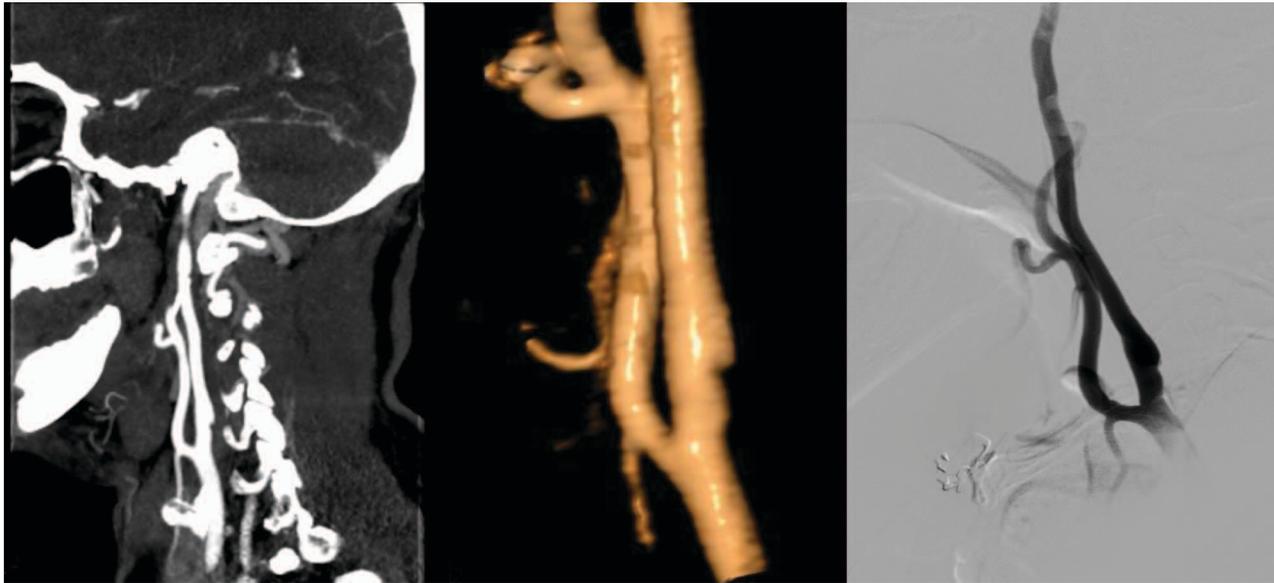


Sinapse®

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

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



Editorial

Quase aos 90 Anos, o Homúnculo de Penfield pode Finalmente Reformar-se...

Artigo Original/Original Article

Hybrid Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease and Dystonia Improves Side Effects, Maintaining Clinical Benefit

Artigos de Revisão/Review Articles

Branaplam as a Promising Splicing Modulator: From Spinal Muscular Atrophy to Huntington's Disease

O Efeito de um Estilo de Vida Saudável na Prevenção e Melhoria de Sintomas em Doentes com Esclerose Múltipla: Uma Revisão Sistemática

Caso Clínico/Case Report

Tumor Recurrence versus Radiation-induced Stroke in a Child with a History of Medulloblastoma

Guideline

Protocolo de Seguimento de Mulher em Idade Fértil e Grávida com Epilepsia

Imagem em Neurologia/Image in Neurology

An unrecognized cause of recurrent ischemic stroke

Sumário/Table of Contents

Editorial

- 73 **Quase aos 90 Anos, o Homúnculo de Penfield pode Finalmente Reformar-se...**
Almost at Age 90, the Penfield's Homunculus can Finally Retire...
Miguel Grunho

Artigo Original/Original Article

- 75 **Hybrid Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease and Dystonia Improves Side Effects, Maintaining Clinical Benefit**
Estimulação Cerebral Profunda Híbrida na Doença de Parkinson e Distonia Melhora Efeitos Laterais, Mantendo o Benefício
Diogo Costa, Margarida Calejo, Nuno Vila-Chã, Joana Damásio, Carla Silva, Eduardo Procaci da Cunha, Luís Botelho, António Verdelho, Alexandre Mendes

Artigos de Revisão/Review Articles

- 82 **Branaplam as a Promising Splicing Modulator: From Spinal Muscular Atrophy to Huntington's Disease**
Branaplam como um Promissor Modulador de Splicing: Da Atrofia Muscular Espinhal à Doença de Huntington
Beatriz Garrido, Joana Afonso Ribeiro, Filipe Palavra
- 92 **O Efeito de um Estilo de Vida Saudável na Prevenção e Melhoria de Sintomas em Doentes com Esclerose Múltipla: Uma Revisão Sistemática**
The Effect of a Healthy Lifestyle on Preventing and Improving Symptoms in Patients with Multiple Sclerosis: A Systematic Review
Carlos Silva, Francisca Ferreira, Francisco Santos Coelho, Maria José Sá, Joana Guimarães

Caso Clínico/Case Report

- 106 **Tumor Recurrence versus Radiation-induced Stroke in a Child with a History of Medulloblastoma**
Recidiva Tumoral versus AVC Secundário a Radioterapia numa Criança com Antecedentes de Medulloblastoma
Carolina Maia, Joana Pinto, Sílvia Carvalho, Alice Carvalho, Filipe Palavra

Guideline

- 111 **Protocolo de Seguimento de Mulher em Idade Fértil e Grávida com Epilepsia**
Clinical Practice Protocol for Management of Women of Childbearing-Age with Epilepsy
Margarida Ferro, Miguel Serôdio, Mariana Beja, Inês Menezes Cordeiro, Joana Parra, Francisca Sá

Imagem em Neurologia/Image in Neurology

- 125 **An unrecognized cause of recurrent ischemic stroke**
Uma causa pouco conhecida de AVC isquémico recorrente
Inês Gomes, Ricardo Varela, Orlando Galego, Fernando Silva

- 127 **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: Imagens retiradas do artigo “An unrecognized cause of recurrent ischemic stroke”

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

Quase aos 90 Anos, o Homúnculo de Penfield pode Finalmente Reformar-se...

Almost at Age 90, the Penfield's Homunculus can Finally Retire...

 Miguel Grunho ^{1,*}

1-Serviço de Neurologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/ED/230051/2023>

Foi recentemente publicado, em abril, na insuspeita revista *Nature*, um interessante artigo científico¹ que vem abalar a validade (provavelmente de forma definitiva) de um dos mais icónicos, mais disseminados e mais amados (e ao mesmo tempo dos mais mal-amados) diagramas da história das neurociências – o homúnculo de Penfield.^{2,3}

O nosso bem conhecido homúnculo de Penfield teve a sua primeira aparição em dezembro de 1937, na revista *Brain*, na quadragésima quarta página (de cinquenta e cinco!) de um histórico artigo de Wilder Penfield (o conhecido neurocirurgião e investigador, pioneiro do mapeamento cerebral por estimulação cortical) e Edwin Boldrey.^{2,3} Criação de Hortense Cantlie, ilustradora médica no *Montreal General Hospital* na altura, esta quase mítica criatura conheceu, também sob a égide de Penfield e colaboradores (Theodore Rasmussen, em 19506; Herbert Jasper, em 1954),⁷ novas encarnações nas décadas seguintes.²⁻⁷

Com estas novas versões, tendo conseguido representar visualmente (e assim simplificar) conceitos neurológicos complexos, não é de estranhar que o homúnculo de Penfield (motor e sensitivo) tenha ganho uma crescente popularidade como *aide-mémoire* e logrado conquistar, até aos dias de hoje, quase 90 anos depois, um lugar cativo no ensino das neurociências.²⁻⁷ Assim, classicamente, pensamos no córtex motor primário (M1) como estando organizado na forma de um homúnculo, contínuo e disposto de forma somatotópica ao longo do giro pré-central. Foi isto, com elevada probabilidade, aquilo que a generalidade de nós (para não dizer todos) aprendeu nos tempos de faculdade ou leu repetidamente nos livros de texto ao longo dos anos.

Não obstante, como seria de esperar, o homúnculo de Penfield foi também alvo de importante criticismo ao longo dos anos, pelos mais diversos motivos (inclusivamente por ter sido apenas representado o homúnculo masculino).^{3,8,9} E, sem surpresa, até porque o próprio Penfield reconhecia isso desde o início, a sua exaustividade e seu rigor anátomo-fisiológico tem vindo a ser repetidamente posto em causa (sendo recorrente a discussão acerca localização da representação cortical dos órgãos genitais femininos,^{10,11} para citar um exemplo mais curioso e enigmático).^{3,8,9} O recém-publicado artigo da *Nature* que referi no início — *A somato-cognitive action network alternates with effector regions in motor cortex* — é disso o mais recente e porventura mais refinado exemplo.¹

Neste trabalho, os autores (que pertencem à *Washington University School of Medicine*, em *St. Louis, Missouri*, nos Estados Unidos da América) demonstraram, com recurso a técnicas de precisão de ressonância magnética funcional, que o homúnculo motor não é composto continuamente por áreas efetoras específicas para as diferentes partes do corpo; que estas mesmas áreas efetoras não se organizam da forma que considerávamos antes; e que são interrompidas por regiões com estrutura, conectividade e função distintas (áreas inter-efetoras) dedicadas a ações complexas e ao controlo integrado e alostático de todo o corpo.¹

Tal como os resultados da investigação do grupo de Wilder Penfield, as propostas dos autores podem ser mais facilmente entendidas de uma forma visual (**Fig. 1**), sendo que estes avisam que — tal como as ilustrações originais de Penfield — o diagrama atual pretende apenas ilustrar os princípios organizacionais do modelo, pelo que não deve ser (sobre)interpretado como um mapa de elevada precisão. Na **Fig. 1** encontramos então a nova proposta para a organização do homúnculo motor, por comparação com o agora obsoleto homúnculo de Penfield.¹

Neste novo modelo, as áreas efetoras específicas organizam-se em três eixos principais (respetivamente para o membro inferior, membro superior e face), com a representação das regiões mais proximais desses mesmos segmentos corporais a organizar-se de forma concêntrica em torno das suas partes mais distais e isoladas (dedos do pé, dedos da mão e língua). Existem depois as áreas inter-efetoras (correspondendo às marionetas na **Fig. 1**), situadas (como o próprio nome indica) nos pontos de intersecção das regiões efetoras.¹

Informações/Informations:

Editorial, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 2, abril-junho 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Editorial, published in Sinapse, Volume 23, Number 2, April-June 2023. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Cognição;
Córtex Motor;
Mapeamento Encefálico.

Keywords:

Brain Mapping;
Cognition;
Motor Cortex.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Miguel Grunho
Av. Torrado da Silva,
2805-267 Almada, Portugal
miguelgrunho@gmail.com

Recebido / Received: 2023-07-11

Aceite / Accepted: 2023-05-09

Publicado / Published: 2023-07-18

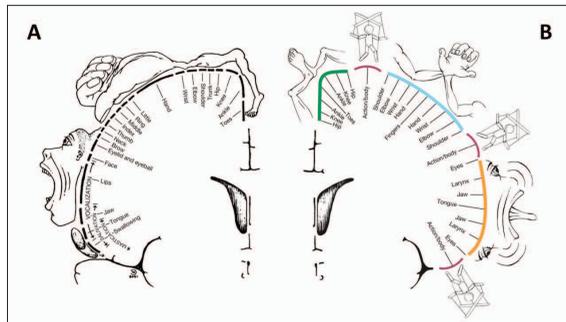


Figura 1. O homúnculo motor. (A) Representação clássica do homúnculo motor de Penfield. (B) Representação da nova proposta para o homúnculo motor, de acordo com os dados científicos mais atuais. Ambas as figuras são conceituais e não devem ser interpretadas como rigorosamente precisas em termos de tamanho e localização das diferentes áreas.

Adaptado de: Gordon EM, et al. A somato-cognitive action network alternates with effector regions in motor cortex. *Nature*. 2023;617:351-9.1

As áreas inter-efetoras exibem uma menor espessura cortical, mas uma maior conectividade funcional — entre si, mas também à rede cíngulo-opercular — sendo assim parte importante de um complexo sistema integrado somatocognitivo vocacionado para o planeamento de ações do corpo inteiro (SCAN, do inglês, *somato-cognitive action network*). Em resumo, podemos encontrar na área motora primária dois sistemas paralelos interligados, um dedicado ao controlo motor fino e isolado de partes específicas do corpo, o outro (SCAN) mais vocacionado para o planeamento de ações mais complexas e integradas.¹

Encorajo todos a que leiam o artigo, até porque o podem fazer facilmente (está em *open access*). A história de como os autores se permitiram (relutantemente, ao início) a ousadia de desafiar 90 anos de história é igualmente interessante e cativante. O artigo de opinião publicado na *Scientific American*, também em abril, por Nico U.F. Dosenbach, conta essa mesma história e vale bem a leitura, até porque encerra em si vários ensinamentos importantes.¹²

Na verdade, as alterações que permitiram aos autores elaborar o seu modelo já haviam “emergido” anos antes na sua investigação (e também na de outros investigadores), mas haviam sido interpretadas como “ruído”, uma vez que chocavam frontalmente com as assunções fundamentais dos ensinamentos clássicos de neuroanatomia. Mas o tal “ruído” revelou-se consistente nas várias experiências e, quando finalmente o grupo de investigadores se permitiu desafiar o *status quo* e confiar mais nos seus dados, tudo fez mais sentido e surgiu então um novo e evoluído modelo para o homúnculo motor. Foi algo, nas próprias palavras de Nico U.F. Dosenbach, *eye-opening*, e algo que nos deve servir de lição.¹² Na Ciência, não devemos prescindir de confrontar os seus próprios dogmas, por mais próximos e confortantes que eles nos possam ser.

Quase aos 90 anos, é chegado o momento de deixarmos o homúnculo de Penfield — que foi durante todos estes anos bem mais do que alguma vez pretendeu ser — gozar

uma bem merecida reforma (nos vários sentidos da palavra). Missão cumprida. Em nada sai beliscado o legado e o mérito de Penfield e dos seus colaboradores, mas sobretudo das largas dezenas de doentes que altruisticamente tornaram possível chegarmos a este ponto do conhecimento.

Honrar os que nos precederam, melhorando o seu trabalho, não só é um direito que nos assiste enquanto clínicos e investigadores, mas é sobretudo um dever e um sinal de respeito. Penfield fez o mesmo no seu tempo e em boa hora o fez. Como Isaac Newton terá dito em tempos, “*If I have seen further, it is by standing on the shoulders of giants*” (“Se eu vi mais longe, foi por estar sobre os ombros de gigantes”). Calha, neste caso, que o gigante seja a miniatura de um Homem (o real significado da palavra homúnculo), por sua vez criado por verdadeiros gigantes da neurociência. ■

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Ethical Disclosures

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

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

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

References / Referências

- Gordon EM, Chauvin RJ, Van AN, Rajesh A, Nielsen A, Newbold DJ, et al. A somato-cognitive action network alternates with effector regions in motor cortex. *Nature* 2023;617:351-9. doi: 10.1038/s41586-023-05964-2.
- Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*. 1937;60:389–443.
- Catani M. A little man of some importance. *Brain*. 2017;140:3055-61. doi: 10.1093/brain/awx270.
- Gandhoke GS, Belykh E, Zhao X, Leblanc R, Preul MC. Edwin Boldrey and Wilder Penfield's Homunculus: A Life Given by Mrs. Cantlie (In and Out of Realism). *World Neurosurg*. 2019;132:377-88. doi: 10.1016/j.wneu.2019.08.116.
- Pogliano C. Penfield's homunculus and other grotesque creatures from the Land of If. *Nuncius*. 2012;27:141-62. doi: 10.1163/182539112x637192.
- Penfield W, Rasmussen T. *The cerebral cortex of man*. New York: Macmillan; 1950.
- Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. London: Churchill; 1954.
- Schott GD. Penfield's homunculus: a note on cerebral cartography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:329-33.
- Graziano MS. Ethological action maps: a paradigm shift for the motor cortex. *Trends Cogn Sci*. 2016;20:121-32. doi: 10.1016/j.tics.2015.10.008.
- Griggs RA. Who is Mrs. Cantlie and Why Are They Doing Those Terrible Things to Her Homunculi? *Teaching Psychol*. 1988;15:105-6.
- Di Noto PM, Newman L, Wall S, Einstein G. The hermunculus: what is known about the representation of the female body in the brain? *Cereb Cortex*. 2013;23:1005-13. doi: 10.1093/cercor/bhs005.
- Dosenbach NU. How Our Team Overturned the 90-Year-Old Metaphor of a 'Little Man' in the Brain Who Controls Movement. *Scientific American* [Internet]. 2023 Apr 21 [cited 2023 July 7]. Available from: <https://www.scientificamerican.com/article/how-our-team-overturned-the-90-year-old-metaphor-of-a-little-man-in-the-brain-who-controls-movement1/>

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Hybrid Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease and Dystonia Improves Side Effects, Maintaining Clinical Benefit

Estimulação Cerebral Profunda Híbrida na Doença de Parkinson e Dystonia Melhora Efeitos Laterais, Mantendo o Benefício

 Diogo Costa ^{1,*},  Margarida Calejo ², Nuno Vila-Chã ¹,  Joana Damásio ³, Carla Silva ⁴, Eduardo Procaci da Cunha ⁴, Luís Botelho ⁵, António Verdelho ⁴, Alexandre Mendes ²

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

2-Serviço de Neurologia / Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal

3-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto; CGPP e UnIGENE, Instituto de Biologia Molecular e Celular, i3S-Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto; Unit in Multidisciplinary Research on Biomedicine, Porto, Portugal

4-Serviço de Neurocirurgia / Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

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

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/220075/2023>

Abstract

Introduction: Deep brain stimulation (DBS) in movement disorders does not always achieve optimal symptomatic control. Most common issues involve suboptimal electrode positioning and target stimulation and troublesome side effects limiting the therapeutic window. Recently approved implantable pulse generators (IPG) allow for pulse widths lower than 60 μ s, increasing the therapeutic window, and current steering. These new constant-current IPG (CC-IPG), in addition to these characteristics, have rechargeable, thus longer duration, batteries. This work aims to describe a tertiary center's experience with replacing a constant-voltage stimulation non-rechargeable implantable pulse generator (CV-IPG), at the end of its battery's lifespan, with a CC-IPG, with more options in pulse duration changes and multiple-source current steering.

Methods: A retrospective review of the clinical records of patients submitted to DBS who had their CV-IPG replaced with CC-IPG was performed, documenting reason for preference, stimulation parameters, clinical benefit pre and post-replacement and side effects.

Results: Six patients who fulfilled the criteria were identified, four with Parkinson's disease (PD) and two with dystonia. The reasons for preference were: stimulation side effects (2), suboptimal benefit (1), long battery duration (3). Side effects were improved by using a 30 μ s pulse in two patients. Current steering allowed the shortening of OFF periods in 1 PD patient. One patient with dystonia had initial decrease in clinical benefit but recovered after amplitude correction according to impedance. The other two patients remained stable post-replacement.

Conclusion: Replacement of CV-IPG with CC-IPG proved feasible and safe, with non-inferior clinical benefit, additionally providing pulse lowering and current steering strategies for solving suboptimal results with DBS.

Resumo

Introdução: O tratamento de doenças do movimento com estimulação cerebral profunda (DBS) nem sempre alcança um controlo sintomático ótimo. Os problemas mais comuns incluem posicionamento dos elétrodos ou estimulação do alvo sub-

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 2, abril-junho 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Original Article, published in Sinapse, Volume 23, Number 2, April-June 2023. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Deep Brain Stimulation;
Dystonia/therapy;
Parkinson Disease/therapy.

Palavras-chave:

Dystonia/tratamento;
Doença de Parkinson/
tratamento;
Estimulação Cerebral Profunda.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Diogo Costa
Largo do Prof. Abel Salazar
4099-001 Porto, Portugal
diogomccosta@gmail.com

Recebido / Received: 2022-12-07

Aceite / Accepted: 2023-06-07

Publicado / Published: 2023-07-18

-ótimos e efeitos laterais incomodativos que limitam a janela terapêutica. Geradores de pulso implantados (IPG) recentemente aprovados permitem intervalos de pulso inferiores a 60 μ s, aumentando a janela terapêutica, e direcionamento da corrente através de *multiple source current steering*. Estes novos IPG de corrente constante (CC-IPG), para além destas características, têm baterias recarregáveis e com duração mais longa. Este trabalho procura demonstrar a viabilidade, segurança e eficácia de substituir um IPG não-recarregável de voltagem constante (CV-IPG), em fim de vida da bateria, por um CC-IPG, com mais opções de alteração da duração do pulso e direcionamento de corrente.

Métodos: Foi efetuada uma revisão retrospectiva dos processos clínicos dos doentes tratados com DBS que tiveram o seu CV-IPG substituído por um CC-IPG, documentando a razão para a preferência, parâmetros de estimulação, benefício clínico pré e pós-substituição e efeitos laterais.

Resultados: Seis doentes que cumpriam os critérios foram identificados, quatro com doença de Parkinson (PD) e dois com distonia. As razões para a preferência foram: efeitos laterais da estimulação (2), benefício sub-ótimo (1), duração da bateria mais longa (3). Efeitos laterais melhoraram usando um pulso de 30 μ s em dois doentes. Direcionamento da corrente permitiu o encurtamento dos períodos em OFF de um doente com PD. Um doente com distonia teve diminuição inicial do benefício clínico, mas recuperou após correção da amplitude de acordo com a impedância. Os outros dois doentes permaneceram estáveis pós-substituição.

Conclusão: A substituição de um CV-IPG por um CC-IPG mostrou-se viável e segura, com benefício clínico não inferior, dando estratégias adicionais de diminuição do pulso e direcionamento de corrente para resolver resultados sub-ótimos do tratamento com DBS.

Introduction

Deep brain stimulation (DBS) is a proven effective therapy for the treatment of patients with movement disorders, most used in Parkinson's disease (PD) and dystonia. Possible stimulation targets include the subthalamic nucleus (STN) for both PD and dystonia, the ventral intermediate nucleus (Vim) of the thalamus for tremor and the internal globus pallidus (GPi) for PD and dystonia. Implantable pulse generators (IPG) generating constant-voltage stimulation have been the first to become available, and the mainstay in this type of therapy.^{1,2}

Several issues can be encountered when managing movement disorder patients treated with DBS. Amongst the most common are lack of efficacy due to suboptimal electrode positioning and troublesome side effects that limit the therapeutic window. These side effects, depending on what structures are being inadvertently stimulated, take many forms, including dysarthria,

dysphonia, dysphagia, involuntary limb contraction, gait impairment, dyskinesia, ataxia and paraesthesia, amongst others.³

Newly introduced IPG, which use constant-current stimulation in opposition to constant-voltage stimulation, have been shown to be effective in the treatment of PD.^{4,5} Switching from constant-voltage to constant-current stimulation (using the same device) in stable chronically STN-stimulated PD patients has also been safely performed.⁶ Constant-current stimulation allows for an automatic adaptation of stimulation intensity to varying impedance values, possibly minimizing loss of efficacy in the long-term. Additionally, the new IPG have enabled new strategies to deal with DBS side effects or efficacy issues through pulse width lowering, proven to increase the therapeutic window, and multiple-source current steering.^{5,7-13} Multiple-source current steering is a technology where each of the four contacts in the electrode has its own current source – each contact can thus be

individually activated and programmed and generate its own stimulation field, allowing for more complex stimulation field shaping with optimization of volume of activated tissue.¹⁴ The new constant-current rechargeable IPG present additional advantage in the form of a longer durability, currently estimated at 25 years.

The aim of this study was thus to describe a tertiary centre's experience with the replacement an Activa PC® IPG (Medtronic, Minneapolis, MN, USA), a constant-voltage stimulation device (CV-IPG), at the end of its battery's lifespan, with a Gevia™ IPG (Boston Scientific, Natick, MA, USA), a rechargeable constant-current stimulation device (CC-IPG) with new options in pulse width changes and multiple-source current steering, by describing its feasibility, safety and efficacy in helping solve or ameliorate suboptimal benefit or side effects of DBS.

Material and Methods

Clinical records of movement disorder patients treated with DBS in the Department of Neurology of Centro Hospitalar Universitário do Porto from 2005 to 2021 were retrospectively reviewed. All patients who had had their CV-IPG replaced with a CC-IPG were included. The following aspects were documented: a) reason for the preference for CC-IPG; b) stimulation parameters pre and post-replacement; c) clinical benefit pre and post-replacement, assessed by Part III of

the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS III) for PD patients and clinician's evaluation together with patient's own impression for dystonia patients; d) side effects pre and post-replacement. Evaluating physician was the patient's neurologist who provided routine DBS care and follow-up, and so was not blinded to the parameters. The patients were observed longitudinally in regular outpatient visits, where stimulation parameters were adjusted and clinical evaluation was performed before and after each adjustment to evaluate for clinical benefit and side effects.

Results

Six patients meeting the inclusion criteria were identified. Four patients had PD and two had dystonia. Patients were first assessed by the neurologist 3 to 6 months after the replacement; the most recent clinical evaluation available was also reviewed. **Table 1** summarizes the main reasons for choosing the new IPG, stimulation parameters and clinical benefit. PD patients were evaluated at the condition medication OFF, after at least 12 hours without antiparkinsonian medication, and stimulation ON (OFF MED/ON STIM).

Patient 1. The first patient was a 71-year-old man with 21 years of PD and submitted to STN-DBS at 61 years of age. He had dysarthria and left upper limb contraction, not improved after successive parameter ad-

Table 1. Characteristics, reasons for choice, treatment strategy and clinical benefit of patients who underwent constant-voltage to constant-current stimulation device replacement.

#	Gender	Diagnosis	Target	Age at symptom onset	Age at first DBS	Reason for choice	Stimulation parameters pre-replacement	Strategy	Stimulation parameters post-replacement	Clinical benefit
1	Male	PD	STN	50	61	Side effects	R 1- 3.4v/60 µs/130 Hz L 6- 3.1v/60 µs/130 Hz	Lower pulse width	R 2- 6 mA/30 µs/130 Hz L 11- 4.5 mA/60 µs/130 Hz	Same with less side effects
2	Female	PD	STN	25	41	Side effects Patient's age	R 2- 1.8v/60 µs/125 Hz 3-1.9v/60 µs/125 Hz L 9- 2,2v/60 µs/125 Hz	Lower pulse width	R 11- 4.3 mA/30 µs/130 Hz (60%) 12- 4.3 mA/30 µs/130 Hz (40%) L 2- 3.2 mA/30 µs/130 Hz	Same with less side effects
3	Male	PD	STN	45	51	Suboptimal benefit Patient's age	R 2- 3.2v/60 µs/130 Hz L 10- 3.5v/60 µs/130 Hz	Current steering	R 2- 4.8 mA/60 µs/130 Hz (30%) 3- 4.8 mA/60 µs/130 Hz (70%) L 10- 3.2 mA/60 µs/130 Hz	Improved
4	Male	PD	STN	49	67	Life expectancy Recharge	R 1- 2.9v/60 µs/130 Hz L 9- 2.4v/60 µs/130 Hz	-	R 2- 3.3 mA/60 µs/130 Hz L 10- 2.8 mA/60 µs/130 Hz	Same
5	Female	Dystonia	GPI, STN	9	18	Patient's age	R 2- 3.2v/60 µs/130 Hz L 10- 3.2v/60 µs/130 Hz	-	R 3- 3.6 mA/60 µs/130 Hz L 11- 3.6 mA/60 µs/130 Hz	Same
6	Male	Dystonia	Vim, GPI	6	31	Patient's age	Vim 2-4.1v/60 µs/130 Hz GPI 5- 4.4v/60 µs/130 Hz	-	Vim 3- 4.5 mA/60 µs/130 Hz GPI 10- 5.7 mA/60 µs/130 Hz	Same

GPI: internal globus pallidus. L: left lead. PD: Parkinson's disease. R: right lead. STN: subthalamic nucleus. Vim: ventral intermediate nucleus of the thalamus.

justments. Before IPG switch he had the following stimulation parameters: right lead (RL) 1- 3.4v/60 μ s/130 Hz, left lead (LL) 6- 3.1v/60 μ s/130 Hz. He scored 27 on UPDRS III (OFF MED/ON STIM). After IPG replacement, pulse width was lowered on the right lead (new stimulation parameters: RL 2- 6 mA/30 μ s/130 Hz, LL 11- 4.5 mA/60 μ s/130 Hz), with a clear improvement of dysarthria and a diminished frequency of left upper limb contraction, while maintaining clinical benefit (UPDRS III score 27, OFF MED/ON STIM, post-replacement). In the most recent clinical evaluation, 3 years and 6 months after IPG replacement, his axial symptoms, non-responsive to DBS, had progressed and are now the main source of disability, although benefit in stimulation side effects is maintained.

Patient 2. A 47-year-old woman with PD since the age of 25 who was submitted to STN-DBS at 41 years of age. She complained of side effects, namely dysarthria, cough and dysphagia, which persisted despite multiple programming strategies, including current steering by interleaving. Pre-replacement stimulation parameters were: RL 2- 1.8v/60 μ s/125 Hz 3- 1.9v/60 μ s/125 Hz, LL 9- 2.2v/60 μ s/125 Hz. She scored 16 on UPDRS III (OFF MED/ON STIM). Her young age was a factor in switching to a longer duration device. Post-replacement, to improve side effects, stimulation parameters were adjusted: current steering was optimized in the RL and the pulse was lowered to 30 μ s bilaterally. Stimulation parameters after replacement were as follows: RL 11- 4.3 mA/30 μ s/130 Hz (60%) 12- 4.3 mA/30 μ s/130 Hz (40%), LL 2- 3.2 mA/30 μ s/130 Hz. Complete resolution of cough and dysphagia and marked improvement in dysarthria were achieved. Clinical benefit was maintained, with an UPDRS III score of 16 (OFF MED/ON STIM). At last evaluation, 3 years and 6 months after IPG replacement, clinical benefit without troublesome side effects is maintained.

