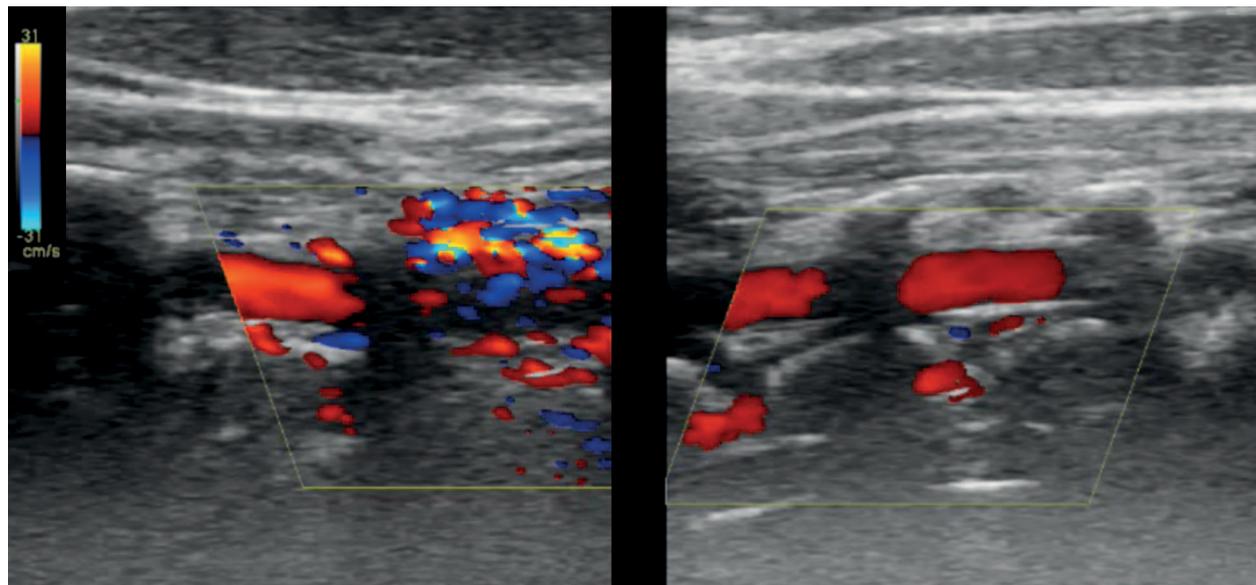


Sinapse[®] 20 ANOS

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

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



Editorial

Cristalizações e Digitalizações: A Sociedade Portuguesa de Neurologia Rumo ao Desconfinamento

Artigo de Revisão/Review Article

Musicogenic Epilepsy in Adults: Epileptogenesis and Management Update

Casos Clínicos/Case Reports

Simultaneous Diagnosis of Early-Onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Autoimmune Thyroid Disease

Levodopa for Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity: a SILENT Recovery

Dystonia of the Guitarist: Gloves as a Sensory Trick

Migraine with Aura After Endovascular Treatment of a Vertebro-Vertebral Fistula: Difficulties with Headache Classification

Resolution of Epileptic Spasms After Drainage of Chronic Subdural Hematoma Related to Nonaccidental Traumatic Brain Injury

Guidelines

Organização de Serviços de Apoio Clínico para Doentes com Cefaleias em Portugal

Imagem em Neurologia/Image in Neurology

Um Desvio Inesperado

Distal Ventriculoperitoneal Catheter Migration Revealed by Radionuclide Shuntogram

Pressão Positiva Contínua e Distúrbio Comportamental em Sono REM:
A Propósito de um Caso Clínico

Sumário/Table of Contents

Editorial

- 83 **Cristalizações e Digitalizações: A Sociedade Portuguesa de Neurologia Rumo ao Desconfinamento**
Crystallizations and Digitizations: The Portuguese Society of Neurology Towards Unlockdown
 Filipe Palavra, Isabel Luzeiro

Artigo de Revisão/Review Article

- 85 **Musicogenic Epilepsy in Adults: Epileptogenesis and Management Update**
Epilepsia Musicogénica no Adulto: Epileptogénese e Atualização da sua Abordagem
 Leonor Francisco, Marta Carvalho

Casos Clínicos/Case Reports

- 93 **Simultaneous Diagnosis of Early-Onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Autoimmune Thyroid Disease**
Diagnóstico Simultâneo de Doença do Espectro da Neuromielite Óptica de Início Precoce e Doença Tiroideia Autoimune
 Jorge Rodrigues, Mafalda Ferreira Santos, Joana Magalhães, Filipe Palavra, Elisabete Santos
- 97 **Levodopa for Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity: a SILENT Recovery**
Levodopa para Síndrome de Neurotoxicidade Irreversível Causada por Lítio: Uma Recuperação Silenciosa
 Inês Laranjinha, Rita Dias, Inês Henriques Ferreira, Luís Botelho, Luís Maia, Raquel Faria
- 100 **Dystonia of the Guitarist: Gloves as a Sensory Trick**
Distonia do Guitarrista: Luvas como Truque Sensitivo
 Leonor Rebordão, André Rêgo, Sara Machado
- 103 **Migraine with Aura After Endovascular Treatment of a Vertebral-Vertebral Fistula: Difficulties with Headache Classification**
Enxaqueca com Aura Após o Tratamento Endovascular de Fístula Vertebral-Vertebral: Dificuldades na Classificação da Cefaleia
 Bruno Silva, José Beato Coelho, Ricardo Veiga, Filipe Palavra
- 107 **Resolution of Epileptic Spasms After Drainage of Chronic Subdural Hematoma Related to Nonaccidental Traumatic Brain Injury**
Resolução de Espasmos Epiléticos Após Drenagem de Hematoma Subdural Crónico Relacionado com Lesão Cerebral Traumática Não Acidental
 Rita Martins, Joana Jesus-Ribeiro, Guadalupe Fernandez-Baca Vaca, Krystal Tomei, Jun T. Park

Guidelines/Guidelines

- 112 **Organização de Serviços de Apoio Clínico para Doentes com Cefaleias em Portugal**
Headache Service Organization and Delivery in Portugal
 Raquel Gil-Gouveia, Lílina Pereira, Sara Machado, Elsa Parreira

Imagem em Neurologia/Image in Neurology

- 121 **Um Desvio Inesperado**
An Unexpected Turn
 Gonçalo Videira, Hugo Mota Dória, Manuel Correia, Carlos Andrade
- 123 **Distal Ventriculoperitoneal Catheter Migration Revealed by Radionuclide Shuntogram**
Migração de Cateter Ventriculoperitoneal Distal Revelada por Cisternoveniculografia de Radionuclídeos
 Andreia Baptista Marques, Fernando Abreu, Melissa Cruz, Sophia Pintão
- 125 **Pressão Positiva Contínua e Distúrbio Comportamental em Sono REM: A Propósito de um Caso Clínico**
Continuous Positive Airway Pressure and REM Sleep Behavior Disorder: A Case Report
 Inês Carvalho, Mafalda Ferreira, Joaquim Moita, Ana Catarina Brás

Errata/Erratum

- 127 [Sinapse 2021;21(1):8-10]

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

Órgão oficial / Affiliations:

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

Director / Director:

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

Editor-Chefe / Editor-in-Chief:

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

Editores Associados / Associate Editors:

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

Miguel Rodrigues, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

José Vale, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conselho Editorial / Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Consultora de Estatística / Statistical Consultant:

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

Editor Técnico / Technical Editor:

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

Assistente Editorial / Editorial Assistant:

Ana Catarina Lopes

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

Sociedade Portuguesa de Neurologia

Open Access:

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

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

CC BY-NC

Periodicidade / Periodicity:

Trimestral

Versão eletrónica / Electronic version:

www.sinapse.pt

Indexação / Indexing-Abstracting:

EMBASE – Elsevier

SCOPUS – Elsevier

IndexRMP

Contactos / Editorial Contacts:

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

Tm.: +351 933 205 202

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

Design / Publishing:

Next Color, Porto

Imagem de capa: Imagem retirada do artigo “Migraine with Aura After Endovascular Treatment of a Vertebral-Vertebral Fistula: Difficulties with Headache Classification”

Produção gráfica / Graphic production: Porto

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

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

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

ISSN: 1645-281X

E-ISSN: 2184-4240

Depósito Legal / Legal Deposit: 172 674/01

Tiragem / Edition: 2000 exemplares / 2000 units

Preço unitário / Price per number: 10€

Assinatura anual / Annual subscription: 15€

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

www.publicationethics.org

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

Revista Oficial da Sociedade Portuguesa de Neurologia

(www.spneurologia.com)

Official Journal of the Portuguese Society of Neurology

(www.spneurologia.com)

EDITORIAL

Cristalizações e Digitalizações: A Sociedade Portuguesa de Neurologia Rumo ao Desconfinamento

Crystallizations and Digitizations: The Portuguese Society of Neurology Towards Unlockdown

 Filipe Palavra ^{1,2,3,*},  Isabel Luzeiro ^{4,5}

1-Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal;
2-Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (ICBR), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal;
3-Centro Clínico e Académico de Coimbra, Coimbra, Portugal;
4-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal;
5-Instituto Politécnico de Coimbra, Coimbra, Portugal.

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/ED/210046>

No poema “Cristalizações”, Cesário Verde oferece-nos um poliedro multifacetado de sensações, que o próprio sujeito poético vai recolhendo, à medida que deambula por um bairro proletário. Este ambiente urbano braçal não é inocentemente escolhido, pois localiza-se nos antípodas da modernidade que tão bem descreveu em “Num Bairro Moderno”. Com toda a luz refletida pelas poças de água que se acumulam pela rua, a imagem dos cristais volta a cravar-se no leitor, que, a páginas tantas, se sente embrenhado numa realidade perfeitamente inquebrável, cristalizada no esforço “sanguíneo”, “bruto” e apenas agitada pela presença da “actrizita (...) com botinhas de tacões agudos”. Efectivamente, esta é a personagem que estilhaça o fresco urbano que o sujeito poético imortaliza pelas palavras. É o toque de modernidade que desperta o desejo de evasão que vem a figurar em “O Sentimento dum Ocidental”.

Estando hoje todos nós cristalizados na modorra de uma pandemia que tarda em resolver-se, importa agitar consciências e inovar. Se desejo havia de digitalizar conteúdo científico e de virtualizar o virtuosismo de muitas das nossas atividades, enquanto sociedade científica, os últimos meses foram um exemplo paradigmático de capacidade de superação. Foi possível realizar reuniões em ambiente virtual, foi inclusivamente possível assistirmos a congressos de enorme dimensão sem sair de casa... E foi também possível perceber como é importante o contacto interpessoal que acontece em todas essas reuniões, pois, sem ele, sentimo-nos incompletos e frios. E porque “a frialdade exige o movimento” (voltando novamente às “Cristalizações”), a Sociedade Portuguesa de Neurologia desconfinou e voltou novamente a apostar em modelos presenciais de reunião. O Fórum de Neurologia 2021 “Ciência em Debate” foi um sucesso, porque sim, por todos os motivos e mais alguns. Mas também porque permitiu que voltássemos ao calor da presença física. Com cautelas, mas sem rodeios.

Apesar disso, de tanto que aprendemos, não podem as digitalizações fugir da nossa realidade futura. A Sociedade Portuguesa de Neurologia continuará a apostar em conteúdo digital e prova disso mesmo é a recente abertura do portal *Neurodiem* para todos os sócios (www.neurodiem.pt). O *Neurodiem* disponibiliza conteúdos independentes e validados cientificamente, sem qualquer actividade promocional associada. Tratando-se de uma parceria estabelecida com a Biogen, é de realçar a total independência do conteúdo editorial em relação aos eventuais interesses comerciais que, no limite, se poderiam associar aos tópicos visados. São 18 esses mesmos tópicos e cada utilizador pode seleccionar a informação das áreas que mais se adequam ao seu perfil clínico e de investigação. Desde notícias relativas a essas mesmas áreas, a

Informações/Informations:

Editorial, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 2, abril-junho 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Editorial, published in Sinapse, Volume 21, Number 2, April-June 2021. Electronic version in www.sinapse.pt

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

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

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Filipe Palavra
Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria
Hospital Pediátrico
Avenida Afonso Romão
3000-602 Coimbra, Portugal
fpalavra@fmed.uc.pt

Recebido / Received: 2021-07-13

Aceite / Accepted: 2021-07-21

Publicado / Published: 2021-07-29

destaques relativos aos congressos mais importantes em Neurologia, a vídeos contendo palestras de peritos e a artigos publicados em 25 revistas científicas de qualidade inquestionável, sempre atuais, o *Neurodiem* inclui toda esta informação, surgindo como uma ferramenta com muito potencial para se tornar num muito útil instrumento de trabalho diário.

Por isso, *Neurodiem* para todos. E dado que se avizinham as merecidas férias estivais, *carpe diem*... Também é importante. ■

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Ethical Disclosures

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

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

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

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Musicogenic Epilepsy in Adults: Epileptogenesis and Management Update

Epilepsia Musicogénica no Adulto: Epileptogénese e Atualização da sua Abordagem

 Leonor Francisco ^{1,*},  Marta Carvalho ²

1-Serviço de Neurologia, Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal;

2-Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental - Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, EPE/ Faculdade de Medicina da Universidade do Porto / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/210028/2021>

Abstract

Musicogenic epilepsy (ME) is a rare form of reflex epilepsy in which seizures are triggered by exposure to musical stimuli, in particular, those with high emotional content. Despite rare and still very unknown, this disease can be very limiting and easily underdiagnosed. It is therefore important to increase clinicians' knowledge about ME, enabling better management of these patients.

The objective of this critical narrative review of the literature is to systematize what is known about musicogenic epilepsy in adults, highlighting the epileptogenic mechanisms and the updates in clinical management.

The included articles were selected through the PubMed database with the query "(“Musicogenic”) AND “Epilepsy”[Mesh]”.

The estimated prevalence of ME is 1:1 000 000, with a slight female predominance. The mean age of onset is 28 years old (range: 2–67 years). The role and characteristics of auditory stimuli as triggers for seizures are variable and highly individualized, ranging from simple tones to complex music, and from loud, non-musical sounds to stimuli that are low in volume. The reported cases vary widely regarding the degree of musical training of the patients, occurring in professional musicians as well as in patients with no musical background at all. Seizures' onset zone is mostly located in the temporal lobe, with right-sided predominance. However, some concomitant emotional processing areas are also involved in ME, such as limbic structures, the nucleus accumbens, and the orbitofrontal and prefrontal cortex. The pathophysiology of ME has similarities with comorbid affective disorders, such as depression and anxiety disorders, supporting the involvement of affective networks in the development of ME. Recently there are reports of musicogenic reflex seizures in patients with antiGAD encephalitis. Therefore, all patients with ME should be screened for this pathology, since an earlier diagnosis will result in more effective treatment and a better prognosis. The treatment of musicogenic epilepsy includes some non-pharmacological approaches, and antiepileptic drugs in most cases, rarely culminating in surgery.

Despite being a rare disease, ME should be easily diagnosed and treated to reduce the repercussions in patients' life.

Resumo

A epilepsia musicogénica (EM) é uma forma rara de epilepsia reflexa, cujas crises são desencadeadas pela exposição a estímulos musicais, sobretudo com alto conte-

Informações/Informations:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 2, abril-junho 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Review Article, published in Sinapse, Volume 21, Number 2, April-June 2021. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Epilepsy, Reflex;
Music.

Palavras-chave:

Epilepsia Reflexa;
Música.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Leonor Francisco
Serviço de Neurologia,
Departamento de
Neurociências Clínicas e Saúde
Mental
Faculdade de Medicina da
Universidade do Porto
Alameda Prof. Hernâni
Monteiro,
4200-319 Porto, Portugal
lomaria@sapo.pt

Recebido / Received: 2021-04-18

Aceite / Accepted: 2021-06-27

Publicado / Published: 2021-07-29

údo emocional. Apesar de rara e pouco reconhecida, esta doença poderá ser muito limitante e facilmente subdiagnosticada. Assim, é importante expandir o conhecimento dos clínicos sobre a EM, possibilitando uma melhor avaliação destes doentes. Esta revisão narrativa da literatura tem como objetivo sistematizar aquilo que se sabe sobre epilepsia musicogénica nos adultos, destacando os mecanismos epileptogénicos e as atualizações na abordagem clínica. Os artigos incluídos foram selecionados por meio da base de dados PubMed utilizando a query "(“Musicogenic” AND “Epilepsy”[Mesh])”. A prevalência estimada de EM é de 1: 1 000 000, com um ligeiro predomínio do sexo feminino. A idade média de início é 28 anos (variação: 2–67 anos). O papel e as características dos estímulos auditivos desencadeadores das convulsões são altamente individualizados, variando desde tons simples a músicas complexas e desde sons de alto volume, não musicais a sons de baixo volume. Os casos relatados variam amplamente quanto ao grau de treino musical, havendo casos relatados tanto em músicos profissionais como em doentes sem formação musical. A zona de início das convulsões localiza-se, maioritariamente, no lobo temporal, com predominância do lado direito. No entanto, algumas áreas concomitantes do processamento emocional também estão envolvidas na EM, nomeadamente estruturas límbicas, núcleo accumbens, córtex orbitofrontal e pré-frontal. A fisiopatologia da EM apresenta semelhanças com algumas perturbações afetivas, nomeadamente depressão e perturbações da ansiedade, suportando a hipótese de um envolvimento das redes afetivas no desenvolvimento da EM. Recentemente, foi relatado o desenvolvimento de crises epiléticas reflexas musicogénicas em doentes com encefalite antiGAD. Deste modo, todos os doentes com EM devem ser rastreados para essa patologia, uma vez que um diagnóstico precoce poderá resultar num tratamento mais eficaz e, consequentemente, num melhor prognóstico. O tratamento da epilepsia musicogénica inclui, na maioria dos casos, abordagens não farmacológicas, associadas a fármacos anti-epiléticos, raramente culminando em cirurgia. Apesar de constituir uma doença rara, a EM deverá ser precocemente diagnosticada e tratada, com o intuito de reduzir as repercussões na vida destes doentes.

Introduction

In reflex epilepsies, seizures are provoked by a specific afferent stimulus or patient’s activity.¹ The stimulus precipitating reflex seizures can be visual, auditory, somatosensory or proprioceptive, as well as specific tasks such as reading, writing, eating, hot water immersion, amongst others.² Musicogenic epilepsy (ME) is a rare form of reflex epilepsy in which seizures are triggered by exposure to musical stimuli, in particular, those with high emotional content, reflecting the involvement of different auditory and emotional neural networks at seizure onset and propagation. Seizures in ME have a focal onset, mainly in the right temporal lobe, reflecting the nature of brain organization for music processing.³⁻⁷ The pathophysiology is poorly understood and the type of music that can be epileptogenic is yet to be determined since the results of existing studies are not consistent. In

fact, in most cases, it is not possible to accurately identify which component of the musical stimuli is the epileptogenic trigger.⁸ ME can be very disabling and easily misdiagnosed since it is still very unknown to most clinicians. Hereupon, narrowing this knowledge gap will enable a more conscious and informed future approach to ME patients by clinicians.

This work intends to make a critical narrative review of the literature, seeking to systematize what is known about musicogenic epilepsy, highlighting the epileptogenic mechanisms and the updates in the clinical management of these patients.

Methods

This is a narrative literature review based on a qualitative analysis of articles obtained from the electronic database PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

pubmed/) through the query: “(“Musicogenic”) AND “Epilepsy”[Mesh]”. The research was restricted to the period from 1990 to September 2020 and limited to studies in humans and articles in English. We initially selected 76 articles. After reading the title and abstract, articles that involved children (2) or isolated cases (11) were excluded due to a low level of evidence, as well as those articles that were not fully obtained (15). After reading the remaining selected articles, we excluded 7 which were out of context or not considered relevant and finally included 41 articles in this narrative review (Fig. 1).

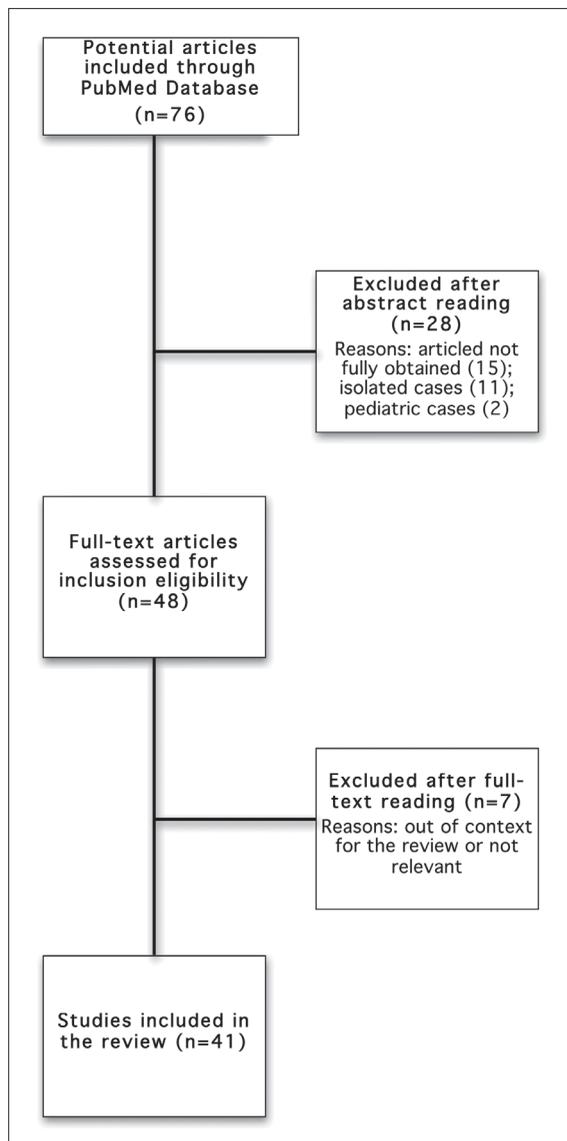


Figure 1. Flow chart of article selection process in the review.

