U.PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crónica: Caracterização clínico-laboratorial e avaliação da incapacidade e impacto funcional na prática clínica.

André Daniel Aires Fernandes

M

2019

ANDRÉ DANIEL AIRES FERNANDES

Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crónica: Caracterização clínico-laboratorial e avaliação da incapacidade e impacto funcional na prática clínica.

Dissertação de candidatura ao Grau de Mestre em Medicina - ciclo de estudos integrado; submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

Orientador – Professora Doutor Ana Martins da Silva
Categoria – Assistente Hospitalar Graduada de Neurologia e Professor Associado convidado
Afiliação – Centro hospitalar universitário do Porto-Hospital de Santo António

Coorientadora – Ana Paula Sousa
Categoria - Assistente Hospitalar de Neurologia
Afiliação – Centro hospitalar universitário do Porto-Hospital de Santo António

Informação Técnica

Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crónica: Caracterização clínico-laboratorial e avaliação da incapacidade e impacto funcional na prática clínica.

Dissertação de candidatura ao Grau de Mestre em Medicina - ciclo de estudos integrado, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

AUTOR: André Daniel Aires Fernandes

DATA: junho de 2019

EDITOR: André Daniel Aires Fernandes
MORADA: Avenida Tondela, nº 361
LOCALIDADE: Peso da Régua
CÓDIGO POSTAL: 5050-059 Peso da Régua

CORREIO ELETRÓNICO: adaf180495@gmail.com

1ª EDIÇÃO: junho de 2019

Assinaturas

Assinatura do Estudante:



Assinatura do Orientador:



Agradecimentos

Ao concretizar esta etapa do meu percurso académico, não posso deixar de agradecer a todos os que contribuíram para o alcançar deste meu objetivo académico e científico. Deste modo, gostaria de agradecer à Professora Doutora Ana Martins da Silva, minha orientadora, por me ter recebido no seu grupo de investigação, oferecendo-me a oportunidade de desenvolver este projeto. Obrigada pela sua disponibilidade, confiança, motivação e pelas suas palavras sábias em momentos determinantes deste percurso.

À Doutora Ana Paula Sousa, minha coorientadora, pela partilha do seu conhecimento e pela confiança depositada em mim. Um grande obrigado pelo constante apoio, dedicação e paciência.

A toda a equipa da Unidade Corino de Andrade do Centro Hospitalar do Porto, pela colaboração, em especial à Dra. Vanessa, Dra. Ana e Dr. Diogo.

Aos meus amigos, em especial, Ana Guedes, Mariana Azevedo, Vagner Liberato, Marisa Catita e Andreia Maciel, pelo carinho, pelos conselhos, por me apoiarem e colorirem estes últimos anos.

Ao Dr. Adélio Vilaça pelo apoio nos piores momentos dos últimos anos.

Aos meus pais, os meus alicerces, pelo amor, pela compreensão, por me apoiarem incondicionalmente e por terem acreditado em mim, mesmo quando os seus problemas se acumulavam.

À minha irmã Mara, pelo apoio fundamental nesta caminhada, dividiu muitas vezes o peso, sem ela esta dissertação não seria possível.



Resumo

Resumo

Introdução: A Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crónica (CIDP) é uma doença crónica de natureza imune caraterizada por uma heterogeneidade clínica e neurofisiológica. A abordagem terapêutica inclui fármacos imunomoduladores nomeadamente corticoides e imunoglobulina polivalente endovenosa, e plasmaferese ou imunossupressores nos refratários. A ausência de fatores de prognóstico contribui para que esta seja uma doença potencialmente incapacitante. Apesar de existirem diversas escalas funcionais, estas são raramente usadas na prática clínica. O desenvolvimento de escalas funcionais mais precisas e específicas pode contribuir para uma melhor compreensão da doença e na aferição da resposta ao tratamento.

Objetivo: A dissertação teve como objetivo principal a caracterização clinico-laboratorial de uma coorte de doentes com CIDP. Como objetivo secundário pretendeu-se avaliar a relação entre as medidas clínicas (incapacidade e impacto funcional) e as medidas de qualidade de vida.

Metodologia: Trata-se de um estudo observacional e retrospetivo.

Resultados: A população em estudo incluiu 26 doentes com CIDP seguidos na consulta de doenças desmielinizantes do CHUP-HSA sendo 16 homens, 24 doentes com curso surto-remissão, duração média de doença 12,27$\pm$ 8,03 anos, dos quais 18 apresentavam pelo menos uma comorbilidade. A Imunoglobulina endovenosa foi a terapêutica mais utilizada seja como tratamento inicial (10/26), como de manutenção (13/26). Encontrou-se uma correlação positiva entre a incapacidade sensitiva avaliada pela escala INCAT e a escala Rankin (p=0,027). *Score*s na escala MRC elevados estão estatisticamente relacionados com melhores resultados no SF-36 V2 (p=0,028). Os doentes com maior impacto funcional global (INCAT) apresentaram piores resultados no SF-36 V2 (p=0,048). Foi encontrada uma correlação positiva entre SF-36 V2 e o R-ODS estatisticamente significativa (p=0,038). Relativamente à atividade da doença pela escala CDAS, 11 doentes foram enquadrados na categoria Doença ativa estável, sendo que 2 doentes encontravam-se em remissão.

Conclusão: As correlações positivas entre a escala INCAT e escala Rankin, a escala MRC e o SF-36 V2, e SF-36 V2 e o R-ODS, confirmam que o controlo da doença, nos seus componentes motores e sensitivos, se traduz em melhoria funcional e de qualidade de vida. Apesar das terapêuticas existentes, a CIDP ainda é causa de incapacidade e perda de qualidade de vida, estando, no entanto, associada a uma grande variabilidade de impacto funcional devido à sua natureza heterogénea.

Palavras-chave: Doenças do sistema nervoso, Sistema nervoso periférico, CIDP, Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crónica



Abstract

Abstract

Introduction: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy – (CIDP) is a chronic immunomediated disorder of the peripheral nervous system which is associated with great clinical and electrophysiological variability. The first-line treatment involves immunomodulators, namely oral or IV corticosteroid therapy and intravenous immunoglobulin, and plasmapheresis or immunosuppressive drugs in refractory patients. Although CIDP is one of the few potentially curable polyneuropathies, it is still a very incapacitant disorder and therefore it is crucial to evaluate the functional impact. So far there are many functional scales but normally they are not applied in clinical practice. The development of more precise and specific scales is rather important, regarding the study of its progression and treatment response.

Aims: The main goal of this project was to characterize a group of CIDP patients according to their clinical-laboratorial data. Secondarily, it aimed to evaluate the correlation between clinical measures (incapacity and functional disability) and life quality.

Methods: A retrospective observational study was performed involving 26 patients diagnosed with CIDP followed in CHUP-HSA between 2003- 2018.

Results: This study included twenty-six patients with CIDP followed in CHUP-HSA, 16 patients were male, 24 patients presented a relapsing –remitting course, the mean disease time was 12,27$\pm$ 8,03 years, and 18 had at least one comorbidity. IgIV was the most frequent current therapy (13/26) being also the most frequent first therapy (10/26). A positive correlation was found between sensitive incapacity, measured by the INCAT scale, and the Rankin scale (p=0.027). Higher MRC scores are associated with better SF-36 V2 results (p=0.028). Greater global incapacity (INCAT) sums were associated with inferior SF-36 V2 scores (p=0.048). It was also found a positive correlation between SF-36 V2 and R-ODS (p=0.038). According to CDAS, eleven patients had stable active disease and two patients were in remission: <5 years off treatment.

Conclusion: The positive correlations found between INCAT and Rankin scale, MRC and SF-36 V2 and SF-36 V2 and R-ODS, show that the disease control, either motor and sensitive, is associated with a better functional state and life quality. Despite the current therapies, CIDP is still an incapacitant disorder associated with diminished life quality of the patients, as supported by the analysis of this study results.

Keywords: Nervous System Diseases, Peripheral Nervous System, CIDP, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy

Abreviaturas

A	
Anti- MAG	Anticorpos contra glicoproteínas associadas à mielina
B	
BAFF	Fator ativador de células B
C	
CIDP	*Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*
CMAP	Potencial de ação muscular composto distal
CTT	Corticoterapia
E	
EFNS/PNS	*European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society*
EM	Esclerose múltipla
EV	Endovenososo
I	
IL-2	Interleucina-2
IFN-γ	Interferão-gama
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgIV	Imunoglobulina endovenosa polivalente
IgSC	Imunoglobulina subcutânea
INCAT	*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*
L	
LCR	Líquor
M	
MTX	Metotrexato
MRC	*Medical Research Council*
mRS	*Modified Rankin Scale*
N	
NF-Kb	Fator nuclear kappa B
NK	*Natural killer*

P

P0	Proteína zero

R

RMN	Ressonância magnética
R-ODS	*Rasch-built Overall Disability Scale*

S

SEPs	Potenciais evocados somatossensoriais
SNA	Sistema nervoso autónomo
SNAPs	Potenciais de ação nervosos sensoriais
SNP	Sistema nervoso periférico

T

TNF-α	Fator de necrose tumoral α

V

VIH	Vírus de imunodeficiência humana

Índice

Assinaturas 4

Agradecimentos i

Resumo iii

Abstract v

Abreviaturas vi

Índice de tabelas x

Índice de esquemas e gráficos xi

1. Introdução 1

1.1. Aspetos epidemiológicos 1

1.2. Etiopatogenia 1

1.3. Características clínicas 4

1.4. Avaliação Laboratorial, Imagiológica e Testes Eletrofisiológicos 6

1.5. Critérios de diagnóstico 9

1.6. Tratamento 9

1.7. Prognóstico 11

2. Objetivos 14

2.1. Objetivo Principal 14

2.2. Objetivos Secundários 14

3. Desenho do estudo 16

3.1. Esquema do estudo 16

3.2. Centros participantes 16

3.3. População 16

3.3.1. Critérios de Inclusão: 17

3.3.2. Critérios de Exclusão: 17

3.3.3. Critérios de descontinuação 17

3.4. Procedimentos 17

3.4.1. Revisão dos processos e elegibilidade 17
3.4.2. Procedimentos do estudo 18
3.5. Análise estatística 19
3.6. Considerações éticas e regulamentares 19
4. Resultados 22
4.1. Características clínico-demográficas 22
4.2. Caracterização laboratorial 26
4.2.1. Estudos neurofisiológicos 26
4.2.2. Estudo do líquor 26
4.3. Avaliação do tratamento 27
4.3.1. Tratamento farmacológico 27
4.3.2. Tratamento não farmacológico 28
4.4. Escalas de avaliação 28
4.4.1. Avaliação de Atividade de doença (Escala CDAS) 32
4.4.2. Avaliação de incapacidade (MRC, INCAT, R-ODS, mRS) 33
4.4.3. Avaliação da qualidade de vida 35
5. Discussão 39
6. Conclusão 43
7. Referências 45
8. Anexos 51
8.1. Consentimento informado 51
8.2. Folha de recolha de dados 54
8.3. Escalas de avaliação 60

Índice de tabelas

Tabela I Resumo das características clínicas 5
Tabela II Resumo das características clínicas e eletromiográficos 8
Tabela III Critérios eletrofisiológicos da CIDP da EFNS/PNS [66] 16
Tabela IV Características clínico-demográficas dos 26 doentes com CIDP 23
Tabela V Evolução e modo de instalação do quadro 24
Tabela VI Características clínicas dos doentes CIDP com e sem comorbilidades 26
Tabela VII Características clínico-demográficas da população submetida às escalas (1) 29
Tabela VIII Características clinico-demográficas da população submetida às escalas (2) 30
Tabela IX Características clínico-demográficas da população submetida às escalas de avaliação vs comorbilidades 31
Tabela X Terapêutica atual deste grupo de doentes 32
Tabela XI CDAS: atividade de doença 32
Tabela XII Escalas de avaliação 34
Tabela XIII Escala de Rankin 34
Tabela XIV Resultados do SF-36 V2 35
Tabela XV Escalas de avaliação *versus* Comorbilidades 36
Tabela XVI Terapêutica atual *versus* Escalas de avaliação 36
Tabela XVII Uso de imunossupressores *versus* Escalas de avaliação 37

Índice de esquemas e gráficos

Esquema 1 Amostra em estudo 22
Esquema 2 Doentes submetidos às escalas de avaliação 29

Gráfico 1 Distribuição por sexo da população inicial 22
Gráfico 2 Doentes com CIDP e outras patologias - comorbilidades (número absoluto) 25
Gráfico 3 Doentes com CIDP associado a paraproteinémias (número absoluto) 25
Gráfico 4 Terapêutica atual 27
Gráfico 5 Esquema terapêutico inicial 28
Gráfico 6 Comorbilidades do grupo de doentes 31



Introdução

1. Introdução

A polineuropatia inflamatória desmielinizante crónica (*Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy* – CIDP) é uma doença crónica imunomediada do sistema nervoso periférico [1]. A CIDP pode apresentar-se de forma típica ou atípica, sendo que apenas metade dos doentes expressa o fenótipo típico, exibindo sintomas sensitivos e motores simétricos num período igual ou superior a oito semanas. Os restantes, com fenótipo atípico, podem apresentar sintomas predominantemente focais, sensitivos, motores, distais ou assimétricos. Os tratamentos imunomoduladores atualmente utilizados permitem estabilização ou diminuição da progressão da doença apenas de forma parcial na maioria dos doentes [2].

1.1. Aspetos epidemiológicos

A CIDP foi descrita a primeira vez em detalhe por Dyck *et al*. em 1975 [3]. É considerada uma doença rara dado ter uma prevalência estimada de apenas 1-8.9/100,000 habitantes no mundo e com uma incidência de novos casos anuais de 0.2-1.6/100.000 [3]. Atualmente, acredita-se que o número de casos subdiagnosticados seja elevado devido à variabilidade de apresentações clínicas, à ausência de marcadores clínicos ou laboratoriais de diagnóstico e ao uso de diferentes critérios eletrofisiológicos no diagnóstico desta patologia [1]. A CIDP corresponde a 20% das neuropatias não diagnosticadas inicialmente, sendo, no entanto, a neuropatia periférica desmielinizante autoimune mais comum [4, 5].

A CIDP pode surgir em qualquer idade e género, mas a incidência aumenta com a idade, sendo ligeiramente mais frequente nos homens [6]. Cerca de 60% dos doentes irão apresentar sequelas após a remissão clínica, 20% dos quais com limitações incapacitantes. De facto, mais de 10% dos doentes com CIDP mantêm-se severamente incapacitados apesar da instituição do tratamento. A mortalidade varia entre 4% a 17%, ocorrendo em consequência de insuficiência respiratória grave ou embolia pulmonar, principalmente na população idosa [7, 8].

1.2. Etiopatogenia

A CIDP é uma doença de natureza autoimune cuja etiologia encontra-se ainda pouco esclarecida [9]. O evento desencadeante para o início da doença mantém-se desconhecido, sendo que, à semelhança de outras doenças imunomediadas, os eventos infeciosos (bacterianos e víricos), particularmente infeções respiratórias altas, gastroenterites e hepatite viral; a administração de

vacinas e eventos de natureza traumática ou pós-cirurgia, têm sido implicados no aparecimento da doença [10]. Fisiopatologicamente é caracterizada por desmielinização tipicamente paranodal, ou seja, ocorre perto dos nódulos de Ranvier. A nível intersticial existe edema endoneural bem como infiltrados celulares inflamatórios no endonervo e epinervo, tipicamente perivascular [11].

Atualmente, encontram-se descritas inúmeras teorias sobre os mecanismos imunes envolvidos, que associam a ação dos linfócitos B e T na desmielinização nervosa na CIDP e a resposta celular inflamatória. A mimetização molecular é um dos mais importantes mecanismos desencadeadores de autoimunidade em resposta a um fator iniciador, frequentemente um agente infecioso o qual partilha epítopos com o tecido do hospedeiro [12]. Na CIDP acredita-se que exista também uma perda de tolerância a antigénios *self* e/ou ativação de clones de células T e B auto-reativas [12].

A inflamação na CIDP é dirigida contra epítopos de nervos periféricos, maioritariamente localizados na bainha de mielina, facto esse suportado por dados eletrofisiológicos e patológicos, juntos com a resposta positiva a terapêuticas imunomoduladores e imunossupressoras [13, 14]. De facto, dado que o principal alvo é a mielina, as fibras nervosas mais grossas, ou seja, compostas por quantidades superiores de mielina, são as mais atingidas [12]. Menos frequentemente, há envolvimento dos nervos cranianos e o sistema nervoso autónomo (SNA) [13, 15].