Patient 3. The third patient was a 59-year-old male who had PD for 14 years and had been under STN-DBS for the past 8 years. He maintained motor fluctuations with significant evening wearing-off that impaired his quality of life. He scored 18 on UPDRS III (OFF MED/ON STIM), and was on the following stimulation parameters: RL 2- 3.2v/60 μ s/130 Hz, LL 10- 3.5v/60 μ s/130 Hz. Post-replacement, current steering was applied on the right electrode, with the parameters: RL 2- 4.8 mA/60 μ s/130 Hz (30%) 3- 4.8 mA/60 μ s/130 Hz

(70%), L 10- 3.2 mA/60 μ s/130 Hz. The patient experienced complete resolution of wearing-off, scoring 16 on re-evaluation by UPDRS III (OFF MED/ON STIM). At most recent evaluation, 3 years and 6 months after IPG replacement, benefit in motor fluctuations was maintained and the UPDRS III (OFF MED/ON STIM) was 15.

Patient 4. This was a 73-year-old male patient who had PD for 24 years and was started on STN-DBS 6 years before IPG replacement. He was on the following stimulation parameters: RL 1- 2.9v/60 μ s/130 Hz, LL 9- 2.4v/60 μ s/130 Hz, with a good clinical benefit and no reported side effects, scoring 21 on UPDRS III (OFF MED/ON STIM). The choice of a CC-IPG was due to its longer durability. The post-replacement parameters were as follows: RL 2- 3.3 mA/60 μ s/130 Hz, LL 10- 2.8 mA/60 μ s/130 Hz. He maintained clinical benefit, with a UPDRS III score of 21 (OFF MED/ON STIM), and developed no side effects. At most recent evaluation, with 8 years of DBS and 3 years and 6 months after IPG switch, he had developed progressive DBS-resistant axial symptoms, namely postural instability and start-hesitation of gait, scoring 32 on the UPDRS III (OFF MED/ON STIM).

Patient 5. The fifth patient was a 36-year-old woman with DYT1-related generalized dystonia since she was 9 years old, initially submitted to GPi-DBS with great clinical benefit and, 14 years later, to STN-DBS due to progression of lower limb dystonia with feet inversion and hyperextension and severe gait impairment. With STN-DBS, lower limb dystonia markedly improved, gait was again possible without assistance and upper limb dystonia remained well controlled under the following stimulation parameters: RL 2- 3.2v/60 μ s/130 Hz, LL 10- 3.2v/60 μ s/130 Hz. Because of age and longer durability, a CC-IPG was preferred. Post-replacement, at a 3-month follow-up, she presented with worsening of her dystonia. Her stimulation parameters at the time were: RL 3- 3.2 mA/60 μ s/130 Hz, LL 11- 3.2 mA/60 μ s/130 Hz. It was noted that selected amplitude parameter had not been adjusted for the pre-replacement impedance. After parameter adjustment (RL 3- 3.6 mA/60 μ s/130 Hz, LL 11- 3.6 mA/60 μ s/130 Hz) the patient quickly regained the same benefit she had with the previous IPG, and no further complications were reported. She maintains clinical benefit at most recent evaluation, 3 years and 6 months after replacement.

Patient 6. A 47-year-old man with hemidystonia secondary to traumatic brain injury sustained at 6 years

of age was submitted to DBS targeting the left Vim and the GPI at age 31, maintaining good clinical benefit over the next 16 years, with no side effects. Replacement with a CC-IPG device was preferred because of age and longer durability. Pre-replacement, he had the following stimulation parameters: Channel 1 (Vim) 2- 4.1v/60 μ s/130 Hz, Channel 2 (GPI) 5- 4.4v/60 μ s/130 Hz. Post-replacement, the parameters were adjusted to the following: Channel 1 (Vim) 3- 4.5 mA/60 μ s/130 Hz, Channel 2 (GPI) 10- 5.7 mA/60 μ s/130 Hz. He maintained the same clinical benefit with no side effects in the immediate post-replacement period and at most recent clinical visit, 3 years and 6 months after IPG replacement.

Discussion

The new CC-IPG was found to be non-inferior to the previous CV-IPG in all the cases reviewed. Clinical benefit was consistently maintained, independently of whether they presented with suboptimal benefit or stimulation side effects previous to the switch (patients 1 to 3) or not (patients 4 to 6). This goes in line with previous reports describing constant-current stimulation as non-inferior to constant-voltage stimulation.^{4,5,15}

In one patient who presented with suboptimal clinical benefit (patient 3), current steering was applied after replacement. This allowed for the distribution of the current between the lead which was already being used previously and the lead immediately above it, and a clinical benefit was noted. It is thought that the multiple-source current steering permitted by CC-IPG, with its percentage-guided approach and ability to select multiple contacts for activation, is able to provide more precise stimulation fields and steer the current more accurately towards the targeted areas of interest.¹¹⁻¹³ Some trials have already demonstrated motor and quality of life benefit in patients with this approach.⁵ It is worth noting that interleaving had not been tried previous to replacement, and could have afforded some benefit. However, previous generation single-source devices, which offer interleaving, distribute current in a less predictable manner, being less intuitive in their fractioning and giving less control to the programmer.¹³ Additionally, interleaving increases battery drain and consequently lowers IPG duration. Comparative studies between the two are still lacking.

In the two patients with stimulation side effects (patients 1 and 2), a clear benefit in side effect control

was achieved with the possibility of pulse width lowering afforded by the new IPG. Recent studies have demonstrated the existence of an inverse relation between pulse width and the amplitude thresholds for clinical benefit and side effects.⁷⁻¹⁰ Lowering pulse width to values below 60 μ s has been shown to expand the therapeutic window for a given electrode, by increasing the amplitude limit above which side effects appear. Although the amplitude needed for clinical benefit is also increased, it does so in a lesser degree than the side effects threshold, effectively expanding the range of side effect-free effective amplitudes.⁷⁻¹⁰ This is thought to be a consequence of selective stimulation of the smaller axons of the STN, while sparing the comparatively longer and myelinated axonal fibers of the pyramidal tract neurons due to excitability differences.⁷ These two patients underwent pulse width adjustment from 60 μ s to 30 μ s, as has been done in most previous articles dealing with lower pulse width. The current amplitude had to be increased accordingly to achieve the same clinical benefit as before, but diminished side effects were noted for the same clinical benefit, with some of them resolving altogether. In patient 1, since the main side effect was unilateral (left upper limb contraction), only the pulse on the right lead was lowered, with acceptable side effect control. In patient 2, since the side effects were mostly axial (dysarthria, dysphagia, coughing), pulse on both leads was lowered, and the only side effect not totally resolved was dysarthria.

A post-replacement temporary loss in clinical benefit was noted in patient 5. This was ultimately attributed to an undervaluing of impedance values. Impedance is the resistance to electrical delivery to the brain, translating the characteristics of the electrode and of the electrode-brain interface.¹² The amount of stimulation being delivered, i.e., the current intensity, is directly correlated with the voltage, and inversely correlated with the impedance.¹² As such, when changing from a constant-voltage to constant-current device, the clinician needs to determine the new intensity parameters by converting from the previous voltage settings, considering the electrode impedance. Failing to do so might lead to loss of benefit or appearance of side effects, as occurred with this patient.

There are previous studies showing the safety and feasibility of changing from a constant-voltage to constant-current setting maintaining the same device in

chronically DBS-treated PD.⁶ Two other reports have also explored the feasibility and clinical benefit of a new constant-current IPG connected to the patient's existing electrodes (hybrid stimulation), previously with a constant-voltage device, in PD and dystonia.^{16,17} This report expands on this knowledge by documenting examples of clinical utility of other features included on these IPG, such as pulse width customization and current steering, for PD and dystonia. A previous work reports on two patients with essential tremor treated with Vim-DBS who maintained important side effects and underwent the same replacement (constant-voltage non-rechargeable IPG to constant-current rechargeable IPG), using the possibility of lowering the pulse to increase the therapeutic window, with a marked clinical benefit.¹⁸ Their work found it feasible and safe to connect the new device with the previous one's electrodes, as in this series.

A limitation of these hybrid systems, due to combining hardware of different manufacturers, is the restriction on performing magnetic resonance imaging on these patients – research for a solution is ongoing. Also, rechargeable IPG present disadvantages: patients or caregivers need to learn how to use the recharging device and must check battery and recharge regularly, possibly interfering with patients' daily lives; there is the possibility of forgetting to charge the device, leading to IPG battery depletion, with possibly dire consequences; the device itself is also more expensive than a non-rechargeable IPG.

This study presents several limitations, namely a small sample size and its retrospective and descriptive design, restricting its power to draw generalized conclusions. Ultimately, these new strategies for symptom and side effect control, proven effective, can contribute to a better treatment of neurological patients with DBS, optimizing a technology that is complex but clinically rewarding.

Conclusion

In conclusion, replacement of a constant-voltage stimulation device with a rechargeable constant-current stimulation device with new options in pulse width changes and multiple-source current did not pose any technical issues, clinical benefit was found to be non-inferior to previous IPG, and in some cases improved efficacy and side effects. It is important to consider pre-replacement impedance when switching from constant-

voltage to constant-current stimulation. Pulse width lowering and multiple-source current steering contributed to minimize common DBS problems. Longer duration of the new IPG is an important advantage, avoiding successive replacements and lowering associated surgical risks, such as infection. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

DC: acquisition of the data, interpretation of the data, writing the manuscript.

MC: acquisition of the data, interpretation of the data, manuscript review and final approval.

NVC, JD, CS, EPC, LB and AV: acquisition of the data, manuscript review and final approval.

AM: design of the work, acquisition of the data, interpretation of the data, manuscript review and final approval.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Ética responsável e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

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

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

References / Referências

1. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Broussolle E, Perret JE, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1995;10:672–4. doi:10.1002/mds.870100523.
2. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus or the Pars Interna of the Globus Pallidus in Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2001;345:956–63. doi: 10.1056/nejmoa000827.
3. Buhmann C, Huckhagel T, Engel K, Gulberti A, Hidding U, Poetter-Nerger M, et al. Adverse events in deep brain stimulation: A retrospective long-term analysis of neurological, psychiatric and other occurrences. *PLoS One.* 2017;12:1–21. doi:10.1371/journal.pone.0178984.
4. Okun MS, Gallo B V., Mandybur G, Jagid J, Foote KD, Revilla FJ, et al. Subthalamic deep brain stimulation with a con-

- stant-current device in Parkinson's disease: An open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012;11:140–9. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70308-8.
5. Timmermann L, Jain R, Chen L, Maarouf M, Barbe MT, Allert N, et al. Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): A non-randomised, prospective, multi-centre, open-label study. *Lancet Neurol.* 2015;14:693-701. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00087-3.
 6. Amami P, Mascia MM, Franzini A, Saba F, Albanese A. Shifting from constant-voltage to constant-current in Parkinson's disease patients with chronic stimulation. *Neurol Sci.* 2017;38:1505–8. doi: 10.1007/s10072-017-2961-2.
 7. Reich MM, Steigerwald F, Sawalhe AD, Reese R, Gunalan K, Johannes S, et al. Short pulse width widens the therapeutic window of subthalamic neurostimulation. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015;2:427-32. doi: 10.1002/acn3.168.
 8. Bouthour W, Wegrzyk J, Momjian S, Péron J, Fleury V, Tomkova Chaoui E, et al. Short pulse width in subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a randomized, double-blind study. *Mov Disord.* 2018;33:169-73. doi: 10.1002/mds.27265.
 9. Steigerwald F, Timmermann L, Kühn A, Schnitzler A, Reich MM, Kirsch AD, et al. Pulse duration settings in subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;33:165-9. doi: 10.1002/mds.27238.
 10. Dayal V, Grover T, Limousin P, Akram H, Cappon D, Candelario J, et al. The effect of short pulse width settings on the therapeutic window in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2018;8:273-9. doi: 10.3233/JPD-171272.
 11. Chaturvedi A, Foutz TJ, McIntyre CC. Current steering to activate targeted neural pathways during deep brain stimulation of the subthalamic region. *Brain Stimul.* 2012;5:369–77. doi: 10.1016/j.brs.2011.05.002.
 12. Bronstein JM, Tagliati M, McIntyre C, Chen R, Cheung T, Hargreaves EL, et al. The rationale driving the evolution of deep brain stimulation to constant-current devices. *Neuro-modulation.* 2015;18:85-8; discussion 88-9. doi: 10.1111/ner.12227.
 13. Tagliati M. Multiple-source current steering: A new arrow in the DBS quiver. *Lancet Neurol.* 2015;14:670–1. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00099-X.
 14. Butson CR, McIntyre CC. Current steering to control the volume of tissue activated during deep brain stimulation. *Brain Stimul.* 2008;1:7-15. doi: 10.1016/j.brs.2007.08.004.
 15. Ramirez De Noriega F, Eitan R, Marmor O, Lavi A, Linetzky E, Bergman H, et al. Constant current versus constant voltage subthalamic nucleus deep brain stimulation in parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2015;93:114-21. doi: 10.1159/000368443.
 16. Preda F, Cavandoli C, Lettieri C, Pilleri M, Antonini A, Eleopra R, et al. Switching from constant voltage to constant current in deep brain stimulation: A multicenter experience of mixed implants for movement disorders. *Eur J Neurol.* 2016;23:190–5. doi: 10.1111/ene.12835.
 17. Wolf ME, Klockziem M, Majewski O, Schulte DM, Krauss JK, Blahak C. Implementation of new technology in patients with chronic deep brain stimulation: Switching from non-rechargeable constant voltage to rechargeable constant current stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2020;97:362–8. doi: 10.1159/000505076.
 18. Soh D, Lozano AM, Fasano A. Hybrid deep brain stimulation system to manage stimulation-induced side effects in essential tremor patients. *Park Relat Disord.* 2019;58:85–6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.07.013.

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Branaplam as a Promising Splicing Modulator: From Spinal Muscular Atrophy to Huntington's Disease**Branaplam como um Promissor Modulador de *Splicing*: Da Atrofia Muscular Espinhal à Doença de Huntington**

 Beatriz Garrido ^{1,*},  Joana Afonso Ribeiro ²,  Filipe Palavra ³

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

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

3-Center for Child Development – Neuropediatrics Unit; Institute of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (ICBR); Clinical Academic Center of Coimbra / Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/230005/2023>

Informações/Informations:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 2, abril-junho 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt;

Review Article, published in Sinapse, Volume 23, Number 2, April-June 2023. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Alternative Splicing;
Exons/genetics;
Huntington Disease/therapy;
Muscular Atrophy, Spinal/therapy;
RNA Splicing/drug effects.

Palavras-chave:

Atrofia Muscular Espinhal/tratamento;
Doença de Huntington/tratamento;
Éxons/genética;
Splicing RNA/efeitos dos fármacos;
Splicing Alternativo.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Filipe Palavra
Hospital Pediátrico, Avenida Afonso Romão
3000-602 Coimbra, Portugal
3398@chuc.min-saude.pt

Recebido / Received: 2023-01-04

Aceite / Accepted: 2023-06-08

Publicado / Published: 2023-07-18

Abstract

RNA-targeting splicing modulators have revolutionized modern medicine by allowing reversible regulations of gene expression. Branaplam was the first molecule found to specifically modulate a splicing behaviour at a particular splice site. Originally, branaplam was developed as a splicing modulator for spinal muscular atrophy (SMA), the second most common autosomal recessive disease and the primary cause of genetic infant mortality. More recently, its use in Huntington's disease (HD), a fatal autosomal dominant neurodegenerative disease with limited symptomatic control, has been investigated. This review comprehensively analyzes branaplam's development program in both clinical conditions mentioned, projecting some of the aspects that may require further investigation when considering splicing modulators, as a therapeutic class, in these diseases.

Resumo

Os moduladores de *splicing*, que têm como alvo o RNA, revolucionaram a medicina moderna ao permitirem a regulação de expressão genética de forma reversível. A primeira molécula encontrada com a capacidade de alterar um processo de *splicing* particular num local específico foi o branaplam. Inicialmente, o branaplam foi desenvolvido como um modulador de *splicing* para a atrofia muscular espinhal (AME), a segunda doença autossómica recessiva mais comum e a principal causa de mortalidade infantil genética. Mais recentemente, foi investigada a sua utilização na doença de Huntington (DH), uma doença neurodegenerativa autossómica dominante fatal, com controlo sintomático limitado. Nesta revisão analisa-se, de forma abrangente, o programa de desenvolvimento do branaplam em ambas as situações clínicas mencionadas, projetando-se alguns dos aspetos que podem carecer de investigação futura, quando se consideram os moduladores de *splicing*, como classe terapêutica, nestas doenças.

1. Introduction

The approval of several RNA-targeting compounds in the past two decades has broken new ground in drug development territory by expanding the therapeutic range to the previous “undruggable” RNA transcripts which comprise 90% of the human genome.¹ A major perk of RNA-targeting therapies stems from their ability to act upon an early step in disease expression without permanently altering the genome. Belonging to this novel therapeutic class are splicing modulators. They operate upon precursor messenger RNA (pre-mRNA) and its processing and have already been approved for the treatment of several genetic diseases, including Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy (SMA).²

Two main classes have been used in clinically validated splicing modulation: antisense oligonucleotides (ASOs), short single stranded oligonucleotides which act by binding directly to RNA transcripts through Watson-Crick base-pairing, and small molecules, organic compounds with a low molecular weight that act by binding to structural pockets of folded higher-order RNAs.³ ASOs were the first splicing modulators invented as well as the first approved for the treatment of human diseases.⁴ However, since they are neither orally available nor accessible to the central nervous system (CNS) they fall short in the long-term treatment of diseases, particularly in the treatment of neurological conditions, where they require invasive administrations. On the other hand, small molecule splicing modulators have been increasingly sought after given their oral bioavailability and systemic distribution.⁵

Branaplam is an orally bioavailable, systemically acting, small molecule and the first compound found to specifically modify a splicing behaviour at a particular splice site.⁶ To date, branaplam has been explored for the treatment of two distinct diseases: first SMA, and more recently Huntington’s disease (HD). There are few of considerable therapeutic options available for these conditions, with only three approved disease modifying therapies (DMTs) for SMA, them being two splicing modulators and a gene therapy, and no approved DMTs for HD.^{7,8} Despite the unique aspects surrounding the discovery and development of this RNA-targeting small molecule, there is a lack of branaplam-focused reviews. This review aims to address this gap, at the same time highlighting, with the case of branaplam, the potential

for RNA-targeting small molecules to reform the DMTs’ arsenal.

2. Methodology

A review of literature was conducted using the PubMed, ScienceDirect and ClinicalTrials.gov databases. The keywords used were “RNA splicing”, “splicing modulators”, “branaplam”, “LMI070”, “NVS-SMI”, “spinal muscular atrophy”, and “Huntington’s disease”. Articles were retrospectively searched from April 2023 to August 1988. The applied time frame was chosen due to splicing modulators being first discovered in August 1988. A first screening was performed based on article type (reviews, journal articles, clinical trials and conference abstracts), language (English), year of publication, title and abstract. The identified articles were further selected according to the quality and relevance of content, with 21 being ultimately included.

A supplemental manual search was conducted on Google Search to identify further relevant data from companies’ announcements and news releases, of which 11 were selected. A recent conference held on March 2022 by the Huntington’s Disease Youth Organization, where updates on branaplam’s development were provided, was also included.

3. Branaplam: a splicing modulator of two genetic diseases

Since genetic diseases are generally brought on by mutations in specific genes, they are attractive candidates for molecular-based therapies, such as splicing modulation. One way in which splicing modulation can be used in the treatment of genetic diseases is by manipulating alternative splicing (AS). The manipulation of AS is particularly interesting, as it can both be used to increase or decrease the amount of a specific protein isoform. This is because, while splicing modulators can preponderate the production of a certain protein isoform, they can also suppress the expression of a particular gene by introducing premature stop codons (PTCs) in its messenger RNA (mRNA) and thus triggering nonsense-mediated mRNA decay (NMD).²

The small molecule branaplam has been explored for the treatment of two very different neurogenetic diseases – SMA, and, more recently, HD (**Fig. 1**). Branaplam is an intriguing example amongst splicing modulators, as it can modulate AS in the two mentioned ways for the

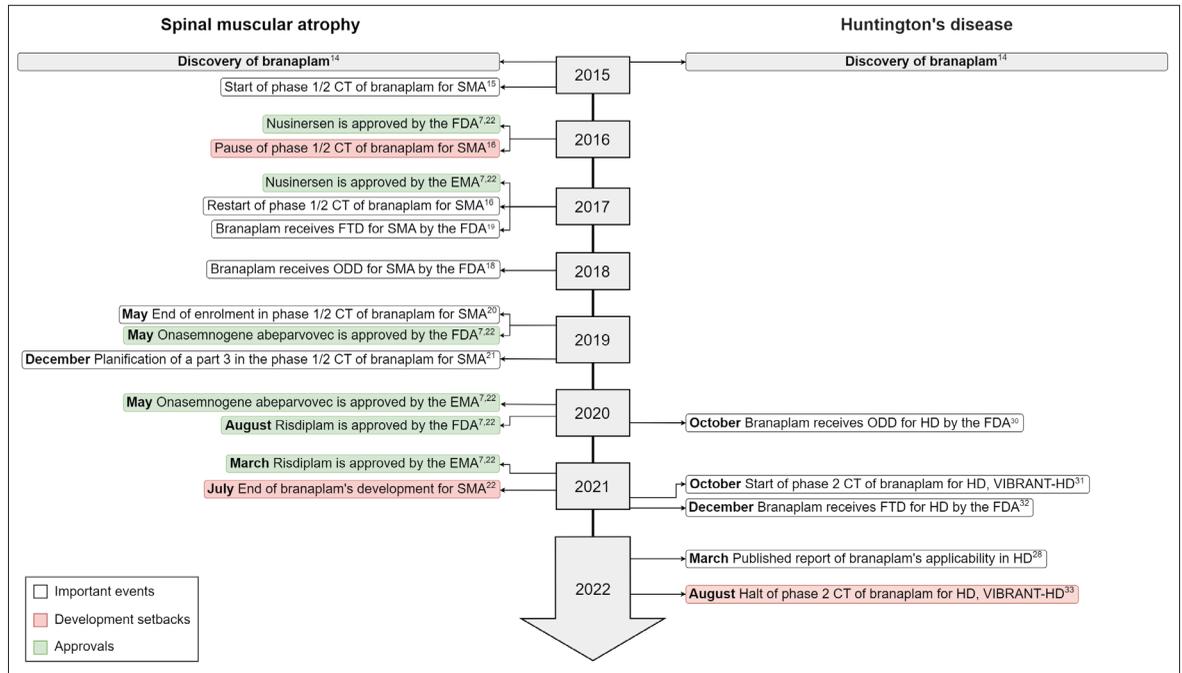


Figure 1. Timeline of branaplam's development and other relevant events.

CT – clinical trial; EMA – European Medicines Agency; FDA – Food and Drug Administration; FTD – fast track designation; HD – Huntington's disease; ODD – orphan drug designation; SMA – spinal muscular atrophy.

potential treatment of the two distinct diseases. Whereas in SMA branaplam has been shown to increase the amount of deficient full-length survival motor neuron protein (FL-SMN), in HD it could reduce the production of toxic mutant huntingtin (mHTT) protein.

3.1. Branaplam and spinal muscular atrophy

3.1.1. Spinal muscular atrophy pathophysiology

SMA is an autosomal recessive neuromuscular disease where there is a progressive degeneration of alpha motor neurons in the spinal cord, due to biallelic loss-of-function mutations of the *SMN1* gene. In 95% of cases, loss-of-function is caused by a homozygous deletion of *SMN1*, with the remaining 5% cases being compound heterozygous at the *SMN1* locus.⁹ When present, the *SMN1* gene is the main producer of survival motor neuron (SMN) protein, a ubiquitously expressed 294-aminoacid polypeptide vital for survival of all cell types, though being more abundant in certain tissues, such as the brain and spinal cord.¹⁰

The *SMN1* gene, approximately 20kb in length, is composed by 9 exons, that is exon 1, 2a, 2b, 3, 4, 5, 6, 7 and 8, with exon 8 remaining untranslated.⁹ Located on chromosome 5q13, it belongs to a 500kb inverted duplication termed SMA region, a region of high genomic

instability containing numerous protein-coding genes and pseudogenes.¹¹ The protein-coding gene *SMN1*, telomeric, and its mirrored copy *SMN2*, centromeric, are 99% homologous, only differing in 5 nucleotides, one being the exchange of a cytosine for a thymine in codon 280 in the sixth position of *SMN2* exon 7. Despite being transcriptionally silent, this C-to-T transition is believed to enhance an extended inhibitory context at the splicing sites of exon 7, affecting the already compromised recruitment of U1 small nuclear RNA (snRNP) to the suboptimal exon 7 5' splice site (5'ss). The hindered binding of U1 snRNP, which interacts by complementarity with the sequence of the 5'ss to initiate splicing, favours an AS where exon 7 is excluded in about 90% of the *SMN2* transcripts.^{9,12} These incomplete transcripts, produce a truncated protein lacking exon 7 (SMN Δ 7), which is unstable and has a reduced functionality. Because around 10% of *SMN2* transcripts do retain exon 7, thus producing FL-SMN, *SMN1* loss-of-function can be partially rescued by the presence of *SMN2* (Fig. 2). Therefore, even though SMA patients have at least one copy of *SMN2* gene, they are still unable to produce the necessary amount of SMN protein to prevent disease. SMA's severity is, in general, inversely correlated with the amount of SMN production and the number of *SMN2* genes.⁹

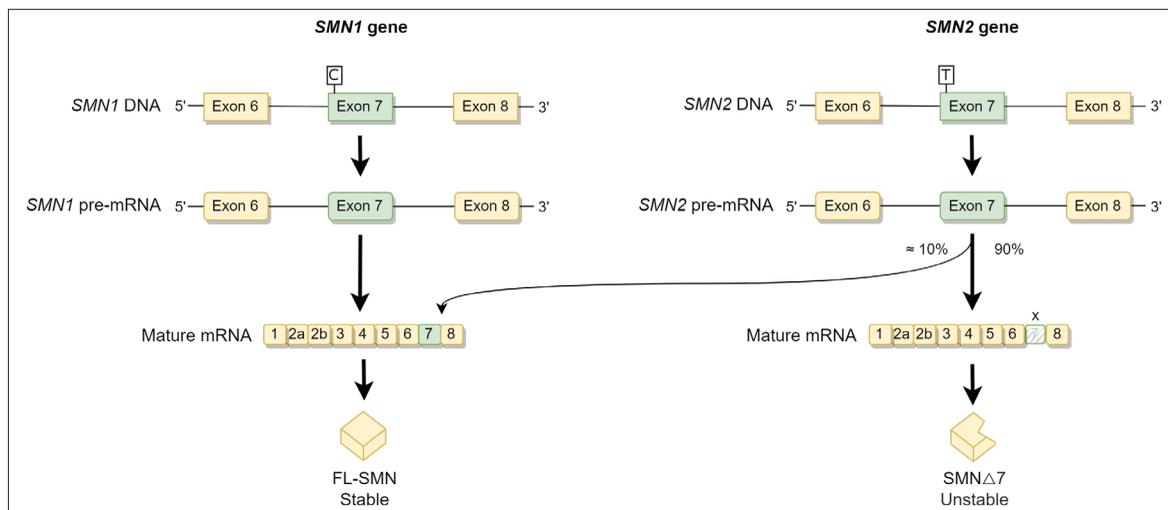


Figure 2. Effect of the C-to-T transition in splicing of exon 7.
FL-SMN – full-length SMN; SMN Δ 7 – SMN protein lacking exon 7.

