

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2020/2021

Mariana Martins Lima de Sardo Patrício
Amnésia global transitória: uma
síndrome enigmática

OUTUBRO,
2020

FMUP

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mariana Martins Lima de Sardo Patrício
Amnésia global transitória: uma síndrome
enigmática

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Ciências Médicas e da Saúde

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Dr. Rui Manuel Moreira Araújo

E sob a Coorientação de:

Professora Doutora Elsa Azevedo

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Sinapse

OUTUBRO, 2020

FMUP

Eu, Mariana Martins Lima de Sardo Patrício, abaixo assinado, nº mecanográfico 201506478, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/10/2020

Assinatura conforme cartão de identificação:

Mariana Patrício

NOME

Mariana Martins Lima de Sardo Patrício

NÚMERO DE ESTUDANTE

E-MAIL

201506478

mymarianapatricio@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Ciências Médicas e da Saúde

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Amnésia global transitória: uma síndrome enigmática

ORIENTADOR

Dr. Rui Manuel Moreira Araújo

COORIENTADOR (se aplicável)

Professora Doutora Elsa Azevedo

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TRABALHO (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TRABALHO.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21 / 10 / 2020

Assinatura conforme cartão de identificação:

Mariana Patrício

DEDICATÓRIA

Em primeiro lugar, gostava de agradecer ao Dr. Rui Araújo pela sua inteira disponibilidade e pelas orientações tão úteis e sensatas que me foi dando ao longo de todo este processo. Graças à sua ajuda, pude desenvolver novas competências no âmbito da investigação que me serão, certamente, muito vantajosas no futuro.

Aos meus pais, avós e restante família, agradeço todo o apoio incansável que me deram ao longo deste percurso, sem nunca duvidarem de mim, o que me permitiu atingir os meus objetivos com maior calma e confiança.

Aos meus amigos da faculdade, que tornaram este percurso mais feliz e com quem pude recarregar energias nos períodos mais difíceis, um grande obrigada.

Por fim, um agradecimento especial ao Miguel pela força e tranquilidade que me transmite, fazendo com que tudo pareça mais simples, e pelo seu energia positiva, que me faz enfrentar cada desafio com um sorriso na cara.

RESUMO

A amnésia global transitória (AGT) é uma síndrome clínica que cursa com incapacidade de formar novas memórias e que pode durar até 24 horas. Este estado de amnésia desaparece de forma gradual, sem qualquer tratamento e, aparentemente, sem deixar sequelas. Relativamente à sua etiologia, a AGT permanece como uma entidade mal compreendida. Nesta revisão será apresentada uma perspetiva atual acerca dos fatores de risco, desencadeantes, fisiopatologia e abordagem ao doente com AGT.

Para a elaboração deste artigo revisão, foram selecionados 290 artigos através de uma pesquisa na *PubMed* com termo “*Transient global amnesia*”. A pesquisa foi limitada a artigos escritos em inglês e publicados a partir de 2010. A estes foram acrescentados artigos da área frequentemente citados, ainda que não selecionados a partir da pesquisa inicial, que os autores consideraram relevantes.

Os resultados deste estudo indicam que a incidência de AGT é semelhante entre os sexos feminino e masculino. Porém, o fator idade parece ser preponderante, dado estes episódios serem mais frequentes entre indivíduos acima dos 50 anos de idade. Foram também apontadas associações epidemiológicas a diversos fatores, tais como, história de enxaqueca, manobra de Valsalva a preceder o episódio e patologia psiquiátrica. Contudo, nenhum destes fatores está universalmente presente.

A AGT permanece um diagnóstico essencialmente clínico. Os estudos de neuro-imagem poderão ser utilizados sobretudo em contexto de urgência, nomeadamente, para diagnóstico diferencial com patologia vascular, e em contexto de projetos de investigação. A fisiopatologia da AGT é tema de grande controvérsia e fonte de diversas hipóteses explicativas. A disfunção do hipocampo é globalmente reconhecida como mecanismo subjacente aos vários modelos conceptuais descritos. Devido ao curso autolimitado da AGT, a abordagem ao doente implica a vigilância clínica até à resolução dos sintomas e a sua explicação ao doente e familiares ou cuidadores.

Em suma, a AGT é um fenómeno de carácter aparentemente benigno e recorrência rara. Para uma melhor abordagem a estes doentes e possível prevenção destes episódios, este estudo realça a necessidade de investigação adicional acerca da sua etiologia e eventuais efeitos a longo-prazo.

Palavras-chave: Amnésia; Amnésia global transitória; Hipocampo; Memória; Cognição; Doenças cognitivas

ABSTRACT

Transient global amnesia (TGA) is a clinical syndrome characterized by an inability to form new memories. This amnesic state can last up to 24 hours and gradually disappears without any treatment and with no sequels left. Concerning its etiology, TGA still remains poorly understood. In this review, an updated perspective regarding TGA risk factors, triggers, pathophysiology and patient management will be presented.

For this review, 290 articles were selected. A PubMed literature research was conducted with the term "Transient global amnesia" and was limited to publications written in English since 2010. Additionally, relevant articles referenced in the initial database were also included.

The results indicate that TGA incidence between genders is equivalent. However, the age of the individuals has shown to be a major risk factor since this condition affects predominantly people over 50 years old. Several other epidemiologic correlations to TGA were found such as migraine history, Valsalva maneuver preceding an episode and psychiatric disorders. Nevertheless, none of these factors is consistently present.

The TGA diagnosis is essentially clinical. Neuroimaging studies may be used particularly in emergency department context for the differential diagnosis with vascular disease and for research projects. The TGA pathophysiology is a very controversial topic and has led to a vast diversity of explanatory hypothesis. Hippocampus dysfunction is globally recognized as the underlying mechanism to all the conceptual models described so far. Due to its self-limited course, patient management requires clinical vigilance until complete resolution of symptoms and providence of explanations to the patients and their family or care-givers.

In conclusion, TGA is considered a benign entity with a low recurrence rate. In order to improve these patients management and to prevent future episodes, this study highlights that further investigation is needed concerning its etiology and potential long-term effects.

Key words: Amnesia; Transient global amnesia; Hippocampus; Memory; Cognition; Cognitive diseases

INTRODUÇÃO

A amnésia global transitória (AGT) é uma síndrome clínica que se caracteriza por um episódio de amnésia anterógrada de início súbito, podendo acompanhar-se de amnésia retrógrada, com duração inferior ou igual a 24h.¹ Os indivíduos na faixa etária dos 50 aos 75 anos são os mais afetados.² Tipicamente, estes doentes encontram-se ansiosos, repetindo perguntas do género “onde estou?”, “o que se passa?”, “como vim aqui parar?”.^{2, 3} A recuperação dá-se de forma espontânea e gradual. Contudo, o doente permanece com uma falha de memória total ou parcial relativa ao período de duração do episódio.²⁻⁴

Os primeiros casos foram descritos em 1956 por Bender⁵ e, no mesmo ano, por Guyotat e Courjon.⁶ No entanto, a denominação atual desta síndrome surgiu apenas em 1964, com Fisher e Adams,⁷ que descreveram as suas características principais, sendo a incapacidade de formar novas memórias e, por vezes, de recordar outras formadas previamente, a característica central.¹

A fisiopatologia da AGT é ainda alvo de investigação, colocando-se a hipótese de disfunção transitória dos circuitos neuronais que envolvem a formação de novas memórias, nomeadamente, o circuito de Papez.¹ Este circuito interliga, sequencialmente, o hipocampo, corpo mamilar, tálamo dorsomedial, cíngulo e, novamente, o hipocampo.^{1, 2}

Não obstante o vasto número de casos descritos nos últimos 50 anos, a AGT permanece como uma síndrome de etiologia indeterminada e cuja incidência é significativa. Por este motivo, considera-se necessária uma revisão da literatura que forneça uma perspetiva global e atual acerca deste tema e que capacite qualquer médico para o diagnóstico e acompanhamento destes doentes da forma mais correta. Assim, o objetivo desta revisão narrativa assenta na apresentação dos desenvolvimentos mais recentes no que se refere a fatores de risco, desencadeantes, fisiopatologia e abordagem ao doente com AGT.

MATERIAL E MÉTODOS

No âmbito deste artigo de revisão, foi realizada uma pesquisa na PubMed com o termo “*transient global amnesia*” e foram selecionados os artigos publicados a partir de 2010. Deste grupo, incluíram-se apenas os artigos escritos em inglês, tendo sido obtidos 320 artigos. Após leitura dos resumos, foram excluídos 97 artigos, uma vez que o foco principal destes não era a AGT, chegando então ao número de 223 artigos para revisão. Destes, foram selecionados os mais relevantes, na sequência da leitura crítica dos resumos, excluindo-se casos clínicos isolados, artigos de investigação básica e outros artigos considerados supérfluos para a revisão. Finalmente, foram ainda acrescentados artigos considerados relevantes, obtidos a partir das referências dos artigos selecionados, assim como artigos de referência que não foram inicialmente selecionados. Assim, para efeitos de revisão, foram incluídos 290 artigos.

