



Legenda na página 26

Congresso de Lisboa foi o maior da EAN

A 4.ª edição do Congresso da European Academy of Neurology (EAN), que decorreu entre 16 e 19 de junho passado, em Lisboa, atingiu um recorde de participações, com 6 500 inscritos. Dando enfoque à neurogenética, este encontro promoveu a atualização de conhecimentos tanto ao nível das patologias neurológicas mais graves, como dos avanços em termos de diagnóstico, prevenção, tratamento e investigação das doenças mais comuns. Os portugueses assumiram o papel de verdadeiros anfitriões, com múltiplas intervenções como oradores, moderadores e na apresentação de trabalhos **Pág.26 a 34**

Congresso de
Neurologia
15 NOVEMBRO
17 PORTO PALÁCIO HOTEL
PORTO - PORTUGAL
2018

ORGANIZAÇÃO
Neurologia

Inteligência artificial e
Inovação tecnológica

> Pág.5

Um ano após a constituição oficial do Conselho Português para o Cérebro, o seu presidente, Prof. António Freire Gonçalves, fala sobre o trabalho que se propõe desenvolver este «descendente» do European Brain Council, cujo principal objetivo passa por congregar esforços e sensibilizar o poder político para a importância do investimento na investigação e no tratamento das doenças do sistema nervoso > **Pág.6 e 7**



Bem-vindo a MAVENCLAD®



A única terapêutica para a Esclerose Múltipla que proporciona e mantém o controlo da doença durante 4 anos com um máximo de 20 dias de tratamento oral nos primeiros 2 anos¹⁻³

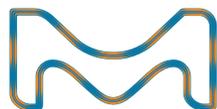
Informações essenciais compatíveis com o RCM

MAVENCLAD 10 mg comprimidos. Cada comprimido contém 10 mg de cladribina. **Indicações terapêuticas** MAVENCLAD é indicado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla (EM) com surtos muito ativa, conforme definida por características clínicas ou imagiológicas. **Posologia e modo de administração** A dose cumulativa recomendada de MAVENCLAD é de 3,5 mg/kg de peso corporal durante 2 anos, administrada como 1 ciclo de tratamento de 1,75 mg/kg por ano. Cada ciclo de tratamento consiste em 2 semanas de tratamento, uma no início do primeiro mês e outra no início do segundo mês do respetivo ano de tratamento. Cada semana de tratamento consiste em 4 ou 5 dias nos quais o doente recebe 10 mg ou 20 mg (um ou dois comprimidos) como dose única diária, em função do peso corporal. Após conclusão dos 2 ciclos de tratamento, não são necessários mais tratamentos com cladribina nos anos 3 e 4. O reinício da terapêutica após o ano 4 não foi estudado. **Utilização concomitante de outros medicamentos orais:** recomenda-se que a administração de qualquer outro medicamento por via oral seja separada da administração de MAVENCLAD por um intervalo de, pelo menos, 3 horas durante o número limitado de dias de administração da cladribina. **Compromisso renal:** em doentes com compromisso renal ligeiro não se considera necessário um ajuste posológico. A segurança e eficácia em doentes com compromisso renal moderado ou grave não foram estabelecidas. Por isso, MAVENCLAD é contraindicado nestes doentes. **Compromisso hepático:** embora a importância da função hepática na eliminação da cladribina seja considerada insignificante, na ausência de dados, a utilização de MAVENCLAD não é recomendada em doentes com compromisso hepático moderado ou grave. **Idosos:** recomenda-se precaução quando MAVENCLAD é utilizado em doentes idosos, tendo em consideração a frequência potencialmente maior de uma diminuição da função hepática ou renal, de doenças concomitantes e de outras terapêuticas medicamentosas. MAVENCLAD é para administração por via oral. Os comprimidos têm de ser tomados com água, e engolidos sem mastigar. **Contra-indicações** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Infecção com o vírus da imunodeficiência humana (VIH). Infecção crónica ativa (tuberculose ou hepatite). Início do tratamento com cladribina em doentes imunocomprometidos, incluindo doentes a receberem atualmente terapêutica imunossupressora ou mielossupressora. Neoplasia maligna ativa. Compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina < 60 ml/min). Gravidez

e aleitamento. **Advertências e precauções especiais de utilização** **Monitorização hematológica:** o modo de ação da cladribina está intimamente ligado a uma redução na contagem de linfócitos, pelo que deverá ser realizada monitorização hematológica periódica. **Infecções:** a cladribina pode reduzir as defesas imunitárias do corpo e pode aumentar a probabilidade de infecções. **Neoplasias malignas:** em estudos clínicos, observaram-se mais frequentemente acontecimentos de neoplasias malignas em doentes tratados com cladribina em comparação com doentes que tomaram placebo. MAVENCLAD é contraindicado em doentes com EM com neoplasias malignas ativas. **Contraceção:** têm de ser utilizados métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com cladribina e, pelo menos, durante seis meses após a última dose. **Transfusões sanguíneas:** em doentes que requerem transfusão sanguínea, recomenda-se a irradiação dos componentes celulares sanguíneos antes da administração para evitar a doença do enxerto contra hospedeiro relacionada com a transfusão. **Mudança para o tratamento com cladribina ou deste tratamento para outro:** em doentes que foram anteriormente tratados com medicamentos imunomoduladores ou imunossuppressores, deve considerar-se o modo de ação e a duração do efeito do outro medicamento antes do início de MAVENCLAD. Deve também considerar-se um efeito aditivo potencial sobre o sistema imunitário quando estes medicamentos são utilizados após o tratamento com MAVENCLAD. **Intolerância à frutose:** os doentes com problemas hereditários de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento. **Interações medicamentosas e outras formas de interação** MAVENCLAD contém hidroxipropilbetadex, que poderá alterar a biodisponibilidade de outros produtos. Medicamentos que poderão interagir com MAVENCLAD: medicamentos imunossuppressores, outros medicamentos modificadores da doença, medicamentos hematotóxicos, vacinas vivas ou vivas atenuadas, inibidores potentes dos transportadores ENT1, CNT3 e BCRP, indutores potentes dos transportadores BCRP e P-gp, contraceptivos hormonais. **Efeitos indesejáveis** As reações adversas clinicamente mais relevantes notificadas em doentes com EM tratados com cladribina, foram linfopenia (muito frequente) e *Herpes zoster* (frequente). Outros efeitos indesejáveis verificados e respetiva frequência: herpes oral (frequente), diminuição da contagem de neutrófilos (frequente), erupção cutânea (frequente), alopecia (frequente), tuberculose (muito raro). Em estudos clínicos e no seguimento a longo prazo de doentes tratados com uma dose cumulativa de 3,5 mg/kg de cladribina oral, observaram-se mais frequentemente acontecimentos de neoplasias malignas em doentes tratados com cladribina em comparação com doentes que tomaram placebo. **TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO** Merck Europe B.V. Gustav Mahlerplein 102 1082 MA Amsterdam Países Baixos **DATA DA REVISÃO DO TEXTO:** 07/2018 Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

*Máximo de 20 dias de tratamento oral durante os 2 primeiros anos, sem necessidade de tratamento ativo nos anos 3 e 4. Para mais informação, consultar o RCM

Referências bibliográficas: 1. RCM de MAVENCLAD®. 2. Giovannoni G *et al.* *N Engl J Med* 2010; 362:416-426. 3. Giovannoni G *et al.* *Approved para publicação em Mult Scler*, 31 julho 2017. 4. Relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar de MAVENCLAD® (cladribina comprimidos), INFARMED I.P., Maio 2018



Merck s.a. - Portugal
Edifício DUO Miraflores | Alameda Fernão Lopes, 12 - 5A, B e 4B
1495-190 Algés - Portugal
Telefone: +351 213 613 500 | Fax: +351 213 613 660
C.R.C. Lisboa / Contribuinte N.º 500 650 870
Cap. Social: 8.649.530 €



SIMPLICIDADE INOVADORA*

Sumário

ATUALIZAR

4. Lisboa vai acolher 14th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases, entre 26 e 31 de março de 2019
5. Principais destaques do Congresso de Neurologia 2018 (14 a 17 de novembro, Porto), subordinado ao tema «Inteligência artificial e evolução tecnológica»

ESCLARECER

6. Entrevista com o Prof. António Freire Gonçalves, neurologista que preside ao Conselho Português para o Cérebro

ESCLARECER

8. Abordagem diagnóstica do tremor, segundo o Dr. Miguel Grunho

EXPLORAR

10. Reportagem no Serviço de Neurologia do Hospital Garcia de Orta, em Almada

RECORDAR

12. Dr. António Martins, o cirurgião que inventou a pinça usada pelo Prof. Egas Moniz para fazer as arteriografias e que também foi atleta olímpico

PERSONIFICAR

14. A paixão pela pintura da Dr.ª Isabel Valente, neurologista no Centro Hospitalar Universitário do Algarve/Hospital de Faro

REUNIR

16. Tratamento personalizado foi debatido na Reunião de Primavera do Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla
18. *Highlights* do curso organizado este ano pela SPN em conjunto com a Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas
20. Balanço do Congresso da Sociedade Portuguesa de Doenças do Movimento 2018, que se centrou na influência da genética
24. Cefaleias secundárias em foco na Reunião de Primavera 2018 da Sociedade Portuguesa de Cefaleias
25. Dois exemplos da nova geração de neurologistas que se dedicam à polineuropatia amiloidótica familiar
26. Destaques do 4.º Congresso da European Academy of Neurology (EAN)

Encontramos sempre novidades



DIREÇÃO DA SPN: Dr.ª Marta Carvalho (vice-presidente), Prof.ª Ana Catarina Fonseca (vice-presidente), Dr.ª Gabriela Lopes (vice-presidente e secretária-geral), Prof. Manuel Correia (presidente) e Dr. João Massano (vice-presidente e tesoureiro)

Encontramos sempre dados novos na Neurologia, quer provenham de descobertas das ciências básicas, da investigação clínica, das ciências sociais ou mesmo ao tornar a olhar para a semiologia neurológica, incluindo a descrição de sintomas e o exame neurológico. É essa a razão pela qual, com grande empenho e colaboração, um grupo dos nossos neurologistas e internos de Neurologia de diversas instituições foram os primeiros a traduzir o *Manual do Exame Neurológico para Neurologistas em Formação* da European Academy of Neurology (EAN), que se apresenta como um instrumento de estudo e de consulta – por isso a Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN) vos agradece. Este facto reflete também o nosso empenho em desenvolver colaborações com outras organizações médicas e científicas, como é o caso da EAN, que realizou o seu 4.º Congresso em Lisboa (ver páginas 26 a 34).

Esta edição do *Correio SPN* também traduz a ampla visão que temos da Neurologia no nosso país, como membros fundadores do Conselho Português para o Cérebro, presidido pelo Prof. António Freire Gonçalves (ver páginas 6 e 7), assim como dando nota do balanço de outras

reuniões científicas que decorreram nos últimos meses (ver páginas 16 a 24).

Tornámo-nos membros da Federação Portuguesa das Sociedades Científicas Médicas, pois poderemos ter assim um papel de influência maior para a concretização de objetivos comuns. Estamos a modernizar a nossa Sociedade também no que se refere à gestão, nomeadamente revendo a lista dos nossos sócios, a forma de submissão de trabalhos aos congressos e aplicando o novo Regulamento Geral de Proteção de Dados.

Continuamos a assumir ter a formação como um dos nossos objetivos principais e temos passado os últimos meses a planear o Congresso de Neurologia 2018, a realizar de 14 a 17 de novembro, no Porto Palácio Hotel (ver página 5). Não obstante toda esta atividade, ainda temos muito trabalho pela frente, como a dinamização das diversas Comissões, pelo que contamos com a colaboração de todos.

Pela Direção da Sociedade Portuguesa de Neurologia,

Manuel Correia

Ficha Técnica



Depósito legal n.º 338824/12



Propriedade:
Sociedade Portuguesa de Neurologia
Campo Grande, 382-C, 2.º andar A
1700 - 097 Lisboa
Tlm.: (+351) 938 149 887
sec.spn@gmail.com - secretariado
res.spn@gmail.com - submissão de resumos
sinapse.spn@gmail.com - revista *Sinapse*
www.spnneurologia.com



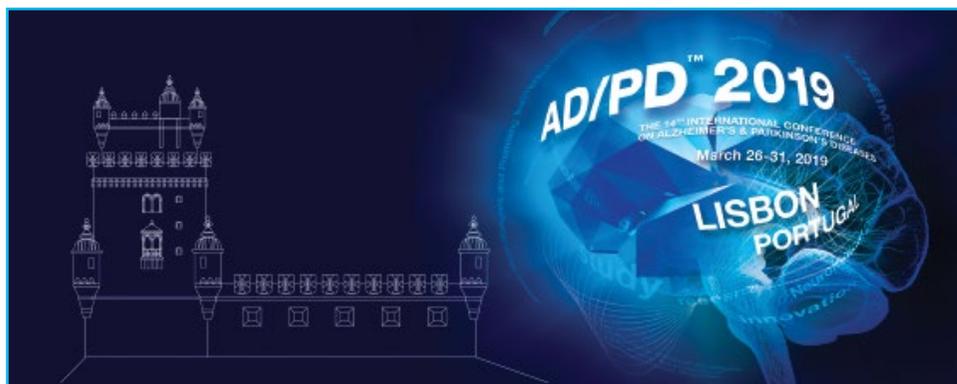
Edição: **Esfera das Ideias, Lda.**
Campo Grande, n.º 56, 8.º B • 1700 - 093 Lisboa
Tel.: (+351) 219 172 815 • geral@esferadasideias.pt
www.esferadasideias.pt • EsferaDasIdeiasLda
Direção: Madalena Barbosa (mbarbosa@esferadasideias.pt)
Marketing e Publicidade: Ricardo Pereira (rpereira@esferadasideias.pt)
Coordenação editorial: Luís Garcia (lgarcia@esferadasideias.pt)
Textos: Luís Garcia, Rui Alexandre Coelho e Sandra Diogo
Fotografias: João Ferrão, Jorge Correia Luís e Rui Santos Jorge
Design/paginação: Susana Vale

Publicação isenta de registo na ERC, ao abrigo do Decreto Regulamentar n.º 8/99, de 6 de junho, artigo 12.º, 1.ª alínea

Patrocinadores desta edição:



Lisboa recebe congresso internacional de doenças neurodegenerativas



Fisiopatologia, estratégias clínicas e tratamentos promissores das doenças neurodegenerativas estarão em discussão no 14th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases (<https://adpd.kenes.com/2019>), que se irá realizar, pela primeira vez, em Portugal, concretamente no Centro de Congressos de Lisboa, entre 26 e 31 de março de 2019. Presidido pelo Prof. Abraham Fisher, docente no Departamento de Neurobiologia do Weizmann Institute, em Rehovot, Israel, este congresso terá

cinco altos representantes da comunidade científica portuguesa desta área na Comissão Organizadora Local: o Prof. Miguel Coelho, neurologista no Centro Hospitalar Lisboa Norte/Hospital de Santa Maria (CHLN/HSM) e presidente-eleito da Sociedade Portuguesa das Doenças do Movimento; o Prof. Manuel Correia, presidente da SPN; o Prof. Joaquim Ferreira, neurologista no CHLN/HSM; a Prof.^a Isabel Tavares, presidente da Sociedade Portuguesa de Neurociências; e o Prof. Tiago Outeiro, diretor do Departamento

de Neurodegeneração Experimental do University Medical Center de Göttingen, na Alemanha.

Tiago Outeiro foi o principal impulsionador da realização deste evento em Portugal. «Já participo neste Congresso há vários anos e, dado o meu interesse particular por área, mas também o facto de saber que há toda uma comunidade científica em Portugal que trabalha no campo das doenças neurodegenerativas, sugeri aos organizadores que o evento se realizasse no nosso país», explica este neurologista e neurocientista sediado na Alemanha.

Em Lisboa, especialistas vindos de todo o mundo divulgarão, por exemplo, «ensaios clínicos em curso nas doenças de Parkinson e de Alzheimer, que poderão trazer novidades positivas em 2019, abrindo caminho à recomendação de novas terapêuticas», refere Tiago Outeiro. É também esperada a abordagem de «desenvolvimentos ao nível de biomarcadores que poderão contribuir para o diagnóstico precoce e para o seguimento mais eficaz destas doenças». Outro ponto importante será a antevisão das conclusões que poderão sair dos novos estudos no âmbito da genética das doenças neurodegenerativas.

IN MEMORIAM // Dr. António Guimarães – 29/09/1947 - 30/03/2018



Patologista e neurologista meticoloso

Ihe permitiu iniciar, após o seu regresso ao Porto, o estudo morfológico das doenças neuromusculares, em particular da polineuropatia amiloidótica familiar. Sempre ligado à clínica, foi um dos pioneiros da Consulta de Doenças Neuromusculares do Serviço de Neurologia do HSA.

Quando o conheci, era um patologista meticoloso, capaz de passar horas sem conta no microscópio eletrónico à procura de filamentos, inclusões e particularidades de doenças raras, que, na altura, me fascinavam, usando aquelas máquinas fabulosas do laboratório de histologia do Prof. António Coimbra, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Era também um excelente neurologista, com um contacto humano extremamente saudável que o levava, muitas vezes, à prática de sessões de psicoterapia prolongadas, das quais era mestre e o tornaram muito popular no seu consultório da Praça Carlos Alberto.

Mas o António era sobretudo um amigo muito bom e que deixa muitas recordações, inclusive aos castanheiros do Parque de Montesinho, que adorava

visitar. Os anos em Paris e a sua predileção pela cultura francesa levavam-no quase todos os anos a França, de onde trazia sempre alguma novidade científica ou gastronómica. Uma das histórias mais notáveis e épicas foi a sua ida à Ilha das Flores, nos anos de 1970, acompanhando Corino de Andrade e Paula Coutinho aquando da primeira "autópsia" de um doente com uma heredoataxia familiar, futura doença de Machado-Joseph, em que, no cemitério, um simples martelo e um cinzel serviram para extrair esse precioso cérebro.

A Unidade de Neuropatologia do Hospital de Santo António foi ponto de passagem de todos os que, posteriormente, se dedicaram a esta nova subespecialidade e de dezenas de internos de Neurologia e Anatomia Patológica que, de certeza, se recordarão com muita saudade do António.

À Manuela, à Isabel e à Inês um grande beijo.»

Texto escrito pelo Prof. Manuel Melo Pires, diretor da Unidade de Neuropatologia do Centro Hospitalar do Porto/Hospital de Santo António

«**O** António Guimarães deixou-nos depois de cerca de 20 anos de intensa e muito corajosa luta contra as mais diversas complicações de saúde. O António fazia com que tudo fosse acontecendo sem que se notasse, e aquilo em que se metia era de qualidade e extremo rigor. Para os colegas mais novos, uma introdução: foi ele o neurologista escolhido pelo Prof. Corino de Andrade para iniciar um laboratório de neuropatologia no Hospital de Santo António (HSA). Esteve em Paris, onde, sob a orientação de Michel Fardeau e Fernando Tomé, aprendeu, no Hospital Pitié-Salpêtrière, tudo o que

Inteligência artificial e evolução tecnológica em foco no Congresso de Neurologia 2018

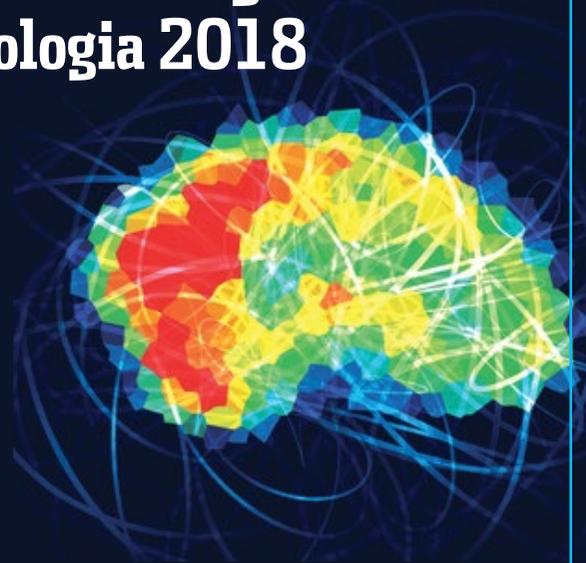
Este ano, o Congresso de Neurologia rumará a norte do país, mais concretamente ao Centro de Congressos do Porto Palácio Hotel, onde vai decorrer entre 14 e 17 de novembro. Explicando o tema geral escolhido para esta edição, o Prof. Manuel Correia, presidente da SPN, afirma: «A inteligência artificial e a evolução tecnológica são inseparáveis do sistema nervoso, na conceção teórica e na sua aplicação prática na vida diária, assim como nas estratégias globais de prevenção e tratamento das doenças do sistema nervoso. É nessa lógica que as diversas mesas-redondas organizadas por sociedades científicas afins à SPN ou por convite individual versarão assuntos relacionados, direta ou indiretamente, com este tema.»

No dia 14 de novembro, decorrerão os habituais Simpósio de Enfermagem em Neurologia, Fórum de Cirurgia da Epilepsia, Reunião da Secção de Neurologia do Comportamento e Curso de Neurosonologia, mas haverá uma novidade: o Curso de Neuro-otologia. No dia seguinte, as duas conferências versarão tópicos de uma Neurologia ampla:

o Prof. Arlindo Oliveira, presidente do Instituto Superior Técnico de Lisboa, falará sobre o tema «*The digital mind*», na conferência inaugural, e o Prof. Alexandre Alves Costa, arquiteto e docente jubulado da Faculdade de Arquitetura da Universidade do Porto, sobre o tema «Arquitetura, criatividade e inovação».

O congresso contemplará ainda mesas-redondas organizadas em parceria com a Sociedade Portuguesa de Neuroradiologia, a Sociedade Portuguesa de Genética Humana, a Sociedade Portuguesa de Neuropediatria, a Sociedade Portuguesa de Doenças Neuromusculares, o Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências e o Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla. Haverá também uma mesa-redonda intitulada «Sinapse: Neurociências», outra dedicada ao neurointensivismo e outra ainda com o tema «Universidade, inovação e o que vem a seguir?», na qual estará envolvida a Universidade do Porto.

À semelhança de 2017, decorrerá a Sessão de Internos e Jovens Especialistas, que inclui o Novo



Jogo do Luso, e uma sessão interativa de apresentação de casos clínicos problemáticos. A exibição de cartazes será eletrónica e, de acordo com Manuel Correia, está a ser desenvolvido um esforço para «organizar uma forma mais expedita de submissão e avaliação de resumos». No dia 16 de novembro, entre as 18h00 e as 19h30, realizar-se-á a Assembleia-Geral da SPN.

