Mount Sinai

Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness



Manual de Doenças Crónicas Associadas a Infeções

Primeira Edição

Edição Portuguesa

Associação Aliança Millions Missing Portugal · 2026

ALIANÇA
MILLIONS MISSING
PORTUGAL



Edição Portuguesa

Esta edição em língua portuguesa baseia-se no documento original:

Infection-Associated Chronic Illnesses Provider Manual – First Edition

Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness

Icahn School of Medicine at Mount Sinai

Tradução e revisão por

Cláudia Musso

Cristina João Domingues

João Kendall Tinoco

Associação Aliança Millions Missing Portugal

Coordenação Editorial da Edição Portuguesa

Associação Aliança Millions Missing Portugal

Lisboa, 2026



Nota sobre a Tradução

A presente tradução foi preparada pela Associação Aliança Millions Missing Portugal, com o objetivo de facilitar o acesso ao conteúdo do manual original aos profissionais de saúde e às comunidades de língua portuguesa.

O documento original, em inglês, poderá ser atualizado periodicamente pelos seus autores. Esta edição em português corresponde exclusivamente à primeira edição do manual original.

A Associação Aliança Millions Missing Portugal não pode garantir a atualização desta tradução caso sejam publicadas novas versões do documento original.

Em caso de discrepância, ambiguidade ou atualização futura, prevalecerá a versão original em inglês.

Recomenda-se aos leitores que consultem a versão original em inglês para aceder à informação mais atualizada.

Nota sobre a Obra Original

O conteúdo clínico deste manual reflete o trabalho dos autores da publicação original em língua inglesa.

Esta edição em português foi preparada pela Associação Aliança Millions Missing Portugal para facilitar o acesso ao material por parte do público de língua portuguesa, não substituindo a consulta da fonte original nem o exercício do juízo clínico profissional.

Nota Linguística

Esta tradução segue o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa de 1990.



Índice

Avisos Médicos Importantes 4
Capítulo 1 | Introdução 5
Sobre o Manual de Doenças Crónicas Associadas a Infeções (IACIs) 5
O que são as IACIs? 7
Capítulo 2 | Visão Geral das IACIs 8
Mecanismos da Doença 8
Múltiplos "Hits" 9
Equívocos Comuns sobre as IACIs 11
O que é a Recuperação? 13
Capítulo 3 | Investigação Atual sobre os Determinantes das IACIs 15
Determinantes da Doença 16
Persistência de Patógenos nos Tecidos 18
Reativação de Patógenos em Contexto de Desregulação Imunitária 21
Disfunção Mitocondrial 23
Alterações da Coagulação e Disfunção Vascular 25
Disautonomia e Síndrome de Taquicardia Ortostática Postural (POTS) 27
Neuroinflamação e Disfunção Cognitiva 29
Ativação e Disfunção Imunitária, e Autoimunidade 31
Desequilíbrio do Microbioma e Sobrecrescimento Bacteriano do Intestino Delgado (SIBO) 32
Desequilíbrio Hormonal 34
Ativação de Mastócitos e Pré-ativação de Células Imunitárias 35
Capítulo 4 | Orientações para a Prática Clínica 37
Design do Ambiente: Criar uma Experiência de Cuidados Humanizada 38
Marcação de Consulta no CoRE e Processo de Integração 40
Estratégia de Cuidados no CoRE 42
Seguimento: Apresentação da Abordagem da Equipa após a Consulta Inicial 45
Avaliações Presenciais no CoRE 48
Oportunidades de Investigação Opcionais 49
Procedimentos de Avaliação e Recomendações Terapêuticas com Base nos Achados Clínicos 50
Prevenção das IACIs e Conduta perante Reinfeção 76
Capítulo 5 | Profissões de Saúde Afins: Abordagens aos Cuidados 78
Serviços de Psicologia 78
Serviço Social 80
Fisioterapia e Reabilitação Autonómica 81
Orientação Nutricional 83



Capítulo 6 | Estratégias de Gestão Domiciliária das IACIs 84
Gestão de Esforço (*Pacing*), Energia e Tecnologias de Apoio nas Doenças Crónicas Complexas 84
Capítulo 7 | Doenças Transmitidas por Carraças e Outros Vetores 86
Visão Geral 86
Testagem 88
Avaliação e Tratamento 89
Apêndice A | Codificação e Faturação no CoRE 90
Conjuntos de Pedidos de Avaliação do CoRE e Códigos CPT 90
Apêndice B | Introdução à Reabilitação Autonómica 93
Reabilitação Autonómica em Doenças Crónicas Complexas 93
Protocolo de Titulação em Bicicleta de Spinning (Posição Vertical): Estrutura de Treino Cardiovascular Orientado pelos Sintomas para Reabilitação do Sistema Nervoso Autónomo 102
Apêndice C | Gestão de Esforço (Pacing), Energia e Tecnologias de Apoio nas Doenças Crónicas Complexas 113
Gestão de Esforço (Pacing), Energia e Tecnologias de Apoio 113
Ajudas à Mobilidade 120
Apêndice D | Orientação Nutricional nas Doenças Crónicas Complexas 123
Orientação Nutricional 123
Apêndice E | Introdução às Perturbações do Espetro da Hipermobilidade e aos Testes de Hipermobilidade 127
Hipermobilidade e Suscetibilidade nas IACIs 127
Degradação da Matriz Extracelular (ECM) no hEDS e nas IACIs 127
Manifestações Neurológicas Associadas à Hipermobilidade 128
Subluxações e Luxações em todo o Corpo 132
Guia de Redução de Subluxações nas Perturbações do Espetro da Hipermobilidade . 145
Treino de Proprioceção na Reabilitação da Hipermobilidade 149
Apêndice F | Resultados Reportados pelos Pacientes (PROs) 156
Apêndice G | Análises de Sangue 174
Agradecimentos 180
Da nossa Equipa CoRE 180
Revisores e especialistas Convidados 181



Avisos Médicos Importantes

As informações médicas fornecidas neste manual destinam-se apenas a fins educativos e foram concebidas especificamente para clínicos licenciados e legalmente habilitados.

Este manual não deve ser considerado um substituto para aconselhamento, diagnóstico ou tratamento médico profissional.

O Manual do Prestador de Cuidados de Doenças Crónicas Associadas a Infeções não substitui os cuidados personalizados adaptados às necessidades individuais de cada paciente.

Consulte sempre as diretrizes e protocolos clínicos relevantes e considere as circunstâncias únicas de cada paciente ao tomar decisões de tratamento.

Para quaisquer questões médicas específicas ou emergências, consulte os protocolos médicos estabelecidos e procure orientação de profissionais de saúde adequados.

Encorajamos os clínicos a aplicarem o seu juízo clínico e experiência ao utilizar as informações contidas neste manual na sua prática.

Quaisquer menções a nomes de marcas neste manual são simplesmente marcas que estão atualmente em uso rotineiro na clínica. Estas menções não devem ser vistas como endosso.



Capítulo 1 | Introdução

Sobre o Manual de Doenças Crónicas Associadas a Infeções (IACIs)

O objetivo deste guia é preencher uma lacuna de informação, fornecendo:

- Uma visão geral dos testes e tratamentos que implementámos com sucesso para pacientes com IACI no CoRE. Estas abordagens tratam tanto das causas de base da doença como da gestão dos sintomas.
- Resumos das investigações mais recentes sobre os principais determinantes biológicos da COVID longa e IACIs relacionadas, oferecendo aos clínicos uma base para a prática clínica assente na evidência científica.

Somos o **Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness** (CoRE): um centro híbrido de investigação e cuidados clínicos focado no avanço do tratamento de IACIs. No CoRE, somos especializados no tratamento da COVID longa, doenças crónicas transmitidas por carraças (carrapatos) e outros vetores, e outras IACIs. A nossa missão é combinar investigação de ponta com cuidados centrados no paciente, equipando os profissionais de saúde com as ferramentas e o conhecimento necessários para melhor atender essa população de pacientes frequentemente negligenciada.

Este manual foi concebido para fornecer aos profissionais de saúde estratégias acionáveis e orientações práticas com base nas mais recentes investigações científicas, bem como na nossa própria experiência clínica. Nos últimos anos, redes globais de investigadores colaboraram em milhares de estudos de alta qualidade e revistos por pares que esclarecem os fatores biológicos que contribuem para as IACIs, incluindo persistência viral, anomalias de coagulação, neuroinflamação e desregulação imunológica. No entanto, grande parte desse conhecimento não foi efetivamente traduzido para a prática clínica. Essa lacuna nos cuidados deixa os pacientes a lutar para encontrar alívio e os médicos sem estruturas claras para atender às suas necessidades. Esperamos que a criação de um manual dessa natureza capacite mais clínicos a se sentirem confiantes no atendimento a milhões de pessoas com IACIs que têm tão poucas opções quando se trata de acesso a cuidados baseados em evidências.

Como estamos a aprender em conjunto com a comunidade, este guia não pretende, de forma alguma, ser uma obra exaustiva nem a referência definitiva sobre



os cuidados a pessoas com IACIs. A nossa intenção é atualizá-lo todos os anos e trabalhar em estreita colaboração com clínicos, especialistas, doentes e outras partes interessadas, para incorporar atualizações de conhecimento e novos temas de interesse imediato. Da mesma forma, este manual foi concebido para ser acessível a profissionais de saúde que poderão não ter amplo conhecimento ou experiência na identificação ou gestão de IACIs.

No CoRE, trabalhamos para traduzir descobertas científicas emergentes em intervenções terapêuticas. Um das nossas inovações são os nossos ensaios clínicos, que testam medicamentos como Truvada, Maraviroc e rapamicina em doses baixas para o tratamento da COVID longa. À medida que surgirem novos resultados, este manual será atualizado regularmente, de modo a assegurar que os clínicos tenham acesso à informação mais recente. À medida que consultam este manual e ponderam integrar as suas orientações na prática, encorajamos os clínicos a abordar os doentes com empatia, paciência e disponibilidade para escutar. O nosso objetivo comum é prestar cuidados que não só abordem os sintomas, como também devolvam dignidade e esperança às pessoas afetadas por estas condições

Agradecemos a vossa dedicação a este trabalho e o papel que desempenham na construção de uma comunidade de saúde mais compassiva e informada.

VÍDEO DE EDUCAÇÃO MÉDICA: Fundamentos das IACIs

O que são as IACIs?

As IACIs referem-se a um espectro de condições de saúde persistentes que podem desenvolver-se após infeções causadas por vários agentes patogénicos, incluindo vírus, bactérias e fungos. Estas condições podem provocar sintomas debilitantes que comprometem significativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados. No seu conjunto, as IACIs também são conhecidas como as síndromes pós-infeção aguda (post-acute infection syndromes) ou IACCs (infection-associated chronic conditions). Patógenos como o vírus Ébola, o vírus Zika e o vírus da dengue também estão associados às IACIs, mas o tratamento dessas IACIs não será abordado neste manual.



COVID longa: uma condição que afeta um subconjunto de indivíduos infetados com o vírus SARS-CoV-2. Esses indivíduos podem desenvolver novos sintomas ou apresentar sintomas ou sequelas persistentes que não desaparecem por meses ou anos. O CDC dos EUA estima que cerca de 6% dos adultos norte-americanos sofrem de novos sintomas que duram três ou mais meses após contraírem COVID-19. Os sintomas comuns da COVID longa incluem fadiga, sintomas semelhantes aos da gripe, disfunção autonómica, problemas de memória ou concentração e mal-estar pós-esforço (PEM) (agravamento dos sintomas após o esforço). No entanto, dezenas de sintomas da COVID longa foram documentados, e a apresentação dos sintomas pode variar de pessoa para pessoa.

Doenças transmitidas por carraças (carrapatos) e por outros vetores: De forma semelhante, um subgrupo de pessoas infetadas por patógenos transmitidos por carraças e por outros vetores também desenvolve sintomas crónicos que podem resultar em incapacidade significativa. Esses patógenos incluem *Borrelia burgdorferi* (o agente da doença de Lyme), mas também o parasita *Babesia* e o patógeno bacteriano intracelular *Bartonella*.

Encefalomielite Miálgica/Síndrome de Fadiga Crónica (EM/SFC): Durante décadas, milhões de indivíduos também foram diagnosticados com EM/SFC, uma IACI caracterizada por fadiga grave, dor musculoesquelética e PEM. Muitos casos de EM/SFC começam com uma infeção viral ou envolvem múltiplas exposições a agentes patogénicos virais e bacterianos ao longo do tempo. Os patógenos mais implicados no desenvolvimento da EM/SFC incluem os herpesvírus e os enterovírus.

Capítulo 2 | Visão Geral das IACIs

Mecanismos da Doença

Milhares de artigos científicos documentam alterações biológicas claras na COVID longa e noutras IACIs. Os determinantes (mecanismos) biológicos da doença incluem, entre outros, os seguintes e podem variar de paciente para paciente. Importa salientar que estes determinantes são interdependentes: por exemplo, reservatórios persistentes do SARS-CoV-2 e da sua proteína Spike



podem induzir deposição de fibrina e inflamação, o que poderá contribuir para a formação de coagulopatias, redução da perfusão tecidular e neuropatia das pequenas fibras. Dependendo da forma como estes fatores se manifestam, são necessárias abordagens terapêuticas diferentes. Abordar as IACIs com uma lógica de "tamanho único" na prática clínica dificilmente produzirá bons resultados. Assim, no CoRE procuramos, tanto quanto possível, uma medicina personalizada e de precisão.

Mecanismos biológicos da doença nas doenças crónicas complexas
Persistência de Patógenos nos Tecidos ou no Interior das Células do Hospedeiro
Reativação de Patógenos em Contexto de Desregulação Imunitária
Disfunção do Sistema Nervoso Autónomo (Disautonomia)
Alterações da Coagulação e Disfunção Vascular
Disbiose (Desequilíbrio do Microbioma)
Neuroinflamação e Disfunção Cognitiva
Disfunção Mitocondrial
Ativação e Disfunção Imunitária, e Autoimunidade
Hipermobilidade Articular
Ativação dos Mastócitos



Múltiplos "Hits"

Para alcançar resultados ótimos, são muitas vezes necessários protocolos terapêuticos que identifiquem e abordem múltiplas agressões (hits) de natureza infecciosa ou inflamatória em doentes com COVID longa ou outras IACIs.

Isso ocorre porque múltiplas infeções, exposições ou outras agressões (hits) podem contribuir para o desenvolvimento de sintomas crónicos nos pacientes ao longo do tempo. Por exemplo, um estudo recente constatou que a sensibilização (pré-ativação) de processos inflamatórios no cérebro por uma proteína do SARS-CoV-2 pode potenciar os efeitos de um desafio inflamatório subsequente, como uma infeção bacteriana. Os resultados sugerem que múltiplas agressões infecciosas (virais e bacterianas) podem amplificar sintomas neuroinflamatórios ou neuroimunes de longa duração em doentes com COVID longa. Processos semelhantes de sensibilização inflamatória e/ou desregulação imunitária podem também ser influenciados por exposições químicas ou a bolores, ou por traumatismos (p. ex., concussão), no contexto do espectro das IACIs.



Modelo multifatorial proposto para o desenvolvimento das IACI, que ilustra como múltiplas agressões (hits) — incluindo predisposição genética, infeções anteriores, exposições ambientais, trauma e infeções subsequentes — podem interagir entre si e contribuir para o início e a progressão da doença.



Embora uma infeção isolada possa desencadear uma IACI, para alcançar resultados ótimos são frequentemente necessários protocolos terapêuticos que identifiquem e abordem múltiplas agressões (hits) de natureza infeciosa ou inflamatória em doentes com COVID longa ou outras IACIs.

VÍDEO DE EDUCAÇÃO MÉDICA: Compreender diferentes Infeções, Exposições e "Hits"



Equívocos Comuns sobre as IACIs

Uma realidade lamentável na prestação de cuidados em IACIs é que muitos pacientes com IACI levam vários anos para receber um diagnóstico correto, quando conseguem recebê-lo. Isso pode ser atribuído a várias razões, sendo uma delas a persistência de equívocos sobre as IACIs. Independentemente do grau de experiência na gestão de doentes com IACIs, é importante questionar e corrigir potenciais mal-entendidos sobre estas condições crónicas complexas.

EQUÍVOCO: O exercício é um tratamento seguro e eficaz para pessoas com IACIs que apresentam fadiga e mal-estar pós-esforço (PEM).

FACTO: A investigação original que sustentou o uso da terapia de exercício graduado para EM/SFC e, por extensão, COVID longa, apresenta falhas significativas.

FACTO: Prescrever o exercício de forma inadequada pode agravar os sintomas nas 48–72 horas seguintes. A gestão do esforço/energia (pacing) e o repouso são alternativas mais seguras e eficazes.

EQUÍVOCO: A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é um tratamento eficaz para as IACIs.

FACTO: Assim como no caso do exercício, a investigação original que sustentou o uso de certas formas de TCC apresenta falhas significativas. Embora a TCC e outras intervenções psicológicas possam ajudar as pessoas a lidar com a adaptação ao diagnóstico de uma doença crónica ou a uma nova condição de incapacidade, essas técnicas não são eficazes no tratamento de IACIs.

EQUÍVOCO: A maioria das pessoas diagnosticadas com IACIs recupera.

FACTO: A maioria das pessoas diagnosticadas com uma IACI apresenta sintomas crónicos que podem durar muitos anos.

FACTO: As IACIs causam incapacidade dinâmica, o que significa que os sintomas podem melhorar ou agravar-se ao longo do tempo; algumas pessoas podem apresentar um padrão remitente-recorrente, em que os sintomas flutuam e se agravam durante dias, semanas ou meses antes de regressarem ao nível basal.



EQUÍVOCO: As IACIs são raras.

FACTO: Embora historicamente pouco estudadas e subdiagnosticadas, as IACIs não são condições raras. A mais comum, a COVID longa, estima-se que afete 400 milhões de pessoas no mundo, enquanto a EM/SFC afeta mais de 4 milhões de pessoas nos Estados Unidos.

EQUÍVOCO: As IACIs não afetam pessoas saudáveis.

FACTO: Mesmo um excelente estado de saúde não garante a proteção contra as IACIs. Pessoas anteriormente em boa forma e saudáveis, como atletas de alto rendimento e militares no ativo, correm o risco de desenvolver essas condições, tal como os membros da população em geral.



EQUÍVOCO: Uma pessoa com uma IACI não corre risco de infeções futuras.

FACTO: Múltiplas infeções frequentemente agravam os sintomas das IACIs, reativam patógenos latentes e acentuam a desregulação imunitária. Embora a mitigação do risco de infeção seja importante para quem pretende prevenir IACIs, ela é de particular relevância para pessoas que já têm uma IACI.

EQUÍVOCO: É necessário contrair infeções regularmente para manter um sistema imunitário saudável.

FACTO: Para além de causarem consequências gerais para a saúde, cada infeção que o organismo sofre pode desregular, e até enfraquecer o sistema imunitário. Embora contrair um patógeno possa conferir imunidade temporária, existem formas mais fáceis e seguras de proteção contra infeções, e continuamos a identificar novos riscos a longo prazo associados até a infeções agudas ligeiras.



O que é a Recuperação?

No Cohen Center for **Recovery** from Complex Chronic Illness, o nosso foco é ajudar os nossos pacientes a viver uma vida plena, apesar das limitações das doenças crónicas.

Embora nem sempre seja possível uma cura, a recuperação concentra-se em alcançar a melhor qualidade de vida possível, abordando não só os sintomas físicos, mas também a resiliência emocional e o bem-estar social.

Para os pacientes, isso muitas vezes significa aprender a lidar com a sua nova realidade com o apoio de profissionais de saúde, redes sociais e estratégias de cuidados personalizadas. Para os prestadores de cuidados de saúde, isso significa uma abordagem multidisciplinar aos cuidados.

A Recuperação não é igual para todos

A recuperação consiste em ajudar cada pessoa a retomar o controlo da sua vida e a encontrar formas de prosperar, mesmo perante desafios de saúde persistentes. É um processo multifacetado, profundamente pessoal, que varia de indivíduo para indivíduo e não implica, necessariamente, cura completa ou eliminação total dos sintomas. Abrange a restauração ou melhoria de vários domínios da vida — incluindo a saúde física, o bem-estar emocional, as relações sociais e a funcionalidade global.

Recuperação não é sinónimo de cura

O objetivo é ajudar os pacientes a passar de um estado de sintomas avassaladores para um estado em que a sua condição esteja estabilizada e mais controlável. A recuperação ainda é possível no sentido de melhorar a funcionalidade, controlar os sintomas de forma eficaz e adaptar-se a um novo normal.

Recuperação da capacidade funcional

Para alguns pacientes, a recuperação envolve voltar a participar em atividades com significado, como o trabalho e os hobbies. Isso requer intervenções médicas, fisioterapia (FT) e estratégias de gestão de energia (pacing).O objetivo é ajudar os pacientes a reconstruir aspetos práticos das suas vidas e a envolverem-se no que é mais importante. A recuperação inclui recuperar força, mobilidade e resistência, com uma abordagem cuidadosa para prevenir recaídas/exacerbações. Para as IACIs, o ritmo e o descanso são essenciais para gerir a energia e evitar crises. O exercício individualizado e a terapêutica médica sustentam a melhoria da função ao longo do tempo, em que cada pequeno passo contribui para uma melhor qualidade de vida.



Saúde mental e social como parte da recuperação

O apoio social é vital para a recuperação, pois o isolamento social e a solidão podem ter efeitos profundos em muitos aspetos da saúde física e mental, incluindo a saúde imunitária e hormonal. As intervenções em saúde social precisam de ser ajustadas à energia disponível e ao nível de conforto de cada indivíduo, com alguns a preferirem encontros presenciais e outros a beneficiarem de comunidades online. As doenças crónicas podem impactar significativamente a saúde mental, levando à ansiedade e à depressão, tornando essencial o apoio à saúde mental. A terapia, as práticas de atenção plena (mindfulness) e o contacto com profissionais podem ajudar os pacientes a desenvolver resiliência e a gerir os desafios emocionais.

A importância do ambiente adequado

A recuperação é influenciada não apenas por intervenções médicas, mas também pelo ambiente em que os pacientes vivem, trabalham e se curam. É vital criar um ambiente de apoio, tanto físico como social. Isso inclui garantir que os espaços sejam confortáveis, acessíveis e livres de fontes de stress, bem como promover contextos sociais que enfatizem a compreensão, a compaixão e o encorajamento



Capítulo 3 | Investigação Atual sobre os Determinantes das IACIs

As IACIs são muitas vezes designadas incorretamente como “misteriosas”, por existir a perceção de que não compreendemos porque é que as pessoas com diagnóstico de IACI estão doentes nem o que pode estar a impulsionar os seus sintomas. Em vez de pensar nas IACIs como “misteriosas”, propomos que os prestadores de cuidados de saúde as encarem como *“complexas”.* Isto porque muitos dos determinantes dos sintomas e a da patobiologia das IACIs estão estabelecidos através de milhares de estudos de investigação de alta qualidade e revistos por pares.

Embora estejamos a aprofundar o conhecimento sobre esses determinantes, a *complexidade* do tratamento das IACIs decorre do facto de cada pessoa diagnosticada com uma IACI poder estar a sofrer muitos desses determinantes ao mesmo tempo, ou apenas um. Pode não existir outra história clínica relevante, ou pode haver múltiplas comorbilidades e doenças crónicas a coexistir com a IACI, e, de facto, ainda não dispomos de uma compreensão detalhada de como estas condições interagem entre si. O objetivo deste capítulo é analisar em detalhe alguns dos determinantes mais bem estabelecidos dos sintomas e da patobiologia nas IACIs, para que possamos abrir caminho a estratégias terapêuticas viáveis.

Consulte os determinantes da doença na página seguinte.



Determinantes da Doença

Compreender os fatores determinantes das IACIs é imperativo para os profissionais de saúde. Esses fatores esclarecem os complexos mecanismos biológicos subjacentes aos sintomas persistentes associados às IACIs e permitem que os profissionais de saúde busquem as melhores abordagens diagnósticas e terapêuticas.

Fator	Descrição
Persistência de Patógenos nos Tecidos	Os sintomas crónicos podem resultar da incapacidade de eliminar totalmente as infeções, mantendo patógenos nos tecidos ou em células do hospedeiro como reservatórios que sustentam inflamação contínua e outros efeitos subsequentes. Esses reservatórios são muitas vezes difíceis de detetar com exames de sangue de rotina.
Reativação de Patógenos	Patógenos latentes, como herpesvírus ou *Bartonella*, podem reativar-se em contexto de stress ou imunossupressão, contribuindo para sintomas de doença crónica, como fadiga, inflamação e disfunção vascular.
Disfunção Mitocondrial	Os patógenos, e a inflamação que provocam, podem perturbar gravemente a função mitocondrial, reduzir a produção de energia e aumentar o stress oxidativo, o que pode levar à fadiga, inflamação e outros sintomas crónicos.
Alterações da Coagulação e Disfunção Vascular	A hipercoagulação induzida por patógenos, os microtrombos e a disfunção endotelial comprometem o fluxo sanguíneo, o transporte de oxigénio e a perfusão tecidual, exacerbando sintomas como fadiga, dor e disfunção dos órgãos.
Disfunção do Sistema Nervoso Autónomo (Disautonomia)	Alterações no sistema nervoso autónomo, incluindo condições como a síndrome da taquicardia ortostática postural (POTS), afetam a frequência cardíaca, pressão arterial e outros processos involuntários, levando a sintomas como tonturas, fadiga e náuseas.
Neuroinflamação e Disfunção Cognitiva	A inflamação crónica no cérebro, frequentemente associada a anomalias vasculares e/ou reservatórios persistentes de patógenos, contribui para a disfunção cognitiva, fadiga e sintomas neuropsiquiátricos.
Ativação e Disfunção Imunitária, e Autoimunidade	A ativação imunitária persistente, frequentemente impulsionada pela presença de patógenos, pode levar à exaustão dos linfócitos T, à produção de autoanticorpos e à inflamação sistémica, agravando os sintomas das doenças crónicas.