Results

Epidemiology

The estimated prevalence of ME is 1:1 000 000 and there seems to be a slight female predominance (females/males = 54/46%).^{4,9-11} However, since acoustic stimuli are not usually applied during routine electroencephalogram (EEG) in the assessment of epilepsy, the possibility of prevalence being higher is very plausible.^{4,5,9,12} The mean age of onset is at 28 years old (range: 2–67 years).^{3,4,9,10,12}

Music as a trigger for epilepsy

Music is an organization of sounds with aesthetic, artistic or playful intentions, variable according to the author, geographical area, historical epoch, among other features. It can be categorized as instrumental, vocal, or as a subtype of vocal music which includes songs combining instrumental music and the human voice.⁹ The characteristics of the auditory stimuli triggering seizures are variable and highly individualized, ranging from simple to complex tones, as well as from loud to low in volume. In addition, physical qualities of the stimuli, including tone and bandwidth, may also be important.^{4,9,10,13-15} The ME auditory triggers can be divided into different categories, such as music, sounds/tones and a combination of both, with a higher prevalence in the music category (78%), followed by the combination of music and sound (14%) and, lastly, by the isolated sound/tone category (4%).⁴ There is no characteristic pattern of the type of music reported as a trigger by these patients. It varies according to several aspects, namely the instruments of the music (highlighting the organ and piano); content of music; types or categories of music (classical, popular, religious, lyric, jazz, instrumental); languages; composers; familiarity of the sound.^{4,9,10} Curiously, some reports suggest that seizures may be triggered not only by the act of listening to music, but also in situations where patients are playing their instrument, or even just thinking about a certain song or sound.^{2,4,12,16}

Musical skill and its association with ME

It is known that musical training has an influence on brain anatomy, and its impact is related to the age of initiation and the intensity of practice. Imaging data show a larger corpus callosum and primary motor cortices, predominantly on the right side in people with musical training.⁵ During musical stimuli, neural networks res-

possible for musical processing are activated. Therefore, it is logical that if there is a sensitization of these hyperexcitable cortical regions, there may be a greater propensity for the development of epilepsy, namely ME.^{5,15} However, reported cases vary widely in the degree of musical training of the patients, namely from professional musicians to patients with no background in music at all.^{8,10,17,18}

Understanding epileptogenesis in ME

Several studies have used EEG and advanced functional imaging in the search for an understanding of how the brain generates seizures in patients with ME. Most of these exams are not usually applied in clinical practice, but they provided data that allowed to identify areas of the brain related to epileptogenesis in these patients. We describe the most important findings of these studies:

- **EEG:** There is evidence that epileptogenic sounds induce bursts of theta activity over the right posterior temporal region and high-voltage spiking bursts in both frontal areas, with a slight predominance over the right hemisphere.¹⁹ The ictal and interictal EEG findings are in tune with some single-photon emission computerized tomography (SPECT) and functional MRI (fMRI) studies, indicating hemisphere lateralization, with a predominance of the epileptic activity on the right side.^{8,20}
- **SPECT:** Ictal SPECT findings demonstrate the dominant role of the right temporal lobe in ME, including mesial temporal lobe structures, with earlier changes in the metabolism in the temporal lobe, ipsilateral to the expected focus. There is a right neocortical posterior temporal hypoperfusion and a right temporal antero-polar hyperperfusion at the peak of seizure, including deep temporal lobe structures, and involvement of fronto-orbitary and insular regions as well.^{2,4,8,11,20-25} The contribution of mesial temporal structures is in line with the clinical presentation of most patients, with episodes of *déjà-vu* and automatisms like lip smacks and swallowing.⁸ The immediate postictal scan presents moderate hypoperfusion of the right temporal lobe, supporting the observations during the ictal period.⁸
- **Interictal Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET):** Most studies identified right temporal hypometabolism in ME patients,

indicating interictal dysfunction in these brain areas.^{3,10,26-28,29}

- **fMRI:** The fMRI studies revealed a cascade of recruitment, with frontal lobe involvement as propagation from a temporal lobe origin.³ Performing simultaneously EEG and fMRI during a musical trigger, it was possible to identify in the ictal fMRI of these patients an increase in BOLD signal, with significant signal change within bilateral frontal lobes (with a predominance of the right side), including the insula, middle cingulate cortex, orbitofrontal cortex, accumbens, and frontal pole, and in the right temporal lobe.^{2,3,19,30,21} In the initial period of the seizure, it appears that the signal in the frontal lobe is unilateral, progressing to the front and finally becoming bilateral. The change in cerebellar signal is contemporary, with bilateral expansion as well. These findings are consistent with the patient's behavioral changes when the seizure progresses and with the ictal activity recorded on the EEG.³ In the final 30 seconds of imaging, fMRI localized the activity in bilateral frontal lobes, bilateral cerebellum, and the right temporal lobe. This moment corresponds to the aura.^{3,21}
- **Magnetoencephalography (MEG):** The studies identified a right temporal onset with spread to the right frontal region.^{3,31}

From these findings, we can say that ME has consistent lateralization to the right hemisphere, with early changes in the posterior temporal lobe and propagation through the limbic system and anterior frontal region, highlighting the intrinsic relationship between areas belonging to limbic circuits and emotional processing and control.^{3,21,23,31-33} Thus, the hypothesis that ME is a limbic epilepsy should be considered, since temporal and frontal limbic regions are involved: on the one hand, the gyrus rectus is probably associated with the response to the trigger music and, on the other hand, the orbitofrontal and anterior temporal lobes are involved in the occurrence of auras.^{3,30}

The role of emotions and affective disorders in ME

It is known that the primary auditory cortex is not the usual generator of the seizures in ME and that the affective experience of music has a relevant role in the development of these reflex seizures. This knowledge led to speculation that the pathogenesis of ME may be

more related to the intermediary emotions produced by music than to its pure auditory content.^{3,20} Therefore, besides the cortical areas related to audition, there may be other areas involved in triggering seizures in ME, in particular those who contribute to cortical processing of acoustic stimuli and emotion.²¹ The majority of seizures in ME manifest as focal dyscognitive seizures with automatisms. However, given the epileptic sensitivity of the limbic system to sensory input through the neocortex, subsequent processing at this location may produce the seizures. The exposure to music is usually a pleasurable and emotional situation, so the trigger music is often a familiar and known song to the patient (or parts from these songs), regardless of the specific technical characteristics of that music (such as tone, timbre or the melody itself), further reinforcing the hypothesis previously mentioned.^{3,4,9,10,14} Functional tests are also in line with this hypothesis: for example, the observed pattern of BOLD activity in fMRI shows this dominance of emotion-related areas in the period immediately preceding seizure onset.²¹ This emotion resulting from different possible combinations of sound characteristics, namely the melody/lyrics combination, or even the attempt to confine that same emotion, may be at the basis of the epileptogenesis, highlighting the role of areas related to the control of emotions.²¹ In fact, if we take into account the cases described so far, we can conclude that the songs with the highest emotional load are the major trigger of seizures in ME.⁷

The pathophysiology of ME has similarities with comorbid affective disorders, such as depression and anxiety disorder. In fact, in the three entities, there is a deficit of serotonergic and noradrenergic function. This relationship is another factor in favor of the importance of the processing of affective networks in the development of ME.^{1,12,34} It is important to highlight this point, given the high prevalence of cases of ME closely related to the emotions provoked by sound stimuli. This will therefore have implications in treatment.³⁴ However, it is necessary to safeguard that specific mechanisms responsible for the seizures in ME still remain very much unknown.^{7,19,21,27,34}

The association of ME and autoimmune encephalitis

Anti-GAD antibodies are associated with different neurological pathologies, including limbic encephalitis (LE), temporal lobe epilepsy (TLE), stiff-person syn-

drome (SPS), cerebellar ataxia and eye movement disorders.^{28,35} Epilepsies related to the elevation of this antibody are mainly unexplained focal epilepsies, beginning in adulthood, with predominant involvement of the temporal lobe (LT), manifesting as drug-resistant seizures. There seems to be a greater likelihood of anti-GAD encephalitis manifesting as chronic, slow-developing focal epilepsies that have become drug-resistant, instead of acute epilepsies usually associated with limbic encephalitis. There are several reports of patients with ME with positivity for anti-GAD antibody. However, its correlation with this antibody is not yet fully understood. There may be a possible link between epilepsy in anti-GAD encephalitis and ME since they present similar anatomical and clinical characteristics. In addition, interestingly but not surprisingly, there seems to be an association between the positivity of the anti-GAD antibody and the simultaneous presence of ME and SPS.³⁶ Extrapolating to clinical practice, this association could be the key to a possible early diagnosis of patients with SPS and other autoimmune diseases associated with anti-GAD-antibody, namely, anti-GAD autoimmune encephalitis, considering the presence of ME as a clue to the diagnosis of these pathologies.

Clinical features

In people with ME, both spontaneous and reflex seizures may occur, with two-thirds having spontaneous seizures preceding musicogenic seizures. There are commonly autonomic and automotor manifestations (25% orolimentary automatisms), according to the main area of origin of the seizures in the right temporal lobe.^{3,7} As in other temporal lobe epilepsies, patients often report an epigastric aura, with abdominal discomfort, nausea, tightness and an unpleasant ascending epigastric sensation, dysautonomic features, hand paresthesia, flushing, tachycardia, orolimentary automatisms, *déjà-vu* sensations, with loss of awareness during longer seizures. Rarely there is a secondary generalization.^{3,6,25} Seizures are initiated by an auditory trigger.³⁷ The time lag between the stimulus and the seizure ranges from an almost instantaneous seizure to a seizure that develops a few minutes after the stimuli.^{5,7,25,38} There are some reports of agitation, tachycardia and shortness of breath during this delay.⁵

Diagnostic evaluation

For a complete diagnosis, in addition to the detailed clinical history of seizures and their triggering factors, an EEG with acoustic stimuli and a brain MRI are essential. When the diagnosis of ME is plausible and brain MRI does not show a structural lesion, it is also recommended to search for anti-GAD antibodies, given that sometimes anti-Gad autoimmune encephalitis may present with temporal lobe epilepsy with reflex musicogenic seizures.²⁶ An earlier diagnosis will result in more effective treatment and a better prognosis for these patients.

Treatment options

Despite being a rare condition, it is easy to understand that musicogenic epilepsy can have serious consequences in the daily lives of patients. Usually, they can identify their own music or sound trigger, leading to its avoidance. However, seizures may be so impactful that these patients end up developing an aversion to all types of music, leading to musicophobia. This clinical situation can culminate in other psychological and/or psychiatric conditions since these patients will have a greater tendency to isolate themselves socially and develop depression. This medical condition can be particularly limiting in certain populations such as professional musicians. Since some studies (but not all) point out the fact that high musical expertise may lead to a greater predisposition to ME, it is very important to find solutions for these patients, so that they can have a relatively normal day-to-day life with no need to be deprived in their professional or leisure activities.^{12,39}

The first-line treatment of ME, just like in any other type of epilepsy, are antiepileptic drugs (AED).^{12,34} However, since it is mainly a reflex epilepsy, if the precipitating music can be identified, it may be possible to implement therapeutic measures that go beyond medication,^{4,12,39} and may even prevent the AED from being taken continuously. In terms of non-pharmacological approaches, we can summarize them in the following proposals:

1) Strictly avoiding the stimuli: if the epilepsy is strictly musicogenic, only provoked by a single identified musical stimulus, it may be controlled by avoidance of the trigger or by diverting the attention from it. However, the success of this measure will depend on the trigger sound, since there are sounds that can hardly be avoided.⁴⁰

2) Modifying the stimuli: since triggers can vary from high to low in volume, if the patient takes this into account, he may be able to control, at least partially, the development of seizures by controlling the sound volume. The same applies if the main problem is the length of exposure time. However, once again, the success of this measure will depend on the stimuli.⁴⁰

3) Desensitization: this technique can be done in different ways: through the repetitive presentation of the changed stimuli, namely, in its intensity; through stimulation in the postictal refractory period, thus altering the trigger threshold; by inhibiting surveillance; or still, due to conditioning of avoidance. Constant reinforcement and training are necessary, which may become incompatible with its applicability.⁴⁰

4) Inhibition: Training to acquire the capacity to recognize and prevent the development of the seizures may involve relaxation techniques, clue-controlled arousal, the imagination of the aura followed by the application of the stimulus and biofeedback of the cortical direct current (DC) potential.⁴⁰

Knowing that in many ME there is a time lag (seconds to several minutes) between the stimulation and the development of ictal activity, these non-pharmacological techniques may benefit from this factor and act in this pre-ictal period.

When patients that only have reflex seizures can predict when they will be exposed to the stimulus, it is possible to prescribe an AED a little time before the expected exposition. In these cases, the most suitable drugs are benzodiazepines.

Based on the previously mentioned hypothesis that the pathogenesis of seizures is, in large part, associated with the affective and emotional content of the trigger, and given the considerable prevalence of affective disorders (namely depression and anxiety) in these patients, it may be adequate to complement the therapy of these patients with antidepressants. Selective serotonin receptor inhibitors (SSRI) seem to be the ideal drugs.³⁴ Citalopram and fluoxetine are two of the drugs already used and which seem to have good results in controlling these pathologies, with a reduction in the frequency of seizures.³⁴ In cases of anti-GAD related epilepsies, immunosuppressant drugs must be used, besides AED.

Surgical treatment should be considered in the rare cases of ME refractory to medical treatment, especially those with intractable seizures with unilateral focal onset, as well as in cases of patients with a brain lesion causing epilepsy. That is the case of brain tumors that progressed from low-grade to high-grade malignancy.^{12,24} However, in situations of independent bilateral foci or without structural lesion, vagal nerve stimulation (VNS) treatment may be considered.²⁴ A complication of this type of surgery that should not be overlooked, is the effect on patient's musicality. This impact may translate into the impaired capacity to recognize songs or altered musical perception for pitch, timbre, tone and rhythm.¹² This compromised musicality can have very significant consequences if we are, for example, facing a case of a professional musician, whose profession will be highly compromised.

Conclusion

Musicogenic epilepsy is a probably underdiagnosed reflex epilepsy evoked triggered by a musical stimulus, especially with high emotional content. Some patients may also have unprovoked seizures. Clinicians should be aware of the possible occurrence of musicogenic reflex seizures in patients with autoimmune encephalitis with anti-GAD antibodies. Therefore, all patients with ME must carry out the determination of anti-GAD antibodies, even those with normal structural MRI. This correlation may allow an earlier diagnosis and treatment of autoimmune diseases associated with anti-GAD antibodies. There is a high prevalence of affective disorders in ME so the role of SSRI should not be underestimated. Although the primary treatment of ME involves antiepileptic drugs, non-pharmacological approaches may also be implemented, namely stimulus avoidance, stimulus modification, desensitization and inhibition. These measures may help the patient to have a life as normal as possible. ■

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest

to declare.

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

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

References / Referências

- Atalar AÇ, Vanlı-Yavuz EN, Yılmaz E, Bebek N, Baykan B. Reflex epileptic features in patients with focal epilepsy of unknown cause. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;190:105633. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105633.
- Pittau F, Tinuper P, Bisulli F, Naldi I, Cortelli P, Bisulli A, et al. Videopolygraphic and functional MRI study of musicogenic epilepsy. A case report and literature review. *Epilepsy Behav.* 2008;13:685-92. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.05.004.
- Stern J. Musicogenic epilepsy. *Handb Clin Neurol.* 2015;129:469-77. doi: 10.1016/B978-0-444-62630-1.00026-3.
- Kaplan PW. Musicogenic epilepsy and epileptic music: a seizure's song. *Epilepsy Behav.* 2003;4:464-73. doi: 10.1016/s1525-5050(03)00172-0.
- Maguire M. Epilepsy and music: practical notes. *Pract Neurol.* 2017;17:86-95. doi: 10.1136/practneurol-2016-001487.
- Italiano D, Ferlazzo E, Gasparini S, Spina E, Mondello S, Labate A, et al. Generalized versus partial reflex seizures: a review. *Seizure.* 2014;23:512-20. doi: 10.1016/j.seizure.2014.03.014.
- Garcia-Casares N, Garcia-Arnes JA, Gallego-Bazan Y. Conocimiento actual de la epilepsia musicogena: revision de la literatura científica. *Rev Neurol.* 2019;69:293-300. doi: 10.33588/rn.6907.2019229.
- Genç BO, Genç E, Tastekin G, Iihan N. Musicogenic epilepsy with ictal single photon emission computed tomography (SPECT): could these cases contribute to our knowledge of music processing? *Eur J Neurol.* 2001;8:191-4. doi: 10.1046/j.1468-1331.2001.00190.x.
- Tseng WJ, Lim SN, Chen LA, Jou SB, Hsieh HY, Cheng MY, et al. Correlation of vocals and lyrics with left temporal musicogenic epilepsy. *Ann N Y Acad Sci.* 2018. doi: 10.1111/nyas.13594.
- Wieser HG, Hungerbühler H, Siegel AM, Buck A. Musicogenic epilepsy: review of the literature and case report with ictal single photon emission computed tomography. *Epilepsia.* 1997;38:200-7. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01098.x.
- Gelisse P, Thomas P, Padovani R, Hassan-Sebbag N, Pasquier J, Genton P. Ictal SPECT in a case of pure musicogenic epilepsy. *Epileptic Disord.* 2003;5:133-7.
- Maguire M. Music and its association with epileptic disorders. *Prog Brain Res.* 2015;217:107-27. doi: 10.1016/bs.pbr.2014.11.023.
- Poskanzer DC, Brown AE, Miller H. Musicogenic epilepsy caused only by a discrete frequency band of church bells. *Brain.* 1962 Mar;85:77-92. doi: 10.1093/brain/85.1.77.
- Brien SE, Murray TJ. Musicogenic epilepsy. *Can Med Assoc J.* 1984;131:1255-8.
- Nagahama Y, Kovach CK, Ciliberto M, Joshi C, Rhone AE, Vesole A, et al. Localization of musicogenic epilepsy to Heschl's gyrus and superior temporal plane: case report. *J Neurosurg.* 2018;129:157-64. doi: 10.3171/2017.3.JNS162559.
- Ogunyemi AO, Breen H. Seizures induced by music. *Behav Neurol.* 1993;6:215-9. doi: 10.3233/BEN-1993-6407.
- Sparr SA. Amusia and musicogenic epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2003;3:502-7. doi: 10.1007/s11910-003-0054-5.
- Berman IW. Musicogenic epilepsy. *S Afr Med J.* 1981;59:49-52.
- Marrosu F, Barberini L, Puligheddu M, Bortolato M, Mascia M, Tuveri A, et al. Combined EEG/fMRI recording in musicogenic epilepsy. *Epilepsy Res.* 2009;84:77-81. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2008.11.019.

20. Wieser HG. Music and the brain. Lessons from brain diseases and some reflections on the "emotional" brain. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;999:76-94. doi: 10.1196/annals.1284.007.
21. Diekmann V, Hoppner AC. Cortical network dysfunction in musicogenic epilepsy reflecting the role of snowballing emotional processes in seizure generation: an fMRI-EEG study. *Epileptic Disord.* 2014;16:31-44. doi: 10.1684/epd.2014.0636.
22. Tayah TF, Abou-Khalil B, Gilliam FG, Knowlton RC, Wushensky CA, Gallagher MJ. Musicogenic seizures can arise from multiple temporal lobe foci: intracranial EEG analyses of three patients. *Epilepsia.* 2006;47:1402-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00609.x.
23. Mehta AD, Ettinger AB, Perrine K, Dhawan V, Patil A, Jain SK, et al. Seizure propagation in a patient with musicogenic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009;14:421-4. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.11.010.
24. Tezer FI, Bilginer B, Oguz KK, Saygi S. Musicogenic and spontaneous seizures: EEG analyses with hippocampal depth electrodes. *Epileptic Disord.* 2014;16:500-5. doi: 10.1684/epd.2014.0706.
25. Pelliccia V, Villani F, Gozzo F, Gnatkovsky V, Cardinale F, Tassi L. Musicogenic epilepsy: A Stereo-electroencephalography study. *Cortex.* 2019;120:582-7. doi: 10.1016/j.cortex.2019.02.005.
26. Falip M, Rodriguez-Bel L, Castañer S, Miro J, Jaraba S, Mora J, et al. Musicogenic reflex seizures in epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Acta Neurol Scand.* 2018;137:272-6. doi: 10.1111/ane.12799.
27. Cho JW, Seo DW, Joo EY, Tae WS, Lee J, Hong SB. Neural correlates of musicogenic epilepsy: SISCOP and FDG-PET. *Epilepsy Res.* 2007;77:169-73. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2007.09.013.
28. Falip M, Rodriguez-Bel L, Castañer S, Sala-Padró J, Miro J, Jaraba S, et al. Hippocampus and Insula Are Targets in Epileptic Patients With Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies. *Front Neurol.* 2019;9:1143. doi: 10.3389/fneur.2018.01143.
29. Wang ZI, Jin K, Kakisaka Y, Burgess RC, Gonzalez-Martinez JA, Wang S, Ito S, et al. Interconnections in superior temporal cortex revealed by musicogenic seizure propagation. *J Neurol.* 2012;259:2251-4. doi: 10.1007/s00415-012-6556-9.
30. Mórocz IA, Karni A, Haut S, Lantos G, Liu G. fMRI of triggerable auras in musicogenic epilepsy. *Neurology.* 2003;60:705-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000047346.96206.a9.
31. Klamer S, Rona S, Elshahabi A, Lerche H, Braun C, Honegger J, Erb M, Focke NK. Multimodal effective connectivity analysis reveals seizure focus and propagation in musicogenic epilepsy. *Neuroimage.* 2015;113:70-7. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.03.027.
32. Maguire MJ. Music and epilepsy: a critical review. *Epilepsia.* 2012;53:947-61. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03523.x.
33. Arias Gómez M. Música y neurología. *Neurología.* 2007;22:39-45.
34. Cheng JY. Musicogenic Epilepsy and Treatment of Affective Disorders: Case Report and Review of Pathogenesis. *Cogn Behav Neurol.* 2016;29:212-6. doi: 10.1097/WNN.000000000000109.
35. Seo JH, Lee YJ, Lee KH, Gireesh E, Skinner H, Westerveld M. Autoimmune encephalitis and epilepsy: evolving definition and clinical spectrum. *Clin Exp Pediatr.* 2020;63:291-300. doi: 10.3345/kjp.2019.00598.
36. Jesus-Ribeiro J, Bozorgi A, Alkhaldi M, Shaqfeh M, Fernandez-Baca Vaca G, Katirji B. Autoimmune musicogenic epilepsy associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies and Stiff-person syndrome. *Clin Case Rep.* 2019;8:61-4. doi: 10.1002/ccr3.2538.
37. Joynt RJ, Green D, Green R. Musicogenic epilepsy. *JAMA.* 1962;179:501-4. doi: 10.1001/jama.1962.03050070023005.
38. Italiano D, Striano P, Russo E, Leo A, Spina E, Zara F, et al. Genetics of reflex seizures and epilepsies in humans and animals. *Epilepsy Res.* 2016;121:47-54. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.01.010.
39. Forster FM, Klove H, Peterson WG, Bengzon AR. Modification of musicogenic epilepsy extinction technique. *Trans Am Neurol Assoc.* 1965;90:179-82.
40. Mameniškiene R, Wolf P. Precipitation and inhibition of seizures in focal epilepsies. *Expert Rev Neurother.* 2018;18:275-87. doi: 10.1080/14737175.2018.1455502.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Simultaneous Diagnosis of Early-Onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Autoimmune Thyroid Disease

Diagnóstico Simultâneo de Doença do Espectro da Neuromielite Óptica de Início Precoce e Doença Tiroideia Autoimune

 Jorge Rodrigues ^{1,*}, Mafalda Ferreira Santos ¹, Joana Magalhães ¹,  Filipe Palavra ², Elisabete Santos ¹

1-Pediatrics Department, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal

2-Center for Child Development - Neuropediatrics Unit, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR), Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/200069/2021>

Abstract

Pediatric optic neuritis may arise in isolation or as part of the manifestations of an inflammatory and demyelinating disorder of the central nervous system. Clinical presentation and prognosis are widely variable, depending on the etiology. We describe a 13-year-old patient, which presented with unilateral optic neuritis, which lead to a simultaneous diagnosis of early-onset neuromyelitis optica spectrum disorder with positive antibodies against the aquaporin 4 channel (AQP4-IgG) and subclinical hypothyroidism with positive serum thyroid antibodies. Neuromyelitis optica spectrum disorders are a rare group of demyelinating autoimmune diseases that predominantly affect the optic nerve and spinal cord. Associated autoimmunity is common at onset, with frequent positive antibody titers both organ-specific and non-organ-specific. It is crucial to recognize the particularities in pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder and the multiple entities to consider in the differential diagnosis, in order to establish the appropriate management.