O artigo de revisão foi estruturado da seguinte forma: epidemiologia da AGT, critérios de diagnóstico, fisiopatologia, diagnóstico diferencial, resultados de estudo de neuro-imagem e neurofisiológicos, abordagem médica, tratamento e prognóstico.

RESULTADOS

Epidemiologia

A incidência de AGT reportada nos artigos analisados é variável, situando-se entre 2,9 e 30 casos por cada 100.000 pessoas por ano.^{2, 8-10} Num artigo de revisão, Arena e colaboradores sugerem uma incidência anual de 3,4 a 10,4 casos por 100.000 pessoas. Segundo o mesmo estudo, este valor sobe para os 23,5 se considerarmos a população com mais de 50 anos.² Indivíduos idosos e de meia idade são os mais afetados pela AGT. Spiegel e colaboradores reportam, através de uma revisão da literatura publicada em 2017, que a média de idades se encontra num intervalo entre os 61 e 67,3 anos¹¹⁻¹⁵. No global, estima-se que 75% dos episódios ocorram em indivíduos entre os 50-70 anos.¹⁶

Não parece existir predominância em relação ao género. Arena e colaboradores descrevem uma proporção ligeiramente maior de casos do género feminino (50,02%)¹¹. Mais recentemente, um estudo com cerca de 47 000 casos e 283 000 controlos descreveu uma probabilidade de ter AGT maior no género masculino do que no feminino (OR=1,13; IC95%=1,08-1,18%)¹⁷. Contudo, a maior parte dos artigos não encontra diferenças significativas relativamente ao desenvolvimento de AGT entre homens e mulheres.^{4, 18}

Vários fatores foram associados ao desenvolvimento de AGT. Estes incluem stress emocional, esforço físico, imersão em água quente ou fria, dor, manobra de Valsalva, procedimentos médicos ou cirúrgicos e atividade sexual. Numa revisão da literatura, Bartsch e colaboradores estimam que em 50-90% dos episódios de AGT se consiga identificar um destes fatores desencadeantes.¹⁶ Num estudo de coorte retrospectivo, Dohring e colaboradores observaram que, dos 113 casos de AGT analisados, 18% eram precedidos por episódios de stress emocional e psicológico, sendo que estes correspondiam maioritariamente a mulheres.¹⁹ Por outro lado, 44% dos episódios eram precedidos por um evento físico (esforço físico intenso, mudanças de temperatura ou dor aguda), ocorrendo estes sobretudo em homens. (p<0,001)¹⁹. Segundo um artigo de revisão publicado em 2016, a existência de um evento precipitante de stress psicológico ou emocional ocorre em 18%-29% dos casos, enquanto o esforço físico intenso é apontado como fator precipitante de AGT em 25%-31% dos casos.³

Diversos estudos reforçam a associação epidemiológica entre o desenvolvimento de AGT e certos traços de personalidade associados a patologia psiquiátrica^{13, 14, 19, 20}. Num estudo de casos e controlo, Pantoni e colaboradores verificaram que os doentes com TGA tinham mais frequentemente história de patologia psiquiátrica do que os controlos (OR=2,86%; IC95%=1,08-8,05%).¹⁴ Quinette e colaboradores analisaram a prevalência de perturbações da personalidade, perfis ansiosos ou depressivos e instabilidade emocional numa série de casos com 142 doentes e verificaram que 35% possuíam, pelo menos, um destes três traços.¹³

Ainda de forma relevante para a epidemiologia da doença, parece existir uma relação entre enxaqueca e AGT. Segundo um estudo de casos e controlos de 2018, os indivíduos com antecedentes de enxaqueca apresentam um risco cerca de seis vezes superior de desenvolver AGT relativamente aos indivíduos sem história de enxaqueca (OR=5,98%; IC95%=5,42-6,60).¹⁷ Um estudo de coorte prospetivo de base populacional, corrobora o facto de indivíduos com história de enxaqueca terem um risco de

desenvolver AGT maior do que os indivíduos sem esta patologia (RR=2,48; IC95%=1,32-4,87), o que se aplica particularmente a indivíduos do género feminino na faixa etária dos 40-60 anos.²¹

Analisando a demografia dos doentes com AGT, as suas comorbilidades, traços de personalidade e fatores desencadeantes, Quinette e colaboradores desenvolveram um modelo de classificação que assenta em *clusters* de AGT que partilham certos aspetos: o primeiro é constituído por doentes do género feminino com antecedentes de perturbação ansiosa ou depressiva com AGT desencadeada por fatores emocionais; o segundo por doentes do género masculino com AGT precedida por fatores físicos e um terceiro cluster constituído por doentes mais jovens e com antecedentes de enxaqueca.¹³

Critérios de diagnóstico

O diagnóstico é essencialmente clínico e pode ser estabelecido quando os seguintes critérios definidos por Hodges e Warlow²² de 1990 são cumpridos (Tabela 1). Estes resultaram da modificação dos critérios originalmente criados por Caplan²³ em 1985, e são atualmente os mais utilizados. A classificação exclui alguns doentes com epilepsia (se medicados ou com crise epilética nos últimos dois anos), dada a dificuldade do diagnóstico diferencial com crise epilética¹⁸.

Tabela 1- Critérios de diagnóstico da Amnésia global transitória (adaptado de Hodges²²)

Critérios de diagnóstico da Amnésia global transitória	
1.	Episódio testemunhado desde o início
2.	Amnésia anterógrada de início súbito
3.	Ausência de sinais ou sintomas neurológicos focais durante ou após o episódio
4.	Déficite cognitivo limitado à amnésia, sem alterações de consciência ou perda de identidade
5.	Ausência de manifestações epileptiformes
6.	Ausência de lesão encefálica ou epilepsia ativa
7.	Resolução dentro de 24h

A perturbação da memória na AGT limita-se a factos e eventos (memória declarativa), pelo que a memória implícita e de procedimentos é poupada³. Adicionalmente, é comum haver um componente de amnésia retrógrada, apesar de esta não ser contemplada nos critérios de diagnóstico.

Decorrente da amnésia, é possível que o doente, do ponto de vista formal, se encontre desorientado em relação à situação, tempo e espaço. Porém, as alterações restringem-se à memória e o doente permanece vígil, colaborante e com as funções nervosas superiores íntegras. Alguns sintomas vegetativos leves podem surgir, tais como náuseas, vômitos, tonturas ou cefaleias^{2, 16}. No contexto do estudo de casos e controlos, Hodges e Warlow observaram que 10% dos 114 casos estudados sofreram de náuseas e uma percentagem semelhante sofreu de cefaleias.²²

Fisiopatologia

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à AGT ainda não são totalmente conhecidos e são alvo de uma grande controvérsia. A disfunção do hipocampo parece ser fundamental a todos os modelos conceptuais de AGT. Dados clínicos e experimentais demonstram que os neurónios do setor CA1 do *cornu ammonis* do hipocampo detêm um papel central na consolidação de memórias¹⁸. Os neurónios desta região apresentam uma vulnerabilidade particular e seletiva ao stress metabólico e oxidativo²⁴ mediado pelo glutamato e cálcio que surge em caso de hipoxemia ou isquemia cerebral.

A ressonância magnética (RM) de alta definição (3T) revela alterações na difusão e em T2 localizadas preferencialmente ao nível do setor CA1 do hipocampo.^{25, 26} Estudos de espectroscopia revelaram também um pico de lactato distinto nestas lesões, o que reforça a ocorrência de stress metabólico nestes focos²⁷.

Tendo em conta os dados imagiológicos e o quadro clínico de amnésia, admite-se que existe disfunção do hipocampo sempre que se verifique um episódio de AGT²⁸. O que está na génese dessa disfunção é matéria de várias teorias, que expomos inferiormente.

- **Hormona do stress - cortisol**

Perante um fator de stress físico ou psicológico, ocorre ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, que induz a elevação dos níveis de cortisol sérico. Esta hormona potencia a transmissão glutamatérgica que, por sua vez, é responsável pelo aumento do influxo de cálcio para os neurónios CA1. Tendo em conta a maior suscetibilidade metabólica destes neurónios, este pico de cálcio poderá induzir um efeito neurotóxico, conduzindo a lesão e comprometimento da integridade estrutural deste setor neuronal^{16, 29}. Este mecanismo poderá estar na base das perturbações da memória ocorridas na AGT.