SMN is a ubiquitously expressed protein vital in numerous cellular processes and pathways, with a highest expression during fetal development. The first and most studied function of SMN protein was its role in the assembly, metabolism, and transport of diverse classes of ribonucleoproteins, such as the snRNPs implicated in pre-mRNA splicing by the spliceosome. Recent studies have shown SMN to be involved in other processes including the trafficking and transport of RNA transcripts, local protein translation, cytoskeletal dynamics, endocytosis and autophagy.¹⁰

With SMN being present in all cell and tissues, the systemic nature of SMA disease is understandable. In effect, besides the neurons, abnormally low levels of SMN in humans have been shown to affect the skeletal muscle, heart, autonomic nervous system, vasculature, gastrointestinal tract, liver, kidney, pancreas, spleen and even the immune system.¹³ A remaining question is why the reduction of a protein with a such broad functionality ends up predominantly impacting the motor neurons. Possible explanations suggest this may be due to the unique nature and homeostasis of neuron cells, given that many functions of the SMN are notably involved in neuronal activity. For instance, SMN's involvement in transcript transportation can, in SMA patients, lead to a deficient mRNA transportation along dendrites and axons, hindering the rapid protein turnover required in the distal regions of the motor neurons. Furthermore, problems in the cytoskeleton may impede the formation of growth cones during neuronal development. Also, it

is easy to see how the role of SMN in endocytosis could influence the functionality of motor neurons, as it is particularly important for the function of synapses, such as the ones positioned at the neuromuscular junctions.¹⁰

3.1.2. The rise and fall of branaplam's development for SMA

Discovery and exploration

In 2015, the continuous search for small molecule splicing modulators of SMN2 led to the identification of four orally available small molecules by Novartis: NVS-SM1, NVS-SM2, and inactive analogues NVS-SM3 and NVS-SM4. These resulted from a compound optimization following a high-throughput screening of around 1.4×10^6 compounds, with a hit rate less than 1%, where an identified pyridazine class of orally active small molecules was found to elevate levels of FL-SMN via exon 7 inclusion. The two active compounds, NVS-SM1 and NVS-SM2, which had already shown a significant increase of exon 7 inclusion and SMN protein expression in both SMA patient fibroblasts and SMN Δ 7 mouse myoblasts during compound optimization, then went through pharmacokinetic (PK) profiling in rodents, exhibiting high plasma exposure, good bioavailability, and good brain distribution.¹⁴

NVS-SM1, now mostly known as branaplam, displayed efficacy at lower doses and exposures, thus being the chosen analogue for additional studies. In the severe phenotype SMN Δ 7 mouse models, branaplam showed a dose-dependent increase of FL-SMN production in

the brain, as well as durable phenotype improvements following early postnatal administrations. Additional evaluation of possible off-target effects was conducted by analysing junction-level and gene expression changes following branaplam treatment of human fibroblasts. Splicing was altered in 35 genes of which only five had gene-level changes in expression (*ADAM12*, *ANXA11*, *APPL2*, *RCC1* and *SREK1*), revealing branaplam to be a highly selective splicing modulator.¹⁴

Subsequent studies were performed aiming to understand the compounds' mechanism of action. First, since the splicing modulation by branaplam acted upon a restricted number of genes, efforts focused on finding a cis-acting element common among them. The first region in question was the 5' end of exon 7, around the location of the C-T polymorphism. However, a minigene with a similar exon-skipping polymorphism was not responsive to NVS-SM2 (branaplam analogue chosen for its superior *in vitro* potency). Later chimeric constructs coupled with analysis of mutations causing NVS-SM2-mediated splicing disruption, established NVS-SM2-responsiveness to be dependent upon sequences around the exon-intron junction, particularly at the 5'ss. This suggested an association between branaplam and the RNA:RNA duplex involved in U1 snRNP interaction with the exon 7 5'ss.¹⁴

In effect, further studies of the flanking sequences surrounding the 5'ss of branaplam-sensitive genes, found them to be enriched for a rare nGA motif at the 5'ss' exon portion. Combination of data from biophysical studies, computational models and high-resolution crystallography finally consolidated that the active compounds, NVS-SM2 and branaplam, acted by binding to the U1 snRNP-pre-mRNA complex in a sequence selective manner. Ultimately, this enhanced affinity of U1 snRNP for the 5'ss of exon 7, thus promoting exon 7 inclusion and enhanced of FL-SMN mRNA and FL-SMN protein production (**Fig. 3**).¹⁴ As a result, branaplam became the first molecule known to specifically alter a splicing behaviour at a particular splice site.⁶

Clinical trials

In 2015, in view of the preclinical studies, Novartis launched an open-label, multi-part, first-in-human clinical trial (CT) of branaplam for SMA (NCT02268552) which is currently ongoing though not recruiting. This phase I/2 CT aimed to assess branaplam's safety, toler-

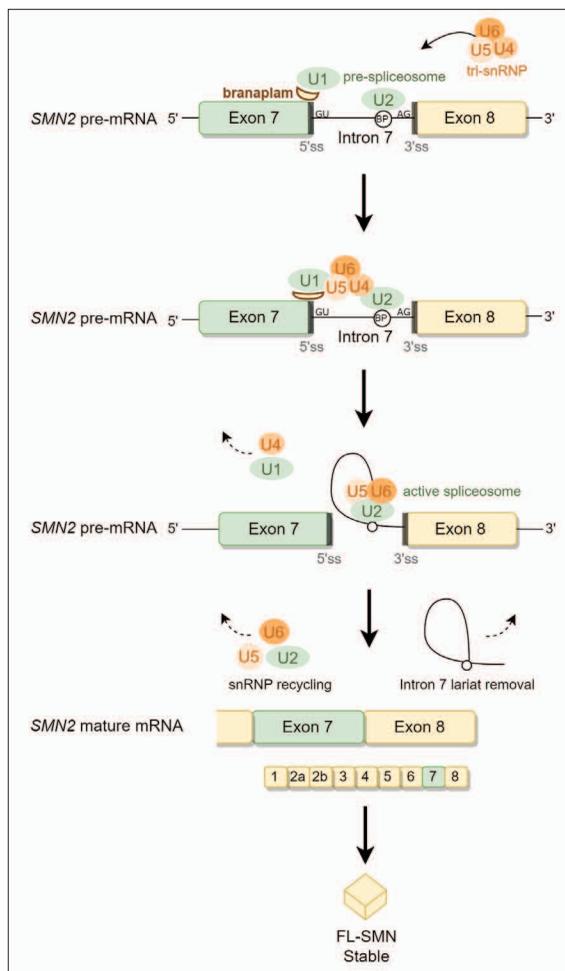


Figure 3. Effect of branaplam in *SMN2* splicing.

BP – branch point adenosine; FL-SMN – full-length SMN; snRNP – small nuclear ribonucleoproteins; ss – splice site; tri-RNP – triple small nuclear ribonucleoprotein.

ability, and early effectiveness as well as its PK and pharmacodynamics (PD). In part I of the CT, the enrolled participants, required to be type I SMA patients younger than 6 months, were administered weekly ascending doses. The purpose was to establish a maximum tolerated dose that would in turn determine the weekly doses (up to three) that would be tested in part 2, in a new set of patients.¹⁵

In 2016, this trial was paused due to safety concerns raised following the results of an animal safety study: animals treated with a daily regimen of branaplam began to show signs of nerve injury as well as damage to the spinal cord, testes, and kidney blood vessels. The CT was later resumed in 2017 ensuring a close monitoring of enrolled patients and adding routine nerve tests as a safety precaution.¹⁶ Interim results revealed most ad-

verse effects to be mild, manageable, and reversible. It was reported a loss of motor function following dose lowering precipitated by the preclinical toxicology findings. Notwithstanding, motor function was restored in some patients after the resumption of the previous dose.¹⁷ Similarly, in 2017, the US Food and Drug Administration (FDA) granted branaplam a fast track designation (FTD) in type I SMA and in 2018 an orphan drug designation (ODD) for the treatment of SMA.^{18,19}

In May 2019, Novartis announced the termination of the enrolment in the phase I/2 CT with a total of 32 patients, 25 having been enrolled in phase 2.²⁰ In December, an update was issued informing that the trial was progressing well, with a total of 29 participants receiving study treatment. Furthermore, Novartis mentioned the planification of a part 3 intended to evaluate long-term safety, tolerability, and effectiveness of extended treatment, meant to include participants from parts 1 and 2 that had received treatment for at least 52 weeks.²¹

In 2021, after an almost decade long investment, the discontinuation of branaplam's clinical development for SMA was announced, citing two main motives. First, the broadening of available approved DMTs for SMA, that is two splicing modulators, the ASO nusinersen by Biogen and the daily administered orally available small molecule risdiplam, by Roche, and its own one-shot gene therapy, onasemnogene abeparvovec. Second, the belief that branaplam would not offer a significantly distinct therapeutic solution for SMA, unlike the company's gene therapy. Onasemnogene abeparvovec is a viral vector-based *SMN1* gene replacement therapy. It received approval from the FDA in 2019 and from the European Medicines Agency in 2020 for the treatment of children under two years old.^{7,22}

Since the decision to terminate branaplam's development in SMA was unrelated to safety or efficacy issues, the continuation of treatment of the enrolled patients was encouraged, until an alternative therapy could be arranged.²² Branaplam's phase I/2 CT is currently anticipated to conclude in 2023.¹⁵ Even though results have not yet been disclosed, in the International Young Adult Virtual Congress held in March 2022 by the Huntington's Disease Youth Organization, a senior clinical development director stated branaplam has been well-tolerated and effective in type I SMA infants, with treatment being carried out for over 6 years in some patients.²³

3.2. Branaplam and Huntington's disease

3.2.1. Huntington's disease physiopathology

HD is caused by the production of mHTT, a mutated form of Huntingtin (HTT) protein derived from an expansion of CAG repeats in exon I of the *HTT* gene. HTT is a ubiquitously expressed 350 kDa protein, present in higher levels in the neurons of the CNS, especially in striatal and corticostriatal neurons. It contains a polyglutamine sequence at the NH2 terminus and multiple HEAT repeats sequences, important for protein-protein interactions, such as the ones implicated in intracellular trafficking.²⁴

HTT has been tied to a multitude of physiological functions. First, it is crucial in embryonic development, namely neurogenesis. For instance, HTT knockout mice die prior to birth, before the development of the CNS. Second, HTT is a well-characterized scaffolding protein, vital in the regulation of several intracellular trafficking processes, as well as signalling pathways. Third, it functions as a transcription regulator of several targets, the most known being the brain-derived neurotrophic factor, a factor which promotes striatal neuron survival. And finally, HTT plays an important role in synaptic connectivity, particularly in the correct formation of excitatory synapses.²⁴

The number of expanded *HTT* CAG repeats in HD is both somatically and meiotically unstable, with a tendency to gradually expand over a lifetime and between generations. The degree of instability varies. For instance, meiotic expansion is more frequently observed in paternal line of inheritance, as spermatogenesis is more unstable compared to oogenesis.²⁵ Somatic expansion also differs between tissues, being particularly noticeable in the neurons of the striatum and cortex, where trinucleotide repeats can become greater than a thousand, whilst being relatively stable in other tissues such as in the cerebellum and blood cells.^{24,26}

The mHTT protein has been linked to several mechanisms of pathogenesis. Characteristically, in HD there is an accumulation of pathogenic N-terminal fragments, derived from the proteolysis of mHTT by caspases or other proteases. Another major pathogenic mechanism in HD is transcription dysregulation. Namely, mHTT has been shown to interact with transcription regulators involved in cell proliferation, cell survival and metabolism. In fact, the increased susceptibility of the striatum could be related to the impaired transcription of the brain-derived

neurotrophic factor, which is reduced in HD. Besides, mHTT motivates alterations in gene expression by deregulating histones, triggering DNA methylation, and influencing gene expression through modifications in miRNA production. Moreover, it impacts synaptic plasticity by impairing the delivery of synaptic and postsynaptic vesicles. Additional mHTT-associated functional defects include axonal transport deficiencies, mitochondrial and neuroglia dysfunction, and impairment of protein degradation systems. Even though peripheral tissues have been less explored than the CNS, other organ dysfunctions are often present in HD patients, such as skeletal muscle wasting and cardiac failure. These are most likely due to the ubiquitous expression of mHTT and reinforce the importance of future systemically acting DMTs.^{24,27}

3.2.2. The rise and halt of branaplam's development for HD

Discovery and exploration

In a study published in March 2022, Novartis described the discovery of branaplam's applicability in HD, as it was able to reduce levels of HTT and mHTT. It was first noticed following the reevaluation of splicing changes in SH-SY5Y human neuroblastoma cells treated with 10nM of branaplam, a dose 5 times higher than the half maximal concentration effect for SMN *in vitro*.²⁸ Notably, there were 94 more pseudoexon splice-in events than in the previous report. Pseudoexons are a type of

sequences present in the pre-mRNA that despite looking like exonic sequences are usually ignored by the splicing machinery. These sequences are sometimes implicated in disease pathogenesis and have partaken in novel therapeutic strategies.²⁹ Still, in this experiment, their splicing appeared to be mostly reversible.²⁸

A second experiment aiming to reassess the reversibility of such events in SH-SY5Y cells, re-demonstrated mostly temporary and reservable pseudoexon splice-in events, except for the events concerning the HTT and the tubulin folding cofactor A genes. In parallel, HTT was one of the genes documented to be downregulated by branaplam. Further *in vitro* analyses of branaplam's actions in SH-SY5Y cells documented a dose-dependent increase in exon 50a inclusion, as well as a dose-dependent decrease of HTT transcripts, up to 30 to 95%, with concomitant reduction of HTT protein of up to 55%. Comparably, there was also pseudoexon 50a inclusion in HD patient cell lines, resulting in a down-regulation of mHTT protein, reaching a maximum reduction of 70%.²⁸

In common, the spliced-in pseudoexons were highly enriched with a nGA motif at their 3'-end and were mainly predicted to introduce frameshifts or PTCs. In HTT specifically, branaplam triggered the splice-in of pseudoexon 50a (a pseudoexon between exons 49 and 50). The inclusion was later confirmed to induce a frameshift with subsequent introduction of several PTCs both in the pseudoexon and downstream exons,

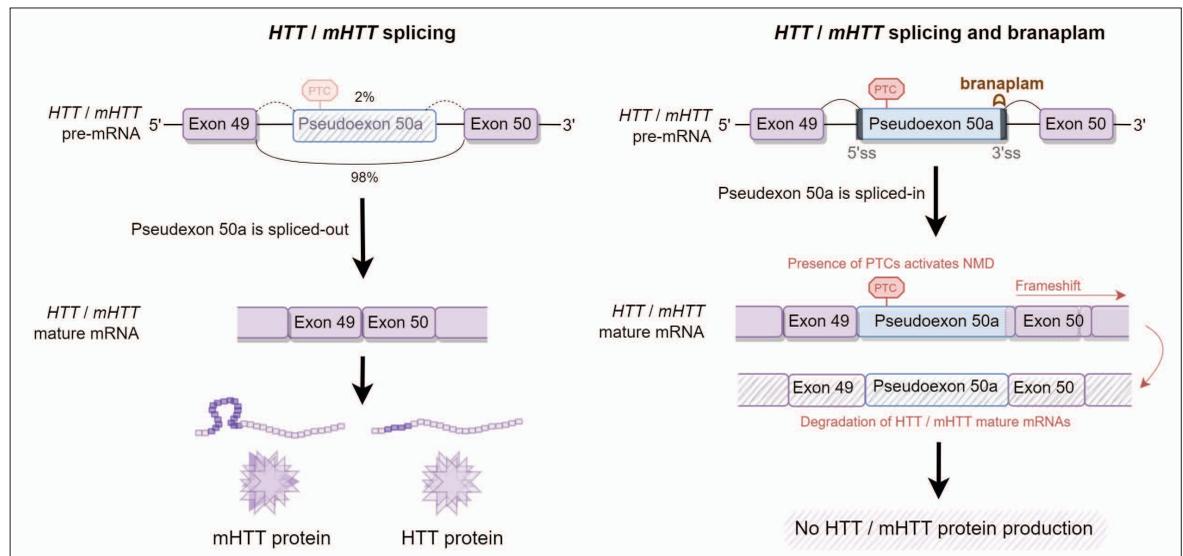


Figure 4. Effect of branaplam in *HTT* and *mHTT* splicing.

HTT – huntingtin gene; *mHTT* – mutated huntingtin gene; NMD – nonsense mediated decay; PTC – premature stop codon; ss – splice site.

ultimately leading to NMD and HTT lowering. Through an RNA sequencing search engine, scientist found pseudoexon 50a inclusion to be a rare splicing event, occurring at a 2% rate (Fig. 4). As it was only noted the existence of a single, very rare, SNP in the exon-intron section of compound sensitive region, which had a low estimated frequency of around 0.0026, branaplam's applicability in the HD population was reinforced.²⁸

Pseudoexon 50a inclusion was also observed in animal models. In BacHD mice, there was pseudoexon 50a inclusion both in central and peripheral tissues, along with a reversible, dose-dependent reduction of mHTT up to 40%-45% in the striatum and cortex. The concentration ratio between the cerebellum and the plasma was 1.5, indicating a good brain distribution. Similarly, in dog and non-human primates branaplam was found to distribute into crucial regions of HD's pathology, such as the caudate and the putamen. Functional rescue was observed following the intermittent treatment of BacHD mice. In fact, branaplam-treated BacHD mice showed a comparable performance to the vehicle-treated wild-type mice in the narrow beam test, a test used in mice to reveal subtle motor deficits in coordination, gait, and balance.²⁸

Further solidifying the potential of branaplam for HD was the confirmation of pseudoexon 50a inclusion and HTT mRNA reduction to about 40% baseline in the blood samples of once-weekly treated Type I SMA infants. Hence transactability, along with tolerability, would be likely in branaplam treated HD patients.²⁸

Clinical trials

Even though the initial report on branaplam's research for HD was only published in the year 2022, Novartis had already announced in October 2020 branaplam's granting of ODD for HD by the FDA.³⁰ Prior to phase 2 CTs, despite having comparable data from branaplam's development in SMA, Novartis performed a phase I placebo-controlled CT with 32 healthy volunteers aiming to evaluate safety, tolerability, PK and PD. Since a single dose of branaplam was able to significantly reduce both HTT and *HTT* mRNA levels for about a week, similar to SMA, a weekly dosing of branaplam for HD was supported.²³

In October 2021, Novartis started a phase 2b, randomized, double blinded, placebo-controlled CT, VIBRANT-HD (NCT05111249), to evaluate branaplam in HD patients.³¹ The main goals were to further evaluate

safety, tolerability, PK and PD of weekly administrations of branaplam in 75 individuals between the ages of 25 and 75 years with greater than 40 CAG repeats and early HD. The trial also aimed to find a safe and well-tolerated dose of branaplam capable of decreasing mHTT in the cerebrospinal fluid enough to provide a therapeutic benefit, a reduction estimated to be between 35 and 50%.²³ The CT is currently active, though not recruiting, and is predicted to complete in February 2025.³¹

In December 2021, Novartis announced branaplam had received a FTD from the FDA for the treatment of HD and that it would be a part of the company's pipeline investigational program.³²

In August 2022, branaplam suffered yet another setback. Novartis announced a temporary dose suspension of VIBRANT-HD following a recommendation from the Data Monitoring Committee which had documented several findings of potential peripheral neuropathy in some of the enrolled participants. Patient monitoring continued until, in December 2022, the promoter announced the formal cessation of the clinical trial,³³ suspending, for the time being, the investigation of branaplam as a therapeutic option for HD.

4. Conclusion and future perspectives

Targeting RNA is a growing therapeutic opportunity for several diseases. Within this new field lies mRNA targeting by splicing modulators, where branaplam is included. Despite its setbacks, evidence encourage the further exploration of branaplam as a DMT for SMA and HD, most likely in a clinical context different from the one studied so far. First, both are devastating neurogenetic diseases with lifelong implications, therefore an orally available, CNS-penetrant small molecule would fit their chronic needs. Second, both diseases have demonstrated systemic dysfunctions, therefore benefiting from systemically acting compounds, as opposed to ASOs, which exclusively target the CNS. Third, despite the recent halt in HD research due to toxicity concerns, there were no major safety concerns on the treatment of type I SMA patients, with some being treated for over 6 years. This, along with the significant lowering of *HTT* mRNA blood levels in chronically treated patients, raises hopes for its long-term transactability and tolerability.³⁴ Lastly, a future combination of branaplam with other compounds, such as risdiplam³⁵ could be advantageous, as it would not only provide multi-system acting

therapies, but also potentially minimize the impact of off-target dose-dependent adverse effects by reducing each of the treatment doses.

Ultimately, branaplam remains a breakthrough in splicing modulation. The future may bring new perspectives for this pharmacological class. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

BG: Design and execution of the study, elaboration of the manuscript.

JAR: Manuscript review and approval.

FP: Design and supervision of the study, manuscript review and final approval.

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

- Costales MG, Childs-Disney JL, Haniff HS, Disney MD. How we think about targeting RNA with small molecules. *J Med Chem.* 2020;63:8880-8900. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01927.
- Arechavala-Gomez V, Khoo B, Aartsma-Rus A. Splicing modulation therapy in the treatment of genetic diseases. *Appl Clin Genet.* 2014;7:245-52. doi:10.2147/TACG.S71506.
- Tang Z, Zhao J, Pearson ZJ, Boskovic ZV, Wang J. RNA-targeting splicing modifiers: drug development and screening assays. *Molecules.* 2021;26:2263. doi:10.3390/molecules26082263.
- Crooke ST, Baker BF, Crooke RM, Liang XH. Antisense technology: an overview and prospectus. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20:427-53. doi:10.1038/s41573-021-00162-z.
- Yu AM, Choi YH, Tu MJ. RNA drugs and RNA targets for small molecules: principles, progress, and challenges. *Pharmacol Rev.* 2020;72:862-98. doi:10.1124/pr.120.019554.
- Schneider-Poetsch T, Chhipi-Shrestha JK, Yoshida M. Splicing modulators: on the way from nature to clinic. *J Antibiot.* 2021;74:603-16. doi:10.1038/s41429-021-00450-1.
- Nicolau S, Waldrop MA, Connolly AM, Mendell JR. Spinal muscular atrophy. *Semin Pediatr Neurol.* 2021;37:100878. doi:10.1016/j.spn.2021.100878.
- Ferguson MW, Kennedy CJ, Palpagama TH, Waldvogel HJ, Faul RLM, Kwakowsky A. Current and possible future therapeutic options for Huntington's disease. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2022;14:11795735221092517. doi:10.1177/11795735221092517.
- Keinath MC, Prior DE, Prior TW. Spinal muscular atrophy: mutations, testing, and clinical relevance. *Appl Clin Genet.* 2021;14:11-25. doi:10.2147/TACG.S239603.
- Chaytow H, Huang YT, Gillingwater TH, Faller KM. The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75:3877-94. doi:10.1007/s00018-018-2849-1.
- Butchbach ME. Copy number variations in the survival motor neuron genes: implications for spinal muscular atrophy and other neurodegenerative diseases. *Front Mol Biosci.* 2016;3:7. doi:10.3389/fmolb.2016.00007.
- Singh NN, O'Leary CA, Eich T, Moss WN, Singh RN. Structural context of a critical exon of spinal muscular atrophy gene. *Front Mol Biosci.* 2022;9:928581. doi:10.3389/fmolb.2022.928581.
- Yeo CJJ, Darras BT. Overturning the paradigm of spinal muscular atrophy as just a motor neuron disease. *Pediatr Neurol.* 2020;109:12-9. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.003.
- Palacino J, Swalley SE, Song C, Cheung AK, Shu L, Zhang X, et al. Corrigendum: SMN2 splice modulators enhance U1-pre-mRNA association and rescue SMA mice. *Nat Chem Biol.* 2015;11:741. doi:10.1038/nchembio0915-741a.
- Novartis Pharmaceuticals. An Open Label Study of LMI070 (Branaplam) in Type 1 Spinal Muscular Atrophy (SMA) [Internet]. 2014 [updated 2022 May 17, cited 2022 Dec 18]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02268552>
- SMA SMA News Today. After 2-Year Hiatus, Novartis Resumes Branaplam Clinical Trial in SMA Type 1 Infants [Internet]. 2017 [cited 2022 Dec 18]. Available from: <https://smanewstoday.com/news/sma-type-1-clinical-trial-of-branaplam-resumes-after-2-year-hiatus-says-novartis/>
- Charnas L, Voltz E, Pfister C, Peters T, Hartmann A, Berghs-Clairmont C, et al. Safety and efficacy findings in the first-in-human trial (FIH) of the oral splice modulator branaplam in type 1 spinal muscular atrophy (SMA): interim results. *Neuromuscular Disorders.* 2017;27:S207-S208. doi: 10.1016/j.nmd.2017.06.411.
- U.S. Food and Drug Administration. Search Orphan Drug Designations and Approvals [Internet]. 2018 [cited 2022 Dec 18]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=620117>
- Jean-Pierre Malkowski. LMI070 (branaplam) in Spinal Muscular Atrophy (SMA) [Internet]. 2017 Sep [cited 2022 Dec 18]. Available from: <https://www.fsma.pl/wp-content/uploads/2017/09/SMA-branaplam-update-Sept-17-v-1.pdf>
- Novartis Pharmaceuticals. External message to SMA patient community: SMA EUROPE [Internet]. 2019 May [cited 2022 Dec 18]. Available from: <https://smauk.org.uk/files/files/Novartis%20Update%20to%20SMA%20Europe%20on%20Branaplam%20trials.pdf>
- Novartis Pharmaceuticals. Community update: Status of ongoing study of branaplam/LMI070 in SMA [Internet]. 2019 Dec [cited 2022 Dec 18]. Available from: <https://smauk.org.uk/files/files/Research/Branaplam%20community%20update.pdf>
- Novartis Pharmaceuticals. Community update: Status of study of branaplam/LMI070 in SMA [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 18]. Available from: <https://smauk.org.uk/files/files/Research/Branaplam%20in%20SMA%20Community%20Update%20July%202021.pdf>
- Fonda Liu. HDYO's International Young Adults Virtual Congress: Novartis Update [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 18]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=14aK8t1B1s&list=PLfha5f75-ixJxkfwkQ784YKR-rXP8M6LP9>
- Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC. Huntington's disease: mechanisms of pathogenesis and therapeutic strategies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7:a024240. doi:10.1101/cshperspect.a024240.
- Khristich AN, Mirkin SM. On the wrong DNA track: Molecular mechanisms of repeat-mediated genome instability. *J Biol Chem.* 2020;295:4134-70. doi:10.1074/jbc.REV119.007678.
- Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:40. doi:10.1186/1750-1172-5-40.
- Tabrizi SJ, Flower MD, Ross CA, Wild EJ. Huntington disease: new insights into molecular pathogenesis and thera-

- peutic opportunities. *Nat Rev Neurol.* 2020;16:529-46. doi:10.1038/s41582-020-0389-4.
28. Keller CG, Shin Y, Monteys AM, Renaud N, Beibel M, Teider N, et al. An orally available, brain penetrant, small molecule lowers huntingtin levels by enhancing pseudoexon inclusion. *Nat Commun.* 2022;13:1150. doi:10.1038/s41467-022-28653-6.
 29. Dhir A, Buratti E. Alternative splicing: role of pseudoexons in human disease and potential therapeutic strategies. *FEBS J.* 2010;277:841-55. doi:10.1111/j.1742-4658.2009.07520.x.
 30. Novartis Pharmaceuticals. Novartis receives US Food and Drug Administration (FDA) Orphan Drug Designation for branaplam (LMI070) in Huntington's disease (HD) [Internet]. 2020 Oct [cited 2022 Dec 18]. Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-us-food-and-drug-administration-fda-orphan-drug-designation-branaplam-lmi070-huntingtons-disease-hd>
 31. Novartis Pharmaceuticals. A Dose Range Finding Study With Open-Label Extension to Evaluate the Safety of Oral LMI070/Branaplam in Early Manifest Huntington's Disease (VIBRANT-HD) [Internet]. 2021 [updated 2022 Sept 6, cited 2022 Dec 18]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05111249>
 32. Novartis Pharmaceuticals. Novartis receives FDA Fast Track designation for branaplam (LMI070) for the treatment of Huntington's Disease [Internet]. 2021 Dec [cited 2022 Dec 18]. Available from: <https://www.novartis.com/news/novartis-receives-fda-fast-track-designation-branaplam-lmi070-treatment-huntingtons-disease>
 33. Novartis Pharmaceuticals. Community update: Status of VIBRANT-HD, the study of branaplam/LMI070 in Huntington's Disease [Internet]. 2022 Dec [cited 2022 Dec 18]. Available from: <https://hdsa.org/wp-content/uploads/2022/12/Novartis-VIBRANT-HD-Community-Letter-FINAL-PDF.pdf>
 34. Krach F, Stemick J, Boerstler T, Weiss A, Lingos I, Reischl S, et al. An alternative splicing modulator decreases mutant HTT and improves the molecular fingerprint in Huntington's disease patient neurons. *Nat Commun.* 2022;13:6797. doi: 10.1038/s41467-022-34419-x.
 35. Ottesen EW, Singh NN, Luo D, Kaas B, Gillette BJ, Seo J, et al. Diverse targets of SMN2-directed splicing-modulating small molecule therapeutics for spinal muscular atrophy. *Nucleic Acids Res.* 2023;gkad259. doi: 10.1093/nar/gkad259

ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA/SYSTEMATIC REVIEW ARTICLE

O Efeito de um Estilo de Vida Saudável na Prevenção e Melhoria de Sintomas em Doentes com Esclerose Múltipla: Uma Revisão Sistemática**The Effect of a Healthy Lifestyle on Preventing and Improving Symptoms in Patients with Multiple Sclerosis: A Systematic Review**

 Carlos Silva ^{1,*},  Francisca Ferreira ^{1,2},  Francisco Santos Coelho ³,  Maria José Sá ⁴,  Joana Guimarães ^{2,5}

1-Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

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

3-USF Valongo, ACES Grande Porto III – Maia/Valongo, Porto, Portugal

4-Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal/FP-I3ID, FP-BHS, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal

5-Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal/Centro de Investigação Farmacológica e Inovação Medicamentosa (MedInUP), Universidade do Porto, Porto, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/230003/2023>

Informações/Informations:

Artigo de Revisão Sistemática, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 2, abril-junho 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Systematic Review Article, published in Sinapse, Volume 23, Number 2, April-June 2023. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Esclerose Múltipla;
Estilo de Vida Saudável;
Qualidade de Vida;
Neurologia;
Medicina Preventiva.

Keywords:

Exercise;
Multiple Sclerosis;
Muscle Strength;
Quality of Life.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Carlos Filipe da Rosa Silva
Alameda Professor Hernâni Monteiro
4200-319, Porto, Portugal
carlos-silva-99@hotmail.com

Recebido / Received: 2023-01-02

Aceite / Accepted: 2023-05-03

Publicado / Published: 2023-07-18

Resumo

Introdução: Os doentes com esclerose múltipla (EM) esperam que os profissionais de saúde lhes forneçam informação sobre estilos de vida saudáveis. O objetivo desta revisão sistemática é avaliar e compilar medidas com evidência científica relacionadas com esses estilos de vida e abordar soluções para as principais barreiras à sua implementação.

Métodos: Pesquisa de artigos nas bases de dados internacionais PubMed® e Scopus®, sujeitos a análise qualitativa, sem restrição de língua ou data de publicação. Estudo realizado com base nas recomendações da *guideline* PRISMA. Dois dos autores realizaram todos os passos de forma independente.

Resultados: Obteve-se um total de 677 artigos, dos quais 21 foram incluídos no estudo após aplicação dos critérios de exclusão. As ferramentas de análise do risco de viés revelaram que a maioria dos artigos tinham um baixo risco de viés.

Discussão: O exercício físico é um tratamento benéfico para a EM. A fadiga associada às perturbações do sono pode ser reduzida com uma abordagem precoce e adequada. As dietas Mediterrânica e pobre em gorduras, que se associam adicionalmente a perda de peso, são úteis no controlo da progressão da doença. Quando aplicável, a cessação tabágica parece ser útil no controlo da progressão da incapacidade causada pela doença.

Conclusão: Esta revisão sistemática reúne várias abordagens não farmacológicas de tratamento dos principais sintomas e sinais associados à EM, constituindo-se uma fonte de suporte válida para médicos e para doentes.

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis (MS) patients expect healthcare professionals to provide them with information on healthy lifestyles. Thus, the purpose of this systematic review is to evaluate and compile measures with scientific evidence related to these lifestyles and to address solutions to the main barriers to their implementation.

Methods: Research of articles in the international databases PubMed® and Scopus®, subject to qualitative analysis, without language or date of publication restrictions. Study based on the recommendations of the PRISMA guideline. Two of the

authors performed all the steps independently.

Results: A total of 677 articles were obtained, of which 21 were included in the study after applying the exclusion criteria. Bias risk analysis tools revealed that most articles had a low risk of bias.

Discussion: Physical exercise is a beneficial treatment in MS. Fatigue associated with sleep disorders can be reduced with an early and appropriate approach. Mediterranean and low-fat diets, which are additionally associated with weight loss, are useful in controlling disease progression. When applicable, smoking cessation appears to be useful in controlling the progression of disability caused by the disease.