Apesar da evidência da participação de células T na patogénese da CIDP, os alvos antigénicos específicos permanecerem desconhecidos [16]. Estudos em humanos e modelos animais com biópsia de nervo mostraram que células T ativadas, pertencentes quer a colónias de $CD4^+$ quer a $CD8^+$, conseguem invadir o tecido nervoso periférico (SNP) [17, 18]. De forma a provocarem lesão inflamatória no nervo, as células T ativadas tem de atravessar a barreira sangue-nervo, um processo complexo que envolve *homing*, adesão e transmigração [19].

Uma vez no SNP, as células T ativadas sofrem um processo de expansão clonal após mecanismos de apresentação antigénica por moléculas do complexo major de histocompatibilidade e sinais de co-estimulação. Posteriormente estas células T irão expressar e secretar citocinas, tais como o fator de necrose tumoral α (TNF-α), interleucina 2 (IL-2) e interferão-gama (IFN-γ), capazes de ativarem macrófagos residentes e/ou circulantes. Por sua vez, os macrófagos ativados vão secretar inúmeras moléculas neurotóxicas e imunopotenciadoras, nomeadamente radicais de oxigénio, oxido nítrico, metabolitos do ácido araquidónico, proteases e fatores do complemento, potenciando uma resposta fagocítica e citotóxica contra a mielina e/ou células de Schwann [20-22]. As células *natural killer* (NK) também intervêm na destruição da bainha de mielina do SNP [23]. O fator ativador de células B (BAFF) é outro fator envolvido na patogénese, sendo que os doentes apresentam níveis serológicos aumentados. O BAFF permite um prolongamento da sobrevivência e maturação das células B e T auto-reativas e a produção de

autoanticorpos, através da regulação de citocinas fundamentais à homeostasia destas células, como IL-2 e TNF-α [24, 25]. Por sua vez, uma subpopulação de células T pode terminar o processo imunoinflamatório através da secreção de citocinas de contra regulação.

O processo de desmielinização nervosa é finalizado pelos macrófagos tecidulares ativados, que invadem a membrana basal e retiram ativamente porções de mielina e células de Schwann das fibras nervosas mielinizadas. De referir que os macrófagos, para além de intervenientes ativos na destruição da mielina, são também importantes células apresentadoras de antigénios no processo inflamatório de base, sendo desta forma essenciais no processo de desmielinização [21]. A resposta imune celular no SNP encontra-se fortemente regulada por mecanismos que envolvem a transcrição. De facto, na CIDP o fator nuclear kappa B (NF-κB) encontra-se sobrexpresso, especialmente a nível macrofágico [26]. Após os fenómenos de desmielinização nervosa, inicia-se a remielinização que permite a formação de novas bainhas de mielina que recobrem as fibras nervosas anteriormente lesadas. A regeneração das bainhas de mielina leva ao aparecimento de bainhas mais finas do que as inicialmente presentes [1].

A resposta favorável ao tratamento com imunoglobulina e plasmaferese sugere a participação de fatores humorais na patogénese da CIDP, nomeadamente autoanticorpos. A contribuição de autoanticorpos na patogénese da CIDP foi demostrada há mais de vinte anos pela observação de deposição de imunoglobulinas e fatores de complemento nas fibras mielinizadas e pela presença de bandas oligoclonais de IgG no líquor (LCR) dos doentes [27, 28]. Cerca de 20% dos pacientes com CIDP apresentam anticorpos contra glicoproteínas associadas à mielina (anti-MAG) e 28% exibem anticorpos imunoglobulina G (IgG) direcionados contra a maior proteína da membrana de mielina, denominada proteína zero (P0) [15, 29]. Nos últimos anos, foram identificados outros autoanticorpos contra proteínas localizadas no nódulo de Ranvier em doentes com CIDP, nomeadamente contra neurofascina 155, contactina 1 e complexo proteína associada a contactina 1[30]. Apesar destes apenas estarem presentes em 10% dos doentes, a sua presença tem sido associada a diferente comportamento clínico e prognóstico face aos "seronegativos" [31]. Os testes de rastreio destes anticorpos não são uma ferramenta diagnóstica fidedigna num estudo inicial do paciente, mas são importantes na confirmação do diagnóstico e na identificação de possíveis diagnósticos diferenciais [32, 33].

Apesar de ser uma polineuropatia desmielinizante, a CIDP pode estar associada a lesão axonal concomitante ao processo de desmielinização segmentar primária. De facto, este achado é importantíssimo dado que o prognóstico a longo termo na CIDP depende mais da magnitude da lesão axonal do que da desmielinização [34, 35].

1.3. Características clínicas

O diagnóstico de CIDP é feito após um quadro que se instala ao longo de um período de duração igual ou superior a 8 semanas, diferindo da polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (Síndrome de Guillain-Barré) a qual apresenta um início agudo, monofásico e curso autolimitado [5]. Os doentes podem apresentar um agravamento progressivo do seu estado clínico (curso progressivo) ou podem evoluir com períodos de agravamento agudo (surtos) alternando com períodos de estabilização (remissão) [4, 13].

Existem diversas variantes fenotípicas de CIDP (tabela I)[36]. A variante típica de CIDP, presente em aproximadamente 50% dos doentes, é caraterizada por atingimento motor e sensitivo [37]. Os doentes apresentam sintomas motores e sensitivos dos 4 membros, simétricos, sendo que em 90% dos doentes o atingimento motor condiciona incapacidade e dependência. A fraqueza proximal é uma pista importante no diagnóstico de CIDP apesar da fraqueza distal ser mais severa e comum [3]. Cerca de 80% dos doentes com CIDP relatam sintomas sensitivos, nomeadamente parestesias leves e a perda sensorial moderada simétrica. O atingimento sensorial segue um padrão centrípeto, progressão de distal para proximal, apresentado um padrão em meia e em luva. Em alguns doentes existe ataxia sensitiva e tremor. Os reflexos osteotendinosos estão abolidos em cerca de 70% dos indivíduos. O atingimento dos pares cranianos assim como sintomas disautonómicos não são muito frequentes, referidos apenas por uma minoria de doentes [38]. Quando inquiridos, 80% dos doentes refere a fadiga como o sintoma mais preponderante no quadro clínico [37, 39].

Os doentes com fenótipos atípicos podem apresentar sintomas predominantemente focais, sensitivos, motores, distais ou assimétricos. A variante atípica predominantemente sensitiva tem uma prevalência de 5-35% e tende a manifestar-se inicialmente por parestesias nos membros inferiores. Apesar dos sintomas puramente sensitivos, a maioria dos doentes, para além das alterações eletrofisiológicas sensitivas, também apresentam alterações no estudo de condução nervosa motora consistente com desmielinização. De facto, com a progressão da doença, muitos destes doentes podem manifestar alguns sintomas motores, nomeadamente fadiga muscular [2, 40, 41]. Por outro lado, cerca de 5% dos doentes enquadram-se na poliradiculopatia sensitiva imune crónica, exibindo ataxia sensitiva progressiva. Contrariamente à variante sensitiva, nesta não há evidência de desmielinização sensitiva distal, verificando-se apenas desmielinização das fibras de maior calibre junto dos cornos posteriores da medula espinhal [2, 42, 43]. Enquanto a CIDP típica caracteriza-se por envolvimento proximal e distal, a variante atípica denominada de neuropatia simétrica adquirida distal, possui uma distribuição distal simétrica com predomínio sensitivo [44].

O fenótipo predominantemente motor representa cerca de 7-10% dos doentes com CIDP e é mais frequente em idades inferiores a 20 anos, e a variante denominada síndrome de Lewis-Summer é caracterizada pela sua assimetria, apresentando-se como mononeuropatia múltipla multifocal, com predileção pelo membro superior [45]. Os doentes manifestam alterações de condução sensitivas e motoras e com a progressão da doença a maioria tende a desenvolver a CIDP típica com envolvimento dos outros membros [46, 47]. Por último, a CIDP pode ainda apresentar-se de forma focal, com envolvimento apenas de uma região corporal [48].

Não existindo para cada variante um marcador biológico, a maioria dos diagnósticos tem uma base clínico-neurofisiológica sendo por vezes necessário integrar estudo neuropatológico e a evolução ao longo do tempo [39, 49].

Tabela I Resumo das características clínicas

CIDP típica	Sintomas motores e sensitivos dos 4 membros, simétricos. O atingimento sensorial segue um padrão centrípeto, progressão de distal para proximal. Abolição dos reflexos osteotendinosos.
CIDP predominantemente motora	Fraqueza simétrica, principalmente dos membros superiores. Arreflexia generalizada.
CIDP predominantemente sensitiva	Parestesias. Ocasionalmente ataxia proeminente.
Neuropatia desmielinizante adquirida simétrica distal	Perda sensorial distal associada a discreta fraqueza distal, ataxia e tremor. Sintomas desenvolvem-se no sentido das extremidades distais para as extremidades proximais.
Síndrome de Lewis-Sumner	Défices motores e sensoriais assimétricos e proeminentes. Sintomatologia inicia-se nos membros superiores de forma insidiosa e progride lentamente para os membros inferiores.
CIDP focal	Fraqueza e perda sensorial com distribuição restrita a um ou a ambos os membros superiores.

1.4. Avaliação Laboratorial, Imagiológica e Testes Eletrofisiológicos

A avaliação laboratorial inicial num doente com suspeita de neuropatia desmielinizante deve incluir um hemograma completo, ionograma, glicemia, função hepática, deteção de paraproteínas no sangue e na urina por imunofixação, função tiroideia, serologias para o vírus de imunodeficiência humana (VIH) e hepatites víricas. Na presença de pico monoclonal de IgM deve-se pesquisar a presença de anti-MAG. Caso haja história familiar, início precoce e/ou má resposta à terapêutica, deve-se realizar estudos genéticos de forma a avaliar a presença de neuropatias hereditárias, como a doença Charcot-Marie-Tooth tipo 1 [12].

Os estudos eletrofisiológicos são fundamentais na avaliação da CIDP dado permitirem estabelecer o diagnóstico, definir a extensão do processo patológico e determinar o grau de comprometimento mielínico e axonal. Os dados neurofisiológicos podem fornecer uma ideia mais exata da gravidade da lesão permitindo a previsão da evolução e prognóstico da patologia. Por sua vez, dado a elevada variabilidade fenotípica, os estudos electrofisiológicos são fundamentais no diagnóstico diferencial com outras patologias do SNP, tal como a patologia do neurónio motor, da junção neuromuscular e do próprio músculo [12]. A avaliação neurofisiológica dos quatro membros apresenta maior sensibilidade comparativamente ao teste unilateral ou apenas aos membros inferiores, particularmente nas variantes atípicas. A CIDP envolve tanto fenómenos de desmielinização nervosa como de degeneração axonal, sendo que balanço entre os dois é determinado pela duração e gravidade da doença [50].

Os achados electrofisiológicos mais frequentes nos estudos de condução nervosa nos doentes com CIDP são: prolongamento da latência distal do potencial de ação muscular composto (CMAP), diminuição da velocidade de condução nervosa motora com dispersão temporal anormal, bloqueios de condução, aumento da duração do (CMAP) e ausência ou prolongamento da latência mínima da onda F [51]. Em alguns casos as alterações das ondas F podem ser o único achado no estudo neurofisiológico [52, 53].

A resposta clínica ao tratamento pode ser correlacionada com os achados nos exames electrofisiológicos, sendo que é expectável que haja aumento da amplitude dos CMAP distais dos nervos afetados [54].

Os potenciais evocados somatossensoriais (SEPs) assumem uma posição de importância na investigação de um doente com possível CIDP quando os achados clínicos e os resultados da avaliação eletrofisiológica de primeira linha não são suficientemente esclarecedores [55].

Para além dos estudos neurofisiológicos, os estudos do LCR, a ressonância magnética das raízes lombosagradas, cervicais, plexos braquial e/ou lombossagrado, e biópsia de nervo são exames que suportam o diagnóstico de CIDP em doente com clínica compatível (tabela II) [54, 55].

O estudo do LCR pode fornecer critérios que suportam o diagnóstico. Cerca de 75-95% dos doentes com CIDP exibem um aumento das proteínas do LCR (habitualmente superior a 0,45 g/L) sem pleocitose – dissociação albumino-citológica. Dados recentes apontam para que uma ligeira-moderada pleocitose (<10 leucócitos/µL) não exclua o diagnóstico de CIDP, especialmente em doentes com uma instalação subaguda [56].

As alterações mais comuns observadas na biópsia dos nervos periféricos lesados nomeadamente do nervo sural, são: redução da densidade de fibras mielinizadas, desmielinização e inflamação. A inflamação endoneural encontra-se mais associada à doença de curso surto-remissão enquanto que alterações inflamatórias do epinervo e alterações degenerativas dos axónios são observados tipicamente na doença de curso progressivo, traduzindo um dano inflamatório mais prolongado. De referir que a biópsia de nervo é mais importante na exclusão de outras patologias mimetizadores de CIDP do que como critério de diagnóstico, dado não existirem à data um padrão lesional patognomónico [57, 58].

Por último, as ressonâncias magnéticas (RMN) das raízes lombosagradas, cervicais, plexos braquial e/ou lombossagrado, são úteis quando os achados clínicos, achados electrofisiológicos, análise do LCR e biópsia são insuficientes para afirmar ou excluir CIDP. Sinais de hipertrofia dos nervos e/ou raízes nervosas podem ser visíveis na RMN, estando na maioria das vezes associada a CIDP de evolução prolongada. Por sua vez, pode haver hipercaptação de gadolínio, o que reflete atividade inflamatória ativa e consequente desmielinização. De facto, em cerca de 50% dos doentes com CIDP foram detetadas alterações do plexo braquial na RMN com edema e hipersinal em T2 a marcar o dano inflamatório [59-62]. Na tabela II encontra-se o resumo características clínicas e achados laboratoriais e eletromiográficos das diferentes variantes fenotípicas da CIDP.

Tabela II Resumo das características clínicas e eletromiográficos

CIDP típica	Sintomas motores e sensitivos dos 4 membros, simétricos. O atingimento sensorial segue um padrão centrípeto, progressão de distal para proximal. Abolição dos reflexos osteotendinosos.	Aumento da latência distal dos CMAPs Diminuição da velocidade de condução nervosa motora com dispersão temporal anormal, prolongamento da duração do CMAP e ausência, bloqueios de condução ou prolongamento da latência mínima da onda F.
CIDP predominantemente motora	Fraqueza simétrica, principalmente dos membros superiores. Arreflexia generalizada.	Estudo de condução motora sobreponível à CIDP típica. Estudos de condução nervosa sensitivos sem alterações.
CIDP predominantemente sensitiva	Parestesias. Ocasionalmente ataxia.	SEPs revelam comprometimento da condução nervosa radicular, devido a alterações nas raízes nervosas sensitivas.
Neuropatia desmielinizante adquirida simétrica distal	Perda sensorial distal associada a discreta fraqueza distal, ataxia e tremor. Sintomas desenvolvem-se no sentido das extremidades distais para as extremidades proximais.	Diminuição da velocidade de condução dos CMAPs e latências distais motoras prolongadas.
Síndrome de Lewis-Sumner	Défices motores e sensoriais assimétricos e proeminentes. Sintomatologia inicia-se nos membros superiores de forma insidiosa e progride lentamente para os membros inferiores.	Exames eletrofisiológicos revelam bloqueio da condução nervosa multifocal num ou mais nervos motores, associado a dispersão temporal, latências distais aumentadas e prolongamento ou ausência da onda F.
CIDP focal	Fraqueza e perda sensorial com distribuição restrita a um ou a ambos os membros superiores.	Testes de condução com alterações típicas da CIDP nas estruturas afetadas.

1.5. Critérios de diagnóstico

As *guidelines* de 2010 da *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society* (EFNS/PNS), são globalmente aceites devido ao equilíbrio entre a elevada sensibilidade e especificidade [63, 64]. Do ponto de vista neurofisiológico, estas definem a CIDP como definitiva, provável ou possível, com base no prolongamento da latência distal motora, na diminuição da velocidade de condução nervosa motora com dispersão temporal anormal, prolongamento da duração do potencial de ação muscular composto distal e ausência ou prolongamento da latência mínima da onda F. A avaliação neurofisiológica dos quatro membros apresenta maior sensibilidade comparativamente ao teste unilateral ou apenas aos membros inferiores, particularmente nas variantes atípicas. Para além dos estudos neurofisológicos, os estudos do LCR, a RMN das raízes lombosagradas, cervicais, plexos braquial e/ou lombossagrado, e biópsia de nervo são exames que suportam o diagnóstico de CIDP em doente com clínica compatível [63, 64].