Howland e colaboradores revêm o impacto do stress agudo, a sua interferência a nível do hipocampo e a implicação deste nos processos cognitivos. A plasticidade sináptica é crucial para a génese de novos conhecimentos e memórias. Através da sua modulação, o stress agudo é capaz de suprimir a atividade dos neurónios CA1 hipocampais, interrompendo, transitoriamente, o circuito de formação de novas memórias³⁰. Pensa-se que esta depressão sináptica seja mediada pela neurotransmissão glutamatérgica, promovida pela ação dos corticosteróides.³¹ A interferência do stress na formação de novas memórias encontra-se estudada em modelos animais³² e humanos³³. Porém, nos doentes com AGT, estes mecanismos encontram-se ainda por determinar.

- **Depressão alastrante cortical – AGT como uma forma de aura de enxaqueca?**

A forte associação epidemiológica em conjunto com a partilha de alguns sintomas, que será detalhada adiante, sugerem a existência de um mecanismo fisiopatológico comum a estas duas entidades. Ainda que controversa, a ideia de que a amnésia global transitória possa ser uma aura de enxaqueca foi já considerada por alguns autores^{17, 34}.

O fenómeno da depressão alastrante cortical (DAC), aceite como mecanismo central da aura de enxaqueca^{15, 16, 35} consiste numa onda despolarizante de curta duração que se move ao longo do córtex a uma velocidade de 3-5mm/min. Após esta breve fase de excitação, segue-se um período de depressão neuronal prolongado que se associa aos seguintes efeitos: quebra da homeostasia cerebral iónica, efluxo de aminoácidos excitatórios pelas células neuronais e aumento do metabolismo energético. Todos estes parâmetros normalizam ao fim de alguns minutos.^{34, 36}

A duração bem definida e o carácter transitório e reversível deste fenómeno são características compatíveis com a clínica da AGT. Alterações comportamentais equivalentes à amnésia foram observadas em modelos animais após a indução experimental de DAC no hipocampo.³⁴ Baseando-se nas evidências clínicas e experimentais, Olesen e colaboradores apontam para uma relação causal entre a DAC e a AGT.³⁴ Da mesma forma que a depressão alastrante cortical da enxaqueca desencadeia sintomas positivos e negativos, se esta se espalhar ao hipocampo, seria plausível que um indivíduo ficasse incapaz de reter informação nova.³⁷

De acordo com esta hipótese, um estímulo sensorial intenso desencadeia a libertação de glutamato no hipocampo, promovendo uma despolarização transitória das células neuronais e gliais. Esta é seguida por um período de supressão da atividade neuronal do hipocampo, compatível com o fenómeno de DAC, podendo levar à disfunção dos neurónios CA1.^{2, 15, 16, 38}

O mecanismo de depressão cortical na AGT não foi ainda demonstrado em humanos. Além disso, as alterações nas sequências de difusão na RM durante uma enxaqueca com aura revelam um curso temporal e uma distribuição diferentes do observado nas lesões da AGT.³⁸ Assim, apesar da partilha de várias características clínicas e da existência de uma plausível fisiopatologia comum, a enxaqueca com aura e a amnésia global transitória continuam a ser consideradas entidades independentes.

Adicionalmente ao fenómeno de depressão alastrante cortical, também foram considerados mecanismos vasculares na fisiopatologia da AGT. Em relação ao fluxo sanguíneo cerebral na enxaqueca, encontram-se documentadas alterações associadas à fase da aura e à fase álgica: uma hipoperfusão durante a fase prodrómica (fase de vasoconstricção), seguida de uma hiperperfusão durante a fase aguda da enxaqueca (fase de vasodilatação).^{37, 39, 40} Alterações do fluxo cerebral equivalentes foram observadas após um período de depressão alastrante cortical³⁴, sendo atualmente aceite que esta faz parte da fisiopatologia da aura de enxaqueca. Subsequentemente, Crowell e colaboradores demonstraram alterações da perfusão cerebral em 12 doentes com AGT. Destes, sete apresentaram cefaleia, e cinco tinham o diagnóstico prévio de enxaqueca. Este estudo demonstrou défice de perfusão em áreas de fronteira entre as artérias cerebrais média e posterior, considerando que fenómenos vasomotores pudessem estar na génese dos episódios de AGT.³⁷

- **Hiperestimulação simpática**

Num contexto de stress agudo, a hiperativação do sistema nervoso simpático promove uma elevação das catecolaminas plasmáticas. Estes neurotransmissores vão hiperestimular os recetores alfa presentes no miocárdio, no cérebro e nas células musculares lisas das artérias coronárias ou cerebrais⁴¹, podendo

induzir vários efeitos. O aumento do tónus simpático tem como consequência o aumento da pressão venosa central. A nível cerebral, esta hipertensão venosa traduz-se em congestão venosa, que poderá interferir transitoriamente com o funcionamento dos neurónios mais vulneráveis à hipóxia, nomeadamente, ao nível do setor CA1.⁴² Adicionalmente, a perturbação do fluxo da microvasculatura, decorrente da vasoconstrição simpática, poderá levar a hipoperfusão cerebral e potenciar a ocorrência de AGT.⁴¹

Para além dos efeitos vasculares, é também de considerar a hipótese da AGT surgir como efeito da hiperestimulação dos recetores adrenérgicos cerebrais. De facto, estudos experimentais em animais revelam que os processos de formação e consolidação de memória são regulados por neurotransmissores catecolaminérgicos, nomeadamente, noradrenalina e serotonina^{43, 44}.

Estes mecanismos fisiopatológicos poderão estar na base de outras síndromes, para além da AGT, nomeadamente, a síndrome de Takotsubo (STT). A STT consiste numa disfunção ventricular esquerda aguda que mimetiza um enfarte agudo do miocárdio em termos clínicos, bioquímicos e eletrocardiográficos.⁴⁵ Pensa-se que este fenómeno é despoletado por um episódio de stress físico ou psicológico, que origina uma “tempestade de catecolaminas”, com hiperestimulação adrenérgica do miocárdio e consequente cardiotoxicidade.⁴⁵

Ainda que rara, a associação de AGT à STT num mesmo doente tem sido descrita em múltiplos artigos.^{41, 42, 46, 47} As semelhanças partilhadas por estas duas síndromes são várias. A começar pelos fatores precipitantes, verifica-se que ambas são frequentemente despoletadas por fatores de stress físico ou emocional⁴⁸. Quanto ao género, os indivíduos afetados pelo STT são, predominantemente, do sexo feminino e com idades acima dos 60 anos (idade média de 73 anos)⁴⁸. Relativamente à evolução da doença, ambas são tipicamente autolimitadas e com remissão espontânea.⁴⁹ Porém, estão também descritos casos de STT que tiveram um desfecho fatal. Segundo uma revisão sistemática, a taxa de mortalidade desta patologia varia entre 0-10%.⁴⁵

A partilha destas características clínicas e epidemiológicas, associada à possibilidade de co-ocorrência, apontam para um único processo fisiopatológico capaz de se manifestar sob a forma de AGT, STT ou ambas.^{50, 51} Outro argumento que suporta a convergência destas duas síndromes é a possibilidade de elevação da troponina sérica associada a um episódio de AGT, na ausência de enfarte agudo do miocárdio.⁵² Em 2019, um estudo de casos e controlos comparou o risco de lesão do miocárdio entre doentes com AGT e diferentes grupos de referência com história de enxaqueca com aura, neuronite vestibular ou AIT. Os resultados obtidos sugerem um risco de lesão do miocárdio significativamente maior nos indivíduos com AGT do que em todos os grupos de referência (OR>2; p<0,05).⁵³ Assim, é possível que a ligação coração-cérebro se estenda para além dos quadros cerebrovasculares clássicos.

Apesar de todos estes fundamentos, a hipótese de um *overflow* de catecolaminas como mecanismo subjacente à AGT é contrariada pelo facto de nem todos os episódios serem precedidos por momentos de stress que condicionem uma hiperestimulação simpática. Além disso, não existe evidência da elevação dos níveis de catecolaminas séricas durante a AGT, ainda que esteja descrito que os pacientes com AGT revelam uma elevação da pressão arterial sistólica^{53, 54}. Esta elevação é ainda mais marcada nos indivíduos com concomitante subida dos níveis da troponina sérica⁵³.