Resumo

A nevríte óptica em idade pediátrica pode surgir de forma isolada ou associada a doença desmielinizante do sistema nervoso central. A apresentação clínica e o prognóstico são muito variáveis, dependendo da causa subjacente. Os autores descrevem o caso de uma adolescente de 13 anos que se apresentou com quadro clínico compatível com nevríte óptica unilateral, que conduziu ao diagnóstico simultâneo de doença do espectro da neuromielite óptica com positividade para anticorpos dirigidos aos canais de aquaporina 4 (AQP4-IgG) e hipotireoidismo subclínico, também com autoanticorpos positivos. O espectro da neuromielite óptica é definido por um grupo heterogéneo de doenças inflamatórias do sistema nervoso central que predominantemente afetam o nervo óptico e a medula espinhal, de expressão rara na nossa população. A presença de autoimunidade concomitante é comum, com autoanticorpos positivos, tanto órgão-específicos como não órgão-específicos. É fundamental reconhecer as particularidades desta patologia em idade pediátrica, bem como o seu diagnóstico diferencial, permitindo a orientação terapêutica mais adequada.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 2, abril-junho 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Case Report, published in Sinapse, Volume 21, Number 2, April-June 2021. Electronic version in www.sinapse.pt © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Age of Onset;
Aquaporin-4;
Child;
Neuromyelitis Optica;
Optic Neuritis;
Thyroiditis, Autoimmune.

Palavras-chave:

Aquaporina-4;
Criança;
Idade de Início;
Nevrite Óptica;
Neuromielite Óptica;
Tiroideite Autoimune.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Jorge Rodrigues
Hospital de São Teotónio
Av. Rei D. Duarte
3504-509 Viseu, Portugal
jorgefcrodrigues@gmail.com

Recebido / Received: 2020-12-02

Aceite / Accepted: 2021-04-21

Publicado / Published: 2021-07-29

Introduction

Pediatric optic neuritis may arise in isolation or as part of the manifestations of an inflammatory and demyelinating disorder of the central nervous system (CNS).^{1,2} Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are a rare group of ever-expanding autoimmune disorders that predominantly affect the optic nerve and spinal cord, while also involving other areas of the CNS.^{2,3} NMOSD are also associated with other autoimmune diseases, with frequent positive antibody titers, both organ-specific and non-organ-specific.³ The association of autoimmune thyroiditis and NMOSD is an uncommon yet well recognized event in adults. In children, it has rarely been described. We report a case of early-onset neuromyelitis optica spectrum disorder, which concurrently presented with subclinical hypothyroidism, with positive serum thyroid antibodies. Our case highlights the importance of early diagnosis of both disorders, since underdiagnosing coexisting autoimmune disease in NMOSD may impact treatment and outcome.

Case Report

A previously healthy and fully vaccinated 13-year-old girl presented to our emergency department (ED) after two months of blurred central vision and retro-orbital right eye pain associated with ocular movement. Patient's review of systems was otherwise negative. She denied fever, photophobia, headache, rashes, vomiting or loss of consciousness. There was no recent history of trauma, acute illness, travel or other suspicious exposure. She had no relevant past medical history nor was she previously prescribed medication. Her growth curves were harmonious, with proper developmental milestones and no signs of learning difficulties. Family history was relevant for vitiligo and rosacea in her mother, but not for eye or neurological disorders. On admission, she had normal mental status and vital signs and physical examination was unremarkable, except for low visual acuity, without other neurological deficits. Ocular examination revealed visual acuity in the right eye of < 0.1 with an ipsilateral relative afferent pupillary defect, central scotoma on visual field evaluation and signs of optic atrophy on fundoscopy. Baseline blood work and brain and orbit computed tomography scans were normal. A diagnosis of unilateral optic neuritis was made and she was admitted for further investigation and management. The on-call neurologist confirmed neurological examination results and further study with magnetic resonance imaging (MRI) showed signs of edema and hyperintensity involving the right optic nerve and the

optic chiasm, compatible with the clinical diagnosis of optic neuritis (**Fig. 1**). She was transferred to a level III

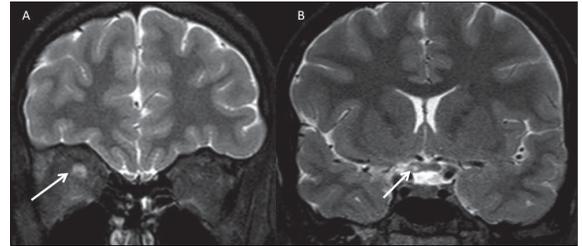


Figure 1. Brain MRI (coronal T2-weighted images) showing (A) a hyperintense lesion involving the right optic nerve (arrow); (B) the lesion extends to the optic chiasm (arrow).

hospital for evaluation by Pediatric Neurology. Extensive workup included serum and urine toxicology, viral serologies, cerebrospinal fluid (CSF) analysis, thyroid function tests and autoimmune screening studies. Toxicology study was negative. Infectious etiologies as Herpesviridae, HIV, tuberculosis and toxoplasmosis were excluded. CSF testing was found to be normal, with no oligoclonal IgG bands. Thyroid screening revealed elevated thyroid-stimulating hormone (TSH), normal free thyroxine (T4) and positive thyroid autoantibodies, namely anti-thyroperoxidase (TPOAb) and anti-thyroglobulin (TgAb) antibodies. Serum sample was positive for aquaporin 4-directed antibodies (AQP4-IgG) and antinuclear antibodies (ANA) (1:320 titer) and negative for antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG-IgG). A diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorder was made. She started high-dose intravenous corticosteroids with improvement on right visual field and was discharged after a week. She was also referred to a Pediatric Endocrinologist to continue surveillance of her thyroiditis with subclinical hypothyroidism, with normal thyroid ultrasound.

During early outpatient follow-up, she showed signs of stabilization of disease with azathioprine. Approximately one year later, she was again admitted to the ED with a 3-day course of cervical pain, right upper limb paresthesia and right eye continuous nystagmus. She underwent a brain and spinal cord MRI, which confirmed the presence of a longitudinally extensive myelitis, reinforcing the active progression of this condition (**Fig. 2**). She was treated with high-dose intravenous methylprednisolone, with clinical improvement and discharged after a week. She maintains regular follow-up by the Pediatric Demyelinating Disorders medical team and a switch from azathioprine to rituximab (an anti-CD20 monoclonal antibody) was performed.



Figure 2. Brain MRI (coronal T2-weighted images) showing a hyperintense medullar lesion that extends from bulbomedullar transition to C7 with spinal cord expansion.

Discussion

Pediatric optic neuritis is a rare disorder that clinically manifests through acute visual loss.¹ It may arise as a distinct condition or as part of an inflammatory and demyelinating disorder of the CNS.^{1,2} Diagnosing CNS demyelinating diseases in children is challenging, not only because of the extensive differential diagnosis, which includes infectious, neoplastic, metabolic and autoimmune etiologies, but also as there are few specific markers and tests available.³ In addition, self-limited and chronic conditions may be indistinguishable at initial presentation and prognosis is widely variable, depending on etiology.

NMOSD are an ever-expanding group of rare autoimmune disorders predominantly targeting optic nerves and the spinal cord.⁴ Initially considered a subtype of multiple sclerosis, nowadays it is known that NMOSD are distinct entities, with a phenotype which includes more subforms than the classic disease described by Devic.⁴ NMOSD predominantly affect female adults in the fourth decade of life, but up to 5% of cases occur in children, with typical age of onset from 10 to 12 years.^{3,4} The classic clinical manifestation involves recurrent episodes of optic neuritis and myelitis with incomplete recovery between attacks.^{4,5} Particularly suggestive of NMOSD is bilateral optic neuritis, involving the optic chiasm, associated with visual field defect or with severe visual loss.⁴ AQP4-IgG seropositivity occurs in approximately 65% of pediatric patients with NMOSD and it may not be present at the initial episode.⁵ Other helpful laboratory features are pleocytosis with lymphocyte predominance and absence of oligoclonal bands in CSF testing.^{4,5} Brain MRI may also play a significant role in distinguishing typical multiple sclerosis from NMOSD lesions. Our case fulfilled the diagnostic criteria with a

core manifestation (optic neuritis), a positive test for AQP4-IgG and exclusion of secondary causes.

An ever-growing list of autoimmune disorders, both organ-specific and non-organ-specific, including myasthenia gravis, systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome, celiac disease and sarcoidosis, have been associated in up to 20%–30% of patients with NMOSD and may present before or after the development of CNS demyelination.⁶ Autoantibodies are also found in patients with NMOSD without coexisting disease, which is probably due to an overall heightened immune response.⁶ The excess of autoimmunity in these patients is yet to be fully understood.⁷ The particular association of NMOSD with autoimmune thyroiditis has been rarely reported.⁷ Additionally, the presence of thyroid autoantibodies in the serum of healthy people is common, including in children. Positive serum thyroid antibodies could alternatively point to Hashimoto's encephalopathy. Encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease is a controversial entity, as its pathophysiology is not yet well defined, usually being a diagnosis of exclusion.^{7,8} It is known to be associated with clinical or subclinical autoimmune thyroid disease, most commonly Hashimoto's thyroiditis. Given the clinical presentation and positive neuronal antibodies for another disease, this diagnosis was excluded.⁸ Neurological manifestations in autoimmune thyroid disease continue to present a diagnostic dilemma, as patients present with a wide spectrum of presentations, ranging from unspecific symptoms, like cognitive or behavioral disturbances, tremor, myoclonus or ataxia, to more severe conditions, such as seizures, stroke-like episodes and motor dysfunction.⁸ The pathogenic role of thyroid autoantibodies is yet to be fully understood.

Although new therapies are emerging, there is still no definitive treatment for NMOSD.⁵ Current first-line approach usually includes high-dose systemic corticosteroids during acute attacks to induce remission and improve relapse-associated symptoms, as well as long-term immunosuppression to attempt stabilization of disease course.⁵ However, overall prognosis is markedly unfavorable, with most patients (70% to 90% in most cohorts) experiencing a new relapse within the first 2 years after the diagnosis, resulting in incremental disability and/or mortality due to transverse myelitis and respiratory failure.^{9,10} Early age at disease onset seems to be a predictor of poor visual outcome, while motor disability is more associated with older age at disease onset.¹⁰ Further studies are needed to compare the eventual difference between pediatric and adult-onset NMOSD prognosis.

Conclusion

NMOSD are a rare and underrecognized group of diseases in children, with an overall homogenous presentation. Early recognition and management can significantly improve prognosis, which is nevertheless poor, with inevitable progression toward cumulative morbidity. Long-term follow-up is required to assess new complaints and disabilities, medication side effects and monitoring relapses. More studies in the pediatric population with NMOSD are required for a better understanding of its pathophysiology and future treatment research. This case serves as a reminder not only of a rare condition one must not miss, with wide clinical heterogeneity, but also illustrates the difficulties in establishing a diagnosis and inferring on the prognosis, particularly at such an early stage of life. ■

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

1. Lock JH, Newman NJ, Biousse V, Peragallo JH. Update on pediatric optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30:418-25. doi: 10.1097/ICU.0000000000000607.
2. Chitnis T. Pediatric Central Nervous System Demyelinating Diseases. *Continuum*. 2019;25:793-814.
3. Tenenbaum S, Yeh EA; Guthy-Jackson Foundation International Clinical Consortium (GJCF-ICC). Pediatric NMOSD: A Review and Position Statement on Approach to Work-Up and Diagnosis. *Front Pediatr*. 2020;8:339. Erratum in: *Front Pediatr*. 2021;8:642203. doi: 10.3389/fped.2020.00339.
4. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85:177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729.
5. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 2014;261:1-16.
6. Iyer A, Elson L, Appleton R, Jacob A. A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica. *Autoimmunity*. 2014;47:154-61.
7. Nandi-Munshi D, Taplin CE. Thyroid-related neurological disorders and complications in children. *Pediatr Neurol*. 2015;52:373-82. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.12.005.
8. Tamagno G, Federspil G, Murialdo G. Clinical and diagnostic aspects of encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease (or Hashimoto's encephalopathy). *Intern Emerg Med*. 2006;1:15-23.
9. Collongues N, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, Blanc F, et al. Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients. *Neurology*. 2010;74:736-42.
10. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeill B, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. 2012;135:1834-49.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Levodopa for Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity: a SILENT Recovery**Levodopa para Síndrome de Neurotoxicidade Irreversível Causada por Lítio: Uma Recuperação Silenciosa**

 Inês Laranjinha ^{1,*}, Rita Dias ², Inês Henriques Ferreira ², Luís Botelho ³,  Luís Maia ⁴,  Raquel Faria ⁵

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

2-Serviço de Medicina / Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal

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

4-Serviço de Neurologia / Centro Hospitalar e Universitário do Porto; Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Porto, Portugal 5-Serviço de Medicina; Unidade de Imunologia Clínica / Centro Hospitalar e Universitário do Porto; Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Porto, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/210007/2021>

Abstract

Treatment of bipolar disorder with lithium requires drug level monitoring to avoid toxicity. Syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity (SILENT) represents neurological adverse effects persisting two months after drug cessation.

Fifty four year-old woman with bipolar disorder on lithium presented with sub-acute alternating prostration and agitation, and a generalized seizure. Toxic lithium levels were detected; she gradually recovered after dialysis. Three weeks afterwards, emotional lability, generalized rest tremor, rigidity and seizures ultimately led to a catatonic status. Infectious, inflammatory and metabolic causes were ruled out; a diagnosis of SILENT was presumed. Following several unsuccessful treatments, levodopa 300 mg daily produced dramatic clinical recovery.

SILENT most commonly presents with cerebellar dysfunction. We describe a patient with acute on chronic lithium intoxication, improved after dialysis, followed by subacute, severe and refractory neuropsychiatric deterioration compatible with SILENT. The surprising improvement with levodopa represents the first therapeutical trial reported for a condition previously considered irreversible.

Resumo

O tratamento com lítio da perturbação afectiva bipolar (PAB) implica monitorização sérica dos níveis para evitar toxicidade. Na síndrome de neurotoxicidade irreversível causada por lítio (SILENT), os efeitos adversos neurológicos persistem dois meses após interrupção do fármaco.

Uma mulher, 54 anos, com PAB sob lítio, apresentou-se com prostração subaguda alternada com agitação e crise. Foram detectados níveis tóxicos de lítio; a doente recuperou após diálise. Três semanas depois, instalou-se labilidade emocional, tremor de repouso, rigidez e crises, culminando num estado catatónico. Foram excluídas causas infecciosas, inflamatórias e metabólicas; assumido o diagnóstico de SILENT. Após vários insucessos terapêuticos, a levodopa 300 mg/dia levou a recuperação clínica franca.

A SILENT manifesta-se mais frequentemente com disfunção cerebelosa. Descrevemos intoxicação aguda em crónica por lítio, melhorada após diálise, seguida de deterioração neuropsiquiátrica grave e refractária, compatível com SILENT. A surpreendente melhoria com levodopa constitui o primeiro tratamento relatado para uma patologia previamente considerada irreversível.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 2, abril-junho 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Case Report, published in Sinapse, Volume 21, Number 2, April-June 2021. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Levodopa / therapeutic use; Lithium / adverse effects; Neurotoxicity Syndromes / etiology.

Palavras-chave:

Levodopa / uso terapêutico; Lítio / efeitos adversos; Síndromes de Neurotoxicidade / etiologia.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Maria Inês Domingues Laranjinha
Largo do Prof. Abel Salazar,
4099-001 Porto
laranjinha@gmail.com

Recebido / Received: 2021-01-22

Aceite / Accepted: 2021-04-24

Publicado / Published: 2021-07-29

Introduction

Lithium is the gold standard treatment for acute mania and flare prevention in bipolar disorder. Its narrow therapeutic margin requires drug level monitoring to avoid intoxication. Neurological adverse effects can occur in acute, chronic or acute on chronic intoxication, ranging from mild tremor to seizures, stupor and coma. The rare syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity (SILENT) represents irreversible neurological injury induced by lithium intoxication persisting for at least two months after drug cessation, most commonly presenting with cerebellar dysfunction.^{1,2}

Case Report

We present a 54-year-old woman with type I bipolar disorder, mild mental retardation, type II diabetes mellitus and hypertension. She had been treated for nine months with lithium 600 mg daily.

She was admitted to the emergency department with a tonic-clonic seizure. Family members reported periods of prostration and slurred speech alternating with psychomotor agitation in the last two weeks. Erratic/excessive medication intake could not be ruled out. At admission, she was poorly responsive, dehydrated, hypotensive and hypoglycaemic. Laboratory results revealed toxic plasmatic lithium levels (3.8 mmol/L, normal range 1.0-1.2), acute kidney injury, metabolic acidosis and elevated lactates, with normal electrolytes and liver panel. Brain computed tomography and electroencephalogram (EEG) were unremarkable. Two sessions of sustained low-efficiency dialysis cleared serum lithium levels, and gradual clinical recovery ensued. Three weeks afterwards, neurological examination was relevant for poor memory retention, dysarthria, limb spasticity, mild postural tremor and broad-based gait.

On the 24th day of hospitalization, the patient developed emotional lability with outbursts of laughter and crying, hallucinations, coarse postural and rest limb tremor, limb and axial rigidity and generalized seizures. Of note, no parkinsonian features had been previously identified on examination. Deterioration progressed to a catatonic status with generalized dystonia, fixed gaze and mutism alternating with incoherent speech.

An extensive workup ruled out infectious, inflammatory, and metabolic disturbances. Notably, immune-mediated encephalitis antibody panel was negative. EEG showed right frontal focal paroxysmal activity; body and brain FDG-PET revealed increased uptake right frontal and left parietal regions. A frontal lobe brain biopsy was performed; histopathology was negative for inflamma-

tory activity or alpha-synuclein, TDP-43, tau or Abeta-mediated pathology.

Despite sparse evidence for an immune-mediated encephalitis, a three-day trial of intravenous methylprednisolone 1 g/day followed by five-day course of intravenous immunoglobulin 0.4 g/kg/day was carried out, but no clinical benefit was noticed. A sustained catatonic status persisted for more than 30 days; treatment with neuroleptics, benzodiazepines, baclofen, valproate and phenytoin was unsuccessful.

On the 70th day, levodopa/carbidopa (100/25 mg tid) was started because of favourable results reported in immune-mediated encephalitis. A slow but dramatic clinical improvement occurred over the next days; one month later, sitting and feeding were possible under supervision. The patient presented a predominantly euthymic mood, improved memory retention and evocation, mild spasticity and postural tremor. Follow-up brain 1H magnetic resonance imaging (MRI) spectroscopy (**Fig. 1**) showed myo-inositol peak reduction in bilateral parieto-occipital regions and pallidal high T1-weighted signal. The patient was admitted to a rehabilitation center; four months after starting levodopa, she was able to walk unaided; a mild ataxic gait persisted. Levodopa treatment was continued for the following years, given the striking initial and persistent clinical response. At the four-year follow-up, she is stable on levodopa/carbidopa 100/25 mg tid and valproate 500 mg bid, and independent in her daily activities (Supplementary Video).

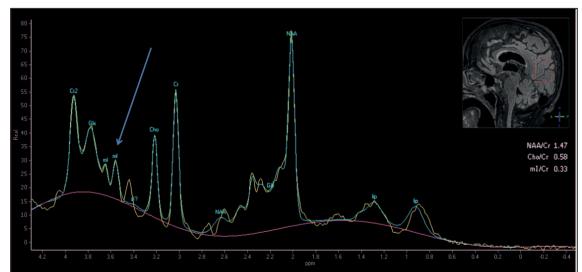


Figure 1. Magnetic resonance spectroscopy with the voxel placed on bilateral paramedian parieto-occipital regions showing a reduction of the myo-inositol peak at 3.5 ppm (arrow).

Discussion

Cerebellar dysfunction is the most frequently reported presentation of SILENT, although cognitive, extrapyramidal and brainstem symptoms have also been described.² Several biological explanations for lithium toxicity have been postulated³: competition with sodium and potassium channels, interfering in neurotransmitter

activity; upregulation of serotonin and acetylcholine and downregulation of dopamine transmission mediating neurotoxicity; changes in glutamate, inositol monophosphate, and glycogen synthase kinase 3 transduction pathways.⁴ White matter lithium accumulation might explain long-term neurological adverse effects despite drug cessation. In a study including 78 patients, chronic lithium therapy increased the risk of neurologic adverse effects after an acute raise in serum lithium concentrations, even with normal plasmatic levels; advanced age, concomitant drugs and neurological illness represented risk factors for neurotoxicity.⁵

Our patient presented an acute on chronic lithium intoxication with marked improvement following clearance of toxic lithium levels. The patient subsequently developed a severe subacute neuropsychiatric picture that culminated in a catatonic status refractory to trials with immunotherapy, neuroleptics and antiepileptics. The diagnosis of SILENT was presumed; clinical features, normal blood lithium levels and presence of well-known risk factors (mild mental retardation, chronic anti-diabetic and anti-hypertensive medication, and rapid correction of lithemia) support our hypothesis.^{2,3} A prior undiagnosed movement disorder such as Parkinson's disease is deemed unlikely given the absence of parkinsonian findings in earlier neurological examinations. One possible explanation for our patient's severe presentation was mainly driven either by disruption of dopamine dependent signaling in the frontostriatal functional circuit or by dopamine depletion.⁶

Surprisingly, a dramatic clinical improvement was witnessed after a levodopa trial. A spontaneous recovery with temporal coincidence to levodopa initiation cannot be ruled out.