GEECD discute caminhos da demência



A Fundação Cidade de Lisboa, na capital, recebeu a 32.ª Reunião do Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências (GEECD), nos passados dias 12 e 13 de outubro. «Novos caminhos para a demência?» foi o tema geral escolhido e a ideia de um debate sem respostas definitivas materializou-se logo no primeiro dia, com a realização de uma mesa-redonda de controvérsias. «Os doentes com demência e fibrilhação auricular devem ser anticoagulados?», «Gastrostomia percutânea endoscópica em doentes com demência?» e «Estimulação cerebral profunda para o tratamento da demência?» foram algumas das questões

debatidas nesta sessão. Segundo a Prof.ª Ana Verdelho, coordenadora do GEECD e neurologista no Centro Hospitalar Lisboa Norte/Hospital de Santa Maria, «há opções que ainda não têm evidência estabelecida para constituir recomendação, pelo que houve um orador a defender os prós e outro a defender os contras destes temas».

A reunião arrancou com uma conferência sobre as razões que explicam a ausência de resultados positivos dos ensaios clínicos em demência, à qual se seguiu a apresentação de alguns resultados de um estudo europeu – da Genetic Frontotemporal Dementia Initiative (GENFI) –, do qual poderão surgir novos alvos terapêuticos na degenerescência lobar frontotemporal, que ainda não tem um tratamento dirigido. Foram também apresentados vários projetos nacionais em curso nesta área. Na tarde do dia 12 de outubro, após a mesa-redonda de controvérsias, a Conferência Prof. Carlos Garcia e Dr.ª Helena Coelho versou sobre os desenvolvimentos recentes em biomarcadores no diagnóstico das demências.

O segundo dia de trabalhos incluiu uma mesa-redonda de discussão de casos clínicos e uma sessão sobre a atualidade ao nível da terapêutica antedemencial. Houve ainda um momento dedicado à apresentação de projetos que estão em fase embrionária ou inicial, que contou com a participação de um painel de peritos. «O objetivo foi discutir metodologias, porque nem sempre as pessoas trabalham em grandes centros nem têm a oportunidade de trocar ideias com uma equipa de *experts*», refere Ana Verdelho. Realce ainda para as apresentações de comunicações orais e pósteres, que foram distribuídas pelos dois dias de reunião.

«As bases neurofisiológicas e moleculares do funcionamento do cérebro são cada vez mais bem conhecidas»



Depois dos alicerces lançados em 2012, o Conselho Português para o Cérebro (CPC) foi oficialmente constituído no ano passado, tendo como principal objetivo congregar esforços e sensibilizar o poder político para a importância do investimento na investigação e no tratamento das doenças do sistema nervoso. Em entrevista, o Prof. António Freire Gonçalves, presidente do CPC e neurologista no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, explica a necessidade da criação desta associação do European Brain Council e comenta os avanços no conhecimento do cérebro, afirmando que são consequência, sobretudo, da evolução tecnológica e do «trabalho excecional» das equipas de investigação.

— Sandra Diogo

○ Como surgiu a sua ligação ao European Brain Council (EBC)?

Iniciámos os primeiros contactos com o EBC em 2007, altura em que era presidente da Sociedade Portuguesa de Neurologia. Em outubro desse ano, realizámos uma primeira reunião, em Coimbra, com a presença de representantes do EBC, os Drs. Ian Ragan e Jose Vasques, e membros da maioria das sociedades científicas portuguesas ligadas ao estudo do sistema nervoso e de associações de doentes. Desta reunião resultou a formação de um Grupo de Ação para o Cérebro com o objetivo de dar os primeiros passos para a constituição do Conselho Português para o Cérebro [CPC]. Em 2012, os estatutos e o desenho da estrutura estavam concluídos, mas só em 2017 o CPC foi formalmente constituído.

○ Qual o principal foco de atuação do EBC?

Trata-se de uma associação sem fins lucrativos, criada em Bruxelas, em março de 2002, que reúne representantes de sociedades científicas,

de associações de doentes e da indústria farmacêutica, com o objetivo de congregar esforços e sensibilizar o poder político para a importância do investimento na investigação e no tratamento das doenças do sistema nervoso. Integram o EBC associações nacionais da maioria dos países europeus, que são representadas na Assembleia por um delegado. A ação deste Conselho é dirigida, fundamentalmente, à Comissão Europeia, ao Parlamento Europeu e à Organização Mundial da Saúde. Em Portugal, temos acompanhado essa atividade ao longo dos últimos dez anos e participado na Assembleia de Delegados que se realiza anualmente em Bruxelas.

◉ Que circunstâncias levaram à criação do Conselho Português para o Cérebro (CPC)?

Em conversas informais com responsáveis de sociedades científicas e de associações de doentes, sentimos haver uma vontade comum de maior proximidade e partilha do saber na área do sistema nervoso. Após conversações com representantes do EBC, iniciámos contactos com as direções de todas as sociedades científicas que estudam o cérebro e algumas associações de doentes, no sentido de procurar sinergias e um entendimento que permitisse a formação de um órgão aglutinador dessas vontades.

◉ Quais os objetivos do CPC e de que forma pretendem atingi-los?

No essencial, podemos dizer que o CPC tem como preocupação principal, além da promoção da investigação nesta área, fazer a divulgação, junto da sociedade civil e do poder político, de informação relevante sobre os avanços do conhecimento em Neurociências, mostrando a importância do investimento na investigação científica para melhorar a assistência aos doentes com afeções do sistema nervoso. Para atingir estes objetivos, o CPC tomará iniciativas junto das estruturas do poder, de forma a sensibilizá-las para as questões consideradas mais pertinentes no âmbito da investigação do cérebro e do combate às doenças do sistema nervoso.

Procuraremos, também, envolver os órgãos de comunicação social e outras estruturas de informação, de modo a divulgar, esclarecer e alertar a opinião pública para os avanços da ciência e as políticas de saúde, contribuindo, assim, para a promoção do conhecimento e da saúde. O CPC servirá ainda como fórum de contacto e troca de informações entre as organizações que o integram, em busca de sinergias que estimulem iniciativas e programas de ação comuns, tendo em vista o objetivo final do avanço do conhecimento e da assistência.

◉ Como vê o estado da arte da Neurologia em Portugal?

É impossível separar a Neurologia de todas as outras especialidades que estudam o cérebro. É graças à proximidade e complementaridade, como procuramos demonstrar no CPC, apostando nas sinergias, que os avanços têm sido possíveis. A formação e a assistência neurológica, que têm um elevado nível de exigência em Portugal, apesar de algumas limitações técnicas e humanas que as dificuldades financeiras nos colocam, têm uma qualidade que não se afasta da que se verifica nos países com maior desafogo económico. Isso deve-se, em grande medida, à capacidade da classe médica e de outros profissionais para conseguir desenvolver a sua atividade em condições muitas vezes difíceis e mesmo adversas.

Penso que o segredo para o sucesso da Neurologia em Portugal e no mundo passa, obrigatoriamente, pela humanização dos procedimentos, pela atualização permanente, pelo trabalho em equipas multidisciplinares e pela inovação. Voltando à investigação, temos, no nosso país, centros de excelência, a maioria dos quais dentro das universidades e alguns ligados a fundações, que são reconhecidos internacionalmente e trabalham em rede com centros estrangeiros, levando a cabo projetos de ponta, que acompanham o que de mais relevante se faz no mundo da ciência. Dentro da Medicina, as Neurociências são a área de maior produção científica em Portugal e de maior projeção externa.

◉ Na sua opinião, quais foram os grandes marcos na evolução desta especialidade?

Os avanços na Neurologia e em outras especialidades que estudam o sistema nervoso são transversais a toda a Medicina e decorrem, sobretudo, das inovações tecnológicas. Hoje, a imagiologia permite conhecer, com grande rigor, a forma e a função do cérebro, aqui e ali ajudada por outros

estudos funcionais. Já é possível «viajar» no interior das artérias para fazer diagnósticos ou tratar afeções, tal como introduzir sistemas, fármacos ou células no cérebro para modular ou beneficiar a atividade de áreas cerebrais. Também já se consegue destruir lesões com procedimentos minimamente invasivos. Além disso, as bases neurofisiológicas e moleculares do funcionamento do cérebro são cada vez mais bem conhecidas, o que tem permitido melhorar o diagnóstico e o tratamento das doenças que o envolvem.

Muitos dos estudos moleculares, nomeadamente na área da Genética, são realizados em células não nervosas, o que, além de ser menos invasivo, mostra a unidade do nosso organismo. Assim, os grandes avanços no conhecimento do cérebro são consequência direta da evolução tecnológica que a ciência nos tem proporcionado, sobretudo nas últimas décadas, e do trabalho excepcional desenvolvido pelas equipas de investigação. A produção científica tem sido extraordinária e a sua divulgação é feita de modo instantâneo na Internet, outra enorme conquista. A partilha do conhecimento, que é fundamental, tornou-se imediata. Por outro lado, numa perspetiva mais assistencial, a telemedicina permite uma gestão adequada dos meios e o apoio, na hora, a centros mais afastados e menos diferenciados.

◉ Para onde caminha a investigação científica?

Citando o cientista inglês Peter Atkins, só há dois problemas verdadeiramente profundos por resolver: a origem do Universo e a natureza da consciência. Depois, existem milhões de questões de segunda ordem que são objeto de grande investimento e têm conhecido avanços extraordinários. É sobre estas questões acessíveis à investigação que se constrói a ciência e o conhecimento avança. Há milhões de cérebros a trabalhar nesse sentido! E o cérebro não está esquecido nem isolado nesse processo. 🌱

A «influência decisiva» do Prof. Nunes Vicente

Foi durante a licenciatura em Medicina que, aquando dos primeiros contactos com os mistérios do funcionamento do cérebro, o Prof. António Freire Gonçalves começou a sentir o apelo da Neurologia. Mas, como o próprio reconhece, a influência do Prof. Nunes Vicente revelou-se decisiva na escolha da especialidade. Foi, aliás, com este neurologista que acabou por fazer toda a sua formação neurológica e académica. Embora não menospreze outros colegas que o apoiaram e com os quais também aprendeu, Freire Gonçalves enaltece o «papel insubstituível» de Nunes Vicente para a criação do Serviço de Neurologia em Coimbra.

«Dotado de uma inteligência superior e de uma vasta cultura geral e científica, a sua postura dialogante e próxima dos alunos, pouco comum na época, tornava o ensino e a nossa visão do cérebro particularmente interessantes. Esse contacto foi, para mim, decisivo», revela o presidente do Conselho Português para o Cérebro. Além de guardar na memória «o entusiasmo transbordante que Nunes Vicente colocava nas aulas, a sua generosidade, a sua dedicação, o seu trato fino, o seu espírito inquieto e independente», não esquece também «a elegância do seu gesto semiológico, a clareza do seu raciocínio neurológico e o brilho das suas intervenções».

Dr. Miguel Grunho | Neurologista no Hospital Garcia de Orta, em Almada

Abordagem diagnóstica do tremor



dárias ou potencialmente reversíveis de tremor; a segunda, voltada para a fenomenologia do tremor e para eventuais manifestações neurológicas associadas, procurando assim chegar a um diagnóstico etiológico acertado.

«A história clínica detalhada e um exame objetivo cuidadoso são a chave para um diagnóstico correto»

A identificação de causas secundárias de tremor centra-se na história clínica, com particular interesse para a presença de comorbilidades e para a medicação em curso (com e sem prescrição médica). No que respeita às várias doenças sistémicas que podem cursar com tremor, as pistas advêm não só da anamnese, mas também do exame objetivo. Perante essa hipótese diagnóstica, a realização de investigação complementar dirigida é obrigatória. De igual modo, quer o início do quadro em idade jovem quer a presença de sinais focais no exame neurológico devem implicar a realização imediata de exames auxiliares de diagnóstico, fundamentalmente para excluir a doença de Wilson na primeira situação, e uma possível lesão estrutural do sistema nervoso central na segunda.

Uma vez exploradas as causas secundárias, a chave para prosseguir a marcha diagnóstica reside na fenomenologia do tremor. A principal dicotomia será entre tremor de repouso (ocorre numa parte do corpo que está relaxada e suportada completamente contra a gravidade, sem contração muscular voluntária) e tremor de ação (surge quando existe contração muscular voluntária). Este último subdivide-se em postural (ocorre numa parte do corpo que é mantida voluntariamente contra a gravidade) e cinético (surge durante os movimentos voluntários).

O tremor de intenção, que surge ou se intensifica com a aproximação ao alvo, é um caso particular de tremor cinético e deve fazer-nos pensar em disfunção cerebelosa ou do tronco cerebral, urgindo a exclusão de possível lesão estrutural encefálica.

A existência ou não de parkinsonismo, de distonia ou de polineuropatia permite-nos depois navegar entre as restantes principais hipóteses diagnósticas.

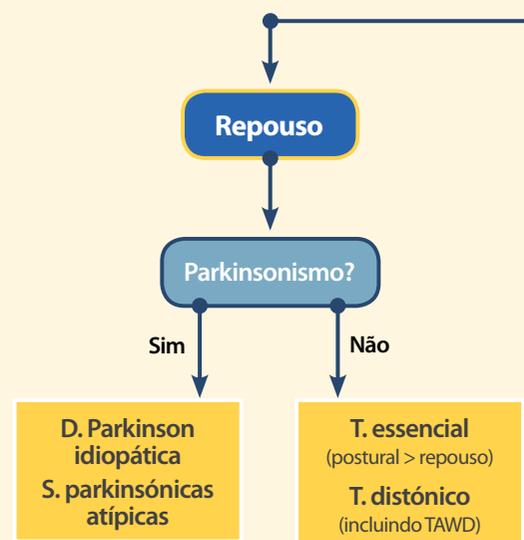
A referência ao tremor neuropático justifica-se não pela sua prevalência, mas sim pela possibilidade de estarmos perante uma causa secundária, carecendo de investigação dirigida. Por fim, realçam-se duas situações desafiantes, a do tremor ortostático e a do tremor funcional (psicogénico), sendo o último caracterizado, entre outros, pela sua atipia, variabilidade, inconsistência durante a avaliação e desaparecimento com manobras de distração.

Uma vez elucidado o diagnóstico, poder-se-á então definir um plano de seguimento e de intervenção terapêutica, para além de podermos providenciar ao nosso doente importantes esclarecimentos relativamente ao prognóstico. Como destacado acima, a história clínica detalhada e um exame objetivo cuidadoso são a chave para um diagnóstico correto. 🌟

O tremor constitui a doença do movimento mais frequentemente encontrada na prática clínica, ocupando um lugar de destaque entre os vários tipos de movimentos involuntários. A sua abordagem diagnóstica reveste-se, assim, de uma grande importância para os clínicos, não apenas no âmbito da Neurologia, mas também no da Medicina Geral e Familiar.

Podemos definir tremor como um movimento involuntário, rítmico, oscilante e sinusoidal de um segmento corporal, resultando sobretudo de contrações alternantes de músculos reciprocamente inervados. Devido à sua riqueza semiológica, o tremor pode ser categorizado de múltiplas formas, tornando complexa e nem sempre intuitiva a sua classificação. Ao invés de tentar ser academicamente exaustivo, o algoritmo apresentado pretende ser uma ferramenta útil, fácil de utilizar e didática, adaptada à azáfama da prática clínica diária. Centra-se na abordagem diagnóstica do tremor apendicular (das extremidades), por ser o contexto clínico mais comum, ficando necessariamente de fora outras formas de tremor (exemplos: tremor cefálico, mandibular, da voz ou do palato).

Este algoritmo pode ser dividido em duas etapas: a primeira, centrada na exclusão de causas secundárias



D: doença; **PN:** polineuropatia; **RM-CE:** ressonância magnética cranioencefálica; **S:** síndrome; **SNC:** sistema nervoso central; **SSRI:** selective serotonin reuptake inhibitors (inibidores seletivos da recaptção da serotonina); **T:** tremor; **TAWD:** tremor associated with dystonia (tremor associado a distonia); **TCA:** tricyclic antidepressants (antidepressivos tricíclicos); **TC-CE:** tomografia computadorizada cranioencefálica; **VPA:** ácido valpróico.

TREMOR

- EXEMPLOS:**
- Amiodarona
 - Anticonvulsivantes (VPA)
 - Antidepressivos (SSRI, TCA)
 - Broncodilatadores
 - Levotiroxina
 - Lítio
 - Neurolépticos (...)
 - Álcool (incluindo privação)
 - Drogas (cocaína, nicotina)

Tremor induzido por fármacos, drogas ou tóxicos

Excluir lesão estrutural do SNC (TC-CE, RM-CE)

HISTÓRIA CLÍNICA

Fármacos, drogas ou tóxicos

Comorbidades

<40 anos

ANTECEDENTES OU SINAIS DE:

- Disfunção hepática
- Disfunção renal e hidroeletrólítica
- Feocromocitoma
- Hipertiroidismo
- Hipoglicemia
- Paraproteinemia (...)

Avaliação analítica

Tremor secundário a patologia sistêmica

Excluir D. Wilson
Ceruloplasmina
Cobre (urina 24h)

EXAME OBJETIVO

Sinais neurológicos focais

Sinais de doença sistêmica

Fenomenologia

Ação

Postural

Cinético

Polineuropatia?

Sim

Não

T. neuropático

Investigar PN (paraproteinemias)

De intenção?

Não

Sim

Distonia?

Não

Sim

T. essencial
T. fisiológico exacerbado

T. distônico/
/TAWD

Ortostatismo

T. ortostático

Variável Distraível

T. funcional (psicogénico)

T. cerebeloso

T. de Holmes

Excluir lesão estrutural do SNC (TC-CE, RM-CE)



ALGUNS MEMBROS DA EQUIPA (da esq. para a dta.): Paulo Vendeira (assistente operacional), Miguel Grunho, Elisa Costa, Ana Cláudia Ribeiro, Cláudia Guarda e Cristina Ionel (neurologistas), Margarida Cardoso (técnica), Inês Marques e Tiago Geraldês (neurologistas), Miguel Rodrigues (diretor), Elsa Pereira (enfermeira-chefe), Joana Borges, Dina Silva, Lara Monteiro e Tânia Pires (enfermeiras), Ercília Santos (assistente operacional), Fernando Martins (enfermeiro), Fernanda Capucho (assistente operacional), Teresa Silvério (neurologista), Sofia Pinto (fisioterapeuta) e Suzi Ramos (assistente operacional)

Nova direção, mais neurologistas, futuro auspicioso

Com 30 anos de atividade, o Serviço de Neurologia do Hospital Garcia de Orta, em Almada, tem desenvolvido esforços clínicos, formativos e investigacionais para consolidar a sua relevância a nível nacional. Sob a direção do Dr. Miguel Rodrigues desde maio de 2017 e com o reforço da equipa médica nos últimos dois anos, o futuro passa pela criação de consultas multidisciplinares, pelo estabelecimento de protocolos com outras especialidades e pela aquisição de vídeo-eletroencefalograma.

Sandra Diogo

A frente do Serviço de Neurologia há cerca de um ano e meio, o Dr. Miguel Rodrigues já antes assumia funções de liderança. A trabalhar no Hospital Garcia de Orta (HGO) desde 2011, este neurologista assumiu desde logo a coordenação da Unidade de Acidente Vascular Cerebral (UAVC), cargo que agora acumula com o de diretor do Serviço. «Composta por dez neurologistas, 33 enfermeiros, três técnicos e uma psicóloga, a nossa equipa já é de média dimensão, pelo que a única forma de gerir todas estas pessoas passa por delegar funções e permitir autonomia nas tarefas do dia-a-dia», explica o diretor, manifestando forte confiança na equipa que lidera.

Ainda assim, segundo o responsável, seria ideal contratar, pelo menos, mais dois ou três médicos. «No Garcia de Orta, somos a única especialidade de adultos com hospital de dia, internamento, consulta externa e apoio ao Serviço de Urgência», esclarece. Isto significa que os cerca de 330 mil habitantes da área de influência do HGO podem ascender a um milhão em termos de urgência, uma vez que, atualmente, esta é a maior unidade hospitalar a sul do rio Tejo. «Os hospitais de Setúbal e Barreiro transferem os doentes para nós quando estão asoberbados ou por não terem as valências necessárias para acompanhar os casos de AVC, mas também os recebemos diretamente da emergência médica.

Além disso, recebemos na consulta externa doentes de várias zonas do país.»

Localizado no sexto piso, o internamento do Serviço de Neurologia tem 18 camas: quatro reservadas à Unidade de AVC e 14 de enfermaria. É também aqui que funciona o hospital de dia, onde se realizam tratamentos que, antigamente, exigiam internamento, como a administração de terapêuticas endovenosas aos doentes com esclerose múltipla (EM), o controlo da coagulação dos doentes medicados com varfarina e o apoio à administração de toxina botulínica. No mesmo piso, decorrem ainda as consultas de doenças do movimento e EM. As restantes consultas do âmbito da Neurologia têm

AVC e esclerose múltipla concentram investigação

Com ensaios clínicos a decorrer neste momento nas vertentes do acidente vascular cerebral (AVC) e da esclerose múltipla (EM), a investigação é um dos pilares do Serviço de Neurologia do Hospital Garcia de Orta. «Os estudos que temos em curso visam testar o efeito dos anticoagulantes no AVC de causa indeterminada e até que ponto os imunomoduladores atuam sobre a evolução da EM», especifica o diretor. Estão também a decorrer ensaios observacionais no âmbito das cefaleias, do AVC e da EM. «No caso da enxaqueca, trata-se de estudos que pretendem avaliar o impacto deste problema a nível pessoal e profissional. Na EM, o estudo está relacionado com a incapacidade e com a sobrecarga dos efeitos secundários sobre os doentes. Quanto ao AVC, estamos a participar num estudo académico que pretende encontrar marcadores para definir melhor o perfil do doente e adequar o tratamento», clarifica Miguel Rodrigues.

Mas não são apenas os neurologistas que apostam na investigação. Sofia Pinto, fisioterapeuta no Serviço de Neurologia do HGO há 14 anos, destaca os projetos em parceria com a Escola Superior de Saúde Egas Moniz. «Estamos a tentar perceber o efeito da dança nos doentes que sofreram AVC e já constatámos que, quando a aprendizagem da dança é anterior à patologia, o doente tem movimentos automáticos que nos permitem dirigir a atividade muscular e proporcionar melhorias. Já no âmbito da EM, estamos à procura de medidas mais efetivas para conseguirmos observar quantitativamente se há ou não efeitos sobre o tónus.»

lugar no primeiro piso, onde funcionam todas as outras consultas do hospital. Já os exames, como a eletromiografia e o eletroencefalograma, realizam-se na área técnica do piso três.