Conclusion: This systematic review brings together several non-pharmacological approaches to the treatment of the main symptoms and signs associated with MS, constituting a valid source of support for physicians and patients.

Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crónica desmielinizante de base inflamatória com componente neurodegenerativa associada.¹⁻⁷ Esta desmielinização reduz ou bloqueia a transmissão nervosa, responsável pelos sintomas mais comuns da EM.¹⁻⁷ As manifestações são heterogéneas tendem a agravar com a progressão da doença e têm repercussões nas atividades diárias destes doentes, diminuindo a sua qualidade de vida.¹⁻¹²

A etiologia da EM é ainda desconhecida, mas pensa-se que resulta da combinação de fatores genéticos e ambientais que cursam com alterações da autoimunidade, sendo uma das causas mais comuns de incapacidade não traumática entre os adultos jovens.^{3,4,5,11,13} A sua incidência tem aumentado consideravelmente a nível mundial, afetando cerca de 2,5 milhões de adultos e destes 80% têm algum grau de incapacidade.^{2, 3,6,14} O curso da doença é imprevisível, mas sabe-se que a esperança média de vida dos doentes com EM é 5 a 10 anos inferior comparativamente à população geral.¹⁴

O tratamento ideal da EM engloba medidas farmacológicas e não farmacológicas, tendo em vista melhorar a qualidade de vida dos doentes, sendo muito relevante a identificação de comorbilidades tratáveis que possam contribuir para este agravamento.^{1,2,13} No que concerne à terapêutica não farmacológica, existem várias estratégias complementares modificadoras do prognóstico da doença, podendo ser aplicadas em praticamente todos os estadios de evolução da EM. No entanto, estas ainda são pouco utilizadas, apesar da comprovada custo-efetividade e resultados promissores.^{3,9}

Os benefícios na EM associados ao exercício físico

são amplamente conhecidos: desde a melhoria da função cardiovascular, respiratória e da força muscular, à diminuição da severidade das manifestações físicas e psicológicas e efeito neuroprotetor, conferindo um importante impacto positivo na mobilidade, flexibilidade e equilíbrio, que fazem do exercício uma das formas de tratamento não farmacológico disponíveis mais eficazes para a EM.^{3,4,7-10,15,16} No entanto, estudos mostram que indivíduos com EM são fisicamente menos ativos que indivíduos saudáveis, pelo que os profissionais de saúde devem compreender que têm a oportunidade de promover estas práticas.^{3,4,7-10}

A diminuição da prática de exercício físico nos doentes com EM associa-se ao receio de exacerbação dos sintomas.^{4,7,9} De facto, cerca de 60%-80% dos doentes com EM têm intolerância ao calor, relacionada com uma disautonomia relativa que leva à exacerbação transitória das manifestações clínicas.^{4,9} No entanto, este fenómeno não deve ser visto como uma contraindicação, visto que vários estudos demonstraram que o exercício regular não aumenta significativamente a temperatura corporal e, mesmo ocorrendo este aumento, este é transitório e facilmente revertido.^{3,4}

Existem também outras barreiras que limitam os doentes no acesso e prática destas medidas: sintomas, receio de quedas e depressão, que limitam a quantidade de exercício realizável por sessão, falta de tempo e dificuldades económicas e, ainda, falta de suporte e aconselhamento adequado em relação aos tipos e quantidade de exercício apropriados.^{7,9,14} Estas barreiras estão associadas à elevada proporção de doentes com EM que apresentam excesso de peso e, conseqüentemente,

ao surgimento de outras comorbilidades.^{13,17} De facto, sabe-se que o índice de massa corporal (IMC) basal é um importante preditor da progressão da incapacidade no doente com EM.^{13,17} A probabilidade de aumentar o grau de incapacidade em uma unidade na escala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) é 8 vezes superior em doentes obesos *versus* doentes com IMC normal.^{13,18} Torna-se, assim, importante combater esta tendência, controlando o IMC e, para tal, existem várias estratégias que se mostram efetivas, com destaque para a atividade física regular.¹³ O exercício físico é também uma importante forma de tratamento para as perturbações do sono, visto que tem efeitos positivos na qualidade e latência deste.¹⁸

Importa ainda realçar que diferentes modalidades de exercício físico têm diferentes impactos nos sintomas e na qualidade de vida dos doentes com EM.⁸

Em termos nutricionais, os estudos observacionais sobre a Dieta Mediterrânica na EM indicam que parece haver uma redução significativa da atividade e progressão da doença, no entanto, apesar do interesse demonstrado por estes doentes em intervenções dietéticas ajustadas, a pouca informação existente leva a que os profissionais de saúde tenham dificuldade em fazer aconselhamento neste aspeto.¹⁷ De facto, estudos comprovam que esta dieta é um elemento fundamental no tratamento de várias doenças, incluindo as neurodegenerativas e inflamatórias crónicas, como é o caso da EM.⁵ Esta é composta por uma variedade de alimentos antioxidantes, fibras e gorduras insaturadas, sendo conhecida pelos seus efeitos anti-inflamatórios. Privilegia o consumo de frutas, legumes, vegetais, cereais integrais, frutos secos, peixe e azeite, e desencoraja o consumo de cereais refinados, carne vermelha, fritos, alimentos processados e açucarados e o excesso de sal.^{5,19}

As perturbações do sono são manifestações clínicas comuns entre os doentes com EM e contribuem para a cronicidade da doença, sendo a sua correta abordagem essencial para um controlo sintomático adequado.^{2,18,20} Tipicamente, os doentes com estas perturbações queixam-se de insónia inicial, despertares noturnos, sensação de sono não reparador e sonolência diurna.²⁰

O tabagismo é um fator de risco conhecido e modificável na EM, tendo sido demonstrado que os fumadores têm uma progressão mais rápida e mais complicada da doença até à morte e alteração da eficácia dos tratamentos farmacológicos em comparação com os não

fumadores.^{11,12,21} Assim, como os fumadores têm doença mais severa e risco aumentado de incapacidades, a cessação tabágica revela-se uma estratégia terapêutica benéfica.^{11,21}

Segundo a evidência científica, os doentes com EM esperam, da parte dos profissionais de saúde, uma promoção e informação sobre estilos de vida saudáveis e seguros, minimizando o agravamento da sua doença.^{9,10,16} No entanto, vários estudos referem que os doentes não recebem uma orientação adequada às suas necessidades.¹⁰ Existe falta de suporte científico e aconselhamento concreto no que diz respeito aos tipos e quantidade de exercício,¹⁴ ao tipo de dieta apropriada,¹⁹ a medidas de higiene do sono² e a uma correta abordagem dos hábitos tabágicos.¹¹ Os profissionais de saúde devem estar preparados para informar os doentes, investigando e desenvolvendo materiais credíveis, interativos, atualizados e claros sobre as várias estratégias disponíveis na abordagem da EM.^{10,16}

Assim, de forma a informar e aconselhar os doentes adultos com EM e, secundariamente, os profissionais de saúde que com eles lidam, o objetivo principal desta revisão sistemática é, com base na evidência, avaliar e compilar medidas de hábitos e estilos de vida saudáveis, comparando-as entre si e com a sua não implementação no que concerne, primariamente, à melhoria dos sintomas de EM e prevenção da progressão da doença. Secundariamente, com este estudo, pretendem-se desenhar algumas soluções, como tabelas-resumo e materiais informativos, disponíveis quer para os doentes quer para os profissionais de saúde, para as principais barreiras apontadas pelos doentes à adoção destas medidas.

Métodos

Na elaboração desta revisão sistemática seguiram-se os princípios e checklist da guideline PRISMA (*The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) 2009,²² sendo que dois dos autores realizaram todos os passos de forma independente para diminuir a probabilidade de ocorrência de vieses.

Para serem elegíveis para o estudo, os artigos encontrados deveriam cumprir os seguintes critérios:

- 1) Serem alusivos à população adulta (indivíduos com 18 ou mais anos de idade) diagnosticados com EM;
- 2) Incluírem intervenções de estilo de vida saudável (exercício físico, medidas dietéticas, medidas de higiene de sono, cessação tabágica, controlo e/ou

- perda de peso e cessação do consumo de álcool);
- 3) Compararem os resultados dessas intervenções entre si e com a sua não implementação;
 - 4) Terem como *outcome* primário a melhoria dos sintomas de EM e/ou a prevenção da sua progressão
 - e como *outcome* secundário a proposta de soluções para ultrapassar possíveis barreiras à implementação dessas intervenções;
 - 5) Terem um dos desenhos de estudo especificados na **Tabela 1**;

Tabela 1. Desenhos de estudo e *outcomes* dos artigos selecionados

Autor	Ano	Referência	Desenho de Estudo						Intervenções aplicadas para o estudo do <i>outcome</i> primário					Outcome secundário	
			RCT*	SR + MA†	Coorte	Revisão	Qualitativo	Transversal	Exercício físico	Dieta	Tabagismo	Sono	Controlo do peso	Soluções para as barreiras	
Huisinga	2011	[8]	x							x					
Yadav	2016	[17]	x								x				
Razeghi-Jahromi	2020	[5]	x								x				
Katz Sand	2019	[19]	x								x				
Al-Sharman	2019	[18]	x							x			x		
Abasiyanik	2020	[1]	x							x					
Shohani	2020	[6]		x						x					
Tanasescu	2018	[21]			x							x			
Halabchi	2017	[4]				x				x					
Siengsukon	2020	[20]				x							x		
Kalb	2020	[9]				x				x					x
Döring	2012	[3]				x				x					
Giesser	2015	[15]				x				x					
Vollmer	2012	[7]				x				x					x
Braley	2017	[2]				x							x		
Marck	2020	[11]				x						x			x
Moffat	2019	[14]				x				x					x
Mokhtarzade	2019	[13]				x				x				x	
Learmonth	2017	[10]						x		x					x
Learmonth	2017	[16]						x		x					x
Ramanujam	2015	[12]							x			x			

*Ensaio controlado e aleatorizado †Revisão sistemática com meta-análise

Na pesquisa, foram considerados artigos publicados em qualquer língua e sem restrição temporal de publicação. Artigos de língua não portuguesa ou inglesa, foram abordados com recurso a ferramentas oficiais de tradução.

Excluíram-se artigos do tipo relato de caso e série de casos e/ou alusivos à população pediátrica (idade inferior a 18 anos) com EM.

No dia 19 de setembro de 2021 pesquisaram-se artigos em duas bases de dados generalistas, a PubMed® pelas 13h32 e a Scopus® pelas 18h08.

Na base de dados PubMed® utilizou-se a seguinte query: ((“Multiple Sclerosis”[Mesh]) AND (“Exercise”[Mesh]

OR “Sleep”[Mesh] OR “Diet”[Mesh] OR “Smoking”[Mesh] OR “Overweight”[Mesh] OR “Obesity”[Mesh] OR “Alcohol Drinking”[Mesh] OR “Alcoholism”[Mesh]) e associadamente os seguintes filtros de pesquisa: “Full text, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, Adult: 19+ years, Young Adult: 19-24 years, Adult: 19-44 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Middle Aged: 45-64 years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years”.

Já na base de dados Scopus® utilizou-se a query: (TITLE ({multiple sclerosis}) AND TITLE (exercise) OR TITLE (sleep) OR TITLE (diet) OR TITLE (smoking) OR

TITLE (overweight) OR TITLE (obesity) OR TITLE ({alcohol drinking}) OR TITLE (alcoholism)) AND (LIMIT-TO (OA , “all”)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , “ar”) OR LIMIT-TO (DOCTYPE , “re”)) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , “MEDI”) OR LIMIT-TO (SUBJAREA , “NEUR”)).

Dos artigos obtidos após pesquisa, excluíram-se os duplicados com recurso ao *software* EndNote20, sendo os restantes submetidos à fase de rastreio, com seleção/exclusão por título e *abstract* realizada por dois dos autores, de forma independente, de acordo com a sua adequação aos critérios de inclusão e exclusão selecionados para este estudo. Posteriormente, os artigos selecionados com base na leitura integral dos *full texts* formam submetidos a análise qualitativa, tendo previamente sido definidos os critérios desta análise: credibilidade, aplicabilidade, consistência e neutralidade da evidência.

Desenvolveu-se um documento de extração de dados e, após o seu refinamento, um dos autores fez a ex-

tração dos dados de todos os artigos incluídos na revisão e um segundo autor confirmou e reviu todo o procedimento, atuando de forma independente do primeiro.

Obtiveram-se dados acerca dos:

- Artigos: autores, ano, local e fonte de publicação
- População incluída: características da amostra, definição e critérios usados para EM
- Caracterização dos participantes dos estudos incluídos: idade, sexo, comorbilidades, diagnóstico de EM e presença/ausência de medidas de estilo de vida saudável
- Intervenções efetuadas: tipo (exercício físico, dieta, higiene do sono, cessação tabágica e controlo do peso corporal), duração, quantidade e efeitos. De referir que neste estudo foram avaliadas as seguintes modalidades de exercício físico: *yoga*, pilates, *elítica*, exercício aeróbico, exercício de resistência e combinados.

O risco de vieses dos artigos incluídos neste estudo foi avaliado recorrendo a várias ferramentas, escolhidas

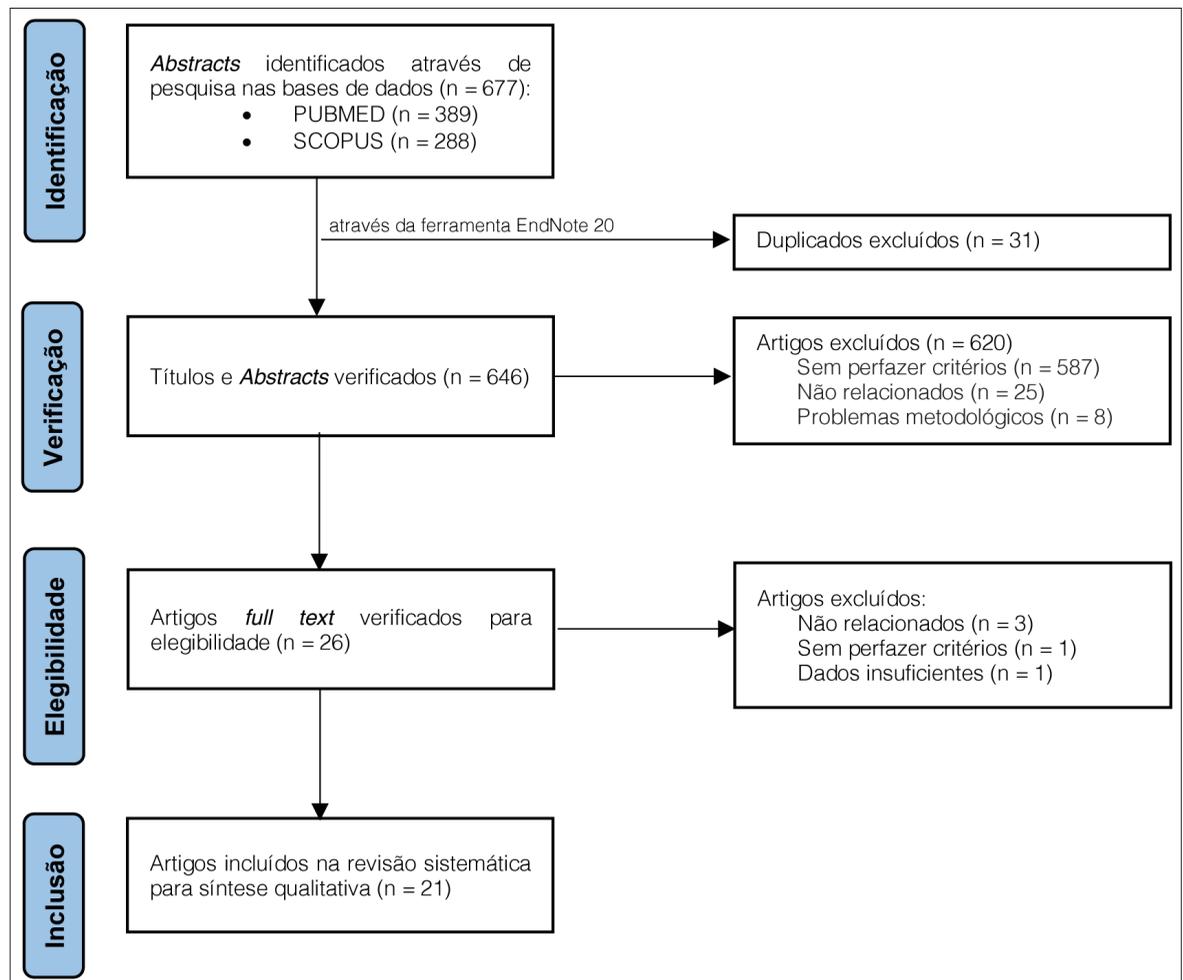


Figura 1. Fluxograma dos artigos selecionados

de acordo com o desenho de cada estudo^{23,24,25}, sendo avaliados segundo o seu risco por domínio e risco global.

Resultados

Nesta revisão sistemática obtiveram-se 389 artigos da PubMed® e 288 artigos da Scopus®, perfazendo um total de 677 artigos (**Fig. 1**). Após remoção dos duplicados (n=31) e exclusão por título e *abstract* (n=646), restaram 26 artigos, que foram analisados na íntegra. Destes, 5 foram eliminados por abordarem temáticas não relacionadas (n=3), não preencherem os critérios de inclusão (n=1) ou não terem dados suficientes (n=1), obtendo-se um número final de 21 artigos.

Dos 21 estudos selecionados para análise, 13 abordavam o *outcome* primário “exercício físico” e, destes, 5 debruçavam-se sobre o *outcome* secundário “soluções para as barreiras à adoção de estilos de vida saudável”; 3 falavam sobre a “dieta”, 3 sobre o “tabagismo” e, destes, 1 discutia também as “soluções” anteriormente re-

feridas; 3 artigos falavam da “higiene do sono” e 1 sobre o “controlo de peso”. Nos artigos incluídos não foram encontrados dados relacionados com a “cessação do consumo de álcool” nos doentes com EM. Os desenhos de estudo e *outcomes* avaliados por cada artigo constam da **Tabela 1**.

Após a avaliação do risco de vieses dos estudos incluídos nesta revisão, utilizando as ferramentas validadas para tal, destaca-se que: dentro dos ensaios controlados e aleatorizados (RoB 2.0²³), 5 estudos são de baixo risco e 1 apresenta algumas preocupações, segundo os domínios avaliados; dentro dos estudos não-aleatorizados (ROBINS-I²⁴), o estudo de coorte apresenta um risco intermédio; dentro das revisões sistemáticas (NIH²⁵), a incluída tem uma boa avaliação global. Para os restantes 13 artigos não foram encontradas ferramentas apropriadas para a sua avaliação. Um resumo destes resultados pode ser observado na **Tabela 2**.

Tabela 2. Avaliação do risco de viés dos artigos selecionados

Estudo	Ferramenta	Domínios								Avaliação Global
		1	2	3	4	5				
Huisinga, 2011 ⁷	RoB 2.0	A‡	P§	B	B	B				B
Yadav, 2016 ²¹		B	B	B	B	P				B
Razeghi-Jahromi, 2020 ¹⁶		B	B	B	P	B				B
Katz Sand, 2019 ⁹		B	B	B	B	B				B
Al-Sharman, 2019 ²		B	B	B	B	B				B
Abasivanik, 2020 ¹		B	P	B	P	P				P
Estudo	Ferramenta	Domínios								Avaliação Global
		1	2	3	4	5	6	7		
Tanasescu, 2018 ¹⁹	ROBINS-I	I¶	A	B	B	B	I	B	I	
Estudo	Ferramenta	Domínios								Avaliação Global
		1	2	3	4	5	6	7	8	
Shohani, 2020 ¹⁷	NIH	S**	S	S	S	S	S	S	S	G††

‡ Alto risco; § Algumas preocupações; || Baixo risco; ¶ Intermédio risco; ** Preenche os critérios (Sim); †† Boa

Um quadro-resumo das principais intervenções não farmacológicas e seus principais efeitos e evidências associadas pode ser encontrado na **Tabela 6**.

Discussão

Exercício Físico

Segundo recomendações do Consortium of Multiple Sclerosis Centers, o exercício físico deve ser considerado como parte integrante do tratamento da EM uma vez que, tal como descrito de seguida, apresenta inúmeras vantagens na melhoria dos sintomas, não cursando com efeitos adversos. O objetivo principal deste tipo de intervenção não farmacológica é a minimização do sedentarismo.⁷

Um quadro-resumo das principais intervenções não farmacológicas e seus principais efeitos e evidências associadas pode ser encontrado na **Tabela 6**.

Yoga e Pilates

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos controlados e aleatorizados revelou uma redução significativa da fadiga, quando comparados grupos de doentes com EM praticantes de *yoga* com grupos-controlo sob tratamen-

Tabela 6. Quadro-resumo das principais intervenções não farmacológicas na Esclerose Múltipla

Medida de Estilo de Vida Saudável	Intervenções e Efeitos	Principais Evidências
Exercício Físico	Yoga: redução significativa da fadiga ($p=0.004$), efeitos positivos no humor e redução dos custos e do tempo de internamento em cuidados de saúde ⁶ , sem efeitos adversos ⁷	[6] Shohani: n=693 [7] Vollmer
	Pilates: melhora significativamente o equilíbrio ($p=0.028$), a marcha ($p=0.001$) e as funções cognitivas ($p=0.001-0.007$) e respiratória ($p=0.037-0.008$), diminuindo o risco de quedas ^{4,9}	1] Abasiyanik: n=42 [4] Halabchi [9] Kalb
	Elítica: melhoria significativa da fadiga ($p<0.001$) ⁸ e da marcha ⁴	[4] Halabchi [8] Huisinga: n=26
	Aeróbico: redução da fadiga, melhoria das funções cardiovascular, respiratória, cognitiva, humor, ^{3,4,9} e qualidade do sono ($p<0.05$) ¹⁸ Resistência: melhoria da marcha, movimento global e fadiga ^{3,4,9}	[18] Al-Sharman: n=40 [3] Döring [4] Halabchi [9] Kalb
	Combinado e desportos coletivos: melhoria da saúde cardiovascular, redução da fadiga e disfunção cognitiva Aquático: melhoria da postura, flexibilidade, coordenação motora e tônus muscular	[3] Döring [15] Giesser [4] Halabchi [7] Vollmer
Higiene do Sono ^{2,20}	- Estimular ritmo circadiano e aumentar a capacidade de sono - Evitar atividades estimulantes antes da hora de dormir - Alterar hábitos de consumo - Evitar tomar medicação não prescrita para auxiliar o sono	[2] Braley [20] Siengsukon
Controlo do Peso ¹³	- Advém da combinação da prática de exercício físico regular e adaptado com uma dieta equilibrada e adequada às necessidades individuais; - A probabilidade de aumentar o grau de incapacidade em 1 unidade na escala EDSS é 8 vezes superior em doentes obesos vs doentes com IMC normal; - Sabe-se que o Índice de Massa Corporal basal é um importante preditor da progressão da incapacidade no doente com EM, sendo muito importante o controlo do peso, mantendo o IMC idealmente entre os valores de 18,5-24,99 kg/m ² .	13] Mokhtazade
Dieta	- Aquisição de uma Dieta Mediterrânica ^{5,19} : - consumo de frutas, legumes, vegetais, cereais integrais, frutos secos, peixe e azeite, entre outros e evicção do consumo de cereais refinados, carne vermelha, fritos, alimentos processados e açucarados e excesso de sal; - diminuição significativa da fadiga ($p<0.001$), redução do IMC ($p=0.02$), melhoria do declínio cognitivo ($p<0.05$), melhoria do impacto negativo dos sintomas na qualidade de vida ($p=0.023$) e melhoria da escala EDSS ($p=0.01$). - A dieta pobre em gorduras e com exclusão do glúten e produtos de origem animal ¹⁷ são úteis na prevenção e controlo da progressão da EM, reduzindo significativamente a fadiga ($p=0.001$), o peso ($p<0.01$) e o IMC ($p<0.001$).	[19] Katz Sand: n=36 [5] Razeghi-Jahromi: n=80 [17] Yadav: n=61
Tabagismo	- Cessação tabágica o mais precoce possível ^{11,12,21} ; - Sabe-se que esta medida é tempo-dependente: quanto mais cedo o doente cessar o consumo, maior será a magnitude da redução do risco de progressão da doença ^{12,21} ; - Por cada ano de cessação tabágica, existe uma redução absoluta do risco de 0,96 e 0,97 de atingir os valores 4.0 e 6.0 na escala EDSS, respetivamente ($p<0.001$) ²¹ ; - Redução de 30% de risco por 10 anos de cessação tabágica ($p<0.001$) ¹¹ ; - Associar terapias comportamentais ou de substituição nicotínica, mantendo sempre um seguimento regular.	[11] Marck [12] Ramanujam: n=2358 [21] Tanasescu: n=680

to com outras modalidades de exercício. A mesma revisão demonstrou também efeitos positivos no humor, reduzindo os custos e o tempo de internamento em cuidados de saúde.⁶ Adicionalmente, um outro estudo concluiu que o *yoga* não apresenta efeitos adversos em doentes com EM.⁷

Quanto ao pilates, os artigos encontrados indicam que este melhora significativamente o equilíbrio, a mar-

cha e as funções cognitivas e respiratórias, diminuindo o risco de quedas.^{1,4,6,9}

Elítica

O treino de elítica, num ensaio controlado e aleatorizado, demonstrou a grande vantagem de poder ser adaptado a indivíduos com diferentes graus de severidade da EM, de resistência física e de capacidade de

movimento, associando-se a melhoria da fadiga e da marcha.^{4,8}

Exercício Aeróbico, de Resistência e Combinado

O exercício aeróbico faz-se contra uma carga baixa e utiliza vários grupos musculares, sendo eficaz na redução da fadiga e na melhoria das funções cardiovascular, respiratória, cognitiva e do humor.^{3,4,9} Adicionalmente, outros estudos revelaram também uma melhoria da qualidade do sono em doentes com EM que adotam esta prática.^{3,18} Quanto aos exercícios de resistência, efetuados contra uma carga mais elevada, estes aumentam a força muscular e atrasam a perda de massa óssea, resultando numa melhoria da marcha, do movimento global e da fadiga. Ambos os tipos de exercício são seguros e bem tolerados.^{3,4,9}

Já os exercícios combinados (aeróbico-resistência-equilíbrio), os aquáticos e os desportos coletivos parecem estar associados a uma melhoria da saúde cardiovascular, promovendo um peso adequado e reduzindo sintomas importantes, como são a fadiga e a disfunção cognitiva. Particularmente em relação aos exercícios aquáticos, os estudos demonstram que estes são úteis sobretudo se o risco de queda for elevado, uma vez que melhoram a postura, a flexibilidade, a coordenação motora e o tónus muscular.^{3,4,7,15}

Prescrição de Exercício Físico Adaptado

A prescrição de exercício físico deve acontecer de forma rotineira e como primeira linha de intervenção, passando a ser vista quase como uma prescrição crónica, sempre devidamente individualizada e adaptada.⁷ Para tal, deve ser colhida uma anamnese detalhada, com avaliação funcional da capacidade de cada doente, usando questionários validados para o efeito.^{3,4,7,10,14,16} Deve seguir-se um exame físico pormenorizado, com particular atenção aos segmentos corporais que possam dificultar/impedir a prática do exercício, bem como a patologia médica, nomeadamente cardíaca ou respiratória, que possa contraindicar esta prática.^{4,7,10,14,16}

Aquando da recomendação de exercício físico em doentes com EM pode ser usado um modelo em pirâmide com três patamares.^{3,4} Na base do modelo estão os exercícios de amplitudes de movimentos passivos, adequados a doentes com grau de incapacidade moderado a severo. Devem ser realizados, no mínimo, uma vez por dia, de forma a minimizar o risco de contraturas

musculares. O patamar seguinte diz respeito aos exercícios de amplitudes de movimentos ativos, que estão indicados para doentes com menor grau de incapacidade. São exercícios, de resistência progressiva, focados na flexibilidade e no fortalecimento muscular, de forma a permitir o normal desenvolvimento das funções essenciais do dia-a-dia. No topo da pirâmide existem os exercícios integrados, que implicam movimentos mais complexos e multissegmentares, de que são exemplo os aquáticos e os combinados.^{3,4}

Outra forma de abordagem para a prescrição de exercício físico é considerar as necessidades específicas e o curso clínico de cada doente consoante a sua pontuação na escala EDSS.⁹ Ainda assim, estas recomendações devem sempre ser individualizadas, uma vez que os doentes diferem entre si, mesmo que pontuem igualmente na referida escala.⁹ Neste sentido, o doente deve ser ativamente envolvido na elaboração do seu plano de exercício terapêutico, integrando-se, assim, as suas capacidades no momento, bem como as suas preferências.⁹

Existe, portanto, uma série de recomendações gerais que podem e devem ser adotadas na prescrição e prática de exercício físico no âmbito da EM. Todos esses aspetos estão sintetizados nas **Tabelas 3 e 4**.

Abordagem das Barreiras à Prática de Exercício Físico

Existem diversas possíveis barreiras à prática de exercício físico que dificultam ou impedem os doentes de aderir a esta medida de tratamento.^{7,9,14} Neste sentido, os profissionais de saúde devem ser encorajados a questionar os hábitos de exercício dos doentes e a oferecer informação robusta e adaptada acerca das opções disponíveis, dos benefícios e dos objetivos esperados da sua implementação. É importante também que estes profissionais sejam capazes de sugerir estratégias para superar essas barreiras, promovendo um aumento da adesão a médio/longo prazo e contribuindo para tornar essa prática uma experiência positiva, confortável, rotineira e benéfica.^{3,4,7,9,14,16} As principais barreiras encontradas, assim como uma proposta de abordagem às mesmas com base na evidência disponível, encontram-se sumariadas na **Tabela 3**.