To the best of our knowledge, this is the first case of a successful treatment approach to SILENT, a condition previously considered irreversible with no fruitful therapeutical trials described in the literature.⁷ This case should raise awareness to the potential clinical benefit of levodopa in patients with SILENT presenting with frontal lobe dysfunction. ■

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

1. Adityanjee, Munshi KR, Thampy A. The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clin Neuropharmacol.* 2005;28:38-49. doi: 10.1097/01.wnf.0000150871.52253.b7.
2. Niethammer M, Ford B. Permanent lithium-induced cerebellar toxicity: three cases and review of literature. *Mov Disord.* 2007;22:570-3. doi: 10.1002/mds.21318.
3. Altschul E, Grossman C, Dougherty R, Gaikwad R, Nguyen V, Schwimmer J. Lithium toxicity: a review of pathophysiology, treatment, and prognosis. *Pract Neurol.* 2016;15:42-5.
4. JM. M. *Pharmacotherapy of psychosis and mania.* Goodman LS, Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th. New York: McGraw Hill; 2011. p. 417-56.
5. Chen KP, Shen WW, Lu ML. Implication of serum concentration monitoring in patients with lithium intoxication. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2004;58:25-9. doi: 10.1111/j.1440-1819.2004.01188.x.
6. Nagano-Saito A, Leyton M, Monchi O, Goldberg YK, He Y, Dagher A. Dopamine depletion impairs frontostriatal functional connectivity during a set-shifting task. *J Neurosci.* 2008;28:3697-706.
7. Silva AL, Ourique C, Martins F, Friões F. Síndrome de neurotoxicidade irreversível causada por lítio. *Acta Med Port.* 2017;30:151-3.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Dystonia of the Guitarist: Gloves as a Sensory Trick**Distonia do Guitarista: Luvas como Truque Sensitivo**

 Leonor Rebordão ¹,  André Rêgo ^{1,*},  Sara Machado ¹

1-Serviço de Neurologia, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal.

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/210019/2021>

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 2, abril-junho 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Case Report, published in Sinapse, Volume 21, Number 2, April-June 2021. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Dystonic Disorders;
Hand;
Music;
Occupational Diseases.

Palavras-chave:

Distúrbios Distónicos;
Doenças Profissionais;
Mão;
Música.

***Autor Correspondente /**

Corresponding Author:
André Rêgo
Hospital Prof. Doutor
Fernando Fonseca,
IC19,
2720-276, Amadora, Portugal
andre.fm.go@gmail.com

Recebido / Received: 2021-04-06

Aceite / Accepted: 2021-05-17

Publicado / Published: 2021-07-29

Abstract

Musicians' hand dystonia has been reported mainly for those who play instruments requiring maximal fine-motor skills, including the guitar. We report a case of a healthy guitar player that presented with discoordination while playing the guitar, initially more evident in the third finger of the right hand, and, later, in the fourth finger of the left hand, with abnormal postures in flexion, causing impairment and playing errors. No other features were present. Investigation was unremarkable. Trihexyphenidyl was initiated with poor response. The use of gloves as a sensory trick was suggested and, after cutting the fingers of the gloves, he noticed a marked improvement which allowed him to maintain his professional activity. This condition can impact one's livelihood, being our aim to emphasize the gloves as a symptomatic relief therapeutic option in guitarists. Cutting the gloves fingers tip may be a piece of good advice when more precision is needed.

Resumo

A distonia do músico tem sido reportada principalmente por músicos cujos instrumentos exigem maior capacidade motora fina, como a guitarra. Apresentamos um caso de um guitarrista, saudável, com descoordenação quando tocava guitarra, inicialmente mais evidente no terceiro dedo da mão direita e, mais tarde, no quarto dedo da mão esquerda, com posturas anormais em flexão, causando incapacidade e erros ao tocar, sem outra sintomatologia. Investigação sem alterações. Cloridrato de triexifenidil foi iniciado com pouco efeito. O uso de luvas foi sugerido e, após cortar a ponta dos dedos das luvas, o doente notou uma melhoria marcada, o que lhe permitiu manter a sua atividade profissional. Esta condição pode ter um grande impacto na vivência do doente, pelo que o nosso objectivo é enfatizar as luvas como opção terapêutica para alívio sintomático em guitarristas. Cortar a ponta dos dedos das luvas pode ser um bom conselho quando maior precisão é necessária.

Introduction

Recently updated consensus opinion defined dystonia as a movement disorder characterized by sustained or intermittent muscle contractions causing abnormal, often repetitive, movements, postures, or both, and classifies it by two axes: clinical characteristics and etiology.¹ A subclassification includes focal task specific dystonias (FTSD), which are a diverse group of focal dystonias affecting an isolated body part and are triggered, at least initially, by a specific action.^{1,2} FTSD typically begins in adulthood with symptom onset in the third to sixth decade. Unlike other adult onset primary focal dystonias, FTSD are more common in men and typically presents as an insidious, painless loss of dexterity triggered by performance of a specific, often over-practiced task.^{2,3} Symptoms progress over time to trigger uncontrolled activation of muscle groups, leading to abnormal postures and movements.² Musicians' hand dystonia has been reported with a variety of instruments, with higher risk of dystonia for those musicians who play instruments requiring maximal fine-motor skills,⁴ including the guitar.² As with other types of dystonias, sensory tricks or geste antagonistes, may temporarily reduce the dystonic symptoms of FTSD.^{2,5}

Case Report

A healthy 30-year-old man, guitar player and professor, presented, at the age of 28, with discoordination while playing the guitar, initially more evident in the third finger of the right hand, and, some months later, in the fourth finger of the left hand, with abnormal postures in flexion, causing impairment and playing errors (**Video 1**). No other tasks or body segments were involved nor other features as tremor, Parkinsonism or myoclonus. As for investigation, blood analysis with copper and ceruloplasmin were negative, and brain and cervical magnetic resonance imaging (MRI) were unremarkable (**Fig. 1**), as well as electromyography (EMG).



Video 1. While playing the guitar, the right hand third finger fails to play the string. In the left hand, the fourth finger fails to press correctly the 4th, 7th and 8th cords.

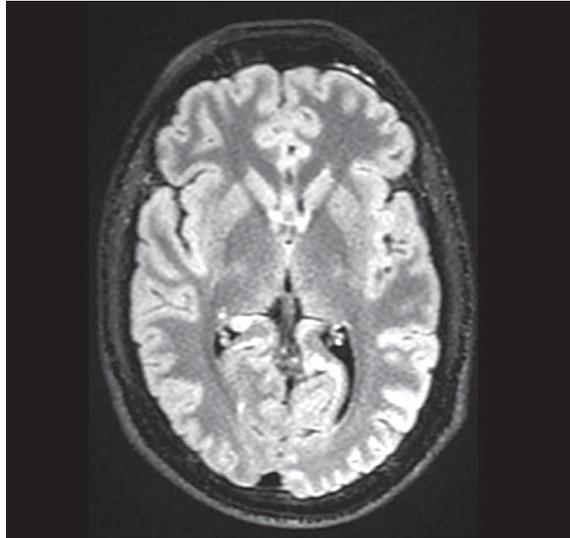


Figure 1. Normal brain MRI

Considering the age and the overflow to the contralateral upper limb, genetic test to DYT-TOR1A and DYT-THAP1 was performed, both negative. As this was very disabling to his professional activity trihexyphenidyl, tritrate to 6 mg, was initiated with poor response and no tolerance due to secondary effects. At this stage occupational therapy was suggested as well as the use of gloves as a sensory trick. At first the patient noticed lack of precision but, after cutting the fingers of the gloves, he noticed a marked improvement which allowed him to maintain his professional activity (**Video 2**). Botulinum toxin was also suggested, however, considering the improvement with the gloves and the risk of paresis, it was postponed. The glove effect remains two years after the diagnosis.

FTSD are a group of movement disorders characterized by aberrant motor over-activation during the performance of a specific, often over-practised activity. The triggering activity can be associated with one's occupation, as in this patient, leading to its classification as



Video 2. When using gloves dexterity improves substantially

an occupational dystonia. The pathophysiology is complex with a wide range of techniques employed to help understand it, such as neuroimaging, electromyography and transcranial magnetic stimulation. Lack of inhibition seems to be the cornerstone of dystonia,⁶ arising from different nervous system levels such as spinal or cortical areas.^{7,8} The association between dystonia and highly specific manual tasks supports an environmental role, with primate models showing disorganized cortical sensory maps.^{9,10} Maladaptive plasticity may also explain this phenomenon.¹¹ Dystonia is not only a mere motor problem, which is supported by several studies demonstrating cortical somatosensory receptive fields disorganization and enlargement.¹² This is reinforced by the fact that many patients can ameliorate their symptoms with sensory tricks or sensory retraining, suggesting that the sensory abnormalities may drive the motor disorder.¹³ Recent works on sensorimotor integration revealed abnormalities at sensory gating which is defined as the modulation of sensory process in response to movement and may link both sensory and motor disruptions.¹⁴

Conclusion

The development of such a condition can impact one's livelihood.² Current treatment modalities for FTSD include oral medication, chemodeneration, surgery and physical therapy; however, improved therapeutic options are needed.² The glove effect in guitarists is little reported in the literature so far. One small study reported the potential long-term benefit of gloves in pianists and the degree of benefit correlated with dystonia severity.¹⁵ The aim of this report is to emphasize the gloves as a symptomatic relief option in guitarists. Cutting the gloves fingers tip may be a piece of good advice when more precision is needed. ■

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

- Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord.* 2013; 28: 863-73. doi: 10.1002/mds.25475.
- Stahl CM, Frucht SJ. Focal task specific dystonia: a review and update. *J Neurol.* 2017; 264:1536-41. doi: 10.1007/s00415-016-8373-z.
- Jabusch HC, Zschucke D, Schmidt A, Schuele S, Altenmüller E. Focal Dystonia in Musicians: Treatment Strategies and Long-Term Outcome in 144 Patients. *Mov Disord.* 2005; 20:1623-6.
- Altenmüller E, Jabusch HC. Focal dystonia in musicians: phenomenology, pathophysiology and triggering factors. *Med Probl Perform Art.* 2010; 25:3-9.
- Greene P, Bressman S. Exteroceptive and interoceptive stimuli in dystonia. *Mov Disord.* 1998; 13: 549-551
- Cohen LG, Hallett M. Hand cramps: Clinical features and electromyographic patterns in a focal dystonia. *Neurology.* 1988;38:1005-1012.
- Nakashima K, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Shannon K, Marsden CD. Reciprocal inhibition between forearm muscles in patients with writer's cramp and other occupational cramps, symptomatic hemidystonia and hemiparesis due to stroke. *Brain.* 1989;113:681-97.
- Chen R, Wassermann E, Canos M, Hallett M. Impaired inhibition in writer's cramp during voluntary muscle activation. *Neurology.* 1997;49:1054-9.
- Byl N, Merzenich MM, Jenkins WM. A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology.* 1996;47:508-520.
- Leijnse JN, Hallett M. Etiological musculo-skeletal factor in focal dystonia in a musician's hand: A case study of the right hand of a guitarist. *Mov Disord.* 2007;22:1803-8. doi: 10.1002/mds.21636.
- Weise D, Schramm A, Stefan K, Wolters A, Reiners K, Naumann M, et al. The two sides of associative plasticity in writer's cramp. *Brain.* 2006;129:2709-21.
- Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, Gerloff C. Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann Neurol.* 1998;44:828-31.
- Zeuner KE, Bara-Jimenez W, Noguchi PS, Goldstein SR, Dambrosia JM, Hallett M. Sensory training for patients with focal hand dystonia. *Ann Neurol.* 2002;51:593-8.
- Murase N, Kaji R, Shimazu H, Katayama-Hirota M, Ikeda A, Kohara N, et al. Abnormal premovement gating of somatosensory input in writer's cramp. *Brain.* 2000;123:1813-29. doi: 10.1093/brain/123.9.1813.
- Paulig J, Jabusch HC, Groch M, Boulet L, Altenmüller E. Sensory trick phenomenon improves motor control in pianists with dystonia: prognostic value of glove-effect. *Front Psychol.* 2014;5:1012. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01012.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Migraine with Aura After Endovascular Treatment of a Vertebro-Vertebral Fistula: Difficulties with Headache Classification**Enxaqueca com Aura Após o Tratamento Endovascular de Fístula Vertebro-Vertebral: Dificuldades na Classificação da Cefaleia**

 Bruno Silva ^{1,*},  José Beato Coelho ²,  Ricardo Veiga ³,  Filipe Palavra ⁴

1-Serviço de Neurologia, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal.

2-Serviço de Neurologia / Centro Hospitalar Baixo Vouga, Aveiro, Portugal.

3-Serviço de Imagem Médica / Unidade de Neurorradiologia / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

4-Centro de Desenvolvimento da Criança / Unidade de Neuropediatria / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/210006/2021>

Abstract

Functional outcomes of endovascular treatment of arteriovenous fistulas have received little attention and it is unknown if the procedure may induce new headache.

We present a 16-year-old female, referred for observation due to complaints of headache, likely related to intracranial hypotension, after lumbar scoliosis correction surgery. Then she reported a discomfort in the right cervical region, where a central venous catheter had been previously placed. She performed Doppler and computed tomography angiography of the cervical vessels and a vertebra-vertebral fistula was identified on V1/V2 transition of the right vertebral artery. She underwent endovascular treatment, with successful fistula closure by coil embolization. Then, she started with new headache complaints, having suffered four episodes of headache similar to migraine with typical aura, which apparently resolved three months after the procedure.

We believe that headache with migraine characteristics could be considered secondary to endovascular treatment of arteriovenous fistula.

Resumo

Os resultados funcionais dos procedimentos endovasculares, nomeadamente o surgimento de cefaleia de novo, são pouco conhecidos.

Apresentamos o caso e uma adolescente de 16 anos, referenciada à consulta de Neuropediatria por queixas de cefaleia atribuída a hipotensão do líquido cefalorraquidiano, após uma cirurgia de correção de escoliose lombar. Posteriormente iniciou um desconforto na região cervical direita, onde tinha sido colocado um cateter venoso central. Realizou Doppler e angiografia por tomografia computadorizada dos vasos cervicais, tendo sido identificada uma fístula vertebro-vertebral na transição V1/V2. Realizou tratamento endovascular com o encerramento completo da fístula por embolização de coils, tendo iniciado posteriormente uma cefaleia com características de enxaqueca com aura típica, que resolveu três meses após o tratamento.

Consideramos que a cefaleia com características de enxaqueca pode ser secundária ao tratamento endovascular da fístula, embora não cumpra critérios de diagnóstico.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 2, abril-junho 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Case Report, published in Sinapse, Volume 21, Number 2, April-June 2021. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Arteriovenous Fistula; Endovascular Procedures/ adverse effects; Migraine with Aura/etiology.

Palavras-chave:

Cefaleia/etiologia; Enxaqueca com Aura/etiologia; Fístula Arteriovenosa; Procedimentos Endovasculares/efeitos adversos.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Bruno Silva
Praceta Professor Mota Pinto,
3004-561 Coimbra, Portugal
br.s.dasilva@gmail.com

Recebido / Received: 2021-01-18

Aceite / Accepted: 2021-06-14

Publicado / Published: 2021-07-29

Introduction

Vertebro-vertebral arteriovenous fistula (VV-AVF) is uncommon and is usually secondary to penetrating neck injury, blunt cervical trauma and iatrogenic forms of trauma, including direct percutaneous puncture of diagnostic angiography or during insertion of central venous catheters.¹ A surgical approach to VV-AVF is no longer warranted in most circumstances and the endovascular treatment (EVT) of the fistula has been increasingly applied and is currently considered the first therapeutic option, with a variety of devices available to fistula occlusion. However, functional outcomes after EVT, such as headache, have received little attention, and how a preexisting headache is affected by the procedure and the expected time frame to headache resolution are unknown clinical aspects. In fact, the few existing studies addressing these issues present conflicting results.^{2,3}

Patients who underwent intracranial endovascular procedures often develop headache in close temporal relation to the respective procedure. These patients often receive extensive diagnostic evaluations to determine the etiology of the headache, but the results of the testing usually provide little or no information that alters patient management or affects clinical outcome.^{4,5}

Theories about the genesis of headache associated with endovascular procedures include several aspects: mechanical stimulation of arterial wall by traction, with subsequent triggering of the trigeminovascular pathway, inflammatory changes caused by embolic or contrast materials, hemodynamic changes in collateral vessels or vascular spasm, physical and psychological stress, among others.

We present a patient that developed a headache with characteristics of migraine, after the endovascular treatment with coil embolization of a VV-AVF on V1/V2 transition.

Case Report

The patient, a 16-year-old girl, was referred to a Neurology consultation for complaints of bilateral frontal and occipital headache, described as a pressure (without any associated pulsatile quality), worsening with orthostatism and relieved when supine. She referred that this headache appeared immediately after the surgical treatment of lumbar scoliosis (apex in L1). The headache improved, with resolution in the first week after surgery, only with conservative measures. However, she started to experience discomfort in the right cervical region, where a central venous catheter had been placed, accompanied by a thrill. She was medicated with a daily

oral contraceptive (drospirenone + ethinyl estradiol) since she was 14-years-old and paracetamol (only when necessary). There was no personal history of headache or family history of migraine. The neurological examination was unremarkable.

She performed a Doppler of the cervical vessels and a cervical computed tomography angiography (angi-oCT) that suggested the presence of an arteriovenous fistula surrounding the right vertebral artery (**Fig. 1** and **2**). Digital subtraction angiography, by retrograde femoral catheterization, identified a right VV-AVF in V1/V2 transition (**Fig. 3**). She underwent EVT with coil em-

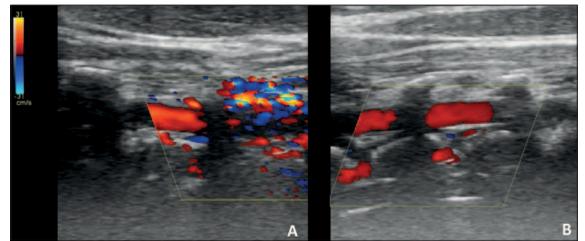


Figure 1. Right vertebral artery duplex ultrasonography. A: turbulent flow with high peak systolic velocity (> 300 cm/s) in V1/V2 transition; B: normal arterial flow distally to the V1/V2 transition.

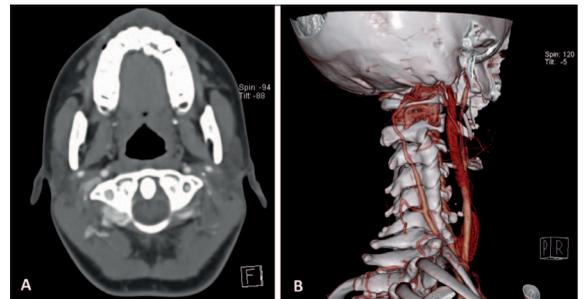


Figure 2. CT neck angiography. A: dilated vascular structures surrounding the right vertebral artery, probably related to arteriovenous fistula; B: three-dimensional reconstruction.

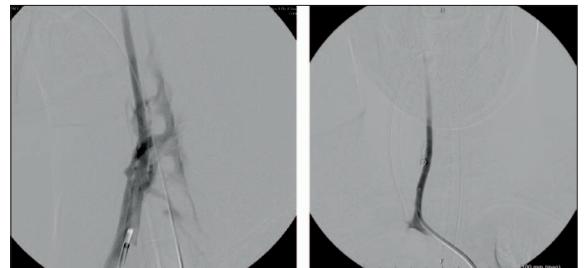


Figure 3. Cervicocerebral angiography. A: right vertebrovertebral fistula, with a fistulous tract at the V1/V2 transition; B: after endovascular treatment and fistulous tract closure with coils.

bolization with total exclusion of the fistula and no peri-procedure complications.

In the first week after the EVT, she experienced an episode of headache, with different characteristics from the previous ones, which recurred three times in a period of three months. All headache episodes were preceded by visual symptoms, described as binocular photopsias, without specified coloration, mobile and persisting with eyelid closure. While present, there was no modification of their intensity. The visual symptoms resolved within a few minutes, followed by a pulsatile, intense headache with bilateral frontal and occipital location, accompanied by nausea, vomiting, photo, phono and kinesiophobia. The pain, if untreated, lasted for several hours, but responded favorably to paracetamol. In one of the episodes, she also mentioned paresthesia in the lower limbs and spontaneous resolution in a few minutes, before the headache.

After these episodes, occurring in the first 3 months after the procedure, she did not present further events of this nature, remaining asymptomatic (having, so far, nine months of follow-up).

Discussion

This case highlights the complexity in the diagnosis of some headaches in pediatric age, being difficult to categorize them as primary or secondary. The patient initially presented (after lumbar scoliosis correction surgery) a condition that met criteria for the diagnosis of headache attributed to cerebrospinal fluid (CSF) hypotension, related to CSF fistula.⁶ Subsequently, an arteriovenous fistula involving the right vertebral artery was diagnosed in connection with orthopedic surgery (related to catheterization of a cervical vessel). The VV-AVF was successfully closed by endovascular procedure, with embolization with coils.

In the three months following fistula closure, she presented four episodes of headache that met the criteria for migraine with typical aura.⁶ The temporal relationship with angiography and EVT suggests, however, that the diagnosis could be of a secondary headache. In the presented case, the new headache complaints began one week after EVT with coil embolization and apparently resolved three months after the procedure. Three factors: (a) the location of the lesion (extracranial vertebral arteriovenous fistula); (b) type of endovascular procedure performed (coil embolization); and (c) time elapsed until the headache resolves (3 months) do not allow the classification as a secondary headache (attributed to an endarterial procedure), accordingly to the International Classification of Headache Disorders – 3rd edition (ICHD-III).⁶

The relationship with endovascular procedures has been studied by some authors, but the way in which headache is conditioned by the procedure and the time frame considered for this relationship are not well defined.^{2,4} Khan *et al* (2016) found that patients undergoing EVT of arteriovenous malformations and brain aneurysms had an increase in headache days three months later, compared to the previous month. In addition, a subset of patients was found to develop *de novo* migraine, which could persist for up to 2 years after the procedure. A new headache supports the causal relationship between EVT and headache.