Mudam-se os tempos, mudam-se as necessidades

Entre os maiores desafios, Miguel Rodrigues destaca o apoio ao Serviço de Urgência. «Por um lado, temos de atender os doentes com AVC agudo, que representam o maior volume assistencial, o que implica aumentar a capacidade da UAVC, um projeto a desenvolver nos próximos anos. Por outro lado, devemos conseguir ter dois neurologistas no Serviço, diariamente, para responder às várias solicitações da Neurologia e da Via Verde do AVC. Neste momento, há dias em que esse trabalho é realizado apenas por um neurologista, o que é muito complicado», desabafa o diretor.

Elsa Santos Pereira, enfermeira-chefe e especialista em reabilitação, aponta ainda a necessidade de alguma renovação de equipamentos, principalmente na área da reabilitação. A trabalhar há 26 anos neste Serviço, a enfermeira salienta também a mudança na tipologia de doentes. «Antigamente, a nossa atuação centrava-se mais no diagnóstico de patologias; hoje em dia, a maioria dos doentes são internados devido a AVC e a investigação diagnóstica é feita em ambulatório, sendo que só em agudização de patologias é que os doentes são internados.» Além disso, atualmente, «os doentes têm mais necessidades e comorbilidades, exigindo maior dedicação por parte da equipa de enfermagem, o que só se consegue assegurar com bastante esforço».

A enfermeira-chefe mostra-se expectante com o já anunciado investimento no vídeo-eletroencefalograma (EEG). «No espaço de dois anos, esperamos ter ao nosso dispor uma sala de monitorização por EEG, que permita vigiar e fazer exames a doentes que precisam de uma monitorização prolon-

NÚMEROS DE 2017

- 10 neurologistas**
- 33 enfermeiros**
- 3 técnicos**
- 1 psicólogo**
- 2 internos**
- 1 800 primeiras consultas**
- 7 200 consultas de seguimento**
- 78 dias de espera para consulta**
- 4 000 exames complementares de diagnóstico (1 200 a 1 300 ecoDopplers, 2 000 eletroencefalogramas, 700 a 800 eletromiografias)**
- 40/50 controlos semanais de INR (international normalized ratio) em doentes hipocoagulados**

gada.» No que diz respeito às consultas, o Serviço de Neurologia do HGO dá resposta às seguintes: cefaleias, neurologia do comportamento, doenças do movimento; epilepsia, doenças neuromusculares, doença vascular cerebral, esclerose múltipla e neurologia geral.

Afinar parcerias

Se a maior parte dos doentes internados são encaminhados pelo Serviço de Urgência do HGO, a maioria dos doentes que acorrem às consultas são referenciados pelos cuidados de saúde primários. Embora considere que a relação com os médicos de família da área de influência deste hospital funciona bem, Miguel Rodrigues reconhece que há aspetos que precisam de ser melhorados. «Sou eu que faço a triagem dos pedidos de consulta e verifico que cerca de dois terços dos doentes são



O Dr. Miguel Rodrigues e a técnica de neurofisiologia Helena Rego acompanham um dos cerca 2 000 eletroencefalogramas que o Serviço de Neurologia do HGO realiza por ano

bem referenciados, com informação relevante e questões pertinentes. Mas tal não acontece com o outro terço de referenciações, o que nos exige um trabalho mais extenso e que pretendemos começar em breve, promovendo reuniões de esclarecimento com os colegas dos cuidados de saúde primários», avança o diretor.

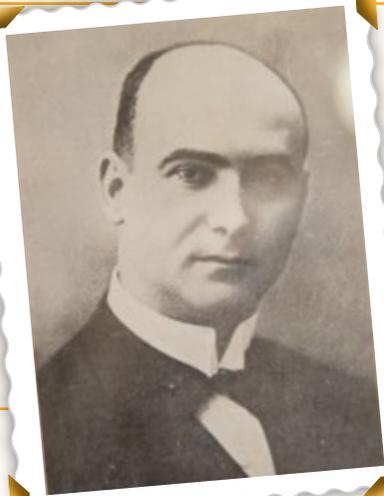
Outro projeto que visa moderar a afluência de doentes é a instituição das teleconsultas, que já ocorrem no âmbito de outras especialidades no HGO e, espera-se, será implementada no Serviço de Neurologia até ao final deste ano. «Ainda que esta não seja uma solução para muitos doentes neurológicos, os problemas pontuais dos doentes que já têm diagnóstico estabelecido podem ser resolvidos através da teleconsulta», refere Miguel Rodrigues.

Em termos de trabalho conjunto com outras especialidades no interior do HGO, o Serviço de Neurologia mantém «uma colaboração muito estreita com a Neurocirurgia, não só no âmbito do AVC, mas também da cirurgia dos tumores, e com os Cuidados Intensivos». A participação dos neurologistas estende-se ainda às consultas externas de ambulatório, sobretudo através da unidade neurovascular, que reúne todos os meses para discutir casos clínicos entre neurologistas, neurocirurgiões e neurorradiologistas. Além disso, avança Miguel Rodrigues, «está em curso a criação de uma consulta de neuropsiquiatria, em conjunto com o Serviço de Psiquiatria, e de outras consultas multidisciplinares em parceria com a Medicina Interna, a Cardiologia ou a Neuropediatria».



Administração de terapêuticas endovenosas da esclerose múltipla, controlo da coagulação em doentes medicados com varfarina e apoio aos tratamentos com toxina botulínica são algumas das tarefas do hospital de dia do Serviço de Neurologia

Cirurgião com alma e corpo de atleta



Dr. António Martins em julho de 1925, cinco anos antes da sua precoce morte, aos 38 anos

«O Dr. António Augusto da Silva Martins vai ser, mais tarde ou mais cedo, um dos mais brilhantes espíritos da vida intelectual portuguesa», afirmou Sidónio Pais, à época professor na Universidade de Coimbra, quando se cruzou com o cirurgião, então estudante de Medicina, nos corredores daquela instituição. Uma previsão que se concretizou. Nascido a 4 de abril de 1892, na freguesia de São Miguel do Rio Torto, em Abrantes, António Martins mudou-se para Santarém a fim de frequentar a escola primária e, durante os estudos liceais, chegou a ser considerado um dos alunos mais desatentos.

Faltava-lhe «o domínio sobre a atenção e a energia física», como pode ler-se num artigo publicado em 2016 pela revista *Reader's Digest*. Preocupados com o seu desempenho escolar, em 1906, os pais transferiram-no para um liceu de Coimbra, decisão que acabaria por ditar o seu futuro. Com a chegada à cidade dos estudantes, António Martins começa a

Colaborador de Egas Moniz, António Martins foi o inventor da pinça que o Prémio Nobel português adotou na execução das arteriografias. Mas não foi só na Medicina que este cirurgião deixou a sua marca. Distinguindo-se pela determinação e argúcia aplicadas em todos os objetivos em que se envolvia, transportou essas características para a sua atividade como desportista, o que lhe valeu prémios nacionais e internacionais em diversas modalidades e o estatuto, à época, de «mais completo atleta português de sempre». Praticante do lançamento de peso, disco e dardo, do salto em altura e comprimento, bem como do tiro desportivo, chegou a participar em duas edições dos Jogos Olímpicos, entre muitas outras competições nacionais e internacionais.

Sandra Diogo

praticar ginástica sueca e a nadar no rio Mondego, dando assim início a um percurso desportivo de sucesso, que contribuiu para a melhoria da sua condição física e dos resultados escolares, passando a ser um «distinto aluno». Praticou natação, esgrima, hipismo e boxe, mas dedicou-se sobretudo ao atletismo (lançamento de peso, disco e dardo, bem como salto em altura e comprimento) e ao tiro desportivo.

Mens sana in corpore sano

Ao ingressar no curso de Filosofia da Universidade de Coimbra, corria o ano de 1911, António Martins fez-se notar não só pela destreza intelectual, mas também pelas capacidades atléticas, participando em excursões de caráter científico e desportivo. Aliás, pouco tempo depois, **inscreveu-se no multidesportivo Club Internacional de Foot-ball (CIF) e, em 1912, aos 20 anos, foi campeão de Portugal nas modalidades de salto em altura e lançamento do disco.**

No entanto, a agitação política que se fez sentir em Coimbra após a implantação da República, levou-o a mudar-se para Lisboa, onde se inscreveu no curso de Medicina da Universidade de Lisboa. Uma decisão

certada, já que, em 1913, após regressar de uma viagem científica a Cabo Verde, propôs-se para o exame de Anatomia, obtendo 19 valores, a nota mais alta de sempre atribuída naquela instituição. Como consequência, torna-se assistente voluntário desta cadeira nos dois anos seguintes e, posteriormente, passa a segundo assistente até terminar o curso, em 1917, com a média final de 18 valores.



É nesta época que o seu caminho se cruza com o de Egas Moniz, tornando-se seu colaborador nos trabalhos iniciais da angiografia cerebral, os quais valeram ao professor de Neurologia reconhecimento internacional. «Era, acima de tudo, um dos melhores homens que conheci. Ninguém o excedia em bondade, a melhor de todas as qualidades», escreveu Egas Moniz, aquando da precoce morte deste seu antigo colaborador, com apenas 38 anos. A boa relação entre os dois confirma-se pelo facto do Nobel português ter adotado para os seus procedimentos angiográficos a pinça cirúrgica inventada por António Martins (ver caixa ao lado). Além disso, este cirurgião teve a oportunidade de protagonizar a primeira arteriografia realizada fora de Portugal, aquando da sua deslocação à Suécia para participar num concurso de tiro desportivo.

A pinça de Martins

Hoje em dia exposta no Museu Egas Moniz, situado no Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria, a pinça cirúrgica inventada por António Martins em 1927 tem uma superfície plana e não traumatizava as artérias, o que facilitava a realização das arteriografias. O prémio Nobel de Fisiologia ou Medicina português desde logo a adotou e, no seu livro *Confidências de um Investigador Científico* (1949), relata o início da sua relação com o cirurgião e o episódio que daria origem à criação da pinça de Martins. Fica aqui uma passagem:

«Era precisa a colaboração de um bom cirurgião e na escolha favoreceu-nos a sorte. António Martins, tão cedo roubado à ciência e à cirurgia portuguesa por um lamentável desastre, foi o companheiro dedicado do nosso decisivo empreendimento. (...) Narrámos-lhe o insucesso das injeções a coberto. Lembro-me do interesse que este bom amigo deu ao assunto, pois era espírito vivo e progressivo. (...) Estudou o caso e propôs mesmo mandar construir uma pinça de ramos terminais chatos, flexíveis e de superfície lisa, a que ficou ligado o seu nome. Este cirurgião, que ao tempo já gozava de grande e justificada fama, teve sempre tendência inventiva para aparelhos adequados às necessidades operatórias.»



Máximo empenho na Medicina e no desporto

A conclusão da Licenciatura em Medicina coincidiu com a reta final da I Guerra Mundial, pelo que, em 1918, António Martins foi mobilizado e incorporado como tenente-médico no Batalhão de Infantaria N.º 14, de Viseu, com o qual partiu para França, fazendo parte do Corpo Expedicionário Português nas trincheiras da Flandres. Apesar do cenário de guerra, onde o seu comportamento de «bravo combatente» lhe valeu diversas condecorações, como a Medalha de 1.ª Classe da Cruz de Guerra, o cirurgião não permitiu que as circunstâncias o impedissem de continuar a dedicar-se ao desporto e a bater recordes.

«Era, acima de tudo, um dos melhores homens que conheci. Ninguém o excedia em bondade, a melhor de todas as qualidades»

António Egas Moniz

Aproveitando a camaradagem de um oficial inglês, aperfeiçoou o lançamento do disco, ultrapassando a marca dos 35 metros, nunca antes atingida por um atleta português. Foi ainda durante este período que se estreou em competições internacionais, ao participar numa prova desportiva

de massas aberta aos oficiais e praças das Forças Armadas dos Exércitos Aliados, apelidada de Jogos Interaliados de 1919, no Estádio de Pershing, em Paris, obtendo o 1.º lugar na modalidade de tiro com pistola de precisão.

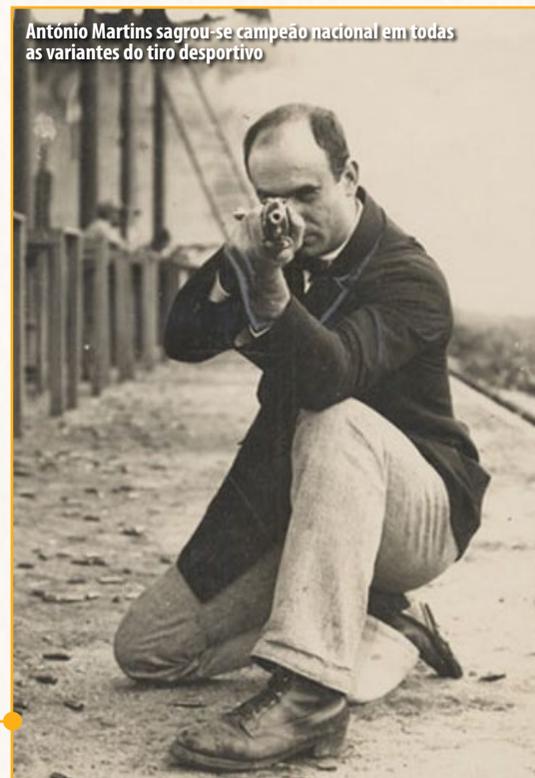
O regresso a Portugal, nesse mesmo ano, ditou o seu reconhecimento como cirurgião. Ainda que, como médico mobilizado, a lei lhe dispensasse a realização do exame da especialidade, António Martins defendeu a sua tese, obtendo a classificação máxima e sendo convidado pelo Prof. Francisco Gentil, fundador do Instituto Português de Oncologia (IPO) e, mais tarde, seu sogro, para assistente da primeira clínica cirúrgica do IPO. Em 1929, e por aprovação unânime, torna-se cirurgião dos Hospitais Civis de Lisboa.

Reconhecido pela dedicação aos doentes, a quem chegou a doar o próprio sangue, e pela técnica cirúrgica precisa e elegante, António Martins conseguiu sempre conciliar a carreira médica com a paixão desportiva, dedicando-se a diversas modalidades, o que lhe valeu inúmeros prémios nacionais e internacionais (ver caixa), assim como o estatuto de «o mais completo atleta português». Lançamento de peso, disco e dardo, salto em altura e em comprimento foram algumas das modalidades em que se destacou, mas foi o tiro desportivo, nas diversas valências, que mais o apaixonou.

Ironia do destino, essa paixão acabaria por lhe custar a vida, a 3 de outubro de 1930, no primeiro e único acidente mortal ocorrido no âmbito do tiro desportivo em Portugal. António Martins, então com apenas 38 anos, estava a treinar para o Campeonato da Federação Portuguesa de Tiro

quando, após pousar a carabina sobre o seu pé direito, a arma disparou e a bala alojou-se no osso occipital. Mas o seu legado foi perpetuado pelos três filhos que deixou, sendo o mais conhecido o Prof. António Gentil Martins, prestigiado cirurgião pediátrico e 8.º bastonário da Ordem dos Médicos, entre 1977 e 1986. 🌟

Texto elaborado com a colaboração do Prof. Vitor Oliveira, neurologista no Centro Hospitalar Lisboa Norte/Hospital de Santa Maria e ex-presidente da SPN.



António Martins sagrou-se campeão nacional em todas as variantes do tiro desportivo

O mais completo atleta português

No livro *António Augusto da Silva Martins: o Mais Completo Atleta Português de Todos os Tempos*, Inês Gentil Martins, neta do cirurgião, conta a história das diversas vitórias desportivas do avô. Aqui ficam alguns exemplos:

- **12 títulos** de Campeão de Portugal e **10 recordes** no lançamento de peso, disco e dardo, tal como no salto em altura e comprimento;
- **28 títulos** de Campeão de Portugal e **11 recordes** em tiro desportivo com carabina de precisão, arma livre, arma de guerra, pistola livre e pistola de velocidade;
- **1.º lugar** na modalidade de tiro com pistola de precisão nos Jogos Interaliados de 1919, em Paris;
- **1.º atleta** português a participar em duas modalidades diferentes nos Jogos Olímpicos (tiro em 1920 e 1924 e lançamento do disco em 1924);
- **8.º lugar** na modalidade de tiro com pistola automática nos Jogos Olímpicos de 1920, em Antuérpia;
- **6.º lugar** na modalidade de tiro com pistola livre nos Jogos Olímpicos de 1924, em Paris;
- **1.º lugar** no Campeonato Mundial de Espingarda de Guerra na Posição de Pé, que decorreu na cidade de Amsterdão, em 1928 (o único ano em que os Jogos Olímpicos, decorridos nessa mesma cidade, não incluíram o tiro);
- **6.º lugar** no Campeonato Mundial de Tiro com Pistola Livre (1928, em Haia).



A paixão pelo desporto levou-o a participar em diversas competições internacionais, nomeadamente os Jogos Olímpicos de 1920, em Antuérpia, e de 1924, em Paris

A Dr.ª Isabel Valente junto a um quadro que ofereceu ao Serviço de Neurologia do Hospital de Faro, onde exerce



UMA VIDA ENTRE A CIÊNCIA E A ARTE

De ideias bem definidas e com um projeto de vida delineado «a régua e esquadro», a Dr.ª Isabel Valente, neurologista no Centro Hospitalar Universitário do Algarve/Hospital de Faro, sempre soube que queria ser médica. Defendendo que «querer é poder», tem conseguido combinar habilmente a Neurologia com a sua outra grande paixão, a pintura.

Sandra Diogo

Com mais de 40 anos ligados a esta arte e um grande número de quadros já pintados, Isabel Valente é perentória ao dizer que não se considera uma artista. «Eu pinto, não sou pintora, o que é completamente diferente», esclarece. Questionada sobre o que separa ambas as realidades, a resposta sai pronta: «Pintor é aquele que tem conhecimentos de desenho e de perspetiva e os usa para criar. A mim, e por muito bonitos que fiquem os meus quadros, faltam-me esses traços e essa capacidade. O meu trabalho é mais de recriar.»

Talvez por influência do pai, Manuel Eugénio Encarnação, «um homem muito criativo e humanista, que se dedicava a fazer coisas com as mãos», Bitá, como a conheciam em Monte Fernandes, no concelho de Mértola, onde nasceu há 59 anos, começou cedo o seu interesse pela arte e remonta à infância um dos momentos criativos que mais a marcaram: «Lembro-me de andar no ciclo preparatório e de a professora de trabalhos manuais, Júlia Parreira, dizer que tínhamos de fazer um terço. Pedi ao meu pai para me furar umas nozes e fiz um crucifixo grande, com um fio feito de troncos alentejanos, para pôr por cima da cama. Foi a minha afirmação como aluna e valeu-me a nota mais alta da turma.»

A partir daí, o «bichinho» ficou. Mesmo quando foi tirar o curso de Medicina para a antiga União Soviética, por influência política do pai, Isabel Valente nunca deixou de estimular este seu interesse paralelo. «Já nessa altura, com 18 ou 19 anos, quando não estava a estudar, passava grande parte do tempo a visitar museus, como a Galeria Tretyakov, em Moscovo, o Hermitage, em Leninegrado, atual São Petersburgo, ou os espaços de arte moderna na Ucrânia», lembra. Aliás, esse turismo artístico é um hábito que mantém até hoje e é com orgulho que revela conhecer os principais museus e galerias de arte do mundo. «Durante as viagens, compro sempre duas coisas: um dedal, para dizer o país onde estive, e um quadro, para me contar a história desse local», informa a neurologista, referindo que, curiosamente, tem comprado quadros mais bonitos nos países em vias de desenvolvimento, como a Bolívia, a República Dominicana, Cabo Verde ou Cuba.

MENSAGENS EM FORMA DE QUADROS

Regressada a Portugal após concluir o curso de Medicina, Isabel Valente decidiu que haveria de viver no Algarve, para fugir ao frio que tanto a tinha atormentado nos países de leste. Após uma dura batalha para ver reconhecida a sua licenciatura pela Ordem dos Médicos, concorreu ao Internato de Neurologia no Hospital de Faro, onde se mantém até hoje. A ligação à região fez-se também através da pintura, já que, nessa altura, inscreveu-se na primeira escola de artes algarvia, em Olhão. «Comecei por trabalhar em porcelana, com o professor Conduto,

A neurologista encontra inspiração nas mais variadas situações do dia-a-dia, como se constata nesta pintura da antiga máquina de costura da mãe



Atraída por cores vivas, Isabel Valente prefere as correntes impressionistas às clássicas

mas estreei-me na pintura a óleo com o professor Leal. Agora, sou aluna do professor Renato Domingos, em Faro, e sinto-me muito contente nas aulas de pintura a óleo», sublinha a médica, avançando que a inspiram as cores vivas e o movimento que se consegue transmitir com esta técnica. «Regra geral, gosto muito de pintar gordas, por influência do pintor colombiano Fernando Botero. E gosto das correntes impressionistas, muito mais do que das clássicas», clarifica. Amadeo de Souza-Cardoso, Paula Rego, Diego Velázquez, Salvador Dalí e Pierre-Auguste Renoir são alguns dos artistas que mais a fascinam.

Aluna dedicada e perfeccionista, a neurologista reconhece estar sempre à procura de inspiração, por isso, não é de estranhar que tenha o telemóvel cheio de imagens «de quadros, ângulos e recantos» que fotografa para depois reproduzir. A internet é outro dos meios nos quais se perde a estimular a imaginação. «A pintura é entusiasmante... Acabamos um quadro e já estamos a pensar no próximo. Assumo que, por vezes, sou um pouco obsessiva e não descanso enquanto não acabo o trabalho.» Apesar disso, salienta que o processo não é fácil e que há sempre um momento, após o início da pintura e enquanto a imagem não começa a ganhar formas, em que duvida do que está a fazer, embora nunca tenha deixado um quadro a meio. «Sou uma mulher muito determinada sobre o que quero da vida em todos os aspetos», justifica.

Com um ritmo de produção intenso associado às compras que vai fazendo, Isabel Valente confessa que já não tem muito mais espaço para guardar

tantas obras. Vale-lhe o facto de gostar de oferecer os seus trabalhos a amigos, familiares e ao hospital onde trabalha. Defendendo que a pintura deve ser uma forma de transmitir mensagens, a neurologista enfatiza que, no seu caso, isso passa por marcas de ideias progressistas, fruto da ideologia política em que acredita. «Acabei agora de pintar uma menina toda burguesa com um copo na mão e a ler um livro, em cuja contracapa escrevi “Karl Marx, *O Capital*, edição 1863”. Noutra altura, pintei um quadro com três livros: um tinha escrito na capa “Neurologia”, o outro era sobre Karl Marx e o último sobre Álvaro Cunhal», exemplifica.