A evidência científica mostra que essas recomendações adaptadas aos problemas específicos encontrados durante a entrevista clínica, para além de devidamente explicadas, devem ser oferecidas ao doente em suporte físico.^{4,7,10,14,16}

Tabela 3. Recomendações Gerais e Abordagem das Barreiras para a prática de exercício físico^{4-6,8}

Recomendações Gerais para a Prática de Exercício Físico
<p>a) Antes de iniciarem um programa de exercício físico individualizado, os doentes com EM devem ser avaliados neurológica e funcionalmente, de forma que sejam devidamente identificadas as suas capacidades e limitações;</p> <p>b) Idealmente, os treinos físicos dos doentes com EM devem ser supervisionados por técnicos experientes, de forma a garantir a correta execução dos exercícios e a evitar lesões;</p> <p>c) O exercício físico em doentes com EM deve ser iniciado de forma gradual, no sentido de minimizar o risco de lesões e maximizar a satisfação desta atividade;</p> <p>d) Exercitar, pelo menos, 150 minutos por semana;</p> <p>e) Realizar as sessões de treino físico, preferencialmente, ao início do dia, sem nunca levar o doente à exaustão;</p> <p>f) Agendar os treinos de exercício de resistência em dias diferentes dos aeróbicos;</p> <p>g) Realizar alongamentos dos vários grupos musculares, antes e após a prática de exercício físico, com duração de 30-60 segundos em cada um dos músculos trabalhados;</p> <p>h) Doentes com sensibilidade aumentada ao calor devem otimizar a hidratação e adotar estratégias de arrefecimento, como evitar sessões de treino em dias quentes ou com maior fadiga, optar por instalações que se encontrem a 20-22°C (com ar condicionado ou ventoinhas) ou por exercícios aquáticos à temperatura de 27-29°C. Devem também apostar nos alongamentos, no uso de bolsas/sacos de frio e roupa apropriada e/ou num duche de água morna 20-30 minutos antes e depois do exercício;</p> <p>i) Doentes com instabilidade postural acentuada (e que, por isso, apresentam maior risco de queda), podem realizar exercícios na posição sentada, como o cycling, ou usar máquinas de pesos ou bandas de resistência, evitando os exercícios que utilizam pesos livres;</p> <p>j) Para combater os défices cognitivos, devem providenciar-se aos doentes instruções escritas e verbais frequentes, diagramas e/ou ilustrações;</p> <p>k) Se queixas de incontinência urinária, assegurar a correta hidratação dos doentes e programar os espaços de treino junto a casas de banho;</p> <p>l) Doentes com fraqueza ou parésia preponderante dos membros inferiores podem concentrar-se em exercícios da extremidade superior do corpo, exercícios de movimentos passivos proximais à região afetada ou exercícios aquáticos, devido ao baixo impacto gravitacional destes;</p> <p>m) Se dificuldades de coordenação considerar o uso de máquinas ergométricas que permitem movimentos sincronizados quer dos membros superiores quer dos membros inferiores, usando <i>straps</i> nas mãos e nos pés para evitar ou reduzir a espasticidade.</p>
Abordagem das Barreiras à Prática de Exercício Físico
<p>1) Ambiente físico: os espaços para a prática de exercício físico devem ser confortáveis (dimensão, piso, temperatura), estar adaptados a pessoas com incapacidade (inclusive em termos de acessibilidade), e, quando adequado, apresentar instruções visuais e claras sobre como realizar os exercícios;</p> <p>2) Ambiente social: os doentes com EM devem ter o apoio de treinadores (idealmente especializados na doença), de diferentes profissionais de saúde, da família, comunidade, e amigos e, se possível, praticar exercício em grupo com outros doentes, de forma a aumentar a adesão a longo prazo por meio do fomento de interação social;</p> <p>3) Plano individualizado: o estabelecimento de objetivos específicos durante a prática de exercício físico revela-se essencial para a manutenção da motivação do doente com EM. Devem incluir-se objetivos quanto ao tipo, frequência, duração, intensidade e momento ideal para a sua prática e implementação, ensinando aos doentes formas de monitorização do seu progresso. Deve ser promovida a avaliação e discussão desse progresso a cada 3 meses, usando ferramentas de estímulo à manutenção da prática, incluindo auto-recompensas pelo atingimento de determinado objetivo;</p> <p>4) Estado de saúde: os treinos devem ser adaptados às capacidades, habilidades e preferências de cada um, com pausas frequentes e medidas ajustadas para alívio da fadiga e do aumento da temperatura corporal, sendo que as comorbilidades que impedem a prática ativa de exercício devem ser devidamente abordadas e tidas em conta;</p> <p>5) Estado cognitivo e comportamental: estimular a sensação de conquista, independência, adaptação, aceitação e segurança na prática de exercício, promovendo a adesão. A prática complementar de técnicas de <i>mindfulness</i> e relaxamento pode ter vantagens neste aspeto;</p> <p>6) Custos: se necessário, procurar organizações que apoiem doentes com EM, quer em termos de equipamentos, quer em termos de programas de exercício a custo mais reduzido ou mesmo gratuitos;</p> <p>7) Tempo: priorização do exercício físico como parte integrante da rotina, definindo um horário específico para treinar, conseguindo assim uma melhor gestão do tempo.</p>

Tabela 4. Recomendações específicas de exercício físico, de acordo com a Escala EDSS^{3,4,7,9, 5}

EDSS	Recomendações de exercício físico
EDSS 0-2.5	<ul style="list-style-type: none"> • Caminhadas de: 7500 passos por dia com aumentos de 800 passos ou 15% dos passos por dia; <i>jardinagem</i>; <i>ciclismo</i>; <i>hiking com bastões</i>; desportos coletivos ou individuais (devidamente adaptados); <i>dança</i> – 150 minutos por semana OU 30 minutos por dia, 5 dias por semana. • Aeróbico: treino dos membros superiores, inferiores ou combinado na bicicleta ergométrica; marcha ou corrida na passadeira ou no solo; máquina de remo; <i>stepping</i>; atividades aquáticas; 10-30 minutos, 2-3 vezes por semana, intensidade moderada (40-60% da frequência cardíaca máxima). • Aeróbico avançado: corrida, ciclismo ou <i>pole walking</i>; até 40 minutos, 5 vezes por semana, a 80% da frequência cardíaca máxima. OU HIIT (<i>high-intensity interval training</i>): 1 vez por semana, com 5 intervalos de exercício de 30-90 segundos a 90-100% da frequência cardíaca máxima, com intervalos de descanso equivalentes. • Resistência: máquinas de pesos, pesos livres ou peso corporal, bandas de resistência (movimentos multissegmentares e funcionais); 2-3 vezes por semana, 5-10 exercícios, 1-3 séries de cada exercício, 8-15 repetições. • Flexibilidade: <i>yoga</i> e alongamentos; diariamente, 2-3 séries de cada alongamento, manter cada por 30-60 segundos por músculo trabalhado. • Neuromotor: pilates, <i>dança</i>, <i>yoga</i>, <i>tai chi</i>, hipoterapia; 20-60 minutos, 3-6 vezes por semana para prevenção de quedas e promoção da estabilidade postural, coordenação e agilidade.
EDSS 3.0-4.5	<p>Até 150 minutos por semana OU 30 minutos por dia, 4-5 dias por semana, se tolerado e permitindo intervalos para descanso, conforme necessário: <i>caminhadas</i>: adaptar o número de passos por dia, bem como os incrementos de passos, à capacidade do doente (adaptar se presença de auxiliares de marcha); <i>jardinagem</i>; <i>cycling</i>; <i>desportos coletivos ou individuais</i> (devidamente adaptados); <i>dança</i></p> <p>Até 30 minutos por dia, 2-3 vezes por semana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aeróbico: treino dos membros superiores, inferiores ou combinado na bicicleta ergométrica; marcha na passadeira ou no solo; <i>stepping</i>; atividades aquáticas. • Resistência: máquinas de pesos, pesos livres ou peso corporal, bandas de resistência; 5-8 exercícios, 1-3 séries de cada exercício, 8-12 repetições. • Flexibilidade e Neuromotor: igual ao recomendado para doentes com EDSS 0-2.5.
EDSS 5.0-6.5	<p>Até 150 minutos por semana, se tolerado: <i>marcha no solo ou propulsão autónoma e manual da cadeira de rodas</i>; <i>cycling com bicicleta elétrica</i>; <i>natação e hidroterapia</i>; <i>desportos coletivos ou individuais de qualquer tipo</i>, devidamente adaptados; <i>dança</i>, <i>yoga</i> ou <i>boxing na posição sentada</i> OU <i>deslocamento ativo de pesos</i>.</p> <p>Até 20 minutos por dia, 3-7 dias por semana com pausas entre repetições, em várias sessões curtas e progressão gradual com pequenos incrementos, se necessário:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respiração: exercícios com um espirómetro, 3-4 vezes por semana em dias alternados, 3 séries de exercícios com 10 repetições em cada. • Flexibilidade: alongamentos de todos os segmentos exercitados, 1 vez por dia, manter por 30-60 segundos. • Membros superiores: 3 vezes por semana, 3 séries de exercícios com 10 repetições em cada OU 10 séries de exercícios com 3 repetições em cada, com pausas quando necessário e usando pesos ou bandas de resistência OU exercício em 6 repetições com intervalos de 3 minutos a 70% da frequência cardíaca máxima com amplitude de movimentos articulares ativos com resistência. • Membros inferiores: 30-60 minutos, 2-5 vezes por semana em passadeira com estabilização de peso corporal OU 30 minutos, 3 vezes por semana de ortostatismo OU 30 minutos, 3-5 vezes por semana de bicicleta elétrica OU 3 séries de exercícios de alternar entre posição sentada e ortostática, 10 repetições de cada um OU caminhadas de 3 metros no solo com os auxiliares de marcha, o máximo de tempo que conseguir. • Dorso: fortalecimento isométrico dos músculos abdominais na posição sentada, 2 vezes por dia, 4-5 repetições mantidas por 10-15 segundos OU 3-5 minutos por dia de exercícios de balanço, estacionários ou em movimento, na posição sentada.
EDSS 7.0-7.5	<p>Até 150 minutos por semana, se bem tolerado e com assistência apenas se necessário: <i>mobilização no leito</i>; <i>participação ativa nas atividades do quotidiano</i> OU <i>atividades aquáticas</i>.</p> <p>Até 10-15 minutos por dia, 3-7 dias por semana com pausas entre repetições:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respiração: igual ao recomendado para doentes com EDSS 5.0-6.5. • Flexibilidade: alongamentos dos segmentos afetados, com assistência, se necessário, 1 vez por dia, manter por 30-60 segundos. • Membros superiores: exercício em 6 repetições com intervalos de 3 minutos a 70% da frequência cardíaca máxima com amplitude de movimentos articulares ativos com resistência OU 3 vezes por semana, 3 séries de exercícios com 10 repetições em cada OU 10 séries de exercícios com 3 repetições em cada, usando pesos ou bandas de resistência. • Membros inferiores: ortostatismo com assistência, 1-2 minutos, 2-3 dias por semana OU 30 minutos, 3 vezes por semana com estabilizador vertical. • Dorso: fortalecimento isométrico dos músculos abdominais na posição sentada, 2 vezes por dia, 3-5 repetições mantidas por 5-6 segundos OU exercícios de balanço, estacionários ou em movimento, na posição sentada, 1-2 minutos por dia.

Tabela 4. Recomendações específicas de exercício físico, de acordo com a Escala EDSS^{3,4,7,9,5} (continuação)

EDSS	Recomendações de exercício físico
EDSS 7.0-7.5	<p>Até 150 minutos por semana, se bem tolerado e com assistência apenas se necessário: <u>mobilização no leito; participação ativa nas atividades do quotidiano OU atividades aquáticas.</u></p> <p>Até 10-15 minutos por dia, 3-7 dias por semana com pausas entre repetições:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respiração: igual ao recomendado para doentes com EDSS 5.0-6.5. • Flexibilidade: alongamentos dos segmentos afetados, com assistência, se necessário, 1 vez por dia, manter por 30-60 segundos. • Membros superiores: exercício em 6 repetições com intervalos de 3 minutos a 70% da frequência cardíaca máxima com amplitude de movimentos articulares ativos com resistência OU 3 vezes por semana, 3 séries de exercícios com 10 repetições em cada OU 10 séries de exercícios com 3 repetições em cada, usando pesos ou bandas de resistência. • Membros inferiores: ortostatismo com assistência, 1-2 minutos, 2-3 dias por semana OU 30 minutos, 3 vezes por semana com estabilizador vertical. • Dorso: fortalecimento isométrico dos músculos abdominais na posição sentada, 2 vezes por dia, 3-5 repetições mantidas por 5-6 segundos OU exercícios de balanço, estacionários ou em movimento, na posição sentada, 1-2 minutos por dia.
EDSS 8.0-9.5	<p>O máximo possível, com assistência: <u>mobilização no leito; participação ativa nas atividades do quotidiano OU ortostatismo com estabilizador vertical.</u></p> <p>Até 10 minutos por dia, 3-7 dias por semana, consoante o tolerado e com pausas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respiração: igual ao recomendado para doentes com EDSS 5.0-6.5. • Flexibilidade: exercícios dirigidos às amplitudes de movimentos articulares passivos e/ou ativos. • Estimulação elétrica funcional: para manutenção da massa e da circulação musculares.

Um estudo qualitativo revelou que o meio de informação mais utilizado é a Internet, mas que a fonte de informação mais confiável é o profissional de saúde (nomeadamente o neurologista, o médico de família, o fisiatra e o fisioterapeuta), visto que é difícil para os doentes filtrar a informação relevante e fidedigna.¹⁰ Assim, cada consulta com um doente com EM deve ser vista como uma oportunidade de promoção da saúde, através da formulação de planos o mais individualizado possível.^{4,9,10,16}

Outro tipo de suporte referido pelos doentes são os panfletos, que funcionam como auxiliares de memória, tornando a informação facilmente acessível e recordável, uma solução com particular interesse, na medida em que os défices cognitivos são comuns na EM.¹⁰

Dieta e Controlo de Peso

Vários ensaios clínicos controlados e aleatorizados estudaram a influência da Dieta Mediterrânica na melhoria e progressão dos sintomas associados à EM. Esses estudos, que avaliaram maioritariamente mulheres com EM, revelaram que, no grupo de intervenção, houve uma redução de cerca de 2 kg de peso após 6 meses de introdução da dieta Mediterrânica, quando comparado com o grupo-controlo. Constatou-se também uma diminuição estatisticamente significativa da fadiga no grupo de intervenção, bem como uma redução do IMC, do declínio cognitivo e do impacto negativo dos sintomas na qualidade de vida, quando comparado com

o grupo-controlo. Para além disto, o grupo-controlo apresentou um aumento estatisticamente significativo da incapacidade física, medida pela escala EDSS, em 0,6 pontos.^{5,19}

Quanto às dietas pobres em gorduras e com exclusão do glúten e produtos de origem animal, os estudos consultados demonstraram que estas são úteis na prevenção e controlo da progressão da EM, bem como na redução da fadiga, do peso e do IMC, quando comparado ao grupo-controlo.^{5,17} No entanto, os estudos consultados não demonstraram diferenças significativas na modificação da escala EDSS.¹⁷

Assim, o controlo de peso em doentes com EM advém essencialmente da combinação da prática de exercício físico regular e adaptado com uma dieta equilibrada e adequada às necessidades individuais.¹³

Higiene do Sono

Um artigo de revisão que estudou as perturbações do sono na EM revelou que estas são comuns e alertou para o facto de a fadiga destes doentes poder ser reduzida se a identificação e tratamento destas perturbações for feita de forma atempada, tendo por base a otimização das medidas de higiene do sono.^{2,20} Com base neste e outros artigos selecionados para o presente estudo, estabeleceram-se recomendações dirigidas quer a doentes, quer a profissionais de saúde, para uma mais correta abordagem a estas questões (**Tabela 5**).

Tabela 5. Abordagem e Recomendações de Higiene do Sono^{3,18}

Profissionais de Saúde (Anamnese/Intervenção)
<p>Depois de avaliar o bem-estar global sentido pelo doente, deverão ser colocadas perguntas mais direcionadas à caracterização das alterações do sono, como por exemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Habitualmente, quanto tempo demora a adormecer? • Quantas horas dorme por noite? • Quantas vezes costuma acordar por noite? E quanto tempo por noite fica acordado/a até conseguir voltar a adormecer? • O seu sono é reparador? • Costuma fazer sesta durante o dia? Se sim, com que frequência? • Com que frequência é que a dor, movimentos espontâneos dos membros, sintomas urinários ou intestinais interferem com o seu sono? • Com que frequência toma medicação para dormir? • Costuma risonar ou ter sensação de falta de ar durante a noite? • Quão difícil é manter-se alerta e enérgico/a ao longo do dia? <p>Abordar igualmente os sintomas físicos e mentais associados a um sono não reparador, bem como fatores externos e hábitos que possam diminuir a higiene do sono: utilização de ecrãs nesse momento, horário da última refeição, tipo de atividades que faz antes de deitar, entre outros.</p> <p>As comorbidades, a medicação habitual, a profissão e horários de trabalho são também informações fundamentais a recolher.</p> <p>Justificando-se, pode ser também feita intervenção com os/as companheiros/as e/ou outros/as prestadores/as de cuidados.</p> <p>Se necessário, recorrer a meios auxiliares de diagnóstico para melhor caracterização das disfunções identificadas.</p>
Doentes com EM (Medidas de higiene do sono)
<ul style="list-style-type: none"> • Estimular ritmo circadiano e aumentar a capacidade de sono: <ul style="list-style-type: none"> o Tentar manter o mesmo horário diário de acordar e deitar; o Ambiente tranquilo, relaxante e com baixa luminosidade na divisão; o Manter uma temperatura adequada na divisão; o Retirar ou virar para outro lado o relógio da divisão onde dorme, para diminuir a tentação de confirmar as horas; o Reduzir/eliminar ruídos, com recurso, se necessário, a tampões de espuma ou outros recomendados; o Ter uma almofada e colchão confortáveis; o Se não conseguir adormecer em 15-20 minutos ou se começar a sentir-se ansioso/a ou preocupado/a, sair da cama, ir para outra divisão da casa, fazer uma atividade relaxante e voltar para a cama quando ressurgir a sensação de sono; o Evitar sesta durante o dia. Se acontecerem, limitá-las a um máximo de 20-30 minutos e evitar que sejam ao final do dia; o Ser fisicamente ativo durante o dia, nomeadamente através da prática de exercício, exceto perto da hora de dormir; • Evitar atividades estimulantes antes da hora de dormir: <ul style="list-style-type: none"> o Desenvolver uma rotina relaxante perto da hora de dormir (banho, leitura de um livro, meditação, etc.); o Evitar ver televisão ou utilizar dispositivos eletrónicos cerca de 1 hora antes de deitar, uma vez que estes inibem a produção de melatonina; • Em termos de hábitos de consumo: <ul style="list-style-type: none"> o Evitar alimentos ricos em cafeína (café, chá ou chocolate) pelo menos 4 horas antes de deitar; o Evitar refeições abundantes/picantes e/ou líquidas em excesso pelo menos 2-3 horas antes de deitar; o Não fumar ou consumir bebidas alcoólicas pelo menos 3-4 horas antes de deitar. • Evitar tomar medicação não prescrita para auxiliar no sono.

Tabagismo

Num estudo de coorte com análise retrospectiva, foi avaliado o efeito do tabagismo na evolução da EM e constatou-se que este, quando presente, está associado a maior severidade, debilidade e progressão da doença. Esse efeito nefasto é maior em doentes fumadores atuais quando comparados com ex-fumadores e, nestes últimos, é maior do que indivíduos que nunca fumaram. Para além disso, o consumo de tabaco em doentes com EM associa-se a um risco mais elevado de ansiedade e depressão.²¹

Também foi demonstrado, com significância estatística, que doentes que fumaram entre o diagnóstico e o atingimento da pontuação de 4,0 e 6,0 da escala EDSS tinham, respetivamente, 2,42 e 1,86 vezes maior risco de alcançar estas pontuações do que os não-fumadores. Da mesma forma, verificou-se que, por cada ano de ces-

sação tabágica, existiu uma redução absoluta do risco de 0,96 e de 0,97, respetivamente, de atingir as respetivas pontuações indicadas.²¹

Vários outros estudos reforçam esta ideia afirmando que fumadores persistentes alcançaram um estadió mais grave da EM oito anos mais cedo do que indivíduos que tinham deixado de fumar aquando do diagnóstico.¹¹

Efetivamente, a cessação tabágica revela-se uma medida de extrema importância para diminuir o risco de progressão da incapacidade na EM, sendo esta intervenção fundamental e tempo-dependente, ou seja, quanto mais cedo o doente cessar o consumo, maior será a magnitude da redução do risco de progressão da doença, até porque a recuperação após a cessação é lenta e incompleta, o que reforça a importância de esta acontecer precocemente. Estima-se que esta redução

de risco seja na ordem dos 30% por 10 anos de cessação tabágica.^{11,12,21}

Dada a elevada prevalência de fumadores aquando do diagnóstico de EM, muitos são os candidatos à cessação tabágica, pelo que os profissionais de saúde devem estimular convictamente esta prática, reforçando a importância dos seus benefícios em cada contacto com o doente.^{11,12,21}

Para tal, é necessária uma intervenção personalizada para cada doente, avaliando o comportamento tabágico individual, podendo associar-se terapias comportamentais e de substituição nicotínica, e mantendo um seguimento regular.¹¹

Limitações do Estudo

As principais limitações do presente estudo são: o número limitado de artigos obtidos após aplicação de todos os critérios de inclusão e exclusão; o número de estudos obtidos para cada *outcome* primário foi muito variável e tendencialmente baixo. Este facto, aliado à ausência de estudos referentes ao *outcome* primário “cessação do consumo de álcool”, manifestam alguma falta de evidência científica sobre esta temática; a inclusão de artigos com diferentes desenhos de estudo que impossibilitou o desenvolvimento de uma meta-análise; a inclusão de estudos com algum risco de viés e a avaliação incompleta desse risco, com recurso a ferramentas apropriadas sobretudo no que diz respeito aos desenhos de estudo do tipo “revisão”, “transversal” e “qualitativo”; os resultados referentes ao *outcome* “dieta” podem não ser generalizáveis ao sexo masculino, visto que os estudos citados incluíram quase exclusivamente indivíduos do sexo feminino.

Conclusão

A informação e educação para a saúde em doentes com EM tem um forte impacto na sua qualidade de vida, sobretudo quando são tidas em conta as necessidades que os próprios manifestam para uma melhor gestão da sua doença.

As medidas não farmacológicas para o tratamento da EM parecem ter evidência científica crescente, apresentando resultados benéficos ao nível do controlo da progressão da doença e no ganho de qualidade de vida ao longo da mesma. Neste sentido, a prescrição individualizada e adaptada de estilos de vida saudáveis parece ser uma mais-valia efetiva na gestão da EM e que se deve in-

centivar junto dos profissionais de saúde, de forma que estes se tornem cada vez mais ágeis na sua elaboração e, para que todos os doentes com EM possam beneficiar das vantagens associadas a estas práticas.

Neste sentido, apesar da escassez de estudos com dimensão e desenho adequados, esta revisão sistemática revela-se útil, ao compilar várias medidas de estilo de vida saudável descritas em estudos dispersos, e ao sugerir algumas estratégias e abordagens possíveis para a gestão dos principais sintomas e sinais da EM. Esta revisão pretende ser uma fonte de suporte científico para todos os Neurologistas, Médicos de Família, outros profissionais de saúde e também doentes que lidam com a EM no seu quotidiano, de forma a aumentar o conhecimento e a promover uma melhor qualidade de vida a esta população. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

CS, JG: Desenho e execução do estudo, interpretação dos dados, elaboração do manuscrito e aprovação final.

FF, FSC, MJS: Elaboração do manuscrito e aprovação final.

Responsabilidades Éticas

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

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum 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. Abasiyanik Z, Ertekin Ö, Kahraman T, Yigit P, Özakbas S. The effects of Clinical Pilates training on walking, balance, fall risk, respiratory, and cognitive functions in persons with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Explore*. 2020;16:12-20. doi: 10.1016/j.explore.2019.07.010.
2. Braley TJ. Overview: A Framework for the Discussion of Sleep in Multiple Sclerosis. *Curr Sleep Med Rep*. 2017;3:263-71.
3. Döring A, Pfueller CF, Paul F, Dörr J. Exercise in multiple sclerosis -- an integral component of disease management. *EPMA J*. 2011;3:2. doi: 10.1007/s13167-011-0136-4.
4. Halabchi F, Alizadeh Z, Sahraian MA, Abolhasani M. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurol*. 2017;17:185. doi: 10.1186/s12883-017-0960-9
5. Razeghi-Jahromi S, Doosti R, Ghorbani Z, Saeedi R, Abolhasani M, Akbari N, et al. A randomized controlled trial investigating the effects of a Mediterranean-like diet in patients with multiple sclerosis-associated cognitive impairments and fatigue. *Curr J Neurol*. 2020;19:112-21. doi:10.18502/cjn.v19i3.5424

6. Shohani M, Kazemi F, Rahmati S, Azami M. The effect of yoga on the quality of life and fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Complement Ther Clin Pract*. 2020; 39: 101087. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101087
7. Vollmer TL, Benedict R, Bennett S, Motl RW, White AT, Bombardier CH. Exercise as prescriptive therapy in multiple sclerosis: A consensus conference white paper. *Int J MS Care*. 2012; 14: 2-16. doi: 10.7224/1537-2073-14.1.2
8. Huisinga JM, Filipi ML, Stergiou N. Elliptical exercise improves fatigue ratings and quality of life in patients with multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev*. 2011;48:881-90. doi: 10.1682/jrrd.2010.08.0152.
9. Kalb R, Brown TR, Coote S, Costello K, Dalgas U, Garmon E, et al. Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. *Mult Scler*. 2020;26:1459-69. doi: 10.1177/1352458520915629.
10. Learmonth YC, Adamson BC, Balto JM, Chiu CY, Molina-Guzman IM, Finlayson M, et al. Identifying preferred format and source of exercise information in persons with multiple sclerosis that can be delivered by health-care providers. *Health Expect*. 2017;20:1001-10. doi: 10.1111/hex.12541.
11. Marck CH, das Nair R, Grech LB, Borland R, Constantinescu CS. Modifiable risk factors for poor health outcomes in multiple sclerosis: The urgent need for research to maximise smoking cessation success. *Mult Scler*. 2020;26:266-71. doi: 10.1177/1352458519858730.
12. Ramanujam R, Hedström AK, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M, et al. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurol*. 2015;72:1117-23. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1788.
13. Mokhtarzade M, Agha-Alinejad H, Motl RW, Negaresh R, Baker JS, Zimmer P. Weight control and physical exercise in people with multiple sclerosis: Current knowledge and future perspectives. *Complement Ther Med*. 2019;43:240-6. doi: 10.1016/j.ctim.2019.02.006.
14. Moffat F, Paul L. Barriers and solutions to participation in exercise for moderately disabled people with multiple sclerosis not currently exercising: a consensus development study using nominal group technique. *Disabil Rehabil*. 2019;41:2775-83. doi: 10.1080/09638288.2018.1479456.
15. Giesser BS. Exercise in the management of persons with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015;8:123-30. doi: 10.1177/1756285615576663.
16. Learmonth YC, Adamson BC, Balto JM, Chiu CY, Molina-Guzman I, Finlayson M, et al. Multiple sclerosis patients need and want information on exercise promotion from healthcare providers: a qualitative study. *Health Expect*. 2017;20:574-83. doi: 10.1111/hex.12482.
17. Yadav V, Marracci G, Kim E, Spain R, Cameron M, Overs S, et al. Low-fat, plant-based diet in multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;9:80-90. doi: 10.1016/j.msard.2016.07.001.
18. Al-Sharman A, Khalil H, El-Salem K, Aldughmi M, Aburub A. The effects of aerobic exercise on sleep quality measures and sleep-related biomarkers in individuals with Multiple Sclerosis: A pilot randomised controlled trial. *NeuroRehabilitation*. 2019;45:107-15. doi: 10.3233/NRE-192748.
19. Katz Sand, I., Benn E. K. T., Fabian M., Fitzgerald K. C., Digga E., Deshpande R., et al. Randomized-controlled trial of a modified Mediterranean dietary program for multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;36:101403. doi: 10.1016/j.msard.2019.101403
20. Siengsukon C, Karahan AY, Strober L. Practical Sleep Information for People With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020;101:1271-4. doi: 10.1016/j.apmr.2020.03.009.
21. Tanasescu R, Constantinescu CS, Tench CR, Manouchehrinia A. Smoking Cessation and the Reduction of Disability Progression in Multiple Sclerosis: A Cohort Study. *Nicotine Tob Res*. 2018;20:589-95. doi: 10.1093/ntr/ntx084.
22. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
23. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019; 366: l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898
24. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ*. 2016;355: i4919; doi: 10.1136/bmj.i4919.
25. National Institutes of Health (2021). Study Quality Assessment Tools. [Consultado 2022 Jul 9] Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Tumor Recurrence versus Radiation-induced Stroke in a Child with a History of Medulloblastoma**Recidiva Tumoral versus AVC Secundário a Radioterapia numa Criança com Antecedentes de Medulloblastoma**

 Carolina Maia ^{1,*},  Joana Pinto ¹,  Sílvia Carvalho ¹,  Alice Carvalho ²,  Filipe Palavra ³

1-Medical Image Department – Neuroradiology Functional Unit, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

2-Oncology Department, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

3-Centre for Child Development – Neuropediatrics Unit, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; University of Coimbra, Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (ICBR), Faculty of Medicine / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/220076/2023>

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 2, abril-junho 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Case Report, published in Sinapse, Volume 23, Number 2, April-June 2023. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Child;
Medulloblastoma/radiotherapy;
Radiation Injuries/
complications;
Stroke/etiology.

Palavras-chave:

Acidente Vascular Cerebral/
etiologia;
Criança;
Lesões por Radiação/
complicações;
Medulloblastoma/radioterapia.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Carolina Maia
Praceta Professor Mota Pinto
3004-561 Coimbra, Portugal
carolinamaia.areal@gmail.com

Recebido / Received: 2022-12-08

Aceite / Accepted: 2023-05-12

Publicado / Published: 2023-07-18

Abstract

Children with a history of central nervous system neoplasia, submitted to radiotherapy, have an increased risk of vascular complications that can be, clinically and imagiologically, very similar to a tumor recurrence.