Fator	Descrição
Desequilíbrio do Microbioma e Sobrecrescimento Bacteriano do Intestino Delgado (SIBO)	Alterações na microbiota intestinal e aumento da permeabilidade intestinal (“intestino permeável”) podem desencadear inflamação sistémica, desequilíbrios hormonais e desregulação imunitária, contribuindo para sintomas crónicos.
Desequilíbrio Hormonal	Alterações na produção de hormonas induzidas por patógenos, como cortisol, testosterona, estrogénio e serotonina, contribuem para sintomas sistémicos como fadiga, alterações de humor e disfunção metabólica. Em algumas condições, observam-se diferenças sexo-específicas nas respostas imunitárias.
Ativação de Mastócitos e Pré-ativação de Células Imunitárias	Mastócitos e células gliais podem tornar-se hiperativos de forma persistente em resposta a reservatórios patogénicos ou a desequilíbrios do microbioma, amplificando inflamação e respostas imunitárias e contribuindo para sintomas crónicos como dor, fadiga e hipersensibilidades sensoriais.



Persistência de Patógenos nos Tecidos

Um dos fatores determinantes mais diretos dos sintomas crónicos após uma infeção é a persistência de patógenos.

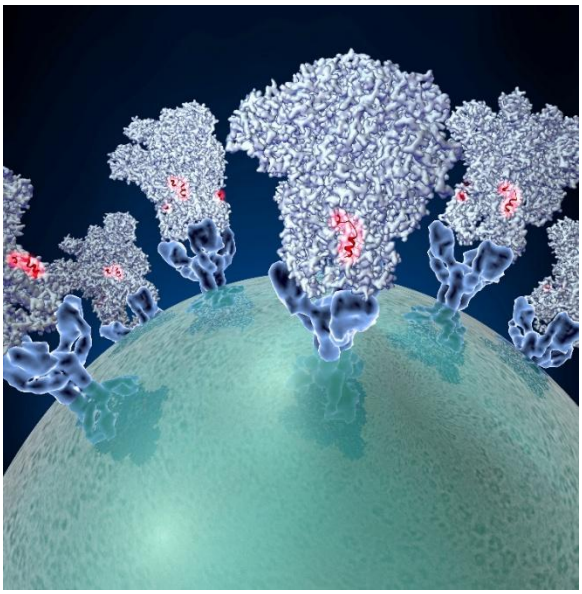
Alguns pacientes com IACI não eliminam totalmente as infeções virais ou bacterianas que contraem. Em vez disso, uma pequena quantidade do patógeno persiste nos tecidos ou em células do hospedeiro, formando um “reservatório”.

Atualmente dezenas de estudos apoiam a existência de um reservatório de SARS-CoV-2 em pelo menos um subgrupo de pessoas com COVID longa. Por exemplo, RNA de cadeia dupla (dsRNA), sugestivo de vírus em replicação, foi identificado no tecido intestinal com COVID longa mais de dois anos após a infeção.



Borrelia burgdorferi (espiroqueta da doença de Lyme) vista ao microscópio (Source: CDC).

Da mesma forma, RNA enteroviral tem sido identificado em tecido cerebral, musculo esquelético e estômago de alguns pacientes com Encefalomielite Miálgica/Síndrome de Fadiga Crónica (EM/SFC). *Borrelia burgdorferi* foi detectada no coração e noutros tecidos de animais meses após a infeção inicial, mesmo após tratamento de rotina com o antibiótico doxiciclina. Os reservatórios de patógenos tendem a estar localizados em tecidos, o que significa que o patógeno persistente muitas vezes não pode ser detectado apenas através de exames de sangue. Alguns centros realizam procedimentos de biópsia para colheita de tecido (intestino, nódulo linfático, etc.) visando a deteção de patógenos, mas



Proteína spike do SARS-CoV-2.

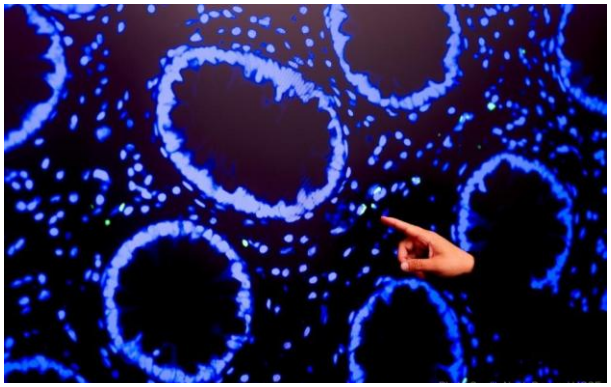
esses procedimentos não são de rotina na maioria dos locais.

Para doenças crónicas transmitidas por carraças/vetores, alguns testes podem ser realizados, embora os testes mais



Mecanismos pelos quais um reservatório de SARS-CoV-2 pode contribuir para a PASC - Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection (Fonte: Proal et al., 2023).

abrangentes exijam laboratórios particulares (consulte a secção Doenças transmitidas por carrapatos/vetores). É importante observar que a persistência do patógeno pode ser um determinante de muitas outras questões documentadas em pacientes com COVID longa e outras IACIs. Por exemplo, a figura acima descreve mecanismos pelos quais um reservatório persistente de SARS-CoV-2 pode contribuir para alterações inflamatórias, da coagulação, do



Em verde, RNA da proteína spike do SARS-CoV-2 (indicativo de reservatório viral) em tecido intestinal obtido de um doente com COVID longa. Imagem cedida pelo estudo LIINC da USF.



microbioma, entre outras. Uma combinação de terapias dirigidas a reservatórios de patógenos, em conjunto com tratamentos que também atuem nas sequelas a jusante induzidas por esses reservatórios, constitui uma opção de cuidado centrada no paciente.

Vários estudos identificaram proteínas SARS-CoV-2 circulantes no sangue de 20 a 60% dos participantes com COVID longa. Estas proteínas podem derivar de reservatórios virais em tecidos como o intestino, extravazando para o sangue, onde podem ser medidas. No entanto, os testes ultrassensíveis utilizados pelos investigadores para detetar proteína spike circulante no sangue em COVID longa ainda não estão disponíveis para serem solicitados em contexto clínico de rotina.

Dezenas de ensaios clínicos estão em andamento para testar terapêuticas capazes de visar reservatórios do SARS-CoV-2 ou as suas sequelas na COVID longa. Uma visão geral de alguns desses ensaios foi publicada recentemente na revista *Lancet Infectious Diseases*. Como exemplo, um ensaio clínico na Harvard Medical School está a testar se o medicamento larazotide, demonstrado como reparador da permeabilidade das junções apertadas (tight junctions) da barreira intestinal ("intestino permeável"), pode melhorar os sintomas de COVID longa e/ou reduzir o extravasamento de proteína spike para o sangue a partir de reservatórios de SARS-CoV-2. Outras equipas estão a realizar ensaios clínicos com anticorpos monoclonais ou antivirais em COVID longa.

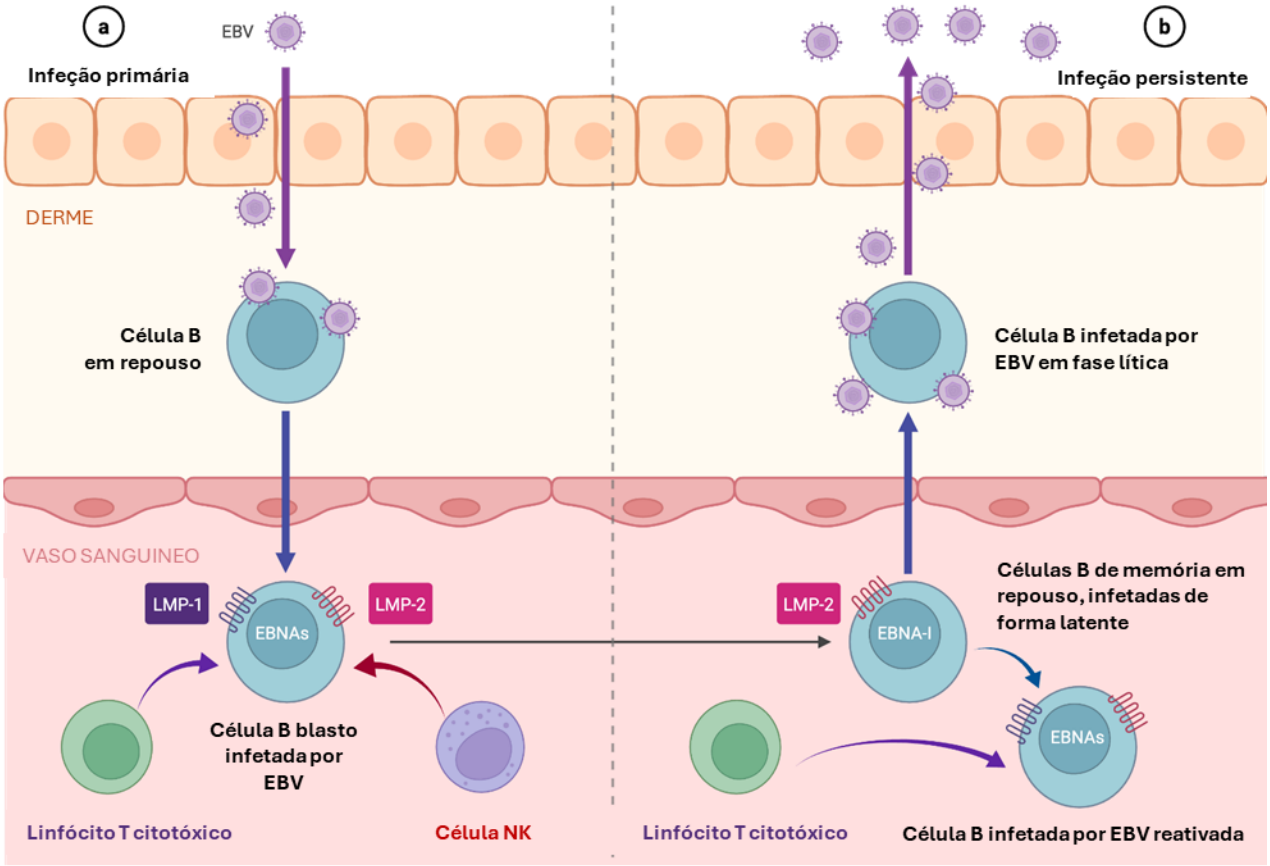
O CoRE está igualmente a realizar um estudo com colheita de sangue que visa investigar se pacientes com doenças crónicas complexas, incluindo COVID longa, EM/SFC, doença de Lyme crónica e doenças do tecido conjuntivo, podem ser portadores de patógenos transmitidos por carraças/vetores no sangue.

AVALIAÇÕES E TRATAMENTOS: Como Avaliamos e Tratamos a Persistência de Patógenos nos Tecidos



Reativação de Patógenos em Contexto de Desregulação Imunitária

Outro determinante dos sintomas da IACI é que uma infeção pode comprometer o sistema imunitário de modo a permitir a reativação de patógenos previamente latentes. Está bem estabelecido que os humanos acumulam vírus persistentes ao longo da vida (conjunto referido como "viroma humano"). Estes vírus, que podem incluir herpesvírus como o vírus de Epstein–Barr (EBV), tendem a persistir em estados latentes. Contudo, podem reativar-se em condições de stress, desregulação/disfunção imunitária ou imunossupressão. O SARS-CoV-2 codifica múltiplas proteínas que inibem a resposta imunitária do hospedeiro; assim, durante a COVID-19 aguda, vírus latentes podem reativar-se com maior facilidade e contribuir para sintomatologia crónica. O mesmo padrão observa-se com outros agentes patogénicos que inibem a resposta imunitária como mecanismo de sobrevivência.



Infeção por EBV.



Vários estudos documentaram a reativação do herpesvírus na COVID-19 aguda ou na COVID longa. Por exemplo, um estudo extensivo de caracterização imunitária em doentes com COVID longa identificou respostas de anticorpos mais elevadas dirigidas a proteínas do vírus de Epstein–Barr (EBV) num subconjunto de participantes. Um aumento da presença de herpesvírus também foi descrito na EM/SFC (Encefalomielite Miálgica/ Síndrome de Fadiga Crónica). Por exemplo, um estudo encontrou cargas virais mais elevadas do vírus herpes humano 6B e do vírus herpes humano 7 em pessoas com EM/SFC em comparação com controles saudáveis.

Tal como os vírus, muitos patógenos bacterianos, fúngicos e parasitários também alteram a sua atividade e podem intensificar a doença em contextos de desregulação imunitária ou stress. Entre estes incluem-se bactérias transmitidas por vetores com capacidade de persistência, como *a Bartonella*.

A Bartonella pode provocar disfunção vascular ao infetar células endoteliais vasculares. Assim, o aumento da atividade deste patógeno em doentes coinfetados com o SARS-CoV-2 pode agravar sintomas vasculares ou circulatórios. Um estudo descreveu a reativação pós-COVID de *Bartonella henselae* num paciente diagnosticado com COVID longa, cujos sintomas melhoraram com tratamento antibiótico.

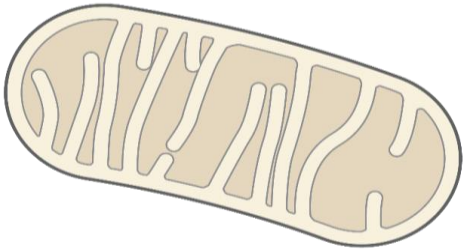


Disfunção Mitocondrial

A disfunção mitocondrial tem sido documentada na COVID longa, na EM/SFC e noutras IACIs. As mitocôndrias são frequentemente chamadas de centrais energéticas das células. São responsáveis pela produção de energia através da fosforilação oxidativa.

As mitocôndrias também desempenham um papel na gestão do stress oxidativo, no controlo da morte celular programada (apoptose) e na modulação de respostas imunitárias. O funcionamento adequado das mitocôndrias é essencial para manter a homeostase celular e sistémica. Quando as mitocôndrias não funcionam bem, a produção de energia diminui, as moléculas nocivas (espécies reativas de oxigénio, ou ROS) aumentam e pode iniciar-se inflamação, o que pode levar a sintomas crónicos.

Todos os vírus e muitos patógenos bacterianos e fúngicos reprogramam o metabolismo mitocondrial do hospedeiro para aumentar o fornecimento de energia, nutrientes e metabolitos necessários à sua sobrevivência e proliferação. Na verdade, os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios que requerem a indução de um estado metabólico alterado nas células



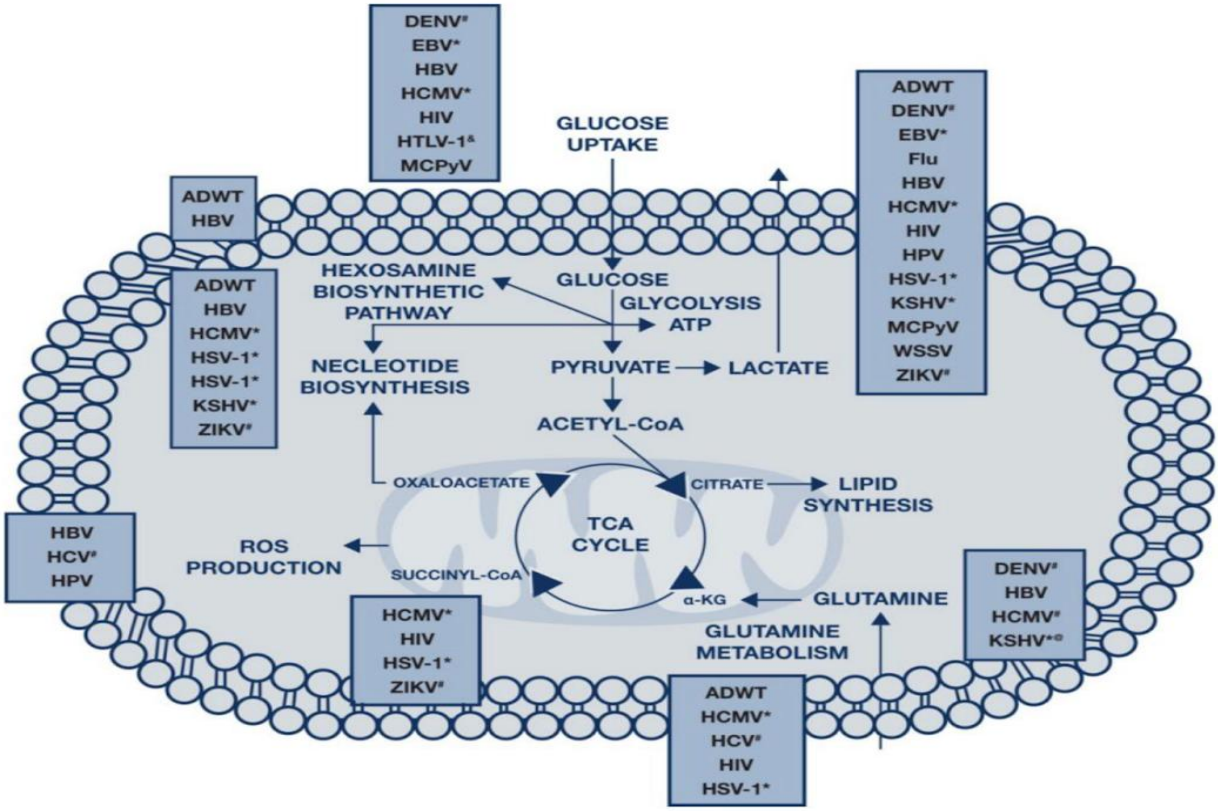
do hospedeiro para se replicarem com sucesso e completarem o seu ciclo de vida.

Vários estudos documentaram disfunção mitocondrial em pessoas com COVID longa. Por exemplo, investigações identificaram anormalidades na respiração mitocondrial e na bioenergética, bem como alterações na expressão de genes relacionados com a mitocôndria em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) de pacientes com COVID longa.

A borreliose de Lyme também tem sido associada a um aumento do superóxido mitocondrial, sugerindo um estado de disfunção mitocondrial. De facto, demonstrou-se que *a Borrelia burgdorferi* subverte o metabolismo mitocondrial da célula do hospedeiro de forma a potenciar a produção de citocinas pró-inflamatórias.

AVALIAÇÕES E TRATAMENTOS: Como Avaliamos e Tratamos a Disfunção Mitocondrial

Os patógenos **são os principais impulsionadores** da disfunção mitocondrial.



Diferentes vírus subvertem componentes do metabolismo mitocondrial do hospedeiro. Imagem reproduzida com autorização de: https://wap.hapres.com/htmls/IJ_1341_Detail.html.



Alterações da Coagulação e Disfunção Vascular

A libertação de produtos patogénicos durante doença aguda ou crónica pode contribuir para a hipercoagulação, hiperativação plaquetária e disfunção vascular, de forma a influenciar o desenvolvimento de sintomas nas IACIs.

A COVID longa está fortemente associada a alterações de coagulação e vasos sanguíneos. Várias equipas identificaram "microcoágulos" de fibrina/amiloide resistentes à fibrinólise (indicativos de hipercoagulação) no plasma de pacientes com COVID longa. Em alguns casos, a formação desses microcoágulos pode ser desencadeada pela proteína spike ou pela subunidade S1 do SARS-CoV-2 circulantes, que têm sido detectadas no sangue em COVID longa até 14 meses após a infeção.

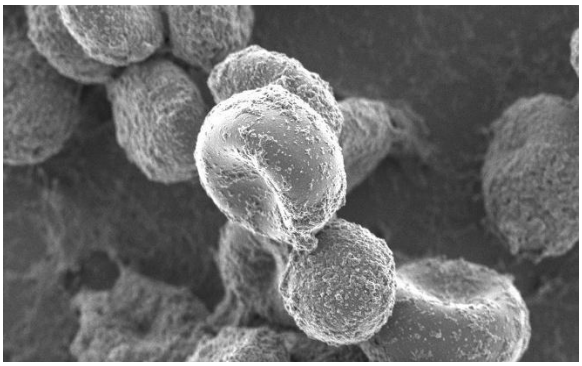
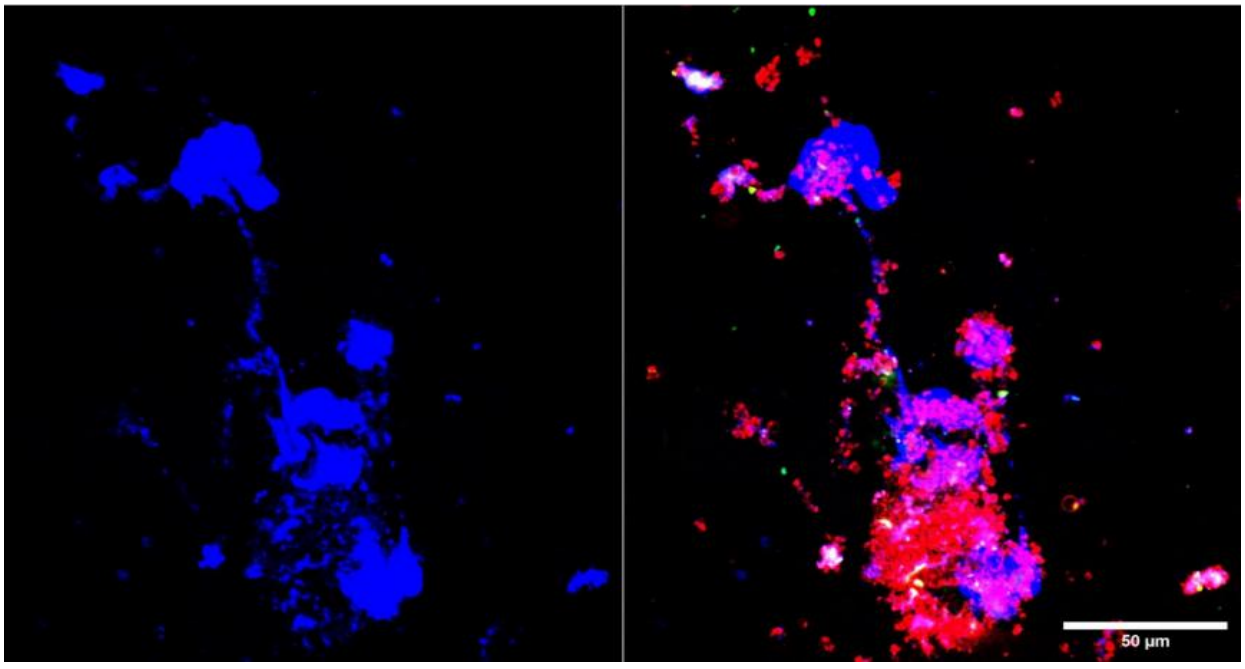


Imagem de microscopia eletrónica de varrimento mostrando glóbulos vermelhos (eritrócitos) recobertos por uma rede de fibrina. Fotografia cedida por Resia Pretorius.

Além disso, a proteína spike do SARS-CoV-2 pode ligar-se ao fibrinogénio e induzir coágulos sanguíneos estruturalmente anómalos com atividade



Armadilhas extracelulares de neutrófilos (a azul) colocalizadas com plaquetas ativadas (a vermelho/verde) em sangue de doentes com COVID longa. Imagem cedida pelo laboratório de VanElzakker, Harvard Medical School.



inflamatória elevada. A persistência da proteína spike ou S1 no plasma em COVID longa também pode estimular a atividade das plaquetas (fragmentos celulares no sangue envolvidos nos processos de coagulação) ou desencadear a formação de complexos imunes pró-inflamatórios e/ou de armadilhas extracelulares de neutrófilos; os quais também podem contribuir para os processos de coagulação.

Bactérias como *Borrelia burgdorferi* também têm potencial para contribuir para os processos de coagulação envolvendo fibrina. Tanto na doença aguda como na crónica, demonstrou-se que *Borrelia burgdorferi* liberta peptidoglicano, um componente importante do invólucro/parede celular bacteriana. Este peptidoglicano pode ativar células imunitárias no plasma, incluindo neutrófilos e plaquetas.