A conciliação entre a Neurologia e a Pintura na vida de Isabel Valente reflete-se em episódios curiosos, como o seguinte: certo dia, no Serviço de

Urgência do Hospital de Faro, foi chamada a atender um idoso com indícios de acidente vascular cerebral. Só mais tarde é que a neurologista percebeu que se tratava de um grande pintor belga, Chevreau, que acabou por demonstrar o seu agradecimento à equipa que o acompanhou, oferecendo um quadro para o Serviço de Neurologia e outro para Isabel Valente.

DA PSIQUIATRIA À NEUROLOGIA

Filha de uma doente psiquiátrica, Isabel Valente sempre soube que queria ser médica, mais propriamente psiquiatra. No entanto, logo no terceiro ano do curso, a Neurologia começou a interessar-lhe ao ponto de passar a frequentar a cadeira uma tarde por semana, até ao sexto ano. «Gosto muito de Psiquiatria, porque a mente é fascinante para um médico, mas a Neurologia entusiasma-me porque é uma ciência muito exata, em que há uma grande semiologia e em que, ao estudar a organicidade da patologia, conseguimos localizar a doença», justifica.

Fez estágios com o Prof. Orlando Leitão e é a este médico que reconhece o estatuto de «Pai da Neurologia portuguesa» e a maior influência no seu percurso profissional, não hesitando em defini-lo como «um grande homem, não só do ponto de vista clínico, mas também pela sua visão social». No entanto, Isabel Valente não esquece grandes figuras históricas, como os Profs. Egas Moniz e Miller Guerra. «Também estou eternamente agradecida ao meu Serviço de Neurologia, liderado pelo Dr. Carlos Basílio, sem nunca esquecer a minha tutora, Dr.ª Fátima Firmino», acrescenta.

Apaixonada por aquilo que faz, a especialista confessa que recebe o momento da reforma, mesmo que isso signifique ter mais tempo para se dedicar à pintura. «O hospital dá-me muito, tenho imenso prazer em ser médica e em ensinar. É muito gratificante ouvir os colegas mais novos dizerem que gostam de trabalhar connosco», revela. 🌸

NA ORIGEM DA SPEM – ALGARVE

De espírito inquieto e forte sentido de dever social, Isabel Valente esteve na origem da fundação da Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla (SPEM) em Faro. «Um dia, apareceu no Hospital de Faro uma senhora, Dr.ª Maria de Jesus Bispo, a pedir-me informações sobre como constituir uma associação de doentes com esclerose lateral amiotrófica, porque o marido tinha falecido com esta doença e ela pensava numa forma de ajudar os doentes. Uma vez que essa patologia atinge um número muito reduzido de doentes e que estes têm uma esperança de vida muito curta, sugeri-lhe que canalizasse as energias para um projeto semelhante, mas ligado à esclerose múltipla, que afeta cada vez mais pessoas, especialmente jovens. Foi assim que, em 1984, nasceu a SPEM – Algarve», conta.

Em busca de um tratamento personalizado para o doente com EM

A importância dos registos médicos e o papel que as novas tecnologias estão a desempenhar na recolha sistematizada de informação, inclusive fora do ambiente de consulta, foram os temas fortes da Reunião de Primavera 2018 do Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla (GEEM). O evento realizou-se a 18 e 19 de maio, na Curia, sob o mote «A caminho da personalização? Novas perspetivas no tratamento e monitorização na esclerose múltipla centradas no doente».

Sandra Diogo e Rui Alexandre Coelho



ALGUNS INTERVENIENTES NA REUNIÃO DE PRIMAVERA 2018 DO GEEM (da esq. para a dta.): Prof.ª Maria José Sá, Prof. Jean-Cristophe Brisset, Dr.ª Cátia Duarte, Dr.ª Anja Dillenseger, Dr. Armando Morganho, Prof. João Cerqueira, Dr.ª Fernanda Marques, Eng.º Alexandre Guedes da Silva, Dr. Mário Veloso e Dr. Pedro Abreu

Além das várias sessões de comunicações orais, um dos maiores destaques da reunião foi a mesa-redonda sobre registos médicos de doenças autoimunes, que se centrou na «informação que os médicos podem obter da parte dos doentes, no contexto ideal de uma participação mais ativa destes na tomada de decisão», resume o Prof. João Cerqueira, coordenador do GEEM. Convidado internacional desta sessão, o Prof. Jean-Cristophe Brisset apresentou o Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP), atual registo francês da esclerose múltipla (EM), que, à vertente de recolha de informação clínica que sempre teve, acrescentou recentemente dados biológicos e imagiológicos.

Nesta apresentação, o neurologista no Hospital Universitário de Lyon, em França, focou-se na componente imagiológica, cujos dados são muito relevantes no âmbito clínico, mas também no social. A título de exemplo, este especialista sublinhou que o registo francês «mudou a vida das doentes que pretendem ser mães». «No passado, uma mulher que sofresse de EM não podia ter filhos, mas verificámos que isso é exequível, mediante algumas condições. É um grande avanço social», referiu Jean-Cristophe Brisset.

Na segunda mesa-redonda da reunião, debateram-se as várias formas como a tecnologia pode

ajudar a recolher informação sobre saúde. «Falámos de avaliações cognitivas *online* que o doente pode fazer em qualquer lado, num dispositivo móvel, de forma mais regular, sem estar sujeito ao stress de ser testado num ambiente clínico», diz João Cerqueira.

Neste âmbito, o Prof. Luís Ruano, neurologista no Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, em Santa Maria da Feira, deu a conhecer uma ferramenta de monitorização cognitiva que a sua equipa da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto está a desenvolver, em conjunto com um grupo da Universidade do Minho e outro da Universidade de Florença, que «possibilitará o seguimento dos doentes a longo prazo». Uma mais-valia desta ferramenta, intitulada *Brain on Track*, é que «os próprios doentes a podem aplicar de forma autónoma, a partir de um computador, o que permite colmatar lacunas sobre o conhecimento da história natural da EM e a monitorização cognitiva».

Por sua vez, a Dr.ª Anja Dillenseger, neurologista no Centro de Neurociências Clínicas de Dresden, versou sobre o uso de novas tecnologias para monitorizar os doentes com EM e outras patologias. Aquele centro alemão integra o registo internacional MS PATHS (*The Multiple Sclerosis Partners Advancing Technology and Health Solutions*) desde 2017 e aposta no recurso a dispositivos como o iPad para a realização de testes básicos, entre os quais o *nine-hole peg* ou o *25-foot walk*. 🌟

Doenças autoimunes vão ter registo

Nesta reunião, o Eng.º Alexandre Guedes da Silva, vogal da direção da Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla (SPEM), abordou a criação do Registo Português de Esclerose Múltipla – uma iniciativa do GEEM em parceria com a SPEM. «Neste momento, há 18 registos a funcionar na Europa, mas não estão organizados entre si. As associações europeias de doentes com EM, reunidas na Plataforma Europeia de Esclerose Múltipla – eMSp, decidiram criar um registo continental para reunir e harmonizar todos esses dados, de forma a torná-los relevantes em termos científicos. Portugal vai juntar-se a esta lista de países que dispõem de um registo médico deste tipo de doenças», explicou o responsável.

Segundo Alexandre Guedes da Silva, este registo terá uma componente clínica, «que ajudará o médico a fazer um acompanhamento pormenorizado de cada caso, rentabilizando a consulta», e uma vertente direcionada ao próprio doente, que, através do sistema, poderá enviar ao médico, 24 horas por dia, um conjunto de informações relevantes fora do ambiente da consulta. O projeto nacional deverá arrancar em 2019, embora o responsável preveja que apenas atinja «a velocidade de cruzeiro» em 2020, em sintonia com o calendário do registo europeu.

Reconstituição do sistema imunitário na EM

A imunoterapia como caminho para o tratamento de muitas doenças autoimunes, como é o caso da esclerose múltipla (EM), foi o mote do simpósio-satélite organizado pela Merck no dia 19 de maio passado, inserido na Reunião de Primavera do Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla. Sob o tema geral «MAVENCLAD®: *practicities of an innovatively simple selective immune reconstitution therapy*», foram discutidas as mais-valias da cladribina comprimidos no tratamento da EM surto-remissão (EMSR) muito ativa.

Responsável pela nota de abertura e pela moderação do simpósio, a Dr.ª Livia Sousa, neurologista no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, começou por explicar o mecanismo de ação da cladribina comprimidos, que, a seu ver, «é um fator decisivo para o sucesso no tratamento da EMSR». E explicou: «Como este fármaco promove uma destruição dos linfócitos T e B, após o tratamento, vamos ter uma repopulação de linfócitos que têm mais características reparadoras (os chamados linfócitos T e B reguladores) e é dessa forma que a doença vai ficar mais atenuada.»

Para suportar a sua opinião, a neurologista destacou os dados do estudo CLARITY¹ (*CLADribine Tablets treating multiple sclerosis orally*) e do CLARITY EXTENSION², que compararam os efeitos da cladribina comprimidos *versus* placebo em doentes com EMSR. Comentando os resultados, Livia Sousa destacou: «No grupo da cladribina comprimidos, verificou-se uma diminuição da taxa anualizada de surtos em 57% e da progressão da incapacidade em 47%, sendo que 80% dos doentes ficaram sem surtos. Estes bons resultados foram confirmados através de ressonância magnética, comprovando-se que cerca de 80% dos doentes não foram alvo de progressão das lesões anteriores nem do aparecimento de novas lesões^{1,2}.»

Estes dois estudos permitiram ainda demonstrar outro aspeto relevante e que levou à aprovação da

cladribina comprimidos pela Agência Europeia do Medicamento. «Ao analisar os subgrupos em que este fármaco foi utilizado, constatou-se que um obteve maior benefício – os doentes com EMSR que receberam uma dose baixa (3,5 mg/kg) de cladribina comprimidos –, pois estes casos não precisaram de ser retratados nos dois anos seguintes», relatou Livia Sousa.

Cladribina comprimidos na prática clínica

Em seguida, o Prof. Thomas Muller, diretor do Serviço de Neurologia do St. Joseph Hospital Berlin Weissensee, partilhou a experiência que já tem com a cladribina comprimidos (MAVENCLAD®) no tratamento de doentes com EMSR. Antes de mais lembrando que já existem diversas terapêuticas que atuam sobre o sistema imunitário, o neurologista reforçou a importância da escolha do medicamento certo para cada caso, «até porque um dos problemas no acompanhamento destes doentes é a *compliance*».

Neste contexto, Thomas Muller referiu as vantagens da cladribina comprimidos. «O facto de os doentes fazerem o tratamento apenas durante duas semanas em cada um dos primeiros dois anos e não terem de fazer qualquer tratamento outros dois anos¹⁻³ resolve o problema da falta de *compliance*, o que é muito importante, uma vez que a adesão à terapêutica é essencial para a sua eficácia». O orador destacou outro benefício deste fármaco que se reflete em comodidade para o doente e agilidade logística para a equipa de saúde que o acompanha: «As terapêuticas que influenciam o sistema imunitário exigem alguma monitorização, particularmente as mais recentes. No entanto, com a cladribina comprimidos, apenas temos de fazer análises ao sangue, ou seja, não é necessário realizar exames de controlo da função hepática³.»



Prof. Thomas Muller com a Dr.ª Livia Sousa

Afirmando que começou a prescrever este fármaco em outubro de 2017, Thomas Muller acrescentou que, até ao momento, verifica «um bom perfil de segurança». Relativamente ao facto de os doentes manterem a patologia controlada durante quatro anos depois de um ciclo terapêutico de duas semanas em cada um dos dois primeiros anos, o neurologista alemão defendeu que este poderá ser o caminho para o tratamento da esclerose múltipla. «Pela minha experiência, doentes bem informados pedem este tipo de terapêutica, porque podem esquecer a sua doença durante um longo período de tempo», concluiu.

Referências: 1. Giovannoni G, et al. *A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis*. N Engl J Med 2010;362:416-26. 2. Giovannoni G, et al. *Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY study*. Mult Scler. 2017 Aug;1:1352458517727603. doi: 10.1177/1352458517727603. 3. RCM de MAVENCLAD®

Informações essenciais compatíveis com o RCM

MAVENCLAD 10 mg comprimidos. Cada comprimido contém 10 mg de cladribina. **Indicações terapêuticas** MAVENCLAD é indicado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla (EM) com surtos muito ativa, conforme definida por características clínicas ou imagiológicas. **Posologia e modo de administração** A dose cumulativa recomendada de MAVENCLAD é de 3,5 mg/kg de peso corporal durante 2 anos, administrada como 1 ciclo de tratamento de 1,75 mg/kg por ano. Cada ciclo de tratamento consiste em 2 semanas de tratamento, uma no início do primeiro mês e outra no início do segundo mês do respetivo ano de tratamento. Cada semana de tratamento consiste em 4 ou 5 dias nos quais o doente recebe 10 mg ou 20 mg (um ou dois comprimidos) como dose única diária, em função do peso corporal. Após conclusão dos 2 ciclos de tratamento, não são necessários mais tratamentos com cladribina nos anos 3 e 4. O reinício da terapêutica após o ano 4 não foi estudado. **Utilização concomitante de outros medicamentos orais:** recomenda-se que a administração de qualquer outro medicamento por via oral seja separada da administração de MAVENCLAD por um intervalo de, pelo menos, 3 horas durante o número limitado de dias de administração da cladribina. **Compromisso renal:** em doentes com compromisso renal ligeiro não se considera necessário um ajuste posológico. A segurança e eficácia em doentes com compromisso renal moderado ou grave não foram estabelecidas. Por isso, MAVENCLAD é contra-indicado nestes doentes. **Compromisso hepático:** embora a importância da função hepática na eliminação da cladribina seja considerada insignificante, na ausência de dados, a utilização de MAVENCLAD não é recomendada em doentes com compromisso hepático moderado ou grave. **Idosos:** recomenda-se precaução quando MAVENCLAD é utilizado em doentes idosos, tendo em consideração a frequência potencialmente maior de uma diminuição da função hepática ou renal, de doenças concomitantes e de outras terapêuticas medicamentosas MAVENCLAD é para administração por via oral. Os comprimidos têm de ser tomados com água, e engolidos sem mastigar. **Contra-indicações** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Infecção com o vírus da imunodeficiência humana (VIH). Infecção crónica ativa (tuberculose ou hepatite). Início do tratamento com cladribina em doentes imunocomprometidos, incluindo doentes a receberem atualmente terapêutica imunossupressora ou mielossupressora. Neoplasia maligna ativa. Compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina < 60 ml/min). Gravidez e aleitamento. **Advertências e precauções especiais de utilização** **Monitorização hematológica:** o modo de ação da cladribina está intimamente ligado a uma redução na contagem de linfócitos, pelo que deverá ser realizada monitorização hematológica periódica.

Infecções: a cladribina pode reduzir as defesas imunitárias do corpo e pode aumentar a probabilidade de infeções. **Neoplasias malignas:** em estudos clínicos, observaram-se mais frequentemente acontecimentos de neoplasias malignas em doentes tratados com cladribina em comparação com doentes que tomaram placebo. MAVENCLAD é contra-indicado em doentes com EM com neoplasias malignas ativas. **Contraceção:** têm de ser utilizados métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com cladribina e, pelo menos, durante seis meses após a última dose. **Transfusões sanguíneas:** em doentes que requerem transfusão sanguínea, recomenda-se a irradiação dos componentes celulares sanguíneos antes da administração para evitar a doença do enxerto contra hospedeiro relacionada com a transfusão. **Mudança para o tratamento com cladribina ou deste tratamento para outro:** em doentes que foram anteriormente tratados com medicamentos imunomoduladores ou imunossupressores, deve considerar-se o modo de ação e a duração do efeito do outro medicamento antes do início de MAVENCLAD. Deve também considerar-se um efeito aditivo potencial sobre o sistema imunitário quando estes medicamentos são utilizados após o tratamento com MAVENCLAD. **Intolerância à frutose:** os doentes com problemas hereditários de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento. **Interações medicamentosas e outras formas de interação** MAVENCLAD contém hidroxipropilbetadex, que poderá alterar a biodisponibilidade de outros produtos. Medicamentos que poderão interagir com MAVENCLAD: medicamentos imunossupressores, outros medicamentos modificadores da doença, medicamentos hematotóxicos, vacinas vivas ou vivas atenuadas, inibidores potentes dos transportadores ENT1, CNT3 e BCRP, indutores potentes dos transportadores BCRP e P-gp, contraceptivos hormonais. **Efeitos indesejáveis** As reações adversas clinicamente mais relevantes notificadas em doentes com EM tratados com cladribina, foram linfopenia (muito frequente) e Herpes zoster (frequente). Outros efeitos indesejáveis verificados e respetiva frequência: herpes oral (frequente), diminuição da contagem de neutrófilos (frequente), erupção cutânea (frequente), alopecia (frequente), tuberculose (muito raro). Em estudos clínicos e no seguimento a longo prazo de doentes tratados com uma dose cumulativa de 3,5 mg/kg de cladribina oral, observaram-se mais frequentemente acontecimentos de neoplasias malignas em doentes tratados com cladribina em comparação com doentes que tomaram placebo. **TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Países Baixos **DATA DA REVISÃO DO TEXTO:** 07/2018. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado. PT/MAV/0918/0073, aprovado em 09/2018

Apresentações neurológicas de doenças metabólicas

Fenótipos clássicos e atípicos de doenças metabólicas que podem ter manifestações neurológicas idênticas a doenças neurológicas comuns foram apresentados no curso realizado no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), no dia 20 de abril passado, com organização conjunta da Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN) e da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas (SPDM).

Rui Alexandre Coelho

Segundo a Dr.^a Maria do Carmo Macário, neurologista no CHUC, que coordenou esta formação pós-graduada, o objetivo foi «transmitir uma ideia geral acerca de alguns grupos de doenças hereditárias do metabolismo que podem manifestar-se com sintomas neurológicos comuns». A expectativa da Comissão Organizadora era, portanto, que os participantes assimilassem «alguns sinais e sintomas que alertam para a existência de doença hereditária do metabolismo subjacente e/ou associação de sinais que direcionem para esta mesma etiologia».

Exemplo disto mesmo são os quadros extrapiramidais. «A observação dos movimentos oculares e a sua alteração podem ajudar-nos no diagnóstico de algumas doenças, bem como a associação de sintomas sistémicos e a realização de uma adequada história clínica. Há que ter em conta que se trata de doenças hereditárias nas quais o quadro clínico é composto por vários elementos com sintomas diferentes que, no seu somatório, podem dar o fenótipo da doença», explica Maria do Carmo Macário.

Perante a cada vez mais habitual realização de estudos genéticos e a marcante evolução dos exa-



ALGUNS INTERVENIENTES NO CURSO (da esq. para a dta.): Prof. Manuel Correia, Dr. Francisco Sales, Dr.^a Anabela Matos, Dr.^a Maria do Carmo Macário, Dr.^a Maria Teresa Cardoso, Dr. Francisco Durães e Dr. Ettore Salsano

mes de imagem, a coordenadora do curso chama a atenção para a grande importância de os neurologistas «fazerem uma história clínica adequada do doente e da família, a qual pode ajudar a chegar ao diagnóstico final, evitando custos desnecessários».

Causas metabólicas de doença vascular

A primeira sessão científica, dedicada às leucodistrofias e às doenças vasculares, começou com uma preleção sobre leucodistrofias associadas a erros hereditários do metabolismo e outras leucoencefalopatias genéticas, a cargo do Dr. Ettore

Salsano, neurologista na Unidade de Doenças Raras Neurodegenerativas e Neurometabólicas do Instituto Neurológico Carlo Besta, em Milão, Itália (ver entrevista na página ao lado). A segunda intervenção coube ao Prof. Miguel Viana Baptista, diretor do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental/Hospital de Egas Moniz, que versou sobre causas metabólicas de doenças vasculares, nomeadamente a hiper-homocisteinemia e a doença de Fabry. «A doença vascular cerebral é muito frequente e tem uma apresentação relativamente inespecífica no que diz respeito à etiologia. Em alguns casos, embora raros, as doenças metabólicas podem ser causa de acidente vascular cerebral», referiu o especialista.

Na mesma sessão, a palestra da Dr.^a Maria Teresa Cardoso, internista no Centro Hospitalar de São João, no Porto, e presidente da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas, sobre as causas metabólicas de encefalopatia, abordou as doenças do ciclo da ureia e a encefalopatia mitocondrial MELAS, realçando a importância do doseamento da amónia e dos lactatos séricos na avaliação da encefalopatia. Em seguida, tomou a palavra o Dr. Francisco Sales, neurologista no CHUC, para falar sobre as causas metabólicas da epilepsia. Este

Pilares da ação da SPDM

A Dr.^a Maria Teresa Cardoso, presidente da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas (SPDM), partilhou com o *Correio SPN* as principais linhas orientadoras para o biénio 2018-2020:

- **Divulgar** as doenças hereditárias do metabolismo (DHM) para melhor as diagnosticar;
- **Concentrar** para conhecer. Agregar conhecimento e especialistas das várias áreas numa abordagem multidisciplinar concertada;
- **Potenciar** para fortalecer, estimulando o trabalho em rede e estabelecendo ligações externas a sociedades de outros países;
- **Reforçar** o papel aglutinador da SPDM junto dos vários centros de referência e grupos de trabalho, promovendo a medicina translacional no âmbito das DHM.



ENTREVISTA

especialista elencou razões genéticas, metabólicas, infecciosas e estruturais, deixando um aviso aos colegas menos experientes: «Quando vemos alguém com crises epiléticas, não basta dizermos que se trata de uma epilepsia. É necessário procurar ativamente uma causa para essa doença. Afinal, a epilepsia tem uma prevalência de cinco a oito casos em cada 1 000 pessoas e a sua incidência, para uma população de 100 000 habitantes, é de 50 novos doentes por ano.»

Manifestações neuromusculares

No período da tarde, a Dr.^a Anabela Matos abordou as manifestações neuromusculares das doenças metabólicas, focando-se na doença de Pompe e nas doenças mitocondriais. «As miopatias metabólicas são doenças musculares hereditárias secundárias a defeitos enzimáticos específicos do metabolismo energético que, apesar de terem manifestações clínicas diversas, resultam tipicamente numa baixa capacidade de exercício», explicou esta neurologista no CHUC. No caso da doença de Pompe, Anabela Matos considera fundamental «estar atento à insuficiência ventilatória precoce, que, muitas vezes, não acompanha a gravidade do défice motor periférico». Sobre as doenças mitocondriais, deixou um alerta para a associação de manifestações multissistémicas ao défice motor, que pode ser ocular (oftalmoplegia externa progressiva) ou generalizado.