We describe the case of an 11-year-old child who, 10 years after diagnosis and treatment of a medulloblastoma, suddenly developed right hemiparesis. The initial imaging findings did not allow the exclusion of tumor recurrence, making a differential diagnosis with recent ischemic injury. Due to clinical and imaging worsening, the patient started chemotherapy, suspended after the first cycle, due to clear neurological improvement. One month after the onset of symptoms, patient was clinically stable, having undergone a new magnetic resonance imaging, revealing a chronic evolution of the lesion, suggestive of a vascular etiology.

This case explores the differential diagnosis of late tumor recurrence in children undergoing radiotherapy, highlighting the importance of etiological identification in therapeutic guidance.

Resumo

As crianças com antecedentes de neoplasia do sistema nervoso central, submetidas a radioterapia, apresentam um risco aumentado de complicações vasculares que podem ser, clínica e imagiológicamente, muito semelhantes a uma recidiva tumoral.

Descrevemos o caso de uma criança de 11 anos que, 10 anos após diagnóstico e tratamento de um medulloblastoma, iniciou subitamente uma hemiparésia direita. Os achados imagiológicos iniciais não permitiram a exclusão de recidiva tumoral, fazendo diagnóstico diferencial com lesão vascular isquémica recente. Por agravamento clínico e imagiológico, o doente iniciou quimioterapia, suspensa após o primeiro ciclo, por melhoria neurológica franca. Um mês após o início do quadro, o doente encontrava-se clinicamente estável, tendo realizado nova ressonância magnética, que revelou evolução sequelar da lesão, sugestiva de ter, assim, etiologia vascular.

Este caso explora o diagnóstico diferencial de recidiva tumoral tardia em crianças submetidas a radioterapia, realçando a importância da identificação etiológica na orientação terapêutica.

Introduction

Stroke is increasingly recognized as an important late effect in pediatric brain tumor survivors. The Childhood Cancer Survival Study, a multi-institutional retrospective cohort study of 14 358 five-year survivors of childhood cancers, has showed an increase rate of stroke in this population. Age-adjusted stroke rate was 77 per 100 000 (95% cumulative incidence 62-96), compared to 9.3 (95% cumulative incidence 4-23) for siblings, and treatment with cranial radiation therapy (CRT) increased stroke risk.¹

In the acute phase, CRT leads to detachment of endothelium, splitting of basement membranes, and subintimal foam cell formation. Atherosclerotic-like changes of the medial layer and progressive adventitia fibrosis then follow, leading ultimately to steno-occlusion of irradiated arteries years after the initial therapy.² Radiation vasculopathy includes carotid stenosis, intracranial vessel stenosis, vasculitis, and cerebral ischemia. Dysplastic vascular organization, such as moyamoya patterns of transdural vessel anastomoses, and vascular abnormalities, such as aneurysms and cavernous malformations, are also observed.^{1,3} Risk factors for radiation-induced vasculopathy in general include young age at the time of radiotherapy, radiation dose, focal irradiation that includes the circle of Willis and concurrent alkylating chemotherapy with radiotherapy.² Although vessel rupture and other acute injuries are less common findings with modern treatments, occlusive vasculopathies are now being seen years after initial radiotherapy with an increased incidence because of improved overall oncological treatments and patient survival. The latency time from radiation to the discovery of vasculopathy ranges broadly from 2 to 25 years.⁴

The appearance of radiation-induced vasculopathy and stroke on magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomographic (CT) scans and its associated clinical symptoms are very similar to brain tumor recurrence,⁵⁻⁷ and therefore differentiating these two conditions is a central challenge in neuro-oncology. Here we present a paradigmatic case addressing this clinical and imaging difficulty.

Case Report

An 11-year-old boy presented to our institution in March 2019 with a 4-days history of right-sided weakness. His medical history was remarkable for medulloblastoma diagnosed at 17 months of age, which was submitted to resection and Headstart II Protocol (bone marrow autotransplantation and craniospinal radiation of 54Gy to the posterior fossa). Additional history included obesity

(body mass index greater than 97th percentile) and treatment-related complications namely coordination changes with fine tremor, discrete ataxia, left sixth nerve palsy and learning difficulties. His last MRI, 2 months before the event, did not demonstrate residual or recurrent tumor, before or after contrast administration.

Four days prior to hospital presentation, the family noticed right arm weakness with difficulties in writing and, one day after, an additional involvement of the right leg. Symptoms persisted in the next days and the family came to the emergency department. His neurological examination showed facial asymmetry with left lower facial weakness, muscle tone was normal, but he had right hemiparesis, with the arm (4/5) affected more than the leg (4+/5). Deep tendon reflexes were difficult to elicit, and cutaneous plantar reflex was indifferent on the right. The remaining neurological examination was superimposed on what was already known, considering his regular follow-up in an Oncology consultation. Laboratory workup showed normal complete blood count, prothrombin time and partial thromboplastin time.

Urgent brain MRI was performed and showed heterogeneous signal changes involving the left cerebral and cerebellar peduncles, the left median cerebellar white matter, the left paramedian pons and the ipsilateral margin of the medulla oblongata. The pons lesion presented marked restricted diffusion in diffusion-weighted images. Heterogeneous but low intensity gadolinium-enhancement was seen in the referred locations (**Fig.1**). ThreeD time-of-flight (TOF) MR angiogram (MRA) showed no obvious vascular lesion. These findings were suggestive of an acute/subacute infarction, although did not rule out the possibility of high-cellularity tumor recurrence.

On hospital day 10, he continued to progress with worsening of the right hemiparesis (with grade 2/5), asymmetric appendicular ataxia and dysphagia. The brain MRI was repeated, showing further enlargement of the known lesions, as well as the previous described gadolinium enhancement. In the left paramedian pons an area of clear diffusion restriction persisted, with a lower signal in T2 and FLAIR and with gadolinium-enhancement more intense and larger, compared with the previous study (**Fig.1**).

Due to apparently relentless clinical worsening and taking into account the distinct progressive imaging findings in 10 days, with a tumefactive aspect that was not expected in a subacute ischemic lesion, we decided to initiate chemotherapy assuming tumor recurrence (ifosfamide, carboplatin and etoposide).

From day 20 of hospitalization (10 days after the

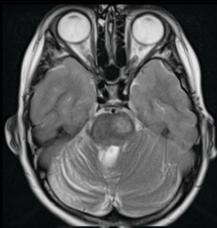
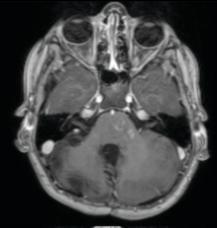
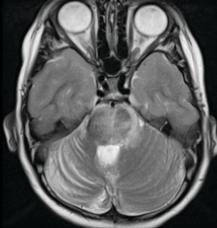
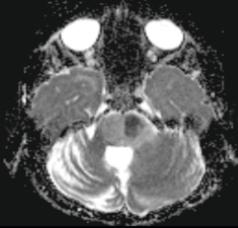
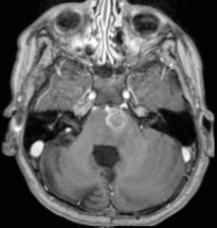
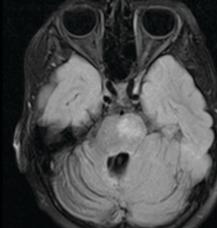
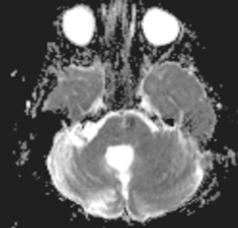
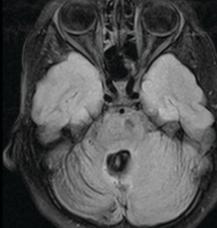
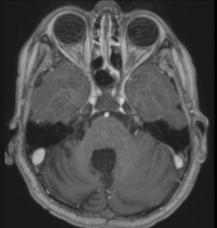
Brain MRI	Findings	T2/ FLAIR	DWI/ADC	T1 post-GAD
Initial study	T2/ FLAIR hyperintense lesions in the brainstem. Left paramedian pons lesion had restricted diffusion (low signal on ADC) and heterogeneous but low intensity gadolinium-enhancement.			
Ten days later	Marked increase of the signal changes that involved almost all of the pons, with a tumefactive aspect. An area of clear diffusion restriction persists, with gadolinium-enhancement more intense and larger.			
One month later	Volume decrease, minimal restricted diffusion and less gadolinium-enhancement of the known lesions.			
Six months later	T2/ FLAIR small hypointense lesion in the left paramedian pons with low DWI signal and no gadolinium-enhancement.			

Figure 1. Brain MRI scans of the reported case.

start of chemotherapy), patient's overall clinical picture started to improve significantly and the brain MRI was then repeated, one month after clinical onset, showing volume decrease of the known lesions, less gadolinium-enhancement and minimal restricted diffusion, which was compatible with the evolution of an ischemic vascular lesion (**Fig.1**). Taking into account this clinical and imaging evolution, we decided to suspend the chemotherapy after the first cycle. Considering this (a final diagnosis of stroke), the patient was then discharged home, four weeks after admission.

His stroke risk factor workup showed normal hemoglobin A1c and elevated low-density lipoprotein at 148 mg/dL. His obesity and hyperlipidemia were considered likely contributing factors for stroke. Given his high risk of recurrence in the setting of radiation-induced vasculopathy and hyperlipidemia, he was started on lipid-lowering therapy. Use of antiplatelet therapy (e.g., acetylsalicylic acid) was discussed in a multidisciplinary meeting, being

decided to delay its start, considering the risk of bleeding events in a young patient that practices combat sports.

By the sixth month of follow-up, the patient continued with a functional rehabilitation plan, maintaining progressive improvement, the clinical observation did not reveal any new focal neurological deficit and the MRI findings have improved significantly, with normal evolution of the ischemic lesions into chronic end-stage sequelae (**Fig.1**).

At the present moment, he remains being monitored by Oncology and Neurology.

Discussion

Children with central nervous system tumors who receive CRT are at increased risk for vascular complications.^{1,2} Here we presented a case with an initial clinical picture and imaging features consistent with acute-sub-acute infarction. However, the progressive worsening of the clinical status and the atypical evolution of the vascular lesions identified in the MRI during the initial stage, led us

to consider the hypothesis of tumor recurrence and to start chemotherapy. This case highlights not only the diagnostic difficulties between radiation-induced vasculopathy and tumor recurrence, but also increases awareness for primary and secondary prevention for cerebrovascular disease after radiotherapy.

CRT is one of the main treatment modalities for central nervous system tumors, being part of the standard therapy of medulloblastoma patients. Long-term complications of radiation have gained more relevance, as there has been an increase in overall survival of medulloblastoma patients over the past 20 years, due to improvements in the quality of care.^{2,8} Vasculopathy affecting medium and large intra- and extra-cranial arteries is one of the most prominent late sequelae of CRT and, according to Haddy and colleagues, the radiation applied to the prepontine cistern has a higher impact for the development of cerebrovascular disease than a similar radiation dose to any other part of the brain.⁹ However, despite the impact of this condition in medulloblastoma survivors, it is often underrecognized and poorly managed.^{2,8}

The appearance of radiation-induced vasculopathy on imaging and its associated clinical symptoms could be very similar to brain tumor recurrence, and therefore, it is difficult to differentiate between the two outcome types. Currently, the gold standard for distinguishing is biopsy, which has an accuracy and specificity of more than 95%.^{5,6} However, biopsy is an invasive strategy and has numerous potential complications, such as infection, bleeding, and other neurological problems. In fact, the performance of this procedure was discussed in our case in a multidisciplinary meeting, but ruled out, taking into account the high complication rate of brainstem biopsy.

Although several studies have reported specific features on MRI to either radiation changes or tumor recurrence, no feature or combination of features has been established as a reliable discriminator between these two outcomes. Some of the imaging features most reported to be shared by tumor recurrence and radiation vasculopathy include, as in our case, origin near the primary tumor site, contrast-agent enhancement, edema, and mass effect.⁵⁻⁷

Diffusion imaging could be helpful in differentiating stroke from tumor recurrence since the vast majority of neoplasms do not restrict diffusion or change it only mildly, but the clinician should be aware of some limitations. Although restricted diffusion is the hallmark imaging feature of acute cerebral infarction, usually developing within 1 hour of insult and returning to normal by 10-14 days, a few tumors with high cellularity, including medul-

loblastoma, may show significant diffusion restriction and thus appear remarkably bright on DW images.¹⁰ So, the marked restricted diffusion of the lesion that we found in our patient, did not allow us to exclude the recurrence of medulloblastoma.

Case reports have described delayed postradiation vasculopathy in children with treated medulloblastoma. Small vessels and capillaries are more vulnerable than large vessels, showing arterial wall irregularities and focal stenoses.¹⁴ Although our patient had performed an MRA with no obvious vascular injury, we could not rule out the possibility of small-vessel disease with this technique. Actually, one of the known limitations of MRA is its lack of sensitivity in the detection of distal arterial lesions.¹⁵ Previous studies reported that digital subtraction angiography (DSA) should be considered in situations in which MRA is normal and small-artery diseases are suspected.^{4,16} The performance of this exam was considered in our patient, but we chose to delay it, considering several disadvantages in a child: it is invasive, requires sedation, large amount of contrast agent and relatively high radiation dose.

Despite the advances in medulloblastoma treatment, approximately 30% of these patients recur and prognosis following relapse is extremely poor, with early detection of relapse being associated with increased survival in these children.⁶ In the light of this data, we decided to start chemotherapy in our patient since his clinical status deteriorated markedly in the first days and the MRI could not rule out the hypothesis of tumor recurrence.

With an increased survival of cancer patients, the potential benefit of more aggressive preventive strategies for this high-risk group of patients needs to be further investigated. Evidence-based guidelines for the management of asymptomatic and symptomatic radiation vasculopathy are lacking.¹⁷ CRT is significantly associated with increased incidence of obesity, raised blood pressure, hypercholesterolemia, and dyslipidemia in childhood brain tumor survivors.¹⁸ In view of the noted high recurrent stroke risk amongst these patients more intensive follow-up, as well as a more comprehensive neurovascular workup should be implemented. Vascular imaging to detect intra and extra-cranial vasculopathy (particularly amongst patients with head and neck cancers treated with radiotherapy) should be considered for all cancer patients who present with ischemic stroke. Furthermore, since the risk of recurrent stroke is disproportional to conventional risk factors,¹³ alternative variables should be considered. No trial to date has adequately assessed the medical treatment options in primary or secondary stroke prevention in this patient group. The effect of antiplatelet, anticoagulant,

antihypertensive, or lipid-lowering therapy in limiting disease progression is therefore unclear.¹⁷

In conclusion, we highlight the need to consider stroke as a result of delayed radiation-induced vasculopathy in the differential diagnosis of new mass-like MRI findings in patients previously treated with CRT. Our patient's presentation with stroke symptoms and imaging findings resembling lacunar syndromes commonly seen in older adults suggests that radiation combined with other risk factors might accelerate the pathogenesis of small vessel disease. For future research, we hope there would be more focus on standardized treatment, screening and guidelines for this disease, especially for secondary stroke prevention, with a well-established approach to provide timely evidence-based care for such patients. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

CM: study design and execution, manuscript elaboration.
JP, FP: study design and execution, manuscript review.
SC, AC: manuscript review.

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

- Mueller S, Fullerton HJ, Stratton K, Leisenring W, Weathers RE, Stovall M, et al. Radiation, atherosclerotic risk factors, and stroke risk in survivors of pediatric cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:649-55. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.03.034.
- Murphy ES, Xie H, Merchant TE, Yu JS, Chao ST, Suh JH. Review of cranial radiotherapy-induced vasculopathy. *J Neurooncol.* 2015;122:421-9. doi: 10.1007/s11060-015-1732-2.
- Kim JH, Brown SL, Jenrow KA, Ryu S. Mechanisms of radiation-induced brain toxicity and implications for future clinical trials. *J Neurooncol.* 2008;87:279-86. doi: 10.1007/s11060-008-9520-x.
- Twitchell S, Karsy M, Guan J, Couldwell WT, Tausky P. Sequelae and management of radiation vasculopathy in neurosurgical patients. *J Neurosurg.* 2018;1-9. doi: 10.3171/2017.12.JNS172635.
- Omuro AM, Leite CC, Mokhtari K, Delattre JY. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. *Lancet Neurol.* 2006;5:937-48. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70597-X.
- Verma N, Cowperthwaite MC, Burnett MG, Markey MK. Differentiating tumor recurrence from treatment necrosis: a review of neuro-oncologic imaging strategies. *Neuro Oncol.* 2013;15:515-34. doi: 10.1093/neuonc/nos307.
- Omura M, Aida N, Sekido K, Takehi M, Matsubara S. Large intracranial vessel occlusive vasculopathy after radiation therapy in children: clinical features and usefulness of magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;38:241-9. doi: 10.1016/s0360-3016(97)82497-2.
- Tanyildizi Y, Keweloh S, Neu MA, Russo A, Wingerter A, Weyer-Elberich V, et al. Radiation-induced vascular changes in the intracranial irradiation field in medulloblastoma survivors: An MRI study. *Radiother Oncol.* 2019;136:50-5. doi: 10.1016/j.radonc.2019.03.017.
- Haddy N, Mousannif A, Tukenova M, Guibout C, Grill J, Dhermain F, et al. Relationship between the brain radiation dose for the treatment of childhood cancer and the risk of long-term cerebrovascular mortality. *Brain.* 2011;134:1362-72. doi: 10.1093/brain/awr071.
- Finelli PF. Diagnostic approach to restricted-diffusion patterns on MR imaging. *Neurol Clin Pract.* 2012;2:287-93. doi: 10.1212/CPJ.0b013e318278bee1.
- Bansal LR, Belair J, Cummings D, Zuccoli G. Late-onset radiation-induced vasculopathy and stroke in a child with medulloblastoma. *J Child Neurol.* 2015;30:800-2. doi: 10.1177/0883073814538501.
- Grenier Y, Tomita T, Marymont MH, Byrd S, Burrowes DM. Late postirradiation occlusive vasculopathy in childhood medulloblastoma – report of two cases. *J Neurosurg.* 1998;89:460-4. doi: 10.3171/jns.1998.89.3.0460.

GUIDELINES/GUIDELINES

Protocolo de Seguimento de Mulher em Idade Fértil e Grávida com Epilepsia

Clinical Practice Protocol for Management of Women of Childbearing-Age with Epilepsy

 Margarida Ferro ^{1,4,*},  Miguel Seródio ^{2,4}, Mariana Beja ³, Inês Menezes Cordeiro ¹, Joana Parra ¹, Francisca Sá ²

1-Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Lisboa, Portugal

2-Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

3-Serviço de Ginecologia e Obstetria do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

4-Os autores Margarida Ferro e Miguel Seródio contribuíram de forma igual para a elaboração deste protocolo

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/GU/230019/2023>

Informações/Informations:

Guidelines, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 2, abril-junho 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Guidelines, published in Sinapse, Volume 23, Number 2, April-June 2023. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Anticonvulsivantes/uso terapêutico;
Epilepsia/tratamento farmacológico;
Gravidez;
Lactação;
Mulher.

Keywords:

Anticonvulsants/therapeutic use;
Epilepsy/drug therapy;
Female;
Lactation;
Pregnancy.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Miguel Seródio
Serviço de Neurologia,
Hospital Egas Moniz,
Rua da Junqueira 126
1349-019 Lisboa, Portugal
miguelsferodio.457@gmail.com

Recebido / Received: 2023-03-13

Aceite / Accepted: 2023-06-06

Publicado / Published: 2023-07-18

Resumo

A mulher com epilepsia em idade fértil apresenta desafios na prevenção, planeamento e orientação da gravidez e pós-parto.

A gravidez em mulheres com epilepsia representa 0,3% a 0,5% de todas as gravidezes e um terço das mulheres com epilepsia encontra-se em idade fértil. A epilepsia pode estar associada a riscos particularmente graves nas mulheres grávidas, com aumento do risco de morte materna, efeitos adversos no feto por crises não controladas, risco de malformações congénitas, restrição de crescimento intrauterino e perturbações do desenvolvimento neurocognitivo da criança, associados ao efeito dos fármacos anti-crisis epiléticas (FACE). A mulher deve ser informada de que o risco de teratogenicidade é dependente do tipo, número e dose dos FACE. O conhecimento e preferência de fármacos associados a menor incidência de malformações congénitas, bem como a monitorização e ajuste de doses destes durante a gravidez são essenciais para um bom controlo de crises. A escolha do tratamento para as mulheres em idade fértil deve basear-se numa decisão atempada e compartilhada entre médico e doente e, quando apropriado, também compartilhada com o seu representante legal. Nesse contexto, deve ser realizada uma avaliação cuidadosa do risco-benefício das opções terapêuticas disponíveis para o tipo de crises epiléticas ou de epilepsia da doente. A mulher em idade fértil e/ou grávida com epilepsia deve ser informada da baixa taxa de crises e complicações durante o trabalho de parto. A via de parto tem em conta critérios obstétricos, não sendo a epilepsia indicação formal para parto por cesariana. É igualmente fundamental um acompanhamento cuidado no período pós-parto, sendo de maior importância a verificação da necessidade de ajuste terapêutico, aconselhamento na reintrodução de métodos contraceptivos tendo em conta possíveis interações medicamentosas, e orientação de cuidados a ter com o recém-nascido de forma a prevenir lesões decorrentes de eventuais crises epiléticas. O acompanhamento deve ser feito de forma multidisciplinar pelo médico neurologista, obstetra e médico de família assistente.

Apresentamos um protocolo de atuação clínica que tem como objetivo a orientação de equipas multidisciplinares nas diferentes etapas da mulher em idade fértil com epilepsia, relativamente à contraceção, fertilidade, gravidez e período pós-parto.

Abstract

Women of childbearing-age with epilepsy presents with challenges in prevention, planning and orientation of gestation and post-partum.

Gestation in women with epilepsy represents 0.3% to 0.5% of all pregnancies, and one third of women with epilepsy is in childbearing-age. Epilepsy may be associated with serious complications in pregnant women, with a higher risk of congenital malformations, intrauterine growth restriction and neurocognitive development disorders in children, due to adverse effects of antiseizure drugs (ASD). Women should be informed that the risk of fetal congenital malformations depends on the type, number, and dosage of ASD. The choice of drugs associated with a lower incidence of congenital malformations, as well as monitoring and adjusting its dosage are essential for an adequate seizure control. Choosing the treatment for women of childbearing-age should be based on an early and shared decision between patient and doctor, and when appropriate, shared with the patient's legal representative as well. Discussions should include careful evaluation of the risk-benefit relationship of reasonable drugs for the type of seizures/epilepsy. Women of childbearing-age and pregnant women with epilepsy should also be informed of the low risk of seizures and complications during labor. Vaginal delivery should be considered, as epilepsy is not a formal indication for cesarian delivery. A careful follow-up in post-partum is also fundamental, in which is important to check dosages of ASD, reintroduce contraceptive methods and reassure that care has been taken to minimize the risk of maternal and newborn lesions due to seizures. Follow-up should be multidisciplinary, including the attending neurologist, obstetrician, and general physician.

We present a clinical practice protocol that aims to guide multidisciplinary teams managing women of childbearing-age with epilepsy, regarding contraception, fertility, pregnancy and post-partum period.

Introdução

A epilepsia é a segunda patologia neurológica mais frequente na gravidez.¹ A gravidez em mulheres com epilepsia representa 0,3%-0,5% de todas as gravidezes.² Um terço das mulheres com epilepsia encontra-se em idade fértil.³ A abordagem de mulheres em idade fértil com epilepsia apresenta desafios no que toca ao aconselhamento contraceutivo, escolha adequada de fármacos anti-criises epiléticas (FACE), prevenção de teratogenicidade e cuidados no período pós-parto.

A epilepsia pode estar associada a riscos graves nas grávidas, com risco de morte materna até 10 vezes superior,⁴ efeitos adversos fetais por crises não controladas, malformações congénitas, restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e perturbações do desenvolvimento de crianças sujeitas a FACE. A preferência de fármacos com menor risco de malformações e a monitorização e ajuste de doses durante a gravidez são essenciais para controlo de crises. As mulheres em idade fértil e grávi-

das com epilepsia devem ser informadas da baixa taxa de crises e complicações durante o trabalho de parto, não sendo indicação formal para parto por cesariana. É igualmente fundamental um acompanhamento cuidado no período pós-parto, com verificação dos FACE, reintrodução de métodos contraceptivos e orientação dos cuidados a ter com o recém-nascido.

Apresentamos um protocolo de atuação clínica que auxilia as tomadas de decisão de equipas multidisciplinares (neurologista, obstetra e médico de família assistente) na abordagem de mulheres em idade fértil com epilepsia, nomeadamente no que toca à contraceção, fertilidade, gravidez e período pós-parto. Realça-se que este protocolo é dinâmico e deverá ser atualizado à luz da *leges artis* de acordo com a informação disponível.

Métodos

Revisão narrativa da literatura sobre abordagem de mulheres com epilepsia em idade fértil, grávidas ou

puérperas, com pesquisas na base PubMed e no motor de busca Google® de termos como “pregnancy” “childbearing age”, “contraception”, “congenital malformations” aliados a “epilepsy” e “antiseizure drugs”. Privilegiaram-se os artigos mais recentes à data de pesquisa e os de idioma de base Europeia.

Fase Pré-Conceção

I. Contraceção

A taxa de falência da contraceção hormonal oral é superior nas mulheres com epilepsia (3%-6% vs 1% em mulheres sem epilepsia), relacionando-se provavelmente com a toma de FACE indutores enzimáticos do CYP3A4⁵ (**Tabela 1**). A contraceção eficaz deve ser oferecida de forma a evitar gravidez não planeada e preparar a mulher com epilepsia para uma futura gravidez, permitindo a prévia estabilização da doença e ponderação dos riscos de teratogenicidade dos FACE.⁶

Tabela 1. Fármacos anti-criques epiléticas e falência dos contraceptivos

Falência na dose habitual	Falência em doses elevadas	Sem efeito conhecido
Carbamazepina	Felbamato	Clonazepam
Clobazam	Perampanel (≥12 mg/dia)	Etossuximida
Acetato de eslicarbazepina	Topiramato (≥200 mg/dia)	Gabapentina
Oxcarbazepina		Lacosamida
Fenobarbital		Lamotrigina
Fenitoína		Levetiracetam
Primidona		Retigabina/ ezogabina
Rufinamida		Tiagabina
		Valproato
		Vigabatrina
		Zonisamida

Adaptado de: Sazgar M. Treatment of Women With Epilepsy. Continuum. 2019;25:408-30.⁵

Para o levetiracetam, gabapentina, pregabalina, vigabatrina, tiagabina, zonisamida e lacosamida não se identificaram ainda interações com os contraceptivos orais. As mulheres a tomar FACE não indutores enzimáticos podem considerar contraceção hormonal combinada (CHC).⁶

A fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona, oxcarbazepina e acetato de eslicarbazepina podem levar a diminuição dos níveis de estrogénios e progestativos na mulher com epilepsia por indução enzimática. O perampanel, felbamato e topiramato são indutores menos

potentes, podendo causar falência do contraceptivo em doses mais elevadas (nomeadamente perampanel a partir de 12 mg/dia e topiramato a partir de 200 mg/dia).⁷ O efeito contraceptivo é maioritariamente fornecido pelo progestativo, pelo que a contraceção progestativa apresenta igualmente risco de falência aumentado.⁵ Os indutores enzimáticos causam uma rápida depuração de hormonas sexuais, podendo permitir a ovulação em mulheres sob contraceção nas diferentes vias de administração (oral, transdérmica ou vaginal).⁸

A toma de CHC pode ainda modificar o risco de crises nas mulheres com epilepsia, com risco até 4,5 vezes superior *versus* contraceção não hormonal, pelo efeito proconvulsivante dos estrogénios.⁹

Os contraceptivos reversíveis de longa duração, como os contraceptivos intrauterinos (CIU) (dispositivo intrauterino de cobre (DIU) ou sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU)) e progestativos injetáveis, devem ser preferidos em mulheres sob indutores enzimáticos.¹⁰ Em mulheres com epilepsia sob injeções intramusculares de acetato de medroxiprogesterona, os níveis de progestativo podem diminuir por indução enzimática, pelo que poderá aumentar-se a frequência das injeções para 10/10 semanas, em vez das habituais 12/12 semanas, para reduzir o risco de falência.⁵

Na impossibilidade de utilização de CIU ou injeções de medroxiprogesterona, recomenda-se a associação de métodos de barreira como o preservativo. Não há evidência para recomendar o uso de contraceção hormonal oral em dose mais elevada.¹¹

Relativamente à contraceção de emergência em mulheres sob indutores enzimáticos, o DIU é o método de eleição.¹²

O uso concomitante de lamotrigina e de CHC associa-se a uma redução marcada (até 50%) da concentração sanguínea deste FACE. É sugerida a realização da CHC de forma contínua.¹⁰ Recomenda-se que, previamente à suspensão do contraceptivo, se realizem dois doseamentos de lamotrigina e que se reduza a sua dose para metade aquando da suspensão do mesmo. Deverá repetir-se o doseamento entre uma semana a um mês para verificar se é necessário ajustar a dose de lamotrigina.¹³ Existe evidência de que os níveis de lacosamida, levetiracetam, rufinamida e zonisamida não se alterem com a toma conjunta de contraceptivos orais. Não há dados suficientes em relação aos outros FACE.¹¹

2. Fertilidade

O estudo multicêntrico *Women with Epilepsy: Pregnancy Outcomes and Deliveries* mostrou haver semelhante probabilidade de engravidar, tempo até gravidez comparável e taxa de nados-vivos semelhantes nas mulheres com epilepsia em comparação a mulheres saudáveis.¹⁴ Alguns estudos, no entanto, mostram tendência para um impacto negativo na fertilidade nas mulheres sob indutores enzimáticos por afetarem o metabolismo das hormonas sexuais.^{5,8,15} Além disso, o valproato pode causar aumento dos níveis de testosterona, com consequente hiperandrogenismo, obesidade, hiperinsulinemia e síndrome do ovário poliquístico, responsáveis por aumento do risco de infertilidade.¹⁶ O uso de fenobarbital ou a utilização de mais de três FACE foram também associados a redução da fertilidade.⁷ Os efeitos hormonais da própria epilepsia e crises epiléticas, por desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, podem levar a irregularidades menstruais e ciclos anovulatórios.⁵

Um outro estudo sugere que o fator com mais impacto na fertilidade de mulheres com epilepsia é a presença de comorbilidades graves como incapacidade por alterações psiquiátricas.¹⁷

O real impacto da epilepsia e FACE na fertilidade está por determinar. A mulher com epilepsia deve ser informada do possível impacto que a epilepsia e os FACE possam ter na fertilidade, devendo monitorizar junto dos médicos assistentes irregularidades menstruais, alterações da função sexual, do peso e presença de hirsutismo.¹⁶

3. Plano de gravidez e controlo da epilepsia

O aconselhamento pré-concepcional em mulheres com epilepsia é recomendado como rotina e está associado a melhores desfechos relacionados ou não com a epilepsia. Deverá ser otimizada a saúde, promovendo controlo dos fatores de risco vascular, evicção de fatores predisponentes de crises e assegurando adesão terapêutica e consultas regulares.⁶ A mulher com epilepsia deve ser informada que o controlo de crises nesta fase é essencial para evitar recorrência na gravidez.¹⁸ É também uma oportunidade para rever achados clínicos e paraclínicos de forma a reconfirmar o diagnóstico e síndrome epilética.