VÍDEO DE EDUCAÇÃO MÉDICA: Mecanismos de Patologia a Jusante: Coagulação e Disfunção Endotelial

AVALIAÇÕES E TRATAMENTOS: Como Avaliamos e Tratamos a Coagulação e a Disfunção Vascular

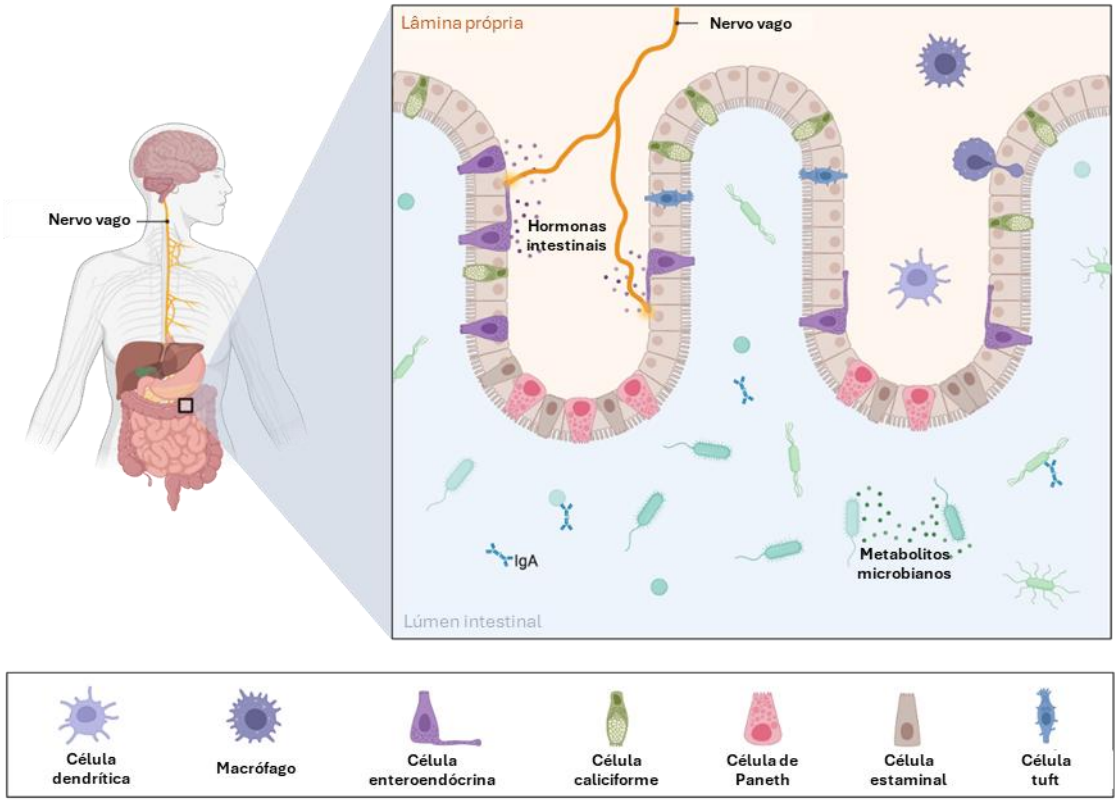


Disautonomia e Síndrome de Taquicardia Ortostática Postural (POTS)

Muitos pacientes com IACI relatam sintomas comuns, incluindo tonturas, palpitações, dores de cabeça, pré-síncope, dor, problemas de sono, sintomas semelhantes aos da gripe, dificuldade de concentração, défice cognitivo, náuseas, prisão de ventre, diarreia e outros sintomas gastrointestinais. Acredita-se que o tronco cerebral, que desempenha um papel central no controlo o sistema nervoso autónomo, no "comportamento de doença" e na ativação/estado de alerta, esteja envolvido nesses sintomas.

Uma das manifestações mais comuns da disautonomia é a POTS, que está clinicamente presente numa grande percentagem de pessoas com diagnóstico de IACI. A POTS ocorre quando o sistema nervoso autónomo é incapaz de regular adequadamente a pressão arterial, a frequência cardíaca e a perfusão dos tecidos. Estes sintomas podem ser

AVALIAÇÕES E PROCEDIMENTOS: Como Avaliamos a Disautonomia e POTS





particularmente proeminentes quando o coração e o sistema circulatório têm de gerir uma carga de trabalho contra a gravidade, o que significa que os sintomas podem agravar-se durante alterações posturais (por exemplo, ao passar de sentado para de pé ou de decúbito dorsal para sentado) ou em posições em que a gravidade tem maior influência (isto é, estar de pé será frequentemente mais sintomático do que estar sentado, que por sua vez será mais sintomático do que estar deitado).

A sinalização disfuncional do tronco cerebral e a neuroinflamação podem ser fatores-chave nos sintomas de disautonomia relacionados à IACI. O nervo vago, que transmite sinais inflamatórios dos órgãos do corpo para o tronco cerebral, desempenha um papel crítico nesse processo. Quando o nervo vago deteta inflamação, desencadeia no tronco cerebral uma resposta de "comportamento de doença", levando a sintomas como fadiga, POTS e dor.

A resposta de “comportamento de doença” mediada pelo nervo vago pode ser desencadeada ou sustentada por inflamação contínua de várias causas, incluindo reservatórios de patógenos, ativação imunitária ou desequilíbrios do microbioma, o que pode explicar por que diferentes pacientes com IACI podem apresentar sintomas semelhantes, mesmo que as causas subjacentes diferem.

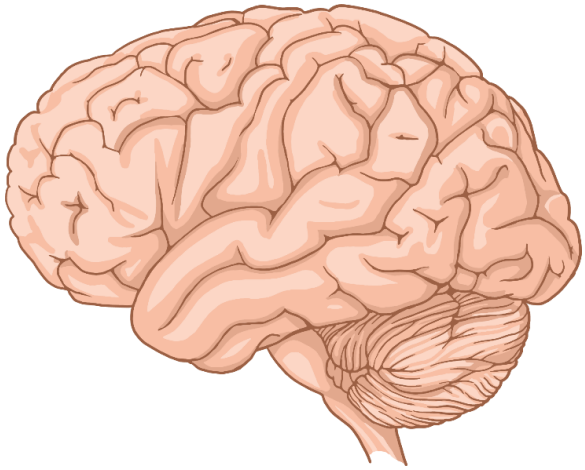
SAIBA MAIS: Orientações sobre o Tratamento da Disautonomia e Síndrome de Taquicardia Ortostática Postural (POTS)

VÍDEO DE EDUCAÇÃO MÉDICA: Mecanismos de Patologia a Jusante: Disfunção autonómica e PEM



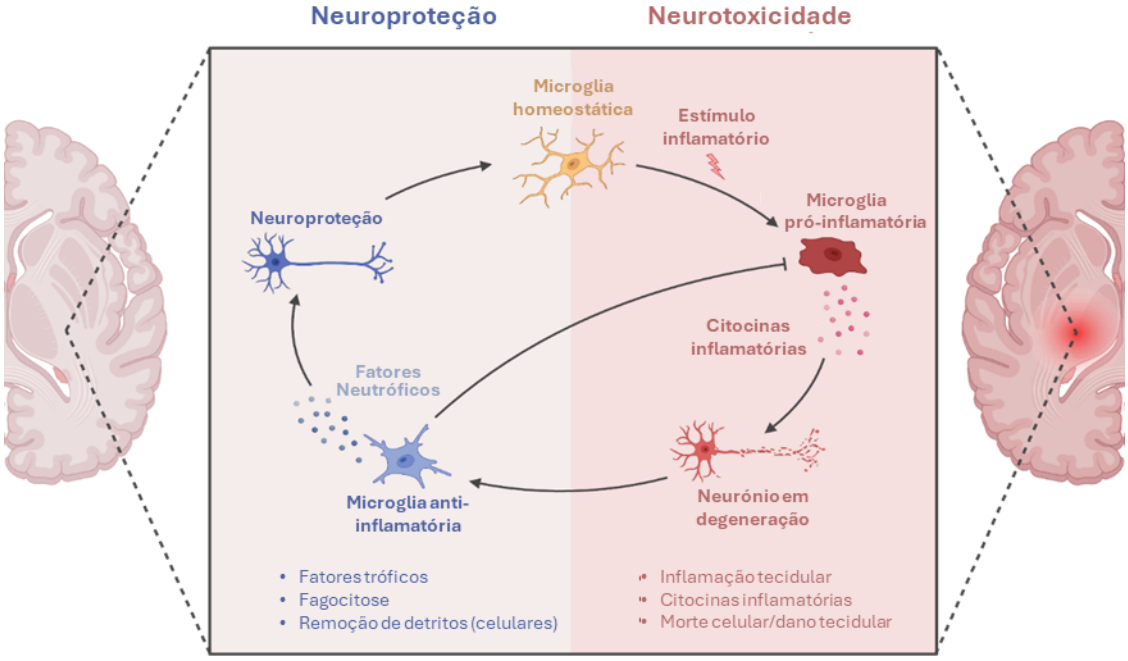
Neuroinflamação e Disfunção Cognitiva

A neuroinflamação foi documentada na COVID longa, na doença de Lyme crónica e na EM/SFC. Um estudo de imagem cerebral constatou que as pessoas com COVID longa apresentavam maior neuroinflamação do que os participantes saudáveis do estudo. Esta neuroinflamação localizava-se em algumas áreas do cérebro que estão expostas a fatores sanguíneos circulantes através de lacunas na "barreira hematoencefálica" dos vasos sanguíneos cerebrais. Consequentemente, os investigadores mediram uma seleção de fatores sanguíneos relacionados com a saúde ou o dano vascular. Verificaram que seis desses fatores apresentavam



correlação com o sinal de neuroinflamação nos cérebros dos participantes do estudo com COVID longa.

Esses fatores incluíam o fibrinogênio, uma proteína cuja formação de agregados pode ser "semeada" pela proteína spike do SARS-CoV-2 e que está envolvida na



Funções da microglia na neuroinflamação



formação de coágulos sanguíneos no corpo, e a sL-selectina, uma molécula que ajuda as células imunitárias a aderirem à rede vascular durante a inflamação. Isso sugere que a neuroinflamação em pacientes com COVID longa pode estar relacionada a problemas vasculares.

Com efeito, tal como descrito noutras secções deste manual, foram identificados no sangue de doentes com COVID longa "microcoágulos" de fibrina/amiloide ou proteínas circulantes do SARS-CoV-2. Estes fatores podem alcançar o cérebro e contribuir para a neuroinflamação. No entanto, são necessárias mais investigações para compreender plenamente de que forma a coagulação sanguínea, a persistência viral e a inflamação cerebral podem estar interligadas na COVID longa.

AVALIAÇÕES E PROCEDIMENTOS: Como Avaliamos a Neuroinflamação e a Disfunção Cognitiva

VÍDEO DE EDUCAÇÃO MÉDICA: Mecanismos de Patologia a Jusante: Neuroinflamação e Sintomas Neuropsiquiátricos



Ativação e Disfunção Imunitária, e Autoimunidade

Exaustão das células T



As células têm dificuldade em responder a uma infeção persistente e tornam-se exaustas nesse processo. Um estudo constatou que pacientes com COVID longa apresentavam diferenças na distribuição dos seus linfócitos T, sugerindo respostas imunitárias em curso. A equipa também documentou uma descoordenação entre as respostas específicas para o SARS-CoV-2 dos linfócitos T e B dos participantes.

Os participantes no estudo mostraram ainda frequências aumentadas de linfócitos T CD4+ preparados para migrar para tecidos inflamados. Esta migração poderá representar uma tentativa das células imunitárias de reconhecer e atacar reservatórios de SARS-CoV-2 nesses locais. Os doentes com COVID longa apresentaram também linfócitos T CD8+ específicos para o SARS-CoV-2 em estado de exaustão e níveis mais elevados de anticorpos contra o SARS-CoV-2. Estes achados são compatíveis com uma estimulação contínua por reservatórios virais persistentes no tecido dos pacientes.

Autoimunidade

Determinados doentes com COVID longa apresentam níveis elevados de certos autoanticorpos (AABs). Um estudo verificou que pacientes com COVID longa com problemas neurocognitivos e neurológicos tinham AABs elevados dirigidos a proteínas do sistema nervoso. Quando os investigadores testaram os anticorpos IgG, estes reagiram com o tecido do tronco cerebral humano e também foram ativos contra nervos e medula espinal de ratos.

A resposta de anticorpos nos nervos ciáticos e meninges estava relacionada com dores de cabeça e confusão relatadas pelos pacientes. Quando os anticorpos dos participantes foram transferidos para ratos, os animais apresentaram maior sensibilidade à dor e sintomas semelhantes aos dos pacientes, como problemas de equilíbrio e tonturas. Os resultados sugerem que o tratamento dos AABs pode ajudar algumas pessoas com COVID longa.

AVALIAÇÕES E TRATAMENTOS: Como Avaliamos e Tratamos a Ativação e Disfunção Imunitária, e Autoimunidade

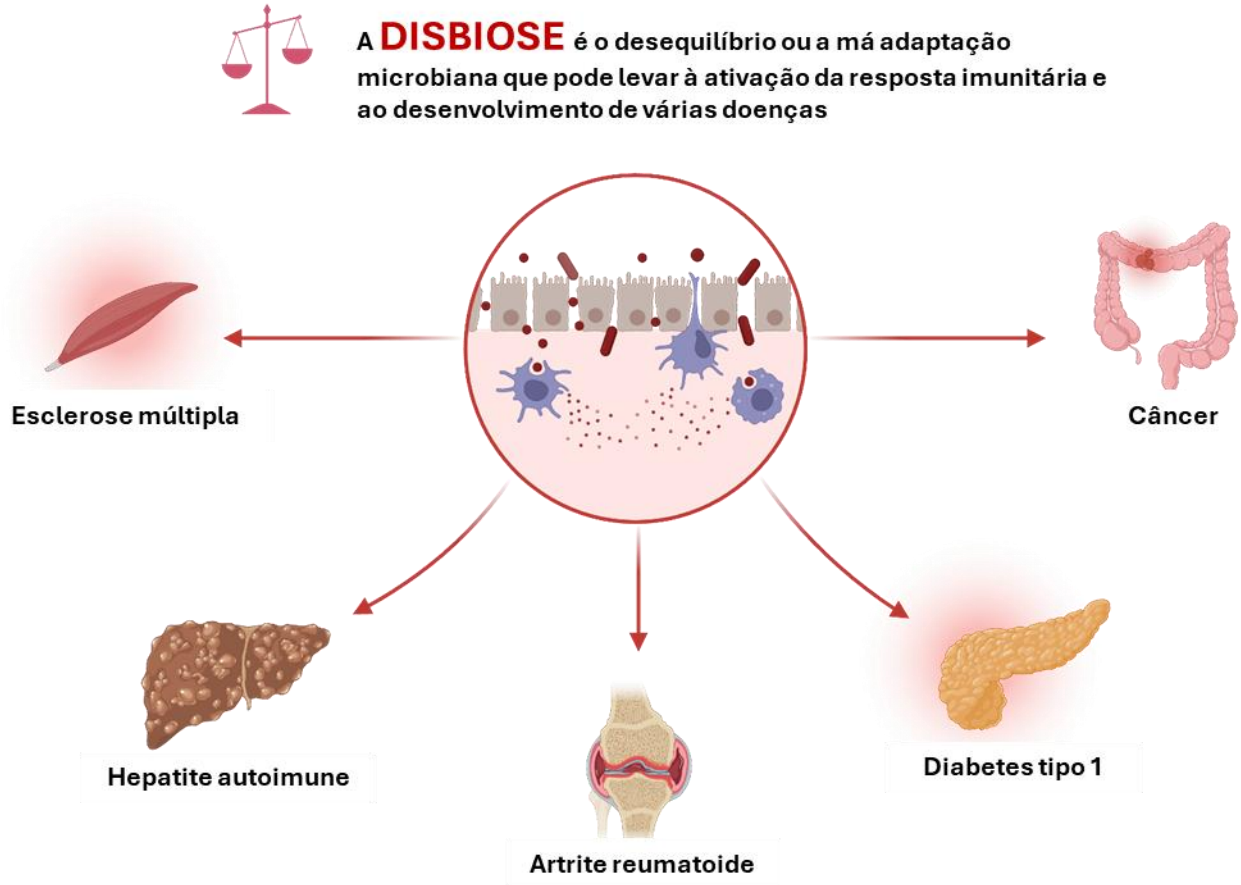
SAIBA MAIS: Um estudo recente constatou que, em casos de EM/SFC, os linfócitos T estão epigeneticamente predispostos à exaustão terminal e que os marcadores de exaustão se encontram aumentados (sobre-expressos) após uma prova de esforço. Os achados são consistentes com a hipótese de que a infeção viral crónica é um fator na ME/CFS.



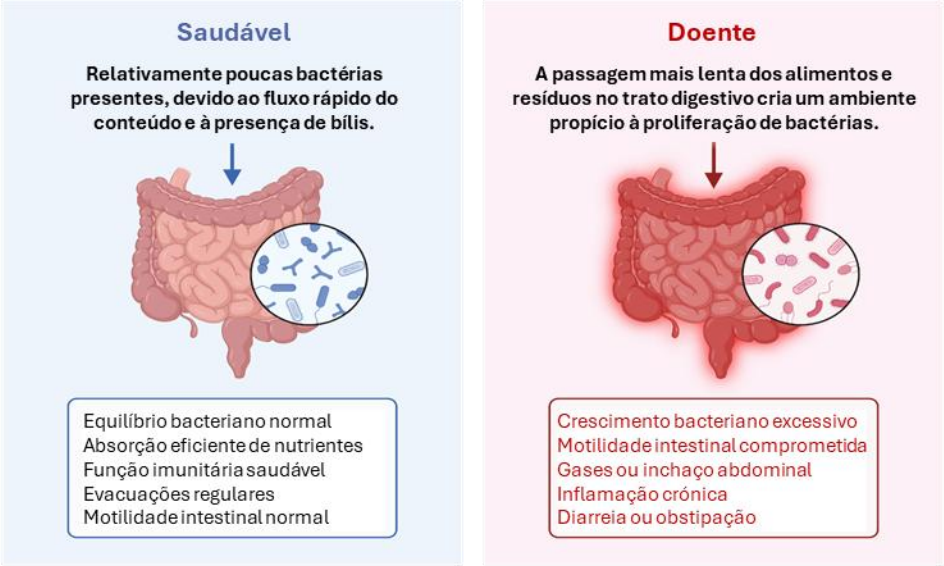
Desequilíbrio do Microbioma e Sobrecrescimento Bacteriano do Intestino Delgado (SIBO)

Os seres humanos abrigam ecossistemas de biliões (trilhões) de bactérias, fungos e outros organismos, incluindo comunidades robustas no intestino. Esses ecossistemas são chamados de microbioma humano. Em condições de saúde, os organismos do microbioma mantêm-se num estado de equilíbrio ou homeostase. Contudo, perante desequilíbrio ou desregulação imunitária, podem alterar a sua composição ou atividade de modo a promover doença (fenómeno designado por disbiose). O desequilíbrio do microbioma, ou disbiose, tem sido documentado em doentes com IACI (doenças crónicas associadas a infeções).

Por exemplo, um estudo constatou que pacientes com doença de Lyme crónica apresentam uma assinatura distinta do microbioma, caracterizada por um aumento do género bacteriano *Blautia*, uma diminuição no género bacteriano *Bacteroides*, entre outras alterações.







O desequilíbrio do microbioma pode ter um impacto profundo na sinalização imunitária, metabólica e hormonal do hospedeiro. Isto ocorre porque a maioria das proteínas e metabolitos no corpo humano é produzida ou modificada pelo microbioma. Por exemplo, um estudo documentou um efeito substancial do microbioma intestinal sobre os metabolitos sanguíneos. Com efeito, um estudo sobre disbiose do microbioma em EM/SFC identificou uma redução na biossíntese microbiana de butirato e uma diminuição do butirato plasmático, dos ácidos biliares e do benzoato.

Também foi demonstrado que as bactérias humanas produzem e/ou consomem uma vasta gama de neurotransmissores de mamíferos, incluindo noradrenalina, dopamina e serotonina. Daqui decorre que as alterações no microbioma intestinal podem impactar a sinalização hormonal e os sintomas.

O desequilíbrio do microbioma também é frequentemente acompanhado por inflamação que pode levar à disfunção ou quebra de barreiras orais, como a gengiva, do revestimento epitelial do intestino ou de barreiras relacionadas. Este aumento da permeabilidade da barreira epitelial ou oral permite que os patógenos ou os seus produtos, nesses ecossistemas transloquem para o sangue, onde a sua presença pode sustentar uma variedade de processos inflamatórios sistémicos. Tal fenómeno foi documentado em doentes com COVID aguda, COVID longa e EM/SFC.

SIBO ocorre quando há um aumento anómalo da população bacteriana total no intestino delgado, particularmente de tipos de bactérias que não são comuns nessa parte do tubo digestivo. As causas de SIBO incluem:

- Pós-infeccioso (após intoxicação alimentar ou infeções gastrointestinais)



- Baixa acidez gástrica (inclui uso prolongado de IBP – inibidores da bomba de protões)
- Motilidade do intestino delgado comprometida devido a medicamentos, hipotiroidismo, disautonomia, síndrome de Sjögren, doenças do tecido conjuntivo (DTC), perturbações alimentares/distúrbios do comportamento alimentar, inflamação crónica do intestino delgado por doença de Crohn, uso excessivo de AINEs (anti-inflamatórios não esteroides), doença celíaca não diagnosticada ou mal controlada, baixa produção de enzimas pancreáticas.

AVALIAÇÕES E TRATAMENTOS: Como Avaliamos e Tratamos o Desequilíbrio do Microbioma e Sobrecrescimento Bacteriano do Intestino Delgado (SIBO)



Desequilíbrio Hormonal

Foram documentados desequilíbrios hormonais em pacientes com COVID longa e outras IACIs. Um estudo inicial constatou que pessoas com COVID longa apresentavam níveis de cortisol muito inferiores aos de pessoas sem a condição. Outro estudo verificou que a COVID longa se associava a redução de serotonina no sangue e a RNA do SARS-CoV-2 persistente nas fezes. Existem vários possíveis fatores que levam à redução da serotonina na COVID longa. As diferenças entre os sexos que afetam a resposta imunológica também têm sido cada vez mais documentadas na COVID longa. Por exemplo, um estudo identificou conjuntos distintos de características imunitárias que definiram a COVID longa em mulheres e homens. Homens com COVID longa apresentavam diminuição das frequências de monócitos e células dendríticas, aumento de células NK (natural killer) e citocinas plasmáticas elevadas. Mulheres com COVID longa apresentavam aumento das frequências de células T exaustas e de células T secretoras de citocinas, maior reatividade de anticorpos a herpesvírus latentes (incluindo EBV e citomegalovírus) e níveis de testosterona inferiores aos das mulheres do grupo de controlo.



MULHERES

Carga de sintomas significativamente mais elevada; maior variedade de sintomas em múltiplos sistemas orgânicos.

Sintomas Comuns

Fadiga
Um dos sintomas mais incapacitantes.

Sintomas neurológicos
Maior incidência de cefaleias, confusão e problemas de memória.

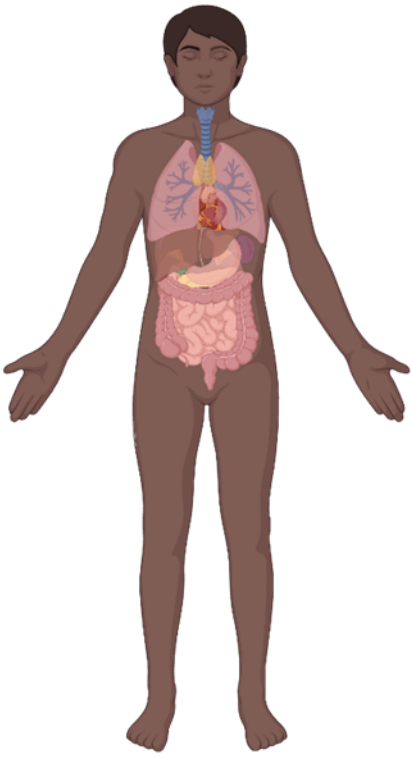
Sintomas gastrointestinais
Mais relatos de distensão/inchaço, náuseas e dor abdominal.

Queda de cabelo
Prevalência notavelmente superior à dos homens.

Perfil imunitário
Frequências aumentadas de linfócitos T exaustos e maior reatividade de anticorpos a herpesvírus latentes (p. ex., EBV, CMV).

Influência hormonal
Desregulação hormonal associada a maior gravidade dos sintomas. Níveis de testosterona inferiores aos das mulheres de controlo.

Comorbilidades
Taxas mais elevadas de asma e de patologias gastrointestinais.



HOMENS

Carga de sintomas inferior à das mulheres; impactos significativos no humor e no mal-estar pós-esforço.

Sintomas comuns

Disfunção sexual
Maior prevalência relatada.

Sintomas respiratórios
Mais relatos de tosse e dispneia.

Sintomas neurológicos
Confusão e nevoeiro mental, mas menos frequentes do que nas mulheres.

Perfil imunitário
Células NK elevadas e certas citocinas (p. ex., IL-8, TGF-β). Menores frequências das populações de monócitos e células dendríticas.

Influência hormonal
Níveis de testosterona mais baixos associados a maior carga sintomática.

Comorbilidades
Taxas mais elevadas de afeções cardiovasculares e problemas respiratórios.



Ativação de Mastócitos e Pré-ativação de células Imunitárias

Patógenos persistentes ou reativados podem desencadear sintomas inflamatórios ao ativar vias de sinalização imunitária e metabólica num circuito de retroalimentação. Mastócitos e células gliais são intervenientes-chave na amplificação destas respostas imunitárias durante infeções ou lesões. Quando ativados por patógenos, alérgenos ou lesões, os mastócitos liberam várias substâncias pró-inflamatórias, como histamina, citocinas e mediadores lipídicos, para ajudar a combater a infeção. Por exemplo, durante a infeção por influenza A, os mastócitos libertam estes mediadores para tentar controlar o vírus. Contudo, se a infeção se agravar ou a resposta imunitária se tornar excessiva, os mastócitos podem passar a contribuir para uma inflamação prejudicial.