- **Insuficiência venosa jugular e hipertensão venosa**

A manobra de Valsalva, por aumento da pressão venosa central e consequente dificuldade de drenagem venosa cerebral, poderia levar a quadros de hipertensão venosa cerebral⁵⁵ com consequente disfunção de estruturas mesiais e clínica discognitiva. Esta teoria daria suporte fisiopatológico à observação de manobra de Valsalva como fator desencadeante de AGT.¹⁵ Assim, se o doente apresentasse insuficiência venosa jugular poderia estar mais suscetível a fenómenos de hipertensão venosa central com consequente isquemia transitória do hipocampo no contexto de eventos que cursassem com manobra de Valsalva.⁵⁵

De facto, a insuficiência venosa jugular (IVJ) foi documentada por múltiplos estudos como sendo mais prevalente e significativa em indivíduos com AGT do que em controlos saudáveis⁵⁶⁻⁵⁸. Numa estudo de casos e controlos, registou-se uma prevalência de IVJ de 68% nos 28 casos de AGT estudados, enquanto nos 25 controlos esta foi de 28% (p<0,05).⁵⁹ Porém, Baracchini e colaboradores demonstraram que, não obstante a maior frequência de IVJ nos doentes com AGT, não se observam alterações hemodinâmicas indicativas de uma inversão do fluxo venoso ou alteração da hemodinâmica cerebral que justificasse a clínica de AGT por este mecanismo. Um estudo subsequente demonstrou a inexistência de alterações venosas em diferentes fases posturais em doentes com antecedentes de AGT e controlos, não se observando diferenças entre os grupos.⁵⁹ Assim, ainda que plausível, a tese de hipertensão venosa como causadora de disfunção de estruturas mesiais bilaterais causando amnésia global transitória, encontra-se atualmente desfavorecida

- **AGT como forma de epilepsia focal?**

Outra explicação defendida por alguns autores aponta a AGT como sendo parte da sintomatologia das crises epiléticas focais provenientes do lobo temporal mesial. Indivíduos com AGT têm sido alvo de avaliações eletroencefalográficas em diversos estudos^{8, 13, 60}. Contudo, os resultados obtidos são pouco consistentes.

Num estudo retrospectivo, Kwon e colaboradores apontam para uma percentagem de anormalidades detetadas no EEG, durante ou imediatamente após a AGT, de 17%⁶¹, enquanto os valores encontrados na literatura variam entre 0%⁸ e 47%⁶⁰. As anormalidades reportadas incluem pontas ou ondas abruptas, atividade lenta generalizada ou focal.⁶¹ Quanto à interpretação destas alterações, os grupos de investigadores divergem entre si, não sendo consensual que sejam de natureza epilética.^{13, 62, 63}

De acrescentar que a ausência de sintomas ou sinais característicos de crise epilética focal temporal, mencionados previamente, e a baixa taxa de recorrência afastam, pelo menos, do ponto de vista conceptual, a AGT de um evento crítico.

Diagnósticos diferenciais

Sendo que o diagnóstico de AGT é essencialmente clínico, de natureza transitória e dependente de um observador capaz de recapitular adequadamente o episódio, trata-se de uma entidade de difícil diagnóstico. Existem várias situações clínicas que mimetizam a AGT, cuja identificação é fundamental, dado terem uma abordagem particular.

o Doença vascular cerebral

Certos eventos como o acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico ou hemorrágico, o acidente isquêmico transitório (AIT) ou a hemorragia subaracnoideia podem cursar com amnésia^{3, 64, 65}. Isto pode verificar-se, particularmente, em caso de comprometimento do fluxo da artéria cerebral posterior ou dos seus ramos, uma vez que estes são responsáveis pela irrigação da maior parte do hipocampo e do tálamo¹⁶. Apesar de raro, um evento restrito ao hipocampo ou tálamo de um hemisfério apenas, pode manifestar-se clinicamente como uma síndrome amnésica muito semelhante à AGT¹⁵.

No entanto, estas lesões associam-se geralmente à presença de sinais neurológicos focais, o que deve excluir a hipótese de AGT isolada. Adicionalmente, uma história clínica direcionada para a pesquisa de fatores de risco cardiovasculares pode também orientar a investigação para uma eventual lesão vascular aguda.³

o Dissecção aórtica

A dissecção arterial aórtica (DAA) é uma emergência médica que cursa, tipicamente, com dor torácica severa e pode acompanhar-se de alteração do estado de consciência e défices neurológicos diversos, em particular, defeito de memória agudo. Ao exame físico, é possível encontrar hipotensão, hipertensão ou assimetria da pressão arterial nas extremidades.^{15, 66}

Um estudo de revisão cifra em 9 casos de DAA descritos na literatura que se apresentaram com sintomas do tipo AGT¹⁵. Adicionalmente, a AGT e a DAA podem partilhar aspetos fisiopatológicos, como sendo a manobra de Valsalva. O aumento súbito da pressão intratorácica resultante pode desencadear a dissecção da aorta⁶⁷.

Em casos muito raros, a apresentação clínica pode carecer de dor torácica ou de outros sintomas sugestivos e cursar apenas com um défice de memória anterógrada. Segundo Spiegel e colaboradores, foram já descritos 5 casos de DAA na literatura que se apresentaram com sintomas de AGT na ausência de dor torácica^{15, 68-70}, alguns destes cumprindo na totalidade os critérios de AGT previamente apresentados.^{68, 69} O mecanismo subjacente consiste na hipoperfusão cerebral generalizada transitória.^{15, 68}

Decorre disto que, na presença de uma possível AGT que não cumpra os critérios de Caplan na totalidade e que curse com dor torácica (ou, como descrito, mesmo na sua ausência), a hipótese de DAA,

pela sua gravidade, deve ser considerada. Para isso, importa realizar um exame objetivo detalhado, verificando os pulsos arteriais. A contribuir para o diagnóstico de disseção, podemos também encontrar alterações eletrocardiográficas, elevação dos marcadores de necrose miocárdica ou alterações sugestivas na angio-TAC torácica.¹⁵

○ **Epilepsia**

As crises epiléticas, especialmente do tipo amnésia epilética transitória (AET), constituem um importante diagnóstico diferencial de AGT. O termo “amnésia epilética transitória” refere-se a crises epiléticas focais, presumivelmente temporais, que se caracterizam por episódios de amnésia anterógrada e/ou retrógrada⁷¹. Estes episódios têm habitualmente duração inferior a uma hora e podem ser acompanhados de automatismos, alucinações olfativas ou outra semiologia localizadora. Comparativamente aos episódios de AGT, as crises de AET ocorrem com maior frequência e respondem a fármacos antiepiléticos. O EEG, sobretudo se realizado em período de crise, pode contribuir para o diagnóstico diferencial destas duas condições, ainda que este possa ser normal.¹⁵

A duração do evento é considerado um dado semiológico muito relevante para o diagnóstico diferencial de crise epilética (AET) e AGT.⁸ Classicamente, considerava-se que uma duração superior a uma hora sugeria AGT e uma duração inferior sugeria AET. Porém, foi publicado recentemente um estudo que caracteriza os episódios de AGT de curta duração (inferior a uma hora). O estudo contabilizou 639 doentes e identificou uma percentagem significativa de episódios com duração inferior a uma hora. Numa das coortes, este valor era de 32%. O estudo demonstra que estes indivíduos, no que diz respeito à sua demografia e antecedentes, não diferem de forma significativa dos doentes com AGT com duração superior, devendo ser orientados da mesma forma que os doentes com AGT de duração “normal”.^{72, 73}

○ **Enxaqueca**

A enxaqueca e a amnésia global transitória partilham algumas características, incluindo a apresentação paroxística, o carácter transitório e a presença de fatores desencadeantes. Náuseas, tonturas e outros sintomas acompanhantes da AGT são frequentes durante uma crise de enxaqueca.⁷⁴

Porém, a enxaqueca afeta indivíduos, maioritariamente, adultos jovens ou de meia-idade, recorrendo diversas vezes ao longo da vida, contrariamente à AGT, que é mais prevalente entre os 50 e 70 anos de idade¹⁶ e ocorre, habitualmente, como um episódio isolado. A evidência mais recente sugere ainda a ausência de sincronia entre os dois fenómenos. Os doentes com AGT e com antecedente de enxaqueca infrequentemente têm cefaleia no momento ou nos meses que precederam o episódio discognitivo.¹⁶

○ **Amnésia pós-traumática**

Na sequência de um traumatismo crânio-encefálico pode surgir um período de amnésia. Este diagnóstico diferencial deve ser considerado nos casos em que não existe nenhuma testemunha que tenha presenciado o início do ataque e existam sinais sugestivos de traumatismo ao exame físico.¹⁸

- **Amnésia dissociativa**

Sendo um diagnóstico diferencial difícil, admite-se que situações de *stress* psicológico intenso em indivíduos com doença psiquiátrica prévia podem levar a períodos de incapacidade de formação de novas memórias. Tal como a AGT, a amnésia dissociativa pode surgir associada a um período de depressão ou ansiedade graves, sendo mais provável em indivíduos com psicopatologia ou como agudização de uma doença psiquiátrica.¹⁵

Contudo, neste tipo de amnésia é mais frequente um défice marcado da memória retrógrada, sendo a memória anterógrada geralmente poupada. Trata-se de uma falha de memória marcada para determinados episódios passados que, frequentemente, cursa com perda de identidade. Em alguns casos pode durar vários dias ou até meses.^{75, 76} Este padrão é altamente atípico para AGT.