So far, no studies trying to link EVT of extracranial vertebral arteriovenous fistula by coils embolization and new migraine-like headache complaints have been published (to our knowledge). As proposed by some authors, endovascular therapy can induce headaches by several mechanisms, such as local thrombosis, dilatation of the vessel wall and local inflammation after placement of coils.^{7,8} We can consider that the local release of inflammatory mediators may influence central pain modulation and can contribute to migraine-like attacks. We can also admit the eventual role in pain generation of regional changes in cerebral perfusion (due to adaptation to fistula closure) and/or the release of microemboli that can temporarily change the dynamic of cerebral circulation.⁹ Nevertheless, these are only speculative aspects that can be evoked trying to explain patient's complaints.

In conclusion, according to the criteria of ICHD-III, it is only possible to classify the headache of this patient as migraine with typical aura, because the occurrence of migraine attacks over a period of 3 months exceeds the time limit defined for a headache secondary to an endovascular intervention. Additional longitudinal studies may help to clarify the causality between these procedures and *de novo* headache complaints. ■

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

1. Briganti F, Tedeschi E, Leone G, Marseglia M, Cicala D, Giamundo M, et al. Endovascular treatment of vertebrovertebral arteriovenous fistula. A report of three cases and literature review. *Neuroradiol J.* 2013;26:339-46. doi: 10.1177/197140091302600315.
2. Khan S, Amin FM, Hauerberg J, Holtmannspötter M, Petersen JF, Fakhil-Din Z, et al. Post procedure headache in patients treated for neurovascular arteriovenous malformations and aneurysms using endovascular therapy. *J Headache Pain.* 2016;17:73. doi: 10.1186/s10194-016-0666-1.
3. Schwedt TJ, Gereau RW, Frey K, Kharasch ED. Headache outcomes following treatment of unruptured intracranial aneurysms: A prospective analysis. *Cephalalgia.* 2011;31:1082-9. doi:10.1177/0333102411398155
4. Baron EP, Moskowitz SI, Tepper SJ, Gupta R, Novak E, Husain MS, et al. Headache following intracranial neuroendovascular procedures. *Headache.* 2012;52:739-48. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.02059.x.
5. Baron EP, Moskowitz SI, Tepper SJ, Gupta R, Novak E, Husain MS, et al. Headache following intracranial neuroendovascular procedures. *Headache.* 2012;52:739-48. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.02059.x.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38:1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
7. Choi KS, Lee JH, Yi HJ, Chun HJ, Lee YJ, Kim DW. Incidence and risk factors of postoperative headache after endovascular coil embolization of unruptured intracranial aneurysms. *Acta Neurochir.* 2014;156:1281-7. doi: 10.1007/s00701-014-2095-8.
8. Hwang G, Jeong EA, Sohn JH, Park H, Bang JS, Jin SC, et al. The characteristics and risk factors of headache development after the coil embolization of an unruptured aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33:1676-8. doi: 10.3174/ajnr.A3018.
9. Dalkara T, Nozari A, Moskowitz MA. Migraine aura pathophysiology: the role of blood vessels and microembolisation. *Lancet Neurol.* 2010;9:309-17. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70358-8.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Resolution of Epileptic Spasms After Drainage of Chronic Subdural Hematoma Related to Nonaccidental Traumatic Brain Injury**Resolução de Espasmos Epiléticos Após Drenagem de Hematoma Subdural Crônico Relacionado com Lesão Cerebral Traumática Não Acidental**

 Rita Martins ¹,  Joana Jesus-Ribeiro ^{2,*},  Guadalupe Fernandez-Baca Vaca ³,  Krystal Tomei ⁴,  Jun T. Park ⁵

1-Neurology Department / Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, Amadora, Portugal.

2-Neurology Department / Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal.

3-Epilepsy Center / University Hospitals, Cleveland, United States.

4-Neurological Surgery Department / Rainbow Babies & Children's Hospital, University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, United States.

5-Division of Pediatric Epilepsy, Department of Pediatrics / Rainbow Babies & Children's Hospital, University Hospitals, Cleveland, United States.

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/210026/2021>

Abstract

Epileptic spasms (ES), an age-related seizure type, can occur due to a traumatic brain injury (TBI), after a seizure-free latency period. Its pathophysiological process is not fully understood. We report the case of a 5-month-old infant that presented an extensive encephalomalacia, right greater than left, and bilateral subdural hematomas secondary to nonaccidental TBI. Two months post-injury, the patient developed drug-resistant asymmetric ES, primarily involving the left limbs. The diagnosis was established based on electroclinical features. Subsequent brain magnetic resonance imaging (MRI) disclosed a progression of the left chronic subdural collection with associated mass effect. The subdural collection was drained, and resolution of ES was gradually observed after the procedure. This clinical report highlights the resolution of ES associated to nonaccidental TBI after drainage of a chronic subdural hematoma. The chronological association between these two events may provide some insight into the pathological mechanism underlying ES.

Resumo

Espasmos epiléticos (EE), um tipo de crise relacionada com a idade, podem ocorrer devido a lesão cerebral traumática (LCT), após um período de latência sem crises. A sua fisiopatologia não é totalmente compreendida. Relata-se o caso de uma criança de 5 meses que apresentava extensa encefalomalácia, maior à direita, e hematomas subdurais bilaterais secundários a LCT não acidental. Dois meses após a lesão, o doente desenvolveu EE assimétricos fármaco-resistentes, envolvendo principalmente os membros esquerdos. O diagnóstico foi estabelecido com base em características eletroclínicas. A ressonância magnética (RM) cerebral subsequente revelou progressão da coleção subdural crónica esquerda com efeito de massa associado. A coleção subdural foi drenada, verificando-se resolução gradual dos EE após o procedimento. Este caso clínico destaca a resolução de EE associados a LCT não acidental após a drenagem de um hematoma subdural crónico. A associação cronológica entre estes dois eventos pode ajudar a compreender o mecanismo patológico subjacente aos EE.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 2, abril-junho 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Case Report, published in Sinapse, Volume 21, Number 2, April-June 2021. Electronic version in www.sinapse.pt © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Brain Injuries;
Child;
Hematoma, Subdural, Chronic;
Spasms, Infantile.

Palavras-chave:

Criança;
Espasmos Infantis;
Hematoma Subdural Crónico;
Lesões Encefálicas.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Joana Jesus Ribeiro
Centro Hospitalar de Leiria
R. de Santo André,
2410-197 Leiria, Portugal
joanajribeiro@gmail.com

Recebido / Received: 2021-04-17
Aceite / Accepted: 2021-07-10
Publicado / Published: 2021-07-29

Introduction

Epileptic spasms (ES) are characterized by a sudden, symmetric or asymmetric, flexion or extension of the axial and/or proximal limbs.¹ ES are often drug-resistant and continuous daily clusters invariably cause regression of developmental milestones.^{2,3} Indeed, refractory ES are associated with epileptic encephalopathy and poor neurodevelopmental outcome.^{2,3} Despite the development of various animal models,⁴ the pathophysiology of ES remains unknown.

The etiology of ES is highly heterogeneous, including various genetic, metabolic, and structural causes.^{2,3,5} Postnatal etiologies are less frequent than prenatal or perinatal etiologies.^{5,6} ES can occur after a postnatal cerebral injury, as the first seizure type or following the onset of other seizures types.⁷ Only a few reports on patients with ES associated with nonaccidental traumatic brain injury (TBI) have been reported (**Table 1**).⁶⁻⁹ All cases suffered cerebral insults during early infancy and subdural hemorrhages were the most frequent type of

Table 1. Overview of previous reports on epileptic spasms after nonaccidental head trauma.

References	Sex	Age at injury (months)	Type of injury (neuroimaging)	Age at onset of ES (months)	Interval between injury and ES (months)	Hypsarrhythmia	Neurosurgical interventions? (type)	Outcome
Index patient	M	5	Brain CT: extensive, right, acute subdural hematoma, and diffuse cerebral edema. Brain MRI: extensive encephalomalacia, right greater than left. Bilateral subdural hematomas. Later, progression of the left chronic subdural collection with associated mass effect	7	2	No	Yes (emergent hinge craniotomy for acute subdural hematoma evacuation; VP shunt for hydrocephalus; burr-hole craniectomy with subdural drain placement for chronic subdural hematoma evacuation)	Severe developmental delay; left spastic hemiparesis.
Wang <i>et al</i> (2014) ⁸	F	3	Brain CT: symmetrical subdural effusions in the bilateral frontotemporal areas. Brain MRI: subdural effusions in the supratentorium with a fluid-fluid level in the left parietal region.	3	-	No	Yes (craniotomy with drainage of hematomas)	-
Birca <i>et al</i> (2014) ⁹	M	3	Brain MRI: multiple subdural hematomas, small areas of parenchymal contusions, and a subarachnoid hemorrhage.	6	3	Yes	No	Severe developmental delay, poor eye contact, mild spasticity.
	M	1	Brain MRI: multiple subdural hematomas, subarachnoid and intraventricular hemorrhage, occipital bone fracture, encephalomalacia in the left frontal and temporal regions.	5	4	Yes	No	Mild developmental delay.
Park and Chugani (2017) ⁷	M	2	Brain CT: acute skull fracture. Brain MRI: chronic multicystic encephalomalacia.	-	24	No	No	Severe developmental delay, cortical blindness, spastic quadriplegic cerebral palsy.
	M	2,5	Brain CT: subdural hemorrhage, hydrocephalus.	-	7	No	Yes (VP and subdural shunts for hydrocephalus)	Cognitive delay, epileptic encephalopathy, left hemiparesis.
Takeda <i>et al</i> (2020) ⁶	M	5	Brain CT: acute left subdural hematoma and a posterior, interhemispheric subdural hematoma with subjacent hemispheric swelling and a midline shift. Brain MRI: cerebral atrophy and ventriculomegaly, predominantly in the left hemisphere.	10	5	Yes	Yes (emergent surgery to remove the acute subdural hematoma)	Severe developmental delay, predominant right-side spastic quadriplegia.
	F	4-5	Brain CT: bilateral frontal hypointensity without any skull fracture. Brain MRI: parenchymal clefts in the subcortical white matter of the frontal lobes (contusional tears).	6	1-2	Yes	No	Moderate development delay.

ES: epileptic spasms; M: male; F: female; CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging; VP: ventriculoperitoneal

brain injury.⁶⁻⁹ ES occurred mainly after a latency period ranging from 2 months to 2 years after a head trauma.^{6,7,9}

We report an infant's case, whose drug-resistant ES stopped after evacuating a chronic subdural hematoma related to a past nonaccidental TBI. The chronological association between these two events may provide some insight into the pathological mechanism underlying ES development.

Case Report

A previously healthy 5-month-old boy, born at full-term after an uncomplicated pregnancy and delivery, was admitted to an emergency department. He presented altered mental status and prolonged convulsive seizure with apnea that responded to cardiopulmonary resuscitation. Information about the nature and duration of the cardiopulmonary resuscitation was not available. Levetiracetam 40 mg/kg/day was started, without seizure recurrence. Besides the altered mental status, further examination revealed a left retinal hemorrhage. Brain computed tomography (CT) showed an extensive, right, acute subdural hematoma, and diffuse cerebral edema, in the absence of skull fracture. An emergent hinge craniotomy for subdural evacuation was performed. A skeletal survey, metabolic and infectious work-ups were unremarkable. Based on the clinical and neuroimaging findings, the diagnosis of non-accidental brain injury was established with the perpetrator's subsequent identification.

During hospitalization, neurological examination revealed an absent response to visual stimuli, a decreased truncal tone, and left hypertonic hemiparesis. The patient's brain magnetic resonance imaging (MRI), 20 days after presentation, showed extensive ischemia of the right hemisphere and bilateral extra-axial hemorrhages, more prominent in

the right cerebral convexity (**Fig. 1A**). On day 22 post-TBI, a left-sided ventriculoperitoneal shunt was placed to treat the post-traumatic hydrocephalus. There were no complications associated to the neurosurgical procedure. The patient presented *de novo* right arm clonic seizures, correlated with an ictal electroencephalogram (EEG) pattern involving the left temporo-parietal area. The seizures were easily controlled with an increased maintenance dose of levetiracetam (60 mg/kg/day). Interictal EEG demonstrated: generalized continuous slowing of brain waves; abundant epileptiform discharges in the left hemisphere, with varying maximum negativity; and in the right hemisphere, epileptiform discharges mainly in the frontal head region, with attenuation of brain wave activity in the posterior head region. A follow-up neuroimaging showed a marked bi-hemispheric cystic encephalomalacia, right greater than left. Both bilateral extra-axial collections remained stable over time and with no significant mass effect.

The patient was clinically stable and seizure-free for seven weeks until abundant clusters of asymmetric ES began at 7 months of age. The clusters occurred 5-7 times daily, invariably after sleep/nap, for 1-5 minutes per cluster. Each spasm primarily involved the left limbs, and included an abrupt, incomplete internal rotation and extension of the left arm with left leg's extension associated with eye deviation to the left. In a cluster, each spasm lasted ~2.6 seconds and occurred every other second. Spontaneous movements of all 4 limbs alternated with each spasm (Video supplement). The ictal EEG was characterized by repetitive, high amplitude (~300-400 μ V on reference montage with electrically silent A2 reference), irregular slow waves (~2Hz) on the left hemisphere and right frontal head region, associated with each spasm, alternating with a brief period of voltage attenuation (~2 seconds) (**Fig. 2A**). The ES were refractory to an increased levetiracetam dose (80 mg/kg/day), in combination with vigabatrin (150 mg/kg/day) and clobazam (0.7 mg/kg/day). After 40 days on a stable vigabatrin dose, a ketogenic diet was started and maintained for three months, also without any therapeutic benefit. Throughout this time, his shunt setting was slowly increased to reduce the drainage. A control brain MRI showed encephalomalacia with ex-vacuo ventriculomegaly and regression of the right subdural collection. However, a posterior extension of the left subdural collection was now associated with mass effect and signal evolution to chronic hemorrhage (**Fig. 1B**). Due to the slowly increasing size of the left subdural hematoma a decision was made to evacuate it. There were neither changes in the antiepileptic drug regimen

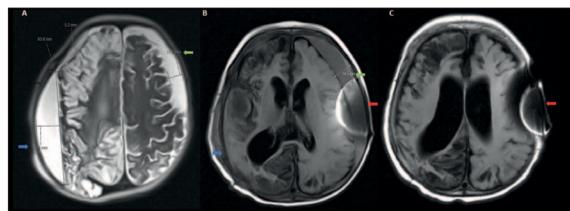


Figure 1. Brain MRI.

A) Axial T2W – Twenty days post-TBI. Postoperative changes of right lateral hinge craniotomy. Extensive encephalomalacia of right cerebral hemisphere. Bilateral extra-axial hemorrhage: 19.2 mm transverse diameter in the right hemispheric convexity (blue arrow) and 11.2 mm in the left frontoparietal region (green arrow).

B) Axial FLAIR – Two months post-TBI. Left shunt valve artifact (red arrow). Evolution with ex-vacuo ventriculomegaly, regression of the right subdural fluid collection (blue arrow). Note an increased size and posterior extension of the left hemispheric collection with 14.5 mm transverse diameter (green arrow).

C) Axial FLAIR – Nine months post-TBI and 5 months after drainage of the left subdural collection. Extensive bilateral encephalomalacia. No subdural collections. Left shunt valve artifact (red arrow).

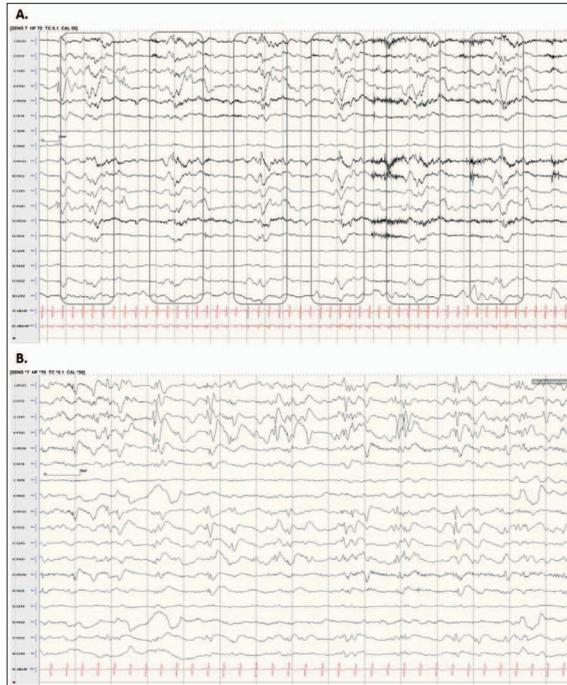


Figure 2. Electroencephalogram (Bipolar montage; Sensitivity 7 μ V; High frequency 70 Hz; Time Constant 0.1 sec)

A) 24 hours prior to left chronic subdural hematoma evacuation – Epileptic spasms occurring every \sim 1 second in a cluster during a 30 seconds of EEG recording. Grey box indicates EEG changes associated with spasms.

B) 14 months post-TBI and 10 months after left chronic subdural hematoma evacuation. Sharp waves in the left hemisphere with varying maximum negativity during 15 seconds of EEG recording.

nor in the frequency of ES for at least one month before the surgery. The patient underwent a burr-hole craniectomy with subdural drain placement, and the left subdural fluid collection was evacuated without any complication. The temporary subdural drain was removed on post-operative day two. Immediately after surgery, ES began to gradually space out in frequency and shortened in duration until they stopped on post-operative day 18. Spasms resolution was confirmed clinically and on continuous video-EEG monitoring. Ketogenic diet and vigabatrin were, therefore, slowly weaned off, maintaining the remaining antiepileptic drugs. Posteriorly, clobazam was also tapered until suspension.

An MRI obtained five months following subdural hematoma evacuation demonstrated no recurrence (**Fig. 1C**). A follow-up video-EEG at 19 months of age disclosed epileptiform discharges in the left and right hemisphere similar to those reported before the surgery. No seizures were recorded (**Fig. 2B**). The patient continued to be seizure-free, at that time only with levetiracetam 60 mg/kg/day. The parents reported subjective progression of vocalization and spontaneous limb movements, especially during their son's interaction.

The neurologic examination revealed a severe developmental delay with profound post-traumatic neurologic sequelae, including left spastic hemiparesis.

Discussion

Post-traumatic epilepsy occurs in 10%-20% of children following severe TBI; however, the incidence of epileptic spasms after a TBI is unknown.¹⁰ According to previous studies, the estimated risk of developing post-traumatic ES is 1.8%, and it is higher if TBI occurs in early infancy compared to childhood.⁷

In the index patient, the diagnosis of ES was made based on seizure semiology. The neurophysiological features supported this diagnosis instead of tonic seizures. The clinical features were brief (<3 seconds) and repetitive clusters of spasms that were often associated with awakenings. Kellaway *et al* reported, using muscle tracings, that the initial contraction phase in an ES lasted less than two seconds, which was followed by a sustained contraction lasting 2-10 seconds.¹ Our patient's abrupt initial contraction of primarily left limbs, followed by a brief sustained tonic phase, lasted a total of \sim 2.6 seconds. In contrast, tonic seizures usually last at least three seconds.¹¹ Differentiating tonic seizures of Lennox Gastaut Syndrome (LGS) from ES may be difficult sometimes. However, the occurrence of these type of seizures and the corresponding diagnosis are commonly age-dependent. LGS may be an evolution of clinical and neurophysiologic characteristics of West syndrome.¹² The diagnosis of LGS is typically apparent by the age of 3 years, and ES usually occur in children between 3 months to 12 months.¹² ES in our patient began at 7 months of age, 2 months after TBI.

The associated ictal EEG of the index patient was characterized by irregular high amplitude slow waves in the left hemisphere and right frontal head region, alternating with a brief period of voltage attenuation. This ictal EEG is corroborated by the commonly described ictal EEG pattern associated with ES – generalized high amplitude, irregular slow waves followed by a voltage attenuation of fast frequency waves with a positive phase reversal over the vertex region.¹³ The “absence” of background rhythm in the right posterior head region is most likely due to the severe encephalomalacia.

Hypsarrhythmia, considered an interictal EEG finding, is typically associated with ES.² It is observed in 40%-70% of patients with ES.¹² Hypsarrhythmia was absent in the index patient, which may be related to the severe global TBI with much of the right hemisphere presenting encephalomalacia. Indeed, children with severe lesional encephalopathies may lack hypsarrhythmia.^{7,14,15}

The pathophysiology of how epileptic spasms develop after a cerebral insult is unknown. A possible scenario

could be that of a disruption of the normal brain neuronal/interneuronal networks, leading to abnormal interactions between cortex, subcortical structures, and brainstem at a critical maturation stage.^{2,7} In our patient, the timing effect of left subdural fluid evacuation and subsequent resolution of ES after the procedure, without prior changes to the medication regimen, suggests an association between these two factors. Even though both hemispheres were injured, the right hemisphere suffered a more significant injury, as indicated by left hypertonic hemiparesis, MRI findings and decreased EEG background rhythm in the right posterior head region. Thus, ES may have arisen from the right hemisphere. After the review of 75 consecutive video-EEG recordings of infantile spasms (8680 spasms), Gaily *et al* noted that most asymmetric or asynchronous spasms were associated with an ictal EEG discharge that was contralateral to the more symptomatic side during spasms.¹⁶ Baseline EEG, radiologic studies (brain MRI, PET), and neurological examination revealed structural and functional brain abnormalities that involved the contralateral central region significantly more often in the children with >50% spasm asymmetry or asynchrony.¹⁶ The reason why the left chronic subdural hematoma evacuation resulted in the resolution of ES, which likely arose from the right hemisphere, remains elusive. Nevertheless, the mass effect secondary to a subdural collection, in the setting of a maturing brain, may play a role in the development of ES after head trauma. The cessation of ES after the relief of intracranial pressure by neurosurgical treatment supports this hypothesis.