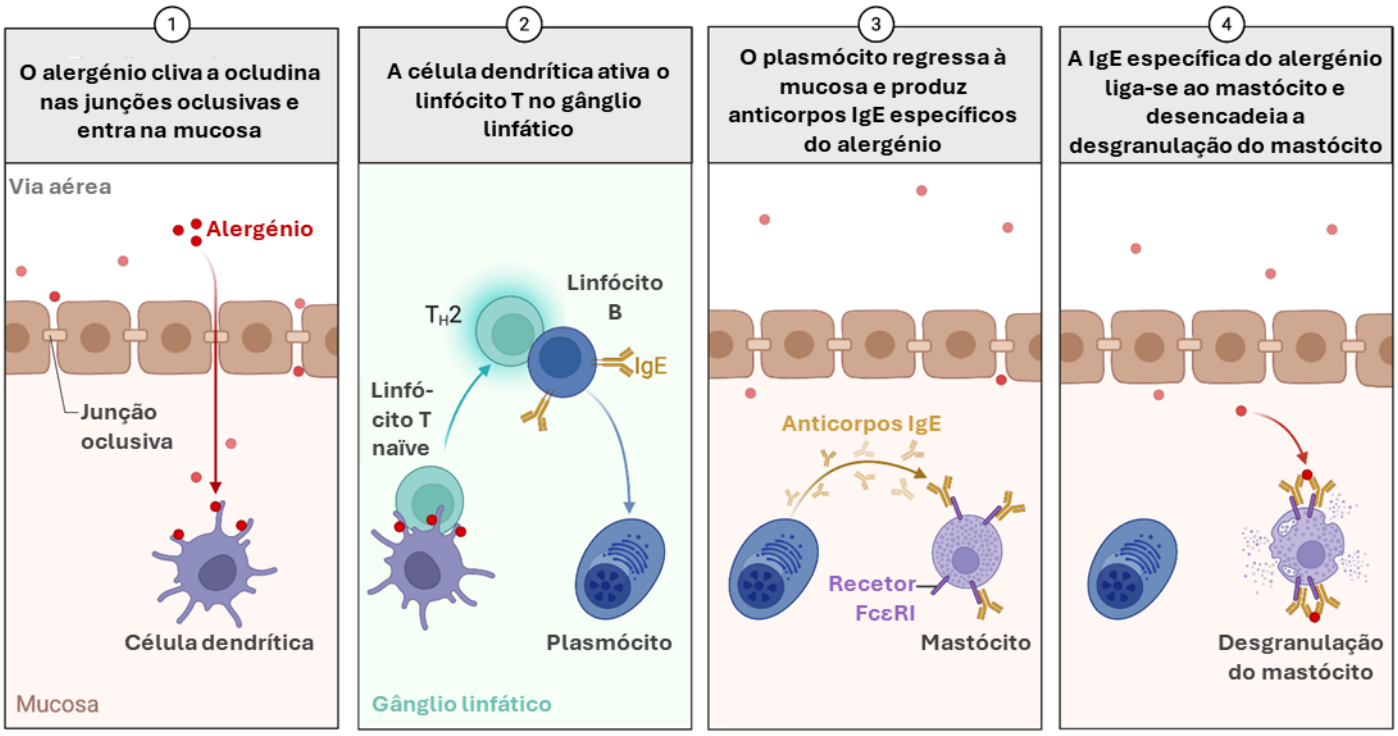
No sistema nervoso central, os mastócitos trabalham em estreita colaboração com a microglia (as células imunitárias do cérebro) para responder a infeção ou lesão. Quando ativada, a microglia altera a sua morfologia e liberta substâncias inflamatórias, ficando "preparada" (primed) para reagir mais intensamente a desafios futuros. Tanto os mastócitos como as células gliais podem tornar-se progressivamente mais sensíveis a múltiplos eventos inflamatórios, conduzindo a inflamação crónica.

Esta resposta imunitária persistente pode agravar condições de IACI relacionadas com a neuroinflamação, como COVID longa ou EM/SFC, contribuindo para sintomas como a hipersensibilidade sensorial. O estado "preparado/primed" dos mastócitos e das células gliais é um fator crucial para a manutenção da inflamação e da imunopatologia nestes pacientes.

AVALIAÇÕES E TRATAMENTOS: Como Avaliamos e Tratamos a Ativação de Mastócitos e a Pré-ativação das Células Imunitárias



Ativação de Reações Alérgicas





Capítulo 4 | Orientações para a Prática Clínica

A secção seguinte sobre orientações para cuidados clínicos provém das práticas do nosso centro. Estamos a partilhar as nossas práticas de forma transparente, na esperança de que outras instituições as considerem úteis e as adotem, para que mais pessoas com diagnóstico de IACI possam ter acesso a cuidados especializados e baseados em evidências.

Alguns dos nossos processos utilizam tecnologia, software ou conhecimentos especializados, e reconhecemos que isso pode não estar acessível a todas as clínicas, mas, sempre que possível, tentamos fornecer alternativas a esses métodos e serviços para que um nível básico de cuidados possa ser sempre prestado. Noutros casos, alguns dos cuidados que estamos a prestar podem estar incompletos ou em desenvolvimento em comparação com o que os leitores desta secção já estão a prestar. Nesse caso, agradecemos que nos contactem com conselhos e recomendações sobre técnicas e serviços que possamos incluir no nosso próprio centro.



Design do Ambiente: Criar uma Experiência de Cuidados Humanizada

Design do Espaço Físico da Clínica Centrado no Paciente



O corredor principal do CoRE tem iluminação suave no piso e cores neutras em tons terrosos, que criam uma atmosfera tranquila enquanto os pacientes recebem cuidados no nosso centro.

O espaço do CoRE foi concebido pelo Studio Elsewhere, profissionais de saúde e outras partes interessadas, para criar um ambiente que proporcione conforto aos pacientes, favoreça a recuperação e reduza ao mínimo a probabilidade de exacerbações de sintomas durante a permanência no nosso centro.

As características principais do design do espaço físico do nosso centro incluem:

- Iluminação suave, não fluorescente, que pode ser facilmente ajustada para acomodar as necessidades dos pacientes.
- Paredes e tetos pintados com tons naturais e suaves, de forma a promover uma experiência mais calma.
- Evita-se o uso de fragrâncias artificiais que possam desencadear reações dos mastócitos em pacientes sensíveis.
- Controlo ambiental que permite aos clínicos ajustar a temperatura de acordo com as preferências dos pacientes.
- Espaço dedicado onde o paciente possa deitar-se num ambiente calmo, se vier a apresentar sintomas graves.

Compromisso Institucional com a Prevenção de Infeções

É nossa convicção que todos os contextos de prestação de cuidados clínicos, e não apenas aqueles que acompanham pessoas com IACI, devem adotar uma abordagem proativa para reduzir ao mínimo o risco de os pacientes contraírem uma infeção enquanto recebem cuidados em contextos presenciais. Para isso, definimos um conjunto de medidas e orientações destinadas a manter a segurança dos pacientes quando recorrem ao CoRE.



As orientações atuais dos CDC tornam difícil impor o uso de máscara em toda a instalação clínica. No Estado de Nova Iorque, não podemos, do ponto de vista legal, exigir que os nossos doentes, profissionais ou visitantes usem máscaras de elevada qualidade nos nossos espaços clínicos. Ainda assim, temos o cuidado de informar os pacientes sobre o que podem esperar, para que venham devidamente preparadas para a visita. Quando as pessoas com IACI estão particularmente atentas aos protocolos de prevenção de infeções, procuramos garantir que são acompanhadas por profissionais que respeitam essas necessidades e fazemos todos os possíveis para lhes disponibilizar espaços privados, onde não tenham de partilhar o mesmo ambiente com pessoas sem máscara. A nossa clínica mantém também, de forma permanente, máscaras N95 de boa qualidade, colocadas em locais de fácil acesso.

No entanto, como a imposição do uso de máscara é difícil de aplicar e manter diariamente, devido à legislação estadual e federal, o CoRE investiu de forma significativa na manutenção de ar limpo nos espaços clínicos. O sistema de climatização e ventilação (AVAC) do centro foi equipado com filtros HEPA, que purificam continuamente o ar em todo o espaço do CoRE. Além disso, foi instalada iluminação far-UVC em todas as áreas de prestação de cuidados do CoRE. A luz far-UVC tem propriedades antimicrobianas que eliminam de forma eficaz os agentes patogénicos transportados pelo ar. Graças à combinação de testagem regular, uso de máscaras, sistemas de filtragem do ar e infraestrutura de iluminação far-UVC nos ambientes clínicos, a nossa clínica está bem preparada para preservar a segurança dos pacientes e reduzir ao mínimo o risco de reinfeção durante a visita ao centro.

À data da redação deste guia, todos os clínicos com contacto direto com doentes utilizam máscaras N95 quando interagem com eles, e todo o pessoal administrativo usa máscara nos espaços clínicos comuns.



Marcação de Consulta no CoRE e Processo de Integração

Admissão Inicial

Os pacientes contactam-nos, em geral, através do nosso email ou do telefone da clínica. Também aceitamos referenciações de outros clínicos. Quando recebemos um pedido de contacto, o nosso secretariado clínico avalia as necessidades imediatas do paciente e agenda uma consulta inicial de admissão na clínica.

O CoRE utiliza o Epic como sistema de Registo Eletrónico de Saúde, e as consultas são agendadas através da aplicação Epic MyChart. Os pacientes que tenham smartphone são incentivados a descarregar esta aplicação, para facilitar o acesso, embora tal não seja obrigatório.

Para que a consulta inicial de admissão decorra de forma produtiva e fluida, o nosso secretariado clínico disponibiliza a todos os doentes, em formato digital, uma lista de instrumentos de Resultados Reportados pelos Pacientes (Patient Reported Outcomes, PROs) bem validados, para serem preenchidos antes da consulta. Isto permite que os clínicos de admissão possam iniciar a consulta já com informação sobre a gravidade dos sintomas e, assim, priorizar os cuidados de forma eficaz.

O Nosso Modelo de Facturação Clínica e Pré-Autorização de Seguros

No CoRE, os pacientes com IACI são submetidos a avaliações abrangentes, que analisam de forma objetiva a função autonómica, cognitiva, respiratória e metabólica. Esta abordagem dá-nos uma imagem detalhada da fisiologia de cada pessoa, permitindo-nos adaptar os planos de tratamento às necessidades específicas de cada paciente. Sabemos também que a doença crónica afeta todas as dimensões da vida, incluindo fatores sociais. Por este motivo, disponibilizamos igualmente serviços de saúde mental e grupos de apoio para os doentes e respetivos cuidadores.

O CoRE procura aceitar seguros sempre que possível. Enquanto centro, o nosso objetivo é tornar os serviços acessíveis aos milhões de pessoas nos EUA que vivem com IACI. Antes da primeira consulta, o nosso secretariado clínico verifica o seguro de cada paciente, para confirmar a cobertura. A nossa equipa procura fornecer a cada paciente estimativas realistas dos copagamentos e de outras despesas a suportar diretamente pelo próprio antes de cada consulta ou procedimento agendado.

CONSULTE O APÊNDICE: Utilizamos uma plataforma digital chamada REDCap para a recolha digital de PROs (Resultados Reportados pelos Pacientes). Se os pacientes não conseguirem aceder à plataforma digital, podem preencher os PROs por telefone ou através de um dispositivo digital disponível na nossa sala de espera. Para uma lista completa dos PROs utilizados pelo CoRE, consulte o apêndice.



Mais adiante neste guia, iremos abordar a utilização de suplementos como intervenções baseadas na evidência para determinados mecanismos de doença associados às IACIs. Infelizmente, o custo dos suplementos raramente é coberto pelos seguros. Nestes casos, pode ser útil considerar o recurso a plataformas de prescrição de suplementos, como a Fullscript, que podem ajudar os profissionais a reduzir o custo de determinados suplementos para o paciente. Do mesmo modo, poderá verificar que, por vezes, o recurso a medicamentos "off-label" com base na evidência científica será a melhor opção terapêutica. Também aqui podem surgir barreiras financeiras para alguns pacientes. Para minimizar este problema, os nossos clínicos encaminham frequentemente os doentes para farmácias de manipulação, como a Cost Plus Drugs, que podem oferecer esses medicamentos por uma fração do custo normal para o paciente.

O Registo Clínico CoRE

O CoRE utiliza dados dos doentes no âmbito de um registo clínico, com o objetivo de compreender melhor a apresentação das IACIs e melhorar a qualidade dos serviços prestados. Para tal, consultámos a nossa comissão de ética local e obtivemos autorização para analisar retrospetivamente os dados clínicos recolhidos, **desde que os pacientes concedam o seu consentimento para esse fim**. O nosso secretariado clínico oferece aos pacientes a possibilidade de assinar um termo de consentimento e integrar o nosso registo clínico no momento em que a consulta inicial é agendada, permitindo que os seus dados sejam utilizados para investigação contínua. É essencial comunicar de forma clara que o acesso a cuidados não será, em caso algum, afetado pela decisão de participar ou não em atividades de investigação.

CONSULTE O APÊNDICE: No Apêndice A, encontrará uma lista dos códigos de faturação que utilizamos para administrar os serviços cobertos pelo seguro. Tenha em atenção que estes códigos são fornecidos apenas a título orientador e que poderá ter de encontrar estratégias de faturação que melhor se adequem às necessidades da sua clínica.



Estratégia de Cuidados no CoRE

Estratégia Global de Cuidados

A nossa estratégia geral de cuidados foi desenvolvida tendo em conta a complexidade das IACIs, compreendendo que, embora muitas pessoas com IACI possam apresentar sintomas semelhantes (como fadiga, PEM/mal-estar pós-esforço e défice cognitivo), os mecanismos subjacentes e causas de base destes sintomas podem variar de forma significativa entre pacientes e, por isso, exigem cuidados personalizados. Para manter este princípio, a nossa estratégia global de cuidados pode ser descrita através do acrónimo LIFT:

Admissão e Avaliação Inicial

Para minimizar o esforço físico desnecessário, a avaliação inicial é geralmente realizada à distância por um NP (nurse practitioner) ou por um médico, exceto se o paciente solicitar especificamente uma consulta presencial. Como somos uma clínica que trabalha com seguros e temos de cumprir determinados padrões de eficiência, procuramos limitar estas avaliações iniciais a cerca de 30 minutos. No entanto, os profissionais com menos experiência em cuidados a pacientes com IACI podem precisar de 45–60 minutos até se sentirem preparados ou confortáveis para concluir





uma avaliação inicial em menos tempo. Em dias particularmente preenchidos, os nossos assistentes clínicos podem apoiar, realizando partes da componente subjetiva da avaliação para o NP ou médico.

Antes da primeira sessão de admissão, todos os pacientes do CoRE são convidados, no momento do agendamento, a preencher uma série de PROs, que fornecem ao clínico uma visão clara dos sintomas mais marcantes de cada pessoa e da respetiva gravidade, ajudando a orientar a anamnese subjetiva. Embora esta sessão de admissão seja uma oportunidade essencial para escutar ativamente a história e os sintomas do paciente, a maioria dos pacientes com IACI que acompanhamos já recebeu um diagnóstico e já procurou cuidados em múltiplas clínicas, o que faz com que as suas narrativas sejam, muitas vezes, complexas e extensas.

Para determinar eficazmente os próximos passos após a admissão clínica inicial, o NP ou o médico já realizou previamente uma revisão do processo clínico, avaliando análises laboratoriais e respetivos resultados, exames complementares de diagnóstico e recomendações de consultas de especialidade anteriores, de modo a garantir cuidados coordenados. Consideramos útil tranquilizar os pacientes explicando que esta revisão prévia já foi feita e focar a anamnese inicial em como podemos chegar mais rapidamente a intervenções direcionadas e eficazes, tendo em conta os sintomas mais preocupantes no momento. Discutimos os resultados dos PROs com o paciente durante a avaliação inicial, salientando os valores normais e alterados e o respetivo significado.

Diagnóstico

A maioria dos pacientes que recorrem ao CoRE já recebeu um diagnóstico, mas somos frequentemente chamados a estabelecer diagnósticos de IACI também. Com base na informação obtida durante a admissão do paciente, os nossos profissionais procuram, tanto quanto possível, relacionar os sintomas apresentados com um potencial evento desencadeante e, a partir daí, formular um diagnóstico adequado. O CoRE acompanha sobretudo pacientes com COVID longa, EM/SFC, infeções crónicas transmitidas por carraças e outros vetores, e perturbações do espectro da hipermobilidade articular.

Em pessoas ainda sem diagnóstico, os nossos profissionais utilizam a consulta de admissão para tentar identificar se os sintomas apresentados podem ser relacionados com um evento específico, informação que pode orientar a formulação do diagnóstico mais apropriado.



Além dos PROs acima, consideramos útil explorar a perspetiva do paciente sobre as seguintes questões:

- Que **antecedentes médicos** considera que podem ser relevantes?
- Que **tratamentos ou intervenções** já experimentou?
- O que o fez sentir-se **melhor** e o que o fez sentir-se **pior**?
- Que medicamentos está a **tomar atualmente**?
- Qual é o **sintoma mais importante** que podemos controlar para melhorar a sua qualidade de vida e quais são **as** suas **necessidades mais imediatas**?

Em todos os casos, procuramos utilizar orientações de consenso existentes, baseadas na evidência, para estabelecer os nossos diagnósticos:

- Para o diagnóstico de COVID longa, seguimos as orientações definidas pela **National Academy of Science, Engineering and Medicine (NASEM)**, de acordo com a definição de caso clínico proposta.
- Para o diagnóstico de ME/CFS, utilizamos os Critérios de Consenso Canadianos (**Canadian Consensus Criteria**).
- Para o diagnóstico de infeções crónicas transmitidas por carraças e outros vetores, recorremos a um conjunto de orientações e protocolos, consoante os agentes patogénicos que suspeitamos poderem estar na origem dos sintomas de cada paciente, incluindo critérios propostos por colaborações de investigação, bem como outras guidelines e protocolos de testes objetivos.
- Para o diagnóstico de perturbações do espectro da hipermobilidade, seguimos as orientações propostas pela **Ehlers-Danlos Society**.



Seguimento: Introdução da Abordagem da Equipa após a Consulta Inicial

Ligação a um orientador (Patient navigator)

Após a avaliação inicial, os pacientes podem ser encaminhados para um orientador (patient navigator), se necessário. Esta pessoa apoia os pacientes no agendamento de consultas e na gestão de toda a componente administrativa associada ao acesso aos cuidados.

Marcação da Avaliação Presencial

Com base nos resultados da avaliação inicial, o NP ou o médico encaminha o paciente de volta para o nosso secretariado clínico, a fim de agendar uma série de testes clínicos presenciais e análises laboratoriais que irão orientar as intervenções subsequentes.

O secretariado clínico procura agendar a avaliação presencial no prazo de duas semanas após a avaliação inicial e garantir que a pré-autorização do seguro, ou o custo dos exames, esteja confirmada e claramente comunicada antes da visita seguinte do paciente. Além disso, como prática habitual, a equipa de marcações tenta sempre articular com o paciente a realização do maior número possível de exames presenciais numa única visita, para evitar deslocações repetidas desnecessárias, sobretudo quando o PEM/ é um fator relevante.

Referências/Encaminhamentos Sempre que Necessário

Regra geral, aguardamos até que todas as avaliações estejam concluídas antes de iniciar o processo de referenciação, e tentamos também tratar em paralelo enquanto são feitos encaminhamentos específicos para fora da clínica. No entanto, se o médico ou o NP identificar, durante a avaliação inicial, uma necessidade imediata de referenciação para uma especialidade externa ao CoRE (por exemplo, cardiologia ou neurologia, em casos de sintomas cardiovasculares ou cognitivos particularmente preocupantes), esse encaminhamento é feito de imediato.

O CoRE conta com uma equipa de profissionais que desempenham papéis essenciais na prestação de cuidados abrangentes. Para além da nossa equipa interna, colaboramos com uma ampla rede de especialistas, incluindo, entre outros, gastrenterologistas, neurologistas, cardiologistas, psiquiatras, endocrinologistas, neurocirurgiões e muitos outros profissionais, conforme necessário. Para evitar a fragmentação dos cuidados, procuramos gerir internamente o máximo possível do percurso assistencial, reconhecendo, ao mesmo tempo, a importância de cuidados abrangentes, especializados e compassivos.



Equipa clínica interna do CoRE responsável por cuidados abrangentes aos nossos pacientes:

Função	Responsabilidades
Secretariado Clínico	Gerir a marcação de consultas, autorizações de seguros e faturação dos cuidados prestados aos pacientes.
Enfermeiros (NPs - nurse practitioners)	Realizar as avaliações clínicas iniciais, consultas de seguimento, pedir análises e exames clínicos, fazer referenciações para especialidades e articular com a restante equipa médica.
Médicos	Trabalhar com fisiatras e prestadores de cuidados primários (PCPs) como médicos de primeiro contacto para pacientes com IACI, em colaboração com os NPs na gestão de casos complexos.
Assistentes clínicos	Realizar testes clínicos especializados sob supervisão geral do NP e apoiar a navegação do paciente ao longo do percurso de cuidados.
Orientador (Patient navigator)	Acompanhar os pacientes ao longo das consultas e referenciações, garantindo que não se sintam “perdidos” no sistema ao navegar cuidados complexos. Idealmente, estas pessoas têm formação clínica e experiência vivida com a doença.
Fisioterapeutas	Prestar cuidados a pacientes com hipermobilidade articular, reabilitação autonómica, treino respiratório, educação em pacing (gestão do esforço) e controlo da dor.
Neuropsicólogos	Acompanhar pacientes com défices cognitivos e dificuldades de regulação emocional resultantes do seu diagnóstico e do processo de adaptação à sua condição de incapacidade.
Assistentes sociais	Apoiar pedidos de incapacidade de curta e longa duração, coordenar os nossos grupos de apoio entre pares e de cuidadores, e articular com os serviços de psicologia sempre que necessário.
Nutricionistas	Ajudar os pacientes a definir um plano alimentar que assegure uma nutrição adequada, ao mesmo tempo que lidam com sensibilidades e alergias recentes a alimentos e bebidas, frequentemente associadas às IACIs.

Uma clínica especializada em IACI deve ser especialmente competente na realização de avaliações abrangentes, para determinar a melhor forma de apoiar cada paciente. No entanto, mesmo sem equipamento especializado, profissionais bem informados podem, ainda assim, fazer uma enorme diferença no funcionamento diário de um paciente com IACI.



Avaliações Presenciais no CoRE

Análises de Sangue

Quando os pacientes chegam no CoRE para a avaliação presencial, o NP ou o médico já terá preparado todos os pedidos de análises de sangue, permitindo que estes exames sejam realizados no mesmo dia das avaliações clínicas.

Exames Clínicos

Com base nos sintomas do paciente e nos dados recolhidos na avaliação inicial, é pedida uma série de exames clínicos multissistémicos, que visam obter dados objetivos para orientar a intervenção clínica. Detalhes específicos sobre estes exames são apresentados mais à frente neste guia.

Os exames clínicos presenciais são abrangentes foram especificamente concebidos para tentar identificar disfunções associadas a alguns dos fatores subjacentes às IACIs, incluindo:

- **Sistema nervoso autonómico**: Active Stand Test (Nível 1 - Teste de Ortostatismo Ativo), Tilt Table Test (Nível 2 - Teste de Inclinação Ortostática)
- **Função endotelial**: EndoPAT
- **Saúde metabólica**: Taxa Metabólica em Repouso
- **Função cognitiva**: EEG quantitativo, avaliação neuropsicológica
- **Mobilidade articular**: Avaliação da hipermobilidade articular e da instabilidade cervicocraniana





Oportunidades de Investigação Opcionais

Como somos um centro híbrido, envolvido tanto em investigação como em prática clínica, os pacientes passam geralmente algum tempo com um coordenador de investigação clínica ou outro membro da equipa, que os informa sobre ensaios clínicos em curso e oportunidades de participação em estudos. Verificámos que muitas pessoas que vivem com IACI demonstram grande interesse e motivação para participar em projetos de investigação. Se a sua clínica estiver próxima de um centro académico de investigação, ou integrada nele, pode ser vantajoso contactar essas equipas para identificar oportunidades de colaboração e obter folhetos/divulgação de estudos que possa afixar na sua clínica, contribuindo assim para o avanço da investigação em IACI.

Depois da Visita

Após a avaliação presencial, é agendada para o paciente uma consulta de seguimento com o NP. Nesta consulta, o foco será discutir os resultados das análises de sangue e dos exames presenciais, bem como trabalhar em conjunto na definição de um plano de tratamento.

Acompanhamento Ativo de Pacientes

Em pacientes complexos, que recebem múltiplas referenciações para vários prestadores de cuidados, a gestão de cuidados abrangentes pode tornar-se avassaladora, sendo fácil perder o rasto das pessoas e levá-las a experimentar fragmentação nos cuidados. Tal como acontece noutras práticas clínicas muito ocupadas, isto tem sido um desafio no CoRE no passado, e a nossa equipa de gestão clínica está a trabalhar para o resolver, com enfoque num acompanhamento proativo e regular da evolução dos pacientes, para garantir que ninguém fica para trás.

Relatórios Mensais dos Pacientes

Todos os meses, consolidamos um relatório sobre os nossos pacientes ativos utilizando o Epic, o sistema de registo eletrónico de saúde (EHR) utilizado em todo o Mount Sinai Health System. Isto ajuda-nos a identificar quem ainda não foi contactado ou não tem uma consulta de seguimento agendada. Uma boa comunicação é essencial para a qualidade dos cuidados. Eis os principais pontos em que nos concentramos:

- É importante que os pacientes saibam o que podem esperar após as consultas ou tratamentos.
- Contactos regulares ajudam a fomentar uma relação de confiança, tornando mais fácil para os pacientes expressarem preocupações ou colocarem questões.
- Quando os pacientes são mantidos informados, sentem-se mais confiantes para assumir um papel ativo na gestão da sua saúde.



Nota para o Tratamento de Pacientes com Défice Cognitivo

Para pessoas que apresentam défice cognitivo, um seguimento consistente é ainda mais importante. Este grupo pode necessitar de apoio adicional, incluindo acesso a *patient navigators*, *health coaches* ou defensores do paciente (*patient advocates*). Damos prioridade a contactos frequentes para garantir que tudo se mantém dentro do esperado, que os pacientes estão a conseguir gerir as suas condições e, sempre que necessário ou adequado, apoiamo-los na obtenção de defensores que os possam acompanhar.

