela comunidade médica e opinião pública e enquadramento legal, mantêm-se naturais reservas quanto à utilização da canábis com finalidades clínicas. Efetivamente, muitos relatos são pouco claros em relação às complicações associadas a estes compostos, mesmo em doses terapêuticas. Apesar de habitualmente bem tolerados, com EA ligeiros ou moderados, as variabilidades das concentrações experimentadas e a heterogeneidade entre doentes tornam este perfil incerto.

Nos ensaios clínicos realizados nas síndromes epilépticas, os EA mais comuns do CBD foram sonolência, anorexia e diarreia.<sup>12-14</sup> Os EA mais graves foram convulsões e estado de mal epiléptico, infecções respiratórias e vómitos. Salienta-se a elevação transitória dos níveis de transaminases hepáticas em doentes previamente tratados com VaP, a sugerir uma interacção farmacodinâmica.<sup>12</sup> A sonolência parece também resultar de um efeito sinérgico entre o CBD e o clobazam, com necessidade de redução da dose destes últimos.<sup>17,65</sup> Raramente a gravidade destes efeitos levou à suspensão do CBD.

Uma revisão da literatura dirigida à segurança e eficácia nas utilizações neurológicas habituais concluiu que os EA mais comuns da CM eram náuseas, fraqueza, alterações comportamentais e de humor, fadiga e tonturas.<sup>27</sup> As queixas cognitivas são um aspecto a vigiar nestes doentes. De evitar é a tentação de translação directa dos potenciais efeitos psicoactivos, nomeadamente do risco de eventos psicóticos, classicamente associados à *C. sativa* fumada. De referir que embora o  $\Delta^9$ -THC tenha esse potencial, o CBD foi já testado como antipsicótico, com resultados favoráveis.<sup>66,67</sup> Também a possibilidade de abuso e adição é residual, pelo menos em relação ao CBD, segundo um relatório da Organização Mundial de Saúde.<sup>66,68</sup>

A possibilidade de doseamentos urinários dos vários derivados da CM permite assegurar o cumprimento da terapêutica, devendo a utilização medicinal ser sinalizada no caso de exames de rotina em contexto laboral.

#### Legislação Portuguesa

Um dos aspetos mais debatidos acerca da introdução de medicamentos à base de extratos de canábis é o enquadramento jurídico. Em Portugal, a Lei da Canábis para Fins Medicinais (Lei n.º 33/2018, de 18 de julho), aprovada em Julho de 2018, veio estabelecer o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais.<sup>69</sup> A regulamentação desta lei foi efetivada pelo Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de Janeiro, o qual estabelece regras relativas ao processo de cultivo, fabrico e comércio, à introdução e colocação no mercado e à prescrição e dispensa.<sup>70</sup> Releva, ainda, a Portaria n.º 44-A/2019, de 31 de Janeiro, que regula o regime de preços das preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais.<sup>71</sup>

Com base no regime legalmente definido, o INFARMED é a autoridade competente para determinar as



indicações terapêuticas consideradas apropriadas para os medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida, devendo proceder a uma revisão periódica em função da evolução do conhecimento técnico-científico. Até ao momento, o INFARMED deliberou a aprovação de uma lista de sete finalidades terapêuticas para estes fármacos.<sup>11</sup> Contam-se a espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões medulares; náuseas e vômitos (resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de VIH e medicação para hepatite C); estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA; dor crónica (associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, como por exemplo na dor neuropática causada por lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémino ou pós-herpética); SGT; epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, nomeadamente SD e SLG e glaucoma resistente à terapêutica.