Infants with epileptic spasms, unlike other seizure types, are especially challenging to treat due to a limited number of antiepileptic drugs showing therapeutic benefit.² Untreated infants invariably regress developmentally and become encephalopathic.^{2,14} TBI is an important risk factor for postnatal epileptic spasms.^{6,7,9} In these cases, a neurosurgical intervention may be an option (**Table 1**).⁶⁻⁸ In the index case, epileptic spasms stopped after drainage of a subdural fluid collection related to a diffuse nonaccidental TBI. This association could add some insight into the pathological mechanism of ES development. ■

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

1. Kellaway P, Hrachovy RA, Frost JD, Jr, Zion T. Precise characterization and quantification of infantile spasms. *Ann Neurol.* 1979; 6: 214-8. doi:10.1002/ana.410060306.
2. Pavone P, Polizzi A, Marino SD, Corsello G, Falsaperla R, Marino S, et al. West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci.* 2020;41:3547-62. doi: 10.1007/s10072-020-04600-5.
3. Frost JD Jr, Hrachovy RA. Pathogenesis of infantile spasms: a model based on developmental desynchronization. *J Clin Neurophysiol.* 2005;22:25-36. doi: 10.1097/01.wnp.0000149893.12678.44.
4. Janicot R, Shao LR, Stafstrom CE. Infantile Spasms: An Update on Pre-Clinical Models and EEG Mechanisms. *Children.* 2020;7:5. doi: 10.3390/children7010005.
5. 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.
6. Takeda R, Kobayashi S, Kamioka N, Hamajima N, Muramatsu K, Suzuki S. Post-Traumatic West Syndrome due to Abusive Head Trauma in Two Infants with Different Brain Imaging Findings. *Tohoku J Exp Med.* 2020;250:167-71. doi: 10.1620/tjem.250.167.
7. Park JT, Chugani HT. Epileptic spasms in paediatric post-traumatic epilepsy at a tertiary referral centre. *Epileptic Disord.* 2017;19:24-34. doi: 10.1684/epd.2017.0900.
8. Wang DS, Fan HC, Hu CF, Juan CJ, Hsu WF, Huang SW, et al. Shaken baby syndrome manifesting as infantile spasms seizure type. *J Med Sci.* 2014; 34: 81-3. doi:10.4103/1011-4564.131901.
9. Birca A, D'Anjou G, Carmant L. Association between infantile spasms and nonaccidental head injury. *J Child Neurol.* 2014; 29: 695-7. doi:10.1177/0883073813483901 (2014).
10. Park JT, Chugani HT. Post-traumatic epilepsy in children: experience from a tertiary referral center. *Pediatr Neurol.* 2015;52:174-81. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.09.013.
11. Lüders HO, Noachtar S. Atlas of Epileptic Seizures and Syndromes. Amsterdam: Saunders; 2001.
12. Bureau M, Genton P, Delgado-Escueta A, Dravet C, Guerrini R, Tassinari CA, et al. Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. Paris: John Libbey Eurotext; 2019.
13. Fusco L, Vigeveno F. Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome. *Epilepsia.* 1993;34:671-8. doi: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb00445.x.
14. Caraballo RH, Fortini S, Reyes G, Carpio Ruiz A, Sanchez Fuentes SV, Ramos B. Epileptic spasms in clusters and associated syndromes other than West syndrome: A study of 48 patients. *Epilepsy Res.* 2016;123:29-35. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.03.006
15. Karvelas G, Lortie A, Scantlebury MH, Duy PT, Cossette P, Carmant L. A retrospective study on aetiology based outcome of infantile spasms. *Seizure.* 2009;18:197-201. doi: 10.1016/j.seizure.2008.09.006.
16. Gaily EK, Shewmon DA, Chugani HT, Curran JG. Asymmetric and asynchronous infantile spasms. *Epilepsia.* 1995;36:873-82. doi: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb01630.x.

GUIDELINES

Organização de Serviços de Apoio Clínico para Doentes com Cefaleias em Portugal**Headache Service Organization and Delivery in Portugal**

PROPOSTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE CEFALÉIAS

 Raquel Gil-Gouveia^{1,2,*},  Líliliana Pereira^{1,3},  Sara Machado^{1,4},  Elsa Parreira^{1,2,4}

- 1-Direção da Sociedade Portuguesa de Cefaleias;
 2-Centro de Cefaleias, Serviço Neurologia, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal;
 3-Serviço de Neurologia, Hospital Garcia d'Orta, Almada, Portugal;
 4-Serviço de Neurologia, Hospital Fernando Fonseca, Amadora, Portugal.

A Sociedade Portuguesa de Cefaleias, pretende com este documento melhorar a eficiência e qualidade da prestação de serviços médicos aos doentes com cefaleias em Portugal.

The Portuguese Headache Society, intends, with this document, to improve the efficiency and quality of the provision of medical services to headache patients in Portugal.

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/GU/200034/2021>

Informações/Informations:

Guidelines, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 2, abril-junho 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
 Guidelines, published in Sinapse, Volume 21, Number 2, April-June 2021. Electronic version in www.sinapse.pt
 © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
 © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Cefaleias;
 Cuidados de Saúde Primários;
 Neurologia;
 Normas de Orientação.

Keywords:

Headache;
 Guidelines;
 Neurology;
 Primary Health Care.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Raquel Gil-Gouveia
 Hospital da Luz Lisboa
 Avenida Lusíada 100
 1500-650 Lisboa, Portugal
rgilgouveia@gmail.com

Recebido / Received: 2020-07-08

Aceite / Accepted: 2020-08-27

Publicado / Published: 2021-07-29

Resumo

As cefaleias são patologias com de elevada prevalência populacional e de impacto substancial em termos de saúde pública, sendo atualmente a segunda causa mundial de anos vividos com incapacidade. O acesso destes doentes ao tratamento certo, no momento certo tem o potencial de diminuir substancialmente o impacto individual, social e económico destas patologias.

Neste sentido, a Sociedade Portuguesa de Cefaleias, seguindo as orientações da European Headache Federation e da campanha *Lifting-the-Burden* (com relações oficiais com a Organização Mundial de Saúde), elaborou a presente proposta de definição da organização dos serviços de apoio clínico para doentes com cefaleias em Portugal.

Neste documento pretende-se adaptar à realidade portuguesa as recomendações internacionais, avaliando a da necessidade de cuidados em cefaleias em Portugal e organizando o consumo de recursos de saúde através de um modelo de integração de cuidados multinível – desde a educação para a saúde, atendimento nos cuidados de saúde primários e referenciação para consultas de neurologia ou monotemáticas em cefaleias e/ou centros de cefaleias ou unidades de referência.

Abstract

Headaches are very prevalent disorders with substantial impact in terms of public health, being currently the second worldwide cause of years lived with disability. Headache patients' access to the right treatment at the right time has the potential to substantially decrease the individual, social and economic impact of these disorders.

With this purpose, the Portuguese Headache Society, following the guidelines of the European Headache Federation and the Lifting-the-Burden campaign (with official relations with the World Health Organization), prepared a proposal to define the organization of clinical support services for headache patients in Portugal.

The present document intends to adapt the international recommendations to the Portuguese reality, assessing the need for headache care in Portugal and organizing health resources through integrated multilevel care model – from health education, primary health care and referral for neurology or monothematic consultations in headache and / or headache centers or specialized units.

Introdução

As cefaleias representam um grupo de patologias extremamente frequentes e diversas, cujo impacto oscila entre situações raras, autolimitadas e de baixo impacto (por exemplo a cefaleia por compressão externa) a situações de risco vital e emergentes (por exemplo a cefaleia súbita explosiva).¹ As patologias mais frequentes são as cefaleias primárias, cujo impacto é de enorme relevância em termos individuais (de sofrimento, incapacidade temporária recorrente e perda de qualidade de vida) e ainda maior em termos de saúde pública. Destas, o paradigma é a enxaqueca, atualmente considerada a primeira causa de anos vividos com incapacidade nos indivíduos com menos de 50 anos² e a mais relevante em termos de impacto económico, sobretudo por perda de produtividade laboral.³⁻⁵ Este impacto é mitigável, dado que o diagnóstico destas patologias é acessível e de baixo custo e existem várias opções terapêuticas válidas e eficazes. Apesar disto, há evidência de subdiagnóstico e que as terapêuticas não são disponibilizadas de forma eficiente e equitativa.^{6,7} Por outro lado, o grupo das cefaleias secundárias, embora menos expressivo em termos de frequência e de impacto populacional (dado que as cefaleias são, neste grupo, habitualmente um dos sintomas de outra patologia) tem enorme impacto individual e relevância clínica, dado que podem colocar problemas de diagnóstico diferencial e orientação diagnóstica e terapêutica que são difíceis de ultrapassar se os clínicos tiverem pouca formação nestas patologias.

Pelo exposto, a Sociedade Portuguesa de Cefaleias, entidade científica que a nível nacional se dedica ao estudo das cefaleias e ao desenvolvimento da formação pós-graduada em cefaleias, reunindo os profissionais com diferenciação específica nesta área, em sintonia com a European Headache Federation e a campanha *Lifting-the-Burden* (com relações oficiais com a Organização Mundial de Saúde) considera que é de extrema relevância uma proposta de definição da organização dos serviços de apoio clínico para doentes com cefaleias em Portugal. O objetivo último é garantir a qualidade destes serviços, ou seja, que os serviços corretos estejam disponíveis a quem deles necessita de forma atempada, proporcionada, eficiente e custo-efetiva.⁸

Neste documento foi efetuada a transposição e adequação para a realidade nacional das recomendações europeias a respeito da organização dos serviços de saúde para os doentes com cefaleias⁸⁻¹⁰ assim como da qualificação necessária dos profissionais¹¹ envolvidos nestas unidades. Não se pretende, neste documento, determinar as necessidades formativas pré ou pós-graduas

dos profissionais de saúde envolvidos, assim como não são objetivos estabelecer critérios de diagnóstico, indicações para a investigação complementar ou orientações terapêuticas – todos estes aspetos são avaliados independentemente, em documentação e sede própria. No entanto, dado que a qualificação profissional está intrinsecamente ligados com as recomendações de organização de serviços, presume-se que será influenciada e influenciará as mesmas, pelo propósito final de melhorar a qualidade vida daqueles que são afetados por cefaleias.¹²

1. Avaliação da necessidade de cuidados em cefaleias em Portugal

Estudos populacionais estimam que, por cada 1 000 000 de pessoas que vivam na Europa, existam⁹:

- 1 100 000 adultos com enxaqueca, dos quais 90 000 com incapacidade significativa;
- 600 000 adultos com cefaleias tipo tensão não necessariamente incapacitantes;
- 30 000 adultos com cefaleias diárias ou quase diárias, incapacitantes e cuja maioria utiliza analgésicos de forma excessiva.

Daqui se depreende que cerca de 120 000 adultos por cada 1 milhão de habitantes (aproximadamente 12% da população) teria benefício no tratamento das suas cefaleias, o que é suportado por dois estudos, um no Reino Unido onde cerca de 17% das consultas dos médicos de Medicina Geral e Familiar (MGF) são por cefaleias, e outro na Dinamarca, revelando que 11% da população foi ao médico por cefaleias, no último ano.⁹

Considerando os dados portugueses,¹³ que revelam uma prevalência de enxaqueca episódica de 19,97% (dos quais 37% com mais de 4 dias por mês com dor), 23,5 % de cefaleias crónicas (dos quais 1,5% com enxaqueca) e 70,5% de cefaleias tipo tensão (dos quais 65% episódicas) e a população recenseada em 2011,¹⁴ as estimativas seriam:

- 2 100 167 (ou 200 000 por milhão) de adultos com enxaqueca episódica, dos quais 780 392 (ou 74 000 por milhão) com incapacidade significativa (e provável indicação para profilaxia);
- 6 859 115 (ou 650 000 por milhão) com cefaleias tipo tensão não incapacitantes;
- 747 620 (ou 71 000 por milhão) com cefaleias crónicas (enxaqueca e cefaleia tipo tensão) incapacitantes.

Por analogia, estimar-se-ia que cerca de 145 000 adultos por cada 1 milhão de habitantes (aproximadamente 14,5% da população) terá benefício no tratamento das suas cefaleias em contexto de cuidados de

saúde. Assume-se que apenas 50% dos indivíduos que beneficiariam de cuidados de saúde em relação às suas cefaleias efetivamente procurem esses cuidados de saúde,⁹ que são quase universalmente prestados em âmbito de cuidados ambulatoriais; a estimativa de internamento nesta patologia é inferior a 1%.⁹ Considerando que a organização do Serviço Nacional de Saúde Português é efetuada por níveis de proximidade e diferenciação técnica, propõe-se que a gestão destas patologias respeite a mesma abordagem e o plano de redes de referênciação,¹⁵ de acordo com o exposto de seguida.

Estima-se que 90% destes doentes apresentem quadros clínicos pouco complexos que, embora necessitem de acompanhamento médico, não requerem conhecimento técnico-científico diferenciado e podem/devem idealmente ser geridos nas unidades funcionais de cuidados de saúde primários, ou seja, cerca de 65 250 indivíduos por milhão vão requerer avaliação por médicos especialistas em MGF, devido a queixas de cefaleias.

Cerca de 10% dos doentes serão casos de maior dificuldade de gestão clínica, devido quer à complexidade e agressividade da patologia, mas frequentemente também pela existência de comorbilidades que limitam ou dificultam a eficácia das estratégias disponíveis. Estes tem indicação para serem avaliados em cuidados mais diferenciados que são, no contexto Português, consultas de Neurologia, existentes em centros de nível II/ III/ IV.¹⁶ Assim, 7 250 indivíduos por milhão necessitam de avaliação e seguimento em consulta de Neurologia, devido a queixas de cefaleias.

Destes, cerca de 10% (1% do total, ou seja 1 450 por milhão – 14 500 a nível nacional) terão cefaleias complexas com comorbilidades múltiplas e necessitarão de abordagem multidisciplinar, dedicada, com técnicas e terapêuticas diferenciadas e por vezes necessidade de internamento, pelo que deverão ser avaliados em sede de consulta dedicada, idealmente multidisciplinar e associada a centro de investigação/formação ou académico na área das cefaleias – centros de nível I.¹⁶ Prevendo-se nos próximos anos a emergência de marcada inovação terapêutica nesta área, poderá ser inclusivamente proposta a criação de Centros de Referência em Cefaleias, à semelhança dos existentes para outras patologias,¹⁷ reconhecendo a necessidade de especialização das alternativas terapêuticas, acompanhada de avaliação dos cuidados e dos resultados, assim como com a implementação sistemática da investigação e formação. Estes tipos de centros necessitam de enquadramento no modelo atual de referênciação, financiamento e de contra-qualificação.¹⁶

A taxa de procura de terapêutica deste conjunto de indivíduos severamente afetados será potencialmente superior a 50%, embora não se conheçam estimativas.

Todas as estimativas apresentadas não implicam que os restantes doentes com cefaleias (a maioria, 776 000 por milhão) não tenham indicação para assistência médica devido às suas cefaleias, mas que provavelmente terão cefaleias que são geríveis quer com automedicação, quer com orientações simples e pontuais, admitindo-se que o consumo de recursos de serviços de saúde destes indivíduos seja pouco representativo.

Por outro lado, estes valores justificam a necessidade imperativa de incluir as cefaleias numa política construtiva e racional de educação para a saúde da população, nomeadamente em relação a sinais de alarme das cefaleias, estilos de vida saudáveis e adoção de medidas não farmacológicas, indicações para seguimento médico e estratégias eficientes e riscos da automedicação e sobre a estrutura de apoio médico instalada para tratar as cefaleias. Propõe-se, desta forma, a inclusão da temática das Cefaleias no Programa Nacional de Educação para a Saúde, Literacia e Autocuidados.¹⁸

A Sociedade Portuguesa de Cefaleias tem, como um dos seus objetivos primordiais, a divulgação de conhecimentos científicos sobre cefaleias e está preparada para colaborar a todos os níveis – quer na prestação direta de esclarecimentos à população, colaboração com associações de doentes e colaboração com a DGS e cuidados de saúde primários, assim como no ensino médico pré-graduado e pós-graduado, onde tem centrado a sua atividade nos últimos anos.¹⁹

2. Consumo de Recursos a cada nível de prestação de cuidados

2.1 Cuidados de saúde primários

Pressupõe-se neste tópico que os médicos especialistas em MGF tenham formação e treino em cefaleias durante o seu internato médico. Embora não esteja definido nenhum estágio obrigatório neste tópico,²⁰ o tema será certamente abordado na rotina clínica do dia-a-dia, dado o número elevado de consultas devido a cefaleias, cerca de 4,4/100 doentes/ano (6,4 nas mulheres e 2,5 nos homens).²¹ A existência de um estágio opcional em Neurologia permite, aos médicos internos que o desejem, ter maior proximidade e conhecimento mais diferenciado nesta patologia. Por outro lado, a Sociedade Portuguesa de MGF tem oferecido formação em Neurologia (incluindo em cefaleias) nas suas escolas, assim como a SPC tem divulgado os seus cursos a internos de MGF, no sentido de otimizar o conhecimento médico

dos especialistas em MGF sobre o diagnóstico, abordagem e tratamento das cefaleias mais comuns. Será desejável, dada a prevalência destas patologias – superior à prevalência da diabetes e asma,²² por exemplo – que o treino dos especialistas em MGF inclua obrigatoriamente formação em cefaleias.

A realidade nacional sobre a perceção, prevalência e gestão da enxaqueca dos médicos (especialistas em MGF e Neurologia), embora retratada de forma não generalizável em 2009, revelou que a maioria dos profissionais tem perceções adequadas e realistas sobre a doença e utiliza medicação recomendada nas orientações terapêuticas da Sociedade Portuguesa de Cefaleias.²³

As recomendações internacionais referem que, a este nível, serão essenciais as seguintes competências⁹:

- ter, pelo menos, completado um curso teórico sobre cefaleias;
- ter adquirido as habilitações e competências de forma a ser capaz de efetuar o diagnóstico e gerir a maioria dos doentes com enxaqueca episódica e crónica (com e sem aura) e com cefaleia tipo tensão episódica, de acordo com as orientações diagnósticas e terapêuticas nacionais^{24,25} e/ou europeias^{26,27};
- reconhecer adicionalmente outras cefaleias primárias (cefaleia tipo tensão crónica, cefaleia em salvas episódica ou crónica) e secundárias consideradas essenciais (cefaleia pós-traumática, cefaleia atribuída a hemorragia subaracnoideia, a arterite temporal, a aumento da pressão intracraniana, por uso excessivo de medicação analgésica, por infeção intracraniana, por hipertensão arterial, por glaucoma agudo) e nevralgia do trigémio clássica ou idiopática;
- manter as suas habilitações através da prática clínica rotineira, dedicando o equivalente a meio-dia de consultas (3,5 horas) por semana a doentes com cefaleias, em média;
- manter-se atualizado no tema através da participação em, pelo menos, um momento formativo em cefaleias, com uma duração mínima de 4 horas, a cada 3 anos.

Aos especialistas em MGF é também solicitada a função de referência para cuidados mais diferenciados, cabendo-lhes identificar os 10% dos indivíduos com benefício em ser acompanhados em contexto de consulta de neurologia, ou mesmo os 1% de doentes que terão indicação para ser orientados para centro terciário/consulta multidisciplinar ou centro académico dedicado às cefaleias.

Os médicos especialistas em MGF tem ainda um pa-

pel extremamente relevante, dada a sua proximidade às comunidades, na Educação e Literacia para a Saúde, a ser efetuada em contexto individual, familiar e, idealmente, comunitário. Propõem-se assim a realização de sessões de esclarecimento, a distribuição de folhetos informativos e outras iniciativas enquadráveis neste âmbito.

Assume-se, adaptando as recomendações internacionais¹⁰ e de forma a ser possível estimar o tempo de trabalho médico necessário para gerir estes doentes, que um adulto com cefaleias gerido nos cuidados de saúde primários consumirá 1 hora de tempo médico a cada 2 anos (3 consultas de 20 minutos), admitindo-se por motivos pragmáticos que não existirão faltas às consultas.

Desta forma, por cada 100 000 utentes, 6525 solicitarão consulta de MGF por cefaleias, que representam 19 575 consultas a cada 2 anos, ou seja, 9788 por ano ou 204 por semana útil. Estes valores representam um investimento temporal de 3262 horas por ano, ou seja, 68 horas por semana ou o equivalente a dois médicos de MGF em horário completo apenas dedicados às cefaleias, por cada 100 000 utentes. Extrapolando para a população portuguesa, necessitaríamos do equivalente a 200 médicos de MGF a trabalhar a tempo inteiro em cefaleias em Portugal.

Admitindo o rácio indicativo de 1500 utentes por profissional especialista em MGF,²⁸ cada médico teria 98 utentes que necessitariam de acompanhamento por cefaleias, gerando 147 consultas por ano, ou aproximadamente 1 hora/semana, que é, em média, insuficiente para manter a prática clínica. Estratégias para colmatar esta limitação podem passar por aumentar o tempo de formação ou efetuar breves estágios de requalificação em centros especializados. Uma alternativa seria, à semelhança da estrutura existente no Reino Unido, existir por unidade de saúde familiar, um colega de MGF que se dedique às cefaleias e que tenha mais tempo dedicado para esta patologia.

2.2 Consultas de Neurologia ou monotemáticas em cefaleias

Os médicos especialistas em neurologia têm formação e treino em cefaleias durante o internato médico, muito embora não esteja definido nenhum estágio obrigatório neste tópico²⁹; o tema, dada a sua prevalência, é um dos grandes temas da Neurologia Clínica e é objeto obrigatório de treino e de avaliação num candidato a especialista em Neurologia. A International Headache Society propõe um currículo mínimo de treino em cefaleias para neurologistas,¹¹ que inclui aspetos sobre a

anatomia, fisiopatologia, epidemiologia, ambiente, incapacidade, genética, investigação clínica das cefaleias, diagnóstico, classificação, terapêutica, curso e prognóstico dos vários tipos de cefaleias, assim como das suas comorbilidades mais frequentes. Os especialistas em Neurologia têm oportunidade de atualização frequente de conhecimentos, existindo programas de atualização europeus/internacionais (cursos e congressos da International Headache Society (IHS), European Headache Federation (EHF), Migraine Trust e European Academy of Neurology (EAN)), escolas de verão da EHF e congressos e cursos nacionais, promovidos pela SPC e SPN. Para quem deseje efetuar formação avançada, existem dois programas europeus de Mestrado^{30,31} em cefaleias, sendo adicionalmente possível efetuar doutoramento na área em qualquer universidade que ministre esta especialização no campo das Neurociências.

Recomenda-se, com base nas orientações internacionais que, a este nível, serão essenciais as seguintes competências⁹:

- ter adquirido as habilitações e competências de forma a ser capaz de efetuar o diagnóstico e gerir a maior parte dos doentes com cefaleias primárias, de acordo com as orientações diagnósticas e terapêuticas nacionais^{24,25} e/ou europeias,^{26,27} assim como a maior parte das cefaleias secundárias;
- manter as suas habilitações através da prática clínica rotineira, dedicando o equivalente a um terço do seu tempo de consulta semanal a doentes com cefaleias, em média;
- manter-se atualizado no tema, através da participação em pelo menos um momento formativo em cefaleias, com uma duração mínima de 6 horas, a cada 2 anos;
- manter a comunicação com os colegas de MGF, quer recebendo, quer retornando os casos que obtenham uma solução estável com um plano delineado e não necessitem manter seguimento em consulta de Neurologia.