VÍDEO DE EDUCAÇÃO MÉDICA: Admissão, avaliação e orientação de pacientes



Procedimentos de Avaliação e Recomendações Terapêuticas com Base nos Achados Clínicos

Persistência e Reativação de Patogénios

Conceitos Básicos e Testes

O campo da avaliação da persistência de patogénios está em evolução com o surgimento de novas tecnologias capazes de detetar patogénios que podem permanecer em tecidos, sangue ou outros fluidos corporais, mas ainda estamos longe de ter testes plenamente integrados na prática clínica e amplamente acessíveis. Como parte da avaliação subjetiva, os nossos profissionais começam muitas vezes pela história clínica do paciente, para determinar se este pode ter sido exposto (através das condições de vida, viagens, trabalho ou estilo de vida) a patogénios com potencial para persistir.

Quando se suspeita de persistência ou reativação de patogénios, os profissionais devem, naturalmente, considerar a requisição de exames serológicos para vários patogénios (o nosso painel padrão de análises de sangue). Um exame serológico positivo pode indicar a reativação de vírus latentes (por exemplo, EBV, HSV ou CMV, entre outros), que podem contribuir para a sintomatologia das IACIs. No entanto, é importante que os profissionais saibam que, por diversos motivos, a produção de anticorpos pode estar inibida em pessoas que vivem com IACI e, por isso, os testes serológicos para patogénios persistentes podem não ser fiáveis. Além disso, os patogénios podem persistir em tecidos e em locais imunologicamente privilegiados, o que significa que os métodos de testagem padrão não os conseguirão detetar.

Filosofia do Tratamento do CoRE

As abordagens terapêuticas dirigidas a patogénios persistentes ou reativados continuam, em certa medida, a ser experimentais ou ad hoc, devido a limitações tecnológicas nas metodologias correntes de deteção de patogénios persistentes. Quando a serologia de um paciente é positiva de forma a indicar a presença de patogénios persistentes ou reativados, a nossa filosofia é bastante simples: estes pacientes devem ser ativamente tratados para esses patogénios. Assim, consoante os resultados dos exames, os clínicos devem tratar de acordo com o protocolo específico. Por exemplo, se for identificada a reativação de um determinado *herpesvírus*, deve ser seguido o protocolo correspondente a esse *herpesvírus*.

CONSULTE O CAPÍTULO 7 para uma visão geral dos testes e dos procedimentos de intervenção do CoRE para patogénios transmitidos por carraças e outros vetores



Investigação em Curso e Perspetivas Futuras

O CoRE está atualmente envolvido em ensaios clínicos para identificar terapias direcionadas contra patogénios persistentes e reativados em pessoas com IACI. Por exemplo, estamos a explorar o papel de dois medicamentos anti-HIV reposicionados, o Truvada e Maraviroc, na gestão da reativação de vírus associados à COVID longa. A nossa equipa acompanhará também de perto os resultados de diversos ensaios com anticorpos monoclonais para COVID longa e atualizará este manual sempre que necessário. Além disso, o papel de protocolos antivirais combinados é igualmente de grande interesse para a equipa, o que significa que acreditamos que protocolos como o Protocolo Pridgen, que já demonstrou potencial na Fibromialgia, poderão ser atualizados e adaptados para outras IACIs e contextos de ensaios clínicos. Em suma, trata-se de uma área de investigação em rápido crescimento, e o potencial de muitos esquemas terapêuticos, utilizados isoladamente ou em combinação, ainda não foi devidamente testado. Esta é uma área promissora da investigação, e os profissionais interessados na gestão de IACI devem comprometer-se a acompanhar de perto a investigação emergente.

Exemplos de casos de tratamento de patógenos persistentes ou reativados

COVID longa: em alguns casos, têm sido prescritos a pacientes com COVID longa esquemas prolongados de Paxlovid, com sucesso variável de caso a caso, enquanto ensaios de maior escala, sem critérios de inclusão altamente seletivos, não demonstraram benefício em grandes coortes. Isto indica que é necessária uma compreensão mais detalhada da fisiologia da COVID longa para se perceber melhor quem poderá beneficiar de terapêuticas como o Paxlovid. De forma semelhante, têm sido descritos casos de remissão de formas graves de COVID longa após administrações de anticorpos monoclonais (MCA). Em suma, a decisão de testar um anticorpo monoclonal ou um antiviral contra o SARS-CoV-2 numa pessoa com COVID longa seria, neste momento, considerada “off-label”, mas é altamente exequível à luz da literatura existente. No entanto, são necessários mais estudos para identificar melhor quais os pacientes com COVID longa que poderão ser recetivos a este tipo de abordagem terapêutica.

EM/SFC*:* Outras intervenções de largo espetro para o tratamento da persistência de patogénios na EM/SFC incluem o inosine pranobex (IP). Recomendações de dose para IP em casos de ME/CFS já foram publicadas anteriormente em documentos de consenso.



Disfunção Mitocondrial

Conceitos Básicos e Testes

A disfunção mitocondrial pode ser extremamente difícil de medir, porque medidas diretas da função mitocondrial e da respiração celular, como as realizadas com a tecnologia Seahorse, podem variar de acordo com o tipo de tecido avaliado. Por este motivo, optámos por utilizar a taxa metabólica em repouso (TMR, em inglês RMR – Resting Metabolic Rate) como marcador indireto da função mitocondrial global e da utilização de energia.



TMR (RMR) a ser medida num paciente com recurso à tecnologia Cortex Metamax.

Em termos práticos, a TMR dá-nos uma indicação da quantidade de energia que está a ser utilizada para manter as funções corporais básicas e a homeostasia. Assim, recorremos a tecnologia avançada para medir a despesa energética enquanto o paciente permanece sentado, em repouso, num ambiente calmo. Existem valores de referência de TMR baseados na altura, peso, composição corporal, género e outras variáveis. Quando a TMR de um paciente é superior ao que seria esperado (comparada com os valores de referência preditos), a nossa equipa passa a considerar disfunção mitocondrial como hipótese. O CoRE utiliza o Cortex Metamax ou o COSMED BodPod para calcular a TMR dos nossos pacientes, mas existem muitos dispositivos bem validados que podem ser utilizados para obter este parâmetro.

Reconhecemos que o equipamento necessário para medir a TMR é altamente especializado. Assim, se a sua unidade não tiver acesso direto a esta tecnologia, prestadores externos na área da saúde e bem-estar podem, muitas vezes, fornecer aos pacientes a sua TMR de base e repetir o teste sempre que necessário. Num cenário ideal de avaliação clínica inicial, defendemos a utilização da TMR, por ser um exame objetivo que pode indicar se a disfunção mitocondrial está a contribuir para os sintomas. Em particular, algumas das manifestações mais comuns de disfunção mitocondrial são a fadiga e o PEM/mal-estar pós-esforço; contudo, dado que estes sintomas são inespecíficos e podem resultar de outros fatores (por exemplo, disautonomia ou patogénios reativados), o estudo da TMR permite restringir a disfunção mitocondrial como possível fator determinante e medir a resposta dos pacientes a intervenções específicas.



No entanto, se a sua clínica não tiver acesso a esta tecnologia e/ou o paciente não tiver meios para realizar testes externos, a utilização de alguns dos PROs recomendados para fadiga e PEM para avaliar objetivamente se os sintomas do paciente estão a responder à suplementação mitocondrial é mais do que suficiente.

Filosofia do Tratamento do CoRE

O universo da suplementação mitocondrial é vasto e pode ser avassalador. Muitos profissionais defendem uma abordagem altamente específica, baseada em análises laboratoriais e testes funcionais, enquanto outros optam por uma abordagem mais geral. Por exemplo, suplementos nutricionais como antioxidantes e cofactores são frequentemente utilizados para mitigar o stress oxidativo (um subproduto da produção de energia) e apoiar a função mitocondrial, tornando os pacientes mais resistentes ao esforço. Entre os antioxidantes mais utilizados por pessoas com IACI contam-se suplementos como CoQ10, oxaloacetato e creatina. Por contraste, aminoácidos e derivados como arginina, citrulina e carnitina são usados para aumentar a produção de óxido nítrico e facilitar o transporte de ácidos gordos para o interior das mitocôndrias, tornando a produção energética mitocondrial mais eficiente. Um guia abrangente que detalha a evidência disponível, revista por pares, sobre suplementos pode ser consultado aqui e, mais adiante neste manual, abordaremos também a forma como alterações na alimentação podem contribuir para aumentar a ingestão destes compostos.

De forma simples, quando vemos a disfunção mitocondrial como um dos fatores subjacentes aos sintomas de IACI, a nossa filosofia terapêutica é: identificar pacientes que refiram fadiga significativa e PEM, que tenham também uma TMR superior em 10–15% ao valor predito, e trabalhar com esses pacientes na construção de um plano de suplementação. Como os suplementos não são comparticipados pelo seguro e tendem a ser caros, os nossos profissionais garantem que apenas recomendam marcas fidedignas, sujeitas a rigorosos testes independentes de qualidade.

Também pedimos aos profissionais que estejam cientes de que os suplementos podem interagir com outros medicamentos, comorbidades e também podem desencadear sensibilidades a fármacos ou MCAS (mast cell activation syndrome). Por isso, é fortemente recomendado avançar com prudência em pacientes particularmente complexos. Após 1–2 meses de plano de suplementação, reavaliamos tanto os PROs como a TMR, para determinar se os suplementos produziram melhorias nos níveis globais de energia e na resiliência ao esforço do paciente.

⚠ Importa referir que a arginina pode agravar os sintomas de asma, pelo que deve ser evitada a sua prescrição em pacientes asmáticos.



Investigação em Curso e Perspetivas Futuras

Está em curso a investigação sobre o papel de fármacos como a metformina e a rapamicina em baixa dose no apoio à função mitocondrial. A metformina é um promotor conhecido da função mitocondrial e está a emergir como uma medicação útil em vários contextos clínicos. Embora, até à data, não existam estudos que sustentem o uso de metformina ou rapamicina em baixa dose especificamente desta forma em pessoas com diagnóstico de IACI, estes fármacos poderão constituir opções de utilização "off-label" para alguns pacientes, quando clinicamente apropriado. Numa perspetiva mais alargada de futuro, o recurso a técnicas e tecnologias emergentes, como a transplantação mitocondrial, representa uma área de grande potencial para pacientes com IACI que apresentam sintomas limitantes em termos de energia



Coagulação e Disfunção Vascular

Conceitos Básicos e Testes

Muitos pacientes com IACI apresentam disfunção endotelial e alterações da coagulação, que podem ser desencadeadas por vários fatores. Infelizmente, grande parte dos exames laboratoriais convencionais para avaliar coagulação e hipercoagulação é pouco sensível para identificar situações em que mecanismos microtrombóticos estão em causa. Ainda assim, recomendamos a realização de análises de sangue convencionais para fatores de risco de hipercoagulação, uma vez que pessoas com IACI, em particular com COVID longa, têm sido identificadas como estando em maior risco de eventos trombóticos. Para este fim, testamos habitualmente PCR e PCR de alta sensibilidade (CRP e hs-CRP), fibrinogénio, D-dímero, VEGF, fator de von Willebrand, fator VIII e um painel lipídico completo (ver Apêndice G). Se algum destes parâmetros estiver anormalmente elevado, recomendamos tratar de acordo com o protocolo ou encaminhar diretamente para um hematologista ou cardiologista, para cuidados protocolados.

No entanto, quando as análises de sangue convencionais se encontram dentro dos valores de referência (o que é comum), a nossa equipa recomenda testar evidência de disfunção endotelial como marcador indireto de problemas microtrombóticos e hiperativação plaquetária.

No CoRE, utilizamos para este fim um dispositivo designado EndoPAT, aprovado pela FDA, que fornece de forma não invasiva uma medida da função endotelial denominada índice de hiperémia reativa (RHI – reactive hyperemia index). O RHI mede especificamente a capacidade dos vasos sanguíneos se dilatarem em resposta a um breve período de interrupção do fluxo sanguíneo, sendo calculado por tonometria arterial periférica (PAT), que avalia pequenas variações na amplitude do pulso nos dedos.



De forma resumida, uma braçadeira de tensão arterial é insuflada para interromper o fluxo sanguíneo no braço, abaixo da braçadeira, durante um curto período. Coloca-se uma sonda sensível em cada dedo indicador (como ilustrado na figura). Em seguida, a braçadeira é desinsuflada e as sondas medem a rapidez com que o sangue volta a chegar aos dedos. Um valor baixo de RHI (com base em valores



de referência bem validados para idade e género) indica que a função endotelial do paciente é anómala e pode estar a comprometer a perfusão tecidular e até a função de órgãos.

Filosofia do Tratamento do CoRE

No tratamento da disfunção endotelial, a base de evidência é, infelizmente, limitada, mas existem algumas opções disponíveis. Em termos gerais, o mecanismo de ação da maioria das abordagens com evidência parece relacionar-se com a capacidade de reduzir o stress oxidativo do paciente através de compostos antioxidantes. Entre as opções com evidência para benefício da função endotelial ou melhoria do RHI noutras populações contam-se a suplementação com licopeno, picnogenol, vitamina C e resveratrol. Quando são observados valores anómalos de RHI nos testes com EndoPAT, estes quatro suplementos constituem as primeiras linhas de intervenção no CoRE.

Além disso, quando observamos disfunção endotelial, os nossos profissionais suspeitam frequentemente que microcoágulos ou hiperativação plaquetária podem também fazer parte do quadro clínico. Assim, quando apropriado, recomendam frequentemente a utilização experimental de enzimas proteolíticas como nattokinase ou lumbrokinase, para tratar coagulopatias, promovendo a degradação do fibrinogénio. Para além da evidência clínica de que estes compostos podem degradar fibrinogénio e fibrina, num inquérito liderado por pacientes com COVID longa e EM/SFC, a nattokinase e a lumbrokinase foram identificadas como intervenções frequentemente associadas a, pelo menos, alguma melhoria, pelo que as enzimas proteolíticas são, muitas vezes, integradas na nossa abordagem de intervenção. De forma semelhante, os nossos profissionais prescrevem com frequência aspirina como terapêutica antiplaquetária segura e de baixo custo quando é identificada disfunção endotelial, bem como berberina, que demonstrou inibir a ativação plaquetária, e poderá ter propriedades fibrinolíticas.

Investigação em Curso e Perspetivas Futuras

É crucial continuar a investigação que permita compreender melhor o papel, a dose e os efeitos destas terapêuticas fibrinolíticas e antiplaquetárias.

Existem outros compostos promissores para a disfunção endotelial, como a sulodexida, que atualmente não está disponível nos EUA nem é facilmente acessível noutros locais, mas que merece investigação adicional de modo a poder ser disponibilizada como intervenção potencialmente útil.

Por fim, abordagens mais agressivas para combater alterações da coagulação e hiperativação plaquetária, como

SAIBA MAIS: A equipa do CoRE está atualmente envolvida num ensaio aberto com lumbroquinase para compreender melhor como é que pessoas com diferentes IACIs respondem a este suplemento e porquê.



terapêutica dupla antiplaquetária, terapêuticas anticoagulantes (e várias combinações destas) e métodos de filtração sanguínea como a aféreses H.E.L.P., podem vir a mostrar-se promissoras. No entanto, dada a natureza de alto risco destas tecnologias, e até existirem dados de investigação robustos a apoiá-las, estas abordagens não são recomendadas no CoRE.



Disfunção Autonómica e POTS

Conceitos Básicos e Testes

Muitas pessoas com IACI apresentam um número significativo de sintomas decorrentes de disautonomia e Síndrome de Taquicardia Ortostática Postural (POTS). Embora o POTS possa ser relativamente simples de identificar, um dos erros mais comuns que encontramos ao falar sobre o seu tratamento é a suposição de que o POTS é apenas uma alteração anómala da pressão arterial e/ou da frequência cardíaca durante mudanças de posição e que, uma vez detetado, deve ser sempre tratado da mesma forma. Esta visão é demasiado simplista e pode conduzir a maus resultados para o paciente. A nossa equipa tende a encarar o diagnóstico de POTS como enquadrado numa de três categorias: POTS hipovolémico, neuropático ou hiperadrenérgico.

A nossa avaliação de primeira linha para todos os pacientes em que suspeitamos de POTS é o chamado teste de ortostatismo ativo (active stand test). Gostamos deste teste porque é simples, fornece muita informação útil para orientar o tratamento e exige equipamento especializado mínimo. Se um paciente estiver a ser seguido por nós há 2–3 meses e não estivermos a conseguir melhorar de forma significativa os seus sintomas de POTS, poderemos então encaminhá-lo para exames mais avançados, incluindo tilt table test (teste de inclinação ortostática), testes cardiovagais e testes sudomotores.

POTS Hiperadrenérgico	
Causa	Atividade excessiva do sistema nervoso simpático
Principais características	• Os sintomas incluem tremores, ansiedade e palpitações em posição ortostática (de pé). • Quanto mais tempo o paciente permanece de pé, mais a pressão arterial tende a subir. • Pode apresentar taquicardia muito mais acentuada em pé devido à resposta adrenérgica excessiva. • Aumento marcado dos níveis plasmáticos de NE (>600 pg/mL) ao ficar de pé (requer um exame específico, medindo os níveis de NE em decúbito dorsal – deitado – e depois em posição de pé). *NE = norepinefrina / noradrenalina.*



POTS Neuropático	
Causa	Denervação autonómica parcial, especialmente nos membros inferiores
Principais características	• Vasoconstrição comprometida, levando ao acúmulo de sangue nas pernas, sobretudo em posição de pé. • Sintomas incluem pés frios ou descoloridos e diminuição da sudorese nos membros inferiores. • Pode apresentar aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica quando de pé. • Níveis de norepinefrina/noradrenalina tipicamente normais ou baixos.

POTS Hipovolémico	
Causa	Volume sanguíneo reduzido, apesar de função renal e adrenal normais
Principais características	• Sintomas incluem fadiga, tonturas e sensação de vertigem ao levantar-se. • A pressão arterial sistólica e diastólica mantém-se inalterada ou diminui ao ficar de pé. • Baixo volume plasmático circulante e baixo volume sanguíneo (não é algo que se avalie rotineiramente na prática clínica, mas está descrito na literatura). • Pode existir baixa atividade da aldosterona e da renina.



Nível 1 - Teste de Ortostatismo Ativo (Active Stand Test)

O teste de ortostatismo ativo avalia a intolerância ortostática, medindo as alterações da frequência cardíaca e da pressão arterial à medida que o paciente passa da posição de decúbito dorsal (deitado) para a posição de pé. Tudo o que é necessário para este teste é uma braçadeira de tensão arterial (para monitorizar pressão arterial e frequência cardíaca) e um método de registo dos dados, seja físico (papel e caneta) ou digital (tablet). Primeiro, o paciente deita-se durante alguns minutos. Em seguida, pede-se ao paciente que se sente e depois que se coloque de pé. A pressão arterial e a frequência cardíaca são avaliadas após cada mudança de posição e, depois, a cada minuto durante um período de 10 minutos em pé.

Nível 2 - Tilt Table Test, Função Cardiovagal e Testes Sudomotores

Quando realizamos uma avaliação abrangente da função do sistema nervoso autonómico, tipicamente efetuamos os testes autonómicos em três fases:

1. **Tilt Table Test (Teste de Inclinação Ortostática)**
   O paciente é colocado deitado numa maca motorizada que se inclina a diferentes ângulos (normalmente da posição horizontal até quase vertical), enquanto sensores monitorizam a frequência cardíaca e a pressão arterial para observar como reage às alterações de posição.
2. **Avaliação da Função Cardiovagal**
   Nesta fase avaliamos a variação da frequência cardíaca durante a respiração profunda (respiratory sinus arrhythmia), e a forma como o coração e os vasos sanguíneos respondem ao aumento da pressão dentro do tórax (através da manobra de Valsalva).
3. **Teste Sudomotor, ou Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test (QSART)**
   Este exame permite medir a capacidade do paciente produzir suor em resposta a determinados estímulos.

Com base nas respostas a estes três tipos de teste, atribuímos pontuações em três índices: cardiovagal, adrenérgico e sudomotor – e depois calculamos uma pontuação global utilizando o Composite Autonomic Severity Score (CASS).



O paciente encontra-se em posição vertical durante o teste de inclinação (Tilt Table Test).



Se o paciente apresentar tonturas, sensação de desmaio ou qualquer agravamento dos sintomas, registe o momento em que estes surgiram e adote de imediato as medidas de segurança clínica adequadas. O teste de ortostatismo ativo pode agravar temporariamente os sintomas, pelo que deve recorrer ao seu juízo clínico para determinar se é adequado realizá-lo ou se deve ser interrompido.

Filosofia do Tratamento do CoRE

É recomendada a utilização de meias de compressão e suporte hídrico para a gestão de POTS e disautonomia. No que diz respeito à reabilitação, os pacientes devem ser encaminhados para um fisioterapeuta com conhecimento específico em técnicas de reabilitação autonómica.

Quando a abordagem conservadora de POTS e disautonomia não consegue estabilizar os sintomas, pode ser necessária terapêutica farmacológica. Importa salientar que o tratamento médico de POTS e disautonomia pode variar bastante de paciente para paciente, e por vezes é necessário testar diferentes combinações de fármacos até se obter o efeito desejado.

Consoante o tipo de POTS observado, podem ser indicadas diferentes abordagens de primeira linha na gestão farmacológica:

- **POTS Hiperadrenérgico**:
  Controlo da taquicardia com betabloqueadores, como propranolol ou bisoprolol. De forma semelhante, a ivabradina pode ajudar a controlar a frequência cardíaca elevada.
- Finalmente, simpaticolíticos centrais, como a guanfacina, também podem contribuir para controlar os sintomas de POTS hiperadrenérgico.
- **POTS Neuropático**:
  A melhor base de evidência existente é para o uso experimental de midodrina e pyridostigmina como intervenções de primeira linha. Em casos que não respondem a estas terapêuticas, pode ser considerada a utilização de imunoglobulina EV (intravenosa) ou SC (subcutânea).
- **POTS Hipovolémico**:
  A fludrocortisona é recomendada como expansor de fluidos para pacientes com POTS hipovolémico.

Investigação em Curso e Perspetivas futuras

A investigação do CoRE sobre disfunção autonómica inclui o desenvolvimento de novas estratégias de reabilitação. O CoRE está a avaliar a viabilidade, segurança e impacto fisiológico de um protocolo passivo de pré-condicionamento isquémico (IPC) baseado na posição, concebido para mimetizar o stress cardiovascular da postura ortostática através da oclusão dos membros. Este protocolo poderá potenciar a função do



barorreflexo, melhorar o retorno venoso através do mecanismo de Frank–Starling e preparar a adaptação autonómica e vascular em pacientes que não toleram exercício convencional.

Além disso, o CoRE tem observado resultados promissores com a utilização de oxigénio suplementar em diferentes níveis de esforço, desde o repouso até o treino de titração em ortostatismo, permitindo que os fisioterapeutas progridam mais com os seus pacientes com disautonomia, com menos sintomas e menos consequências adversas. Por fim, estamos a explorar o uso de estimulação do nervo vago em pacientes com POTS e disautonomia, com vista a incluir estas abordagens em versões futuras deste manual.

CONSULTE O APÊNDICE: A nossa abordagem de reabilitação autonómica recorre a pacing orientado pelos sintomas para, de forma gradual, voltar a treinar a tolerância à posição vertical e a função cardiovascular, começando na capacidade posicional atual de cada paciente e progredindo sempre abaixo do seu limiar de agravamento sintomático (crash). Isto pode traduzir-se, por exemplo, em movimentos ativos assistidos em decúbito dorsal, expondo depois, de forma progressiva, o sistema nervoso a um maior grau de ortostatismo, sempre guiado pela tolerância do paciente e combinado com exercícios respiratórios.



Conceitos Básicos e Testes

Pacientes com IACI apresentam com frequência hipermobilidade articular adicional como característica central de doenças do tecido conjuntivo (CTDs, do inglês *Connective Tissue Disorders*). Existem vários tipos de CTD, incluindo, entre outros, a síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvel (hEDS) e a perturbação do espetro da hipermobilidade (HSD), em que a característica principal é uma instabilidade articular excessiva. Como existem diferentes doenças do tecido conjuntivo, e até vários tipos de síndromes de Ehlers-Danlos, o fator patológico ao nível do tecido conjuntivo não é necessariamente uniforme em todos os pacientes com este tipo de apresentação. Ainda assim, parece que determinadas mutações do colagénio são particularmente frequentes na origem desta laxidez generalizada, embora o tipo específico de colagénio envolvido não seja consistente em todos os casos.

Verifica-se uma relação bidirecional entre IACI e hipermobilidade articular. Em muitos casos, observamos que pessoas com hipermobilidade pré-existente, mesmo quando não sindrómica, podem ser mais suscetíveis a desenvolver IACI. Por outro lado, a inflamação generalizada e a ativação de mastócitos associadas a infeções persistentes podem agravar uma hipermobilidade já existente, fazendo evoluir um quadro inicialmente não sindrómico para uma laxidez e instabilidade graves, ou agravar CTDs já diagnosticadas. Noutros casos, podem mesmo levar ao aparecimento de hipermobilidade clinicamente evidente pela primeira vez.

O padrão de referência para avaliar hipermobilidade generalizada é atualmente a Escala de Beighton. A ideia clássica é que estes pacientes se apresentem como pessoas "muito flexíveis", o que muitas vezes é verdade, no entanto, muitos estão limitados pela dor, inflamação e encurtamento músculo-tendinoso adaptativo, que surge como mecanismo de proteção contra a instabilidade articular. Por isso, podem não parecer tão flexíveis quanto seria de esperar. Uma limitação importante da Escala de Beighton é que acaba por excluir alguns pacientes que não apresentam a hiperextensibilidade músculo-tendinosa "típica" e, ainda assim, sofrem de instabilidade articular decorrente de laxidez ligamentar. Está em curso investigação para integrar uma nova bateria de testes, o chamado Iovine Cluster, com o objetivo de captar esta especificidade nas articulações mais afetadas.

Viver com uma CTD pode afetar praticamente todos os sistemas do organismo.