Por sua vez, o Dr. João Durães, interno de Neurologia no CHUC, falou sobre as condições de colheita de amostras nas doenças metabólicas. Além de abordar as particularidades das colheitas em fase aguda, na qual «a preservação das amostras é crucial para se obter um diagnóstico preciso o mais rapidamente possível», o preletor referiu-se aos «procedimentos próprios da colheita na autópsia, quando há uma causa de morte inespecífica, que pode ser metabólica». No fundo, a sua intervenção versou sobre quando suspeitar, como colher e como preservar as amostras para chegar ao diagnóstico das doenças hereditárias do metabolismo.

Em jeito de balanço, o presidente da SPN, Prof. Manuel Correia, mostrou-se bastante satisfeito com os conteúdos científicos analisados neste curso, destacando a discussão das doenças metabólicas no adulto lançada por Ettore Salsano. «Muitas das doenças que ocorrem na criança também se verificam no adulto. Assim, quando vemos uma patologia no adulto e não sabemos exatamente do que se trata, devemos voltar à história familiar; por vezes, as alterações que ocorrem são consideradas normais pelos membros da família, pois muitos têm essas características. Depois, se necessário, devemos observar as crianças da família, pedindo aos adultos que se façam acompanhar por elas», aconselhou Manuel Correia. ❁

Prof. Ettore Salsano

• Neurologista na Unidade de Doenças Raras Neurodegenerativas e Neurometabólicas do Instituto Neurológico Carlo Besta, em Milão

«As anomalias da medula espinal podem ser *outcome* para estudos sobre algumas leucodistrofias»

Na sua primeira intervenção neste curso, considerou que as lesões da medula espinal não são tão consideradas quanto deveriam ser no âmbito de algumas leucodistrofias. Porquê?

Geralmente, colocamos o cérebro no centro da compreensão das doenças do movimento, deixando a medula espinal para último plano nesse processo de procura de informação. No entanto, na verdade, as anomalias da medula espinal podem ser um *outcome* para estudos sobre algumas leucodistrofias, como as paraplegias espásticas, na medida em que é o primeiro órgão envolvido. Esta possibilidade requer que compreendamos como mudou a medula espinal durante a história natural da doença, porque poderá haver algo a medir.

Que estratégias urge adotar para melhorar a abordagem das doenças metabólicas raras, como a adrenomieloneuropatia, a doença de Krabbe ou a xantomatose cerebrotendinosa?

A nível europeu, há a vontade de trabalhar em conjunto nestes casos, mas, nas universidades, ninguém explica aos alunos como nem porquê.



Em termos de cooperação transnacional europeia, é um engano pensar que somos todos iguais. Pelo contrário, somos todos diferentes. Para estabelecer uma boa cooperação, temos de compreender as pessoas para, depois, criar programas que tenham a missão de ensinar a colaborar e permitam construir algumas redes, que são a base para o conhecimento e a abordagem das doenças raras.

Se houver apenas um doente por patologia, ninguém vai investir no diagnóstico e no tratamento, porque o interesse comercial desse investimento é nulo. O trabalho em rede é a forma de contrariar esta dificuldade.



Na sua palestra, o Prof. Miguel Viana Baptista afirmou que, em alguns casos, embora raros, as doenças metabólicas podem ser causa de acidente vascular cerebral

Descobertas genéticas dinamizam Congresso da SPDMov

Subordinado ao tema «Genética nas Doenças do Movimento», o Congresso deste ano da Sociedade Portuguesa das Doenças do Movimento (SPDMov) foi organizado nos dias 2 e 3 de março, na Curia. As múltiplas descobertas recentes na área da genética que têm permitido um *upgrade* nos conhecimentos sobre estas patologias mereceram ampla divulgação num dos congressos desta sociedade com maior afluência de sempre (163 participantes).

Sandra Diogo e Rui Alexandre Coelho

Os princípios básicos da genética médica, o diagnóstico genético das doenças hereditárias e as doenças do movimento hereditárias na criança foram alguns dos tópicos em destaque no curso pré-congresso «Genética nas doenças do movimento», cujo moderador foi o Dr. José Vale, diretor do Serviço de Neurologia do Hospital Beatriz Ângelo (HBA), em Loures. De acordo com este especialista, a preleção da Prof.^a Leonor Guedes, neurologista no Centro Hospitalar Lisboa Norte/Hospital de Santa Maria (CHLN/HSM), «revelou-se uma mais-valia para uma assistência ávida de conhecimento prático, devido aos seus amplos conhecimentos sobre o parkinsonismo hereditário». O Dr. José Vale também evidencia a intervenção do Dr. José Leal de Loureiro, neurologista no Centro Hospitalar de



A aposta na apresentação de comunicações orais e casos clínicos contribuiu para uma forte participação de jovens médicos e investigadores em ciência básica

Entre o Douro e Vouga, em Santa Maria da Feira, sobre paraparesias espásticas hereditárias, que contam já com «dezenas de genes identificados, apesar de serem patologias que, *a priori*, têm poucas variações clínicas».

Seguiu-se uma sessão de *update* com cinco tópicos: doença de Parkinson (DP); distonia; estimulação cerebral profunda nas doenças do movimento; ataxias cerebelosas e paraparesias espásticas; e síndromes parkinsonianas atípicas. Desta panóplia temática, o Dr. João Massano, neurologista no Centro Hospitalar de São João, no Porto, e moderador da sessão, enfatiza a preleção do Dr. Miguel Gago, neurologista no Hospital da Senhora da Oliveira, em Guimarães, destinada a dar indicadores sobre a aplicação, na vida real, dos mais recentes critérios internacionais de diagnóstico da DP. «Atualmente, a comunidade científica está a tentar perceber, com exatidão, qual a utilidade destes critérios de diagnóstico», concretiza João Massano.

No segundo dia do Congresso, o programa incluiu três sessões de comunicações orais na área da ciência básica e a apresentação de trabalhos/casos clínicos. Comoderadora em duas dessas sessões, a Dr.^a Rita Simões, que integrou a organização do congresso e é neurologista no HBA, revela que foram submetidos 52 trabalhos para apresentação. «Praticamente todos os centros nacionais dedicados às doenças do movimento estiveram representados, tal como várias instituições com linhas de investigação básica promissoras», sublinhou. O congresso deu ainda espaço à apresentação de casos clínicos com vídeo, que teve a Prof.^a Cristina Januário, neurologista no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, como uma das moderadoras. Esta especialista enaltece o «alto nível científico» dos 17 casos apreciados e afirma que «o enorme sucesso desta sessão, apresentada por jovens especialistas e internos, se deve ao seu caráter didático, reforçando a necessidade de manter este formato em futuras reuniões».

Papel da genética na doença de Parkinson

O primeiro dia do congresso terminou com a conferência «*New and old genetics for movement disorders*», proferida pelo Prof. Vincenzo Bonifati. Este geneticista e docente na Erasmus University Rotterdam, na Holanda, começou por delinear a evolução das estratégias de investigação para descobrir genes relacionados com a doença de Parkinson (DP) e, em seguida, incidiu sobre os recentes avanços no campo das formas monogénicas. Depois, deixou duas *take-home messages* essenciais: «Em primeiro lugar, os determinantes genéticos adicionais da DP continuam por identificar, já que as mutações e as variações conhecidas só explicam uma fração do "fardo" da doença. Em segundo lugar, há uma grande expectativa de que as novas tecnologias de sequenciação de ADN nos aproximem da resolução total do quadro genético da DP.»



Prof. Alexandre Mendes, presidente da SPDMov e deste Congresso (a intervir), ladeado pelo Prof. Manuel Correia, presidente da SPN

XADAGO

(safinamida)



Função motora²

Resultados a longo prazo²

Tempo ON "de qualidade"³

Dor e estado de ânimo⁴

UM NOME¹
DUAS AÇÕES¹
QUATRO BENEFÍCIOS¹⁻⁴

Xadago é indicado para o tratamento de doentes adultos com doença de Parkinson idiopática em fase intermédia a tardia com flutuação, enquanto terapêutica adjuvante de uma dose estável de levodopa isolada ou em associação com outros medicamentos para a DP¹.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional, é prioritária a notificação de suspeitas de reações adversas associadas a este medicamento.

JUN'18 G2156

Zambon

Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas.

Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8. **NOME DO MEDICAMENTO:** Xadago 50 mg comprimidos revestidos por película; Xadago 100 mg comprimidos revestidos por película. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Xadago 50 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido revestido por película contém metanossulfonato de safinamida equivalente a 50 mg de safinamida; Xadago 100 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido revestido por película contém metanossulfonato de safinamida equivalente a 100 mg de safinamida. Lista completa de excipientes, ver secção 6.1. **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido revestido por película (comprimido). **Indicações terapêuticas:** Xadago é indicado para o tratamento de doentes adultos com doença de Parkinson (DP) idiopática em fase intermédia a tardia com flutuação, enquanto terapêutica adjuvante de uma dose estável de Levodopa (L-dopa) isolada ou em associação com outros medicamentos para a DP. **Posologia e modo de administração:** Posologia: O tratamento com Xadago deve ser iniciado com uma dose de 50 mg por dia. Esta dose diária pode ser aumentada até 100 mg/dia com base nas necessidades clínicas individuais. **Caso** uma dose seja esquecida, a dose seguinte deve ser tomada à hora habitual no dia seguinte. **Idosos:** Não é necessário qualquer alteração posológica para os doentes idosos. A experiência de utilização de safinamida em doentes com mais de 75 anos de idade é limitada. **Compromisso hepático:** A utilização de Xadago em doentes com compromisso hepático grave é contraindicada (ver secção 4.3). Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro. A dose mais baixa de 50 mg/dia é recomendada para doentes com compromisso hepático moderado. Se os doentes progredirem de compromisso hepático moderado para grave, a administração de Xadago deve ser interrompida (ver secção 4.4). **Compromisso renal:** Não é necessária qualquer alteração posológica em doentes com compromisso renal. **População pediátrica:** A segurança e eficácia de safinamida em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. **Modo de administração:** Por via oral. Xadago deve ser tomado com água. Xadago pode ser tomado com ou sem alimentos. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1). Tratamento concomitante com outros inibidores da monoaminoxidase (MAO) (ver secções 4.4 e 4.5). Tratamento concomitante com petidina (ver secções 4.4 e 4.5). Utilização em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2). Utilização em doentes com albinismo, degenerescência da retina, uveíte, retinopatia hereditária ou retinopatia diabética progressiva grave (ver secções 4.4 e 5.3). **Advertências e precauções especiais de utilização:** Advertência geral: Em geral, Xadago pode ser utilizado com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) na dose eficaz mais baixa, com precaução no que diz respeito ao surgimento de sintomas serotoninérgicos. Em particular, a utilização concomitante de Xadago e fluoxetina ou fluvoxamina deve ser evitada ou, caso seja necessário o tratamento concomitante, estes medicamentos devem ser administrados em doses baixas (ver secção 4.5). Deverá ser ponderado um período de suspensão do tratamento correspondente a 5 semividas do ISRS utilizado anteriormente antes do início do tratamento com Xadago. Deve decorrer um intervalo mínimo de 7 dias entre a descontinuação de Xadago e o início do tratamento com inibidores da MAO ou petidina (ver secções 4.3 e 4.5). **Compromisso hepático:** Deverá proceder-se com precaução aquando do início do tratamento com Xadago em doentes com compromisso hepático moderado. Se os doentes progredirem de compromisso hepático moderado para grave, a administração de Xadago deve ser interrompida (ver secção 4.2, 4.3 e 5.2). **Potencial para degenerescência da retina em doentes com presença/antecedentes de doença da retina:** Xadago não deve ser administrado a doentes com antecedentes oftalmológicos que os coloquem em risco acrescido de potenciais efeitos de alteração da retina (por ex., doentes albinos, história familiar de doenças hereditárias da retina, retinite pigmentar, qualquer retinopatia ativa ou uveíte), ver secções 4.3 e 5.3. **Perturbações do controlo dos impulsos (PCI):** Podem ocorrer perturbações do controlo dos impulsos em doentes tratados com agonistas da dopamina e/ou tratamentos dopaminérgicos. Foram também observados casos de PCI com outros inibidores da MAO. O tratamento com safinamida não foi associado com qualquer aumento do aparecimento de PCI. Os doentes e os prestadores de cuidados devem ser alertados acerca dos sintomas comportamentais de PCI que foram observados em doentes tratados com inibidores da MAO, incluindo casos de compulsões, pensamentos obsessivos, jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, comportamento impulsivo e compras ou gastos compulsivos. Efeitos secundários dopaminérgicos: A safinamida utilizada como terapêutica adjuvante da levodopa pode potenciar os efeitos secundários da levodopa e a discinesia preexistente pode ser exacerbada, necessitando de redução da levodopa. Este efeito não foi observado quando a safinamida foi utilizada como terapêutica adjuvante de agonistas da dopamina em doentes com DP na fase precoce. **Interações medicamentosas e outras formas de interação:** Interações medicamentosas farmacodinâmicas in vivo e in vitro. Inibidores da MAO e petidina: Xadago não deve ser administrado juntamente com outros inibidores da MAO (incluindo a moclobemida) uma vez que poderá existir um risco de inibição não seletiva da MAO que pode resultar numa crise de hipertensão (ver secção 4.3). Foram notificados casos de reações adversas graves com a utilização concomitante de petidina e inibidores da MAO. Como isto pode ser um efeito de classe, a administração concomitante de Xadago e petidina é contraindicada (ver secção 4.3). Foram notificados casos de interações medicamentosas com a utilização concomitante de inibidores da MAO e medicamentos simpatomiméticos. Tendo em consideração a atividade inibitória da safinamida, a administração concomitante de Xadago e medicamentos simpatomiméticos, tais como os existentes em descongestionantes nasais e orais ou medicamentos para constipação que contenham efedrina ou pseudoefedrina, requer precaução (ver secção 4.4). **Dextrometorfano:** Foram notificados casos de interações medicamentosas com a utilização concomitante de dextrometorfano e inibidores não seletivos da MAO. Tendo em consideração a atividade inibitória da safinamida, a administração concomitante de Xadago e dextrometorfano não é recomendada ou, caso seja necessário tratamento concomitante, deverá ser efetuada com precaução (ver secção 4.4). **Antidepressivos:** A utilização concomitante de Xadago e fluoxetina ou fluvoxamina deve ser evitada (ver secção 4.4). Esta precaução baseia-se na ocorrência de reações adversas graves (por ex., síndrome da serotonina), embora raras, aquando da coadministração de ISRS e dextrometorfano com inibidores da MAO. Se necessário, a utilização concomitante destes medicamentos deve ser efetuada com a dose eficaz mais baixa. Deverá ser ponderado um período de suspensão do tratamento correspondente a 5 semividas do ISRS utilizado anteriormente antes do início do tratamento com Xadago. Foram notificadas reações adversas graves com a utilização concomitante de inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina (IRSN), antidepressivos tricíclicos/tetracíclicos e inibidores da MAO (ver secção 4.4). Tendo em consideração a atividade inibitória seletiva e reversível da MAO-B exercida pela safinamida, poderão ser administrados antidepressivos mas nas doses mínimas necessárias. **Interação tiramina/safinamida:** Os resultados de um estudo de estimulação com tiramina por via intravenosa e dois por via oral de curta duração, bem como os resultados da monitorização domiciliária da tensão arterial após as refeições durante dosagem crónica em dois ensaios terapêuticos com doentes com DP, não detectaram qualquer aumento clinicamente importante da tensão arterial. Três estudos terapêuticos realizados com doentes com PD sem qualquer restrição da tiramina também não detetaram qualquer evidência de potenciação da tiramina. Por conseguinte, Xadago pode ser utilizado com segurança, sem quaisquer restrições alimentares relativamente à tiramina. Interações medicamentosas farmacocinéticas in vivo e in vitro: Não foi observado qualquer efeito na depuração da safinamida em doentes com DP a receber safinamida como terapêutica adjuvante de agonistas da dopamina e/ou L-dopa crónicos e o tratamento com safinamida não alterou o perfil farmacocinético da L-dopa coadministrada. Num estudo de interações medicamentosas in vivo realizados com cetoconazol, não se verificou qualquer efeito clinicamente relevante nos níveis de safinamida. Os estudos em seres humanos que avaliaram a interação de safinamida com os substratos da CYP1A2 e da CYP3A4 (cafeína e midazolam) não demonstraram quaisquer efeitos clinicamente significativos no perfil farmacocinético da safinamida. Este aspeto está em linha com os resultados dos testes in vitro nos quais não foi observada qualquer indução ou inibição significativa das enzimas CYP pela safinamida e demonstrou-se que as enzimas CYP desempenham um papel menor na biotransformação da safinamida (ver secção 5.2). A safinamida pode transitoriamente inibir a BCRP in vitro. No entanto, num estudo de interação com diclofenac em humanos, não foram observadas interações significativas. Por isso, não são necessárias precauções quando a safinamida é administrada com outros medicamentos que sejam substratos da BCRP (por exemplo, pitavastatina, pravastatina, ciprofloxacina, metotrexato, topotecano, diclofenac ou gliburida). A safinamida é quase exclusivamente eliminada via metabolismo, principalmente através de amidases de alta capacidade que ainda não foram caracterizadas. A safinamida é principalmente eliminada na urina. Em microssomas hepáticos humanos (Human Liver Microsome, HLM), a etapa de Ndesalquilação parece ser catalisada pela CYP3A4, uma vez que a depuração da safinamida nos HLM foi inibida em 90% pelo cetoconazol. Não existem atualmente no mercado quaisquer medicamentos conhecidos por causar interações medicamentosas clinicamente significativas através da inibição ou indução das enzimas amidases. A safinamida inibe a OCT1 in vitro, em concentrações na veia porta clinicamente relevantes. Portanto, é necessária precaução quando a safinamida é administrada concomitantemente com medicamentos que são substratos de OCT1 e apresentam Tmáx semelhante à safinamida (2 horas) (por exemplo metformina, aciclovir, ganciclovir) uma vez que, como consequência, a exposição a estes substratos podem estar aumentada. O metabolito NW-1153 é um substrato do OAT3 em concentrações clinicamente relevantes. Os medicamentos que são inibidores do OAT3 administrados concomitantemente com a safinamida podem reduzir a depuração de NW-1153, e consequentemente, podem aumentar a sua exposição sistémica. A exposição sistémica de NW-1153 é baixa (1/10 da safinamida principal). Este potencial aumento não tem, muito provavelmente, qualquer relevância clínica, dado que o NW-1153, o primeiro produto na via metabólica, é adicionalmente transformado em metabolitos secundários e terciários. **População pediátrica:** Os estudos de interação só foram realizados em adultos. **Efeitos indesejáveis:** Resumo de perfil de segurança. O perfil de segurança geral de Xadago baseia-se no programa de desenvolvimento clínico efetuado em mais de 3.000 indivíduos, dos quais mais de 500 foram tratados por um período superior a 2 anos. É conhecida a ocorrência de reações adversas graves com a utilização concomitante de ISRS, ISRN, antidepressivos tricíclicos/tetracíclicos e inibidores da MAO, tal como uma crise hipertensiva (tensão arterial alta, desmaio), síndrome maligno dos neurolépticos (confusão, suores, rigidez muscular, hipertermia, aumento da CPK), síndrome da serotonina (confusão, hipertensão, rigidez muscular, alucinações), e hipotensão. Têm existido notificações, com inibidores da MAO, de interações medicamentosas com a utilização concomitante de medicamentos simpatomiméticos. Podem ocorrer distúrbios de controlo de impulsos, desenvolvimento de um comportamento de jogador compulsivo, aumento da libido, hipersexualidade, desenvolvimento de um comportamento de comprador compulsivo, consumo excessivo de alimentos e compulsão alimentar em doentes tratados com agonistas da dopamina e/ou outros tratamentos com dopaminérgicos. Lista tabelada de reações adversas. A tabela seguinte inclui todas as reações adversas notificadas em ensaios clínicos nos quais os eventos adversos foram considerados relacionados. As reações adversas estão classificadas segundo as designações de frequências utilizando as seguintes convenções: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000), muito raras (<1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações			Infeção do trato urinário	Broncopneumonia, furúnculo, nasofaringite, pioderma, rinite, infeção dentária, infeção vírica
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)			Carcinoma das células basais	Acrocórdão, nevo melanocítico, queratose seborreica, papiloma cutâneo
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia, leucopenia, anomalia nos glóbulos vermelhos	Eosinofilia, linfopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição			Diminuição do apetite, hipertrigliceridemia, aumento do apetite, hipercolesterolemia, hiperglicemia	Caquexia, hipercalemia
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	Alucinação, depressão, sonos anormais, ansiedade, estado de confusão, labilidade emocional, aumento da libido, distúrbio psicótico, agitação, perturbação do sono	Compulsões, delírios, desorientação, ilusões, comportamento impulsivo, perda da libido, pensamentos obsessivos, paranóia, ejaculação precoce, ataques súbitos de sono, fobia social, ideação suicida
Doenças do sistema nervoso		Discinesia, sonolência, tonturas, dor de cabeça, doença de Parkinson	Parestesia, distúrbio do equilíbrio, hipoestesia, distonia, desconforto da cabeça, disartria, síncope, distúrbio cognitivo	Coordenação anormal, distúrbio de atenção, disgeusia, hiporeflexia, dor radicular, Síndrome das pernas inquietas, sedação
Afeções oculares		Cataratas	Visão turva, escotoma, diplopia, fotofobia, distúrbio da retina, conjuntivite, glaucoma	Ambliopia, cromatopsia, retinopatia diabética, eritropsia, hemorragia ocular, dor ocular, edema da pálpebra, hipermetropia, queratite, aumento do lacrimejamento, cegueira noturna, papiloedema, presbiopia, estrabismo
Afeções do ouvido e do labirinto			Vertigens	