No tocante à estimativa do tempo de trabalho médico necessário a este nível,¹⁰ admite-se que um adulto com cefaleias, gerido na consulta de Neurologia consumirá 2 horas e 30 minutos de tempo médico a cada 2 anos (3+2 consultas de 30 minutos, o tempo mínimo recomendado para uma consulta de Neurologia).³²

Por cada 100 000 utentes, 725 necessitarão de consulta de Neurologia por cefaleias, representando 3 625 consultas a cada 2 anos, ou seja, 1812 por ano ou 38 por semana útil. Estes valores representam um investimento temporal de 906 horas por ano, ou seja, 17

horas por semana ou o equivalente a 42,5% do tempo de um médico neurologista em horário completo (40 horas semanais) apenas dedicado às cefaleias, por cada 100 000 utentes (1 por 200 000). Extrapolando para a população portuguesa, necessitaríamos do equivalente a 50 médicos neurologistas a trabalhar a tempo inteiro em cefaleias, em Portugal.

Considerando a estrutura da rede de referência hospitalar,¹⁶ sugere-se que nos centros de nível III/IV estas consultas sejam integradas na consulta de neurologia, dado que cobrem uma população de 150 a 300 000 habitantes e dispõem de uma média de 4 a 7 profissionais, conforme a dimensão da área de referência.³³ Nestes centros, por cada 200 000 habitantes há necessidade de um neurologista a tempo inteiro, pelo que se sugere a distribuição destes doentes por 3 a 4 especialistas, garantindo a continuidade de cuidados e um volume adequado para manter a experiência clínica.

Nos centros de nível II,¹⁶ em que a população de referência são 300 000 a 1 milhão de habitantes e existem 12 ou mais especialistas,³³ serão necessários 2 a 5 especialistas com dedicação completa às cefaleias, conforme a sua dimensão. Nestas unidades, o volume de trabalho (pelo menos 40 horas semanais de consulta por cada 200 000 utentes) poderá justificar a criação de uma consulta dedicada às cefaleias, garantida por, pelo menos, 3 a 4 profissionais em tempo parcial (cada um com pelo menos 2 turnos de 5 a 6 horas por semana), por cada 300 000 utentes. Nestas consultas monotemáticas podem ser implementadas algumas medidas de apoio que auxiliam em termos de gestão, como a implementação de secretariado dedicado, apoio de enfermagem, psicologia e/ou de outras especialidades médicas em proximidade, permitido a otimização de recursos. Estas consultas temáticas podem ter relações mais estreitas com os centros de referência e alguma atividade formativa e/ou de investigação, embora sem necessidade de afiliação a unidade de ensino e/ou investigação.

2.3 Centros de Cefaleias ou Unidades de Referência

Estas unidades são destinadas a casos resistentes, refratários³⁴ ou complexos, que se estimam em 1450 por milhão – 14 500 a nível nacional. Considerando um tempo de consulta de 30 a 45 minutos³² para estes doentes mais complexos e a necessidade média de 4 consultas anuais, estes doentes necessitarão de 58 000 consultas anuais, ou seja, 1 200 por semana, a nível nacional. Em termos de tempo, estas representam 29 000 a 43 500 horas de trabalho especializado anuais, o equivalente a 604 a 836 horas por semana, ou 15 a 21 especialistas de

neurologia-cefaleias a trabalhar a tempo inteiro, a nível nacional.

Este tipo de unidades altamente diferenciadas só se justificam em centros de nível I, dado que o seu objetivo é serem centros de excelência de cuidados, educação e investigação; devem concentrar a experiência em cefaleias primárias, secundárias e nevralgias raras, serem inovadores e/ou adotantes precoces de novas tecnologias e terapêuticas.⁸ Para atingirem estes objetivos, devem idealmente ser geridos por especialistas com diferenciação em cefaleias – o que, no contexto nacional, pode ser reconhecido pela experiência clínica e/ou diferenciação académica na área – devendo idealmente integrar neurologistas com interesse em cefaleias numa equipa multidisciplinar, que pode incluir psicólogos e/ou psiquiatras com interesse na gestão da dor crónica, fisioterapeutas e/ou fisiatras com treino específico e enfermagem dedicada, entre outros. Adicionalmente, devem ter acesso a outros especialistas incluindo em neurorradiologia, neurocirurgia, oftalmologia, otorrinolaringologia, ortopedia, reumatologia, pediatria, ginecologia, medicina dentária ou cirurgia maxilofacial, anestesiologia/dor, entre outras.⁸ Nestas unidades deve existir possibilidade de internamento, hospital de dia e acesso a unidade de urgência, com imagiologia e laboratório de apoio permanente. Idealmente, devem estar contidas ou ser afiliadas a uma universidade, hospital escolar ou centro de investigação.⁸

Os profissionais destas unidades deverão:

- ter adquirido as habilitações e competências de forma a serem capazes de efetuar o diagnóstico e gerir todos os doentes com cefaleias primárias e secundárias, de acordo com as orientações diagnósticas e terapêuticas nacionais terapêuticas nacionais^{24,25} e/ou europeias^{26,27};
- dominar de forma autónoma as técnicas intervencionais não cirúrgicas de diagnóstico e tratamento de cefaleias primárias e nevralgias;
- manter as suas habilitações através da prática clínica rotineira, dedicando o equivalente a metade do seu tempo de consulta semanal a doentes com cefaleias, em média;
- manter-se atualizado no tema através da participação anual em congressos dedicados e/ou participação em cursos avançados, estudos clínicos e/ou ensaios ou promover investigação sobre o tópico no próprio centro;
- manter a comunicação com os colegas de MGF e neurologistas, quer recebendo, quer retornando os casos que obtenham uma solução estável com

um plano delineado e não necessitem manter seguimento em consulta diferenciada.

As funções destas unidades são⁸:

- providenciar os tratamentos mais diferenciados e indicados para adultos e crianças com cefaleias que não foram geridas com sucesso nos cuidados de saúde primários ou em consultas de neurologia ou consultas monotemáticas, de acordo com os recursos disponíveis;
- dar apoio aos profissionais dos cuidados de saúde primários e neurologistas referenciadores, de forma a orientar e gerir os doentes após intervenção mais diferenciada, quando estáveis;
- providenciar treino clínico específico em cefaleias para qualquer profissional de saúde que se proponha a trabalhar ou a diferenciar-se nesta área;
- contribuir para o desenvolvimento e/ou revisão periódica das orientações terapêuticas nacionais (em colaboração com a Sociedade Portuguesa de Cefaleias e/ou DGS);
- participar na investigação clínica e em ensaios clínicos de valor local, nacional ou internacional;
- participar e/ou promover redes de atividade científica nacionais e/ou internacionais;
- efetuar avaliações periódicas da sua atividade, rentabilidade, sustentabilidade e, idealmente, também da sua qualidade.

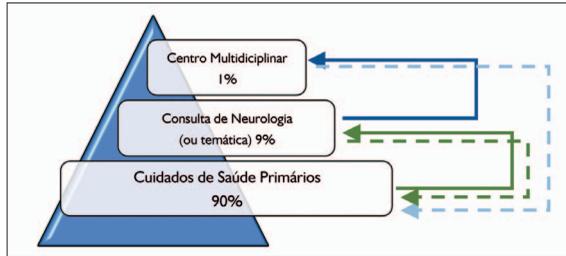
Dado que os Centros de nível I têm áreas de referência de até 1 milhão de habitantes, de forma a garantir que são supridas as necessidades nacionais e há tempo para formação e investigação, cada centro destes deveria ter no mínimo o equivalente a 2 neurologistas em tempo completo exclusivamente para as cefaleias, existindo no máximo 10 destas unidades a nível nacional.

De acordo com a distribuição populacional por zonas,³³ a região Norte do país tem 3 689 713 habitantes (37%), a região Centro 2 327 026 (23%), Lisboa 2 815 851 (28%), Alentejo 758 739 (8%) e Algarve 450 484 (4%), pelo que na região Norte deveria existir capacidade para resposta a 5365 utentes – à custa de, no mínimo, o equivalente a 7 a 8 neurologistas a tempo inteiro dedicados às cefaleias, distribuídos por 3 unidades de excelência; do mesmo modo, na região de Lisboa haverá cerca de 4060 utentes, necessitando, no mínimo, do equivalente a 6 neurologistas em tempo inteiro, em 3 unidades; na região Centro 3335 utentes, o equivalente a 5 neurologistas em 2 a 3 centros; no Alentejo e Algarve existem 1740 utentes, necessitando, no mínimo, do equivalente a 2 a 3 neurologistas em um ou dois centros.

3. Integração de Cuidados

3.1 Organigrama

De acordo com o exposto, propõe-se o seguinte organigrama nacional:



Organigrama. Organização da Prestação de Cuidados de Saúde em Cefaleias - Modelo dos 3 níveis

O reconhecimento e organização de cada tipo de unidade deve ser efetuado pelo serviço de neurologia onde se insere, de acordo com os critérios acima definidos.

O sistema de mobilidade idealmente far-se-á por uma abordagem inicial de proximidade, em MGF, havendo lugar a referência para a consulta de Neurologia em casos de difícil controle e, num terceiro tempo, para centros especializados em casos resistentes, refratários, complexos ou com necessidade de recursos inexistentes no local; nos casos em que a situação fique controlada em qualquer dos níveis, os doentes serão remetidos de novo para os cuidados de saúde primários com um plano de seguimento, que pode prever a necessidade de retorno a qualquer um dos níveis, sem obrigatoriedade de re-referência ou reinício do processo. Do mesmo modo, se no contexto dos cuidados de saúde primários for identificada situação de elevada complexidade ou com necessidade de terapêutica diferenciada, a referência direta para qualquer nível também é possível, assim como a referência por outras especialidades médicas, como por exemplo a medicina interna, a reumatologia, a obstetrícia, a pediatria e a oftalmologia, entre outras.

3.2 Referenciação

Pressupõe-se, pelo esquema apresentado, que a orientação dos doentes para cada nível de cuidados deverá ser criteriosa, de forma a otimizar a prestação dos mesmos. Assim, propõem-se alguns critérios de referenciação que serão, naturalmente, adaptáveis à realidade de cada unidade.

Referenciação dos cuidados de saúde primários para consultas de neurologia/ monotemáticas³⁵:

- enxaqueca episódica não controlada (definida

como com mais que 2 faltas ao trabalho ou idas à urgência por ano e/ou falência de controle das crises após tratamento com 2 preventivos diferentes ou contra-indicação para a sua utilização);

- enxaqueca com aura atípica, prolongada, frequente ou com dúvidas de diagnóstico;
- enxaqueca crónica não controlada, com ou sem cefaleia por uso excessivo de medicamentos (definida como manutenção do padrão crónico após falência de tratamento com um preventivo, associada a medidas de controle de ansiedade, sono e excesso de medicação);
- cefaleia tipo tensão crónica ou cefaleia pós-traumática crónica não controladas (definidas por falência de controle da frequência e/ou intensidade da dor após tratamento com 2 preventivos);
- enxaqueca com aura hemipléctica, retiniana ou do tronco cerebral;
- todas as cefaleias trigémico-autonómicas e todas as outras cefaleias primárias;
- nevralgia do trigémio de difícil controle (definida por falência de controle após tratamento com 2 antiepiléticos);
- todas as outras nevralgias cranianas;
- cefaleias desencadeadas por estímulos específicos;
- cefaleias relacionadas com outras patologias neurológicas (do sono, vasculares etc.);
- qualquer cefaleia associada à existência de comorbilidades e/ou situações especiais (ex. gravidez) que limitem a prescrição dos fármacos mais comuns;
- suspeita de cefaleia secundária cujo diagnóstico e/ou plano terapêutico necessitem de abordagem clínica e/ou recursos não disponíveis nos cuidados de saúde primários;
- incerteza no diagnóstico.

Referenciação das consultas de Neurologia/temáticas para centros de referência:

- enxaqueca episódica resistente³⁴ (definida como falência de controle das crises após tratamento com 3 preventivos em dose e duração terapêutica adequada e/ou limitação da utilização destes fármacos e controlo das comorbilidades associadas) e/ou enxaqueca que condicione mais que 2 faltas ao trabalho ou idas à urgência por ano;
- enxaqueca crónica de difícil controlo, com ou sem cefaleia por uso excessiva de medicamentos com manutenção do padrão crónico após dois preventivos e/ou limitação da utilização destes fármacos, associado a medidas de controlo de ansiedade e sono

- e limitação do uso excessivo de medicamentos;
- enxaqueca crónica com indicação para tratamento com toxina botulínica ou anticorpos monoclonais;
- cefaleia por uso excessivo de medicação com indicação para suspensão em regime de hospital de dia e/ou internamento;
- cefaleia tipo tensão crónica ou cefaleia pós-traumática crónica resistente³⁴ (definida por falência de controlo da frequência e/ou intensidade da dor após tratamento com 3 preventivos e/ou limitação da utilização destes fármacos e controlo das comorbilidades associadas);
- cefaleias trigémico-autonómicas e outras cefaleias primárias de difícil controlo (falência de controlo das crises após tratamento com 1 a 2 preventivos em dose e duração terapêutica adequada e/ou limitação da utilização destes fármacos);
- nevralgia do trigémio de difícil controlo (definida por falência de controlo da dor após tratamento com associação de 2 fármacos antiepiléticos e antidepressivos com efeito na dor e/ou limitação da utilização destes fármacos);
- outras nevralgias cranianas com indicação para terapêutica por bloqueios anestésicos de nervos periféricos;
- qualquer doente com cefaleias que beneficie de uma abordagem multidisciplinar para controlo sintomático ou que necessite de segunda opinião especializada;
- qualquer doente com cefaleias primárias ou secundárias que necessite de abordagem por especialidades não disponíveis nos centros de nível III/IV.

O sistema de referênciação deve ser agilizado de acordo com os sistemas já em uso, no entanto deve permitir a existência de critério de prioridade para suspeitas de cefaleias secundárias graves e para tratamento de nevralgias e cefaleias trigémico-autonómicas.

3.3 Educação para a saúde

As cefaleias são entidades clínicas em que uma adequada estratégia de educação para a saúde pode ter um impacto real na qualidade de vida dos doentes, não passando por medidas de profilaxia, mas pelo ensino do autocuidado e, sobretudo, do maior conhecimento da patologia pelos doentes, familiares e empregadores. Estas medidas podem conduzir à tão necessária destigmatização destas patologias, por reduzir uma relevante parte do impacto intercítico a estas associado.^{36,37}

Sugere-se assim que a enxaqueca e outras cefaleias primárias sejam abordadas no Programa Nacional de

Educação para a Saúde, Literacia e Autocuidados,³⁸ sugerindo-se por exemplo incluir informação sobre as mesmas no Repositório de Literacia em Saúde e tomando outras medidas, quer na qualificação dos espaços de atendimento do SNS, quer em campanhas de sensibilização a decorrer no âmbito da medicina do trabalho e medicina escolar.

4. Conclusão

Neste documento, a SPC efetuou a transposição e adaptação do modelo básico europeu de organização de serviços de saúde para doentes com cefaleias⁸⁻¹⁰ com o qual pretende alertar as direções das unidades de cuidados de saúde primários e dos serviços de Neurologia sobre as necessidades dos doentes com cefaleias e orientar a sua organização interna, tentando garantir que os cuidados de saúde prestados a estes doentes sejam efetivos, eficientes e tenham o mais elevado nível de qualidade. Não se tratando de normas da Direção Geral de Saúde, a sua aplicação dependerá das condições de cada centro, em particular da eficiente gestão dos recursos humanos, da formação de neurologistas nesta temática e no estabelecimento efetivo e eficiente de vias de comunicação/ referênciação entre unidades. ■

Agradecimentos

Aos Dr. Filipe Palavra, Dra. Isabel Luzeiro e à Profa. Isabel Pavão Martins, membros da Comissão Científica da Sociedade Portuguesa de Cefaleias, pela revisão crítica do documento e sugestões efetuadas.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Ethical Disclosures

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

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

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

References / Referências

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38:1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
2. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Mi-

- graine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain.* 2018;19:17–20.
3. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jönsson B. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol.* 2012;19:155–62. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x.
 4. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: The EuroLight project. *Eur J Neurol.* 2012;19:703–11.
 5. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21:718–79.
 6. World Health Organization. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. Geneva: WHO; 2011.
 7. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States: Epidemiology and patterns of health care use. *Neurology.* 2002; 58:885–94. doi: 10.1212/wnl.58.6.885.
 8. Steiner TJ, Göbel H, Jensen R, Lampl C, Paemeleire K, Linde M, et al. Headache service quality: The role of specialized headache centres within structured headache services, and suggested standards and criteria as centres of excellence. *J Headache Pain.* 2019;20:24. doi: 10.1186/s10194-019-0970-7.
 9. Steiner TJ, Antonaci F, Jensen R, Lainez MJA, Lanteri-Minet M, Valade D. Recommendations for headache service organisation and delivery in Europe. *J Headache Pain.* 2011;12:419–26.
 10. Antonaci F, Valade D, Lanteri-Minet M, Láinez JM, Jensen R, Steiner TJ. Proposals for the organisation of headache services in Europe. *Intern Emerg Med.* 2008;3:25–8.
 11. Students M, Sandor P, Lainez M, Purdy A, Schoonman G, Rapoport A. The International Headache Society's Core Curriculum on Headache for Neurologists. *Br J Pain.* 2012;6:103–5.
 12. European Headache Federation. EHF Mission. [consultado 16.07.2020] Disponível em <https://ehf-org.org/ehf-mission/>
 13. Pereira-Monteiro J. Cefaleias: Estudo epidemiológico e clínico numa população urbana. Porto; Sociedade Portuguesa de Neurologia;1995.
 14. Instituto Nacional de Estatística. CENSOS 2011, Portugal. [consultado 16.07.2021] Disponível em <https://censos.ine.pt/>
 15. SNS. Redes de Referência Hospitalar.
 16. Barros J, Silveira L, Tavares F, Oliveira F, Natário A, Cunha L. Rede de Referência Hospitalar de Neurologia. [consultado Jan 2020] Disponível em <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2018/03/RRH-Neurologia-aprovada-26-03-2018.pdf>
 17. Ministério da Saúde Português. Portaria n.º 195/2016. Diário da República no 137/2016, Série I 2016-07-19 [Internet]. 2016;2311–2. [consultado Jan 2020] Disponível em <https://data.dre.pt/eli/port/195/2016/07/19/p/dre/pt/html>
 18. Programa Nacional de Educação para a Saúde, Literacia e Autocuidados [consultado Jan 2020] Disponível em <https://www.dgs.pt/em-destaque/programa-nacional-de-educacao-para-a-saude-literacia-e-autocuidados.aspx%0D%0A>
 19. Sociedade Portuguesa de Cefaleias. [consultado Jan 2020] Disponível em <http://www.cefaleias-spc.com/>
 20. Conselho Nacional do Internato Médico. Programa formativo da Formação Especializada de Medicina Geral e Familiar. In: República Portuguesa ., editor. Portaria no 125/2019 Diário da República no 83/2019, Série I de 2019-04-30 2019. 2019.
 21. Latinovic R, Gulliford M, Ridsdale L. Headache and migraine in primary care: Consultation, prescription, and referral rates in a large population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77:385–7. doi: 10.1136/jnnp.2005.073221.
 22. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018; 392:1789–858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
 23. Gil-Gouveia R. Headache from the doctors' perspective. *Eur Neurol.* 2014;71:157–64.
 24. Monteiro JMP, Ribeiro CAF, Luzeiro IMDS, Machado MG-DASF, Esperança PM. Recomendações terapêuticas para cefaleias: I parte. Cefaleias primárias - Edição conjunta da: Sociedade Portuguesa de Neurologia e da Sociedade Portuguesa de Cefaleias. Sinapse. 2009 9(2) Suppl 1: 1-36.
 25. Sociedade Portuguesa de Cefaleias. Recomendações terapêuticas para cefaleia primárias. Sinapse. 2021. 21:1-100.
 26. Evers S, Áfra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine - Revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2009;16:968–81.
 27. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain.* 2019; 20:6. doi: 10.1186/s10194-018-0955-y.
 28. Botelho H. Constituição de Listas de Utentes por Médico de Família - Recomendação n.º 2.2017. [consultado 16.7.21] Disponível em https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2018/08/cncsp_recomendacao_2017_02.pdf
 29. Secretaria de Estado da Saúde. Programa de formação da especialidade de Neurologia. Portaria n.º 376/2012. Diário da República n.º 223/2012, Série I de 2012-11-19 2012. 2012.
 30. Danish Headache Center. Master of Headache Disorders, 2020. [consultado 16.7.21] Disponível em <https://mhd.ku.dk/>
 31. University of Rome. Master Degree in Headache Medicine. 2021. [consultado 16.7.21] Disponível em <https://web.uniroma1.it/masterheadache/>
 32. República D. Regulamento dos tempos padrão das consultas médicas [Internet]. Vol. 178, Diário da República Regulamento n.º 724/2019. 2019. p. 103–18. [consultado Jan 2020] Disponível em: <https://dre.pt/home/-/dre/124750410/details/3/maximized?serie=II&dredid=124721053>
 33. Entidade Reguladora da Saúde. Entidade Reguladora da Saúde - Estudo para a Carta Hospitalar. 2012 [consultado Jan 2020] Disponível em: https://www.ers.pt/uploads/writer_file/document/668/ERS_Carta_Hospitalar.vf.pdf
 34. Sacco S, Braschinsky M, Ducros A, Lampl C, Little P, van den Brink AM, et al. European headache federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine: Developed with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance (EMHA). *J Headache Pain.* 2020; 21:76. doi: 10.1186/s10194-020-01130-5.
 35. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition) : on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain.* 2019;20:57. doi: 10.1186/s10194-018-0899-2
 36. Gallardo V, Trochet J, Torres-Ferrus M, Sanchez del Rio M, Lainez J, Leira R et al. eMIG (I): the impact of digital platforms focused on migraine patient-centered outcome research. London: Migraine Trust International Symposium; London; 2018.
 37. Buse DC, Scher AI, Dodick DW, Reed ML, Fanning KM, Manack Adams A, et al. Impact of Migraine on the Family: Perspectives of People with Migraine and Their Spouse/Domestic Partner in the CaMEO Study. *Mayo Clin Proc.* 2016;S0025-6196:00126-9. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.02.013.
 38. Diário da República . Programa Nacional de Educação para a Saúde, Literacia e Autocuidados. 2017.