Além desta limitação quanto aos fins terapêuticos admissíveis, a prescrição da CM está condicionada aos casos em que os tratamentos convencionais com medicamentos autorizados não estiverem a produzir os efeitos esperados ou caso estes estejam a provocar EA relevantes (art. 5.º, n.º 3, da Lei da Canábida para Fins Medicinais).<sup>69</sup>

## Conclusão

O foco da utilização de CM na Neurologia clínica (assim como noutras áreas da Medicina) tem sido colocado na melhoria sintomática de diversas doenças. Neste aspecto, a evidência reunida está bem estabelecida (crises epilépticas nas SD e SLG e espasticidade na EM) ou é crescente (dor neuropática ou sintomas da SGT) e tem sido acompanhada pela regulamentação da utilização destes medicamentos. Para isto tem também contribuído a progressiva aceitação, pela comunidade médica, da utilização da CM. No entanto, há ainda um considerável caminho a percorrer no sentido de consolidar as indicações actuais, mas também na procura de novas indicações, sintomáticas ou mesmo modificadoras de doença, no sentido de explorar todo o potencial destas terapêuticas na 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: 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.

### Referências

- Herer J. *The Emperor Wears No Clothes*. Chicago: Ah Ha Pub;1985.
- Friedman D, Sirven JI. Historical perspective on the medical use of cannabis for epilepsy: Ancient times to the 1980s. *Epilepsy Behav*. 2017;70:298-301. doi:10.1016/j.yebeh.2016.11.033
- Pisanti S, Bifulco M. Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. *J Cell Physiol*. 2019;234:8342-51. doi:10.1002/jcp.27725
- Iannotti FA, Di Marzo V, Petrosino S. Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. *Prog Lipid Res*. 2016;62:107-28. doi:10.1016/j.plipres.2016.02.002
- Gowran A, Noonan J, Campbell VA. The multiplicity of action of cannabinoids: Implications for treating neurodegeneration. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17:637-44. doi:10.1111/j.1755-5949.2010.00195.x
- Friedman D, French JA, Maccarrone M. Safety, efficacy, and mechanisms of action of cannabinoids in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2019;4422:1-9. doi:10.1016/S1474-4422(19)30032-8
- Treister-Goltzman Y, Freud T, Press Y, Peleg R. Trends in publications on medical cannabis from the year 2000. *Popul Health Manag*. 2018;00:1-7. doi:10.1089/pop.2018.0113
- Gaston TE, Friedman D. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017;70:313-8. doi:10.1016/j.yebeh.2016.11.016
- MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med*. 2018;49:12-9. doi:10.1016/j.ejim.2018.01.004
- Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2017;58:1586-92. doi:10.1111/epi.13852
- INFARMED. Deliberação N.º 11/CD/2019. Lisboa: INFARMED; 2019. doi:1037//0033-2909.126.1.78
- Moore Y, Robinson R. Cannabidiol reduced frequency of convulsive seizures in drug resistant Dravet syndrome. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2018;103:278-9. doi:10.1136/archdischild-2017-313700
- Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:1888-97. doi:10.1056/NEJMoa1714631
- Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1085-1096. doi:10.1016/S0140-6736(18)30136-3
- Ames FR, Cridland S. Anticonvulsant effect of cannabidiol. *S Afr Med J*. 1986;69:14.
- Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients *Pharmacology*. 1980;21:175-85.
- Tremblay B, Sherman M. Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. *Marijuana '90 Int*