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Cardiopatias			Palpitações, taquicardia, bradicardia sinusal, arritmia	Enfarte do miocárdio
Vasculopatias		Hipotensão ortostática	Hipertensão, hipotensão, veias varicosas	Espasmo arterial, arteriosclerose, crise hipertensiva
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Tosse, dispneia, rinorreia	Broncoespasmo, disфонia, dor orofaríngea, espasmo orofaríngeo
Doenças gastrointestinais		Náuseas	Obstipação, dispepsia, vômitos, boca seca, diarreia, dor abdominal, gastrite, flatulência, distensão abdominal, hipersecreção salivar, doença de refluxo gastroesofágico, estomatite aftosa	Úlcera péptica, regurgitação, hemorragia gastrointestinal superior
Afeções hepatobiliares				Hiperbilirrubinemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Hiperhidrose, prurido generalizado, reação de fotossensibilidade, eritema	Alopecia, bolhas, dermatite de contacto, dermatose, equimose, queratose liquenoide, suores noturnos, dor na pele, distúrbio de pigmentação, psoríase, dermatite seborreica
Afeções Musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Dor lombar, artralgia, espasmos musculares, rigidez muscular, dor nas extremidades, fraqueza muscular, sensação de peso	Espondilite anquilosante, dor no flanco, inchaço articular, dor musculoesquelética, mialgia, dor no pescoço, osteoartrite, quisto sinovial
Doenças renais e urinárias			Noctúria, disúria	Micção urgente, poliúria, piúria, hesitação urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Disfunção erétil	Hiperplasia prostática benigna, distúrbio mamário, dor mamária
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Fadiga, astenia, distúrbio da marcha, edema periférico, dor, sensação de calor	Diminuição do efeito do medicamento, intolerância medicamentosa, sensação de frio, mal-estar, pirexia, xerose
Exames complementares de diagnóstico			Diminuição do peso, aumento de peso, aumento da creatinafosfoquinase no sangue, aumento dos triglicéridos no sangue, aumento da glicose no sangue, aumento da ureia no sangue, aumento da fosfatase alcalina no sangue, aumento do bicarbonato no sangue, aumento da creatinina no sangue, intervalo QT prolongado no electrocardiograma, teste da função hepática anormal, análise à urina anormal, aumento da tensão arterial, diminuição da tensão arterial, procedimentos de diagnóstico oftalmológico anormais	Diminuição do cálcio no sangue, diminuição do potássio no sangue, diminuição do colesterol no sangue, aumento da temperatura corporal, sopro cardíaco, prova de esforço anormal, diminuição do hematócrito, diminuição da hemoglobina, diminuição da relação normalizada internacional, diminuição da contagem de linfócitos, diminuição da contagem de plaquetas, aumento das lipoproteínas de muito baixa densidade
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Queda	Fratura do pé	Contusão, embolia de gordura, lesão na cabeça, lesão na boca, lesão esquelética
Circunstâncias sociais				Jogo

Descrição de reações medicamentosas adversas (RMAs) selecionadas: A discinesia foi a reação adversa mais frequente notificada nos doentes tratados com safinamida quando utilizada concomitantemente com a L-dopa como monoterapia ou com outros tratamentos para a DP. A discinesia manifestou-se numa fase precoce do tratamento, foi classificada como "grave", conduziu a interrupção do tratamento em alguns doentes (aprox. 1,5%) e não requereu a redução da dose em nenhum doente. **Notificação de suspeitas de reações adversas:** A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação risco-benefício do medicamento. Peça-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. **Sobredosagem:** Num doente com suspeita de ter consumido mais do que a dose diária prescrita de 100 mg durante um mês, foram relatados sintomas de confusão mental, sonolência, esquecimento e pupilas dilatadas. Estes sintomas desapareceram sem sequelas, após a descontinuação do medicamento. O padrão previsto de acontecimentos ou sintomas após uma sobredosagem intencional ou acidental com Xadago deverá ser o relacionado com o respetivo perfil farmacodinâmico: inibição da MAO-B com inibição dependente da atividade dos canais do Na⁺. Os sintomas de uma inibição excessiva da MAO-B (aumento do nível de dopamina) podem incluir hipertensão, hipotensão postural, alucinações, agitação, náuseas, vômitos e discinesia. Não existe qualquer antídoto conhecido para a safinamida ou qualquer tratamento específico para a sobredosagem de safinamida. Se ocorrer uma sobredosagem importante, o tratamento com Xadago deve ser descontinuado e deve ser administrado tratamento de suporte, conforme indicado clinicamente. **INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS. Lista dos excipientes:** Núcleo do comprimido: Celulose microcristalina, Crospovidona tipo A, Estearato de magnésio, Silica coloidal anidra; Revestimento por película: Hipromelose, Polietilenglicol 6000, Dióxido de titânio (E171), Óxido de ferro vermelho (E172), Mica (E555). **Incompatibilidades:** Não aplicável. **Prazo de validade:** 4 anos. **Precauções especiais de conservação:** O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. **Natureza e conteúdo do recipiente:** Embalagens "blister" de PVC/PVDC/alumínio com 14, 28, 30, 90 e 100 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações. **Precauções especiais de eliminação:** Não existem requisitos especiais para a eliminação. **TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** Zambon S.p.A., Via Lillo del Duca 10; 20091 Bresso (MI) – Itália; Tel: +39 02 665241; Fax: +39 02 66501492; E-mail: info.zambonspa@zambongroup.com. **NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** EU/1/14/984/001; EU/1/14/984/002; EU/1/14/984/003; EU/1/14/984/004; EU/1/14/984/005; EU/1/14/984/006; EU/1/14/984/007; EU/1/14/984/008; EU/1/14/984/009; EU/1/14/984/010. **DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** Data da primeira autorização: 24 de fevereiro de 2015. **DATA DA REVISÃO DO TEXTO:** dezembro 2017. **Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Portugal – Zambon – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Comandante Enrique Maya, 1; 1500-192 Lisboa; Tel: +351 217600952/54; zambonPT@zambongroup.com. Medicamento Sujeito a Receita Médica. Regime de participação:** compartilhado pelo escalão A. (V3_PS_02012018).

Revisão parcial de artigos publicados. Alguns dados apresentados neste documento podem não estar incluídos no RCM do medicamento. Consulte o RCM em www.infarmed.pt

Referências Bibliográficas:

1. Resumo das características de XADAGO® (safinamida). 2. Borgohain R, *et al.* Two-Year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(10):1273-1280. 3. Kulisevsky J. Emerging Role of Safinamide in Parkinson's Disease Therapy. *Eur Neurol Rev.* 2014;9(2):108-112. 4. Kaelin A, Kulisevsky J. Safinamide as a Valuable Add-on Therapy – Exploring New Approaches to Parkinson's Disease Management Through Patient Case Presentations. *European Neuro Review.* 2017;12(Suppl. 6):3-10.

Particularidades das cefaleias secundárias



Participantes na Reunião de Primavera 2018 da Sociedade Portuguesa de Cefaleias

Tema de interesse não apenas para quem se dedica a esta vertente da Neurologia, mas também para os demais neurologistas, as cefaleias secundárias estiveram em foco na Reunião de Primavera 2018 da Sociedade Portuguesa de Cefaleias (SPC), que ocorreu a 4 e 5 de maio, em Fátima. Num momento de transição entre a atual direção da SPC e a anterior, a reunião teve uma afluência recorde de participantes.

Sandra Diogo e Rui Alexandre Coelho

Esta foi a última Reunião de Primavera da SPC sob a liderança do Prof. José Barros (ver caixa), que deu lugar na presidência da SPC à Dr.ª Elsa Parreira, neurologista no Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, na Amadora. De acordo com o atual diretor do Departamento de Neurociências e diretor clínico do Centro Hospitalar do Porto/Hospital de Santo António, tratou-se da edição mais participada de sempre, com 90 inscritos (mais do dobro do recorde prévio) e 42 comunicações submetidas (duplicando a média das edições anteriores).

Outra nota de destaque foi o contributo inédito dos seis grandes hospitais universitários do país em termos de comunicações orais. Para José Barros, esta participação intensa relaciona-se com a «exposição precoce dos futuros neurologistas às cefaleias, tanto no início como antes do seu internato, para os cativar».

O programa científico iniciou na tarde de 4 de maio, com uma sessão de apresentação de 12 casos clínicos e seis comunicações orais. O dia encerrou com um jantar no qual foi entregue o Prémio Tecnifar de Investigação em Cefaleias à Prof.ª

Raquel Gil-Gouveia, coordenadora do Centro de Cefaleias do Hospital da Luz Lisboa, por conta de um trabalho sobre enxaqueca e função cognitiva. Já a Prof.ª Carolina Lemos, geneticista no Instituto de Investigação e Inovação em Saúde da Universidade do Porto, recebeu a Bolsa Tecnifar de Investigação em Cefaleias, com um trabalho na área da epidemiologia genética das cefaleias.

Cefaleias orgânicas e de causa cerebrovascular

A apresentação e discussão de cartazes abriu o segundo dia, seguindo-se duas conferências. Na primeira, o Dr. Filipe Palavra, neurologista no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, abordou as cefaleias orgânicas na criança e no adolescente, percorrendo as entidades clínicas mais frequentes, como os traumatismos cranioencefálicos. Este orador explorou também alguns aspetos como as malformações de Chiari e as dores de cabeça que lhe são frequentemente associadas.

Numa palestra sobre cefaleias de causa cerebrovascular, a Prof.ª Patrícia Canhão, neurologista no Centro Hospitalar de Lisboa Norte/Hospital de Santa Maria, salientou que «a cefaleia é mais frequente nos acidentes vasculares cerebrais (AVC) hemorrágicos, surgindo em dois terços dos doentes, do que nos AVC isquémicos (cerca de um terço)». Porém, «noutros casos, como na dissecação arterial, a cefaleia pode ser o primeiro ou o único sintoma na evolução da doença vascular cerebral, servindo de orientação para o diagnóstico da sua etiologia».

Após uma sessão de casos clínicos e a Assembleia-Geral da SPC, o programa fechou com a reunião da Comissão de Tradução da Classificação Internacional de Cefaleias. Segundo o coordenador desta Comissão, o Prof. José Pereira Monteiro, as principais alterações recentes nesta classificação «preendem-se com formas raras de cefaleias associadas a patologia genética». 🌟

Aposta no rejuvenescimento marcou mandato

Após três anos na direção da Sociedade Portuguesa de Cefaleias (CPC), o Prof. José Barros destaca como principal legado da sua equipa o trabalho de rejuvenescimento desta Sociedade e a abertura das suas reuniões a médicos não neurologistas, como pediatras ou especialistas em Medicina Geral e Familiar, mas também a cientistas não médicos, como geneticistas e farmacologistas. «Todos os anos há 27 novos internos de Neurologia e contamos sempre com mais de 20 no Curso de Inverno da SPC, de cariz avançado, que substituiu a habitual Reunião de Outono», acrescenta o especialista. O aspeto menos positivo do mandato diretivo do triénio 2015-2018 foi, segundo José Barros, a dificuldade para gerar receitas que superassem as despesas. «Curiosamente, a falta de apoios da indústria farmacêutica coincidiu com um período de exuberância da SPC. Isto significa que não são necessários grandes apoios para que os grupos prosperem», sublinha.



A PAF vista pela nova geração de neurologistas

Por ocasião do Dia Nacional de Luta contra a Paramiloidose 2018, que se assinala a 16 de junho, aniversário do falecimento do neurologista português que descreveu esta patologia – o Prof. Corino de Andrade –, entrevistámos uma interna de Neurologia e uma recém-especialista que exercem nos dois centros de referência para o tratamento da agora chamada polineuropatia amiloidótica familiar (PAF). As três questões que lhes lançámos visaram perceber as razões do seu interesse por esta patologia.

Sandra Diogo



Dr.ª Catarina Campos



Dr.ª Ana Paula Sousa

① Como surgiu o seu interesse pela PAF?

Dr.ª Catarina Campos (CC), interna do 4.º ano no Centro Hospitalar Lisboa Norte/Hospital de Santa Maria (CHLN/HSM): O meu interesse por esta área surgiu durante o estágio de neurofisiologia que realizei no 2.º ano do internato, nomeadamente quando passei pela Consulta de Paramiloidose, que é coordenada pela Dr.ª Isabel Conceição. A necessidade de uma abordagem clínica detalhada e multidisciplinar, de realizar diferentes técnicas neurofisiológicas e de um acompanhamento crónico dos doentes e suas famílias são fatores que tornam o seguimento da PAF muito variado e estimulante. Outro aspeto que despertou o meu interesse foi a possibilidade de testemunhar e vir a participar na revolução terapêutica de uma doença crónica, que tem uma sobrevida média de dez anos quando não é tratada, está associada a uma incapacidade neurológica marcada e tem impacto significativo na qualidade de vida dos doentes.

Dr.ª Ana Paula Sousa (APS), neurologista no Centro Hospitalar do Porto/Hospital de Santo António (CHP/HSA): O meu interesse por esta área surgiu durante o Ciclo de Estudos Especiais em Neurofisiologia no CHP, após realização do internato complementar no Centro Hospitalar de Lisboa Central. Sendo o CHP o maior centro nacional e um dos maiores a nível mundial no estudo e no tratamento da PAF, foi com naturalidade que surgiu o meu interesse quando comecei a trabalhar com a Dr.ª Teresa Coelho, diretora da Unidade Corino de Andrade. Tenho colaborado na avaliação neurofisiológica destes doentes em todos os estádios da doença, na avaliação clínica e nos estudos de investigação.

② Está envolvida em trabalhos de investigação nesta área?

CC: Tenho participado ativamente na observação clínica de doentes e portadores assintomáticos seguidos no CHLN/HSM. Em conjunto com a equipa e com a colaboração da Dr.ª Isabel Conceição, tenho participado em diferentes trabalhos de investigação que visam o desafio diagnóstico, em particular dos casos de início tardio (>50 anos), que apresentam características clínicas distintas das descritas pelo Prof. Corino de Andrade. Também estou envolvida em estudos centrados no desenvolvimento de técnicas neurofisiológicas que permitam identificar o início da doença, proporcionando a introdução de terapêutica atempada, e na compreensão dos principais preditores de resposta à terapêutica com tafamidis.

APS: O CHP, como centro pioneiro no estudo da PAF, sempre teve um elevado número de trabalhos de investigação. O exemplo paradigmático foi o papel que teve nos últimos anos no desenvolvimento do tafamidis como tratamento da PAF. Atualmente, no nosso centro, estão a decorrer múltiplos estudos, em fases 2 e 3, em possíveis novas terapêuticas na PAF e na avaliação do envolvimento do sistema nervoso central. Muitos destes estudos são multicêntricos e envolvem parcerias com centros internacionais. O meu interesse particular centra-se no diagnóstico precoce, através da realização de técnicas neurofisiológicas para diagnóstico de neuropatias de pequenas fibras e de neuropatias anatómicas. O principal objetivo deste trabalho consiste em identificar os doentes que podem iniciar o tratamento o mais precocemente possível, de modo a evitar a progressão e as complicações relacionadas com a doença.

③ Quais as principais carências no acompanhamento dos doentes com PAF?

CC: Gostaria de destacar o erro diagnóstico com o consequente atraso na identificação da doença e na instituição da terapêutica. Num estudo retrospectivo realizado no nosso centro, verificámos que uma percentagem significativa de doentes tinha sido inicialmente mal diagnosticada, levando a um atraso de diagnóstico de três anos, em média. Apesar de assistirmos a um crescente conhecimento da PAF graças ao trabalho desenvolvido pelos dois centros de referência, seria importante continuar a formação de médicos e técnicos de saúde de diferentes especialidades, sobretudo em zonas do país onde o acesso aos métodos de diagnóstico específicos é limitado.

APS: A criação dos centros de referência tem permitido uma boa organização na abordagem multidisciplinar destes doentes. Nestes centros, os doentes têm acesso a todas as terapêuticas disponíveis, incluindo ensaios clínicos, e são avaliados por diversas especialidades, de modo a terem um tratamento sintomático individualizado. A divulgação desta patologia através de formações tem permitido uma melhor referência e reduzir o atraso do diagnóstico. No CHP, cada vez mais, temos recebido doentes de diversas áreas do país com suspeita clínica de polineuropatia e tem sido possível realizar os estudos neurofisiológicos, laboratoriais e, se necessário, neuropatológicos, num curto espaço de tempo. Além disso, temos um projeto de investigação em curso, «Sequenciação do gene da transtirretina e caracterização clínica de doentes com neuropatias de etiologia desconhecida», que permite que os hospitais interessados referenciem os doentes com estas características, sem custos para o hospital de origem ou para o doente. 🌟

Estado da arte da Neurologia no maior congresso de sempre da EAN

Foram cerca de 6 500 os neurologistas que se reuniram em Lisboa, entre os dias 16 e 19 do passado mês de junho, para participar no 4.º Congresso da European Academy of Neurology (EAN). Subordinado ao tema principal da neurogenética, o encontro proporcionou formação e atualização nos múltiplos domínios em que a especialidade se desdobra a profissionais dos mais variados países.

— Sandra Diogo

Prof. Joaquim Ferreira (presidente da comissão organizadora local – COL), Prof. Alexandre Quintanilha (preletor da conferência de abertura), Prof. Paul Boon (presidente da comissão científica), Dr. Mark Hallet e Prof. Alastair Compston (homenageados como membros honorários da EAN), Prof. Günther Deuschl (presidente da EAN), Prof. Manuel Correia (presidente da SPN e membro da COL), Prof.ª Isabel Pavão Martins e Dr.ª Ana Amélia Pinto (membros da COL), Dr.ª Gabriela Lopes (vice-presidente e secretária-geral da SPN), Prof. José Ferro (membro da COL) e Dr. João Massano (vice-presidente e tesoureiro da SPN) – da esq. para a dta.



Para o Prof. Joaquim Ferreira, presidente da comissão organizadora local, o balanço deste congresso não poderia ser mais positivo. «Além de termos reunido o maior número de participantes de sempre, as sessões tiveram uma elevada qualidade científica, o que permitiu uma atualização de conhecimentos tanto ao nível das patologias neurológicas mais emblemáticas, como dos avanços em termos de diagnóstico, prevenção, tratamento e investigação das doenças mais comuns.»

Partindo do tema aglutinador da neurogenética, uma das primeiras sessões foi o *workshop* sobre os fenótipos, a genética e o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), no qual participaram as duas coordenadoras dos centros de referência nacionais: Dr.ª Teresa Coelho (Unidade Corino de Andrade do Centro Hospitalar do Porto/ Hospital de Santo António) e Dr.ª Isabel Conceição (Centro Hospitalar Lisboa Norte/Hospital de Santa Maria – CHLN/HSM). «A sessão pretendeu alertar para o facto de a doença não ser tão rara como se pensava e para a necessidade de um diagnóstico atempado, de modo a que os doentes cheguem também rapidamente aos tratamentos, que são cada vez mais eficazes», enfatiza Teresa Coelho, moderadora e preletora neste *workshop*. Além de mostrar que a PAF é uma patologia com grande variabilidade e particularidades na sua genética,

esta neurologista destacou os factos de se poder «ser portador do erro genético e não ter sintomas e de a idade de início da doença ser muito variável, correspondendo a algumas características clínicas diferentes, o que complica ainda mais o diagnóstico».

Já a Isabel Conceição coube falar sobre os recentes avanços no tratamento. «Nos últimos meses, tivemos a notícia de que as novas classes farmacológicas, como o ARNi – ácido ribonucleico de interferência (endovenoso) e os oligonucleótidos *antisense* (subcutâneos), demonstraram a sua eficácia, proporcionando não só uma estabilização da doença, mas também algum grau de melhoria», afirmou a neurologista, confessando a expectativa de que os novos fármacos sejam aprovados num

futuro breve e com um preço compatível com as possibilidades nacionais.

Neurologia, Genética e Ética

A terminar o seu mandato, o Prof. Günther Deuschl, presidente da EAN, fez um balanço dos desafios que a sua equipa diretiva teve de enfrentar nos últimos quatro anos, que marcaram o início da EAN. «Tivemos de estabelecer objetivos e lançar as fundações para alcançá-los», refere. Inovação foi a palavra de ordem e isso ficou comprovado nas diversas iniciativas inéditas que marcaram este congresso, nomeadamente o *neuroquiz* e os casos clínicos analisados ao vivo, «o que é muito importante, pois traduz uma forma de aprendizagem diferente».



Dr.ª Teresa Coelho



Dr.ª Isabel Conceição



Prof. Tiago Outeiro

Esta opinião foi partilhada pelo Prof. Paul Boon, presidente da comissão científica: «O objetivo é apostar na educação em Neurologia geral, mas trazendo novas perspetivas em campos como a neurogenética. O programa deste congresso faz parte de um longo currículo estruturado ao longo de várias reuniões.» Um desses exemplos foi a parceria estabelecida com a revista *The Lancet* para a divulgação de dois estudos em simultâneo nesta publicação e na última sessão do 4.º Congresso da EAN.

Convidado a proferir a conferência de abertura, o Prof. Alexandre Quintanilha, presidente da Comissão de Ética para a Investigação Clínica, dissertou sobre os limites éticos associados à neurogenética. «Tudo aquilo que é inovação e que hoje em dia é encarado como uma forma de salvar as pessoas fascina alguns e assusta outros», começou por referir o conferencista, enquanto abordava a forma como a curiosidade e a imaginação foram tratadas ao longo dos séculos.

Este especialista em Física Teórica e Física do Estado Sólido sublinhou os dois movimentos que têm acompanhado a ciência no último século: o que realça o papel da genética e o que defende a importância do ambiente. «A informação genética já permite a seleção de embriões no caso de doenças graves, o diagnóstico de possíveis complicações que possam vir a ocorrer mais tarde e a realização de clonagem humana, através das mitocôndrias, para evitar certas doenças. O que ainda não permite é fazer engenharia genética ou edição genética para dar vantagens. E isso porque ainda não sabemos muito bem o que são vantagens», refletiu.

Avanços da investigação e do trabalho em rede

Orador na sessão «EAN/MDS-ES: *Tauopathies: pathophysiology, clinical features and experimental therapies*», o Prof. Tiago Outeiro, diretor do Departamento de Neurodegeneração e Investigação Restaurativa da Universidade de Göttingen, na Alemanha, analisou o papel da proteína tau nos cérebros saudáveis e patológicos. «Pensávamos que, ao formar aglomerados proteicos no cérebro, a proteína tau causava toxicidade para os neurónios, levando à sua morte ou disfunção. Mas descobrimos que não é só



Dr.ª Teresinha Evangelista

este aparente ganho de função tóxica que leva à morte neuronal, mas também uma perda da função normal, porque esta proteína existe habitualmente nos neurónios e está associada às vias de sinalização da insulina», avançou o especialista. Levantando a suspeita de que a doença de Alzheimer possa ser uma diabetes tipo 3, o neurocientista clarificou que este trabalho «sugere que a utilização de medicação reguladora dos níveis de insulina e de resposta metabólica do cérebro pode ter alguns benefícios cognitivos».