Doenças do Tecido Conjuntivo (CTDs)

As complicações podem envolver problemas neurológicos, como cefaleias, compressões nervosas ou instabilidade da coluna vertebral, bem como respostas tipo alérgico associadas à ativação de mastócitos. Observam-se várias predisposições entre CTDs e manifestações neurológicas. As instabilidades cervicais superiores (UCI - *Upper Cervical Instabilities*), constituem uma manifestação neurológica central e incluem a instabilidade craniocervical (CCI - craniocervical instability), em que existe patologia nos tecidos que ligam o occipital a C1, bem como a instabilidade atlantoaxial (AAI - atlantoaxial instability), em que a patologia está na ligação entre C1 e C2.

Embora o espetro de apresentação clínica seja muito amplo, as UCIs manifestam-se com frequência através de cefaleias posicionais, sensação de "cabeça de boneco" (*bobble-head*), instabilidade cervical e dificuldade em manter a cabeça erguida, alterações visuais, síncope ou pré-síncope associadas a movimentos da cabeça – sinais sugestivos de envolvimento do tronco cerebral e dos nervos cranianos. Na prática ambulatória, os testes incluem o teste de esforço do ligamento alar, o teste de Sharp-Purser e o *upper quarter screen*, enquanto do ponto de vista imagiológico, recorremos a Ressonância Magnética em flexão e extensão em posição vertical e Tomografia Computacional rotacional.

Sintomas frequentes das Doenças do Tecido Conjuntivo (CTDs) incluem:

- Instabilidade articular, luxações ou subluxações frequentes
- Dor generalizada
- Fadiga
- Tonturas (e outros sinais de disfunção autonómica)
- Problemas digestivos (como gastroparesia/esvaziamento gástrico retardado)
- Fragilidade cutânea
- Perturbações da proprioceção

Filosofia do Tratamento do CoRE

A filosofia de tratamento da CoRE para CTDs enfatiza a estabilização, a conservação de energia e os cuidados interdisciplinares adaptados aos desafios únicos da fragilidade tecidular, instabilidade articular e envolvimento sistémico. Reconhecendo que os sintomas muitas vezes abrangem os domínios musculoesqueléticos, autonómicos, gastrointestinais e neurológicos, centramos a nossa abordagem numa avaliação e tratamento de todo o corpo, priorizando a função em vez da força e a resistência em vez da intensidade. A educação do paciente, a proteção articular e a reeducação proprioceptiva são



elementos centrais, tal como a adaptação das intervenções à tolerância individual, às necessidades de pacing (gestão do esforço) e a comorbilidades como POTS ou MCAS. Ao validar a experiência vivida de cada pessoa e ao ajustar os cuidados ao seu nível basal, ajudamos os pacientes a construir padrões de movimento mais seguros e a recuperar qualidade de vida. As correções de subluxações são um dos aspetos que distinguem de forma mais marcada as técnicas clássicas de reabilitação dos cuidados especializados em hipermobilidade, a par do reconhecimento de que a interdependência regional é fundamental nesta população: qualquer articulação que esteja fora de posição pode influenciar a posição de outras articulações ao longo da cadeia cinemática, seja proximal, seja distalmente. Por exemplo, no tratamento de instabilidades cervicais superiores (UCIs), é muito importante avaliar a estabilidade e a posição da pélvis para garantir a neutralidade da coluna. Importa ainda salientar que as doenças de hipermobilidade articular podem ter uma designação algo enganadora, na medida em que alguns tecidos podem tornar-se muito aderentes e rígidos. Estes componentes também exigem atenção específica para que o quadro clínico seja abordado de forma completa.

Infeções como Fatores de Doença do Tecido Conjuntivo e da Vasculatura

É importante salientar que muitos dos patogénios virais ou bacterianos que desencadeiam ou agravam sintomas em pacientes com IACI degradam o tecido conjuntivo e/ou infetam e desregulam a vasculatura como parte da sua estratégia de sobrevivência em reservatórios tecidulares. Por exemplo, a *Borrelia* demonstrou capacidade de danificar fibras de colagénio e elásticas no decurso da sua atividade. A *Bartonella* pode infetar células endoteliais e glóbulos vermelhos, o que pode conduzir a patologias vasculares. Assim, os pacientes com CTDs devem ser testados para infeções transmitidas por carrapatos/vetores conforme descrito neste manual.

Investigação em Curso e Perspetivas Futuras

A investigação atual do CoRE na área de hipermobilidade inclui um estudo de consenso de especialistas para abordar as principais diferenças na reabilitação de pacientes com CTDs, bem como a investigação e validação do Iovine Cluster. Outros estudos relevantes para esta população podem ser encontrados na secção Introdução à Reabilitação Autonómica.

⚠ Encaminhe os pacientes com hipermobilidade para um fisioterapeuta com experiência específica nesta área, de modo a evitar lesões, uma vez que estes pacientes sofrem frequentemente este tipo de problemas em contextos de fisioterapia tradicional.



Neuroinflamação e Disfunção Cognitiva

Conceitos Básicos e Testes

A disfunção cognitiva na IACI pode ocorrer por uma série de razões, incluindo distúrbios do sono, POTS/disautonomia, neuroinflamação/MCAS e disfunção mitocondrial, entre outras. Por esse motivo, a disfunção cognitiva deve ser avaliada tendo sempre em conta os resultados das avaliações dos outros fatores que contribuem para as IACIs, integrando tudo num mesmo contexto clínico. Uma dificuldade adicional na avaliação da função cognitiva em IACI é o facto de raramente dispormos de dados de base sobre a cognição antes do início da doença. Os testes cognitivos raramente são realizados em adultos jovens e, além disso, a maioria dos instrumentos disponíveis apresenta efeitos de teto neste grupo etário: mesmo que o paciente tenha sofrido uma perda cognitiva significativa, pode continuar a obter resultados "dentro da normalidade" em testes concebidos para identificar défices em adultos mais velhos. Por este motivo, explicamos aos pacientes que os paradigmas de avaliação cognitiva que usamos no CoRE têm como objetivo estabelecer um ponto de partida (baseline) para o seu desempenho cognitivo naquele momento, e que a nossa meta é demonstrar melhorias ao longo do tempo nesses resultados, mesmo que o valor inicial já se situe "dentro dos limites da normalidade" na primeira avaliação.



Além disso, se um paciente relatar perturbações do sono — que podem manifestar-se como dificuldade em

Avaliamos a cognição de três formas:

- Realizamos avaliação neuropsicológica utilizando baterias de testes cognitivos bem validadas, como o Stroop, Trails A/B, entre outros. Recorremos a plataformas de testagem informatizada, como o BrainCheck, que permitem assegurar consistência nos protocolos de avaliação e possibilitam testar pacientes à distância, quando não conseguem deslocar-se à clínica.
- Utilizamos avaliações de EEG quantitativo através de plataformas como o NeuroCatch, que nos permitem avaliar o esforço cognitivo associado ao processamento consciente e inconsciente de estímulos auditivos.
- PROs como o Neurological Quality of Life (NeuroQOL), que nos ajudam a perceber em que medida a disfunção cognitiva referida pelo paciente está a afetar as suas atividades de vida diária e a sua qualidade de vida.



adormecer, em manter o sono ou sensação de sono não reparador apesar de um tempo de sono aparentemente adequado — é muito provável que a cognição esteja afetada. Nesses casos, os profissionais do CoRE encaminham o paciente para um estudo do sono, de modo a identificar se existe uma perturbação do sono subjacente. A abordagem médica dirigida ao sono alterado pode fazer uma diferença significativa no funcionamento diário e na qualidade de vida.

Filosofia do Tratamento do CoRE

Antes de mais, se a cognição de um paciente estiver gravemente comprometida e este apresentar resultados muito baixos nos testes cognitivos (abaixo do percentil 30), a nossa equipa encaminha-o para Neurologia, para realização de exames de imagem e avaliação formal, de modo a excluir outras causas de disfunção cognitiva.

Uma vez excluídas outras patologias, os profissionais do CoRE trabalham com o paciente para compreender de que forma diferentes fatores associados às IACIs contribuem para a disfunção cognitiva referida. Por exemplo, alguns pacientes apresentam melhorias cognitivas significativas com anti-histamínicos dirigidos à MCAS, enquanto outros beneficiam claramente de uma hidratação adequada. Muitas pessoas com IACI apresentam sono não reparador e consequente disfunção cognitiva devido a alterações do **sono de ondas lentas (slow wave sleep)**. Quando este padrão é confirmado em estudos do sono, a situação pode, em muitos casos, ser bem gerida através de **colaboração com equipas de medicina do sono** e da utilização de alguns fármacos de primeira linha para o tratamento de perturbações do sono.

Para além destas estratégias, enquanto os nossos profissionais trabalham para identificar os fatores que podem estar a contribuir para a disfunção cognitiva, também encaminhamos os pacientes para colegas de neuropsicologia, a fim de realizarem terapias de reabilitação cognitiva, ajudando-os a gerir a disfunção cognitiva que estão a viver naquele momento. Em casos graves, em que os pacientes referem dificuldades significativas na fala e na evocação de palavras, um encaminhamento para terapia da fala pode também ser útil.

Investigação em Curso e Perspetivas Futuras

Estão atualmente em curso investigações sobre o papel de diferentes intervenções na cognição, incluindo intervenções como a oxigenoterapia hiperbárica e a terapia magnética em microtesla. Além disso, dada a gravidade e a severidade da deficiência cognitiva associada às IACIs, há uma necessidade crítica de investigação que explore a eficácia das terapias combinadas (por exemplo, oxigenoterapia hiperbárica combinada com anti-histamínicos).



Disfunção Imunológica e Autoimunidade

Conceitos Básicos e Testes

A desregulação imunitária, incluindo exaustão de células T, compromisso da função das células natural killer e alteração da sinalização de interferão, é um achado frequente na investigação em casos de IACI. De forma semelhante, um subconjunto de pessoas com IACI apresenta, com alguma frequência, marcadores sanguíneos compatíveis com autoimunidade. Como parte do protocolo de análises de sangue no CoRE, os pacientes com IACI são testados para identificar evidência de autoimunidade.

Filosofia do Tratamento do CoRE

Se a desregulação imunitária identificada se caracterizar por alterações como albumina baixa, citocinas inflamatórias elevadas (por exemplo IL-6) e rácio neutrófilos/linfócitos aumentado, o paciente poderá ser um bom candidato a tratamento com imunoglobulina EV (endovenosa) ou SC (subcutânea). Outro fármaco com propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras que tem demonstrado benefício em alguns casos de COVID longa e EM/SFC (encefalomielite miálgica / síndrome de fadiga crónica) é a naltrexona em baixa dose (LDN - low-dose naltrexone). Um estudo retrospetivo de coorte clínica mostrou que o uso de LDN na COVID longa se associou à melhora de sintomas clínicos, incluindo fadiga, PEM e sono não reparador. Outra série de três relatos de casos descreveu melhoria de alguns sintomas de EM/SFC com o uso de LDN.A LDN tem de ser obtida numa farmácia de preparação / farmácia de manipulação, sendo comuns doses entre 1–4 mg em tratamentos para IACI (embora, nalguns casos, a dose tenha sido aumentada até 12 mg). Muitos pacientes beneficiam de iniciar LDN numa dose muito baixa e aumentá-la de forma gradual ao longo do tempo, até se atingir a posologia otimamente tolerada.

Em casos mais complexos de desregulação imunitária ou de evidência de autoimunidade, a nossa equipa encaminha o paciente para Reumatologia para gestão médica especializada.

Investigação em Curso e Perspetivas Futuras

Os investigadores do CoRE estão atualmente a investigar o papel dos autoanticorpos funcionais na génese da sintomatologia na COVID longa e outras IACIs. Além disso, vários grupos, incluindo o nosso, estão a explorar o papel da rapamicina em baixa dose como modulador imunitário, com potencial para corrigir alguns dos padrões de desregulação imunitária observados em pessoas com IACI.



Desequilíbrio do Microbioma e SIBO

Conceitos Básicos e Testes

Sintomas frequentes de SIBO (*small intestinal bacterial overgrowth* / sobrecrescimento bacteriano do intestino delgado) incluem excesso de gases e distensão abdominal dolorosa, diarreia ou obstipação, refluxo ácido, níveis baixos de vitamina B12, alterações involuntárias de peso, *brain fog* (névoa mental / dificuldade de concentração). Quando estes sintomas são observados num paciente com IACI, fazemos o encaminhamento para Gastrenterologia. O especialista realizará os testes para SIBO e instituirá o tratamento, de acordo com orientações resumidas de forma breve neste manual. O teste respiratório (com preparação adequada prévia) é, atualmente, o método de diagnóstico padrão.

Filosofia do Tratamento do CoRE

A composição do microbioma intestinal varia muito entre pessoas, em função de fatores como região geográfica, alimentação e até o momento do dia. Por esse motivo, os protocolos do CoRE para alterações ou tratamentos relacionados com o intestino focam-se mais especificamente na medição de metabolitos ou produtos habitualmente produzidos pelos microrganismos intestinais.

Investigação em Curso e Perspetivas Futuras

Está em curso investigação para compreender se certas formas de probióticos podem melhorar os sintomas de IACI. Isto inclui a utilização do probiótico VNELLA em alguns dos nossos pacientes. O VNELLA contém a estirpe bacteriana *Veillonella atypica*. Este microrganismo metaboliza o ácido láctico (um subproduto do esforço e, nalguns casos, da disfunção mitocondrial) e converte-o em ácidos gordos de cadeia curta, compostos que, em alguns estudos, têm demonstrado possuir propriedades anti-inflamatórias).

Considerações de tratamento para SIBO:

- O tratamento depende de SIBO ser predominante em metano ou em hidrogénio.
- A taxa de sucesso de um único ciclo de antibióticos é de cerca de 50%, o que significa que alguns pacientes podem necessitar de um segundo ciclo ou de um fármaco alternativo.
- Alterações alimentares por si só não curam SIBO, mas reduzir o consumo de álcool pode ser benéfico.
- Um nutricionista especializado em perturbações gastrointestinais pode ajudar a gerir os sintomas sem recorrer a restrições excessivas, melhorando a qualidade de vida e assegurando uma ingestão nutricional adequada.



Encontra-se igualmente em curso um ensaio clínico com larazotida em COVID longa. A larazotida demonstrou, em alguns estudos, capacidade para melhorar a permeabilidade da barreira intestinal. Numa série de casos em crianças com síndrome inflamatório multissistémico pós-COVID, foi descrita uma redução significativa do tempo até à resolução dos sintomas gastrointestinais em crianças tratadas com larazotida. Atualmente, a larazotida não pode ser prescrita através de farmácias de preparação/manipulação. No entanto, se o ensaio em COVID longa tiver resultados positivos, é provável que aumentem os esforços para disponibilizar o medicamento aos clínicos. Outros compostos já utilizados, em alguns casos, para melhorar a permeabilidade da barreira intestinal incluem zinco carnosina, L-glutamina e aloé vera.



Ativação dos Mastócitos

Conceitos Básicos e Testes

A MCAS (*mast cell activation syndrome* / síndrome de ativação de mastócitos) ocorre quando os mastócitos libertam quantidades excessivas ou inadequadas de mediadores químicos, o que resulta em sintomas disseminados e flutuantes. Esta ativação mastocitária ocorre frequentemente em resposta a persistência ou reativação de patogénios, desequilíbrios do microbioma ou outros fatores que ativam o sistema imunitário inato. Ao contrário da mastocitose sistémica, a MCAS não envolve proliferação de mastócitos, mas sim uma hiperativação de mastócitos estruturalmente normais, que são desencadeados de forma inconsistente e em graus variados. Estas células, presentes no tecido conjuntivo e na vizinhança de vasos sanguíneos e nervos, libertam mediadores como histamina, prostaglandinas, leucotrienos e triptase, contribuindo tanto para reações agudas como para inflamação crónica.

O diagnóstico baseia-se em três pilares: sintomas característicos em múltiplos sistemas orgânicos, evidência objetiva de libertação de mediadores mastocitários e resposta clínica positiva a fármacos que inibem a atividade dos mastócitos. Uma triptase sérica basal elevada pode apoiar o diagnóstico, mas é frequentemente normal na MCAS. Indicadores mais fiáveis incluem níveis urinários aumentados de N-metilhistamina, metabolitos da

Começamos, em geral, por bloquear os recetores de histamina, incluindo:

- Anti-histamínicos H1 (por exemplo, cetirizina, loratadina, hidroxizina) para atuar sobre sintomas cutâneos, respiratórios e neurológicos.
- Anti-histamínicos H2 (por exemplo, famotidina, ranitidina) para direcionar manifestações gastrointestinais (GI) e cardiovasculares (CV).

Para além do bloqueio dos recetores, verificámos que estabilizar os mastócitos pode ter um efeito benéfico a longo prazo:

- Cromoglicato de sódio com maior frequência, ou ketotifeno (ou ainda bioflavonoides naturais, como quercetina ou luteolina), que ajudam a regular a libertação de mediadores e a reduzir, ao longo do tempo, a frequência das crises de agravamento.

Em paralelo, damos grande ênfase à redução da exposição à histamina e à identificação de desencadeantes, recorrendo ao registo sistemático de sintomas e a estratégias de eliminação. Os pacientes são apoiados na identificação de desencadeantes pessoais, como determinados alimentos, exposições ambientais, medicamentos, variações de temperatura ou flutuações hormonais, e orientados na construção de planos de evicção personalizados, que tentam equilibrar a estabilidade clínica com a qualidade de vida.



prostaglandina D2 (por exemplo, 11β–prostaglandina F2α) e leucotrieno E4, idealmente colhidos durante ou pouco depois de crises de sintomas (*flares*). Como a libertação de mediadores pode ser episódica, pode ser necessário repetir os testes para captar essas alterações.

tratamento de forma faseada e guiada pelos sintomas. Este modelo permite que os pacientes recuperem um maior grau de controlo, através de uma abordagem baseada na precisão, no *pacing* (gestão do esforço) e em cuidados colaborativos.

Gestão recomendada*:*

- Evitar desencadeantes conhecidos ou suspeitos de anafilaxia
- Bloqueadores dos recetores de histamina H1 e H2
- Utilizar fármacos estabilizadores de mastócitos
- Considerar o uso de corticosteroides em casos graves ou persistentes
- Seguir as recomendações detalhadas aqui para os diferentes subtipos de MCAS
- Identificar e tratar as infeções subjacentes que ativam e sensibilizam os mastócitos

Filosofia do Tratamento do CoRE

No CoRE, encaramos a MCAS como uma condição dinâmica e multissistémica que exige um plano de tratamento individualizado e em camadas. A nossa filosofia centra-se em reduzir a ativação global de mastócitos através de uma combinação de tratamento sintomático dirigido, modificações do estilo de vida e suporte sistémico. O tratamento começa com educação do paciente e a introdução de intervenções farmacológicas de baixo risco. Reconhecemos que a MCAS raramente existe de forma isolada. Muitos pacientes apresentam também diagnósticos sobrepostos, como POTS, hipermobilidade ou outras IACIs. A nossa equipa trabalha para restabelecer o equilíbrio autonómico, gastrointestinal e neuroimunitário, avançando sempre no

Investigação em Curso e Perspetivas Futuras

Como descrito na secção de Investigação em Disfunção Autonómica, as pessoas com MCAS parecem responder bem também ao oxigénio suplementar. De um modo geral, recomendamos começar com um débito de 2–5 litros por minuto, utilizado em períodos curtos que, no total, somem cerca de uma hora por dia, por exemplo, três sessões de 20 minutos, ajustando o horário e a duração de acordo com a forma como o corpo reage. Esta utilização moderada e intermitente é segura, bem tolerada e proporciona um aumento significativo da oxigenação, muito abaixo dos níveis associados a toxicidade por oxigénio, o que a torna eficaz e confortável para a maioria das pessoas, sem necessidade de sistemas de alto débito.



A tabela ao final desta secção contém uma lista abrangente de sinais de ativação de mastócitos.

VÍDEO DE EDUCAÇÃO MÉDICA: Fatores a jusante nas IACI/MCAS

Sinais de Ativação dos Mastócitos	
Neuropsiquiátricos	• Perturbações de cefaleias (dores de cabeça recorrentes) • Perturbações do humor (ansiedade ou depressão) • Dor • Formigueiros, parestesias, fraqueza • Dificuldade de concentração, de memória ou de equilíbrio
Olhos, ouvidos, nariz, seios perinasais, garganta	• Corrimento nasal aquoso ou crises de espirros • Obstrução nasal • Comichão no nariz • Sensação de não conseguir respirar pelo nariz • Sensação de pressão ou dor nos ouvidos • Olhos lacrimejantes, com comichão

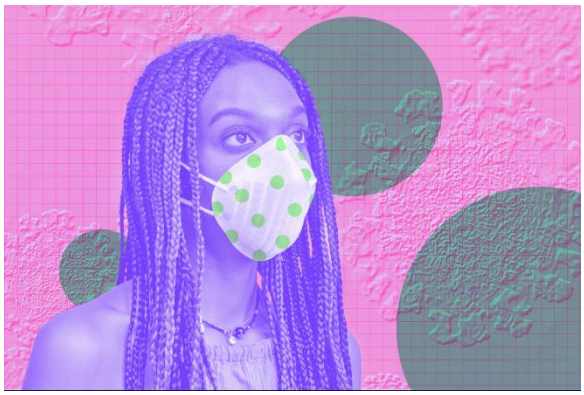


Pulmões	• Dificuldade em respirar • Falta de ar • Episódios de tosse • Episódios de pieira / sibilos • Necessidade frequente de utilizar inalador
Trato gastrointestinal (GI)	• Dor ou desconforto abdominal • Movimentos intestinais frequentes ou episódios de obstipação • Distensão abdominal ou desconforto após as refeições • Necessidade urgente e súbita de ir à casa de banho por causa de dejeções
Trato urogenital	• Dor na bexiga ou na zona pélvica, incluindo vagina, abdómen inferior, uretra ou períneo • Dor ou urgência em urinar • Necessidade de se levantar frequentemente à noite para urinar
Problemas urogenitais em raparigas/mulheres	• Dispareunia (dor durante ou após a relação sexual) • Episódios recorrentes de vaginite • Sangramento vaginal intenso/espontâneo
Pele	• Urticária • Angioedema (inchaço da língua) • Prurido (comichão persistente sem erupção cutânea) • Rubor (vermelhidão, sensação de calor na pele)
Cardiovascular	• Palpitações cardíacas ou batimentos cardíacos extra • Episódios de pressão arterial baixa • Episódios de tonturas ou quase desmaios
Sistema músculo-esquelético e articulações	• Dor ou inchaço frequente nas articulações • Cãibras musculares frequentes • Fraqueza muscular
Anafilaxia	• O paciente já foi tratado por anafilaxia • O paciente tem prescrito um EpiPen ou outro auto-injetor de adrenalina



Prevenção das IACIs e Conduta perante Reinfeção

Reduzir o Risco de Infeção



COVID-19

A pandemia de COVID-19 trouxe não só desafios sem precedentes, como também oportunidades para aperfeiçoarmos a nossa abordagem à prevenção, ao tratamento e ao apoio a pacientes com IACI. No CoRE, adotámos medidas de melhoria da qualidade do ar e de testagem proativa para prevenir infeções e reinfeções respiratórias em pessoas com COVID longa e outras IACIs relacionadas. Além disso, a nossa equipa utiliza máscaras N95 para reduzir a transmissão de agentes patogénicos respiratórios.

Doenças Transmitidas por Carraças e Outros Vetores

Para evitar picadas de carraças, recomenda-se o uso de roupa protetora, como mangas compridas e calças enfiadas dentro das meias, a aplicação de repelente de insetos e, sempre que possível, evitar zonas com erva alta e muita folhada. Podem ser consultadas orientações adicionais aqui. Um cartaz informativo com conceitos básicos sobre a doença de Lyme pode ser descarregado aqui. Em termos gerais:

- É um equívoco comum pensar que se sente sempre a picada de uma carraça no momento em que acontece. Muitas picadas de carraças são indolores.
- Nem todas as pessoas que desenvolvem doença de Lyme apresentam a erupção em “alvo” (*bull’s eye rash*).
- Existe a ideia errada de que as carraças só existem em zonas rurais; na realidade, também são frequentes em áreas suburbanas, sobretudo onde há relva e ervas daninhas.
- Se um paciente suspeitar que foi picado por uma carraça, deve ser tratado de imediato. O tratamento profilático após a picada pode reduzir o risco de desenvolver a doença de Lyme e sintomas persistentes subsequentes.

A melhor forma de prevenir as IACIs é evitar a própria infeção. É necessária uma abordagem abrangente, que valorize múltiplas estratégias preventivas, incluindo vacinação, uso de máscara (N95 ou equivalente) e melhoria da filtragem e da ventilação do ar. As pessoas que vivem em zonas com muitas carraças ou mosquitos devem usar roupa comprida quando estão ao ar livre e, depois, verificar se há carraças ou sinais de picadas.



Reduzir a Gravidade da Infeção

Vacinação

Está demonstrado que a vacinação pode prevenir formas agudas graves de COVID-19 e que, em alguns casos, isso pode reduzir o risco de COVID longa. No entanto, também se tem observado que, nalgumas situações, a vacinação pode fazer com que pessoas com COVID longa ou outras IACIs se sintam pior.

A Reinfeção Acontece

Compreender o Peso Emocional da Reinfeção

Antes de mais, é importante reconhecer que uma reinfeção pode ser assustadora para muitos pacientes com IACI. Ser novamente infetado pode desencadear ansiedade e incerteza em relação ao futuro da sua saúde. É fundamental reconhecer o quão avassaladora esta experiência pode ser e transmitir ao paciente que estará presente como uma figura de apoio ao longo do seu percurso de cuidados.