- Conf Cannabis Cannabinoids Kolympari, Crete. *Int Assoc Cannabinoid Med*. 1990; 2; 5. Available from: <http://www.epistemionikos.org/documents/d41032a66cdf9e8d7244283c358128f2576a57a7>.
18. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 2018;59:1540-8. doi:10.1111/epi.14477
  19. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016;15:270-8. doi:10.1016/S1474-4422(15)00379-8
  20. Hess EJ, Moody KA, Geffrey AL, Pollack SF, Skirvin LA, Bruno PL, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2016;57:1617-24. doi:10.1111/epi.13499
  21. Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, Bluvstein J, Charuta J, Ciliberto MA, et al. Cannabidiol as a potential treatment for febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in the acute and chronic phases. *J Child Neurol*. 2017;32:35-40. doi:10.1177/0883073816669450
  22. Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, Laux LC, Patel AD, Filloux F, et al. Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav*. 2018;86:131-7. doi:10.1016/j.yebeh.2018.05.013
  23. Baker D, Pryce G, Jackson SJ, Bolton C, Giovannoni G. The biology that underpins the therapeutic potential of cannabis-based medicines for the control of spasticity in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2012;1:64-75. doi:10.1016/j.msard.2011.11.001
  24. Collin C, Ehler E, Waberzinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res*. 2010;32:451-9. doi:10.1179/016164109X12590518685660
  25. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols\* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011;18:1122-31. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03328.x
  26. Marková J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschä A, et al. Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci*. 2019;129:119-28. doi:10.1080/00207454.2018.1481066
  27. Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, Gloss D. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;25:1556-63. doi:10.1212/WNL.0000000000000363
  28. Torres-Moreno MC, Papaseit E, Torrens M, Farré M. Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Netw Open*. 2018;1:e183485. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.3485
  29. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;362:1517-26. doi:10.1016/S0140-6736(03)14738-1
  30. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65:812-9. doi:10.1212/01.wnl.0000176753.45410.8b
  31. Fox P, Bain PG, Glickman S, Carroll C, Zajicek J. The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;1105-9.
  32. Kavia RBC, De Ridder D, Constantinescu CS, Stott CG, Fowler CJ. Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16:1349-59. doi:10.1177/1352458510378020
  33. Shannon S. Cannabidiol in anxiety and sleep: a large case series. *Perm J*. 2019;1-5. doi:10.7812/tpp/18-041
  34. Rahimi A, Faizi M, Talebi F, Noorbakhsh F, Kahrizi F, Naderi N. Interaction between the protective effects of cannabidiol and palmitoylethanolamide in experimental model of multiple sclerosis in C57BL/6 mice. *Neuroscience*. 2015;290:279-87. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.01.030
  35. Modesto-Lowe V, Bojka R, Alvarado C. Cannabis for peripheral neuropathy: The good, the bad, and the unknown. *Cleve Clin J Med*. 2018;85:943-9. doi:10.3949/ccjm.85a.17115
  36. Lee MC, Ploner M, Wiech K, Bingel U, Wanigasekera V, Brooks J, et al. Amygdala activity contributes to the dissociative effect of cannabis on pain perception. *Pain*. 2013;154:124-34. doi:10.1016/j.pain.2012.09.017
  37. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD012182. doi: 10.1002/14651858.CD012182.pub2..
  38. Häuser W, Finn DP, Kalso E, Krcovski-Skvarc N, Kress HG, Morlion B, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain*. 2018;22:1547-64. doi:10.1002/ejp.1297
  39. Artukoglu BB, Bloch MH. The potential of cannabinoid-based treatments in Tourette syndrome. *CNS Drugs*. 2019;33:417-30. doi:10.1007/s40263-019-00627-1
  40. Sandyk R, Awerbuch G. Marijuana and Tourette's syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 1988;8: 444-5.
  41. Müller-Vahl KR, Kolbe H, Schneider U, Emrich HM. Cannabinoids: Possible role in patho-physiology and therapy of Gilles de la Tourette syndrome. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;98:502-6. doi:10.1111/j.1600-0447.1998.tb10127.x
  42. Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, Jöbges M, Kolbe H, Daldrup T, et al. Treatment of Tourette's syndrome with 9-tetrahydrocannabinol (THC): A randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35:57-61. doi:10.1055/s-2002-25028
  43. Müller-Vahl, KR, Schneider, U, Prevedel, H, Theloe, K, Kolbe, H, Daldrup, T, Emrich H. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:459-65.
  44. Müller-Vahl KR, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Emrich HM, Schneider U. Treatment of tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (9-THC): No influence on neuropsychological performance. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:384-8. doi:10.1038/sj.npp.1300047
  45. Curtis A, Clarke CE, Rickards HE. Cannabinoids for Tourette's Syndrome (Cochrane review). *Cochrane database Syst Rev*. 2009;4:CD006565. doi:10.2174/1573397052954190
  46. Ni A, Le S, Deforge D. Treatment for spasticity in amyotrophic lateral sclerosis / motor neuron disease. *Cochrane Collab*. 2012;2:1-17.
  47. Drory VE, Goltsman E, Goldman Reznik J, Mosek A, Korczyn AD. The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2001;191(1-2):133-137. doi:10.1016/S0022-510X(01)00610-4
  48. Riva N, Mora G, Lunetta C, Dick JP, Crossman AR, Broctchie JM. et al. Articles Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS ): a multicentre. 2018;57: 2108-11. doi:10.1016/S1474-4422(18)30406-X
  49. Koppel BS. Cannabis in the treatment of dystonia, dyskinesias, and tics. *Neurotherapeutics*. 2015;12:788-92. doi:10.1007/s13311-015-0376-4
  50. Curtis A, Mitchell I, Patel S, Ives N, Rickards H. A pilot study using nabilone for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Mov Disord*. 2009;24:2254-9. doi:10.1002/mds.22809
  51. Fox SH, Kellett M, Moore AP, Crossman AR, Broctchie JM.

- Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to assess the potential of cannabinoid receptor stimulation in the treatment of dystonia. *Mov Disord.* 2002;17:145-9. doi:10.1002/mds.1280
52. Sieradzan KA, Fox SH, Hill M, Dick JP, Crossman AR, Brochie JM. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: A pilot study. *Neurology.* 2001;57:2108-11.
  53. Carroll CB, Bain PO, Teare L, Liu X, Joint C, Wroath C, et al. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: A randomized double-blind crossover study. *Neurology.* 2004;63:1245-50. doi:10.1212/01.WNL.0000140288.48796.8E
  54. Peball M, Werkmann M, Ellmerer P, Stolz R, Valent D, Knaus HG, et al. Nabilone for non-motor symptoms of Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled, double-blind, parallel-group, enriched enrolment randomized withdrawal study (The NMS-Nab Study). *J Neural Transm.* 2019;126:1061-72. doi: 10.1007/s00702-019-02021-z
  55. Hillen JB, Soulsby N, Alderman C, Caughey GE. Safety and effectiveness of cannabinoids for the treatment of neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf.* 2019;10:1-23.
  56. Liu CS, Chau SA, Ruthirakuhan M, Lanctôt KL, Herrmann N. Cannabinoids for the treatment of agitation and aggression in Alzheimer's disease. *CNS Drugs.* 2015;29:615-23. doi:10.1007/s40263-015-0270-y
  57. van den Elsen GA, Ahmed AI, Verkes RJ, Kramers C, Feuth T, Rosenberg PB, et al. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. *Neurology.* 2015;84:2338-46. doi: 10.1212/WNL.0000000000001675.
  58. Van Den Elsen GA, Ahmed AI, Verkes RJ, Feuth T, Van Der Marck MA, Olde Rikkert MG. Tetrahydrocannabinol in Behavioral Disturbances in Dementia: A Crossover Randomized Controlled Trial. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015;23:1214-24. doi:10.1016/j.jagp.2015.07.011
  59. Herrmann N, Ruthirakuhan M, Gallagher D, Verhoeff NPLG, Kiss A, Black SE, et al. Randomized placebo controlled trial of nabilone for agitation in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2019 ;27:1161-73. doi:10.1016/j.jagp.2019.05.002
  60. Van Den Elsen GAH, Tobben L, Ahmed AI, Verkes RJ, Kramers C, Marijnissen RM, et al. Effects of tetrahydrocannabinol on balance and gait in patients with dementia: A randomised controlled crossover trial. *J Psychopharmacol.* 2017;31:184-91. doi:10.1177/0269881116665357
  61. Gertsch J. The intricate influence of the placebo effect on medical cannabis and cannabinoids. *Med Cannabis Cannabinoids.* 2018;1:60-4. doi:10.1159/000489291
  62. Schubert D, Kepchia D, Liang Z, Dargusch R, Goldberg J, Maher P. Efficacy of cannabinoids in a pre-clinical drug-screening platform for alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* 2019;56:7719-30.. doi:10.1007/s12035-019-1637-8
  63. Lochte BC, Beletsky A, Samuel NK, Grant I. The use of cannabis for headache disorders. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2:61-71. doi:10.1089/can.2016.0033
  64. Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo MM, Ferrari A, Sarchielli P, Tiraferri I, et al. Nabilone for the treatment of medication overuse headache: Results of a preliminary double-blind, active-controlled, randomized trial. *J Headache Pain.* 2012;13:677-84. doi:10.1007/s10194-012-0490-1
  65. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2015;56:1246-51. doi:10.1111/epi.13060
  66. Dinis-Oliveira RJ. A perspectiva da toxicologia clínica sobre a utilização terapêutica da cannabis e dos canabinoides. *Acta Med Port.* 2019;32:87. doi:10.20344/amp.10896
  67. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, et al. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2018;175:225-31. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17030325
  68. World Health Organization. Cannabidiol (CBD) Pre-Review Report. *Meet Pre-Review Rep.* 2017;:6-10.
  69. Lei n.º 33/2018 - Diário da República nº137/2018, Série 1 de 2018-07-18. 2018:1708-1720.
  70. Decreto Lei n.º 8/2019 - Diário da República, n.º10/2019, Série 1 de 2019-01-15. 2019:184-191.
  71. Portaria n.º 44-A/2019 - Diário da República n.º22/2019, Série 1 de 2019-01-31. :778-(2).