A Dr.ª Teresinha Evangelista, coordenadora da Rede Europeia de Doenças Neuromusculares, tomou a palavra na sessão «EAN and european involvement in rare neurologic diseases (european reference networks and other activities)». «Trata-se de um projeto que deverá durar cinco anos e visa que



Prof.ª Ana Verdelho

os doentes com patologias raras, cujo diagnóstico não é feito ou surge muito tardiamente, tenham possibilidade de ter um ponto de referência para pedir opinião», adiantou esta neurologista, que dirige um centro de investigação no Hospital Pitié-Salpêtrière, em Paris. A Rede Europeia de Doenças Neuromusculares é constituída por centros de excelência e, até ao momento, conta com 61 centros de seis países europeus.

Aposta na Medicina personalizada

Por sugestão do Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências (GEECD), a associação entre a genética e as alterações da cognição deu origem à sessão «*Neurogenetic avenues and new directions on risk factors in dementia?*». Como resume a Prof.ª Ana Verdelho, moderadora desta sessão e



Prof. Günther Deuschl, Dr. Pedro Nascimento Alves, Dr. Philipp Mahlknecht, Dr. Hugo Oliveira e Prof. Paul Boon

Jovens promessas nacionais

Este 4.º Congresso da EAN ficou também marcado pela realização do *Tournament for Neurologists in Training*, no qual dois portugueses ficaram em segundo lugar na área de neurologia básica: o Dr. Pedro Nascimento Alves, interno de Neurologia no Centro Hospitalar Lisboa Norte/Hospital de Santa Maria, com o trabalho «*Subcortical anatomy of the default mode network: a functional and structural connectivity study*»; e o Dr. Hugo Oliveira, *fellow* de Neurologia na Universidade de Newcastle, no Reino Unido, com o estudo «*A missense mutation in the low complexity domain of endogenous TDP43 induces gain of splicing function and neurodegeneration in the mouse*». «Além do alinhamento baseado em características estruturais, desenvolvemos um modelo baseado também em características funcionais de imagem. Os resultados que obtivemos revelaram que algumas estruturas subcorticais, como o tálamo e o prosencéfalo basal, também fazem parte da *default mode network*. Isto é um dado novo relativamente à anatomia desta rede funcional», explica Pedro Nascimento Alves, acrescentando que o projeto foi desenvolvido no âmbito de um estágio que realizou no Brain Connectivity and Behaviour Laboratory, que faz parte do Hospital Universitário Pitié-Salpêtrière, em Paris.



Prof.ª Ana Catarina Fonseca

presidente do GEECD, «falou-se sobre a existência de genes que são causadores de algumas patologias, como a doença de Alzheimer e a demência frontotemporal, nas quais a identificação desse gene específico permite um diagnóstico definitivo e estabelece o risco para os descendentes do doente».

Por outro lado, discutiu-se o impacto da reunião de grandes bases de dados na área das demências e as importantes consequências que pode ter no manejo e nas direções do conhecimento. Por fim, debateu-se o papel do exercício como fator preventivo. «É um dado relativamente consensual que a atividade física é favorável, se for moderada e regular ao longo do tempo. O que não é claro é se isso vem alterar o percurso de uma pessoa já com patologia estabelecida», resume Ana Verdelho.

No âmbito do acidente vascular cerebral (AVC), um dos assuntos que mereceram atenção foi a chamada medicina de precisão e as possibilidades da sua aplicabilidade no futuro, que foram discutidas em *workshop*. «Numa primeira fase, discutiu-se o confronto entre aquilo que se entende como medicina baseada na evidência e a medicina de precisão, na medida em que esta última terá sempre de ser comprovada pela primeira», comentou o Prof. José Ferro, moderador da sessão e diretor do Serviço de Neurologia do CHLN/HSM.

No mesmo contexto, a Prof.ª Ana Catarina Fonseca, neurologista no CHLN/HSM, discutiu a aplicação da medicina de precisão ao tratamento do AVC. «Nas últimas décadas, conseguimos identificar causas monogénicas. A partir daí, podemos ter diagnósticos, prognósticos e terapêuticas específicas», frisou. Paralelamente, a oradora lembrou os avanços



De Egas Moniz a Corino de Andrade: lição de história

Seguindo a tradição de os congressos da European Academy of Neurology incluírem uma sessão sobre a história da Neurologia do país anfitrião, coube a três especialistas portugueses falar sobre o contributo nacional para o desenvolvimento da especialidade. A primeira intervenção ficou a cargo do Prof. António Gonçalves Ferreira, neurocirurgião no Centro Hospitalar Lisboa Norte/Hospital de Santa Maria (CHLN/HSM). Sob o tema «Neurocirurgia funcional: revisitar a leucotomia», o também professor catedrático de Anatomia na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa debruçou-se sobre as intervenções psicocirúrgicas, começando pelo Prof. Egas Moniz e passando por toda a evolução dos conhecimentos e práticas até à atualidade. Por seu turno, a Prof.ª Patrícia Maciel, geneticista no Instituto de Investigação em Ciências da Vida e da Saúde da Universidade do Minho, falou sobre a doença de Machado-Joseph, mostrando a magnitude deste problema que antes se pensava estar restrito a uma zona de Portugal e hoje se sabe que não, e referiu diversas linhas de pesquisa que estão a ser desenvolvidas.

Por fim, o Prof. Vitor Oliveira, chefe do Serviço de Neurologia do CHLN/HSM, zelador do Museu Egas Moniz e regente da disciplina de História da Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, abordou o desenvolvimento da angiografia cerebral e os desafios que decorreram dessa técnica, nomeadamente «como foi encontrado um produto de contraste, em concentração adequada e com uma boa visibilidade, para fazer as impressões nas chapas radiográficas com a rapidez necessária». Outro facto referido nesta sessão é que «foi Egas Moniz quem identificou a primeira oclusão de uma carótida, situação completamente desconhecida até então», explicou o também moderador da sessão, que orientou a visita ao Museu Egas Moniz que se seguiu.

no domínio da farmacogenética, «que permitem saber que tipo de genótipos podem estar ligados a maior ou menor resistência a determinados fármacos, e da imagiologia cerebral, cujas imagens de perfusão e difusão possibilitam saber como está a circulação cerebral dos doentes».

Este *workshop* terminou com uma revisão dos biomarcadores em todas as fases do AVC, a cargo

do Prof. Joan Montaner, diretor do Laboratório de Investigação Neurovascular do Instituto Vall d'Hebron, em Barcelona. «Este orador falou sobre um conceito bastante interessante: a hipótese de que alguns biomarcadores possam ter ligações entre si, o que pode permitir chegar muito mais perto do tratamento individualizado», sintetiza José Ferro. 🌟



Mensagem do novo presidente da EAN

«É preciso continuar o enorme trabalho que foi iniciado, o que passa por melhorar o Congresso, atrair mais membros para a European Academy of Neurology (EAN), aumentar a visibilidade da Neurologia a nível europeu, recolher os dados existentes sobre as inúmeras doenças neurológicas e, claro, olhar para as diferenças no *standard* de cuidados dentro da Europa. Para isso, temos de aumentar a sensibilização para que os doentes e as suas famílias saibam onde ir mediante determinados sintomas, de modo a evitar perdas de tempo desnecessárias e podermos iniciar o diagnóstico, mas também um tratamento eficiente, o mais cedo possível. Além disso, é necessário apoiar as sociedades científicas nacionais e dar orientações sobre como obter os diagnósticos mais certos e providenciar as melhores terapêuticas. O caminho passa também por alertar os políticos e outros decisores para a necessidade de providenciarem recursos que permitam melhorar os cuidados ao doente e fazer avançar a ciência e a investigação.» Prof. Franz Fazekas

Highlights e novidades sob a perspetiva nacional

A última sessão do 4.º Congresso da EAN, intitulada «*Highlights and breaking news*», resumiu as principais novidades reveladas neste encontro, cabendo aos anfitriões nacionais a honra de apresentá-las. Segue-se uma síntese do que foi evidenciado sobre seis domínios distintos da Neurologia.

ALGUNS DOS PARTICIPANTES NA SESSÃO
(da esq. para a dta.): Profs. Paul Boon, Franz Fazekas, Joaquim Ferreira, Miguel Coelho, Patrícia Canhão, Günther Deuschl, Isabel Pavão Martins, Dr. Magdy Aidaros e Prof. Alexandre de Mendonça



Doenças neuromusculares e neurofisiologia

«Há resultados positivos com o uso das imunoglobulinas subcutâneas na polineuropatia inflamatória crónica e foi divulgado um tratamento inovador na área da genética da atrofia muscular espinhal. Houve também uma comunicação sobre micro-RNA nas doenças musculares e outra sobre novos anticorpos que estão presentes em algumas formas de neuropatia inflamatória crónica. De salientar ainda um trabalho sobre a relevância do estudo neurofisiológico do nervo frénico na esclerose lateral amiotrófica (ELA), que poderá ser um bom marcador da doença; e outro trabalho que avaliou se doentes com ELA e demência frontotemporal, mas sem defeito dos neurónios motores, teriam alterações subclínicas, usando métodos neurofisiológicos relativamente novos, o que se comprovou.» **Prof. Mamede de Carvalho, neurologista no Centro Hospitalar Lisboa Norte/Hospital de Santa Maria (CHLN/HSM)**

Doença cerebrovascular

«Através da apresentação de uma análise *post-hoc* do ensaio NOR-TEST no subgrupo de doentes com fibrilhação auricular, recordaram-se os resultados de um ensaio no qual o tectepalase mostrou resultados semelhantes aos do alteplase (EXTEND-TNK). Sobre a patologia cerebral hemorrágica, salientou-se a apresentação do *BAT Score* para prever o risco de aumento do hematoma cerebral, usando uma tomografia computadorizada cerebral sem contraste. Numa análise individual de sete estudos, os novos anticoagulantes, iniciados precocemente pós-acidente vascular cerebral (AVC) – mediana de cinco dias – levaram a melhores resultados do que os antagonistas da vitamina K.» **Prof.ª Patrícia Canhão, neurologista na Unidade de AVC e responsável pela Consulta de Doenças Cerebrovasculares do CHLN/HSM**

Cefaleias

«Foram apresentados trabalhos sobre fármacos para a prevenção e para o tratamento agudo da crise de enxaqueca, bem como estudos demonstrando que o córtex occipital é um pouco mais espesso nas pessoas que têm enxaqueca com aura, com diferenças na captação de glicose. Outro grupo apresentou um trabalho em que se testaram os critérios das cefaleias associadas aos acidentes isquémicos transitórios e que já propõe alterações à nova classificação. Relativamente ao tratamento, há hoje anticorpos monoclonais dirigidos contra as moléculas envolvidas na crise e estão a aparecer fármacos novos, que são idênticos aos triptanos, mas sem os efeitos adversos do foro cardiovascular.» **Prof.ª Isabel Pavão Martins, responsável pela consulta de cefaleias do CHLN/HSM**

Esclerose múltipla

«Sobressairam trabalhos na área da imagem e dos biomarcadores, que, apesar de trazerem novidades do ponto de vista da investigação, tardam em chegar à prática clínica diária. Também foram apresentados dados interessantes sobre os neurofilamentos e divulgaram-se resultados de estudos de extensão com o alemtuzumab e o ocrelizumab, bem como análises de subgrupos com estes dois fármacos e com a cladribina comprimidos, três novidades que estão a chegar ao mercado português e que começamos a conhecer melhor.» **Prof. João Cerqueira, responsável pela Consulta de Doenças Desmielinizantes do Hospital de Braga**

Demência e cognição

«Os biomarcadores de demência, incluindo testes neuropsicológicos detalhados, ressonância nuclear magnética com técnicas volumétricas, biomarcadores no líquor e tomografia por emissão de positões com determinação do metabolismo cerebral e deteção de depósitos de beta-amiloide, inicialmente usados no contexto de investigação, disseminaram-se para a assistência clínica. Várias apresentações salientaram os recentes critérios de doença de Alzheimer do National Institute on Aging – Alzheimer's Association, que postulam ser esta doença equivalente à presença de patologia beta-amiloide no cérebro. No entanto, alguns resultados apresentados neste congresso, sobretudo do *Amyloid Biomarker Study*, sugerem, surpreendentemente, que os fatores de risco podem ser distintos para a doença de Alzheimer e a patologia beta-amiloide no cérebro.» **Prof. Alexandre Mendonça, neurologista e investigador na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa**

Doenças do movimento

«Um trabalho apresentado neste congresso concluiu que os doentes com doença de Parkinson (DP) mais idosos, com mais bradicinesia e mais elevado risco vascular têm maior risco de defeito cognitivo associado à DP, enquanto os doentes mais idosos, com sintomas axiais mais graves, risco vascular mais elevado e maior volume cerebral de lesões da substância branca têm maior risco de demência associada a DP. Um estudo da Dr.ª Joana Damásio sobre ataxia espástica em doentes com ataxia hereditária identificou novas mutações que não tinham sido descritas antes e mostram que, nestes doentes, existem outros sintomas, como neuropatia, distonia, crises epiléticas e parkinsonismo.» **Prof. Miguel Coelho, coordenador da Consulta de Cirurgia da Doença de Parkinson do CHLN/HSM**

Visão multidisciplinar no diagnóstico da amiloidose hATTR

O diagnóstico da amiloidose associada à transtirretina hereditária (hATTR, na sigla em inglês) foi o tema central do simpósio-satélite promovido pela Alnylam no 4.º Congresso da European Academy of Neurology, no dia 17 de junho passado, em Lisboa. As manifestações gastrointestinais, neuropáticas e cardíacas da doença foram alguns dos aspetos em foco.

Luís Garcia

A sessão foi moderada pela Dr.ª Teresa Coelho, neurologista no Centro Hospitalar do Porto/Hospital de Santo António, que também foi a primeira oradora, com uma intervenção dedicada à apresentação clínica da neuropatia progressiva. De acordo com a especialista, «a amiloidose hATTR é uma doença rara e potencialmente fatal, de diagnóstico complexo, pelo facto de a sintomatologia ser pouco específica, o que leva, muitas vezes, a sucessivos diagnósticos errados e ao atraso no tratamento».

«A amiloidose hATTR é uma doença rara e potencialmente fatal, de diagnóstico complexo, pelo facto de a sintomatologia ser pouco específica, o que leva, muitas vezes, a sucessivos diagnósticos errados e ao atraso no tratamento»

Dr.ª Teresa Coelho

Lembrando que Portugal é uma região endémica para esta doença, Teresa Coelho sublinhou que a origem geográfica e a história familiar são pistas fundamentais para o diagnóstico da amiloidose hATTR. «A ausência de uma avaliação global e a observação parcial do doente por diferentes especialidades médicas é comum e contribui para diagnósticos errados», acrescentou.



ORADORES DO SIMPÓSIO (da esq. para a dta.): Dr.ª Teresa Coelho, Prof.ª Lucía Galán e Dr. Arnt Kristen

De seguida, a Prof.ª Lucía Galán, neurologista no Hospital Clínico San Carlos, em Madrid, centrou a sua intervenção no aparecimento de manifestações gastrointestinais e neuropatia nos doentes com amiloidose hATTR. De acordo com esta oradora, o envolvimento multissistémico pode estar presente desde o aparecimento da doença ou desenvolver-se durante a sua progressão. «Os sintomas *red flags* [ver caixa] devem ser considerados em doentes que apresentam polineuropatia ou cardiomiopatia, bem como a perda de peso e a diarreia», afirmou.

Segundo Lucía Galán, são necessárias múltiplas avaliações do doente para que todos os órgãos potencialmente afetados pela amiloidose hATTR possam ser analisados. «Uma abordagem multidisciplinar, envolvendo neurologistas, cardiologistas, geneticistas e outros especialistas, é necessária para o diagnóstico e pode melhorar a avaliação do doente, a sua qualidade de vida global e a gestão da doença», frisou a preletora, que alertou: «Tratando-se de uma patologia de progressão rápida, o diagnóstico precoce é crucial.»

Por sua vez, o Dr. Arnt Kristen, cardiologista no Hospital Universitário de Heidelberg, na Alemanha, abordou as manifestações cardíacas às quais os clínicos devem estar atentos para chegar ao diagnóstico da amiloidose hATTR, admitindo que este «é dificultado pelo facto de esta patologia partilhar diversos sinais e sintomas com a amiloidose de cadeias leves [AL]». Segundo o especialista, para fazer o diagnóstico diferencial destas duas doenças, pode recorrer-se a uma técnica não invasiva, como a cintigrafia, ou invasiva, como a biópsia

cardíaca. Arnt Kristen explicou ainda que «a imunofixação sérica ou urinária permite identificar cadeias leves monoclonais que estão presentes na amiloidose AL, mas não na amiloidose hATTR».

Sintomas de alerta

- Neuropatia motora sensorial simétrica progressiva

OU

- Evidência de insuficiência cardíaca direita ou biventricular

Mais, pelo menos, um dos seguintes sintomas:

- História familiar;
- Disfunção autonómica precoce e queixas gastrointestinais/perda de peso inexplicável;
- Envolvimento sensorial;
- Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (sem hipertensão arterial);
- Hipertrofia cardíaca, arritmias, bloqueios ventriculares ou cardiomiopatia;
- Anomalias renais;
- Opacidades vítreas;
- Síndrome do túnel cárpico bilateral.

Sinais de alerta adicionais: progressão rápida da doença e falta de resposta a terapêuticas prévias.

Adaptado de: Conceição I, et al. J Peripher Nerv Syst. 2016;21:5-9.

To those who say “impossible,
impractical, unrealistic,” we say:

CHALLENGE ACCEPTED

We are relentless in our
pursuit of new treatments.
Because patients shouldn't
have to wait for hope.



www.alnylam.pt

© 2018 Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

 **Alnylam**
PHARMACEUTICALS
CHALLENGE ACCEPTED

No caminho da remissão da EM com ocrelizumab

Sob o mote «*Redefining the management of relapsing multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis*», o simpósio-satélite promovido pela Roche no 4.º Congresso da European Academy of Neurology (EAN), a 16 de junho passado, em Lisboa, versou sobre o papel do ocrelizumab dentro de um novo paradigma de tratamento da esclerose múltipla (EM). Os oradores apresentaram a evidência científica e dados da prática clínica que comprovam que este fármaco impede a atividade e a progressão da doença, tanto na EM surto-remissão como na EM progressiva primária, com uma administração bianual e um perfil de segurança favorável.

Como primeiro interveniente do simpósio, o Prof. Gavin Giovannoni, diretor do Departamento de Neurologia do Blizard Institute, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, no Reino Unido, começou por lembrar que «os objetivos de tratamento da EM foram mudando ao longo do tempo», em consonância com o desenvolvimento de novos fármacos, destacando um dos mais recentes – o ocrelizumab. Aludindo aos resultados dos estudos OPERA I¹ e OPERA II², no âmbito da EMSR, o neurologista afirmou que este anticorpo monoclonal mostrou-se «mais eficaz do que o interferão beta-1a na redução da taxa anualizada de surtos».

Igual relevo merece, na perspetiva deste orador, a redução da progressão da incapacidade confirmada a seis meses em 40%, *versus* o interferão beta-1a. Contudo, os doentes que mudaram deste interferão para o ocrelizumab não atingiram tão bons resultados quanto os doentes tratados desde o início com este anticorpo monoclonal. «Tal mostra a importância de iniciar as terapêuticas de maior eficácia mais precocemente», argumentou Gavin Giovannoni, evidenciando também «a melhoria de 75% conseguida com o ocrelizumab *versus* o interferão beta-1a em quase 50% dos doentes» quanto aos parâmetros NEDA (*no evidence of disease activity*).

Salientando ainda o facto de esta ser «a primeira terapêutica aprovada para o tratamento da EMPP», Gavin Giovannoni elencou os principais resultados estudo ORATORIO³ – redução de 25% na progressão da incapacidade com ocrelizumab *versus* placebo, redução de 28% no parâmetro T25FW (*Timed 25-Foot Walk Test*) e de 39% no 9HPT (*Nine-Hole Peg Test*), além de surtir «um impacto significativo» em termos de EDSS (*Expanded Disability Status Scale*, de Kurtzke).

Segundo este preletor, o NEDA deverá dar lugar ao NEPAD (*no evidence of progression or active disease*), que, além da ausência de atividade da doença, visa também a ausência de progressão da doença. A este propósito, Gavin Giovannoni realçou que «29,9% dos doentes com EMPP tratados com ocrelizumab atingiram o NEPAD, *versus* apenas 9,4% dos doentes que receberam placebo». Em jeito

Prof. Gavin Giovannoni, Prof. Ralf Gold e Dr. Aaron Boster (da esq. para a dta.)



de conclusão, este orador referiu: «Pela primeira vez, temos a oportunidade de mudar o paradigma de tratamento da EM. O ocrelizumab é um aliado importante a este nível, porque não elimina apenas a atividade inflamatória, mas também a progressão da doença, protegendo o cérebro das lesões de órgão-alvo.»

Perfil de segurança

Por sua vez, o Prof. Ralf Gold, diretor do Departamento e da Clínica de Neurologia da Ruhr-Universität Bochum, na Alemanha, apresentou a evidência disponível sobre o perfil de segurança do ocrelizumab, que considera «satisfatório», uma vez que «não levanta particulares sinais de alarme». Por exemplo, «as reações relacionadas com a infusão, tanto em doentes com EMSR como em doentes com EMPP, foram de intensidade fraca a moderada e revelaram-se manejáveis com pré-tratamento para alívio dos sintomas⁴».

A outro nível, «apesar de a percentagem total de infeções ter sido ligeiramente mais elevada no grupo de doentes tratados com ocrelizumab, tanto *versus* interferão beta-1a como placebo, não houve diferenças quanto à ocorrência de infeções graves⁵». Passando, por último, a outras «precauções espe-

cíficas», Ralf Gold garantiu que «não há qualquer sinal alarmante quanto à taxa global de neoplasias em doentes tratados com ocrelizumab^{5,6}». Não obstante, «a realização de exames de despiste é recomendada», aconselhou.

O simpósio encerrou após a intervenção do Dr. Aaron Boster, diretor do MS Center OhioHealth Physicians Group, em Columbus, nos Estados Unidos, que já tem alguma experiência na administração de ocrelizumab. Depois de apresentar três casos clínicos de doentes tratados com este fármaco no seu centro, o especialista frisou que «o ocrelizumab veio revolucionar o tratamento da EM, ao permitir travar a progressão da doença e, em alguns casos, alcançar melhorias».