- **Encefalite límbica**

As encefalites que atingem o sistema límbico (infecciosas ou autoimunes) podem cursar com alterações de memória. Ainda que estas se possam confundir com um quadro de AGT, a maioria surge em contexto de febre, défice de outros domínios cognitivos (como atenção). Podem apresentar-se como crise epiléptica ou sinais neurológicos focais. Adicionalmente, a ressonância magnética (RM) cerebral e o eletroencefalograma (EEG) costumam apresentar alterações distintas dos achados observados nos quadros de AGT.⁷⁷

- **Intoxicação**

A sobredosagem de certos fármacos, sobretudo os depressores do sistema nervoso central, pode originar um quadro de amnésia e desorientação no tempo e no espaço. Substâncias como benzodiazepinas, anticolinérgicos, opióides ou antidepressivos tomadas em excesso ou o consumo de substâncias ilícitas podem cursar com amnésia, quase sempre associada a alterações do estado de consciência.^{16, 18}

Estudos de neuro-imagem

Atualmente, os estudos imagiológicos não são essenciais para o diagnóstico de AGT. O seu papel prende-se, sobretudo, com a exclusão de diagnósticos diferenciais e/ou com projetos de investigação. Em

relação aos estudos neurofisiológicos, em particular o EEG de superfície, exploramos os seus achados na secção da Fisiopatologia, no tópico *AGT como forma de epilepsia focal?*.

- **Tomografia axial computadorizada**

Tipicamente, a AGT não revela achados anormais na TC. Deve ser realizada de imediato, em caso de suspeita de AVC³.

- **Ressonância magnética**

A utilidade da RM para o diagnóstico de AGT é controversa. Perante um possível caso de AGT em que os critérios diagnósticos não são totalmente cumpridos, a imagiologia poderá auxiliar o diagnóstico.⁷⁷ Consideram-se achados sugestivos de AGT lesões solitárias ou multifocais com sinal hiperintenso em T2 e lesões correspondentes com restrição de difusão na RM (1.5T). A sua distribuição deverá ser restrita à região do *cornu ammonis* 1 do hipocampo.⁷⁸ Tratam-se de lesões tendencialmente unilaterais que variam entre 1-5mm. O significado destas alterações é, atualmente, incerto.

A taxa de deteção varia consideravelmente conforme os parâmetros empregues e a evolução temporal das lesões. A partir das 24h após o início do ataque, é possível encontrar alterações, atingindo-se o pico de deteção entre as 48 a 72 horas^{25, 26}. Contudo, está descrito que estas poderão surgir apenas 7 a 10 dias depois do início da crise⁷⁹.

De acordo com os estudos mais recentes, recorrendo a máquinas de alta resolução, a taxa de deteção pode atingir os 84-88%, se todos os parâmetros forem otimizados^{80, 81}. Alguns estudos sugerem um protocolo de RM otimizado para o diagnóstico de AGT. Segundo estes, deve recorrer-se, preferencialmente, ao uso de RM 3T efetuando cortes com espessura de 2 a 3mm^{16, 80}.

- **PET/SPECT**

Os dados obtidos por tomografia por emissão de positrões (PET) ou por tomografia por emissão de fóton único (SPECT) na AGT são variáveis e de difícil comparação e interpretação. Aquando da fase aguda ou pós-aguda da AGT, estes exames podem evidenciar anormalidades de perfusão ou de metabolismo no lobo temporal mesial mas também noutras regiões anatómicas, tais como tálamo, lobo frontal, corpo estriado, entre outras.^{16, 82} Tratam-se de alterações inespecíficas, geralmente reversíveis, que podem ser encontrados em múltiplos contextos clínicos, como é o caso da enxaqueca ou epilepsia.³⁵ Podem também fornecer imagens sem qualquer alteração⁸³. Deste modo, atualmente, a PET/SPECT é considerada uma modalidade pouco útil em termos de diagnóstico ou investigação da AGT.

Tratamento

A AGT é, por definição, uma condição autolimitada para a qual não está indicado qualquer tratamento, de acordo com a evidência científica atual. No entanto, a abordagem ao doente passa por tranquilizá-lo e esclarecê-lo acerca dos aspetos principais da síndrome, incluindo o seu prognóstico. Deve ser explicado aos doentes que poderão apresentar um período de amnésia possivelmente irrecuperável, de duração variável, que representa apenas incapacidade de reter informação num determinado período, não traduzindo lesão cerebral irreversível.

Durante a persistência dos sintomas, o doente deverá ficar sob vigilância. O acompanhamento psicológico do doente e seus familiares pode ser necessário, uma vez que estes episódios podem ser fonte de grande desconforto e insegurança para o doente e respetiva família.

Por prevenção, devem evitar-se atividades que promovam o aumento da pressão intratorácica. Deve considerar-se suspender medicação que possa ter um efeito deletério para a memória, tais como as benzodiazepinas ou os anticolinérgicos.^{2, 3, 15}

Prognóstico

O prognóstico a curto-prazo é muito favorável, visto que o doente restitui naturalmente as suas funções de memória em menos de 24 horas. Contudo, numa meta-análise, Jager e colaboradores constataram que um défice cognitivo residual pode persistir com uma duração até uma semana após a recuperação do evento⁸⁴. Segundo uma revisão da literatura, certos fatores psicopatológicos, tais como depressão ou ansiedade, podem justificar prolongamento dos défices cognitivos em alguns doentes. Mais especificamente, indivíduos com traços de ansiedade ou depressão permanecem mais tempo com défices cognitivos⁷⁵.

Quanto aos efeitos a longo-prazo, a evidência na literatura não é conclusiva. Num estudo prospetivo com uma duração de seguimento média de 12 anos, Arena e colaboradores afirmam que um episódio de AGT não confere um aumento da incidência de eventos cerebrovasculares, crises epiléticas ou défice cognitivo ligeiro¹¹. Alguns estudos referem até que pacientes que tiveram um episódio de AGT possuem um risco inferior de AVC ou enfarte agudo do miocárdio em comparação com doentes sem historial de AGT³.

No entanto, alguns autores questionam a *performance* cognitiva futura destes pacientes e levantam a hipótese da existência de complicações tardias. Um estudo coorte-controlo em Taiwan, publicado em 2019, investigou a probabilidade de desenvolver demência num período de 8 anos após um episódio de AGT, demonstrando um risco aumentado nos indivíduos que experienciam um episódio de AGT (HR=2,23; IC95%=1,12-4,44; p=0,023).⁸⁵

No que concerne à taxa de recorrência, observa-se uma grande inconsistência entre estudos. De acordo com séries de casos publicadas, esta taxa situa-se entre os 2,9% e os 23,8%. Recentemente, numa análise retrospectiva de uma coorte de 203 indivíduos com antecedentes de AGT, Alessandro e

colaboradores procuraram identificar fatores preditores de recorrência. Verificou-se que a enxaqueca era significativamente mais frequente nos indivíduos com recorrência de AGT do que nos indivíduos com um episódio isolado de AGT (37,5% vs. 14%; $p=0,03$), ao contrário do que se observou nas restantes características clínicas e demográficas estudadas.⁸⁶ Assim sendo, a presença de enxaqueca comórbida provou ser o único fator passível de aumentar o risco de recorrência.

CONCLUSÃO E ORIENTAÇÕES FUTURAS

A AGT é uma síndrome enigmática cujo mecanismo fisiopatológico se encontra ainda por explicar. O seu curso é relativamente favorável, mas apresenta-se de forma impactante através de uma amnésia causadora de stress e ansiedade. Frequentemente associada à enxaqueca, a AGT contrasta com esta patologia pela sua baixa incidência e pela faixa etária dos indivíduos afetados.

O estudo imagiológico é fonte de algumas informações úteis e interessantes, mas também de grandes dúvidas. Enquanto os focos de restrição de difusão detetados na RM apontam para uma etiologia isquémica, a baixa prevalência relativa de fatores de risco de isquemia nos pacientes com esta síndrome diminui essa possibilidade.

A abordagem ao doente acontece frequentemente em contexto de urgência, pelo que é ainda mais importante que esta seja otimizada. A gravidade de algumas condições que mimetizam a AGT implica uma abordagem urgente, cuidadosa e atenta a sinais de alarme. O processo do diagnóstico deve ser direcionado, em particular, à história clínica e ao exame físico, uma vez que estes são os elementos chave para estabelecer e descartar grande parte dos diagnósticos diferenciais. O incumprimento dos critérios definidos por Hodges e Warlow²² deve redirecionar a investigação para outras patologias.