Fármacos profiláticos:

- Estudos estabeleceram uma ligação entre reinfeção e um aumento da probabilidade de desenvolver COVID longa. Existe evidência de que o uso de Paxlovid ou metformina durante a fase aguda da COVID-19 pode reduzir o risco de uma pessoa vir a desenvolver COVID longa. No entanto, a metformina pode causar efeitos adversos gastrointestinais. As posologias de metformina encontram-se descritas neste estudo . Poderá ser prudente aumentar a dose de forma gradual, tendo em conta uma eventual sensibilidade à medicação.
- A disponibilidade e a adequação de medicamentos para profilaxia da infeção por SARS-CoV-2 continuam a evoluir à medida que o vírus sofre mutações e o enquadramento regulamentar tenta acompanhar o aparecimento de novos fármacos. Os médicos devem manter-se informados sobre a disponibilidade de diferentes medicamentos profiláticos, como o Pemgarda, que, à data da redação deste manual, tem uma autorização de utilização de emergência (EUA) da FDA para ser usado na profilaxia da infeção por SARS-CoV-2 em pacientes imunocomprometidos.
- O SARS-CoV-2 pode entrar no organismo através da via nasal, infetando as vias respiratórias. Por isso, pode ser pertinente considerar a aplicação de medidas profiláticas locais nestas áreas. Foi observado que a aplicação de Neosporin na cavidade nasal desencadeia uma resposta imunitária rápida por parte de genes estimulados por interferão. Sprays nasais anti-histamínicos demonstraram reduzir tanto a taxa como a gravidade da infeção por COVID-19, constituindo uma terapêutica eficaz, segura e bem tolerada em casos ligeiros de COVID-19.



Incentivar os pacientes a procurar as suas redes de apoio (família, amigos ou grupos comunitários) pode ser extremamente benéfico.

Além disso, assegurar que têm acesso a recursos de saúde mental pode proporcionar um suporte adicional enquanto lidam com estes sentimentos difíceis, ajudando-os a desenvolver resiliência e a lidar melhor com este período desafiante.

.

Descanse Quando Estiver Doente: Relatos anedóticos de muitos pacientes sugerem que o esforço físico durante uma infeção aguda pode aumentar o risco de desenvolver uma IACI.

SAIBA MAIS: O nosso centro foi cuidadosamente concebido para reduzir fatores desencadeantes nos pacientes e combater as reinfeções.



Capítulo 5 | Profissões de Saúde Afins: Abordagens aos Cuidados

Serviços de Psicologia

Enquanto profissionais de saúde, é fundamental reconhecer o impacto profundo que uma doença crónica complexa pode ter na vida de um paciente. Para além do tratamento médico, muitos pacientes necessitam de um suporte social robusto para os ajudar a adaptar-se à sua nova realidade, e é aqui que o programa de neuropsicologia do CoRE se torna uma ferramenta valiosa para os nossos profissionais. Importa, no entanto, reconhecer que muitos pacientes com IACI podem também apresentar sintomas neuropsiquiátricos intensos resultantes de processos fisiológicos como neuroinflamação, MCAS, autoimunidade, perturbações do sono e outros fatores diretos e modificáveis que afetam a saúde cerebral. É essencial que psicólogos com experiência consigam identificar quando a desregulação emocional e os sintomas neuropsiquiátricos são sobretudo impulsionados por fatores potencialmente tratáveis, e não apenas por questões de ajustamento a um novo estatuto de incapacidade, e que façam os devidos encaminhamentos e recomendações ao clínico responsável.

Do ponto de vista emocional, um diagnóstico de IACI pode ser profundamente avassalador. Na ausência de curas aprovadas pela FDA para qualquer IACI, o tratamento centra-se sobretudo na gestão de sintomas e em ajudar a maioria dos pacientes a atingir um estado de doença estável e manejável. Esta realidade pode ser difícil de aceitar, pois os pacientes têm de lidar não só com



Se pretende encaminhar pacientes para apoio psicológico na sua área, lembre-se de que, no mínimo, profissionais de saúde mental qualificados devem:

- Oferecer opções de terapia virtual ou tomar precauções como usar máscara durante as sessões.
- Dedicar tempo para aprender sobre a IACI e os sintomas do paciente.
- Não recorrer a formas traumatizantes de TCC (terapia cognitivo-comportamental) que impliquem culpar o paciente pela sua doença.
- Disponibilizar uma política de cancelamento flexível, adequada a pacientes com sintomas imprevisíveis.

Devem também estar preparados para ajudar os pacientes a:

- Lidar com sintomas crónicos e mudanças na identidade pessoal.
- Aprender estratégias para gerir ansiedade, depressão ou disfunção cognitiva.
- formas de reduzir o isolamento ou a solidão sem se exporem a riscos desnecessários.



sintomas físicos significativos, mas também com o peso emocional e os desafios de saúde mental associados à necessidade de redefinir a própria identidade à luz de uma condição crónica. Os profissionais de saúde devem reconhecer que os pacientes enfrentam frequentemente sentimentos de perda e incerteza e garantir que recebem o apoio adequado.

A equipa do CoRE encaminha os pacientes para psicólogos e neuropsicólogos com experiência em validar e tratar pessoas com doença crónica complexa, e que sejam também competentes em aconselhar sobre terapia de reabilitação cognitiva. Embora a reabilitação cognitiva possa não reverter a disfunção cognitiva causada por uma IACI, pode oferecer a estas pessoas estratégias práticas para gerir melhor o dia a dia e reduzir a incapacidade funcional associada às suas dificuldades cognitivas.

Poderá ser possível encontrar um terapeuta adequado através do COVID Conscious Therapists' Directory. É importante verificar se o profissional de saúde mental está devidamente licenciado no respetivo estado.

VÍDEO DE EDUCAÇÃO MÉDICA: O psicólogo do CoRE, Eric Watson, fala sobre a saúde cerebral após a COVID longa



Serviço Social

O processo de adaptação a uma situação de incapacidade recente pode conduzir a perturbações de adaptação, isolamento social e solidão, tornando essencial a criação de programas de apoio social como parte integrante de cuidados abrangentes. Está hoje bem estabelecido que a saúde social é uma dimensão crucial da saúde global e que pode influenciar profundamente a saúde física e mental. Uma doença crónica recente pode ser altamente isoladora.

Neste sentido, os pacientes do CoRE têm também a oportunidade de integrar grupos de apoio entre pares, dinamizados por um assistente social. Estes grupos oferecem um programa estruturado de 12 meses, concebido para ajudar pessoas com IACI a adaptarem-se a incapacidades novas ou em agravamento, apoiando-as a lidar com o diagnóstico e com as mudanças que este traz para as suas vidas. Todas as sessões são coassinadas por um psicólogo ou neuropsicólogo e são comparticipadas pela maioria dos seguros de saúde, incluindo Medicare e Medicaid. Além disso, um objetivo central destes grupos de apoio é promover a melhoria da saúde social. Os participantes estabelecem contacto com outras pessoas com diagnósticos semelhantes, criando ligações sociais que visam reduzir sentimentos de solidão e isolamento social associados ao diagnóstico.

A ajuda prática é igualmente importante, pelo que os nossos assistentes sociais são treinados para identificar, durante as sessões de grupo, quem necessita de acompanhamento individual (*case work*). Este acompanhamento garante o acesso a recursos que ajudam os pacientes a gerir o dia a dia com uma condição crónica, por exemplo, apoio no acesso a prestações por incapacidade ou a adaptações no local de trabalho, o que pode fazer uma diferença significativa. Assistentes sociais experientes podem muitas vezes ser o fator decisivo entre um paciente receber ou ver recusados benefícios de incapacidade a que tem direito, pelo que consideramos este componente um elemento crucial do nosso programa.

⚠ Em versões futuras deste manual, o currículo do nosso programa de saúde social para IACI será disponibilizado.

Fisioterapia e Reabilitação Autonómica

A disfunção autonómica é uma característica frequente e incapacitante das IACIs, incluindo COVID longa, POTS, EM/SFC e doenças transmitidas por carraças. Sintomas como tonturas, palpitações, acumulação de sangue nos membros inferiores e intolerância ao esforço refletem uma regulação comprometida do tónus vascular e do débito cardíaco — e não um simples



descondicionamento físico. Os protocolos de exercício tradicionais falham muitas vezes nestes pacientes e, em alguns casos, agravam os sintomas através da PEM.

A nossa abordagem de reabilitação autonómica dá ênfase ao *pacing* orientado pelos sintomas, à reeducação da tolerância à posição vertical e a um recondicionamento cardiovascular gradual. Os pacientes começam no seu nível atual de tolerância posicional (muitas vezes em decúbito dorsal) e progridem por fases em que se reintroduzem posições mais verticalizadas, movimento aeróbio e controlo neuromuscular — mantendo-se sempre abaixo do limiar de agravamento ("crash") de cada pessoa.

Ir Além da Terapia de Exercício Graduado (GET)

Programas rígidos de GET (*Graded Exercise Therapy*) podem causar danos em pacientes com PEM ou disautonomia. Em vez disso, promovemos uma progressão baseada em *pacing* e recuperação, guiada pelos sintomas, utilizando limiares sintomáticos (como a escala de esforço percebido de Borg modificada e o registo de sintomas em VAS) e exercícios modificados em função da posição (por exemplo, transições de decúbito dorsal para posição vertical). Recorremos também a trabalho respiratório adaptativo (*adaptive breathwork*) para regular o nível de ativação e estabilizar o tónus autonómico, e damos prioridade ao facto de o fisioterapeuta se sentir confortável em trabalhar com movimentos pequenos, incluindo movimentos ativos assistidos quando necessário, progredindo de acordo com a tolerância sintomática de cada paciente.

Protocolos de Base e Adaptações

A nossa equipa inspira-se em protocolos estabelecidos (Dallas, CHOP-Modified Dallas, Levine) e adapta-os a quadros clínicos associadas a infeções. As fases iniciais de reabilitação incluem frequentemente exercício cardiovascular em posição reclinada (por exemplo, bicicleta de *spinning* com cadeira reclinável, começando em decúbito dorsal e progredindo para posições semi-reclinadas, depois bicicleta reclinada e, por fim, bicicleta em posição vertical incluindo períodos em pé nos pedais), compressão e carga hídrica, treino de controlo neuromuscular com baixa carga em posições de gravidade reduzida, e exercícios respiratórios que apoiam a ativação vagal.

Os progressos não são lineares. Os pacientes podem oscilar entre fases, consoante a fadiga, as crises de agravamento (*flares*) ou outros fatores. Recomenda-se que os profissionais encontrem os pacientes onde eles estão, evitando pressioná-los a "forçar" atividade para além do limiar de PEM.



Trabalho Respiratório como Pilar Central

Técnicas de respiração ajudam a melhorar o tónus parassimpático, a reduzir sintomas ortostáticos e a apoiar um movimento seguro. Os pacientes são treinados em respiração diafragmática, respiração com lábios semicerrados (*pursed-lip*), respiração em caixa (box breathing) e em exercícios respiratórios associados à estimulação do nervo vago (VNS) em todas as fases do programa. Estas ferramentas não só contribuem para estabilizar a fisiologia, como também fornecem feedback em tempo real sobre o grau de prontidão do paciente para se envolver em atividade.

Promover o Sucesso

A reabilitação autonómica é mais eficaz quando integrada com treino neuromuscular suave para estabilização do core e das omoplatas, educação em poupança de energia e *pacing*, trabalho respiratório estruturado para avaliar prontidão e facilitar a recuperação (ver mais informação no apêndice), registo rigoroso de sintomas (por exemplo, utilizando escalas de esforço percebido – RPE – e escalas VAS) e um design de programa flexível, incluindo a linguagem utilizada, que respeite o percurso individual de cada paciente.

Pacientes com doenças do tecido conjuntivo (por exemplo, hEDS/HSD) requerem estratégias adicionais de estabilização para proteger as articulações e gerir o risco de subluxações ao longo de todas as fases de reabilitação posicional.

Encorajamos os profissionais de saúde a consultar as secções sobre Gestão de esforço - *pacing* e Reabilitação na Hipermobilidade para considerações adicionais ao tratar estes pacientes.

⚠ Todo o movimento conta, incluindo exercícios assistidos de pequena amplitude ou trabalho respiratório feito na cama. Progresso é progresso.



Orientação Nutricional

A nutrição desempenha um papel fundamental no tratamento de doenças crónicas complexas, como POTS, MCAS, IACIs e doenças do tecido conjuntivo. No CoRE, os nutricionistas ajudam os pacientes a manter uma alimentação adequada, evitar restrições excessivas e tomar decisões informadas sobre suplementos e intervenções alimentares.

Muitos pacientes tomam suplementos sobrepostos, como multivitamínicos, "pós verdes" à base de vegetais ou aminoácidos, sem se darem conta de que podem ultrapassar níveis de ingestão seguros ou provocar efeitos adversos. Os nossos nutricionistas avaliam redundâncias, potenciais interações e oportunidades para transitar, sempre que possível, para estratégias que privilegiam o alimento em primeiro lugar. Por exemplo, nutrientes como ácido alfa-lipóico, CoQ10 ou arginina podem, muitas vezes, ser obtidos a partir de alimentos como espinafre, peixe gordo ou sementes de abóbora.

Para aqueles que necessitam efetivamente de suplementação, recomendamos apenas produtos testados por entidades independentes, de forma a garantir qualidade e segurança, equilibrando simultaneamente o custo e a sustentabilidade a longo prazo. É dada também atenção ao timing e à biodisponibilidade dos nutrientes, por exemplo, tomar curcumina com gordura e piperina para melhorar a absorção, ou monitorizar a tolerância a suplementos como arginina ou citrulina em pacientes com queixas gastrointestinais ou problemas metabólicos.

Existe ainda orientação direcionada para pacientes com POTS, em que refeições pequenas e frequentes ajudam a minimizar o acumular de sangue após as refeições (*pooling* pós-prandial) e a reduzir sintomas ortostáticos. Em pacientes com MCAS, trabalhamos na identificação de alimentos desencadeantes sem recorrer a eliminações desnecessárias, apoiamos a gestão da histamina quando apropriado e procuramos reduzir o risco de desnutrição ou de padrões alimentares desregulados resultantes de restrições crónicas.

Em última análise, o nosso programa de nutrição apoia cuidados seguros e individualizados, combinando estratégias baseadas na evidência com as tolerâncias e limitações específicas de cada paciente. Em versões futuras deste manual, serão disponibilizados registos alimentares e ferramentas de planeamento de refeições para apoiar padrões alimentares sustentáveis e ajustados aos sintomas.



Capítulo 6 | Estratégias de Gestão Domiciliária das IACIs

Gestão de Esforço (*Pacing*), Energia e Tecnologias de Apoio nas Doenças Crónicas Complexas

O *pacing* é uma estratégia central na gestão de sintomas crónicos em pessoas com doenças associadas a infeções, como COVID longa, POTS, EM/SFC, doenças transmitidas por carraças e doenças do tecido conjuntivo (CTDs). Trata-se de uma abordagem proativa à gestão do esforço físico, cognitivo e emocional que procura manter a pessoa dentro dos seus limites fisiológicos, prevenindo *crashes*, agravamentos de sintomas e perda de funcionalidade.

Ao contrário dos programas tradicionais de exercício, o *pacing* enfatiza a gestão proativa da energia, ajudando os pacientes a manter-se dentro dos seus limites fisiológicos para evitar PEM/mal-estar pós-esforço. Esta abordagem aplica-se ao esforço físico, cognitivo e emocional e é crucial para prevenir recaídas que podem prolongar-se por dias ou semanas.

PEM, fadiga e mal-estar são fenómenos distintos, embora muitas vezes coexistam. Fadiga é uma sensação de exaustão de base, que não é aliviada pelo repouso. Mal-estar é uma sensação de doença tipo "estado gripal", que sinaliza sobrecarga sistémica. PEM é um agravamento tardio dos sintomas após esforço. Compreender e diferenciar estes sintomas ajuda os clínicos a adaptar a reabilitação de forma adequada.

O termo "intolerância ao exercício" é provavelmente usado em excesso nesta população; em muitos casos, os pacientes não são verdadeiramente intolerantes a toda e qualquer atividade, mas sim expostos a esforços mal doseados, que excedem repetidamente o seu limiar de PEM. Quando o movimento é introduzido em doses incrementais, ajustadas em função dos sintomas, mesmo pessoas com limitações significativas podem, muitas vezes, aumentar a sua tolerância ao longo do tempo.

Para ajudar os pacientes a respeitar o seu envelope de energia, os profissionais da CoRE recorrem a metáforas familiares, como a Teoria do Envelope de Energia, a Teoria da Bateria e a Teoria da Colher, para orientar a comunicação e o alinhamento de expectativas.

PEM e PESE descrevem fenómenos semelhantes, que envolvem agravamentos de sintomas após esforço físico, cognitivo ou emocional. Para manter a consistência, este manual utiliza o termo PEM, mas todas as orientações apresentadas aplicam-se igualmente a pessoas que se identifiquem com, ou utilizem, o termo PESE.



Todas estas analogias partem da ideia de que estes pacientes dispõem de uma quantidade finita de energia por dia. Estes modelos permitem um planeamento colaborativo, a definição de objetivos realistas e a validação da experiência do paciente, sobretudo para aqueles cujos sintomas oscilam ou se agravam com atividade mínima.

A tecnologia de apoio desempenha um papel essencial em tornar o *pacing* exequível e sustentável. Em vez de serem um sinal de fracasso, as ajudas à mobilidade e os recursos sensoriais promovem a independência e reduzem a sobrecarga fisiológica. Itens como canadianas de antebraço, *rollators* ou cadeiras de rodas podem ajudar os pacientes a poupar energia e a manter-se envolvidos nas suas comunidades. Suportes sensoriais, como auscultadores com cancelamento de ruído e óculos com filtro de luz azul, podem reduzir crises de agravamento em ambientes com estímulos excessivos. Adaptações ergonómicas como cadeiras reclináveis, apoios para os pés ou secretárias/mesas de colo (*lap desks*) apoiam a tolerância à posição vertical e permitem que os pacientes trabalhem, estudem ou descansem em posições que não desencadeiem sintomas. Podem ser criados postos de trabalho individuais que "encontrem o paciente onde ele está", quando este procura reintegrar pequenas doses da sua atividade profissional à medida que recupera.

Em última análise, o *pacing* e as ferramentas adaptativas permitem que os pacientes se envolvam na vida de forma mais segura e consistente, mesmo quando a energia ou a tolerância à posição vertical são limitadas. Em versões futuras deste manual, serão incluídos exemplos de espaços de trabalho adaptados a fases de agravamento e de planos de *pacing* para pacientes.

Recomenda-se que os clínicos apresentem estas ferramentas como instrumentos de autonomia, e não como um retrocesso. Por exemplo, um *rollator* que também funcione como cadeira de transporte pode permitir que o paciente ande quando consegue e seja empurrado quando não consegue, poupando energia sem comprometer a segurança. Muitos pacientes beneficiam também de ter vários postos de trabalho configurados de forma diferente, a utilizar em fases de agravamento em contraste com períodos de maior estabilidade, sempre que a sua situação laboral o permita.



Capítulo 7 | Doenças Transmitidas por Carraças e Outros Vetores

Visão Geral

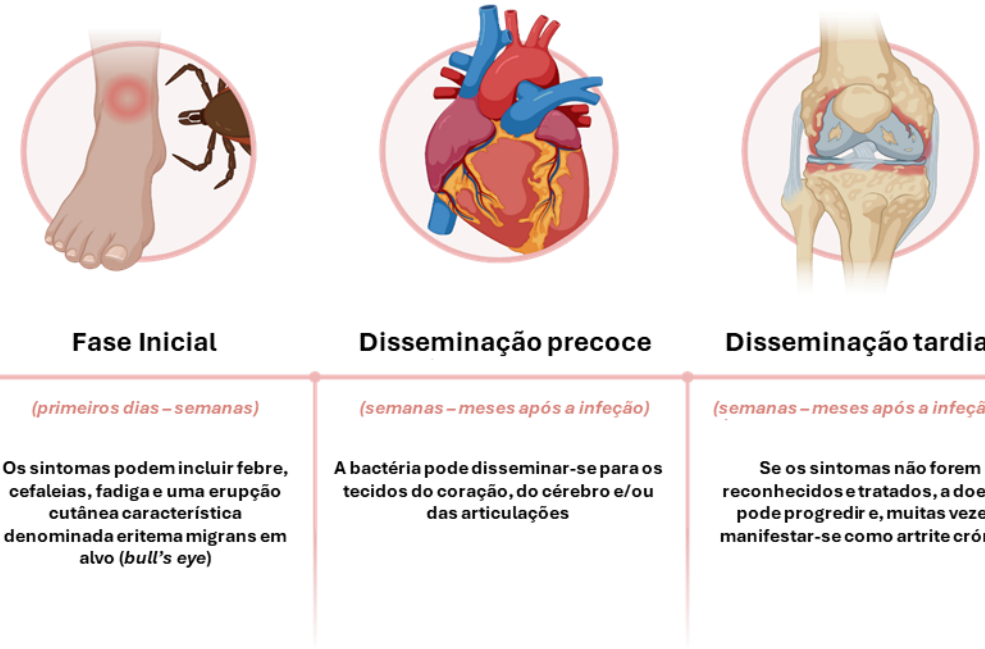
Picadas de carraças e mosquitos podem transmitir vários microrganismos infeciosos, como bactérias, vírus e protozoários. Uma em cada dez pessoas não se recupera totalmente de doenças transmitidas por carraças e outros vetores, desenvolvendo sintomas persistentes que se sobrepõem à COVID longa e à EM/SFC.

O diagnóstico pode ser desafiante, especialmente nas fases iniciais, e pode exigir uma combinação de abordagens clínicas, epidemiológicas e laboratoriais. Importa ter em conta que diferentes testes serológicos têm níveis distintos de valor preditivo positivo, falsos positivos e falsos negativos, o que dificulta a interpretação dos resultados.

VÍDEO DE EDUCAÇÃO MÉDICA: Diagnóstico das IACIs

RECURSO: Invisible International

Sintomas da doença de Lyme





Pacientes que conseguem relacionar o início dos seus sintomas com uma picada de carraça, picada de inseto ou com uma atividade de elevado risco de exposição a carraças ou outros vetores (como campismo) devem ser fortemente considerados para um diagnóstico de doença crónica transmitida por carraças e outros vetores. No entanto, pessoas com desvantagens financeiras ou sociais podem não conseguir realizar testes para *Borrelia* ou outros agentes durante a fase aguda da infeção, o que torna provável que não exista documentação da infeção inicial. De forma semelhante, a erupção cutânea associada à infeção por *Borrelia* (*erythema migrans*) pode ser difícil de reconhecer em pessoas com pele mais escura. Assim, qualquer paciente com sintomas compatíveis com doença crónica transmitida por carraças e/ou outros vetores deve ser considerado para investigação diagnóstica.

Infelizmente, não existem códigos específicos de ICD-10 para doenças crónicas transmitidas por carraças e vetores, mas podem ser utilizados códigos centrados em infeções específicas. Por exemplo, os códigos A69.29 ("*Other conditions associated with Lyme disease*") ou A69.20 ("*Lyme Disease: Unspecified*") podem ser usados quando se suspeita de infeção persistente por *Borrelia*, e o código A44.8 ("*Other forms of Bartonellosis*") pode ser utilizado quando se suspeita de infeção persistente por *Bartonella*.

O CoRE recorre tanto a análises de sangue como a questionários clínicos para identificar os patogénios persistentes que estão a impulsionar os sintomas.

Várias doenças transmitidas por carraças e outros vetores podem causar IACIs através de múltiplos mecanismos, incluindo disfunção imunitária e persistência de bactérias, vírus ou parasitas. Entre os sintomas mais comuns contam-se fadiga, dor e disfunção cognitiva. Para além de outros sintomas, os clínicos devem avaliar a função autonómica e a função cognitiva.

Dado que existem muitas doenças transmitidas por carraças e vetores ainda pouco estudadas, é difícil estimar o impacto global na qualidade de vida dos pacientes.

Consoante o patogénio responsável pelos sintomas, os mecanismos podem incluir persistência do patogénio, disfunção imunológica e desequilíbrios microbianos.



Doença	Espécie	Vetor	Sintomas
Doença de Lyme crónica / pós-tratamento da doença de Lyme	*Borrelia burgdorferi*	Carraças de patas negras, também conhecidas como carraças do veado	Fadiga, artrite, dor articular, disfunção cognitiva
Bartonelose	*Bartonella henselae*	Gatos domésticos ou selvagens, pulgas, picadas de aranha	Febre baixa, problemas oculares, dor óssea, anemia, disfunção cognitiva
Babesiosis	*Babesia microti*	Carraças do género *Ixodes*	Sintomas semelhantes a infeções virais ligeiras a moderadas; em casos raros pode causar sintomas gastrointestinais e alterações de humor
Doença rickettsial	*Rickettsiae*	Carraças, piolhos, pulgas, ratos e outros mamíferos	Febre, cefaleias, dores musculares, fadiga, náuseas e vómitos, trombocitopenia
Febre do Nilo Ocidental	Vírus do Nilo Ocidental	Mosquitos	Fadiga, perda de memória, depressão, outras alterações neurológicas, como disautonomia



Testagem

Os seguintes testes são recomendados pelo CoRE para doenças transmitidas por Carraças e outros vetores. Os testes de 1.º nível (*Tier* 1) são muitas vezes pedidos em simultâneo com um *imunoblot* para *Bartonella* de 2.º nível (*Tier* 2)

Testes de 1.º Nível

Antes de pedir estes testes para o seu paciente, confirme que a *Quest* e a *MDL* se encontram dentro da rede do seguro.