IMAGEM EM NEUROLOGIA/IMAGE IN NEUROLOGY

Um Desvio Inesperado

An Unexpected Turn

Gonçalo Videira^{1,*}, **Hugo Mota Dória**², **Manuel Correia**¹, **Carlos Andrade**¹

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

2-Serviço de Neurorradiologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/IN/210012/2021>

Caso

Um homem de 42 anos foi observado na sala de emergência uma hora após a instalação abrupta de cefaleia seguida de perda de consciência. Dos antecedentes pessoais destacavam-se hipertensão arterial não tratada há 10 anos, tabagismo significativo e perturbação de uso de álcool. À admissão apresentava-se sonolento, não verbalizando ou cumprindo ordens, com limitação superior do olhar e localizando dor com a mão esquerda. A tomografia computadorizada (TC) crânio-encefálica revelou um hematoma intraparenquimatoso talâmico esquerdo, com rotura para o sistema ventricular e sinais de hidrocefalia (**Fig. 1**); o estudo angiográfico não evidenciou anomalias vasculares. Foi admitido na Unidade de Cuidados Intensivos após colocação de uma derivação ventricular externa frontal esquerda.

Três semanas depois apresentava afasia de predomínio motor e hemiparesia direita homogênea e espástica. O exame oculomotor era marcado por ptose palpebral bilateral e desvio conjugado persistente do olhar para a direita no olhar primário, que se mantinha durante estímulos verbais e revertia com o reflexo oculocefálico (**Fig. 2, Vídeo**) – um *wrong-way deviation*. O achado desvaneceu ao fim de uma semana, mantendo-se a limitação dos movimentos oculares superiores e da

Informações/Informations:

Imagem em Neurologia, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 2, abril-junho 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Image in Neurology, published in Sinapse, Volume 21, Number 2, April-June 2021. Electronic version in www.sinapse.pt © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Acidente Vascular Cerebral; Perturbações da Motilidade Ocular.

Keywords:

Ocular Motility Disorder; Stroke.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Pedro Gonçalo de Medeiros Videira
Serviço de Neurologia, CHUP
Largo do Prof. Abel Salazar,
4099-001 Porto, Portugal
pgoncalomv@gmail.com

Recebido / Received: 2021-02-15

Aceite / Accepted: 2021-04-14

Publicado / Published: 2021-07-29



Figura 1. Imagem axial de TC crânio-encefálico.

Observa-se hemorragia intra-axial centrada no tálamo esquerdo com extensão às estruturas adjacentes e rotura para o sistema ventricular. É também notória uma dilatação dos ventrículos laterais e diminuição da densidade da substância branca peri-ventricular (setas), achados que são compatíveis com hidrocefalia em evolução e consequente transdução endométria.



Figura 2 e Vídeo. *Wrong-way deviation*.

Observa-se desvio conjugado persistente do olhar para a direita no olhar primário e durante a estimulação verbal, sendo incapaz de fixar o examinador atrás da câmara. Era necessária abertura passiva das pálpebras. Não foram visualizados seguros movimentos involuntários.

abertura das pálpebras. Uma vez que toda a fenomenologia se enquadrava na lesão tálamo-mesencefálica descrita, e atendendo à ausência de lesões com potencial epileptogéneo, não foi realizado eletroencefalograma.

O fenómeno de *wrong-way deviation* tem sido raramente descrito.¹⁻³ Caracteriza-se pelo desvio do olhar no sentido contrário ao do hemisfério afetado e na sua gênese estão geralmente hemorragias talâmicas ou enfartes cerebrais extensos com compressão do tronco cerebral.² Uma das teorias explicativas afirma que uma lesão supratentorial com efeito de massa significativo pode lesionar as vias oculomotoras sacádicas descendentes que decussam no mesencéfalo rostral e terminam na ponte contralateral.^{2,3} A lesão das fibras que já decussaram pode assim resultar num desvio contralateral do olhar.³ Outra explicação inclui a disfunção dos movimentos de perseguição ipsilaterais observável em associação a lesões parieto-occipitais ipsilaterais, e que pode raramente resultar no desvio contralateral do olhar.³⁻⁵ O facto de este fenómeno ocorrer vários dias após o acidente vascular cerebral – quando o edema é mais significativo – concorda com estas hipóteses.²

Uma vez que o *wrong-way deviation* pode ser confundível com outras causas de desvio contralateral do olhar em doentes com baixo nível de consciência, o seu reconhecimento é importante. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de interesse: Os autores declaram inexistência de conflitos de interesse.

Fontes de financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento.

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 to declare. Financing support: This work has not received any financing support.

Confidentiality of data: The authors declare that they followed the guidelines of their center on the publication of patient data.

Patient consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and peer review: Not commissioned; external peer-review.

References / Referências

1. Messe SR, Cucchiara BL. Wrong-way eyes with thalamic hemorrhage. *Neurology*. 2003;60:1524. doi: 10.1212/01.wnl.0000065900.62880.4f.
2. Johkura K, Nakae Y, Yamamoto R, Mitomi M, Kudo Y. Wrong-way deviation: contralateral conjugate eye deviation in acute supratentorial stroke. *J Neurol Sci*. 2011;308:165-7. doi: 10.1016/j.jns.2011.06.010.
3. Tijssen CC. Contralateral conjugate eye deviation in acute supratentorial lesions. *Stroke*. 1994;25:1516-9. doi: 10.1161/01.str.25.7.1516.
4. Tanaka H, Arai M, Kubo J, Hirata K. Conjugate eye deviation with head version due to a cortical infarction of the frontal eye field. *Stroke*. 2002;33:642-3. doi: 10.1161/str.33.2.642.
5. Singer OC, Humpich MC, Laufs H, Lanfermann H, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T. Conjugate eye deviation in acute stroke: incidence, hemispheric asymmetry, and lesion pattern. *Stroke*. 2006;37:2726-32. doi: 10.1161/01.STR.0000244809.67376.10.

IMAGEM EM NEUROLOGIA/IMAGE IN NEUROLOGY

Distal Ventriculoperitoneal Catheter Migration Revealed by Radionuclide Shuntogram

Migração de Cateter Ventriculoperitoneal Distal Revelada por Cisternoventriculografia de Radionuclídeos

Andrea Baptista Marques^{1,*}, Fernando Abreu¹, Melissa Cruz¹, Sophia Pintão¹

1-Serviço de Medicina Nuclear / Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/IN/210017/2021>

Case

A 37-year-old woman with a history of idiopathic intracranial hypertension and ventriculoperitoneal (VP) shunt placement 12 years before, presented with right upper abdominal pain and occasional pulsatile headache. As a shunt malfunction was suspected, a radionuclide shuntogram was performed following the injection of 1 mCi sodium pertechnetate ($^{99m}\text{TcO}_4$) into the reservoir.

The early images demonstrated activity in the reservoir and distal tube (Fig. 1), and an absence of free diffusion of the tracer in the peritoneal cavity with a kink at the distal limb could be seen on the 2-hour images (Fig. 2).¹⁻² The 4-hour single-photon emission computed tomography/

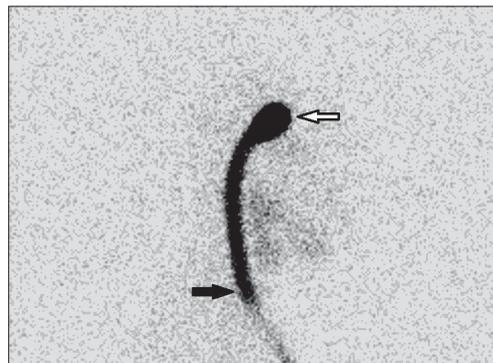


Figure 1. Right lateral planar scintigraphy of the head performed 10 minutes after injection of 1 mCi of $^{99m}\text{TcO}_4$ showed activity in the reservoir (white arrow) and in the distal tube (black arrow).

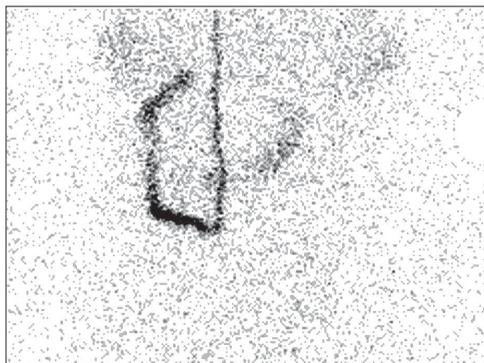


Figure 2. The 2-hour anterior planar scintigraphy of the abdomen demonstrated no activity diffusion in the peritoneal cavity with kink at the distal limb.

computed tomography (SPECT/CT) images of the abdomen confirmed distal shunt obstruction, due to migration of the distal catheter to the subphrenic space (Fig. 3).³

After surgical replacement of the VP shunt, the patient symptoms promptly improved.

Discussion

Idiopathic intracranial hypertension, also known as pseudotumor cerebri, is a condition due to elevated intracranial pressure (ICP) without a detectable cause. The most common

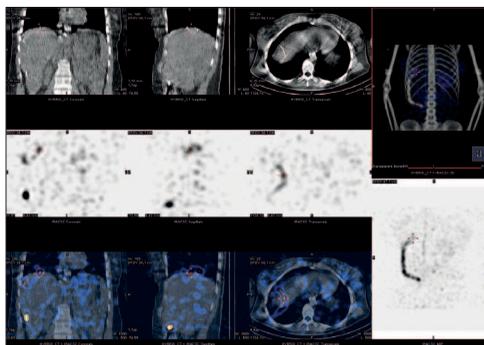


Figure 3. The 4-hour SPECT/CT images of the abdomen revealed that the distal tip of the shunt migrated into the subphrenic space.

Informações/Informations:

Imagem em Neurologia, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 2, abril-junho 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Image in Neurology, published in Sinapse, Volume 21, Number 2, April-June 2021. Electronic version in www.sinapse.pt © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Prosthesis Failure; Radionuclide Imaging; Radiopharmaceuticals; Ventriculoperitoneal Shunt.

Palavras-chave:

Compostos Radiofarmacêuticos; Derivação Ventriculoperitoneal; Falha de Prótese; Imagem por Radionuclídeos.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Andrea Marques
Av. Prof. Dr. Reinaldo dos Santos,
2790-134 Carnaxide,
Oeiras, Portugal
anbmarques.md@gmail.com

Recebido / Received: 2021-03-19

Aceite / Accepted: 2021-04-24

Publicado / Published: 2021-07-29

symptoms include headaches, visual disturbances and nausea. These patients benefit from a cerebrospinal fluid shunting.⁴

The recurrence of symptoms related to increased ICP in a patient submitted to a previous therapeutic shunting may indicate shunt malfunctioning or obstruction. A radionuclide shuntogram with ^{99m}TcO₄ is useful in the assessment of shunt patency and obstruction site.

This unusual case highlights the utility of radionuclide shuntogram in the evaluation and management of patients presenting with shunt-related problems. ■

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest

to declare.

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

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

1. Chiewvit S, Nuntaaree S, Kanchanapiboon P, Chiewvit P. Assessment lumboperitoneal or ventriculoperitoneal shunt patency by radionuclide technique: a review experience cases. *World J Nucl Med.* 2014;13:75-84. doi: 10.4103/1450-1147.139135.
2. Mannelli L, Monti S, Shin D, Lomabardo I, Behnia F. Subcutaneously Obstructed Ventriculoperitoneal Shuntogram. *Clin Nucl Med.* 2015;40: 265-7. doi: 10.1097/RLU.0000000000000625.
3. Sigg D, Rich R, Ashby S, Jabour B, Glass E. Radionuclide shuntogram demonstrating migration of distal ventriculoperitoneal shunt tubing out of the peritoneal cavity. *Clin Nucl Med* 2005;30:552-4. doi: 10.1097/01.rlu.0000170041.00657.fe.
4. Hoang K, Hooten K, Muh C. Shunt freedom and clinical resolution of idiopathic intracranial hypertension after bariatric surgery in the pediatric population: report of 3 cases. *J Neurosurg Pediatr.* 2017;20:511-6. doi: 10.3171/2017.6.PEDS17145.

IMAGEM EM NEUROLOGIA/IMAGE IN NEUROLOGY

Pressão Positiva Contínua e Distúrbio Comportamental em Sono REM: A Propósito de um Caso Clínico

Continuous Positive Airway Pressure and REM Sleep Behavior Disorder: A Case Report

Id Inês Carvalho ^{1,*}, Mafalda Ferreira ², Id Joaquim Moita ², Id Ana Catarina Brás ³

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

2-Centro de Medicina do Sono / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

3-Centro de Medicina do Sono e Serviço de Neurologia / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/IN/210008/2021>

Caso Clínico

Mulher de 67 anos referenciada à Consulta de Patologia do Sono por roncopatia e fragmentação do sono. Desde os 45 anos apresentava sonhos vividos diários de conteúdo agressivo associados a movimentos bruscos noturnos.

Foi solicitada uma vídeo-polissonografia (vídeo-PSG) que revelou sono fragmentado com índice de microdespertares 51,3/horas e RDI (*respiratory disturbance index*) de 19,2/horas. Foram observados comportamentos bruscos dos membros e discretos sonilóquios em sono REM, nomeadamente durante os eventos respiratórios (**Vídeo 1**), e uma perda parcial de atonia em sono REM (**Fig. 1**) com atividade motora fásica e tónica, achados compatíveis com distúrbio comportamental em sono REM (RSBD).

A doente foi diagnosticada com síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) moderada e RSBD isolado. Seis meses após iniciar terapêutica com autoCPAP (pressão positiva contínua nas vias respiratórias), mantinha sonhos de conteúdo agressivo, mas objetivou-se redução significativa da atividade motora noturna excessiva condicionando uma melhoria da qualidade do sono e RDI residual de 0,6/horas. Foi iniciado clonazepam em doses baixas para controlo do conteúdo agressivo dos sonhos, com melhoria significativa. Cerca de 10 meses depois, a doente desenvolveu sintomatologia extrapiramidal (tremor em repouso e bradicinesia) com diagnóstico de doença de Parkinson (DP).

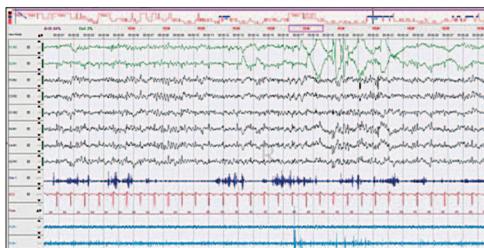
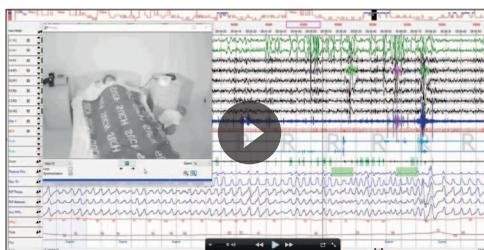


Figura 1. Traçado de Vídeo-PSG com 30 segundos de sono REM com perda de atonia.



Vídeo 1. Traçado de Vídeo-PSG em Sono REM

Traçado de Vídeo-PSG em Sono REM confirmado pela presença de movimentos oculares rápidos (canais E1:M2 e E2:M1) e atividade de frequência mista no EEG (canais F4:M1 a O1:M2). Fisiologicamente deveria existir atonia muscular em Sono REM, contudo no mento (canal Chin1) observamos a presença de abundante atividade muscular tónica e fásica. Os comportamentos motores bruscos registados no vídeo ocorrem em relação temporal com o início de uma hipopneia (assinalada no canal Pressure Flow). A perda de atonia e os comportamentos motores observados em REM confirmam a presença de RSBD.

Informações/Informations:

Imagem em Neurologia, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 2, abril-junho 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Image in Neurology, published in Sinapse, Volume 21, Number 2, April-June 2021. Electronic version in www.sinapse.pt © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Apneia Obstrutiva do Sono; Perturbação do Comportamento do Sono REM; Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas.

Keywords:

Continuous Positive Airway Pressure; REM Sleep Behavior Disorder; Sleep Apnea, Obstructive.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Inês Carvalho
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto
3004-561 Coimbra, Portugal
inesvideiradecarvalho@gmail.com

Recebido / Received: 2021-02-01

Aceite / Accepted: 2021-05-17

Publicado / Published: 2021-07-29

Discussão

O RSBD é uma parassónia do sono REM que se caracteriza por perda de atonia permitindo uma encenação noturna real do conteúdo vivido e agressivo dos sonhos.

Atendendo à frequência de SAOS na população é importante reconhecê-la como possível comorbilidade em doentes com RSBD. Estas são as patologias do sono mais frequentemente encontradas na DP.

A curiosidade e particularidade deste caso clínico assenta na presença dos comportamentos motores e sonolúquios imediatamente após o início dos eventos respiratórios (hipopneias obstrutivas) em sono REM. A presença da SAOS poderia por si só justificar alguns dos movimentos bruscos, baseado na premissa da possibilidade de um “pseudo-RSBD” associado aos eventos respiratórios que condicionam microdespertares frequentes. No entanto, a perda de atonia em sono REM permitiu confirmar a presença de RSBD inicialmente considerado isolado, mas que posteriormente se revelou um sintoma pré-motor de DP.

SAOS e DP devem ser consideradas co-morbilidades: a referenciação à consulta foi motivada pelas queixas de roncopatia e sonhos vividos enquanto a sintomatologia extrapiramidal surgiu meses depois.

Neste caso, a terapêutica com autoCPAP foi suficiente para eliminar as manifestações motoras bruscas associadas aos eventos respiratórios, não só por eliminar as hipopneias obstrutivas, mas também por aliviar o seu efeito na fragmentação do sono. Os estudos sobre os efeitos do tratamento da SAOS na RSBD são escassos, mas existem relatos de melhoria subjetiva dos sintomas com introdução de CPAP.

A introdução de doses baixas de clonazepam nesta

doente teve como principal objetivo atenuar a ativação cortical e límbica durante o sono REM, permitindo reduzir a vivacidade e conteúdo agressivo dos sonhos.

Neste caso clínico, o tratamento da SAOS foi fundamental para melhorar os sintomas motores noturnos, alertando para a importância da realização de uma vídeo-PSG no diagnóstico de distúrbios do movimento relacionados com o sono, eliminando os possíveis mimetizadores e confundidores e maximizando a abordagem terapêutica. ■

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

1. Gabryelska A, Roguski A, Simpson G, Maschauer EL, Morrison I, Riha RL. Prevalence of obstructive sleep apnoea in REM behaviour disorder: response to continuous positive airway pressure therapy. *Sleep Breath*. 2018;22:825–30. doi: 10.1007/s11325-017-1563-9.
2. Gaig C, Iranzo A, Pujol M, Perez H, Santamaria J. Periodic limb movements during sleep mimicking REM sleep behavior disorder: A new form of periodic limb movement disorder. *Sleep*. 2017;40. doi: 10.1093/sleep/zsw063.

ERRATA / ERRATUM

José Pereira Monteiro, o Presidente

[Sinapse 2021;21(1):8-10] foi publicado com um erro de datas.

Na página 9, linhas 5 a 7, **onde se lê:**

[...] Sociedade Portuguesa de Cefaleias, tendo sido presidente em 1989-1991, 1997-2000 e 2006-2009. Foi membro [...]

Deve ler-se:

[...] Sociedade Portuguesa de Cefaleias, tendo sido presidente em 1989-1991 e 2006-2009. Foi membro [...]

José Pereira Monteiro, the President

[Sinapse 2021;21(1):8-10] exhibited an error on dates.

On page 9, rows 5 to 7, where it currently **reads:**

[...] Sociedade Portuguesa de Cefaleias, tendo sido presidente em 1989-1991, 1997-2000 e 2006-2009. Foi membro [...]

It **should read:**

[...] Sociedade Portuguesa de Cefaleias, tendo sido presidente em 1989-1991 e 2006-2009. Foi membro [...]

Instruções aos Autores e Políticas Editoriais

Instruções aos Autores

Língua

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

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

Copyright

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

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

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

Auto-Arquivo

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

Taxa de Processamento do Artigo

Não há taxa de processamento de artigo.

Conduta Ética e Direitos Humanos e Animais

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

Privacidade e Consentimento Informado

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

Permissões

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

Conflito de Interesse e Fontes de Financiamento

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

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

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

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

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

Resultados de ensaios clínicos

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

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

Registo de ensaios clínicos

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

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

Disponibilização dos dados

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

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

Sugere-se formulações para a referida declaração:

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

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

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

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

Submissão dos Trabalhos

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

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

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

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

Submissão do Manuscrito

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

Contacto

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

Preparação do Manuscrito

Uso de programa de processamento de texto

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

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

Tipologia dos Artigos

A SINAPSE aceita artigos das seguintes tipologias:

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

- 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 etiológia ou fisiopatologia das doenças, considerações diagnósticas e terapêutica.

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

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

Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

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

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

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

Caso Clínico

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

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

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

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

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

Editoriais

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

Cartas ao Editor

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

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

Imagens em Neurologia

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

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

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

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

Perspectiva

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

Guidelines

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

Referências**1. Citação no texto**

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

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

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

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

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

II. Formato

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

III. Estilo de referência

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

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

Exemplos:

Referência de artigo:

1.

- Com menos de 6 autores

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

- Com mais de 6 autores

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

Referência de livro:

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

Referência de capítulo de livro:

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

Referências Web:

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

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

Notas de Rodapé

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

Agradecimentos (facultativo)

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

Abreviaturas

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

Unidades de Medida

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

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

Nomes de Medicamentos e Dispositivos Médicos

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

Nomes de Genes, Símbolos e Números de Acesso

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

Tabelas e Figuras

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

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

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

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

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

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

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

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

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

As ilustrações coloridas são reproduzidas gratuitamente.

Princípios gerais:

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

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

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

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

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

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

Material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

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

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

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

Ficheiros Multimédia

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

Anexos/ Apêndices

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

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

Estilo

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

Última revisão | 1 Junho 2019

Políticas Editoriais

Objetivo e Âmbito

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

A SINAPSE é órgão oficial das seguintes organizações científicas:

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

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

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

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

Liberdade Editorial

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

Visão Geral

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

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

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

Orientação para Apresentação de Estudos

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

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

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

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

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

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

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

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

Critérios de Autoria e Formulário de Autoria

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

Declaração das contribuições individuais assinada por cada autor

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

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

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

Autores são aqueles que:

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

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

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

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

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

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

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

Papel do Autor Correspondente

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

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

Consentimento dos Doentes

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

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

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

Submissão e Publicação Duplicadas

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

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

Política de Plágio

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

Publicação Fast-Track

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

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

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

Revisão por Pares

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

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

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

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

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

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

Na avaliação, os manuscritos podem ser:

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

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

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

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

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

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

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

Custos de Publicação

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

Provas Tipográficas

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

O não respeito pelo prazo proposto desobriga a SINAPSE de aceitar

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

Erratas

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

Retratações

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

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

Patrocínios

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

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

Última revisão: Junho 2019

Órgão oficial de:

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

Versão electrónica: www.sinapse.pt

Âmbito e Objetivos / Normas de Publicação

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

Indexada nas bases bibliográficas:

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