Restabelecida a normal função cognitiva, cabe aos profissionais de saúde fornecer ao doente e respetiva família a informação e o acompanhamento necessários, sublinhando a tendencialmente baixa taxa de recorrência da AGT.

A investigação atual leva a considerar que a AGT poderá resultar de uma complexa e incompletamente compreendida conjugação de fatores vasculares e/ou hemodinâmicos cerebrais, neurotransmissores associados a stress físico ou psicológico, fatores psicopatológicos, e apresentar sobreposição com fenómenos relacionados com enxaqueca ou epilepsia. O avanço em cada uma das áreas, assim como o desenvolvimento de novas técnicas de imagem, poderá ajudar a melhor compreender esta síndrome.

Concluindo, a AGT é uma entidade patológica ainda mal compreendida em vários aspetos e que requer uma ampla e diversificada investigação para que, no futuro, possam ser tomadas medidas que a previnam e a distingam mais eficazmente do vasto leque de diagnósticos que incluem amnésia.

Tabela 2- Acrónimos e siglas

AET	Amnésia epilética transitória	IC	Intervalo de confiança
AGT	Amnésia global transitória	IVJ	Insuficiência venosa jugular
AIT	Acidente isquémico transitório	OR	Odds ratio
AVC	Acidente vascular cerebral	PET	Tomografia por emissão de positrões
CA1	Cornu ammonis 1	RM	Ressonância magnética
DAA	Disseção arterial aórtica	STT	Síndrome de Takotsubo
DAC	Depressão alastrante cortical	SPECT	Tomografia por emissão de fóton único
EEG	Eletroencefalograma	TC	Tomografia computadorizada

BIBLIOGRAFIA

1. Kirshner, H.S., *Transient global amnesia: a brief review and update*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2011. **11**(6): p. 578-82.
2. Arena, J.E. and A.A. Rabinstein, *Transient global amnesia*. Mayo Clin Proc, 2015. **90**(2): p. 264-72.
3. Faust, J.S. and A. Nemes, *Transient Global Amnesia: Emergency Department Evaluation And Management*. Emerg Med Pract, 2016. **18**(8): p. 1-20.
4. Szabo, K., *Transient global amnesia*. Front Neurol Neurosci, 2014. **34**: p. 143-9.
5. Bender, M.B., *Single episode of confusion with amnesia*. Bull N Y Acad Med, 1960. **36**(3): p. 197-207.
6. Courjon, J. and J. Guyotat, [*Amnesic strokes*]. J Med Lyon, 1956. **37**(882): p. 697-701.
7. Fisher, C.M. and R.D. Adams, *TRANSIENT GLOBAL AMNESIA*. Acta Neurol Scand Suppl, 1964. **40**: p. Suppl 9:1-83.
8. Hodges, J.R. and C.P. Warlow, *Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1990. **53**(10): p. 834-43.
9. Koski, K.J. and R.J. Marttila, *Transient global amnesia: incidence in an urban population*. Acta Neurol Scand, 1990. **81**(4): p. 358-60.
10. Lauria, G., et al., *Incidence of transient global amnesia in the Belluno province, Italy: 1985 through 1995. Results of a community-based study*. Acta Neurol Scand, 1997. **95**(5): p. 303-10.
11. Arena, J.E., et al., *Long-Term Outcome in Patients With Transient Global Amnesia: A Population-Based Study*. Mayo Clin Proc, 2017. **92**(3): p. 399-405.
12. Zhu, J., et al., *Is a cancer diagnosis associated with subsequent risk of transient global amnesia?* PLoS One, 2015. **10**(4): p. e0122960.
13. Quinette, P., et al., *What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases*. Brain, 2006. **129**(Pt 7): p. 1640-58.
14. Pantoni, L., et al., *Clinical features, risk factors, and prognosis in transient global amnesia: a follow-up study*. Eur J Neurol, 2005. **12**(5): p. 350-6.
15. Spiegel, D.R., et al., *Transient global amnesia: current perspectives*. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017. **13**: p. 2691-2703.
16. Bartsch, T. and G. Deuschl, *Transient global amnesia: functional anatomy and clinical implications*. Lancet Neurol, 2010. **9**(2): p. 205-14.
17. Yi, M., et al., *Strong Association Between Migraine and Transient Global Amnesia: A National Inpatient Sample Analysis*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2019. **31**(1): p. 43-48.
18. Marazzi, C., et al., *Transient global amnesia*. Acta Biomed, 2014. **85**(3): p. 229-35.
19. Dohring, J., A. Schmuck, and T. Bartsch, *Stress-related factors in the emergence of transient global amnesia with hippocampal lesions*. Front Behav Neurosci, 2014. **8**: p. 287.
20. Inzitari, D., et al., *Emotional arousal and phobia in transient global amnesia*. Arch Neurol, 1997. **54**(7): p. 866-73.
21. Lin, K.H., et al., *Migraine is associated with a higher risk of transient global amnesia: a nationwide cohort study*. Eur J Neurol, 2014. **21**(5): p. 718-24.

22. Hodges, J.R. and C.P. Warlow, *The aetiology of transient global amnesia. A case-control study of 114 cases with prospective follow-up*. Brain, 1990. **113 (Pt 3)**: p. 639-57.
23. Caplan, L.R., *Transient global amnesia*. Handbook of Clinical Neurology, ed. B.G. Vinken PJ, Klawans HL. Vol. 45. 1985, Amsterdam: Elsevier Science Publishers.
24. Kosuge, Y., et al., *Subregion-specific vulnerability to endoplasmic reticulum stress-induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons*. Neurochem Int, 2008. **52(6)**: p. 1204-11.
25. Weon, Y.C., et al., *Optimal diffusion-weighted imaging protocol for lesion detection in transient global amnesia*. AJNR Am J Neuroradiol, 2008. **29(7)**: p. 1324-8.
26. Enzinger, C., et al., *Transient global amnesia: diffusion-weighted imaging lesions and cerebrovascular disease*. Stroke, 2008. **39(8)**: p. 2219-25.
27. Bartsch, T., et al., *Focal MR spectroscopy of hippocampal CA-1 lesions in transient global amnesia*. Neurology, 2008. **70(13)**: p. 1030-5.
28. Quinette, P., et al., *Hippocampal modifications in transient global amnesia*. Rev Neurol (Paris), 2015. **171(3)**: p. 282-8.
29. Joels, M., *Stress, the hippocampus, and epilepsy*. Epilepsia, 2009. **50(4)**: p. 586-97.
30. Howland, J.G. and Y.T. Wang, *Synaptic plasticity in learning and memory: stress effects in the hippocampus*. Prog Brain Res, 2008. **169**: p. 145-58.
31. Kim, J.J., M.R. Foy, and R.F. Thompson, *Behavioral stress modifies hippocampal plasticity through N-methyl-D-aspartate receptor activation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. **93(10)**: p. 4750-3.
32. Baker, K.B. and J.J. Kim, *Effects of stress and hippocampal NMDA receptor antagonism on recognition memory in rats*. Learn Mem, 2002. **9(2)**: p. 58-65.
33. Het, S., G. Ramlow, and O.T. Wolf, *A meta-analytic review of the effects of acute cortisol administration on human memory*. Psychoneuroendocrinology, 2005. **30(8)**: p. 771-84.
34. Olesen, J. and M.B. Jorgensen, *Leao's spreading depression in the hippocampus explains transient global amnesia. A hypothesis*. Acta Neurol Scand, 1986. **73(2)**: p. 219-20.
35. Hunter, G., *Transient global amnesia*. Neurol Clin, 2011. **29(4)**: p. 1045-54.
36. Lauritzen, M., *Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory*. Brain, 1994. **117 (Pt 1)**: p. 199-210.
37. Crowell, G.F., et al., *The transient global amnesia-migraine connection*. Arch Neurol, 1984. **41(1)**: p. 75-9.
38. Gawel, M., et al., *Impairment of neuromuscular transmission in transient global amnesia - does it really exist?* Neurol Neurochir Pol, 2014. **48(5)**: p. 337-41.
39. Norris, J.W., V.C. Hachinski, and P.W. Cooper, *Changes in cerebral blood flow during a migraine attack*. Br Med J, 1975. **3(5985)**: p. 676-7.
40. Skinhoj, E. and O.B. Paulson, *Regional blood flow in internal carotid distribution during migraine attack*. Br Med J, 1969. **3(5670)**: p. 569-70.
41. Finsterer, J. and C. Stollberger, *Simultaneous transient global amnesia and Takotsubo syndrome after death of a relative: a case report*. J Med Case Rep, 2019. **13(1)**: p. 22.
42. Sajeev, J., et al., *Takotsubo cardiomyopathy and transient global amnesia: a shared aetiology*. BMJ Case Rep, 2017. **2017**.