1.6. Tratamento

O principal objetivo do tratamento é controlo do mecanismo imune subjacente e dos processos inflamatórios e desmielinizante associados bem como a prevenção da lesão axonal secundária. Uma correta intervenção terapêutica envolve uma abordagem multidisciplinar, de forma a tratar a causa subjacente bem como minorar o défice funcional consequente. Assim sendo, uma colaboração estreita entre médicos e fisioterapeutas é essencial de forma a melhorar a qualidade de vida do doente. No entanto, o pilar do tratamento ainda é a intervenção farmacológica, que tem como objetivo reduzir a inflamação, o principal mecanismo de desmielinização na CIDP. De forma a evitar o dano axonal permanente, o tratamento deve ser iniciado precocemente após o correto diagnóstico de CIDP [12].

Nas últimas duas décadas, alguns ensaios clínicos demostraram a eficácia da corticoterapia, plasmaferese e em particular da imunoglobulina endovenosa (IgIV) [70]. De facto, juntamente com a corticoterapia, a IgIV mantém-se com terapêutica de primeira linha, com uma eficácia entre 60-80% [71, 72]. A escolha entre ambos é frequentemente baseada na preferência do clínico, na disponibilidade e no custo dos fármacos, na disponibilidade de administração da IgIV, nas contraindicações e nos efeitos adversos a longo prazo das terapias [73].

A IgIV é uma formulação composta maioritariamente por IgG humana heterogénea e por pequenas quantidades de IgA e IgM. O mecanismo de ação proposto passa pela capacidade dos anticorpos de neutralizarem fatores imunes inerentes ao dano nervoso periférico na CIDP. É eficaz na indução da remissão a curto e a longo prazo, tendo uma resposta terapêutica precoce, com

melhoria clínica entre a 2 e 12 semanas após o início do tratamento. De forma a atingir a remissão, deve-se atingir um nível sérico mínimo de IgG. De facto, o regime terapêutico deve ser ajustado a cada doente, em termos de dose e frequência de administração, dado a variabilidade inter-individual da própria da doença. Na terapêutica de indução frequentemente usam-se esquemas de 2 gramas de IgIV por quilograma (g/Kg) de peso corporal durante 2 a 5 dias, enquanto que na terapêutica de manutenção usam-se doses mais baixas, 1g/Kg de peso corporal a cada 3 semanas. O efeito adverso mais relatado pelos doentes sob terapêutica com IgIV é a cefaleia nos dias da infusão, sendo que mal-estar geral, febre, calafrios, erupção cutânea e hipertensão arterial transitória também se encontram descritos. Apesar da sua eficácia, a IgIV cursa com a necessidade de vigilância durante a infusão. De referir que a IgIV está contraindicada em pacientes com absoluto défice de imunoglobulina A (IgA) ou história prévia de reação alérgica após exposição à imunoglobulina humana [65]. Com o desenvolvimento da imunoglobulina subcutânea (IgSC), criou-se a possibilidade de redução dos custos e dos inconvenientes associados à terapêutica de longa duração com IgIV. De facto, alguns estudos demostram a sua eficácia na manutenção da remissão, ou seja estabilidade clínica, com IgSC em alguns doentes após IgIV [66].

A corticoterapia é outra das abordagens terapêuticas de primeira linha na CIDP. A eficácia documentada, a experiência adquirida no seu manejo, a compreensão dos efeitos adversos a curto e a longo termo e os baixos custos, suportam a sua utilização. Os fármacos e a dosagem usada variam consoante o centro sendo que depende em grande parte do julgamento clínico e da acessibilidade aos fármacos, sendo os mais usados a prednisolona e a metilprednisolona. Apesar do exato mecanismo de ação destes ainda ser desconhecido, as suas propriedades anti-inflamatórias estão associadas a melhorias clínicas a curto prazo. No entanto, dado a cronicidade da doença, é necessário a instituição de terapêutica a longo prazo, a qual está a associada aos efeitos laterais conhecidos da corticoterapia de longa duração [67].

A plasmaferese é uma opção terapêutica em doentes com resposta inadequada a corticoterapia e/ou imunoglobulinas, mas dado ser uma terapêutica invasiva com importante incidência de efeitos adversos, é menos utilizada. Os efeitos adversos mais importantes consistem no risco aumentado de sépsis, hemorragias, edema pulmonar agudo, hipotensão severa, enfarte agudo do miocárdio bem como reações alérgicas com choque anafilático. Está contraindicado em doentes com trombocitopenia e/ou hipotensão. A resposta ao tratamento é de cerca de 4 semanas, sendo que a associação com imunossupressores pode permitir prolongar o período de remissão e assim reduzir a necessidade de plasmaferese [12].

Cerca de 80% dos doentes respondem ao tratamento de primeira linha, sendo que nos casos refratários pode-se recorrer a imunossupressores, nomeadamente a metotrexato,

azatioprina, micofenolato de mofetil e rituximab [68]. A evidência da eficácia dos imunossupressores é baseada em séries de doentes [74].

O transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas pode ser utilizado como último recurso no tratamento de alguns doentes com CIDP refratária a todas as terapêuticas [8, 69].

O tratamento sintomático nomeadamente da dor neuropática é importante em alguns doentes com CIDP, o uso de antiepiléticos como gabapentina e a carbamazepina e antidepressivos, nomeadamente amitriplina e/ a duloxetina, mostraram-se eficazes [70].

Todos os doentes devem ser avaliados por profissionais de medicina física e de reabilitação de forma a avaliar o impacto funcional e assim referenciar a necessidade de auxílios à deambulação, incluindo aparelhos ortopédicos como ortose tornozelo-pé, bengalas e outros dispositivos de reabilitação e estratégias de apoio A fisioterapia é muito importante na preservação da força muscular, função e mobilidade. Permite reduzir/retardar a atrofia muscular, as deformações nos tecidos tendinosos e articulações e prevenir o desenvolvimento de contraturas musculares nos membros paréticos [69].

1.7. Prognóstico

A maioria dos doentes com CIDP requer um esquema terapêutico de longa duração, muitas vezes crónico, juntamente com uma estratégia eficaz de seguimento de forma a comprovar a eficácia da terapêutica bem como para detetar possíveis complicações e/ou efeitos secundários. O objetivo da terapêutica de remissão prende-se pelo uso da menor dose necessária de corticoterapia e/ou IgIV de forma a manter a estabilidade clínica. Ao longo do curso da doença pode ser necessário aumentar quer a dose quer a frequência sendo igualmente possível períodos de estabilidade clínica após descontinuação da terapêutica, mesmo que por limitados períodos de tempo [71].

Apesar de ser uma polineuropatia desmielinizante, a CIDP pode estar associada a lesão axonal concomitantemente ao processo de desmielinização segmentar primária, a qual se correlaciona com o tempo de evolução/atividade da doença. Assim sendo é fundamental iniciar a terapêutica precocemente após o diagnóstico de CIDP de forma a evitar o dano axonal permanente e assim melhorar o prognóstico a longo termo. De facto, vários estudos apontam para uma maior importância da magnitude da lesão axonal mais do que da desmielinização em termos de prognóstico [34, 35].

O prognóstico da CIDP a longo prazo relaciona-se com a idade de apresentação, a forma clínica da doença, a resposta inicial ao tratamento assim como com o intervalo de tempo entre a manifestação inicial e o início da terapêutica. Instalação subaguda, sintomas simétricos, ausência de atrofia muscular, resposta positiva à corticoterapia e desmielinização distal nos estudos de condução nervosa, são alguns dos preditores de uma remissão completa apontados por alguns estudos [71]. Doentes jovens, com curso da doença recidivante apresentam melhor resposta ao tratamento e consequente melhor recuperação. Em estudos retrospetivos, mais de 90% dos doentes com CIDP apresentaram melhoria no seu estado clínico após terapia imunomoduladora e/ou imunossupressor; porém, a taxa de recidiva foi de aproximadamente 50%. Apenas 30% dos doentes apresentaram remissão completa sem necessidade de terapêutica posterior [1, 72].

Apesar da CIDP ser uma das poucas causas de polineuropatias potencialmente curáveis, pode apresentar-se como uma patologia incapacitante, pelo que é fulcral avaliar o impacto funcional e na qualidade de vida. A avaliação clínica é muito importante no estudo da progressão da patologia e na aferição da resposta ao tratamento por parte do doente.

A escala CDAS permite classificar em termos de atividade a doença em permite classificar em termos de atividade a doença em Curado (doença estável ≥5 anos sem tratamento); Remissão (doença estável <5 anos, sem tratamento); Doença ativa estável (doença estável ≥1 ano em tratamento); Melhoria (doença estável, entre 3 meses e 1 ano, em tratamento) e Doença ativa instável (tratamento <3 meses, curso remitente ou progressivo) [73]. De forma a avaliar a incapacidade associada podemos aplicar a *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment score* (INCAT) -score motor e sensitivo [74]; *Modified Rankin Scale* (mRS) - impacto nas tarefas do quotidiano [75, 76]; *Medical Research Council (*MRC) *Sum Score* (0- ausência de movimento, 5- força normal) de forma a avaliar a força muscular [76]; *Nine-Hole Peg Test* (9HPT) – de forma a avaliar a destreza manual e o *Timed 25- Foot Walk* (25TWT) – para avaliação da marcha [77]. O questionário SF-36 V2 é uma ferramenta de avaliação da qualidade de vida do doente enquanto o impacto funcional pode ser objetivado pela *Rasch-built Overall Disability Scale (*R-ODS), uma escala que mede o impacto nas tarefas do quotidiano [78, 79]. Apesar da importância das diversas escalas de avaliação para uma global caraterização da situação clínica do doente, a morosidade do processo e pouca experiência na sua utilização, particularmente das escalas clínicas, justifica a sua pouca utilização na prática clínica.



Objetivos

2. Objetivos

2.1. Objetivo Principal

Caracterização demográfica, clínica e laboratorial de uma coorte de doentes com CIDP seguidos num hospital terciário.

2.2. Objetivos Secundários

Explorar a relação entre as medidas clínicas incluindo incapacidade e impacto funcional e as medidas de qualidade de vida.



Metodologia

3. Desenho do estudo

3.1. Esquema do estudo

Trata-se de um estudo observacional e transversal.

3.2. Centros participantes

Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP) – Hospital Santo António.

3.3. População

Foram incluídos no estudo os doentes com o diagnóstico *CIDP* definitiva ou provável de acordo com as *guidelines* de 2010 da *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society* (EFNS/PNS) seguidos na consulta de Neurologia/Doenças Desmielinizantes do CHUP-HSA entre 2003 e 2018 (tabela III).

Tabela III Critérios eletrofisiológicos da CIDP da EFNS/PNS [66]

1) Definitivo: pelo menos um dos seguintes:
a) Prolongamento da latência distal motora ≥ 50% acima do limite superior dos valores normais em dois nervos (excluindo neuropatia mediana do punho pela síndrome do túnel cárpico), ou
b) Redução da velocidade de condução motora ≥ 30% abaixo do limite inferior dos valores normais em dois nervos, ou
c) Prolongamento da latência da onda-F ≥ 30% acima do limite superior dos valores normais em dois nervos (≥ 50% se amplitude do pico negativo distal do CMAP < 80% do limite inferior dos valores normais), ou
d) Ausência de ondas-F em dois nervos se esses nervos apresentarem amplitudes do pico negativo distal do CMAP ≥ 20% do limite inferior dos valores normais + um ou mais parâmetros de desmielinização num ou mais nervos, ou
e) Bloqueio parcial de condução motora: redução da amplitude do pico negativo proximal do CMAP ≥ 50% relativamente ao distal, se pico negativo distal do CMAP ≥ 20% do limite inferior do valor normal, em dois nervos, ou num nervo + um ou mais parâmetros desmielinização num ou mais nervos, ou
f) Dispersão temporal anormal (aumento da duração ≥ 30% entre o pico negativo proximal e distal do CMAP) em ≥ 2 nervos, ou
g) Duração do CMAP distal (intervalo entre o início do primeiro pico negativo e o retorno ao valor base do último pico negativo) aumentado num ou mais nervos (mediano ≥ 6.6 milissegundos (ms), ulnar ≥ 6.7 ms, peronial ≥ 7.6 ms, tibial ≥ 8.8 ms) + um ou mais parâmetros de desmielinização num ou mais nervos
2) Provável
a) Redução da amplitude do pico negativo proximal do CMAP ≥ 30% relativamente ao distal, excluindo o nervo tibial posterior, se pico negativo distal do CMAP ≥ 20% do limite inferior do valor normal, em dois nervos, ou num nervo + um ou mais parâmetros de desmielinização num ou mais nervos

3) Possível

a) Como em 1) mas apenas num nervo

Nota: *para aplicar estes critérios, os nervos mediano, ulnar (estimulado abaixo do cotovelo), peroneal (estimulado abaixo da cabeça do peróneo) e tibiais são testados num lado. Se os critérios não forem cumpridos, os mesmos nervos são testados no lado contralateral, e/ou os nervos ulnar e mediano são estimulados bilateralmente na axila e no ponto de Erb. Bloqueio da condução motora não é considerado no nervo ulnar sobre o cotovelo e redução da amplitude no mínimo 50% entre o ponto de Erb e o punho é requerida para provável bloqueio da condução. Deve manter-se a temperatura no mínimo a 33ºC na palma e 30ºC no maléolo externo.*

3.3.1. Critérios de Inclusão:

- ✓ CIDP definitiva ou provável seguida em consulta de Doenças Desmielinizantes do CHUP entre 2013 e 2018.
- ✓ Idade >18 e ≤ 90.

3.3.2. Critérios de Exclusão:

- ✓ CIDP atípica focal ou sensitiva pura.
- ✓ Outras causas de polineuropatia:
  - o Neuropatias hereditárias.
  - o Neuropatias secundárias a infeções ou doenças sistémicas como: Borrelia, difteria, mieloma, radiculoplexopatia lombossagrada, linfoma e amiloidose.
  - o Neuropatia motora multifocal.
  - o Neuropatia secundária a fármacos, tóxicos, quimioterapia.

3.3.3. Critérios de descontinuação

A desistência da participação no estudo em qualquer momento do seu curso, por parte do doente e/ou do seu representante legal.

3.4. Procedimentos

3.4.1. Revisão dos processos e elegibilidade

- ✓ Revisão dos processos clínicos dos doentes com diagnóstico de CIDP ou polineuropatia desmielinizante seguidos na consulta de Neurologia/Doenças Desmielinizantes do CHUP-HSA. Foram selecionados para o estudo os doentes que cumpriam critérios de inclusão e que não apresentaram critérios de exclusão.

- ✓ Os doentes selecionados que mantinham consulta de seguimento no CHUP foram convidados a participar no estudo, tendo-lhes sido fornecida informação escrita e oral.

3.4.2. Procedimentos do estudo

Numa consulta de rotina de Neurologia ou dia de tratamento em hospital de dia, o Neurologista Assistente do doente convidou o doente a participar no estudo. Após recolhido o consentimento informado foram recolhidas as seguintes informações:

I. Pela revisão do processo:

i. Caracterização demográfica: género, idade, etnia e naturalidade.
ii. Elementos clínicos: idade de diagnóstico, clínica de instalação, tipo de *CIDP*, história familiar de *CIDP*, história de remissão espontânea, instalação simétrica, instalação multifocal, sintomas sensitivos, período de tempo entre 1º surto e início de esquema terapêutico; terapêutica imunomoduladora/imunossupressora (fármacos, intervalo de tempo entre instalação e iniciação de esquema terapêutico, alterações terapêuticas e eficácia) e fisioterapia.
iii. Estudos neurofisiológicos; características da EMG aquando do diagnóstico visando avaliar o tempo de latência motora, a velocidade de condução nervosa motora e dispersão temporal, a duração do potencial de ação muscular composto distal bem como a onda F.
iv. Dados laboratoriais, incluindo análise do líquor nomeadamente valor de proteínas, número e tipo de células e dados da biópsia de nervo, nomeadamente relatório (quando disponível).

II. Em consulta de seguimento:

Foi realizado o exame neurológico e aplicação das diferentes escalas de avaliação neurológica, funcionais e qualidade de vida, nas respetivas traduções para português, com registo e posterior análise dos resultados [73, 78, 80].