Referências: 1. Hauser SL, et al. *Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis*. N Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):221-234. 2. Arnold DL, et al. Presented at AAN 2018 (Platform presentation S6.002). 3. Montalban X, et al. *Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis*. N Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):209-220. 4. Ocrelizumab Summary of Product Characteristics; April 2018. 5. Hauser SL, et al. Presented at AAN 2018 (Platform presentation S36.001). 6. Nielsen NM, et al. *Cancer risk among patients with multiple sclerosis: a population-based register study*. Int J Cancer. 2006 Feb 15;118(4):979-84.

«Proteger o cérebro das lesões de órgão-alvo é um objetivo que devemos ter no tratamento da EM»



Em entrevista ao *Correio SPN*, o Prof. Gavin Giovannoni, diretor do Departamento de Neurologia do Blizzard Institute, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, no Reino Unido, fala sobre o que distingue a nova geração de fármacos altamente eficazes para o tratamento da esclerose múltipla (EM). Além da eliminação da atividade e da progressão da doença, ambiciona-se agora proteger o cérebro das lesões de órgão-alvo. Concretizando as mais-valias de um desses fármacos, o ocrelizumab, que é o único aprovado para a EM progressiva primária, o neurologista destaca «a elevada eficácia, a facilidade e a conveniência de administração (duas vezes por ano), sem necessidade de monitorizar os doentes e com um perfil satisfatório de segurança e tolerabilidade».

☉ O que traz de novo o ocrelizumab ao tratamento da esclerose múltipla (EM)?

Este fármaco acarreta, sobretudo, uma mudança quanto à expectativa sobre o *outcome* do tratamento e é nessa medida que faz sentido falar em redefinição no tratamento da EM. O ocrelizumab destina-se a doentes com doença ativa, o que pressupõe atividade clínica ou na ressonância magnética [RM]. Qualquer indivíduo com EM surto-remissão [EMSR] que, no período de dois anos, tenha sido alvo de um surto ou cuja RM aponte para o surgimento de novas lesões é elegível para a terapêutica com ocrelizumab, o que difere ligeiramente do que acontece com outros fármacos. Por outro lado, este é o primeiro tratamento aprovado para doentes com EM progressiva primária [EMPP], o que constitui um marco importante. Claro que neste tipo de EM não se verifica a ocorrência de surtos, portanto, neste âmbito, o ocrelizumab destina-se a indivíduos com doença ativa e em progressão, designadamente os que têm menos de 65 anos de idade e cuja doença tenha piorado nos últimos dois anos.

☉ Em que medida este fármaco se revela eficaz a suprimir a atividade e a progressão da doença?

Os objetivos de tratamento têm vindo a evoluir graças à introdução de novas armas farmacológicas. Quando os interferões ou o fingolimod surgiram, por exemplo, o foco era a redução do número de surtos. Com o grupo de terapêuticas que se seguiu procurou-se não apenas reduzir o número de surtos, mas também retardar a progressão da doença. Já os novos fármacos – como é o caso do ocrelizumab – procuram não só suprimir a atividade e a progressão da EM, mas também alcançar algumas melhorias, de modo a que os doentes possam voltar a adquirir funções perdidas.

☉ Que doentes podem beneficiar mais do ocrelizumab?

Os doentes que apresentam melhorias após terapêutica com ocrelizumab ou outros fármacos altamente eficazes tendem a ser mais jovens e foram tratados precocemente: por terem maior

reserva cerebral, dispõem de maior margem de recuperação. No entanto, mesmo em doentes que se encontram em estádios mais avançados de EM é possível travar a progressão da doença e normalizar a perda de volume cerebral com medicamentos como o ocrelizumab. Quando se administram terapêuticas altamente eficazes e a doença entra em remissão a longo prazo, sem atividade, a perda de volume cerebral tende a normalizar e esse é um objetivo que devemos procurar atingir no tratamento da EM: proteger o cérebro das lesões de órgão-alvo.

☉ Como comenta a relação risco/benefício deste anticorpo monoclonal?

O ocrelizumab não é isento de efeitos adversos, tal como nenhum fármaco o é. Há um sinal de herpes zóster a considerar, com maior incidência *versus* interferão beta-1a e placebo, mas essa não é uma particularidade do ocrelizumab – todos os imunossuppressores comportam esse risco. Há também uma questão por responder relativamente à incidência de neoplasias, mas não existe um sinal explícito. A este nível, devemos deixar os doentes de sobreaviso e realizar os devidos exames de despiste. Mas, novamente, essa precaução é comum a outros fármacos, como o fingolimod ou o natalizumab. Por outro lado, observam-se reações relacionadas com a perfusão, mas que têm menor gravidade do que as associadas a outras moléculas, como o alemtuzumab. Em suma, a segurança não é propriamente uma questão preocupante no tratamento com ocrelizumab. 🌟

Principais vantagens do ocrelizumab

Não obstante a «elevada eficácia» do ocrelizumab representar «uma mais-valia inequívoca», segundo o Prof. Gavin Giovannoni, esse não é o seu principal aspeto diferenciador. «Comparativamente aos outros fármacos de eficácia máxima, as grandes vantagens do ocrelizumab são a maior facilidade e a conveniência de administração (duas vezes por ano), sem necessidade de monitorizar os doentes e com um perfil satisfatório de segurança e tolerabilidade», destaca este neurologista britânico.

Particularidades do tratamento da esclerose múltipla na mulher

O impacto substancial da esclerose múltipla (EM) nas mulheres, particularmente nas que estão em idade fértil, dita que o planeamento familiar seja um aspeto a considerar na gestão terapêutica desta doença. Esta foi uma das premissas do simpósio-satélite «*Demand more from life with multiple sclerosis. Women in MS*», promovido pela Sanofi Genzyme no 4.º Congresso da European Academy of Neurology (EAN), a 17 de junho passado, em Lisboa, que incidiu ainda sobre o papel da teriflunomida e do alemtuzumab neste contexto.



Prof.ª Elisabeth Gulowsen Celius, Dr.ª Melinda Magyari, Prof.ª Celia Oreja-Guevara (na mesa) e Prof.ª Maria José Sá (no púlpito)

Na qualidade de moderadora, a Prof.ª Maria José Sá, responsável pela Consulta de Esclerose Múltipla do Centro Hospitalar de São João, no Porto, começou por abordar algumas repercussões desta patologia e do seu tratamento nos doentes do sexo feminino, realçando que «o rácio de mulheres para homens afetados pela EM é substancialmente superior a 1 e tem vindo a aumentar ao longo das últimas décadas». Depois de aludir aos múltiplos «fatores fisiológicos, genéticos, ambientais e de estilo de vida com efeitos potenciais sobre a suscetibilidade à EM», a neurologista frisou que esta doença «tem um impacto enorme na saúde das mulheres em todo o seu ciclo de vida, mas particularmente na idade fértil». Tal leva a que as doentes e os profissionais de saúde que as seguem «tenham de equacionar questões como contraceção, fertilidade, gravidez e amamentação».

Colocando a tónica sobre a fertilidade e a gravidez, a Prof.ª Celia Oreja-Guevara, vice-diretora do Departamento de Neurologia e diretora do Centro de EM do Hospital Clínico San Carlos, em Madrid, lançou, por sua vez, a discussão sobre o *timing* ideal para a conceção. «Quando a doença é estabilizada, há menor probabilidade de recaída no pós-parto,

pelo que é crucial que as doentes iniciem o tratamento precocemente e estejam estáveis antes de engravidar», defendeu. Ainda acrescentou: «A evidência sustenta que o controlo da doença nos dois anos prévios à gravidez reduz significativamente o risco de ocorrência de surtos no pós-parto.»

Para reforçar «a importância de estabilizar a atividade da EM antes da gravidez», esta preleitora pronunciou-se ainda sobre a necessidade de considerar o grau de incapacidade de cada doente. «Valores de EDSS [*Expanded Disability Status Scale*, de Kurtzke] mais elevados no início da gravidez são indicativos de maior probabilidade de ocorrência de surtos no pós-parto», sublinhou.

Teriflunomida e alemtuzumab: que lugar?

Já na intervenção da Dr.ª Melinda Magyari, neurologista no Danish Multiple Sclerosis Center do Rigshospitalet, em Copenhaga, e presidente do Danish Multiple Sclerosis Registry, estiveram em destaque as implicações da teriflunomida sobre a saúde reprodutiva e o planeamento familiar em doentes do sexo feminino. Enfatizando que este fármaco «está contraindicado na gravidez», a especialista advertiu, no entanto, que «as mulheres

que planeiem engravidar dispõem de um procedimento de eliminação acelerada da teriflunomida, que permite reduzir a sua concentração plasmática para níveis inferiores a 0,02 mg/L».

Segundo Melinda Magyari, o programa de desenvolvimento clínico da teriflunomida e a experiência pós-comercialização apontam para resultados «idênticos aos da generalidade da população em termos de gravidez». Referindo que «a maior parte das gravidezes ocorreu depois do procedimento de eliminação acelerada da teriflunomida», esta oradora classificou o mesmo como uma «ferramenta muito eficaz, que possibilita que, após quatro dias, os níveis de teriflunomida plasmática sejam significativamente reduzidos e, após 11 dias, praticamente inexistentes». Por conseguinte, «a teriflunomida é bem tolerada e indicada para doentes com potencial de engravidar, que utilizem métodos contraceptivos eficazes e que não desejem engravidar no curto prazo».

Por último, a Prof.ª Elisabeth Gulowsen Celius, responsável pela Clínica de EM do Oslo University Hospital, na Noruega, debruçando-se sobre o papel do alemtuzumab no planeamento familiar dos doentes com EM na vida real, recordou que este anticorpo monoclonal humanizado anti-CD52 «é administrado em dois ciclos de tratamento, o primeiro de cinco dias e o segundo de três dias, respetivamente, com um ano de intervalo entre si». Como tal, «não é expectável que, ao aguardar quatro meses até engravidar, como recomendado, haja qualquer exposição do feto ao fármaco», uma vez que «a concentração plasmática de alemtuzumab se reduz rapidamente após o último dia de perfusão, sendo dificilmente mensurável após 30 dias».

Esta especialista salientou ainda «os dados tranquilizadores» do programa de desenvolvimento clínico de fases II e III do alemtuzumab. «Após tratamento com este fármaco, não há evidência de risco aumentado para malformações congénitas ou defeitos à nascença em nados-vivos e a taxa de abortos espontâneos é semelhante à que se observa em grávidas saudáveis e doentes com EM não tratadas», rematou a oradora. 🌸

idade, não foram ainda estabelecidas. Não existe uma utilização relevante de alemtuzumab em crianças, do nascimento até menos de 10 anos de idade, para o tratamento de esclerose múltipla. Não existem dados disponíveis. **Modo de administração:** LEMTRADA tem que ser diluído antes da perfusão. A solução diluída deve ser administrada por perfusão intravenosa ao longo de um período de aproximadamente 4 horas. Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6 do RCM completo. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 do RCM completo. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Doentes com infecção ativa grave até à resolução da infecção. **Efeitos indesejáveis:** Resumo do perfil de segurança em ensaios clínicos: Um total de 1.486 doentes tratados com LEMTRADA (12 mg ou 24 mg) constituíram a população de segurança numa análise agregada de estudos clínicos de EM, com uma mediana de 6,1 anos (máximo de 12 anos) de seguimento, resultando em 8.635 doentes-ano de seguimento de segurança. As reações adversas mais importantes foram autoimunidade (PTI, alterações da tiroide, nefropatias, citopenias), RAP e infeções. São descritas na secção 4.4 do RCM completo. As reações adversas mais frequentes com LEMTRADA (em ≥20% dos doentes) foram erupções cutâneas, cefaleias, pirexia e infeções das vias respiratórias. **Lista tabelar de reações adversas:** A tabela seguinte é baseada nos dados de segurança agregados de todos os doentes tratados com LEMTRADA 12 mg durante todo o seguimento realizado nos ensaios clínicos. As reações adversas que ocorreram em ≥0,5% dos doentes são indicadas de acordo com a Classe de Sistema de Órgãos e Terminologia Preferencial da MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). As frequências estão definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Reações adversas no estudo 1, 2, 3 e 4 observadas em ≥0,5% dos doentes tratados com LEMTRADA 12 mg e vigilância pós comercialização

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Infeções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores, infeção do trato urinário, infeção por vírus do herpes ¹ , infeção por Herpes zoster ²	Infeção das vias respiratórias inferiores, gastroenterite, candidíase oral, candidíase vulvovaginal, gripe, infeção do ouvido, pneumonia e infeção vaginal	Infeção dentária, abscesso dentário, onicomicose, gastroenterite viral, gengivite, infeção fúngica na pele, amigdalite, sinusite aguda, vaginose bacteriana, celulite, pneumonite	Listeriose/ <i>Listeria meningitis</i>
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)			Papiloma da pele	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Linfopenia, leucopenia	Linfadenopatia, trombocitopénica púrpura idiopática, trombocitopenia, aumento da contagem de glóbulos brancos, anemia por diminuição do hematócrito, neutrofilia, aumento da contagem de eosinófilos	Monocitose	
Doenças do sistema imunitário		Síndrome de libertação de citoquinas	Hipersensibilidade	
Doenças endócrinas	Doença de Basedow, hipertiroidismo, hipotiroidismo	Tiroidite autoimune, bócio, anticorpo antitiroide positivo		
Doenças do metabolismo e da nutrição			Diminuição do apetite	
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia*, ansiedade, depressão		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias*	Surto de esclerose múltipla, tonturas*, hipostesia, parestesias, tremor, disgeusia*	Perturbação sensorial, hiperestesia	
Afeções oculares		Conjuntivite, Oftalmopatia endócrina, visão turva	Diplopia	
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens	Dor de ouvidos	
Cárdiopatias	Taquicardia*	Bradycardia*, palpitações		
Vasculopatias	Afrontamento*	Hipotensão*, hipertensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia*, tosse, epistaxe, soluços, dor orofaríngea	Aperto da garganta, irritação da garganta, asma, tosse com expectoração	
Doenças gastrointestinais	Náuseas*	Dor abdominal, vômitos, diarreia, dispepsia*, estomatite	Obstipação, doença do refluxo gastroesofágico, hemorragia gengival, boca seca, disfagia, transtorno gastrointestinal, hematoquesia	
Afeções hepáticas		Aspartataminotransferase aumentada, alanina aminotransferase aumentada		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária*, erupção cutânea*, prurido*, erupção cutânea generalizada*	Eritema, equimose, alopecia, hiperidrose, acne	Bolhas, suores nocturnos, lesão cutânea, inchaço da face, eczema, dermatite	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Mialgia, fraqueza do músculo, artralgia, dorsoalgia, dores nas extremidades, espasmos musculares, dor cervical	Dor musculoesquelética, rigidez musculoesquelética, dor torácica musculoesquelética, desconforto nos membros	
Doenças renais e urinárias		Proteinúria, hematúria	Nefrolitíase, cetonúria	
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Menorragia, menstruação irregular	Displasia do colo do útero, amenorreia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia*, fadiga*, arrepios*	Mal-estar torácico*, dor*, edema periférico, astenia, doença semelhante a gripe, mal-estar geral, dor no local de perfusão		
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da creatinina sanguínea, aumento da contagem de linfócitos, esterase leucocitária da urina positiva	Peso diminuído, aumento de peso, diminuição da contagem de glóbulos vermelhos, teste bacteriano positivo, redução da taxa de CD4 / CD8, aumento da glicemia, aumento do volume celular médio	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Contusão, reação relacionada com a perfusão		

¹ As infeções por vírus do herpes incluem: herpes oral, herpes simplex, herpes genital, infeção pelo vírus do herpes, herpes simplex genital, dermatite herpética, herpes simplex oftalmológico, sorologia positiva para herpes simplex. ² As infeções por herpes zoster incluem: Herpes zoster, Herpes zoster cutâneo disseminado, herpes zoster oftálmico, Herpes oftálmico, infeção neurológica por Herpes zoster, meningite por Herpes zoster.

Descrição de reações adversas seleccionadas: Os termos marcados com um asterisco (*) na Tabela 1 incluem reações adversas notificadas como Reações Associadas à Perfusão. As RAP também incluem a fibrilhação auricular e anafilaxia, com uma ocorrência abaixo do limiar de 0,5% para acontecimentos relacionados (ver secção 4.4 do RCM completo). Perfil de segurança no seguimento de longo prazo: Nos dados de seguimento disponíveis observou-se que o tipo de reações adversas, incluindo gravidade e severidade, ocorridos nos grupos de tratamento com LEMTRADA, incluindo os doentes que receberam ciclos de tratamento adicionais, foram semelhantes aos dos estudos controlados ativos. A incidência de RAP foi maior no ciclo 1 do que nos ciclos subsequentes. A taxa (reações por pessoa-ano) da maioria das reações adversas foi comparável ou reduzida nos anos 3-6 em relação aos anos 1 e 2, nos doentes que continuaram a partir de estudos clínicos controlados e que não receberam doses adicionais de LEMTRADA após os 2 ciclos iniciais de tratamento. A taxa de reações adversas da tiroide foi maior no ano três e decresceu a partir daí. **Notificação de suspeitas de reações adversas:** A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite a monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.: INFARMED, I.P., Direção de Gestão do Risco de Medicamentos, Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53, 1749-004 Lisboa, Tel: +351217987373, Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita), Fax: +351217987397, Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>, E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt, **Data de revisão do texto:** julho de 2018, Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita – medicamento de uso exclusivo hospitalar. Para mais informações contactar o Representante Local do Titular da AIM.

GZPT.LEMT.17.11.0268a

A diferença entre EM ATIVA e uma VIDA ATIVA COM EM

LEMTRADA[®]
alemtuzumab^{12mg}_{IV}

8

**TOTAL DE DIAS
DE TRATAMENTO
DURANTE DOIS ANOS¹**

1º CURSO

5 PERFUSÕES
DIAS DE TRATAMENTO

1 ANO
DEPOIS

2º CURSO

3 PERFUSÕES
DIAS DE TRATAMENTO

LEMTRADA[®] é indicado para doentes adultos com esclerose múltipla surto-remissão (EMSR) com doença ativa definida por critérios clínicos ou imagiológicos¹

Referências: 1. RCM LEMTRADA

Informações Essenciais Compatíveis com o Resumo das Características do Medicamento LEMTRADA

NOME DO MEDICAMENTO: LEMTRADA 12 mg concentrado para solução para perfusão. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada frasco para injetáveis contém 12 mg de alemtuzumab em 1,2 ml (10 mg/ml). Alemtuzumab é um anticorpo monoclonal produzido numa cultura de células de mamíferos (ovário de hamster chinês) em suspensão num meio nutritivo através da tecnologia de ADN recombinante. Lista completa de excipientes, ver secção 6.1 do RCM completo. **FORMA FARMACÉUTICA:** Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril). Concentrado transparente, incolor a ligeiramente amarelo, com pH entre 7,0 e 7,4. **INFORMAÇÕES CLÍNICAS: Indicações terapêuticas:** LEMTRADA é indicado para doentes adultos com esclerose múltipla Surto Remissão (EMSR) com doença ativa definida por critérios clínicos ou imagiológicos (ver secções 4.4 e 5.1 do RCM completo). **Posologia e modo de administração:** O tratamento com LEMTRADA deve ser iniciado e supervisionado por um neurologista com experiência no tratamento de doentes com Esclerose Múltipla (EM). Devem estar disponíveis especialistas e os equipamentos necessários para proceder ao diagnóstico atempado e gestão das reações adversas mais frequentes, particularmente doenças autoimunes e infeções. Devem estar disponíveis recursos para a avaliação de hipersensibilidade e/ou reações anafiláticas. Os doentes tratados com LEMTRADA têm que receber o Cartão de alerta do Doente e Guia do Doente, assim como informação acerca dos riscos de LEMTRADA (ver também o folheto informativo). **Posologia:** A dose recomendada de LEMTRADA é de 12 mg/dia, administrada por perfusão intravenosa durante 2 ciclos de tratamento inicial e, se necessário, até 2 ciclos de tratamento adicionais. Tratamento inicial de 2 ciclos: Primeiro ciclo de tratamento: 12 mg/dia durante 5 dias consecutivos (dose total de 60 mg); Segundo ciclo de tratamento: 12 mg/dia durante 3 dias consecutivos (dose total de 36 mg) administrados 12 meses após o primeiro ciclo de tratamento. Pode ser considerado, se necessário, até 2 ciclos de tratamento adicionais. Terceiro ou quarto ciclo: 12 mg / dia em 3 dias consecutivos (dose total de 36 mg) administrados pelo menos 12 meses após o ciclo de tratamento anterior, em doentes com actividade da doença de EM definida por critérios clínicos ou imagiológicos (ver seção 5.1 do RCM completo). Se uma dose não for administrada, esta não deve ser administrada no mesmo dia que uma dose previamente agendada. **Seguimento de doentes:** A terapia inicial recomendada é de 2 ciclos de tratamento e, se necessário, até 2 ciclos de tratamento adicionais, (ver Posologia) com um período de seguimento de segurança dos doentes, desde o início do primeiro ciclo de tratamento, a 48 meses após a última perfusão do segundo ciclo de tratamento. Se for administrado um terceiro ou quarto ciclo adicional de tratamento, deve ser feito um seguimento de segurança contínuo até 48 meses após a última perfusão (ver secção 4.4 do RCM completo). **Pré-tratamento:** Os doentes devem ser pré-tratados com corticosteroides imediatamente antes da administração de LEMTRADA em cada um dos 3 primeiros dias de qualquer ciclo de tratamento. Nos ensaios clínicos, os doentes foram pré-tratados com 1.000 mg de metilprednisolona durante os 3 primeiros dias de cada ciclo de tratamento com LEMTRADA. Também pode ser considerado o pré-tratamento com anti-histamínicos e/ou antipiréticos antes da administração de LEMTRADA. Deve ser realizada profilaxia oral para infeção por herpes a todos os doentes a partir do primeiro dia de cada ciclo de tratamento e, no mínimo, até 1 mês após o tratamento com LEMTRADA (ver também "Infeções" na secção 4.4 do RCM completo). Nos ensaios clínicos, os doentes receberam 200 mg de aciclovir, ou equivalente, duas vezes por dia. **População Idosa:** Os estudos clínicos não incluíram doentes com mais de 55 anos de idade. Não foi determinado se apresentam uma resposta diferente à dos doentes mais novos. **Compromisso renal ou hepático:** LEMTRADA não foi estudado em doentes com compromisso renal ou hepático. **População pediátrica:** A segurança e eficácia de LEMTRADA em crianças com EM, com 0 a 18 anos de

SANOFI GENZYME 