# 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://meshb.nlm.nih.gov/search>

### VI. Resumo Estruturado

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

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

## Prémios e Apresentações prévias

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

## Texto

### Artigos Originais

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

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

Seguir as *guidelines* EQUATOR

### Article structure

#### Introduction

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

#### Material and methods

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

#### Results

*Results should be clear and concise.*



**Discussion**

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

**Conclusion**

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

**Artigos de Revisão Narrativa**

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

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

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

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

**Revisões Sistemáticas e Meta-Análises**

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

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

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

**Caso Clínico**

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

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

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

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

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

**Editoriais**

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

**Cartas ao Editor**

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

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

**Imagens em Neurologia**

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

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

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

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

**Perspectiva**

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

**Guidelines**

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

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

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

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

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

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

Article type	Abstract	Keywords	Main text structure	Max. words	Tables/figures	References
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 11 Junho 2019

## Políticas Editoriais

### Objetivo e Âmbito

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

A SINAPSE é órgão oficial das seguintes organizações científicas:

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

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

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

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

### Liberdade Editorial

A SINAPSE 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 redacção do manuscrito, revisão de versões e revisão crítica do conteúdo; aprovação da versão final;
- 4) Concordam que são responsáveis pela exactidão e integridade de todo o trabalho.

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

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

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

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

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

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

#### Papel do Autor Correspondente

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

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

#### Consentimento dos Doentes

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

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

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

#### Submissão e Publicação Duplicadas

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

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

#### Política de Plágio

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

#### Publicação Fast-Track

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

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

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

#### Revisão por Pares

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

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

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

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

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

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

Na avaliação, os manuscritos podem ser:

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

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

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

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

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

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

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

#### Custos de Publicação

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

#### Provas Tipográficas

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

O não respeito pelo prazo proposto desobriga a SINAPSE de aceitar



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

#### **Erratas**

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

#### **Retratações**

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

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

#### **Patrocínios**

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

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

Última revisão: Junho 2019











**Órgão oficial de:**

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

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