Os instrumentos a ser aplicados incluem:

i. Atividade de doença:

- Classificação CDAS.

ii. Impacto funcional:

- *Rasch-built Overall Disability Scale (*R-ODS) - impacto nas tarefas do quotidiano.

iii. Incapacidade:

- *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment score* (INCAT) -*score* motor e sensitivo.
- *Modified Rankin Scale* (mRS).
- *Medical Research Council* (MRC) *Sum Score* - MRC (0- ausência de movimento, 5- força normal) de forma a avaliar a força muscular.

iv. Qualidade de vida

- *SF 36 V2*. Para avaliação do mesmo, foi utilizado o sistema de codificação proposto pela *RAND Corporation*, dividindo o questionário em oito dimensões: Função física, Desempenhos físico e emocional, Dor física, Saúde em geral, Vitalidade, Função social e Saúde mental [81].

3.5. Análise estatística

Para a análise do objetivo principal foi feita uma descrição das características demográficas, clínicas e laboratoriais dos doentes com diagnóstico de CIDP seguidos na consulta de Neurologia/Doenças Desmielinizantes do CHUP-HSA. Para as variáveis de natureza contínua estão apresentadas a média, desvio padrão (DP), valor mediano, valor máximo e valor mínimo, recorrendo aos testes de t de *Student* e Mann-Whitney. Para as variáveis do tipo categórico estão apresentadas as frequências absolutas e relativas (percentagem), usando os testes de Fisher e Qui-Quadrado, conforme o apropriado.

A análise estatística dos resultados foi realizada através do *software* estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*, versão 24). O valor de *p* obtido foi considerado estatisticamente significativo quando inferior a 0,05.

3.6. Considerações éticas e regulamentares

A confidencialidade dos dados pessoais foi assegurada e a recolha de informação foi randomizada, sendo atribuído um código a cada doente inserido pelo médico, e a base de estudos respeitou as normas de confidencialidade.

Ficou também salvaguardado que não será possível a associação do código atribuído aos identificadores do doente.

O estudo foi submetido à Comissão de Ética do CHUP e recebeu aprovação.

O presente estudo foi conduzido de acordo com as normas e leis em vigor, incluindo as Recomendações de Boas Prática Clínicas e os princípios éticos, que têm as suas origens na Declaração de Helsínquia.



Resultados

4. Resultados

4.1. Características clínico-demográficas

A população em estudo incluiu 26 doentes seguidos na consulta de Neurologia/Doenças Desmielinizantes do CHUP-HSA com diagnóstico de CIDP possível ou definitiva entre 2013 e 2018, sendo 16 indivíduos (61,5%) do sexo masculino e dez (38,5%) do sexo feminino (gráfico 1).

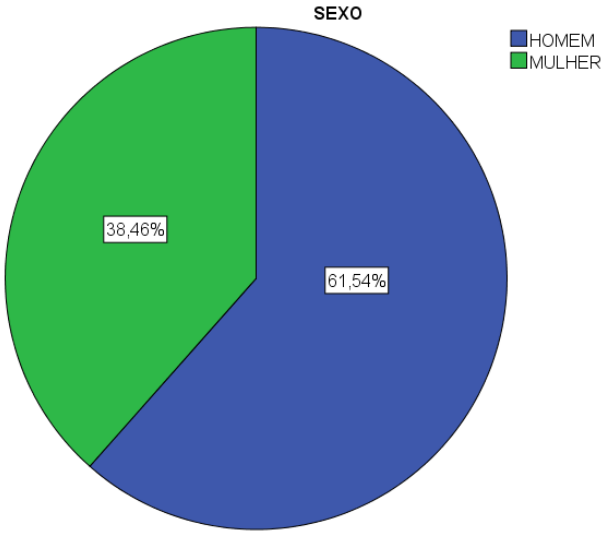
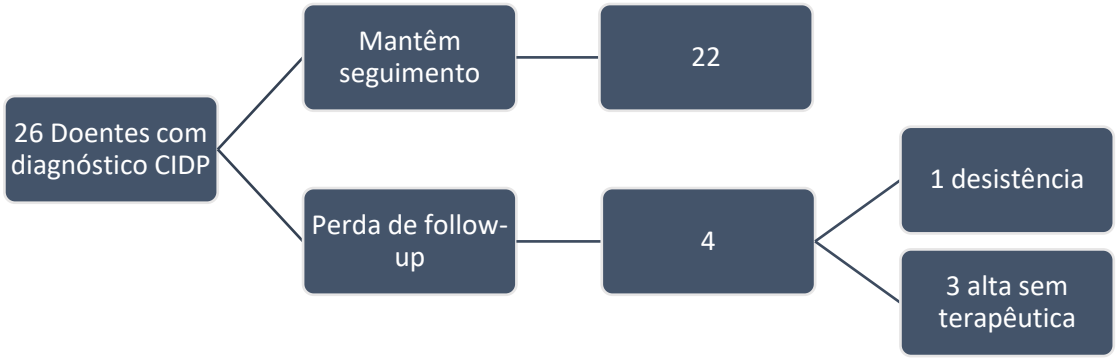


Gráfico 1 Distribuição por sexo da população inicial

Com base na revisão dos processos clínicos eletrónicos dos 26 doentes, apenas 22 continuavam à data deste estudo a frequentar a consulta de Neurologia/Doenças Desmielinizantes do CHUP-HSA. Dos quatro doentes sem seguimento atual, três tiveram alta dado encontrarem-se em remissão sem terapêutica e uma doente desistiu de frequentar a consulta (esquema 1).



Esquema 1 Amostra em estudo

Para a análise das características clínicas e laboratoriais, foram considerados o total de 26 doentes. A idade média dos doentes foi de 62,81 ± 12,65 anos, variando entre 42 anos e 87 anos. A idade média foi maior nos doentes do sexo masculino, 63,75 ± 12, 84 anos contra 61,40 ± 12,96 anos no sexo feminino, no entanto a diferença não é estatisticamente significativa (*p>0,05*). A idade média de diagnóstico foi 50,58 ± 15,51 anos, variando entre 26 anos e 81 anos. A idade média de diagnóstico foi superior no sexo masculino, 53,44 ± 14,22 anos comparativamente a 46,00 ± 17,13 anos no sexo feminino, não se tendo verificado, contudo, diferenças estatisticamente significativas (*p*>0,05). A duração média de doença foi de 12,27± 8,03 anos, oscilando entre 1 ano e 33 anos (tabela IV).

Tabela IV Características clínico-demográficas dos 26 doentes com CIDP

	(Média ± DP)	**Mediana (mínimo-máximo)**
Idade atual, anos	62,81 ± 12,65	62 (42-87)
Idade ao diagnóstico, anos	50,58 ± 15,51	51 (26-81)
Duração de doença, anos	12,27 ± 8,03	11 (1-33)
Intervalo entre primeiros sintomas e diagnóstico, meses	13,52 ± 17,51	6 (2-80)

O período de tempo médio entre os primeiros sintomas e o diagnóstico foi de 14 meses, oscilando entre 2 meses a 80 meses.

Dos 26 indivíduos inicialmente incluídos no estudo, 24 (92,3%) apresentavam evolução surto-remissão, verificando-se apenas em 2 indivíduos (7,7%) progressiva. Relativamente à instalação dos sintomas, 16 (61,5%) apresentaram instalação simétrica dos sintomas e 10 (38,5%) tiveram uma instalação assimétrica. Todos os doentes apresentavam sintomas sensitivos, dos quais 20 indivíduos apresentavam de forma simétrica e 6 de forma assimétrica. Apenas um doente apresentava atingimento dos nervos cranianos, com predomínio dos nervos da oculomotricidade externa (tabela V).

Tabela V Evolução e modo de instalação do quadro

Evolução por surtos e remissão	Frequência absoluta (%)
Sim	24 (92,3)
Não	2 (7,7)
Instalação simétrica	
Sim	16 (61,5)
Não	10 (38,5)
Sintomas sensitivos	
Assimétricos	6 (23,1)
Simétricos	20 (76,9)
Envolvimento dos pares cranianos	
Sim	1 (3,85)
Não	25 (96,15)
Fraqueza	
Não	3 (11,5)
Sim	23 (88,5)
Distal	16
Proximal+Distal	7
Ausência/diminuição de reflexos	
Não	2 (7,69)
Sim	24 (92,31)
Parcial	17
Total	7

A maioria dos doentes (18/26) apresentava uma comorbilidade, sendo o grupo das paraproteinémias a mais frequente (9/18) seguida de Diabetes Mellitus (4/18) (gráfico 2). Entre as paraproteinémias, a gamapatia monoclonal IgM de significado indeterminado foi a mais comum (gráfico 3). Um doente apresentou duas comorbilidades, nomeadamente esclerose múltipla (EM) e hipotiroidismo. Em 11 doentes a CIDP precedeu ao aparecimento das restantes comorbilidades, sendo que apenas sete doentes já apresentavam alguma comorbilidade antes do diagnóstico de CIDP. Em relação aos doentes com EM concomitante, de referir que dois dos três doentes já apresentavam o diagnostico de EM aquando o diagnóstico de CIDP.

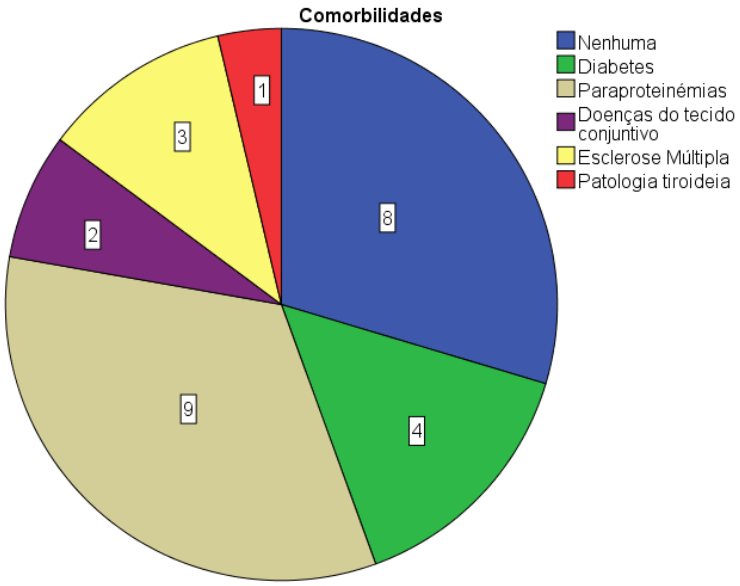


Gráfico 2 Doentes com CIDP e outras patologias - comorbilidades (número absoluto)

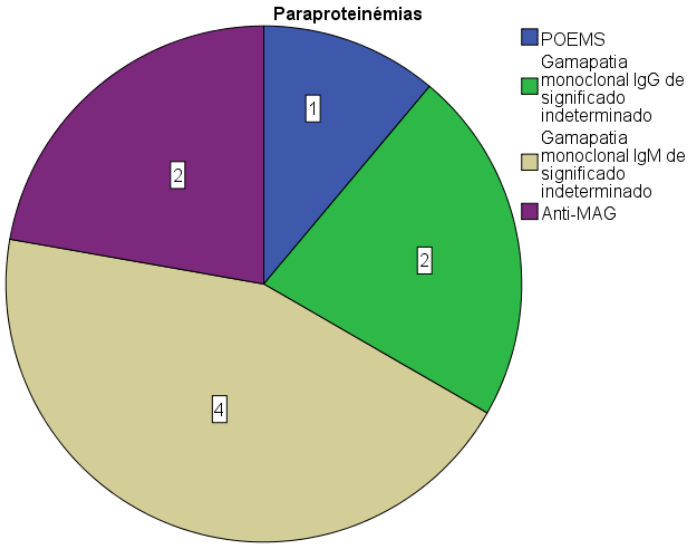


Gráfico 3 Doentes com CIDP associado a paraproteinémias (número absoluto)

Quando analisámos o grupo de doentes com e sem comorbilidades não encontramos diferenças estatisticamente significativas de acordo com sexo, idade atual e idade à data de diagnóstico. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na duração de doença (Tabela VI).

Tabela VI Características clínicas dos doentes CIDP com e sem comorbilidades

	Doentes com comorbilidades	Doentes sem comorbilidades	p
Sexo (M:F), número	(13:5)	(3:5)	0,093
Idade atual, média + DP	62,83 ± 11,74	62,88 ± 15,46	0,994
Idade ao diagnóstico, anos, média + DP	52,83 ± 14,35	45,50 ± 17,79	0,275
Intervalo entre primeiros sintomas e diagnóstico, meses, média + DP	14,12 ± 18,92	12,25 ± 15,17	0,809
Duração de doença, anos, média + DP	10 ± 7,96	17,38 ± 5,78	0,027

4.2. Caracterização laboratorial

4.2.1. Estudos neurofisiológicos

À data de diagnóstico, a globalidade dos doentes fez estudos neurofisiológicos no Serviço de Neurofisiologia do CHUP. Da revisão dos estudos realizado por um Neurofisiologista permitiu confirmar que dos 26 doentes, 25 doentes (90%) cumpriram os critérios eletromiográficos de CIDP definitivos e um 1 cumpria apenas critérios para CIDP provável.

4.2.2. Estudo do líquor

Foram analisados os resultados dos estudos de líquor ao diagnóstico da totalidade dos doentes. De referir que na maioria (22 doentes) dos doentes existia uma dissociação albumino-citológica, apresentavam aumento da concentração de proteínas no LCR (valor superior a 45 mg/dl), 24 doentes apresentaram um número de células abaixo de 10 μl, apena um doente apresentava um valor superior a 10 células/μl e num doente este valor não foi encontrado.

4.3. Avaliação do tratamento

4.3.1. Tratamento farmacológico

A avaliação da terapêutica farmacológica incluiu a análise da terapêutica atual e respetiva duração em meses, bem como antigos esquemas e respetiva duração em meses. Dos 26 doentes, 9 (34,6%) encontravam-se sem terapêutica na última avaliação, dos quais três tiveram alta em remissão, um deixou de ter seguimento e cinco doentes mantêm-se em seguimento na consulta encontrando-se sem tratamento específico; um doente encontra-se apenas sob corticoterapia (CCT) oral; um sob corticoterapia endovenosa (EV); oito sob IgIV (30,8%); um sob terapêutica imunossupressora, nomeadamente metotrexato; quatro sob combinação corticoide oral e IgIV (15,4%); um doente sob interferão e um doente sob terapêutica combinada composta por metotrexato (MTX), IgIV e corticoterapia oral. Relativamente aos doentes com EM concomitante, incluídos no estudo, um encontra-se sob Interferão, um doente sob pulsos de metilprednisolona e um doente sob terapêutica combinada com corticoide oral, IgIv e metotrexato (gráfico 4).

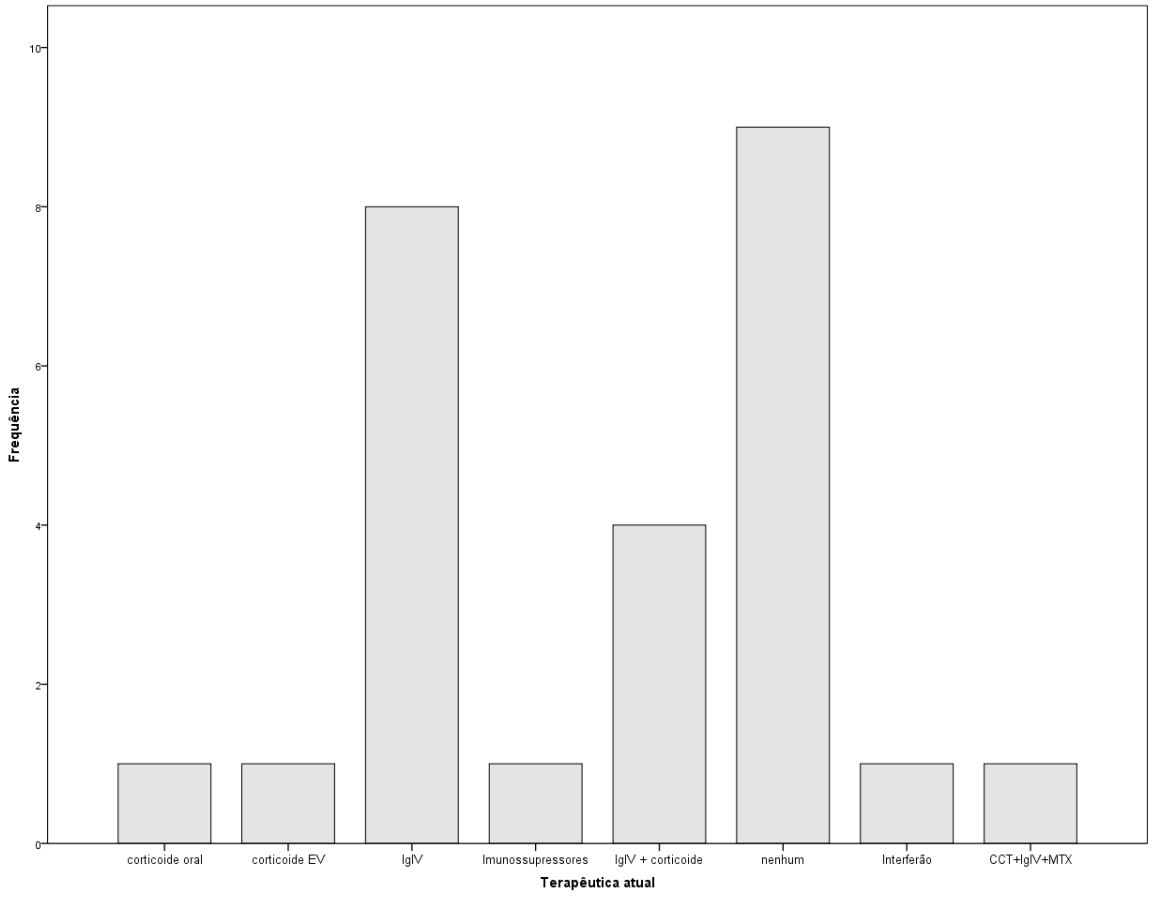


Gráfico 4 Terapêutica atual

Foi possível aceder aos dados relativos ao primeiro esquema terapêutico de 21 doentes, verificando-se que a maioria, 10 doentes (47,6%), iniciou com IgIV (gráfico 5). De referir que uma doente com esclerose múltipla concomitante fez como primeiro esquema terapêutico interferão, o qual se assumiu ter efeito positivo em ambas as patologias.