O ácido fólico poderá reduzir o risco de perturbações cognitivas associadas aos FACE bem como o risco de malformações congénitas major (MCM). Dado o potencial benefício do folato e o seu conhecido perfil

de segurança, é recomendada a suplementação desde pelo menos 3 meses antes da conceção até ao final do primeiro trimestre⁶. A dose recomendada para mulheres na população geral é de 0,4 mg/dia; tendo em conta o maior risco de malformações congénitas existem várias recomendações para o uso de doses superiores (4-5 mg/dia) de folato em mulheres em idade fértil com epilepsia.^{12,19,20}

A consulta pré-concepcional deve avaliar também a correta dosagem dos FACE, determinando uma concentração individual ótima e realizando atempadamente os ajustes necessários tendo como objetivo a monoterapia de baixa dose, balanceando os riscos associados às crises e os riscos associados aos FACE.

O valproato não é recomendado como primeira opção terapêutica em mulheres em idade fértil. Deverá ser suspenso no período pré-concepcional ou se o risco de gravidez não planeada for elevado.²¹ A suspensão do valproato requer quatro a seis semanas de desmame e, pelo menos, um mês para a sua depuração completa no organismo, pelo que se recomenda suspendê-lo com antecedência.²¹ O valproato deverá ser substituído por fármacos alternativos mesmo numa epilepsia controlada. Em epilepsias focais, alternativas menos teratógicas recomendadas são levetiracetam, lamotrigina, oxcarbazepina e carbamazepina em dose reduzida.²¹ Nas epilepsias generalizadas genéticas as alternativas recomendadas menos teratógicas dependem do tipo de síndrome epilética²¹ (**Tabela 2**).

Nas mulheres com epilepsia generalizada genética com resposta a politerapia com valproato, devem ser

Tabela 2. Alternativas menos teratógicas ao valproato para epilepsias generalizadas, consoante o tipo de síndrome epilética

Epilepsia com crises tónico-clónicas generalizadas	Monoterapia com lamotrigina ou levetiracetam em segunda linha. Se falência, considerar dupla terapia com lamotrigina e levetiracetam. A terapêutica com oxcarbazepina ou topiramato deverá ser considerada como último recurso e orientada por um especialista em Epilepsia.
Epilepsia mioclónica juvenil	Monoterapia com levetiracetam ou lamotrigina em segunda linha, seguido de topiramato ou dupla terapia com lamotrigina e levetiracetam.
Epilepsia de ausências da infância	Monoterapia com etossuximida ou lamotrigina em segunda linha. Se manutenção de crises, tentar levetiracetam.
Epilepsia de ausências juvenil	Lamotrigina ou levetiracetam. A etossuximida é uma alternativa de segunda linha.

pelo menos tentadas duas alternativas adequadas antes de se considerar retomar este fármaco.²¹

Antes da redução do valproato, deverão ser avaliados a valproateinemia, o peso da mulher e a gravidade da epilepsia. A sua redução deve ser guiada com eletroencefalograma e não deverá ser abrupta para evitar crises tónico-clónicas generalizadas (TCG).²¹

Na presença de falência terapêutica a fármacos alternativos adequados, o uso de valproato deverá ser acompanhado por um especialista em epilepsia, preferindo-se uso da menor dose eficaz, ≤ 600 mg/dia (nível sérico < 60 mg/L), formulação de libertação prolongada, dividir a dose diária em pelo menos duas tomas e evicção de politerapia.²¹

Mulheres com história de epilepsia e com baixo risco de crises epiléticas não provocadas podem ser orientadas como gravidez de baixo risco.⁶ Consideram-se não ter epilepsia as mulheres que se mantenham sem crises durante pelo menos dez anos (com pelo menos cinco anos sem recurso a FACE), mesmo com diagnóstico de síndrome epilética.²² A suspensão de FACE na gravidez é mais favorável nas mulheres com epilepsia livre de crises há pelo menos dois anos, sob terapêutica com monoterapia em dose baixa, sem tentativas de suspensão malsucedidas no passado, com eletroencefalograma e exame neurológico normais, bem como em síndromes epiléticas autolimitadas.²³ Uma história familiar ou neonatal de crises é um fator de risco para recorrência de crises após suspensão da terapêutica.²³

No caso de crises não controladas (particularmente se TCG), uso de doses elevadas de FACE ou politerapia, epilepsia refratária, má adesão terapêutica ou comorbilidades médicas importantes, o plano de gravidez deverá ser reconsiderado e a conceção adiada.⁶

Gravidez

I. Crises

Segundo o *International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy* (EURAP), 67% das mulheres com epilepsia não têm crises durante a gravidez. Ocorrem crises TCG em 15,2% das gestações e há um aumento da frequência de crises entre o primeiro e restantes trimestres em 15,8%. As grávidas com epilepsias generalizadas genéticas têm maior probabilidade de permanecer livres (74% vs 60% com epilepsias focais).²⁴ Na epilepsia catamenial ocorre um melhor controlo de crises durante a gestação.²⁵ Nas epilepsias focais, a epilepsia do

lobo frontal parece ter um maior risco de aumento de crises, possivelmente por alterações do sono frequentemente associadas.²⁶ A existência de epilepsia focal e a frequência de crises prévia à gravidez são os principais preditores de crises durante a gravidez. Mulheres com crises no mês prévio à gravidez têm um risco 15 vezes superior de crises durante a gestação, e 80% das mulheres sem crises no ano prévio permaneceram sem crises no período gestacional.^{18,27}

Noutro estudo, as mulheres em politerapia foram as que apresentaram maior taxa de agravamento de frequência de crises, sugerindo a gravidade da epilepsia como provável causa para este fator.²⁸ A sobrestimação do risco de teratogenicidade associado aos FACE durante a gravidez pode também afetar a adesão terapêutica.²⁹

Outros fatores influenciam o aumento de frequência de crises na gravidez, incluindo suspensão/redução de FACE, flutuações hormonais, rácio estrogénio-progesterona aumentado, privação de sono, stress e a redução de concentração plasmática de FACE.²⁹

A ocorrência de crises na gravidez, em particular TCG, aumenta o risco de *sudden unexpected death in epilepsy* (SUDEP), a principal causa de morte em grávidas com epilepsia, com incidência estimada de 0,79/1000 gestações.^{30,31} As crises TCG associam-se também a hipoxia fetal, acidose, desacelerações cardíacas fetais e já foram associadas a abortamento e parto pré-termo.³² Crises não convulsivas podem causar trauma que pode resultar em rotura prematura das membranas, com aumento do risco de infeção fetal, parto pré-termo e morte fetal.³³

2. Fármacos anti-crisis epiléticas e outras terapêuticas

O aumento da depuração renal e hepática, a alteração da absorção e aumento do volume de distribuição decorrentes da gravidez podem resultar numa queda de concentração sérica de FACE com consequente aumento da frequência de crises³⁴ (**Tabela 3**). Um estudo retrospectivo mostrou que uma diminuição $> 35\%$ da concentração sérica estava associado a um aumento de crises.³⁵

A frequência de crises na mulher grávida com epilepsia não é superior à não grávida se for realizado um ajuste de dose de FACE.³⁶

Se a grávida estiver sob um FACE que tem alteração significativa da sua farmacocinética (**Tabela 3**), sugere-se doseamento pré-concepcional de forma a determinar uma concentração individual ótima. Deve-se considerar

Tabela 3. Sumário de projeção de diminuição na concentração sérica de FACE individuais durante a gravidez.

FACE	Diminuição da concentração sérica	Diminuição de concentração livre sérica	Recomendação para realizar monitorização terapêutica se disponível
Fenobarbital	Até 55%	Até 50%	Sim
Fenitoína	60%-70%	20%-40%	Sim, concentração livre
Carbamazepina	0%-12%	Não	Opcional
Valproato	Até 23%	Não	Opcional, concentração livre se realizado
Oxcarbazepina	36%-62%	N/A	Sim
Lamotrigina	77% da população: diminui 69% 23% da população: diminui 17%	N/A	Sim
Gabapentina	Dados insuficientes	N/A	Sim
Topiramato	Até 30%	N/A	Sim
Levetiracetam	40%-60% com máxima diminuição no 3º trimestre	N/A	Sim
Zonisamida	Até 35%, mas poucos dados	N/A	Sim

Adaptado de: Tomson T, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord.* 2019;21:497-517.³⁴

FACE – fármacos anti-convulsivos; N/A – não aplicável.

a interferência dos contraceptivos hormonais combinados nos níveis de lamotrigina (ver Fase pré-conceção - Contraceção). Durante a gestação, deve manter-se a concentração alvo, em particular dos fármacos mais suscetíveis a flutuação como a lamotrigina, levetiracetam e oxcarbazepina.³⁷ A frequência desta monitorização depende do fármaco, sensibilidade da doente às alterações de dose prévias à gravidez e o tipo de epilepsia,³⁴ recomendando-se uma monitorização no mínimo trimestral.

Na impossibilidade de doseamento, é razoável considerar um aumento de dose após o primeiro trimestre, pelo menos nos casos em que a doente apresente crises TCG, se há história de sensibilidade a mudanças prévias de dose, ou nos casos de FACE com alterações marcadas na sua farmacocinética.³⁴

A estimulação do nervo vago (VNS) é uma terapêutica adjuvante nos doentes com epilepsia refratária. Segundo o EURAP, não há evidência de teratogenicidade nas grávidas com epilepsia sob VNS. Nas mulheres com epilepsia refratária a planear uma gravidez futura e sem indicação para cirurgia, a VNS pode ser uma opção, podendo auxiliar na simplificação terapêutica e reduzindo o potencial teratogénico.²⁹

3. Teratogenicidade

A taxa de MCM em doentes sob FACE varia entre 3,1%-9%, sendo 2-3 vezes superior à da população geral³⁸ (Tabela 4). O fármaco com maior risco é o val-

proato (9,3%) e os de menor risco são o levetiracetam (2,4%) e lamotrigina (2%).³⁸ O risco é superior em mulheres sob politerapia do que sob monoterapia. No entanto, nem todos os esquemas são idênticos: tanto a lamotrigina como a carbamazepina têm taxas relativamente baixas de MCM se a politerapia for com qualquer outro FACE que não o valproato. A taxa foi 9,1% para a lamotrigina associada a valproato, mas apenas 2,9% para lamotrigina e qualquer outro FACE. Da mesma forma, a taxa foi 15,4% para a carbamazepina com valproato, mas apenas 2,5% para a carbamazepina e outro FACE.³⁸ O clobazam deve ser utilizado nas exacerbações durante a gravidez até ao período pós-parto, sendo considerado relativamente seguro.⁶

As MCM mais comuns associadas aos FACE são defeitos do tubo neural, cardiopatias congénitas, anomalias do trato urinário, anomalias esqueléticas e fenda palatina. O valproato está particularmente associado a defeitos do tubo neural; a carbamazepina, lamotrigina e fenitoína encontram-se associados a defeitos cardíacos e hipospádia; os barbitúricos a defeitos cardíacos e fenda palatina.^{6,24} Segundo dados do EURAP, a taxa de MCM depende também da dose do fármaco no momento da conceção. Analisadas as doses de carbamazepina, lamotrigina, valproato e fenobarbital na altura da conceção, verificou-se menor taxa de MCM ocorrida com lamotrigina < 300 mg/dia. O risco de MCM foi superior com valproato e fenobarbital em qualquer dose e com carba-

Tabela 4. Frequência de malformações congénitas específicas para cada FACE.

FACE	MC possíveis	Risco de MC	Segurança na gravidez (G) e amamentação (A)
Sem FACE		2,0%-2,3%	
Carbamazepina	Defeitos cardíacos Defeitos faciais	2%-5% Dose dependente	G: Seguro A: Seguro
Lamotrigina	Defeitos cardíacos Defeitos faciais	2%-5% Dose dependente	G: Seguro (monitorizar dose) A: Seguro
Levetiracetam	Defeitos cardíacos Defeitos do tubo neural	1%-2%	G: Seguro A: Seguro (Necessários mais estudos)
Oxcarbazepina	Defeitos cardíacos Defeitos faciais	1%-3%	G: Relativamente seguro A: Seguro
Fenobarbital	Defeitos cardíacos	2%	G: Relativamente seguro A: Evitar (sonolência)
Fenitoína	Defeitos faciais Alterações da cognição e neurodesenvolvimento	1%-2%	G: Relativamente seguro A: Seguro
Valproato de sódio	Defeitos do tubo neural Defeitos faciais Hipospádia Alterações da cognição e neurodesenvolvimento	6%-10% Dose dependente	G: Evitar se possível A: Seguro
Topiramato	Defeitos cardíacos Defeitos faciais Hipospádia	4%-6%	G: Evitar se possível A: Seguro
Monoterapia Politerapia Politerapia com valproato		3%-5% 6%-8% Até 10%	

Adaptado de: Bhatia M, et al. The management of pregnant women with epilepsy: a multidisciplinary collaborative approach to care. *Obstetrician Gynaecol.* 2017;19:279-88.⁶

FACE – fármacos anti-crisis epiléticas; MC – malformações congénitas.

mazepina > 400 mg/dia. Com qualquer um dos quatro FACE ocorreu um aumento da taxa de MCM com aumento da sua dose. Na maioria das mulheres com gravidez não planeada, a sua deteção numa fase mais tardia torna impossível o ajuste dos FACE para reduzir o risco de malformações.³⁸⁻⁴⁰

O estudo *Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs* (NEAD) comparou o efeito da exposição intrauterina de carbamazepina, valproato, fenitoína e lamotrigina no quociente de inteligência (QI) aos 6 anos. As crianças expostas ao valproato tinham menor QI do que as expostas aos outros fármacos e esse QI correlacionava-se com a dose de valproato. Esta correlação entre QI e dose de FACE não se observou com os outros três FACE. O QI foi superior em crianças cujas mães tomaram ácido fólico na fase pré-concepcional e inicial da gravidez.⁴¹ Um estudo concluiu ainda que crianças expostas a valproato tinham um risco absoluto aumentado de perturbação do espectro do autismo de 4,42% e um risco absoluto de autismo infantil de 2,50%.⁴² Outro estudo revelou não existir relação entre a exposição intrauterina a levetiracetam e alteração do desenvolvi-

mento neuropsicológico.⁴³

Para além do FACE, cada grávida pode ainda apresentar outros fatores de risco para teratogenicidade como história familiar ou pessoal de malformação congénita.⁴⁴

Nas grávidas com epilepsia recomenda-se a realização de rastreio de diagnóstico pré-natal e avaliação com ecografia obstétrica em cada trimestre, de acordo com o recomendado pela Direção-Geral da Saúde (DGS).^{12,20} Pode existir ainda necessidade de ecografias adicionais como ecocardiograma fetal às 12-15 semanas e 19-22 semanas de gestação, neurosonografia fetal e ecografia morfológica precoce à 16^a semana, no caso de grávidas sob politerapia/valproato e/ou aumento do risco de malformações fetais.¹ Deverá ser explicado à mulher com epilepsia que a maioria das gravidezes, no entanto, resultam em crianças sem malformações congénitas.

4. Estado de mal epilético

A abordagem do estado de mal epilético (EME) convulsivo e não convulsivo na gravidez não difere da população geral: deve iniciar-se pela administração de benzodiazepinas, seguindo-se fenitoína, fenobarbital ou

levetiracetam, evitando a administração de valproato,¹ com eventual escalada terapêutica para outros FACE ou indução de coma barbitúrico se EME refratário.

A eclâmpsia deve ser excluída nas crises epiléticas ocorridas durante a gravidez. Numa grávida em EME e com hipertensão arterial, o diagnóstico de eclâmpsia deve ser considerado, iniciando-se tratamento com sulfato de magnésio endovenoso (dose de indução 2-4 g, 1 g/5 minutos, manutenção 1-2 g/hora para atingir níveis plasmáticos de 3,5-7 mEq/L (4,2-8,4 mg/dL) e controle da pressão arterial com nifedipina ou labetalol; se as crises não cessarem deve prosseguir-se com o esquema terapêutico do EME.^{1,45}

Outras causas de EME frequentes na gravidez como síndrome de encefalopatia posterior reversível sem eclâmpsia e trombose venosa cerebral devem ser excluídas.⁴⁶

Deve ponderar-se a interrupção médica da gravidez no primeiro e segundo trimestre se EME refratário, uso de fármacos altamente teratogênicos ou instabilidade hemodinâmica. No terceiro trimestre, recomenda-se a finalização eletiva da gravidez^{1,40} (Fig. 2).

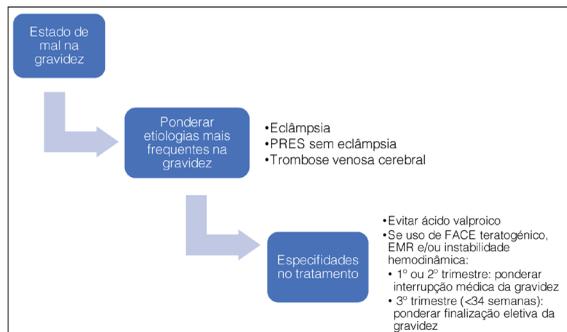


Figura 2. Abordagem ao estado de mal na gravidez

HTA – hipertensão arterial; EMR – estado de mal refratário; FACE – fármaco anti-convulsivos epiléticos

5. Periparto

As mulheres com epilepsia devem ser informadas de que a maioria terá um parto não complicado. O risco de crises no parto é baixo (3,5%), pelo que a epilepsia não é indicação formal para cesariana ou indução do trabalho de parto.¹² Na presença de crises epiléticas, especialmente se repetidas ou com alteração do estado de consciência, deve dar-se preferência à cesariana.¹

No trabalho de parto, devem ser minimizados fatores precipitantes de crises como privação de sono, stress e desidratação e não se devem suspender FACE

neste período.

Anestesia regional, estimulação nervosa elétrica transcutânea e óxido nítrico com oxigênio são opções recomendadas de analgesia. A anestesia epidural é segura em mulheres com epilepsia.¹²

As crises durante o parto devem ser prontamente tratadas para evitar hipóxia materno-fetal e acidose fetal. O tratamento passa por benzodiazepinas e a grávida deve ficar em decúbito lateral, providenciando-se oxigenação e monitorização fetal contínua. Em casos refratários, pode recorrer-se a fenitoína endovenosa (dose de carga 18 mg/kg com aumentos de 5 mg/kg, taxa máxima 50 mg/minutos).^{1,6,12}

Deve ser evitado o uso de petidina durante o parto por ser epileptogênica, podendo usar-se diamorfina.¹² Não há contraindicações ao uso de indutores do parto em grávidas sob FACE.¹² Em mulheres sob indutores enzimáticos em risco de parto pré-termo, não está recomendada a duplicação da dose de corticosteroides para indução da maturidade fetal.¹² Relativamente à prevenção de doença hemorrágica do recém-nascido, está recomendada a administração de vitamina K 1 mg intramuscular nos recém-nascidos de grávidas sob indutores enzimáticos.^{1,12}

Apesar da baixa taxa de complicações periparto, mulheres com epilepsia apresentam maior tempo de estadia hospitalar, aumento do risco de pré-eclâmpsia, parto pré-termo, hemorragia e corioamnionite, com maior mortalidade fetal/perinatal.⁴⁷ Recém-nascidos de mulheres com epilepsia apresentam maior risco de RCIU, sofrimento fetal e anomalias congénitas. Um estudo do *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry* mostrou um aumento do risco de parto pré-termo e de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional nas mulheres sob FACE.^{48,49} O uso de FACE, no entanto, não parece estar associado a maior risco de aborto espontâneo e de nados-mortos.⁵⁰

Pós-Parto e Amamentação

O período pós-parto é uma fase de risco de aumento da frequência de crises pelo stress, privação de sono, incumprimento terapêutico e ansiedade.⁶ As mulheres com crises no mês prévio à gravidez apresentam maior risco de exacerbação no período pós-parto.⁵¹ Deverá ser assegurada manutenção dos FACE nesta fase. Deverão ainda ser adotadas estratégias para evitar a privação de sono e o stress⁶ (como auxiliar a puérpera na

amamentação noturna, promovendo a extração do leite materno durante o dia).

Na necessidade de aumento da dose dos FACE durante a gravidez, ter-se-á de rever a dosagem no pós-parto e diminuí-la progressivamente nos primeiros dias até à dose mínima eficaz. A lamotrigina, por exemplo, apresenta rápida diminuição da depuração do fármaco no período pós-parto precoce, com aumento do risco de toxicidade.⁵² As alterações farmacocinéticas dependem da regressão das modificações fisiológicas inerentes à gravidez para um estado pré-gestacional, que podem demorar até dois meses.³⁴ A redução gradual da dose dos FACE é muitas vezes empírica, visto ser difícil o doseamento frequente dos mesmos. Aconselha-se ainda reduzir a dose do FACE para uma dose maior à realizada previamente à gravidez, de modo a fornecer maior proteção neste período.¹³ O aparecimento de efeitos secundários como tonturas, diplopia ou ataxia devem motivar observação urgente pelo neurologista.

A decisão de amamentação deve ser uma decisão informada dos riscos e benefícios. Todos os FACE são transmitidos para o leite materno em quantidade bastante mais baixa do que por via placentária.⁵ O risco de efeitos cognitivos adversos não se demonstrou aumentado em crianças expostas a FACE pelo leite materno.⁵³ No entanto, os barbitúricos e benzodiazepinas estão associados a maior risco de sedação, letargia e má progressão ponderal no lactente. Evidenciou-se também que os níveis séricos de barbitúricos e benzodiazepinas no recém-nascido podem ser superiores aos da puérpera, devendo ser evitados.⁵ Aconselha-se maior precaução nas mulheres sob politerapia.⁸ Um estudo realizado mostrou que a lamotrigina, levetiracetam e topiramato têm maior transferência do leite materno para o recém-nascido comparativamente ao valproato, carbamazepina e fenitoína, que apresentam uma passagem mínima.⁵⁴ A concentração no leite materno dos barbitúricos, benzodiazepinas, lamotrigina, zonisamida e etossuximida pode estar aumentada, causando letargia e irritabilidade no recém-nascido.¹⁵ Globalmente, os benefícios da amamentação parecem ultrapassar os riscos para o lactente e as mulheres com epilepsia podem ser motivadas a amamentar. Sugere-se alternar entre leite materno e leite adaptado na existência de preocupação com a exposição a FACE.⁶

As grávidas com epilepsia devem ser aconselhadas desde a fase pré-concepcional sobre formas de diminuir

o risco de lesões associadas a crises e sobre como aumentar a sua segurança e a da criança. Cuidar da criança em superfícies baixas, pousá-la na presença de aura, usar pulseiras de identificação, evitar privação de sono e consumo de álcool e preparar a família para situações urgentes poderão ser estratégias de segurança adotadas.⁶ Aconselha-se ainda que a puérpera não conduza e que evite dormir na mesma cama que a criança. Mesmo sem crises há bastante tempo, deverá haver maior precaução até que o sono seja regularizado.³⁴ Deverá haver informação quanto ao risco de morte materna/neonatal por afogamento, aconselhando-se o banho sob vigilância, não trancar a porta da casa-de-banho e usar pouca água na banheira.⁶

O risco de depressão e de ansiedade gestacional e pós-parto está aumentado nas mulheres com epilepsia,^{55,56} especialmente se expostas a FACE. Crises frequentes, politerapia e doses elevadas aumentam o risco de depressão e ansiedade.^{56,57} Adicionalmente, as mulheres com epilepsia e depressão/ansiedade apresentam menores taxas de recuperação e são menos frequentemente tratadas com antidepressivos durante a gravidez.⁵⁶ Deverá haver lugar a rastreio de depressão, sendo que uma intervenção terapêutica precoce poderá melhorar a qualidade de vida.⁶

Deve promover-se o retorno da contraceção, avaliando o melhor método tendo em conta os FACE usados.

Deverá haver lugar a consulta de Neurologia no primeiro mês pós-parto.

Conclusão

A revisão realizada é apresentada de forma expositiva e fundamentada. Os dados expostos estão resumidos num esquema (**Fig. 1**) e em Tabela (material suplementar) para auxiliar a consulta destas informações.

A idade fértil em mulheres com epilepsia é uma fase sensível no que toca a ajuste de FACE e planeamento familiar. Coloca igualmente desafios que beneficiam da informação e da partilha de decisões entre a mulher com epilepsia e neurologista, obstetra e médico de família assistentes. A aplicação deste protocolo facilita estas decisões à luz da evidência atual. ■

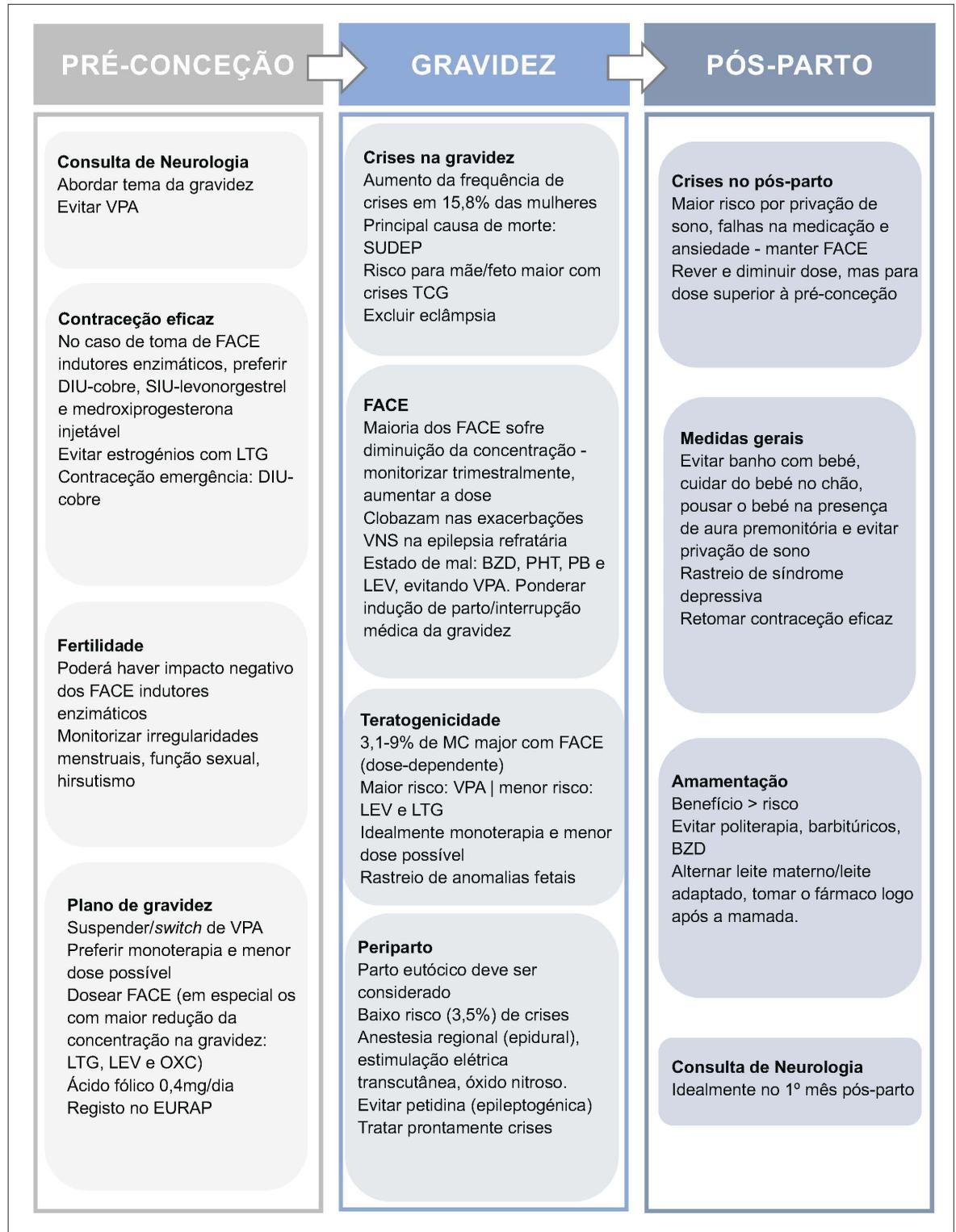


Figura 1. Resumo de recomendações sugerido na abordagem da mulher com epilepsia em idade fértil, grávida ou puérpera.

BZD – benzodiazepina; DIU – dispositivo intrauterino; EURAP – *European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*; FACE – fármacos anti-convulsivos; LEV – levetiracetam; LTG – lamotrigina; MC – malformações congénitas

Tabela Suplementar. Protocolo de Seguimento de Mulher em Idade Fértil e Grávida com Epilepsia.