43. Schiff, H.C., et al., *beta-Adrenergic Receptors Regulate the Acquisition and Consolidation Phases of Aversive Memory Formation Through Distinct, Temporally Regulated Signaling Pathways*. *Neuropsychopharmacology*, 2017. **42**(4): p. 895-903.
44. Gibbs, M.E., *Role of Glycogenolysis in Memory and Learning: Regulation by Noradrenaline, Serotonin and ATP*. *Frontiers in integrative neuroscience*, 2016. **9**: p. 70-70.
45. Ono, R. and L.M. Falcao, *Takotsubo cardiomyopathy systematic review: Pathophysiologic process, clinical presentation and diagnostic approach to Takotsubo cardiomyopathy*. *Int J Cardiol*, 2016. **209**: p. 196-205.
46. Quick, S., et al., *Transient global amnesia and broken heart syndrome: two faces of one pathology*. *Clin Auton Res*, 2015. **25**(3): p. 189-91.
47. Pyle, L.M., F.J. Laghari, and D.J. Kinem, *Concomitant transient global amnesia and takotsubo cardiomyopathy following a stressful event*. *Clin Auton Res*, 2018. **28**(6): p. 597-598.
48. Templin, C., et al., *Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(10): p. 929-38.
49. Finsterer, J. and K. Wahbi, *CNS disease triggering Takotsubo stress cardiomyopathy*. *Int J Cardiol*, 2014. **177**(2): p. 322-9.
50. Finsterer, J. and C. Stollberger, *Transient global amnesia: The cerebral Takotsubo?* *J Neurol Sci*, 2017. **376**: p. 196-197.
51. Eisele, P., et al., *Interaction between the heart and the brain in transient global amnesia*. *J Neurol*, 2019.
52. Jalanko, M., F. Forsstrom, and J. Lassus, *Cardiac troponin T elevation associated with transient global amnesia: another differential diagnosis of 'troponosis'*. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015. **4**(6): p. 561-4.
53. Erdur, H., et al., *Myocardial injury in transient global amnesia: a case-control study*. *Eur J Neurol*, 2019. **26**(7): p. 986-991.
54. Nedelmann, M. and M. Kaps, *Elevated blood pressure as a prominent finding in patients with transient global amnesia*. *Eur J Neurol*, 2007. **14**(7): p. e22.
55. Lewis, S.L., *Aetiology of transient global amnesia*. *Lancet*, 1998. **352**(9125): p. 397-9.
56. Schreiber, S.J., et al., *Internal jugular vein valve incompetence and intracranial venous anatomy in transient global amnesia*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. **76**(4): p. 509-13.
57. Nedelmann, M., B.M. Eicke, and M. Dieterich, *Increased incidence of jugular valve insufficiency in patients with transient global amnesia*. *J Neurol*, 2005. **252**(12): p. 1482-6.
58. Cejas, C., et al., *Internal jugular vein valve incompetence is highly prevalent in transient global amnesia*. *Stroke*, 2010. **41**(1): p. 67-71.
59. Lochner, P., et al., *Jugular valve incompetence in transient global amnesia. A problem revisited*. *J Neuroimaging*, 2014. **24**(5): p. 479-83.
60. Miller, J.W., et al., *Transient global amnesia and epilepsy. Electroencephalographic distinction*. *Arch Neurol*, 1987. **44**(6): p. 629-33.
61. Kwon, Y., et al., *Left dominance of EEG abnormalities in patients with transient global amnesia*. *Seizure*, 2014. **23**(10): p. 825-9.
62. Brigo, F., L.G. Bongiovanni, and A. Fiaschi, *Subclinical rhythmic electrographic discharges of adults and transient global amnesia: a causal or casual association?* *Epileptic Disord*, 2010. **12**(4): p. 321-4.

63. Azman Iste, F., F.I. Tezer Filik, and S. Saygi, *SREDA: A Rare but Confusing Benign EEG Variant*. J Clin Neurophysiol, 2019.
64. Greer, D.M., P.W. Schaefer, and L.H. Schwamm, *Unilateral temporal lobe stroke causing ischemic transient global amnesia: role for diffusion-weighted imaging in the initial evaluation*. J Neuroimaging, 2001. **11**(3): p. 317-9.
65. Ravindran, V., et al., *Transient global amnesia in a patient with acute unilateral caudate nucleus ischemia*. J Clin Neurosci, 2004. **11**(6): p. 669-72.
66. Gaul, C., et al., *Aortic dissection presenting with transient global amnesia-like symptoms*. Neurology, 2004. **63**(12): p. 2442-3.
67. Baydin, A., et al., *Acute aortic dissection provoked by sneeze: a case report*. Emerg Med J, 2005. **22**(10): p. 756-7.
68. Mondon, K., et al., *Transient global amnesia caused by painless aortic dissection*. Emerg Med J, 2007. **24**(1): p. 63-4.
69. Kaveeshvar, H., et al., *A rare case of aortic dissection presenting as pure transient global amnesia*. Cardiovasc J Afr, 2015. **26**(6): p. e8-9.
70. April, M.D., et al., *A sinister cause of anterograde amnesia: painless aortic dissection*. Am J Emerg Med, 2015. **33**(7): p. 989.e5-7.
71. Ramanan, V.K., et al., *Transient Epileptic Amnesia: A Treatable Cause of Spells Associated With Persistent Cognitive Symptoms*. Front Neurol, 2019. **10**: p. 939.
72. Romoli, M., et al., *Time trends, frequency, characteristics and prognosis of short-duration transient global amnesia*. Eur J Neurol, 2020.
73. Caramelli, P., *For how long is memory lost in transient global amnesia?* Eur J Neurol, 2020.
74. Pantoni, L., M. Lamassa, and D. Inzitari, *Transient global amnesia: a review emphasizing pathogenic aspects*. Acta Neurol Scand, 2000. **102**(5): p. 275-83.
75. Noel, A., et al., *The Still Enigmatic Syndrome of Transient Global Amnesia: Interactions Between Neurological and Psychopathological Factors*. Neuropsychol Rev, 2015. **25**(2): p. 125-33.
76. Williamson, J. and A.J. Larner, *Transient global amnesia*. Br J Hosp Med (Lond), 2015. **76**(12): p. C186-8.
77. Pearce, M.C., G. Choy, and R.C. Chen, *Clinics in diagnostic imaging (188). Transient global amnesia (TGA)*. Singapore Med J, 2018. **59**(7): p. 351-355.
78. Lee, H.Y., et al., *Diffusion-weighted imaging in transient global amnesia exposes the CA1 region of the hippocampus*. Neuroradiology, 2007. **49**(6): p. 481-7.
79. Bartsch, T., et al., *Evolution of hippocampal CA-1 diffusion lesions in transient global amnesia*. Ann Neurol, 2007. **62**(5): p. 475-80.
80. de Abreu Junior, L., et al., *Optimization of magnetic resonance imaging protocol for the diagnosis of transient global amnesia*. Radiol Bras, 2019. **52**(3): p. 161-165.
81. Kim, J., et al., *Clinical Experience of Modified Diffusion-Weighted Imaging Protocol for Lesion Detection in Transient Global Amnesia: An 8-Year Large-Scale Clinical Study*. Journal of Neuroimaging, 2014. **24**(4): p. 331-337.
82. Eustache, F., et al., *Transient global amnesia: implicit/explicit memory dissociation and PET assessment of brain perfusion and oxygen metabolism in the acute stage*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997. **63**(3): p. 357-67.
83. Fujii, K., et al., *Regional cerebral blood flow and metabolism in patients with transient global amnesia: a positron emission tomography study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1989. **52**(5): p. 622-30.

84. Jager, T., et al., *The transience and nature of cognitive impairments in transient global amnesia: a meta-analysis*. J Clin Exp Neuropsychol, 2009. **31**(1): p. 8-19.
85. Hsieh, S.W., et al., *The Long-Term Risk of Dementia after Transient Global Amnesia: A Population-Based Cohort Study in Taiwan*. Neuroepidemiology, 2019: p. 1-8.
86. Alessandro, L., et al., *Transient global amnesia: clinical features and prognostic factors suggesting recurrence*. Arq Neuropsiquiatr, 2019. **77**(1): p. 3-9.