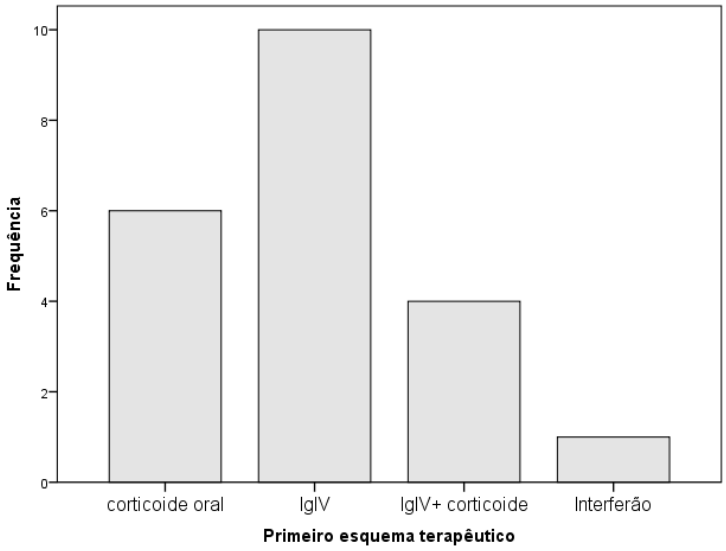


Gráfico 5 Esquema terapêutico inicial

Quando analisámos os fármacos usados ao longo da evolução da doença, verificámos que 3 doentes fizeram corticoterapia EV, 20 doentes fizeram corticoterapia oral, 25 doentes IGIV, 7 doentes metotrexato, 1 doente fez rituximab e 2 doentes fizeram interferão beta 1 a (ambos apresentavam CIDP e esclerose múltipla concomitante).

4.3.2. Tratamento não farmacológico

Todos os doentes realizaram tratamento fisiátrico nos primeiros anos de doença, no entanto apenas 11 indivíduos (42,31%) frequentavam tratamento fisiátrico à data da última consulta de Neurologia/Doenças Desmielinizantes.

4.4. Escalas de avaliação

Durante o período de recrutamento do estudo, de 1 de outubro de 2018 a 24 de abril de 2019, quinze doentes em seguimento atual na consulta de Neurologia/Doenças Desmielinizantes

foram convidados pelo Neurologista Assistente a serem submetido a escalas de avaliação de Atividade de doença (Escala CDAS), de incapacidade (INCAT, mRS, MRC), Impacto funcional (R-ODS) e de qualidade de vida (SF 36V2). Nos restantes doentes não foi possível recolher esta informação por motivos diversos como descrito no esquema 2.



Esquema 2 Doentes submetidos às escalas de avaliação

As características clinico-demográficas dos 15 doentes submetidos às escalas de avaliação encontram-se resumidas nas tabelas VII e VIII. Tal como na população inicial não existiam diferenças estatisticamente significativas entre doentes do sexo feminino e masculino relativamente.

Tabela VII Características clínico-demográficas da população submetida às escalas (1)

	(Média + DP)	Mediana (mínimo-máximo)
Idade atual, anos	61,80 ± 12,83	65 (42- 85)
Idade ao diagnóstico, anos	49,80 ± 14,28	50 (26-81)
Duração de doença, anos	12 ± 8,26	12 (1-24)
Intervalo entre primeiros sintomas e diagnóstico, meses	13 ± 12,50	8 (4-48)

Tabela VIII Características clinico-demográficas da população submetida às escalas (2)

Evolução por surtos e remissão	**Frequência absoluta (%)**
Sim	14 (93,3)
Não	1 (7,7)
Instalação simétrica	
Sim	7 (46,7)
Não	8 (53,3)
Sintomas sensitivos	
Assimétricos	2 (13,3)
Simétricos	13 (86,7)
Envolvimento dos pares cranianos	
Sim	1 (6,67)
Não	14 (93,33)
Fraqueza	
Não	2 (13,3)
Sim	13 (86,7)
Distal	11
Proximal+Distal	2
Ausência/diminuição de reflexos	
Não	2 (13,3)
Sim	13 (86,7)
Parcial	11
Total	2

Dos 15 doentes, dez apresentavam comorbilidades sendo que as paraproteinémias foi o conjunto de comorbilidades mais detetado neste grupo de doentes (gráfico 6).

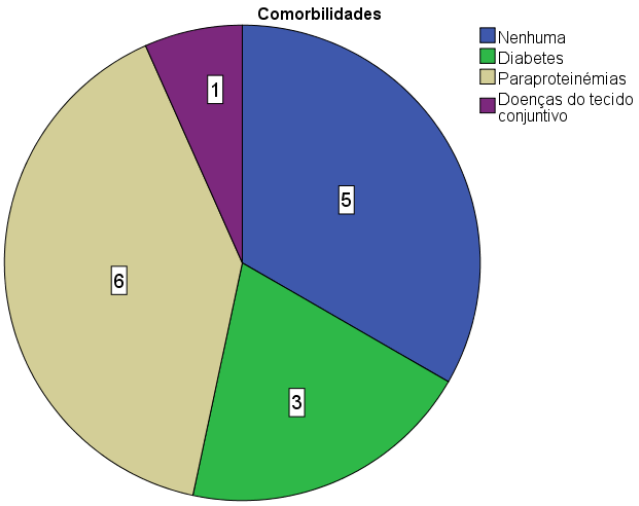


Gráfico 6 Comorbilidades do grupo de doentes

Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de doentes com comorbilidades e sem comorbilidades, excetuando para a duração de doença, a qual foi estatisticamente inferior no grupo de doentes com comorbilidades (tabela IX).

Tabela IX Características clínico-demográficas da população submetida às escalas de avaliação vs comorbilidades

	Doentes com comorbilidades	**Doentes sem comorbilidades**	**P**
Sexo (M:F), número	(7:3)	(2:3)	
Idade atual, média + DP	61,00 ± 13,4	63,40 ± 13,30	0,746
Idade ao diagnóstico, anos, média + DP	53,10 ± 14,71	42,50 ± 12,05	0,217
Intervalo entre primeiros sintomas e diagnóstico, meses, média + DP	11,1 ± 9,15	16,80 ± 18,20	0,425
Duração de doença, anos, média + DP	7,90 ± 6,66	20,20 ± 3,63	0,002

Relativamente à terapêutica atual, verificamos que dos 15 doentes avaliados, sete encontravam-se a realizar IgIV, três doentes IgIV e corticoterapia oral, um doente sob metotrexato (imunossupressor) e quatro atualmente sem terapêutica (tabela X).

Tabela X Terapêutica atual deste grupo de doentes

Terapêutica atual	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
IgIV	7	46,7
IgIV + CCT	3	20
Imunosupressores	1	6,7
Nenhum	4	26,7
Total	15	100

4.4.1. Avaliação de Atividade de doença (Escala CDAS)

A atividade da doença foi avaliada através da escala CDAS. A escala CDAS permite classificar em termos de atividade da doença em Curado (≥5 anos sem tratamento); Remissão (<5 ano, sem tratamento); Doença ativa estável (≥1 ano em tratamento); Melhoria (entre 3 meses e 1 ano, em tratamento) e Doença ativa instável (exame anormal com curso remitente ou progressivo). 11 doentes (77,33%) foram enquadrados na categoria Doença ativa estável (≥1 ano em tratamento, em tratamento, sendo que 2 doentes (13,3%) encontravam-se em remissão: <5 anos, sem tratamento, exame anormal. De referir que, apesar de nenhum dos doentes avaliados pode ser enquadrado na categoria curado, 3 doentes tiveram alta da consulta há mais de 5 anos sem terapêutica prescrita (tabela XI).

Tabela XI CDAS: atividade de doença

Categoria	Número absoluto (percentagem)
Remissão: <5 anos, sem tratamento, exame anormal, estável/melhoria	2 (13,33)
Doença ativa estável (≥1 ano em tratamento, exame anormal, estável/melhoria)	11 (77,33)
Doença ativa instável: exame anormal com curso remitente ou progressivo	
Sem tratamento	1 (6,67)
Em tratamento	1 (6,67)

4.4.2. Avaliação de incapacidade (MRC, INCAT, R-ODS, mRS)

Relativamente à avaliação motora, foi aplicada a escala MRC, que avalia a força muscular em seis grupos musculares (0- ausência de movimento, 5- força normal) dos membros superiores e inferiores de ambos os lados, variando entre 0 e 60 pontos (força máxima em todos os grupos musculares). O impacto funcional foi aferido através do *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment score* (INCAT): impacto funcional, escala que avalia a incapacidade global através da soma da incapacidade avaliada no membro superior com a do membro inferior, sendo zero (0) correspondente a total ausência de incapacidade e dez (10) máxima incapacidade global. A *Rasch-built Overall Disability Scale* (R-ODS), é um questionário que avalia o impacto funcional através do grau de interferência em 24 tarefas do quotidiano (0=incapaz; 1=capaz mas com dificuldade; 2= capaz sem dificuldade), oscilando entre 0 e 48 pontos.

O *score* médio na escala MRC foi de 52,33 ± 6,8 pontos enquanto que impacto funcional global médio, avaliado pelo *score* INCAT, foi de 2,87 ± 2,03 pontos, sendo que um doente não apresentava qualquer incapacidade (INCAT=0). De referir que os resultados obtidos foram piores nos membros inferiores comparativamente aos membros superiores (1,50 ± 0,58 pontos versus 2,75 ± 1,5 pontos, respetivamente) (tabela XII). Os indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino apresentaram resultados semelhantes na escala MRC (53,55 ± 7,63 versus 50,50 ± 5,43, respetivamente). Os doentes a realizar de momento tratamento fisiátrico apresentaram piores resultados nas escalas MRC e INCAT, no entanto as diferenças encontradas não foram estatisticamente significativas.

O impacto sensitivo foi avaliado pelo *score* INCAT, com avaliação da sensibilidade vibratória e álgica, nos membros superiores e inferiores respetivamente (mínimo=0 e máximo=16). O *score* INCAT médio foi 8,4±4,50, sendo de referir que um doente não apresentava nenhum impacto sensitivo (*score*=16). Os doentes do sexo masculino apresentaram *score*s médios no INCAT mais baixos que as doentes do sexo feminino (7,73 ± 5,05 vs 10,00 ± 3,29), mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Na avaliação sensitiva vibratória, 33,33% (n=5) dos doentes avaliados apresentaram sensibilidade normal no dedo indicador. Relativamente ao membro inferior região distal (hálux) todos os doentes apresentavam alterações, exceto um doente sendo que em oito (53.3%) havia alteração da sensibilidade vibratória até à virilha. Relativamente à sensibilidade álgica, 6 doentes (40%) apresentaram resultados normais no dedo indicador sendo que dois apresentavam resultados normais também no hálux.

A pontuação média no questionário R-ODS foi de 33,67 ± 9,51, sendo que dois doentes eram capazes de realizar as 24 tarefas sem dificuldade. Apesar dos indivíduos do sexo masculino

apresentarem pontuações mais elevadas do que o sexo feminino, esta diferença não é estatisticamente significativa (*p*=0,145).

Tabela XII Escalas de avaliação

Escala	*Score* Médio ± desvio padrão
MRC	52,33 ± 6,80
INCAT	
Incapacidade MS	2,75 ± 1,51
Incapacidade MI	1,50 ± 0,58
Incapacidade global	2,87 ± 2,03
INCAT sensitivo	8,4 ± 4,50
R-ODS	33,67 ± 9,51

O impacto nas tarefas do quotidiano foi avaliado através da *Modified Rankin Scale* (mRS) (0= sem sintomas, 1= nenhuma deficiência significativa; 2= leve deficiência; 3=deficiência moderada; 4=deficiência moderadamente grave; 5= deficiência grave; 6= óbito). Dos 15 doentes avaliados, 9 (60%) apresentavam nenhuma ou leve deficiência (Rankin 0 ou 1), ou seja, completamente independentes para as atividades de vida diária (tabela XIII).

Tabela XIII Escala de Rankin

Grau	Descrição	Número absoluto (frequência relativa %)
1	Nenhuma deficiência significativa	2 (13,33)
2	Leve deficiência	7 (46,67)
3	Deficiência moderada	4 (26,67)
4	Deficiência moderadamente grave	2 (13,33)

Os doentes com *score*s superiores de incapacidade sensitiva avaliada pela escala INCAT apresentaram um maior grau de impacto nas tarefas do quotidiano aferido através da escala Rankin, havendo assim uma correlação estatisticamente significativa entre as medidas de incapacidade e funcionais (*p*=0,027).

Apesar de não ser estatisticamente significativo (*p*>0,05), verificou-se que uma maior duração de doença parece estar associada a uma menor pontuação nas escalas de MRC, R-ODS e resultados piores nas escalas de avaliação sensitiva e de impacto INCAT.

4.4.3. Avaliação da qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada através do questionário *SF 36 V2*. Para avaliação do mesmo, foi utilizado o sistema de codificação proposto pela *RAND Corporation*, dividindo o questionário em oito dimensões: Função física, Desempenhos físico e emocional, Dor física, Saúde em geral, Vitalidade, Função social e Saúde mental, oscilando entre 0 (mínimo) e 100 (máximo). Os resultados obtidos encontram-se descritos em pormenor na tabela XIV. Apesar de não ser estatisticamente significativo ($p>0,05$), verificou-se que uma maior duração de doença parece estar associada a uma menor pontuação nas escalas de MRC e SF-36 V2.

Tabela XIV Resultados do SF-36 V2

SF-36 V2	**Pontuação (*Score* Médio ± desvio padrão)**
Função física	38,07 ± 24,73
Desempenho físico	35,42 ± 35,17
Desempenhos emocional	51,11 ± 31,63
Dor física	40,83 ± 20,16
Saúde em geral	55 ± 19,36
Vitalidade	56,57 ± 22,09
Função social	53, 5 ± 22,95
Saúde mental	39,67 ± 19,50
SF-36 V2 total	42,57 ± 15,82

Um menor atingimento da força muscular, traduzida por *score*s na escala MRC superiores, estão estatisticamente relacionados com resultados melhores no inquérito de qualidade de vida SF-36 V2 (p=0,028). Os doentes com superior impacto sensitivo apresentaram resultados piores no SF-36 V2, no entanto, a correlação não é estatisticamente significativa (p=0,322). Por sua vez, os doentes com maior impacto funcional global avaliado pela escala INCAT, apresentaram resultados piores no SF-36 V2, correlação estatisticamente significativa (p=0,048). Os doentes que, das 24 tarefas avaliadas pela escala R-ODS apresentavam um maior número de atividades realizadas sem dificuldade, apresentaram resultados melhores no inquérito de qualidade de vida SF-36 V2, correlação estatisticamente significativa (p=0,038).