FASE PRÉ-CONCEÇÃO
CONTRACEÇÃO
<ol style="list-style-type: none"> 1. Deve ser oferecida contraceção eficaz de modo a evitar gravidez não planeada. 2. No caso de toma de FACE indutores enzimáticos (CBZ, PHT, PB, PRM, OXC, TPM, ESL): <ul style="list-style-type: none"> • Informar sobre a possibilidade de falha da contraceção oral, transdérmica e vaginal; • O DIU de cobre, SIU de levonorgestrel e injeções de medroxiprogesterona são métodos contraceptivos eficazes; • O DIU de cobre é o método contraceptivo de emergência de preferência. 3. A toma concomitante de contraceção hormonal combinada e de LTG aumenta o risco de crises por diminuição dos níveis de LTG.
FERTILIDADE
<ol style="list-style-type: none"> 1. As mulheres com epilepsia apresentam probabilidade semelhante de engravidar, tempo até à gravidez comparável, e taxa de nados vivos semelhantes vs. mulheres saudáveis. Alguns estudos, no entanto, indiciam um impacto negativo na fertilidade em mulheres sob FACE indutores enzimáticos. 2. A mulher a tomar FACE deve ser informada dos possíveis efeitos dos fármacos na fertilidade, devendo monitorizar junto dos médicos assistentes irregularidades menstruais, alterações da função sexual, do peso e hirsutismo. Na presença de alterações deve realizar avaliação neuroendócrina e ecografia ginecológica.
PLANO DE GRAVIDEZ E CONTROLO DA EPILEPSIA
<ol style="list-style-type: none"> 1. Deverá ser prescrito ácido fólico 0,4 mg/dia, desde a pré-conceção até ao final do 1º trimestre. 2. O VPA não é recomendado como 1ª opção terapêutica em mulheres em idade fértil. 3. A suspensão/substituição de VPA é recomendada nas mulheres com epilepsia que desejam engravidar e/ou que tenham elevado risco de gravidez não planeada. 4. Recomenda-se que a gravidez seja planeada com antecedência, para suspensão de VPA e substituição por um FACE alternativo. 5. Na impossibilidade de suspensão do VPA, o seu uso deverá ser sob orientação de especialista em epilepsia. 6. A suspensão da terapêutica anti-criSES epiléticas poderá ser preconizada e é mais favorável nas mulheres com epilepsia livres de crises há pelo menos dois anos, devendo manter monitorização. 7. O doseamento sérico de fármacos pode ser útil no seguimento posterior da grávida com epilepsia (ver tópico "Fármacos anti-criSES epiléticas e outras terapêuticas"). 8. Algumas situações podem levar à forte sugestão de adiar a gravidez. 9. Deve ser feito o registo no EURAP.
GRAVIDEZ
CRISES
<ol style="list-style-type: none"> 1. Apenas em 15,8% das mulheres a frequência de crises aumenta durante a gravidez. 2. O tempo livre de crises pré-conceção é o fator preditor mais importante de ocorrência de crises durante a gravidez. 3. A principal causa de aumento da frequência de crises é provavelmente a redução de concentração plasmática dos FACE e a alteração no seu metabolismo. 4. A SUDEP é a principal causa de morte em mulheres grávidas com epilepsia. 5. Existem alguns riscos associados às crises epiléticas na gestação, sendo as crises tónico-clónicas as mais prejudiciais. 6. Na segunda metade da gravidez, uma convulsão que não possa ser claramente atribuída a epilepsia deve ser tratada como eclâmpsia até prova em contrário.
FÁRMACOS ANTI-CRISES EPILÉTICAS E OUTRAS TERAPÊUTICAS
<ol style="list-style-type: none"> 1. A depuração da maioria dos FACE aumenta durante a gravidez, resultando em menores concentrações séricas. 2. Os fármacos com maior redução de concentração sérica durante a gravidez são a LTG, LEV e OXC e os seus níveis devem ser monitorizados. 3. A estimulação do nervo
TERATOGENICIDADE
<ol style="list-style-type: none"> 1. A taxa de malformação congénita major (MCM) com FACE varia entre 3,1%-9%. Deve procurar-se um controlo ótimo das crises com exposição fetal mínima possível aos FACE. 2. O fármaco com maior risco de MCM é o VPA e os fármacos estudados com menor risco são LEV e LTG. 3. É recomendada a monoterapia e esta deve ser atingida na fase de planeamento pré-conceção. 4. O tipo de MCM varia com o FACE, sendo as mais comuns o defeito do tubo neural, cardiopatias congénitas, anomalias do trato urinário, anomalias esqueléticas e fenda palatina. 5. O risco de MCM é dose-dependente para os fármacos: VPA, PB, CBZ, LTG. 6. A exposição a VPA in utero foi associada a menor quociente de inteligência e a perturbação do espetro do autismo. 7. O clobazam deve ser considerado nas exacerbações durante a gravidez.
ESTADO DE MAL EPILÉTICO
<ol style="list-style-type: none"> 1. Após a administração de benzodiazepinas, os FACE de 1ª linha são a PHT, PB e LEV, evitando o VPA. 2. Deve excluir-se a eclâmpsia como causa. 3. Deve ter-se em conta a idade gestacional e ponderar-se risco-benefício de interrupção médica da gravidez ou finalização eletiva da gravidez.

PERIPARTO
1. A maioria das grávidas com epilepsia terá um parto não complicado, sendo o risco de crises baixo. A via de parto tem em conta critérios obstétricos, sendo que a epilepsia por si não é indicação formal para parto por via cesariana.
2. Opções de analgesia incluem: anestesia regional, estimulação nervosa elétrica transcutânea, óxido nitroso. A epidural é considerada segura em grávidas com epilepsia.
3. As crises no parto devem ser prontamente tratadas para evitar o risco de hipóxia materno-fetal e de acidose fetal, sendo as benzodiazepinas o tratamento de escolha.
4. Deve ser evitado o uso de petidina durante o parto uma vez que pode ser epileptogénica.
5. Não há contraindicações conhecidas para o uso de indutores do trabalho de parto.
6. Não está recomendada a duplicação da dose de corticoides para indução da maturidade fetal em grávidas sob FACE indutores enzimáticos em risco de parto pré-termo.
7. É recomendada a administração de 1 mg de vitamina K intramuscular nos recém-nascidos de grávidas sob FACE indutores enzimáticos.

PÓS-PARTO E AMAMENTAÇÃO
1. O período pós-parto imediato é de maior risco de crises pela privação de sono, falhas na medicação e ansiedade. Deverá ser assegurada manutenção da terapêutica após o parto. Deverão ser adotadas estratégias para evitar a privação de sono e o stress.
2. Se a dose de FACE tiver sido aumentada na gestação, deverá ser revista e diminuída de forma progressiva nos primeiros dias de puerpério. Aconselha-se a reduzir até uma dose superior à pré-gravidez, de modo a fornecer proteção à puérpera pelo maior stress e privação de sono no pós-parto.
3. A decisão de amamentação pela mulher sob FACE deve ser uma decisão informada dos riscos e benefícios. Os benefícios da amamentação parecem ultrapassar os potenciais riscos para o lactente. No entanto, a politerapia, os barbitúricos e as benzodiazepinas devem ser evitados durante a amamentação. Medidas que minimizam o risco: alternar entre leite materno e leite adaptado, tomar o fármaco logo após a mamada.
4. As mulheres grávidas ou puérperas com epilepsia devem ser informadas e aconselhadas sobre a melhor maneira de diminuir o risco de lesões associadas a crises convulsivas e aumentar a sua segurança e a da criança.
5. Deverá haver atenção relativamente à toma de banho da mãe e do bebé, por risco de morte materna e neonatal por afogamento. Fornecer informações sobre os cuidados a ter com o bebé (por exemplo, cuidar do bebé no chão, pousar o bebé na presença de aura premonitória, evitar a privação de sono).
6. Deverá ser realizado rastreio de síndrome depressiva no puerpério e as puérperas com epilepsia deverão ser informadas dos sintomas e sinais de depressão.
7. Deverá ser reintroduzida a contraceção, a orientar com o obstetra assistente, avaliando a melhor opção contraceptiva tendo em conta os FACE usados (preferindo DIU e SIU).
8. O ideal será a marcação de uma consulta de Neurologia no primeiro mês pós-parto.

Legendas: CBZ – carbamazepina; DIU – dispositivo intrauterino; ESL – eslicarbazepina; EURAP – *European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*; LEV – levetiracetam; LTG – lamotrigina; MCM – malformação congénita major; OXC – oxcarbazepina; PB – fenobarbital; PHT – fenitoína; PRM – primidona; SIU – sistema intrauterino; SUDEP – *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*; TPM – topiramato; VPA – valproato de sódio

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

MF: desenho e execução do estudo; aquisição, análise e interpretação do trabalho; elaboração do manuscrito; aprovação final.

MS: desenho e execução do estudo; aquisição, análise e interpretação do trabalho; elaboração do manuscrito; aprovação final

MB: aquisição, análise e interpretação do trabalho; elaboração do manuscrito; aprovação final

IMC: desenho e execução do estudo; aquisição, análise e interpretação do trabalho; revisão crítica do conteúdo intelectual; aprovação final.

JP: desenho e execução do estudo; aquisição, análise e interpretação do trabalho; revisão crítica do conteúdo intelectual; aprovação final.

FS: desenho e execução do estudo; aquisição, análise e interpretação do trabalho; revisão crítica do conteúdo intelectual; aprovação final.

Responsabilidades Éticas

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

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum 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

- Hernández S, Garcia-Penche I, Guirado L, Gómez O, Eixarch E, Carreño, et al. Protocolo: Epilepsia y Gestación. [consultado Dez 2021]. Disponível em: <https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/epilepsia-y-gestacion.html>
- Nashef L, Tomson T. Intriguing new data on epilepsy and risks at delivery. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:550-2. doi:10.1038/nrneurol.2015.176
- Adab N, Chadwick DW. Management of women with epilepsy during pregnancy. *Obstetrician Gynaecol*. 2006;8:20-25. doi:10.1576/toag.8.1.20.27204

4. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia*. 2014;55:e72-4. doi:10.1111/epi.12621
5. Sazgar M. Treatment of Women With Epilepsy. *Continuum*. 2019;25:408-30. doi: 10.1212/CON.0000000000000713.
6. Bhatia M, Adcock JE, Mackillop L. The management of pregnant women with epilepsy: a multidisciplinary collaborative approach to care. *Obstetrician Gynaecol*. 2017;19:279-88. doi:10.1111/tog.12413
7. Li Y, Meador KJ. Epilepsy and Pregnancy. *Continuum Lifelong Learn Neurology*. 2022;28:34-54. doi:10.1212/con.0000000000001056
8. Pennell PB. Pregnancy and Reproductive Health in Patients with Epilepsy. Published online 2017. [consultado Jan 2022] Disponível em: http://upandrunningnetworks.com/files/C41_2.pdf
9. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Differential impact of contraceptive methods on seizures varies by antiepileptic drug category: Findings of the Epilepsy Birth Control Registry. *Epilepsy Behav*. 2016;60:112-7. doi:10.1016/j.yebeh.2016.04.020
10. Pacheco A, Costa AR, Lanhoso A, Santos ATA, Rodrigues C, Rebelo C, et al. Consenso sobre Contraceção. Sociedade Portuguesa Da Contraceção. [consultado Jan 2022] Disponível em: https://www.spdc.pt/images/SPDC_Consensos_2020_27Nov_Final_web_versao_livro_digital.pdf
11. Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure*. 2015;28:66-70. doi:10.1016/j.seizure.2015.03.006
12. Thangaratinam S, Fong F, McCorry D, Pirie AM, Bagary M, Greenhill L. Epilepsy in Pregnancy: Green-top Guideline No. 68. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2016. [consultado Jan 2022] Disponível em: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/epilepsy-in-pregnancy-green-top-guideline-no-68/>
13. Arfman IJ, Heijden EAW van der, Horst PGJ ter, Lambrechts DA, Wegner I, Touw DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59:427-45. doi:10.1007/s40262-019-00845-2
14. Pennell PB, French JA, Harden CL, Davis A, Bagiella E, Andreopoulos E, et al. Fertility and Birth Outcomes in Women With Epilepsy Seeking Pregnancy. *Jama Neurol*. 2018;75(8):962. doi:10.1001/jamaneurol.2018.0646
15. Stephen LJ, Harden C, Tomson T, Brodie MJ. Management of epilepsy in women. *Lancet Neurology*. 2019;18:481-91. doi:10.1016/s1474-4422(18)30495-2
16. Isojärvi JI, Taubøll E, Herzog AG. Effect of Antiepileptic Drugs on Reproductive Endocrine Function in Individuals with Epilepsy. *Cns Drugs*. 2005;19:207-23. doi:10.2165/00023210-200519030-00003
17. Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, Kälviäinen R. Fertility in Women with Active Epilepsy. *Neurology*. 2007;69:2107-8. doi:10.1212/01.wnl.0000277451.06420.b6
18. Vajda FJE, Hitchcock A, Graham J, O'Brien T, Lander C, Eadie M. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia*. 2008;49:172-6. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01412.x
19. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics, Stowe ZN, Ragan K. ACOG Practice Bulletin No. 92: Use of Psychiatric Medications During Pregnancy and Lactation. *Obstetrics Gynecol*. 2008;111:1001-20. doi:10.1097/aog.0b013e31816fd910
20. Almeida C, Costa F, Graça P, Menezes B, Mota E, Oliveira D, et al. Programa Nacional Para a Vigilância Da Gravidez de Baixo Risco. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2015. [consultado Jan 2022] Disponível em: <https://www.dgs.pt/em-destaque/programa-nacional-para-a-vigilancia-da-gravidez-de-baixo-risco-pdf11.aspx>
21. Toledo M, Mostacci B, Bosak M, Jedrzejak J, Thomas RH, Salas-Puig J, et al. Expert opinion: use of valproate in girls and women of childbearing potential with epilepsy: recommendations and alternatives based on a review of the literature and clinical experience—a European perspective. *J Neurol*. 2021;268:2735-48. doi:10.1007/s00415-020-09809-0
22. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512-21. doi:10.1111/epi.13709
23. Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurology*. 2017;16:523-31. doi:10.1016/s1474-4422(17)30114-x
24. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*. 2013;54:1621-7. doi:10.1111/epi.12302
25. Cagnetti C, Lattanzi S, Foschi N, Provinciali L, Silvestrini M. Seizure course during pregnancy in catamenial epilepsy. *Neurology*. 2014;83:339-44. doi:10.1212/wnl.0000000000000619
26. Voinescu PE, Ehlert AN, Bay CP, Allien S, Pennell PB. Variations in Seizure Frequency During Pregnancy and Postpartum by Epilepsy Type. *Neurology*. 2022;98:e802-7. doi:10.1212/wnl.00000000000013056
27. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, Hitchcock AA, Lander CM, Eadie MJ. Predicting epileptic seizure control during pregnancy. *Epilepsy Behav*. 2018;78:91-5. doi:10.1016/j.yebeh.2017.10.017
28. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;29:13-8. doi:10.1016/j.yebeh.2013.06.026
29. Boardman SG. Understanding the experiences of pregnancy in women with epilepsy. [consultado Jan 2022] Disponível em: <https://ethos.bl.uk/OrderDetails.do?uin=uk.bl.ethos.613483>
30. Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet*. 2011;378:2028-38. doi:10.1016/s0140-6736(11)60176-1
31. Aurlin D, Larsen JP, Gjerstad L, Taubøll E. Comorbid and underlying diseases—Major determinants of excess mortality in epilepsy. *Seizure*. 2012;21:573-7. doi:10.1016/j.seizure.2012.05.015
32. Teramo K, Hiilesmaa V, Bardy A, Saarikoski S. Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure. *J Perinat Med*. 1979;7:3-6. doi:10.1515/jpme.1979.7.1.3
33. Hiilesmaa VK, Teramo KA. Chapter 10: Fetal and Maternal Risks with Seizures. In: Harden CL, Thomas SV, Tomson T, editors. *Epilepsy in Women*. London: John Wiley & Sons; 2013. p.115-27.
34. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennel P, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord*. 2019;21:497-517. doi:10.1684/epd.2019.1105
35. Kinney MO, Morrow J. Epilepsy in pregnancy. *BMJ*. 2016;353:i2880. doi:10.1136/bmj.i2880
36. Pennell PB, French JA, May RC, Gerard E, Kalayjian L, Penovich P, et al. Changes in Seizure Frequency and Antiepileptic Therapy during Pregnancy. *New Engl J Med*. 2020;383:2547-56. doi:10.1056/nejmoa2008663
37. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia*. 2013;54:405-14.

- doi:10.1111/epi.12109
38. Pennell PB. Pregnancy, Epilepsy, and Women's Issues. *ContinLifelong Learn Neurol*. 2013;19:697-714. doi:10.1212/01.con.0000431383.14061.e6
 39. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: A systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res*. 2008;81:1-13. doi:10.1016/j.epesyres.2008.04.022
 40. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal Effects of Anticonvulsant Polytherapies: Different Risks From Different Drug Combinations. *Arch Neurol*. 2011;68:1275-81. doi:10.1001/archneurol.2011.133
 41. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12:244-52. doi:10.1016/s1474-4422(12)70323-x
 42. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *Jama*. 2013;309:1696-703. doi:10.1001/jama.2013.2270
 43. Shallcross R, Bromley RL, Cheyne CP, García-Fiñana M, Irwin B, Morrow J, et al. In utero exposure to levetiracetam vs valproate. *Neurology*. 2014;82:213-21. doi:10.1212/wnl.0000000000000030
 44. Vajda FJE, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Roten A, Eadie MJ. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. *Epilepsia*. 2013;54:181-6. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03625.x
 45. Rajiv KR, Radhakrishnan A. Status epilepticus in pregnancy – Can we frame a uniform treatment protocol? *Epilepsy Behav*. 2019;101:106376. doi:10.1016/j.yebeh.2019.06.020
 46. Rajiv KR, Radhakrishnan A. Status epilepticus in pregnancy: Etiology, management, and clinical outcomes. *Epilepsy Behav*. 2017;76:114-19. doi:10.1016/j.yebeh.2017.07.002
 47. MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States. *Jama Neurol*. 2015;72:981-8. doi:10.1001/jamaneurol.2015.1017
 48. Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol*. 2017;82:457-65. doi:10.1002/ana.25031
 49. Bech BH, Kjaersgaard MIS, Pedersen HS, Howards PP, Sørensen MJ, Olsen J, et al. Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study. *BMJ*. 2014;349:g5159. doi:10.1136/bmj.g5159
 50. Thomas SV, Syam U, Devi JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53:e85-8. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03439.x
 51. Pennell PB, Peng L, Newport DJ, Ritchie JC, Koganti A, Holley DK, et al. Lamotrigine in pregnancy. *Neurology*. 2008;70:2130-6. doi:10.1212/01.wnl.0000289511.20864.2a
 52. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs (e-Pub ahead of print) (Patient Page). *Neurology*. 2010;75:1954-60. doi:10.1212/wnl.0b013e3181ffe4a9
 53. Chen L, Liu F, Yoshida S, Kaneko S. Is breast-feeding of infants advisable for epileptic mothers taking antiepileptic drugs? *Psychiat Clin Neuros*. 2010;64:460-8. doi:10.1111/j.1440-1819.2010.02126.x
 54. Turner K, Piazzini A, Franza A, Marconi AM, Canger R, Canevini MP. Epilepsy and postpartum depression. *Epilepsia*. 2009;50:24-7. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01965.x
 55. Bjørk MH, Veiby G, Reiter SC, Berle JØ, Daltveit AK, Spigset O, et al. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: A prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia*. 2015;56:28-39. doi:10.1111/epi.12884
 56. Galanti M, Newport DJ, Pennell PB, Titchner D, Newman M, Knight BT, et al. Postpartum depression in women with epilepsy: Influence of antiepileptic drugs in a prospective study. *Epilepsy Behav*. 2009;16:426-30. doi:10.1016/j.yebeh.2009.07.009

IMAGEM EM NEUROLOGIA/IMAGE IN NEUROLOGY

An unrecognized cause of recurrent ischemic stroke

Uma causa pouco conhecida de AVC isquêmico recorrente

 Inês Gomes ^{1,*},  Ricardo Varela ²,  Orlando Galego ³,  Fernando Silva ¹

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

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

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

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/IN/220074/2023>

Informações/Informations:

Imagem em Neurologia, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 2, abril-junho 2023. Versão eletrônica em www.sinapse.pt; Image in Neurology, published in Sinapse, Volume 23, Number 2, April-June 2023. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Brain Ischemia;
Carotid Arteries/diagnostic imaging;
Carotid Stenosis/diagnostic imaging;
Stroke;
Ultrasonography, Doppler.

Palavras-chave:

Acidente Vascular Cerebral;
Artéria Carótida/diagnóstico por imagem;
Esquemia Cerebral;
Estenose da Carótida/
diagnóstico por imagem;
Ultrassonografia Doppler.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Inês Gomes
Praceta Professor Mota Pinto,
3000-075 Coimbra, Portugal
ines.rebelogomes@gmail.com

Recebido / Received: 2022-12-06

Aceite / Accepted: 2023-06-08

Publicado / Published: 2023-07-18

A 57-year-old man, smoker, with history of hypertension, was admitted to the emergency room one hour after acute-onset left hemiparesis, left homonymous hemianopia and sensory neglect (NIHSS 16). Head computed tomography (CT) scan was unremarkable (ASPECTS 10) and CT angiogram (CTA) showed occlusion of the M1 segment of the right middle cerebral artery (MCA). The patient underwent a combined reperfusion therapy with intravenous recombinant tissue plasminogen activator plus mechanical thrombectomy (final TIC1 score 2b). A small right striatal infarction was observed in control CT scan. Carotid and vertebral Doppler ultrasound (US) and cervical CTA disclosed a heterogenous, regular, substantial echolucent lesion in the origin of the right internal carotid artery (ICA), suggestive of an ulcerated atherosclerotic plaque with distal adherent

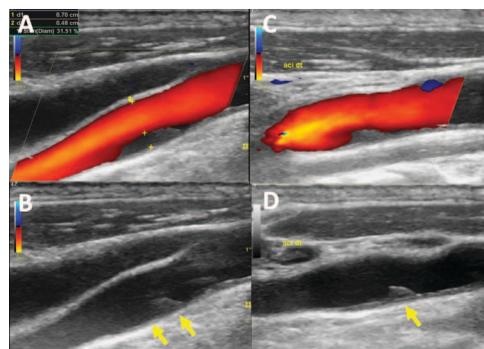


Figure 1. Carotid web of right ICA; A, B – Carotid Doppler ultrasound of right ICA, revealing a heterogenous, regular, substantial echolucent lesion in the origin of right ICA, interpreted as an ulcerated atherosclerotic plaque causing a 30% stenosis. C, D – Carotid Doppler ultrasound performed 2 months later, showing the persistence of the endoluminal protrusion in right ICA bulb, but now without adherent thrombus (arrows).

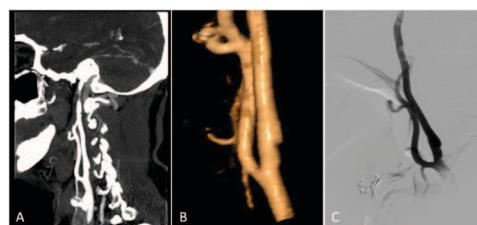


Figure 2. CT angiography (A – sagittal MIP reconstruction; B – 3D-VR reconstruction) and digital subtraction angiography (C – lateral projection, injection in the right common carotid artery) show the typical shelf-like luminal defect protruding from the posterior wall of the right carotid bulb, characteristic of carotid web. Note how the defect is pointing up, unlike the double lumen sign of arterial dissection.

thrombus causing a 30% stenosis. Transcranial Doppler evaluation was unremarkable. Other causes of stroke were excluded, namely cardioembolism and hypercoagulability factors. The patient started dual antiplatelet therapy and high-dose statin and was discharged home with left hemiparesis grade 4 (NIHSS 3).

He was readmitted 2-months later due to one-week history of spatial disorientation, short-term memory deficit and left hemiparesis exacerbation. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed new ischemic vascular

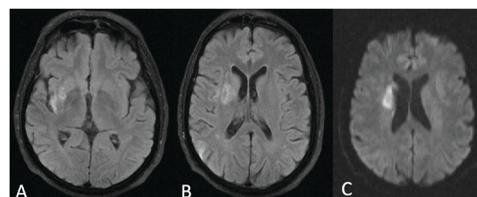


Figure 3. Brain MRI (A and B – FLAIR; C – DWI) showed ischemic lesions spread throughout the right MCA territory, namely in the right lentiform nucleus (with restricted diffusion, as seen in C), posterior insular cortex and parietal cortex (consistent with distal emboli).

lesions within the right ICA territory (insula and parietal lobe). The repetition of US revealed the persistence of the isoechoic endoluminal protrusion in the right ICA bulb but without the distal echolucent material previously identified (adherent thrombus) and led to the diagnosis of a “carotid web”. This finding was also observed in MRI angiogram. The patient underwent elective carotid stenting, and no recurrent strokes were observed.

Carotid web is recognized as an atypical form of fibromuscular dysplasia. It is an intimal-predominant projectile shelf-like structure on the lateral posterior aspect of the carotid bulb.¹⁻³ The exact prevalence is unknown, and this entity is probably underdiagnosed. Carotid web is now recognized as a cause of recurrent anterior circulation stroke/transient ischemic attack (TIA). It should be considered in cryptogenic stroke, particularly in younger patients without vascular risk factors.^{2,4} The proposed pathophysiological mechanism is altered hemodynamics distal to the web, leading to flow stagnation and remote embolization of fibrin-based clots.^{1,4}

Carotid webs may be misinterpreted as non-calcified atherosclerotic plaque and arterial dissection. However, dissections typically affect the middle and distal ICA and may be associated with a history of trauma and pain complaints. Although no randomized therapeutic studies are available, management options include antiplatelet therapy, anticoagulation or revascularization (carotid endarterectomy or stenting).^{1,5}

Carotid webs should be suspected in young patients presenting with recurrent ipsilateral strokes/TIA. Stroke physicians should be aware of this entity since its early identification and appropriate management can reduce the risk of recurrent vascular events. Given its rarity, this entity remains a diagnostic and therapeutic challenge, leading to divergent diagnostic labels in the absence of a high index of suspicion. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

IG: Conception, writing and final approval.

RV: Conception, critical review and final approval.

OG: Images preparation, critical review and final approval.

FS: Conception, critical review and final approval.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

1. Kim SJ, Nogueira RG, Haussen DC. Current Understanding and Gaps in Research of Carotid Webs in Ischemic Strokes: A Review. *JAMA Neurol.* 2019;76:355-61. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3366.
2. Kim SJ, Allen JW, Bouslama M, Nahab F, Frankel MR, Nogueira RG, Haussen DC. Carotid Webs in Cryptogenic Ischemic Strokes: A Matched Case-Control Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28:104402. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104402.
3. Olindo S. Stroke Recurrence in First-Ever Symptomatic Carotid Web: A Cohort Study. *J Stroke.* 2021;23:253-62.
4. Guglielmi V. Assessment of Recurrent Stroke Risk in Patients With a Carotid Web. *JAMA Neurol.* 2021;78:826-33.
5. Haussen DC, Grossberg JA, Bouslama M, Pradilla G, Belgaje S, Bianchi N, et al. Carotid Web (Intimal Fibromuscular Dysplasia) Has High Stroke Recurrence Risk and Is Amenable to Stenting. *Stroke.* 2017;48:3134-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019020.

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 atualizações posteriores). Deve ser claramente explicitado no manuscrito que as normas acima referidas foram seguidas.

Privacidade e Consentimento Informado

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

Permissões

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

Conflito de Interesse e Fontes de Financiamento

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

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

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

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

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

Resultados de ensaios clínicos

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

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

Registo de ensaios clínicos

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

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

Disponibilização dos dados

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

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

Sugerem-se formulações para a referida declaração:

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

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

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

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

Submissão dos Trabalhos

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

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

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

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

Submissão do Manuscrito

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

Contacto

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

Preparação do Manuscrito

Uso de programa de processamento de texto

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

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

Tipologia dos Artigos

A SINAPSE aceita artigos das seguintes tipologias:

- 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;

d) Estudos de Caso/Casos Clínicos;

e) Imagens em Neurologia;

f) Editoriais, que são escritos a convite do Editor-Chefe e consistem em comentários sobre artigos publicados na revista ou sobre temas de relevância particular;

g) Cartas ao Editor, que consistem em opiniões concisas sobre artigos recentemente publicados na SINAPSE;

h) Perspectivas;

i) *Guidelines*;

Na secção de submissão:

I. Título

Título em português e inglês, conciso, 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 “**Proteção de pessoas e animais**”, **Confidencialidade dos dados e consentimento informado** e **Conflitos de interesse**.

Prémios e Apresentações prévias

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

Texto

Artigos Originais

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

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

Seguir as *guidelines* EQUATOR

Article structure

Introduction

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

Material and methods

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

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

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

Conclusion

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

Artigos de Revisão Narrativa

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

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

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

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

Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

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

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

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

Caso Clínico

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

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

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

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

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

Editoriais

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

Cartas ao Editor

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

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

Imagens em Neurologia

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

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

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

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

Perspectiva

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

Guidelines

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

Referências**1. Citação no texto**

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

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

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

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

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

II. Formato

Uma descrição detalhada dos formatos de diferentes tipos de referência pode ser consultada na “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). 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;2:233-242. 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, seqüências 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 seqüência: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Se fotografias de doentes forem usadas, estas 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 seqüência 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 publicação deve ser feita separadamente do texto, conforme as instruções da plataforma.

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

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

Material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

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

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

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

Ficheiros Multimédia

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

Anexos/ Apêndices

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

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

Estilo

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

Última revisão 11 Junho 2019

Políticas Editoriais

Objetivo e Âmbito

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

A SINAPSE é órgão oficial das seguintes organizações científicas:

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

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

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

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

Liberdade Editorial

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

Visão Geral

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

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

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

Orientação para Apresentação de Estudos

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

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

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

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

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

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

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

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

Crítérios de Autoria e Formulário de Autoria

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

Declaração das contribuições individuais assinada por cada autor

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

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

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

Autores são aqueles que:

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

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

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

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

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

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

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

Papel do Autor Correspondente

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

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

Consentimento dos Doentes

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

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

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

Submissão e Publicação Duplicadas

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

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

Política de Plágio

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

Publicação Fast-Track

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

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

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

Revisão por Pares

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

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

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

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

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

As cartas ao Editor ou os 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 electrónica).

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