Tipologia dos Artigos

A SINAPSE aceita artigos das seguintes tipologias:

- a) Artigos Originais reportando investigação clínica ou básica (ensaios clínicos, estudos de coorte, estudos de caso-controlo, outros estudos observacionais);
- b) Artigos de Revisão
- c) Revisões Sistemáticas com ou sem Meta-Análise;
- d) Estudos de Caso/Casos Clínicos;
- e) Imagens em Neurologia;
- f) Editoriais, que são escritos a convite do Editor-Chefe e consistem em comentários sobre artigos publicados na revista ou sobre temas de relevância particular;
- g) Cartas ao Editor, que consistem em opiniões concisas sobre artigos recentemente publicados na SINAPSE;
- h) Perspectivas;
- i) *Guidelines*;

Na secção de submissão:

I. Título

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

II. Autores e afiliações

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

III. Financiamento

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

IV. Autor Correspondente

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

V. Resumo e *Keywords*

Um resumo conciso e factual é requerido, capaz de representar isoladamente o conteúdo do artigo, escrito em português e inglês. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. O resumo não pode remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras. No fim do resumo devem ser incluídas um máximo de 5 *keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no *Medical Subject Headings* (MeSH), <https://meshb.nlm.nih.gov/search>

VI. Resumo Estruturado

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

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

Prémios e Apresentações prévias

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

Texto

Artigos Originais

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

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

Seguir as *guidelines* EQUATOR

Article structure

Introduction

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

Material and methods

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

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

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

Conclusion

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

Artigos de Revisão Narrativa

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

Abrangem áreas amplas.

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

Essas revisões devem abordar uma questão ou questão específica relevante para a prática clínica. Embora geralmente por convite do Editor-Chefe, a SINAPSE aceita ocasionalmente artigos de revisão não solicitados sobre assuntos importantes ou sobre avanços recentes. Antes de submeter uma revisão, pedimos que envie ao Editor-Chefe um breve esboço (não mais de 500 palavras) indicando a importância do assunto, e por que está qualificado para escrevê-lo. Um convite para submissão não garante aceitação. Os artigos de revisão não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Um resumo não estruturado com o máximo de 350 palavras.

Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

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

As Revisões Sistemáticas podem ser apresentadas no formato Introdução, Métodos, Resultados, Discussão. O assunto deve ser claramente definido. O objectivo de uma revisão sistemática deve ser

produzir uma conclusão baseada em evidências. Nos Métodos deve ser fornecida uma indicação clara da estratégia de pesquisa da literatura, extracção de dados, classificação das evidências e análise. Deve ser seguida a normativa PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>) e realizado o registo do protocolo na PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospéro>).

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

Caso Clínico

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

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

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

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

Se o doente(s) descrito nestes manuscritos é identificável, o formulário de consentimento do doente deve ser preenchido e assinado pelo doente(s) (ou tutor/representante legal) e submetido com o manuscrito.

Dificultar a identificação do doente através da omissão de dados cientificamente irrelevantes é aceitável, mas a alteração desses dados não o é.

Editoriais

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

Cartas ao Editor

As cartas ao Editor consistem em comentários críticos sobre um artigo publicado na revista ou uma nota curta sobre um determinado tópico ou caso clínico. As Cartas ao Editor não devem exceder 600 palavras e 10 referências bibliográficas e podem conter uma figura ou tabela. Não têm resumo.

Imagens em Neurologia

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

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

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

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

Perspectiva

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

Guidelines

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

Article type	Abstract	Key words	Main text structure	Max. words	Tables/figures	References
Original Article	Max. 350 words; structured (Introduction and Objectives, Methods, Results and Conclusion)	Up to 6 Portuguese and	Introduction; Methods; Results; Discussion; Conclusion; Acknowledgments, if any; References; and figure	4000	Total up to 6	Up to 60

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

Guidelines	Max. 350 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; thematic sections at the discretion of the authors; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 100
------------	---	--------------------------------	--	------	---------------	-----------

Referências

I. Citação no texto

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

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

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

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

II. Formato

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

III. Estilo de referência

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

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

Exemplos:

Referência de artigo:

1.

- Com menos de 6 autores

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

- Com mais de 6 autores

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

Referência de livro:

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

Referência de capítulo de livro:

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

Referências Web:

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

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

Notas de Rodapé

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

Agradecimentos (facultativo)

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

Abreviaturas

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

Unidades de Medida

Devem ser utilizadas as unidades Sistema Internacional de Unidades. As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais. As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mmHg), e a hemoglobina em g/dL. Todas as medições hematológicas ou bioquímicas serão referidas no sistema métrico de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).

Nomes de Medicamentos e Dispositivos Médicos

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

Nomes de Genes, Símbolos e Números de Acesso

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

Tabelas e Figuras

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

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

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

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

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

As fotografias deverão incluir identificadores de aspectos cientificamente relevantes (setas e asteriscos).

Poderão ser publicadas fotografias a cores, desde que consideradas essenciais.

Cada Tabela deve ser utilizada para mostrar resultados, apresentando listas de dados individuais ou sumariando os mesmos, não devendo no entanto constituir duplicação dos resultados descritos no texto.

Devem ser acompanhadas de um título curto mas claro e elucidativo. As unidades de medida usadas devem ser indicadas (em parêntesis abaixo do nome que encabeça cada categoria de valores) e os números expressos devem ser reduzidos às casas decimais com significado clínico.

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

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

As ilustrações coloridas são reproduzidas gratuitamente.

Princípios gerais:

- Numere as ilustrações de acordo com a sua sequência no texto.
- Forneça as legendas das ilustrações separadamente.
- Dimensione as ilustrações próximas das dimensões desejadas da versão publicada.
- Envie cada ilustração em ficheiro separado.

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

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

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

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

Material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

JPEG (. Jpg)

Portable Document Format (. Pdf)

PowerPoint (.ppt)*

TIFF (. Tif)

Excel*

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

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

Ficheiros Multimédia

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

Anexos/ Apêndices

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

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

Estilo

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

Última revisão 11 Junho 2019

Reporting guidelines SANRA

1. Justification of the article's importance for the readership

- Página 2 : “Não obstante o vasto número de casos descritos nos últimos 50 anos, a AGT permanece como uma síndrome de etiologia indeterminada e cuja incidência é significativa. Por este motivo, considera-se necessária uma revisão da literatura que forneça uma perspectiva global e atual acerca deste tema e que capacite qualquer médico para o diagnóstico e acompanhamento destes doentes da forma mais correta.”

2. Statement of concrete aims or formulation of questions

- Página 2: “o objetivo desta revisão narrativa assenta na apresentação dos desenvolvimentos mais recentes no que se refere a fatores de risco, desencadeantes, fisiopatologia e abordagem ao doente com AGT.”

3. Description of the literature research

- Página 2: “No âmbito deste artigo de revisão, foi realizada uma pesquisa na PubMed com o termo “transient global amnesia” e foram selecionados os artigos publicados a partir de 2010. Deste grupo, incluíram-se apenas os artigos escritos em inglês, tendo sido obtidos 320 artigos. Após leitura dos resumos, foram excluídos 97 artigos, uma vez que o foco principal destes não era a AGT, chegando então ao número de 223 artigos para revisão. Destes, foram selecionados os mais relevantes, na sequência da leitura crítica dos resumos, excluindo-se casos clínicos isolados, artigos de investigação básica e outros artigos considerados supérfluos para a revisão. Finalmente, foram ainda acrescentados artigos considerados relevantes, obtidos a partir das referências dos artigos selecionados, assim como artigos de referência que não foram inicialmente selecionados. Assim, para efeitos de revisão, foram incluídos 290 artigos.”

4. Referencing

- Página 2 : “Os primeiros casos foram descritos em 1956 por Bender e, no mesmo ano, por Guyotat e Courjon.”
- Página 3: “No global, estima-se que 75% dos episódios ocorram em indivíduos entre os 50-70 anos.”

5. Scientific reasoning

- Página 7: “Segundo uma revisão sistemática, a taxa de mortalidade intra-hospitalar varia entre 0-10%.
- Página 13: “numa meta-análise, Jager e colaboradores constataram que um déficit cognitivo residual pode persistir com uma duração até uma semana após a recuperação do evento.

6. Appropriate presentation of data

- Página 3: “Segundo um estudo de casos e controlos de 2018, os indivíduos com antecedentes de enxaqueca apresentam um risco cerca de seis vezes superior de desenvolver AGT relativamente aos indivíduos sem história de enxaqueca (OR=5,98%; IC95%=5,42-6,60).”
- Página 8: “Numa estudo de casos e controlos, registou-se uma prevalência de IVJ de 68% nos 28 casos de AGT estudados, enquanto nos 25 controlos esta foi de 28% ($p < 0,05$).”
- Página 13: “Um estudo coorte-controlo em Taiwan, publicado em 2019, investigou a probabilidade de desenvolver demência num período de 8 anos após um episódio de AGT, demonstrando um risco aumentado nos indivíduos que experienciam um episódio de AGT (HR=2,23; IC95%=1,12-4,44; $p=0,023$).”