Apesar do grupo de doentes com morbilidades apresentarem piores resultados no SF-36 V2, MRC e INCAT, estas diferenças não são estatisticamente significativas (tabela XV).

Tabela XV Escalas de avaliação *versus* Comorbilidades

	Pontuação (*Score* Médio ± desvio padrão)		
	Sem comorbilidades (n=5)	**Com comorbilidades (n=10)**	*P*
SF-36 V2	48,99 ± 18,02	36.29 ± 13,54	0,210
MRC	51 ± 5,80	53,2 ± 7,60	0,555
INCAT			
Sensitivo	10 ± 4,69	7,33 ± 4,30	0,277
Funcional	3,67 ± 2,25	2,33 ± 1,80	0,225
RODS	31,83 ± 8,75	34,89 ± 10,31	0,581

Por último, quando comparamos os resultados das escalas de avaliação com a terapêutica atual, verificámos que os doentes a fazer IgIV, quer em monoterapia quer em combinação com corticoide oral, apresentam melhores resultados (tabela XVI) De facto, os doentes atualmente sem regime terapêutico (n=4) apresentam os piores resultados nas escalas, sendo de destacar uma pontuação média no questionário SF-36 de apenas 26,85 ±12,70.

Tabela XVI Terapêutica atual *versus* Escalas de avaliação

Terapêutica atual (número de doentes)	**Pontuação (Score Médio ± desvio padrão)**				
	INCAT funcional	**INCAT sensitivo**	**R-ODS**	**MRC**	**SF-36 V2**
IgIV (n=7)	2,71 ± 1,98	8 ± 4,54	35,71 ± 9,41	52,43 ± 5,38	50,46 ± 14,83
IgIV+ CCT (n=3)	1,33 ± 1,53	5,33 ± 4,16	37,67 ± 4,04	59,33 ± 1,15	49,03 ± 2,79
Imunossupressores (n=1)	6	14	26	47	30,93
Nenhum (n=4)	3,50 ± 1,92	10 ± 4,24	29 ± 12,70	48,25 ± 8,73	26,85 ± 12,70
Total (n=15)	2,87 ± 2,03	8,40 ± 4,50	33,67 ± 9,51	52,33 ± 6,80	42,57 ± 15,82

Ao longo do curso da doença, dos 15 doentes submetidos às escalas de avaliação, quatro doentes já foram sujeitos a terapia imunossupressora, nomeadamente metotrexato, sendo que um se encontra atualmente com metotrexato. Os doentes que realizaram terapêutica imunossupressora (metotrexato) apresentaram resultados melhores do que o outro grupo, doentes que não realizaram terapêutica imunossupressora, nas escalas de qualidade de vida (SF-36 V2), R-ODS e MRC, não tendo sido, no entanto, encontrado uma diferença estatisticamente significativa (tabela XVII).

Tabela XVII Uso de imunossupressores *versus* Escalas de avaliação

Uso de imunossupressores (número de doentes)	**Pontuação (*Score* Médio ± desvio padrão)**				
	INCAT funcional	**INCAT sensitivo**	**R-ODS**	**MRC**	**SF-36 V2**
Sim (n=4)	2,25 ± 2,63	10 ± 5,66	34,25 ± 6,85	53,75 ± 7,21	47,45 ± 12,94
Não (n=11)	3,09 ± 1,87	7,81 ± 4,17	33,45 ± 10,61	51,81 ± 7,21	40,79 ± 16,95
P	0,499	0,427	0,892	0,644	0,492



Discussão

5. Discussão

A coorte de doentes com CIDP estudada apresenta características clínico-demográfica semelhantes ao que se encontra descrito na literatura [37, 82]. O pequeno número de doentes da amostra (26 doentes) justifica-se pelo facto da CIDP ser uma doença rara tendo uma prevalência estimada de 1-8.9/100,000 habitantes no mundo e de terem sido apenas incluídos os doentes seguidos na consulta de Neurologia/Doenças Desmielinizantes do CHUP [3].

O atraso do diagnóstico nos doentes com CIDP é comum, contribuindo para isso a variabilidade de apresentações clínicas, a ausência de marcadores clínicos ou laboratoriais de diagnóstico e o uso de diferentes critérios eletrofisiológicos no diagnóstico. Na amostra de doentes em estudo, o período de tempo entre o aparecimento dos primeiros sintomas e diagnóstico de CIDP foi muito variável, oscilando entre 2 e 80 meses, o que pode refletir um atraso no diagnóstico em alguns doentes, estando de acordo com outras séries de outros estudos [82, 83].

A maioria dos doentes analisados apresentava comorbilidades (70%) como descrito na literatura, sendo a Gamapatia monoclonal IgM de significado indeterminado a mais frequente [84]. A média de idade ao diagnóstico dos doentes que tinham comorbilidades foi superior à dos doentes sem comorbilidades (52,83±14,35 anos *versus* 45,50±17,79 anos), no entanto esta diferença não é estatisticamente significativa (p=0,275), e a média de duração da doença foi estatisticamente maior no grupo de doentes sem comorbilidades (17,38+ 5,78 *versus* 10+7,96, p=0.027). Uma vez que a média de idade atual dos doentes é semelhante nos dois grupos, as diferenças estatisticamente significativas na duração média de doença parecem ser explicadas pela menor idade de início neste grupo. A presença de comorbilidades não está associada a diferenças relativamente à distribuição por sexo e fenótipo clínico, o que está de acordo com a literatura [82, 85].

No grupo de doentes com comorbilidades, três doentes apresentavam EM concomitante, sendo que dois dos três doentes já apresentavam o diagnóstico de EM aquando do diagnóstico de CIDP. Ambas as doenças partilham alguns mecanismos fisiopatológicos, sendo que em ambas a falência dos mecanismos de imuno-tolerância associa-se com a autoimunidade celular e humoral contra o complexo de mielina da bainha e axónios [86]. Esta partilha patofisiológica explica que tratamentos usados para a EM tenham demonstrado alguma eficácia em doentes com CIDP, como no caso do Interferão beta 1 a, e inversamente exista alguma evidência de eficácia no tratamento de doentes EM. Em doentes com ambas as doenças, a utilização de uma destas terapêuticas pode permitir o controlo de ambas as doenças [87, 88]. As polineuropatias nos doentes com EM contribuem para a incapacidade neurológica, sendo que o diagnóstico destas é um desafio e provavelmente são sub-diagnosticadas [86].

No subgrupo de doentes submetidos às escalas de avaliação (n=15), os resultados encontrados demonstram que os doentes com maior duração de doença apresentam uma menor pontuação nas escalas de MRC e SF-36 V2, apesar de não ser estatisticamente significativo (p>0,05). Por outro lado, a análise do questionário R-ODS e INCAT sugerem uma correlação entre uma maior duração de doença e um maior grau de impacto nas tarefas do quotidiano e incapacidade física, apesar de não se verificar significância estatística.

Constatou-se que o grau de incapacidade do membro inferior se correlaciona, de forma estatisticamente significativa, à incapacidade dos membros superiores (p=0,015). Por outro lado, verificou-se que a média aritmética dos valores de incapacidade do membro superior avaliados pela escala INCAT é superior à do membro inferior (1,53 *versus* 1,33, respetivamente), apesar desta diferença não ser estatisticamente significativa (p=0,648). Embora se verifique um atingimento motor e sensitivo dos quatro membros, este resultado parece sugerir um maior comprometimento da capacidade funcional do membro superior comparativamente ao membro inferior.

Tal como esperado, a terapêutica mais usada globalmente no grupo em estudo foi a IgIV. Apesar dos corticoides terem eficácia semelhante à administração de IgIV, estes são preteridos dado os efeitos adversos a longo prazo, estando reservados para esquemas de menor duração, geralmente em combinação com IgIV. Os doentes cujo esquema terapêutico atual inclui pelo menos IgIV apresentam pontuações no SF-36 V2 estatisticamente superiores (p=0,021). Os doentes sob IgIV têm também um menor grau de incapacidade, avaliado pelas escalas INCAT e pela R-ODS, não sendo, contudo, esta diferença estatisticamente significativa (p>0,05).

As correlações positivas entre a escala INCAT e escala Rankin (p=0,027), a escala MRC e o no SF-36 (p=0,028), e SF-36 V2 e o R-ODS (p=0,038) , confirmam que o controlo da doença, no seus componentes motores e sensitivos, se traduz numa melhoria funcional e de qualidade de vida. Ao longo do curso da doença, nos 15 doentes submetidos às escalas de avaliação não foi encontrada nenhuma relação estatisticamente significativa entre escalas de qualidade de vida (SF-36 V2), R-ODS e MRC e tipo ou número de terapêuticas realizadas ao longo dos anos.

Na população analisada, os doentes a realizar de momento tratamento fisiátrico apresentam *score*s de incapacidade (MRC, INCAT) superiores, possivelmente associada a uma doença mais severa.

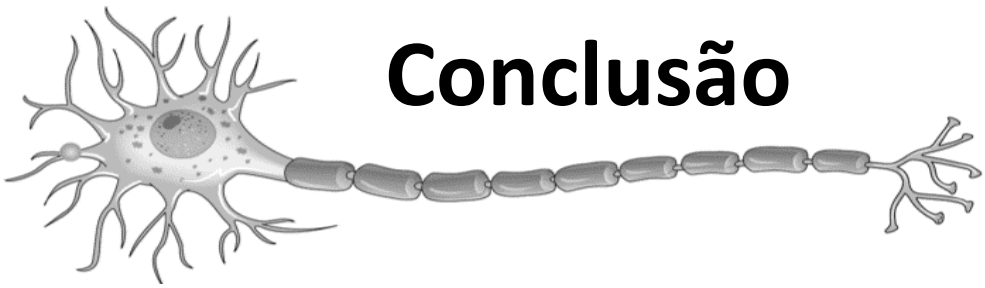
Um dos objetivos iniciais deste estudo consistia em tentar aumentar o conhecimento relativamente à qualidade de vida dos doentes com CIDP, nomeadamente através da análise da relação das medidas clínicas (incapacidade e impacto funcional) com medidas de qualidade de vida. Os doentes com CIDP apresentam uma redução da qualidade de vida, especialmente nos domínios físicos, sendo que esta não é só influenciada pelo respetivo *status* físico, mas também por fatores sócio-psicológicos. De facto, os resultados parecem demonstrar uma associação entre uma maior

duração de doença e menor pontuação no SF-36 V2 total, não sendo, contudo, uma associação estatisticamente significativa (p>0,05).

Quando analisámos a duração decorrida entre o começo da clínica e o início do primeiro esquema terapêutico, verificámos que um atraso no diagnóstico e subsequentemente no início do tratamento parece estar associado a pontuações inferiores no SF-36 V2. Assim como relatado na literatura, os *score*s físicos avaliados pelo SF-36 V2 apresentavam valores inferiores aos *score*s de avaliação mental, embora não estaticamente significativo (p>0,05). Ao contrário de diversas doenças do sistema nervoso, a CIDP não afeta o córtex nem as funções superiores, pelo que os doentes são capazes de preservarem uma relativa saúde mental, lidando melhor com a doença. No entanto, as baixas pontuações nos sectores de saúde mental e desempenho emocional apresentadas por alguns doentes podem ser interpretadas como um alerta para um risco aumentado destes de desenvolverem síndromes depressivos e/ou ansiosos associados ao *burden* que a CIDP acarreta. Assim sendo, é importante avaliar em cada consulta de seguimento o bem-estar mental dado a natureza incapacitante desta patologia. A maioria dos doentes reporta níveis de energia muito baixos, o que reforça a ideia que a fadiga pode ser um sintoma muito debilitante, para o qual ainda não nenhuma terapêutica dirigida.

O estudo teve várias limitações, algumas das quais previstas aquando do planeamento principalmente relacionadas com a natureza retrospetiva do estudo e o tamanho reduzido da amostra dado a CIDP ser uma doença rara. Tendo definido incluir apenas doentes seguidos na consulta de Neurologia/Doenças Desmielinizantes, podem não ter sido incluídos a totalidade de doentes com CIDP seguidos no CHUP entre 2013 e 2018. Por sua vez, do total apenas em 15 doentes foi possível avaliar a qualidade de vida e a relação desta com medidas clínicas (incapacidade e impacto funcional). A dificuldade de realizar estas avaliações resultou num relativo curto período de recolha dos dados, sendo que uma parte dos doentes não veio à instituição seja para consulta ou tratamento durante o período 1-10-18 a 24-04-19, período de recolha de dados. De referir que não foram incluídos para a análise de qualidade de vida e incapacidade e impacto funcional os três doentes com EM concomitante, dado a perda de especificidade das alterações detetadas. Assim sendo, apenas 57,69% dos doentes inicialmente incluídos no estudo foram objeto de estudo na segunda parte do estudo.

Conclusão



6. Conclusão

Apesar dos avanços das últimas décadas, com o aumento das opções terapêuticas, nomeadamente a IgIV, a CIDP continua uma doença muito debilitante, condicionado limitações significativas, que podem ser documentadas através da aplicação de escalas funcionais e de impacto motor e sensitivo. Não obstante, os doentes com CIDP estão sujeitos a diversos condicionamentos físicos que levam a que tenham resultados baixos no questionário de qualidade de vida SF-36, principalmente nos domínios físicos.

Como objetivo futuro consideramos que seria interessante realizar um estudo multicêntrico que permitisse avaliar os aspetos explorados nesta pequena amostra de doentes para um melhor conhecimento dos diferentes aspetos que interferem com qualidade de vida dos doentes com CIDP e assim ajudar na definição de estratégias que permitam dirigir os cuidados de saúde às necessidades percecionadas pelos doentes.



Bibliografia

7. Referências

1. Dimachkie, M.M. and R.J. Barohn, *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy.* Curr Treat Options Neurol, 2013. **15**(3): p. 350-66.
2. Mathey, E.K., et al., *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype.* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2015.
3. Nobile-Orazio, E., *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and variants: where we are and where we should go.* J Peripher Nerv Syst, 2014. **19**(1): p. 2-13.
4. Ripellino, P., et al., *Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: from molecular bases to practical considerations.* Autoimmune Dis, 2014. **2014**: p. 201657.
5. Eldar, A.H. and J. Chapman, *Guillain Barre syndrome and other immune mediated neuropathies: diagnosis and classification.* Autoimmun Rev, 2014. **13**(4-5): p. 525-30.
6. Rentzos, M., et al., *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a 6-year retrospective clinical study of a hospital-based population.* J Clin Neurosci, 2007. **14**(3): p. 229-35.
7. van Schaik, I.N., et al., *Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial.* Lancet Neurol, 2010. **9**(3): p. 245-53.
8. Press, R., et al., *Autologous haematopoietic stem cell transplantation: a viable treatment option for CIDP.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014. **85**(6): p. 618-24.
9. Dyck, P.J., et al., *Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy.* Mayo Clin Proc, 1975. **50**(11): p. 621-37.
10. Mathey, E.K. and J.D. Pollard, *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* J Neurol Sci, 2013. **333**(1-2): p. 37-42.
11. Dyck, P.J., et al., *Histologic and teased-fiber measurements of sural nerve in disorders of lower motor and primary sensory neurons.* Mayo Clin Proc, 1968. **43**(2): p. 81-123.
12. Dyck, P.J.B. and J.A. Tracy, *History, Diagnosis, and Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy.* Mayo Clin Proc, 2018. **93**(6): p. 777-793.
13. Vallat, J.M., C. Sommer, and L. Magy, *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition.* Lancet Neurol, 2010. **9**(4): p. 402-12.
14. Lotan, I., M.A. Hellman, and I. Steiner, *Diagnostic criteria of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in diabetes mellitus.* Acta Neurol Scand, 2015. **132**(4): p. 278-83.
15. Bright, R.J., J. Wilkinson, and B.J. Coventry, *Therapeutic options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review.* BMC Neurol, 2014. **14**: p. 26.
16. Van den Berg, L.H., et al., *Increased frequencies of HPRT mutant T lymphocytes in patients with Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: further evidence for a role of T cells in the etiopathogenesis of peripheral demyelinating diseases.* J Neuroimmunol, 1995. **58**(1): p. 37-42.
17. Schmidt, B., et al., *Inflammatory infiltrates in sural nerve biopsies in Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating neuropathy.* Muscle Nerve, 1996. **19**(4): p. 474-87.
18. Illes, Z., et al., *Differential expression of NK T cell V alpha 24J alpha Q invariant TCR chain in the lesions of multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* J Immunol, 2000. **164**(8): p. 4375-81.
19. Gold, R., J.J. Archelos, and H.P. Hartung, *Mechanisms of immune regulation in the peripheral nervous system.* Brain Pathol, 1999. **9**(2): p. 343-60.
20. Mathey, E.K., J.D. Pollard, and P.J. Armati, *TNF alpha, IFN gamma and IL-2 mRNA expression in CIDP sural nerve biopsies.* J Neurol Sci, 1999. **163**(1): p. 47-52.

21. Kiefer, R., et al., *The role of macrophages in immune-mediated damage to the peripheral nervous system.* Prog Neurobiol, 2001. **64**(2): p. 109-27.
22. Hu, W., et al., *Cyclo-oxygenases and prostaglandins in acute inflammatory demyelination of the peripheral nerve.* Neurology, 2003. **61**(12): p. 1774-9.
23. Bohn, A.B., et al., *The effect of IgG levels on the number of natural killer cells and their Fc receptors in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.* Eur J Neurol, 2011. **18**(6): p. 919-24.
24. Bick, S., et al., *Intravenous immunoglobulin inhibits BAFF production in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy - a new mechanism of action?* J Neuroimmunol, 2013. **256**(1-2): p. 84-90.
25. Ritter, C., et al., *IVIG regulates BAFF expression in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP).* J Neuroimmunol, 2014. **274**(1-2): p. 225-9.
26. Nickols, J.C., et al., *Activation of the transcription factor NF-kappaB in Schwann cells is required for peripheral myelin formation.* Nat Neurosci, 2003. **6**(2): p. 161-7.
27. Dalakas, M.C. and W.K. Engel, *Immunoglobulin and complement deposits in nerves of patients with chronic relapsing polyneuropathy.* Arch Neurol, 1980. **37**(10): p. 637-40.
28. Dalakas, M.C., et al., *CSF "monoclonal" bands in chronic relapsing polyneuropathy.* Neurology, 1980. **30**(8): p. 864-7.
29. Goetz, C.G., *Textbook of Clinical Neurology*. 2007: Saunders Elsevier.
30. Vural, A., K. Doppler, and E. Meinl, *Autoantibodies Against the Node of Ranvier in Seropositive Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Diagnostic, Pathogenic, and Therapeutic Relevance.* Front Immunol, 2018. **9**: p. 1029.
31. Querol, L., et al., *Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications.* Nat Rev Neurol, 2017. **13**(9): p. 533-547.
32. Querol, L., et al., *Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* Ann Neurol, 2013. **73**(3): p. 370-80.
33. Johannis, W., et al., *Anti-glycolipid antibodies in patients with neuropathy: a diagnostic assessment.* J Clin Neurosci, 2014. **21**(3): p. 488-92.
34. Bouchard, C., et al., *Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* Neurology, 1999. **52**(3): p. 498-503.
35. Dalakas, M.C., *Advances in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: disease variants and inflammatory response mediators and modifiers.* Curr Opin Neurol, 1999. **12**(4): p. 403-9.
36. Said, G. and C. Krarup, *Chronic inflammatory demyelinative polyneuropathy.* Handb Clin Neurol, 2013. **115**: p. 403-13.
37. Viala, K., et al., *A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.* J Peripher Nerv Syst, 2010. **15**(1): p. 50-6.
38. Figueroa, J.J., et al., *Autonomic dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.* Neurology, 2012. **78**(10): p. 702-8.
39. Mathey, E.K., et al., *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015. **86**(9): p. 973-85.
40. Oh, S.J., J.L. Joy, and R. Kuruoglu, *"Chronic sensory demyelinating neuropathy": chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting as a pure sensory neuropathy.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992. **55**(8): p. 677-80.
41. Ayrignac, X., et al., *Sensory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an under-recognized entity?* Muscle Nerve, 2013. **48**(5): p. 727-32.
42. Busby, M. and M. Donaghy, *Chronic dysimmune neuropathy. A subclassification based upon the clinical features of 102 patients.* J Neurol, 2003. **250**(6): p. 714-24.
43. Sinnreich, M., et al., *Chronic immune sensory polyradiculopathy: a possibly treatable sensory ataxia.* Neurology, 2004. **63**(9): p. 1662-9.

44. Katz, J.S., et al., *Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy.* Neurology, 2000. **54**(3): p. 615-20.
45. Rajabally, Y.A. and G. Chavada, *Lewis-sumner syndrome of pure upper-limb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features.* Muscle Nerve, 2009. **39**(2): p. 206-20.
46. Saperstein, D.S., et al., *Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy: the Lewis-Sumner syndrome.* Muscle Nerve, 1999. **22**(5): p. 560-6.
47. Viala, K., et al., *Follow-up study and response to treatment in 23 patients with Lewis–Sumner syndrome.* Brain, 2004. **127**(9): p. 2010-2017.
48. Thomas, P.K., et al., *Focal upper limb demyelinating neuropathy.* Brain, 1996. **119 (Pt 3)**: p. 765-74.
49. Bril, V., et al., *The dilemma of diabetes in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* Journal of Diabetes and its Complications, 2016. **30**(7): p. 1401-1407.
50. Bril, V., et al., *Electrophysiology in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with IGIV.* Muscle Nerve, 2009. **39**(4): p. 448-55.
51. Kang, J.H., *Electrophysiological Evaluation of Chronic Inflammatory Demyelinating.* 2013. **25**(10): p. 1265-8.
52. Nodera, H., et al., *Prolongation of the tibialis anterior CMAP duration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* Clinical Neurophysiology, 2012. **123**(2): p. 393-398.
53. Rajabally, Y.A. and S. Varanasi, *Practical electrodiagnostic value of F-wave studies in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* Clin Neurophysiol, 2013. **124**(1): p. 171-5.
54. Rajabally, Y.A., et al., *A European multicentre reappraisal of distal compound muscle action potential duration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* Eur J Neurol, 2012. **19**(4): p. 638-42.
55. Tamura, N., et al., *Superficial radial sensory nerve potentials in immune-mediated and diabetic neuropathies.* Clin Neurophysiol, 2005. **116**(10): p. 2330-3.
56. Lucke, I.M., et al., *Elevated leukocyte count in cerebrospinal fluid of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* J Peripher Nerv Syst, 2018. **23**(1): p. 49-54.
57. Bril, V., et al., *Electrophysiologic correlations with clinical outcomes in CIDP.* Muscle Nerve, 2010. **42**(4): p. 492-7.
58. Kulkarni, G.B., et al., *Sural nerve biopsy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: are supportive pathologic criteria useful in diagnosis?* Neurol India, 2010. **58**(4): p. 542-8.
59. Duggins, A.J., et al., *Spinal root and plexus hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* Brain, 1999. **122 (Pt 7)**: p. 1383-90.
60. Eurelings, M., et al., *MRI of the brachial plexus in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy.* Muscle Nerve, 2001. **24**(10): p. 1312-8.
61. Tazawa, K., et al., *Spinal nerve root hypertrophy on MRI: clinical significance in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.* Intern Med, 2008. **47**(23): p. 2019-24.
62. Sartoretti-Schefer, S., W. Wichmann, and A. Valavanis, *[Inflammatory diseases of the spinal cord and spinal nerve roots in the MRI].* Radiologe, 1996. **36**(11): p. 897-913.
63. Van den Bergh, P.Y., et al., *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision.* Eur J Neurol, 2010. **17**(3): p. 356-63.
64. Chin, R.L., et al., *Follow-up nerve conduction studies in CIDP after treatment with IGIV-C: Comparison of patients with and without subsequent relapse.* Muscle Nerve, 2015. **52**(4): p. 498-502.

65. Hughes, R.A., et al., *Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial.* Lancet Neurol, 2008. **7**(2): p. 136-44.
66. Lee, D.H., et al., *Subcutaneous immunoglobulin infusion: a new therapeutic option in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* Muscle Nerve, 2008. **37**(3): p. 406-9.
67. Mehndiratta, M.M. and R.A. Hughes, *Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.* Cochrane Database Syst Rev, 2002(1): p. Cd002062.
68. Latov, N., *Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies.* Nat Rev Neurol, 2014. **10**(8): p. 435-46.
69. Gorson, K.C., *An update on the management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* Ther Adv Neurol Disord, 2012. **5**(6): p. 359-73.
70. Baron, R., A. Binder, and G. Wasner, *Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment.* Lancet Neurol, 2010. **9**(8): p. 807-19.
71. Kuwabara, S., et al., *Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a five year follow up of 38 cases.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006. **77**(1): p. 66-70.
72. Ripellino, P., et al., *Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: From Molecular Bases to Practical Considerations.* Autoimmune Dis, 2014. **2014**.
73. Gorson, K.C., et al., *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice.* J Peripher Nerv Syst, 2010. **15**(4): p. 326-33.
74. Merkies, I.S.J. and P.I.M. Schmitz, *Getting closer to patients: the INCAT Overall Disability Sum Score relates better to patients' own clinical judgement in immune-mediated polyneuropathies.* Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2006. **77**(8): p. 970-972.
75. Broderick, J.P., O. Adeoye, and J. Elm, *Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials.* Stroke, 2017. **48**(7): p. 2007-2012.
76. Vanhoutte, E.K., et al., *Modifying the Medical Research Council grading system through Rasch analyses.* Brain : a journal of neurology, 2012. **135**(Pt 5): p. 1639-1649.
77. Westblad, M.E., A. Forsberg, and R. Press, *Disability and health status in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* Disabil Rehabil, 2009. **31**(9): p. 720-5.
78. Bozovic, I., et al., *Quality of life predictors in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.* J Neurol, 2017. **264**(12): p. 2481-2486.
79. Bjelica, B., et al., *Employment status of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.* J Peripher Nerv Syst, 2018.
80. Alabdali, M., et al., *Clinical characteristics, and impairment and disability scale scores for different CIDP Disease Activity Status classes.* J Neurol Sci, 2017. **372**: p. 223-227.
81. in *RAND Health Care*. 2019.
82. Chio, A., et al., *Comorbidity between CIDP and diabetes mellitus: only a matter of chance?* Eur J Neurol, 2009. **16**(6): p. 752-4.
83. Laughlin, R.S., et al., *Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus.* Neurology, 2009. **73**(1): p. 39-45.
84. Abraham, A., et al., *Frequent laboratory abnormalities in CIDP patients.* Muscle Nerve, 2016. **53**(6): p. 862-5.
85. Bromberg, M.B., E.L. Feldman, and J.W. Albers, *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: comparison of patients with and without an associated monoclonal gammopathy.* Neurology, 1992. **42**(6): p. 1157-63.
86. Suanprasert, N., et al., *Polyneuropathies and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in multiple sclerosis.* Mult Scler Relat Disord, 2019. **30**: p. 284-290.
87. Hughes, R.A., et al., *Intramuscular interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.* Neurology, 2010. **74**(8): p. 651-7.

88. Sorensen, P.S., *The role of intravenous immunoglobulin in the treatment of multiple sclerosis.* Journal of the Neurological Sciences, 2003. **206**(2): p. 123-130.

Anexos



8. Anexos

8.1. Consentimento informado

FOLHA DE INFORMAÇÃO E CONSENTIMENTO INFORMADO

Projeto: Polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica (*CIDP*): Caracterização clínico-laboratorial e avaliação da incapacidade e impacto na prática clínica.

PARTE I

Este texto é um documento de informação destinado ao esclarecimento do estudo que lhe vai ser proposto realizar pelo grupo de trabalho referido. A este tipo de documentos dá-se o nome de consentimento informado ou esclarecido.

Contém informações sobre as características e objetivos do estudo: explicações detalhadas sobre o estudo para o qual é convidado(a) a participar e uma declaração de autorização que deverá assinar se decidir participar.

É considerada menor toda a criança ou jovem de idade inferior a 18 anos. Neste caso, o consentimento deverá ser assinado por um dos pais ou tutores, ou outros parentes como tios, avós, padrasto ou madrasta, ou outros adultos que tenham relação afetivamente próxima e mantida com a criança, assente em suporte legal. A recusa da criança é vinculativa, independentemente do posicionamento parental ou dos tutores.

CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

O estudo em causa visa a recolha de informação clínica que consta no processo clínico.

OBJETIVO DO ESTUDO

Este estudo pretende analisar as características clínicas e dos exames complementares realizados em doentes com o diagnóstico de polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica (CIDP) seguidos na consulta de Neurologia/Doenças Desmielinizantes do CHP-HSA.

Caso dê o seu consentimento, iremos, em primeiro lugar, verificar se o doente reúne as condições necessárias para participar no estudo:

1. Ter o processo clínico disponível para consulta no Centro Hospitalar do Porto- Hospital de Santo António.
2. Ter dado o consentimento informado (doente e/ou representante legal) para participar no estudo.

Em segundo lugar, iremos aplicar presencialmente em contexto da consulta de seguimento anual realizada pelo serviço de Neurologia/Doenças Desmielinizantes do CHP-HSA, diversas escalas funcionais, nas respetivas traduções para português, com registro e posterior análise dos resultados.

O doente não terá qualquer despesa adicional, nem irá realizar procedimentos ou exames adicionais e a participação neste estudo não trará qualquer risco à saúde do doente.

A participação do doente neste estudo é totalmente voluntária, pode decidir abandonar o estudo a qualquer momento, sem ter de dar qualquer explicação e sem perder direitos como doente. Os investigadores, e os doentes que aceitem participar, não receberão qualquer compensação financeira e não terão nenhum gasto adicional decorrente da sua participação no estudo.

Os dados pessoais e de saúde permanecerão confidenciais - o seu nome **não** será incluído em formulários, relatórios ou em publicações. O presente estudo foi avaliado pelas Comissões de Ética. Antes de assinar este consentimento, deve colocar as questões ou dúvidas que pretender. A equipa do estudo está apta a responder a questões antes, durante e após o estudo.

Se tiver questões sobre este estudo deve contactar:

Investigador: Ana Martins da Silva

Telefone: 936273847

Ao assinar este documento declara que:

1. Leu (ou foi-lhe lido) este Consentimento Informado, que descreve o objetivo e a natureza deste estudo.
2. Teve tempo para analisar esta informação.
3. Teve oportunidade de colocar questões.
4. Obteve resposta satisfatória a todas as questões colocadas.
5. Lhe foi explicado que se decidir não participar no estudo ou posteriormente o abandonar não perde os seus direitos como doente.

A sua participação neste estudo é voluntária.

PARTE II

CONSENTIMENTO INFORMADO

Confirmo que li e compreendi o folheto informativo datado de 05 de Abril de 2018 sobre o estudo acima mencionado e tive oportunidade de colocar questões.

Compreendo que a minha participação é voluntária e que posso abandonar o estudo em qualquer altura, sem explicar o motivo e sem que os meus cuidados médicos ou direitos legais sejam afetados.

Concedo aos investigadores e membros da Comissão de Ética do hospital autorização para consultar os meus registos médicos no que respeita a este estudo e a futuras investigações, mesmo se abandonar o estudo.

Autorizo a recolha, processamento, relato e transferência dos meus dados pessoais para fins de investigação médica.

Concordo em participar no estudo acima mencionado.

Nome do doente (em maiúsculas)	Assinatura do doente	Data P.f. datar quando assinar.
Nome do representante legal*1 (em maiúsculas)	Assinatura do representante legal*[1]	Data P.f. datar quando assinar.
Nome do investigador (maiúsculas)	Assinatura do investigador	Data

8.2. Folha de recolha de dados

Folha de recolha de dados

Nº Doente no estudo: _____

Nome (iniciais): _____

Idade atual: _____

Género:

Feminino ☐ **Masculino** ☐

Características clínicas e analíticas

1. História familiar:

   Sim ☐ Não ☐

2. Idade de diagnóstico: _____

3. Período de tempo entre os primeiros sintomas e início de esquema terapêutico: _____

4. Evolução por surtos e remissão

   Sim ☐ Não ☐

5. Instalação simétrica

   Sim ☐ Não ☐

6. Instalação multifocal

   Sim ☐ Não ☐

7. Sintomas sensitivos

   Nenhuns ☐

   Assimétricos ☐

   Bilateral ☐

8. Fraqueza musculatura da face

Sim ☐ Não ☐

9. Fraqueza Distal

Nenhum membro ☐
1-3 membros ☐
4 membros ☐

10. Fraqueza proximal

Nenhum membro ☐
1-3 membros ☐
4 membros ☐

11. Ausência/diminuição de reflexos

Nenhum ☐
1-9 ☐
Todos 10 ☐

12. História de remissão espontânea

Sim ☐ Não ☐

13. Concentração de proteínas no LCR (mg/dl)

≤ 45 ☐
> 45 ☐

14. Contagem leucocitária (número/μl)

≤ 10 ☐
> 10 ☐

15. Avaliação neurofisiológica

	1ºEMG (Diagnóstico)		**EMG pré mudança terapêutica (Se aplicável)**		**Última EMG**	
Parâmetros avaliados	**Sim**	**Não**	**Sim**	**Não**	**Sim**	**Não**
Prolongamento da latência distal motora ≥ 50% acima do limite superior dos valores normais em dois nervos (excluindo neuropatia do mediano no punho pela síndrome do túnel cárpico).						
Prolongamento da latência distal motora ≥ 50% acima do limite superior dos valores normais em um nervo (excluindo neuropatia do mediano no punho pela síndrome do túnel cárpico).						
Redução da velocidade de condução nervosa motora ≥30% do limite inferior do normal em dois nervos.						
Redução da velocidade de condução nervosa motora ≥30% do limite inferior do normal em um nervo.						
Prolongamento de latência da onda-F ≥30% do limite sup do normal em dois nervos (≥50% se a amplitude do CMAP distal for <80% do limite inf do normal)						
Prolongamento de latência da onda-F ≥30% em um nervo (≥50% se a amplitude do CMAP distal for <80% do limite inf do normal).						
Ausência de ondas-F em dois nervos se estes tiverem potenciais de ação muscular composto distais com picos negativos ≥20%+ ≥1 outro parâmetro desmielinizante noutro nervo.						
Ausência de ondas-F em um nervo se este tiver potencial de ação muscular composto distal com amplitudes ≥20%+ ≥1 outro parâmetro desmielinizante noutro nervo.						
Bloqueio de condução motora parcial: redução da amplitude do CMAP proximal ≥ 50% relativamente ao distal, amplitude CMAP distal ≥ 20% do limite inferior do valor normal, em dois nervos.						
Bloqueio de condução motora parcial: redução da amplitude do CMAP proximal ≥ 50% relativamente ao distal, amplitude CMAP distal ≥ 20% do limite inferior do valor ormal, em um nervo.						
Bloqueio de condução motora parcial: redução da amplitude do CMAP proximal ≥ 30% relativamente ao distal, se amplitude CMAP distal ≥ 20% do limite inferior do valor normal, em dois nervos.						
Bloqueio de condução motora parcial: redução da amplitude do CMAP proximal ≥ 30% relativamente ao distal, se amplitude CMAP distal ≥ 20% do limite inferior do valor normal, em um nervo.						
Dispersão temporal anormal (aumento da duração ≥ 30% entre o pico negativo proximal e distal do CMAP) em ≥ 2 nervos.						
Dispersão temporal anormal (aumento da duração ≥ 30% entre o pico negativo proximal e distal do CMAP) em um nervo.						

Duração do CMAP distal aumentado num ou mais (mediano ≥ 6.6 ms, ulnar ≥ 6.7 ms, peronial ≥ 7.6 ms, tibial ≥ 8.8 ms) + um ou mais parâmetros de desmielinização.						
Data de realização						

Nota: para aplicar estes critérios, os nervos mediano, ulnar (estimulado abaixo do cotovelo), peroneal (estimulado abaixo da cabeça do peróneo) e tibiais são testados num lado. Se os critérios não forem cumpridos, os mesmos nervos são testados no lado contralateral, e/ou os nervos ulnar e mediano são estimulados bilateralmente na axila e no ponto de Erb. Bloqueio da condução motora não é considerado no nervo ulnar sobre o cotovelo e redução da amplitude no mínimo 50% entre o ponto de Erb e o punho é requerida para provável bloqueio da condução. Deve manter-se a temperatura no mínimo a 33ºC na palma e 30ºC no maléolo externo.

16. Terapêutica farmacológica

a. Atual

- Corticoides
  - Oral ☐
  - EV ☐
- Imunoglobulina IV ☐
- Plasmaferese ☐
- Imunossupressores ☐

Datas de início e fim (mês/ano)

Duração (em meses):_____

b. Se mais do que um esquema terapêutico

Terapia 1:_____

Datas de início e fim (mês/ano):_____

Duração (em meses):_____

Motivo de alteração de terapêutica: _____

Terapia 2:_____

Datas de início e fim (mês/ano) :_____

Duração (em meses):_____

Motivo de alteração de terapêutica: _____

Terapia 3:_____

Datas de início e fim (mês/ano) :_____

Duração (em meses):_____

Motivo de alteração de terapêutica: _____

17. Fisioterapia

a. Atual

Datas de início e fim (mês/ano) _____

Duração (em meses):_____

b. Passada

Datas de início e fim (mês/ano) _____

Duração (em meses):_____

18. Comorbilidades associadas à *CIDP*:

	Não	**Sim**
Diabetes Mellitus		
HIV		
Doença de Lyme		
Hepatite crónica activa		
Gamapatia monoclonal IgG ou IgA de significado indeterminado		
Gamapatia monoclonal IgM de significado indeterminado sem presença de anticorpos contra glicoproteínas associadas à mielina		
Síndrome de POEMS		
Mieloma osteoesclótico		
LUPUS ou outra doença do conjuntivo		
Sarcoidose		
Patologia tiroideia		
Vaculites		

8.3. Escalas de avaliação

Medical Research Council (MRC) Sum *Score*

Direita	0	1	2	3	4	5
Deltoide	○	○	○	○	○	○
Biceps	○	○	○	○	○	○
Extensores punho	○	○	○	○	○	○
Ileopsoas	○	○	○	○	○	○
Quadricipede femoral	○	○	○	○	○	○
Tibial anterior	○	○	○	○	○	○
Esquerda						
Deltoide	○	○	○	○	○	○
Biceps	○	○	○	○	○	○
Extensores do punho	○	○	○	○	○	○
Ileopsoas	○	○	○	○	○	○
Quadricepede femoral	○	○	○	○	○	○
Tibial anterior	○	○	○	○	○	○

Score total

INCAT: Impacto funcional

Incapacidade MS (0-5)

0= sem atingimento do membro superior

1= Sintomas num/ou em ambos os MS, não afetando a execução de qualquer das seguintes funções: apertar botões e/ou fechos; lavar/pentear o cabelo; uso combinado de faca e garfo; manuseamento de pequenas moedas

2= Sintomas, num/ou em ambos os MS, com impacto funcional, mas não impedindo a execução de qualquer uma das funções acima mencionadas;

3= Sintomas, num/ou em ambos os MS, impedindo uma ou duas das funções supracitadas.

4= Sintomas, num/ou em ambos os MS, impedindo três ou todas as funções supracitadas.

5= Incapacidade de usar ambos os braços em qualquer movimento voluntário.

Incapacidade MI (0-5)

0= marcha não afetada

1= marcha afetada, mas possível de forma independente.

2= uso frequente unilateral de auxiliares de marcha

3= uso frequente bilateral de auxiliares de marcha

4= uso frequente de cadeira de rodas, mas capaz de se levantar e dar alguns passos com ajuda

5= Preso a cadeira de rodas, sendo incapaz de se levantar e/ou dar alguns passos com ajuda

Incapacidade global= Incapacidade MI + Incapacidade MS

INCAT: impacto sensitivo

Regiões examinadas e Grau correspondente

Picada		**Vibração**		**Discriminação 2 pontos**
Braços	**Pernas**	**Braços**	**Pernas**	**Dedo Indicador [K]**
0 Sensibilidade Normal No dedo indicador[A]	0 Sensibilidade Normal no hálux[F]	0 Sensibilidade Normal no dedo indicador[A]	0 Sensibilidade Normal no hálux[F]	0 Sensibilidade Normal < 4 mm
Sensibilidade Alterada	**Sensibilidade Alterada**	**Sensibilidade Alterada**	**Sensibilidade Alterada**	**Sensibilidade Alterada**
1, no dedo indicador[B]	1, no hálux[G]	1, no dedo indicador[B]	1, no hálux[G]	1, 5-9 mm
2, no Punho[C]	2, no tornozelo[H]	2, no Punho[C]	2, no tornozelo[H]	2, 10-14 mm
3, no Cotovelo[D]	3, no joelho[I]	3, no Cotovelo[D]	3, no joelho[I]	3, 15-19 mm
4, no ombro[E]	4, na virilha[J]	4, no ombro[E]	4, na virilha[J]	4, > 20 mm

A, B: Dedo indicador (articulação interfalângica distal face dorsal); **C:** apófise estiloide cubital; **D:** epicôndilo medial umeral; **E:** Articulação acromioclavicular; **F, G:** Hálux (articulação interfalângica distal face dorsal); **H:** Maléolo medial; **I:** Rótula; **J:** Espinha ilíaca antero-superior; **K:** dedo indicador (face ventral: falange distal)

R-ODS

Tarefa	Incapaz	Capaz mas com dificuldade	Capaz e sem dificuldade
Ler jornal/livro			
Comer			
Lavar os dentes			
Lavar metade superior do corpo			
Usar a sanita			
Fazer uma sanduíche			
Vestir metade superior do corpo			
Lavar metade inferior do corpo			
Mover uma cadeira			
Usar uma chave numa fechadura			
Ir ao médico			
Tomar banho			
Lavar a loiça			
Ir às compras			
Apanhar um objeto (ex: bola)			
Agachar-se e apanhar objeto			
Subir/descer escadas			
Usar transportes públicos			
Andar e evitar obstáculos			
Caminhar até 1km			
Transportar objeto pesado			
Dançar			
Estar de pé durante horas			
Correr			

Questionário de estado de saúde: SF-36 V2

INSTRUÇÕES: As questões que se seguem pedem-lhe opinião sobre a sua saúde, a forma como se sente e sobre a sua capacidade de desempenhar as actividades habituais.

Pedimos que leia com atenção cada pergunta e responda o mais honestamente possível. se não tiver a certeza sobre a resposta a dar, dê-nos a que achar mais apropriada e, se quiser, escreva um comentário a seguir à pergunta

Para as perguntas 1 e 2, por favor coloque um círculo no número que melhor descreve a sua saúde.

1. **Em geral, diria que a sua saúde é:**				
Óptima	**Muito boa**	**Boa**	**Razoável**	**Fraca**
1	2	3	4	5

2. Comparando com o que acontecia há um ano, como descreve o seu estado geral atual:				
Muito melhor	**Com algumas melhoras**	**Aproximadamente igual**	**Um pouco pior**	**Muito pior**
1	2	3	4	5

3. **As perguntas que se seguem são sobre atividades que executa no seu dia-a-dia. Será que a sua saúde o/a limita nestas atividades? Se sim, quanto?**			
(Por favor assinale com um círculo um número em cada linha)			
	Sim, muito limitado/a	**Sim, um pouco limitado/a**	**Não, nada limitado/a**
a. Atividades violentas, tais como correr, levantar pesos, participar em desportos extenuantes	1	2	3
b. Atividades moderadas, tais como deslocar uma mesa ou aspirar a casa	1	2	3
c. Levantar ou pegar nas compras da mercearia…..	1	2	3
d. Subir vários lanços de escadas	1	2	3
e. Subir um lanço de escadas	1	2	3
f. Inclinar-se, ajoelhar-se ou baixar-se	1	2	3
g. Andar mais de 1 Km	1	2	3

h. Andas várias centenas de metros	1	2	3
i.Andar uma centena de metros	1	2	3
j. Tomar banho ou vestir-se sozinho/a	1	2	3

4. **Durante as últimas 4 semanas teve, no seu trabalho ou atividades diárias, algum dos problemas apresentados a seguir como consequência do seu estado de saúde físico?**

Quanto tempo, nas últimas quatro semanas…	**Sempre**	**A maior parte do tempo**	**Algum tempo**	**Pouco tempo**	**Nunca**
a. Diminuiu o tempo gasto a trabalhar ou outras atividades	1	2	3	4	5
b. Fez menos do que queria?	1	2	3	4	5
c. Sentiu-se limitado/a no tipo de trabalho ou outras atividades	1	2	3	4	5
d. Teve dificuldade em executar o seu trabalho ou outras atividades (por exemplo, foi preciso mais esforço)	1	2	3	4	5

5. **Durante as últimas 4 semanas, teve com o seu trabalho ou com as suas atividades diárias, algum dos problemas apresentados a seguir devido a quaisquer problemas emocionais (tal como sentir-se deprimido/a ou ansioso/a)?**

Quanto tempo, nas últimas quatro semanas…	**Sempre**	**A maior parte do tempo**	**Algum tempo**	**Pouco tempo**	**Nunca**
a. Diminuiu o tempo gasto a trabalhar ou outras atividades	1	2	3	4	**5**
b. Fez menos do que queria?	1	2	3	4	**5**
c. Executou o seu trabalho ou outras atividades menos cuidadosamente do que era costume……..	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**

Para as perguntas 6,8 e 8, por favor coloque um círculo no número que melhor descreve a sua saúde.

6. Durante as últimas 4 semanas, em que medida é que a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram no seu relacionamento social normal com a família, amigos, vizinhos ou outras pessoas?

Absolutamente nada	Pouco	Moderadamente	Bastante	Imenso
1	2	3	4	5

7. Durante as últimas 4 semanas teve dores?

Nenhumas	Muito fracas	Ligeiras	Moderadas	Fortes	Muito fortes
1	2	3	4	5	6

8. Durante as últimas 4 semanas, de que forma é que a dor interferiu com o seu trabalho normal (tanto o trabalho fora de casa como o trabalho doméstico)?

Absolutamente nada	Pouco	Moderadamente	Bastante	Imenso
1	2	3	4	5

9. As perguntas que se seguem pretendem avaliar a forma como se sentiu e como lhe correram as coisas nas últimas quatro semanas.

Para cada pergunta, coloque por favor um círculo à volta do número que melhor descreve a forma como se sentiu. Certifique-se que coloca um círculo em cada linha.

Quanto tempo, nas últimas quatro semanas…	Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Se sentiu cheio/a de vitalidade?	1	2	3	4	5
b. Se sentiu muito nervoso/a?	1	2	3	4	5
c. Se sentiu tão deprimido/a que nada o/a animava?	1	2	3	4	5
d. Se sentiu calmo/a e tranquilo/a?	1	2	3	4	5
e. Se sentiu com muita energia?	1	2	3	4	5

f. Se sentiu deprimido/a?	1	2	3	4	5
g. Se sentiu estafado/a?	1	2	3	4	5
h. Se sentiu feliz?	1	2	3	4	5
i. Se sentiu cansado/a?	1	2	3	4	5

10. Durante as últimas quatro semanas, até que ponto é que a sua saúde física ou problemas emocionais limitaram a sua atividade social (tal como visitar amigos ou familiares próximos)?

Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
1	2	3	4	5

11. Por favor, diga em que medida são verdadeiras ou falsas as seguintes afirmações. Coloque um círculo para cada linha.

	Absolutamente verdadeiro	**Verdade**	**Não sei**	**Falso**	**Absolutamente falso**
a. Parece que adoeço mais facilmente do que os outros	1	2	3	4	5
b. Sou tão saudável como qualquer outra pessoa	1	2	3	4	5
c. Estou convencido/a que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d. A minha saúde é ótima	1	2	3	4	5

Escala de Rankin

Grau		Descrição
0	Sem sintomas	
1	Nenhuma deficiência significativa	Capaz de conduzir todos os deveres e atividades habituais
2	Leve deficiência	Incapaz conduzir todas as atividades de antes, mas é capaz de cuidar dos próprios interesses sem assistência
3	Deficiência moderada	Requer alguma ajuda mas é capaz de caminhar sem assistência (pode usar bengala ou andarilho)
4	Deficiência moderadamente grave	Incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender às próprias necessidades fisiológicas sem assistência
5	Deficiência grave	Confinado à cama, incontinente, requerendo cuidados e atenção constante de enfermagem
6	Óbito	

CDAS: atividade de doença

1. Curado: ≥5 anos sem tratamento
   - **A.** Exame normal.
   - **B.** Exame anormal, estável/melhoria
2. Remissão: <5 ano, sem tratamento
   - **A.** Exame normal.
   - **B.** Exame anormal, estável/melhoria.
3. Doença ativa estável ≥1 ano em tratamento
   - **A.** Exame normal.
   - **B.** Exame anormal, estável/melhoria.
4. Melhoria: entre 3 meses e 1 ano, em tratamento
   - **A.** Exame normal.
   - **B.** Exame anormal, estável/melhoria.
5. Doença ativa instável: exame anormal com curso remitente ou progressivo
   - **A.** Tratamento “naive”.
   - **B.** Sem tratamento (após tratamento com vários fármacos sem sucesso).
   - **C.** Em tratamento.