Testes oferecidos pela Quest Diagnostics

- Anticorpos para *Borrelia miyamotoi* (IgG, IgM), imunoensaio
- Painel de anticorpos para rickettsioses
- Painel de anticorpos para *Anaplasma phagocytophilum* e *Ehrlichia chaffeensis*
- Anticorpos para *Toxoplasma*
- Painel de anticorpos *para Bartonella* (quase sempre negativo)
- *Western blot* para doença de Lyme
- Vitamina D
- Painel metabólico completo (*CMP*)
- Hemograma completo com diferencial (*CBC with diff*)
- Anticorpos para *Babesia microti* e *Babesia duncani*
- Anticorpos para *Brucella*

Para Consideração/Autorização de Imunoglobulina Intravenosa (IVIG)

- Imunoglobulinas quantitativas
- IgE
- Subclasses de IgG
- Triptase e histamina plasmática quando há suspeita de ativação dos mastócitos.

Para Crianças com Suspeita de PANS/PANDAS

PANS e PANDAS:

- Anticorpos para *Mycoplasma*
- Anticorpos *anti-Streptococcus (ASO, DNase B)*
- Laboratórios de Diagnóstico Médico (MDL)
- ELISA do peptídeo C6 para doença de Lyme
- *Western blot* para doença de Lyme
- Anticorpos para *Bartonella henselae* (este teste está atualmente disponível apenas para uso em investigação no estado de Nova Iorque)

Testes de 2.º Nível

Importa salientar que este nível de testes não é comparticipado pelos seguros de saúde.

- Imunoglobulinas quantitativas
- iGeneX
- Painel de 4 *imunoblots* (*Babesia*, *Bartonella*, *Borrelia* da febre recorrente transmitida por carraças e *Borrelia* da doença de Lyme), com um custo aproximado de 1300 dólares
- *The County of Sonoma Public Health Laboratory*: teste para *Babesia duncani* (WA1), teste IFA,



com um custo aproximado de 72 dólares.

Recomendações para a realização de testes de 1.º e 2.º nível:

- No caso da Quest Diagnostics, os testes podem ser pedidos por qualquer pessoa sem necessidade de criação prévia de conta. Para a MDL (Medical Diagnostic Laboratories), é necessário criar uma conta.
- Para a iGeneX, é obrigatório indicar uma morada na requisição, mesmo que o médico apenas tenha licença no Estado de Nova Iorque e a colheita de sangue seja feita em NY. Se o paciente tiver apenas morada em NY, a colheita de sangue tem de ser realizada fora do Estado de Nova Iorque, uma vez que alguns testes ainda não estão aprovados pelo Department of Health de NY.

O CoRE recomenda, para além dos testes serológicos, as seguintes avaliações:

- Testes do sistema nervoso autónomo
- Testes de função cognitiva
- Avaliação da taxa metabólica em repouso (RMR)

Avaliação e Tratamento

Atualmente, não existem fármacos especificamente aprovados para o tratamento de IACI causadas por doença crónica transmitida por carraças e outros vetores. Alguns casos podem ser prevenidos se o tratamento for iniciado de forma célere após uma suspeita de picada de carraça ou de mosquito.

Se o teste para *Bartonella* realizado através da MDL for positivo, um teste FISH adicional também positivo pode confirmar a existência de uma infeção ativa, que pode ser tratada com a combinação de doxiciclina/rifampicina. Dados preliminares indicam igualmente que uma combinação de tafenoquina e atovaquona pode ser eficaz no tratamento de infeções por *Babesia*.

No CoRE, damos ênfase ao tratamento dos fatores específicos que estão a impulsionar as IACIs, identificados através das avaliações descritas ao longo deste manual. Os clínicos podem considerar terapêutica farmacológica para aliviar dor e inflamação e fisioterapia para abordar fraqueza muscular e dor articular em pacientes sem PEM.



Apêndice A | Codificação e Faturação no CoRE

Conjuntos de Pedidos de Avaliação do CoRE e Códigos CPT

Estes são alguns dos códigos CPT e conjuntos de pedidos (order sets) que os clínicos do CoRE utilizam para faturar, garantindo que as avaliações abrangentes que realizamos para orientar tratamentos personalizados sejam cobertas pelo seguro de saúde. Esta é, provavelmente, uma das secções mais importantes deste manual – assegurar que os cuidados são acessíveis e financeiramente comportáveis para os nossos pacientes! Importa salientar, no entanto, que estes códigos CPT e conjuntos de pedidos são partilhados apenas como orientação geral: deve sempre confirmar com a sua própria equipa de faturação e codificação se estes códigos são permitidos e adequados na sua prática, de acordo com a sua localização, bem como com o estatuto de licenciamento e de zoneamento imobiliário da sua clínica e dos profissionais que aí exercem. Em versões futuras deste manual, continuaremos a atualizar esta secção.

Resting Metabolic Rate

CPT Code: 94690
CPT Code: 94680

BrainCheck

When billed with E&M code add a 25 modifier.

CPT Code: 96116
CPT Code: 96121
CPT Code: 96132
CPT Code: 96136
CPT Code: 96137
CPT Code: 96138
CPT Code: 96139

NeuroCatch

CPT Code: 92653
CPT Code: 95813- requires 26 modifier
CPT Code: 92650

CPT Code: 92651

Autonomic Testing

CPT Codes:
95921
95922
95923
95924

Endovascular Assessment

CPT Codes: 93998, 93922, 93923



CPT Code	CPT Codes Description	Global	Incident to?
96116	Neurobehavioral status exam (clinical assessment of thinking, reasoning and judgment, [e.g., acquired knowledge, attention, language, memory, planning and problem solving, and visual spatial abilities]), by physician or other qualified HCP, both face-to-face time with the patient and time interpreting test results and preparing the report; first hour.	Services must be performed by a physician or other qualified HCP.	NO
96121	Neurobehavioral status exam (clinical assessment of thinking, reasoning and judgment, [e.g., acquired knowledge, attention, language, memory, planning and problem solving, and visual spatial abilities]), by physician or other qualified HCP, both face-to-face time with the patient and time interpreting test results and preparing the report; each additional hour (List separately in addition to code for primary procedure).	Services must be performed by a physician or other qualified HCP.	YES
96132	Neuropsychological testing evaluation services by physician or other qualified HCP, including integration of patient data, interpretation of standardized test results and clinical data, clinical decision making, treatment planning and report, and interactive feedback to the patient, family member(s) or caregiver(s), when performed; first hour.	Services must be performed by a physician or other qualified HCP.	
96136	Psychological or neuropsychological test administration and scoring by physician or other qualified HCP, 2 or more tests, any method; first 30 minutes.	Services must be performed by a physician or other qualified HCP.	
96137	Psychological or neuropsychological test administration and scoring by physician or other qualified HCP, 2 or more tests, any method; each additional 30 minutes (List separately in addition to code for primary procedure).	Services must be performed by a physician or other qualified HCP.	
96138	Psychological or neuropsychological test administration and scoring by technician, 2 or more tests, any method; first 30 minutes.	04 - Physician supervision policy does not apply when procedure is furnished by a qualified, independent psychologist or a clinical psychologist; otherwise, must be performed under the general supervision of a physician.	



CPT Code	CPT Codes Description	Global	Incident to?
96139	Psychological or neuropsychological test administration and scoring by technician, 2 or more tests, any method; each additional 30 minutes (List separately in addition to code for primary procedure).	04 - Physician supervision policy does not apply when procedure is furnished by a qualified, independent psychologist or a clinical psychologist; otherwise, must be performed under the general supervision of a physician.	NO
92650	Auditory evoked potential; screening of auditory potential with broadband stimuli, automated analysis.	02-Procedure must be performed under the direct supervision of a physician.	NO
92651	Auditory evoked potentials; for hearing status determination, broadband stimuli, with interpretation and report.	02-Procedure must be performed under the direct supervision of a physician.	YES
95924	Testing of autonomic nervous system function; combined parasympathetic and sympathetic adrenergic function testing with at least 5 minutes of passive tilt.	--	YES



Apêndice B | Introdução à Reabilitação Autonómica

Reabilitação Autonómica em Doenças Crónicas Complexas

A disfunção autonómica é uma característica comum e incapacitante de doenças associadas a infeções, incluindo COVID longa, POTS, EM/SFC e doenças transmitidas por carraças. Sintomas como intolerância ortostática, taquicardia, tonturas, acumulação de sangue nos membros inferiores, falta de ar e intolerância ao esforço não correspondem a um simples descondicionamento físico, refletem um compromisso do controlo autonómico do tónus vascular, do débito cardíaco e da regulação respiratória.

A reabilitação autonómica tem como objetivo restaurar a tolerância à posição vertical e melhorar a capacidade funcional através de uma abordagem gradual e responsiva aos sintomas. Uma intervenção eficaz deve ter em conta reflexos barorrecetores comprometidos, resposta vascular alterada e défices na produção de energia, que não podem ser simplesmente "forçados" sem risco de agravamento dos sintomas, sobretudo PEM/mal-estar pós-esforço.

1. Afastar-se da GET

Os modelos tradicionais de GET (Graded Exercise Therapy / terapia de exercício graduado) partem do pressuposto de que o progresso é linear, com aumento progressivo da carga ao longo do tempo. Nas condições autonómicas associadas a infeções, este modelo falha frequentemente e pode mesmo causar dano. Muitos pacientes apresentam recuperação não linear, agravamento tardio dos sintomas e PEM, aspetos que não são contemplados em programas rígidos estruturados em etapas fixas.

A reabilitação autonómica moderna passa a enfatizar:

- Titulação pelos sintomas, em vez de limiares rígidos baseados apenas no tempo
- Escalas subjetivas de fadiga (por exemplo, Escala de Borg modificada), em vez de progressão determinada apenas por parâmetros vitais
- Adaptabilidade com base na capacidade de recuperação, e não em cronogramas fixos

A reabilitação deve começar abaixo do limiar de sintomas, com *pacing* específico para cada paciente e adaptação posicional a orientar a progressão.



2. Programas de Base: Protocolos de Dallas, Dallas Modificado pelo CHOP e Protocolo de Levine

A. Protocolo de Dallas

Inicialmente desenvolvido para pacientes com POTS, o protocolo de Dallas recomenda:

- Exercício cardiovascular em posição reclinada ou semi-reclinada (por exemplo, bicicleta reclinada, natação) para minimizar o stress ortostático nas fases iniciais.
- Uso de meias/calções de compressão e aumento de ingestão de líquidos e sódio para apoiar a pré-carga.
- Progressão estruturada para atividades em posição vertical ao longo de vários meses.

Este protocolo demonstrou benefícios na melhoria do volume sistólico e no recondicionamento da resposta autonómica, mas pode ser excessivamente rígido para muitas apresentações associadas a infeções.

B. Dallas Modificado pelo CHOP (*CHOP-Modified Dallas*)

O Children's Hospital of Philadelphia adaptou o protocolo Dallas para populações pediátricas e pós-virais passando a:

- Permitir maior flexibilidade no pacing.
- Priorizar os sintomas referidos pelo paciente.
- Reduzir a carga cardiovascular nas fases iniciais.
- Integrar exercícios focados no core e no diafragma, para apoiar a estabilidade central e o tónus vagal.

Este modelo oferece uma ponte útil entre estrutura e flexibilidade, especialmente para pacientes que apresentam crises de agravamento (*flares*) frequentes.

C. Protocolo Levine

O Protocolo Levine foi concebido com um forte enfoque no recondicionamento cardiovascular. Inclui:

- Um programa estruturado de 5 meses com treino aeróbico e exercícios de resistência.
- Zonas de frequência cardíaca alvo, aumento gradual do volume de treino e prescrições de exercício específicas.



Embora este protocolo tenha sido benéfico para algumas pessoas com POTS, parte do pressuposto de um nível basal mais atlético e pode ser demasiado agressivo ou pouco flexível para pacientes com PEM ou envolvimento multissistémico.

3. Titulação da Posição Vertical Guiada pelos Sintomas

Atualmente, está a ser adotado um modelo mais individualizado, uma titulação progressiva da posição vertical, através de pequenas alterações graduais na postura e no esforço, orientadas pela tolerância sintomática e não apenas pelos sinais vitais.

Princípios-chave

- Começar em decúbito dorsal (encontrar o paciente na posição que ele consegue tolerar) e só progredir quando essa posição for bem tolerada.
- Avançar gradualmente de decúbito dorsal → semi-reclinado → sentado reclinado → sentado na vertical → de pé → marcha → atividade aeróbia em posição vertical.
- Dar prioridade, nas fases iniciais, a exercícios de baixa resistência e baixa carga.
- A gravidade dos sintomas e os períodos de recuperação determinam quando é seguro progredir.

Monitorização de sintomas

- Utilizar a Escala de Esforço Percebido de Borg Modificada (RPE - *Rating of Perceived Exertion*).
- Registar PEM após a sessão, sintomas ortostáticos e fadiga cognitiva.
- Vigiar não apenas a tolerância durante a sessão, mas também agravamentos tardios (*crashes*).

Este processo de titulação pode demorar vários meses, consoante a gravidade basal, as comorbilidades e a capacidade de recuperação de cada paciente.

4. Trabalho Respiratório como Pilar Central

O trabalho respiratório é uma base essencial, e muitas vezes subvalorizada, na reabilitação autonómica. Dá suporte à regulação autonómica, à oxigenação e à consciência interoceptiva, algo particularmente importante em pacientes com disautonomia, instabilidade craniocervical (CCI) ou tónus vagal diminuído.

Principais benefícios

- Aumenta a ativação parassimpática e o tônus vagal.



- Melhora a eficiência mecânica da respiração, reduzindo o uso excessivo de músculos acessórios.
- Apoia a regulação cardíaca e barorreceptora através de um melhor movimento diafragmático.
- Reduz sintomas de “fome de ar”, palpitações e tonturas durante o recondicionamento.

Tipos de trabalho respiratório a integrar

O trabalho respiratório é fundamental na reabilitação autonómica em condições como COVID longa, POTS, EM/SFC e doenças transmitidas por carraças. Estas técnicas ajudam a deslocar o sistema nervoso autonómico de um predomínio simpático (“luta ou fuga”) para um predomínio parassimpático (“repousar e digerir”), a melhorar a mecânica respiratória e a reduzir a gravidade dos sintomas durante o recondicionamento.

Respiração Diafragmática

Objetivo: Apoiar o tónus vagal, melhorar a eficiência mecânica da respiração e promover o predomínio parassimpático.

Justificação fisiológica: A respiração profunda e lenta ativa os barorrecetores e o nervo vago através da excursão do diafragma. Reduz a dependência dos músculos respiratórios acessórios, diminui a frequência cardíaca e melhora a entrega de oxigénio.

Como executar

- Começar em decúbito dorsal, com os joelhos fletidos ou apoiados numa almofada/rolo.
- Colocar uma mão sobre o peito e outra sobre o abdómen.
- Inspirar lentamente pelo nariz durante 4 segundos, deixando o abdómen expandir.
- Expirar pela boca durante 6–8 segundos, permitindo que o abdómen baixe.
- Respirar de forma silenciosa e suave, evitando apneias ou esforço forçado.
- Praticar 5–10 minutos por dia, sobretudo antes ou depois das atividades de reabilitação.

Respiração com lábios semicerrados (*pursed-lip breathing*)

Objetivo: Manter a pressão nas vias aéreas durante o esforço, melhorar a ventilação e acalmar o sistema nervoso.

Justificação fisiológica: Esta técnica abranda a expiração e ajuda a prevenir o colapso das vias aéreas, reduzindo o trabalho respiratório e melhorando as trocas gasosas. A expiração prolongada promove também a atividade parassimpática.



Como executar

- Inspirar suavemente pelo nariz durante 2–4 segundos.
- Sem forçar, semicerrar os lábios como se fosse apagar uma vela e expirar lentamente durante 4–6 segundos.
- A expiração deve ser mais longa e mais controlada do que a inspiração.
- Utilizar durante atividades em posição vertical, ao caminhar ou nas transições posturais, para mitigar a sensação de falta de ar e os sintomas posturais.

Respiração em caixa (box breathing 4–4–4–4)

Objetivo: Regular o ritmo respiratório, reduzir ansiedade e apoiar o controlo parassimpático.

Justificação fisiológica: A respiração rítmica reduz a excitabilidade cortical e modula o eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (HPA). Pequenas pausas com retenção do ar melhoram a tolerância ao CO_2 e podem aumentar a sensibilidade do barorreflexo.

Como executar

- Inspirar pelo nariz durante 4 segundos.
- Reter o ar durante 4 segundos.
- Expirar pela boca durante 4 segundos.
- Manter os pulmões vazios durante 4 segundos.
- Repetir inicialmente durante 1–3 minutos, aumentando progressivamente consoante a tolerância.
- Usar em posição sentada ou reclinada para promover relaxamento e preparar o corpo para atividade em posição vertical.

Respiração “em camadas” ou com resistência (*stacked / resisted breathing*)

Objetivo: Aumentar a capacidade respiratória, expandir a mobilidade costal e fortalecer a musculatura respiratória.

Justificação fisiológica: As respirações “empilhadas” (*stacked breaths*) alongam de forma gradual a caixa torácica e melhoram a insuflação pulmonar. A respiração contra resistência aumenta o envolvimento do diafragma e pode melhorar o recrutamento dos músculos intercostais. Ambas as técnicas aumentam a mobilidade torácica e podem apoiar a tolerância ortostática.

Como executar

- Inspirar uma pequena quantidade de ar e fazer uma breve pausa.



- Sem expirar, adicionar outra pequena inspiração. Pausar novamente.
- Repetir durante 3–4 mini-inspirações, até sentir os pulmões confortavelmente cheios.
- Expirar de forma lenta e completa.
- Evitar manter o ar se isso provocar tonturas ou mal-estar.

Trabalho respiratório com estimulação do nervo vago (VNS)

Objetivo: Acalmar a taquicardia, melhorar o tónus vagal e reduzir a ativação autonómica através de estimulação vibratória.

Justificação fisiológica: A expiração com som (por exemplo, zumbido, cantos) provoca vibração das cordas vocais e estimula ramos auriculares e laríngeos recorrentes do nervo vago. Estas vibrações ativam vias parassimpáticas, pensa-se que melhoram a variabilidade da frequência cardíaca (HRV) e reduzem o predomínio simpático. A combinação de expiração prolongada, som vocal e retenção breve do ar apoia a sensibilidade barorrecetora e a regulação em tempo real do sistema nervoso.

Como executar

- Inspirar suavemente pelo nariz durante 4 segundos.
- Reter o ar durante 2 segundos.
- Começar a expirar produzindo o som “Oooooooo” nos primeiros 4 segundos, para promover ressonância no tórax e na garganta.
- Depois, passar para “Mmmmmm” no resto da expiração (total de 6–8 segundos), criando vibração nasal e facial.
- Deixar que a ressonância conduza uma expiração lenta e natural.
- Utilizar durante episódios de taquicardia, stress postural ou sobrecarga emocional.

O trabalho respiratório pode também funcionar como uma ferramenta diária de avaliação de prontidão: os pacientes podem monitorizar alterações no padrão, ritmo ou esforço respiratório para antecipar a sua tolerância à atividade em posição vertical nesse dia.

5. Outros Elementos Fundamentais

Compressão e aumento da ingestão de líquidos

Utilizar peças de compressão até à cintura (ou aquelas que forem mais adequadas ao paciente) e, quando clinicamente apropriado, aumentar a ingestão de sódio e líquidos para melhorar a pré-carga e a regulação da tensão arterial.



Treino neuromuscular

Quando a tolerância à posição vertical começa a melhorar, os pacientes podem iniciar exercícios de baixa carga para o core, ancas e cintura escapular, em posições com gravidade minimizada, de modo a reduzir a sobrecarga articular enquanto se trabalha o controlo motor. O controlo postural em posição vertical será um aspeto-chave.

Poupança de energia e *pacing*

Mesmo durante a reabilitação, os pacientes devem manter-se dentro do seu envelope de energia, integrar pausas frequentes e evitar uma sobrecarga cumulativa cognitiva ou física.

Esquemas Exemplificativos para a Reabilitação Autonómica

Introdução à Reabilitação Autonómica Faseada e Titulada pelos Sintomas

O objetivo da abordagem faseada e titulada descrita abaixo é preparar suavemente o corpo para o movimento e melhorar, de forma gradual, a tolerância à atividade após períodos de redução funcional ou de acamamento. Esta estrutura foi pensada para pessoas com disfunção autonómica (por exemplo, POTS, EM/SFC, COVID longa) que possam apresentar PEM, intolerância ortostática ou fadiga profunda.

Cada fase começa com exercícios de baixo nível em decúbito dorsal. Note-se que, no início, pode ser necessário que estes exercícios sejam realizados com amplitude parcial de movimento e de forma ativo-assistida, e isso é um ponto de partida perfeitamente adequado. Exemplos para a Fase 1A incluem:

- Deslizamentos do calcanhar (*heel slides*)
- Elevação da perna estendida em decúbito dorsal (*straight leg raises*)
- Abdução da anca em decúbito dorsal
- Pontes de glúteos (*glute bridges*)

Estes movimentos podem ser substituídos por outros exercícios igualmente suaves em posição reclinada, consoante as necessidades e capacidades de cada pessoa. Cada exercício é realizado em intervalos temporizados (por exemplo, 30 segundos), em vez de séries e repetições fixas, permitindo uma personalização completa.

Mesmo que um paciente consiga realizar apenas metade de um deslizamento do calcanhar assistido no primeiro intervalo de 30 segundos, isso é considerado um início bem-sucedido. Os exercícios podem começar totalmente assistidos e progredir para execução independente à medida que forem melhor tolerados. O foco está na qualidade e na estabilidade dos sintomas, não no volume.



Se o paciente estiver acamado ou tiver limitações muito severas, é perfeitamente apropriado começar apenas com um exercício e a técnica respiratória associada. O trabalho respiratório em posição sentada pode ser adaptado para decúbito dorsal quando ainda não é possível tolerar a posição vertical.

A progressão baseia-se na resposta dos sintomas, e não num cronograma pré-definido:

- O paciente deve ser capaz de completar todos os exercícios da Fase 1A numa única sessão sem desencadear uma crise de agravamento (*crash*) e conseguir repetir isso em duas ocasiões distintas antes de avançar para a Fase 1B.
- Este modelo de exposição graduada garante que cada fase constrói tolerância sustentável, minimizando o risco de recaídas.

Esta abordagem respeita plenamente os princípios de *pacing* necessários na reabilitação autonómica, encontrando o paciente onde ele está e acompanhando-o, fase a fase, um sopro, um movimento e uma etapa de cada vez.

Fase 1A: Terapia em decúbito dorsal titulada pelos sintomas

Exercício	Duração do intervalo	RPE alvo	RPE alvo
Deslizamento do calcanhar em decúbito dorsal	1×30 segundos	< 3/10	• RPE > 3/10 • Agravamento dos sintomas > 3 pontos em relação ao valor inicial na EVA • Paciente pede para parar • Pausa de descanso > 5 minutos entre séries ou exercícios
Exercício de respiração nasal sentado (4–6 ciclos; respiração diafragmática)	2–3 minutos		
SLR (elevação da perna estendida em decúbito dorsal)	1×30 segundos		
Exercício de respiração nasal sentado (4–6 ciclos; respiração diafragmática)	2–3 minutos		
Abdução da anca em decúbito dorsal – ADM ativa (AROM)	1×30 segundos		
Exercício de respiração nasal sentado (4–6 ciclos; respiração diafragmática)	2–3 minutos		
Pontes de glúteos	1×30 segundos		
Exercício de respiração nasal sentado (4–6 ciclos; respiração diafragmática)	2–3 minutos		



Fase 1B: Terapia em posição sentada titulada pelos sintomas			
Exercício	**Duração do intervalo**	**RPE alvo**	**RPE alvo**
LAQ em posição sentada (extensão de joelho)	2×30 segundos	< 3/10	• RPE > 3/10 • Agravamento dos sintomas > 3 pontos em relação ao valor inicial na EVA • Paciente pede para parar • Pausa de descanso > 5 minutos entre séries ou exercícios
Exercício de respiração nasal sentado (4–6 ciclos; respiração diafragmática)			
Adução isométrica da anca em posição sentada	2×30 segundos		
Exercício de respiração nasal sentado (4–6 ciclos; respiração diafragmática)			
"Marchas" em posição sentada	2×30 segundos		
Exercício de respiração nasal sentado (4–6 ciclos; respiração diafragmática)			

Fase 1C: Terapia em decúbito dorsal titulada pelos sintomas			
Exercício	**Duração do intervalo**	**RPE alvo**	**RPE alvo**
"Marchas" em posição de pé	4×60 segundos	< 4/10	• RPE > 3/10 • Agravamento dos sintomas > 3 pontos em relação ao valor inicial na EVA • Paciente pede para parar • Pausa de descanso > 5 minutos entre séries ou exercícios
Exercício de respiração nasal em pé (4–6 ciclos; respiração diafragmática)	x2 minutos		
Transições sentado-de pé	4×30 segundos		
Exercício de respiração nasal em pé (4–6 ciclos; respiração diafragmática)	x2 minutos		
Caminhada de 10 metros	x5		
Exercício de respiração nasal em pé (4–6 ciclos; respiração diafragmática)	x2 minutos		



Protocolo de Titulação em Bicicleta de Spinning (Posição Vertical): Estrutura de Treino Cardiovascular Orientado pelos Sintomas para Reabilitação do Sistema Nervoso Autónomo

Visão Geral

O Protocolo de Titulação em Posição Vertical em Bicicleta de Spinning é um programa de exercício estruturado, com progressão posicional, desenvolvido para retreinar a regulação cardiovascular e autonómica em pacientes com POTS e outras formas de disautonomia. Assente nos princípios dos protocolos de Levine e do Dallas Modificado pelo CHOP, este programa integra *pacing* guiado pelos sintomas, treino da tolerância à posição vertical e ativação cardiovascular progressiva, utilizando apenas uma bicicleta de spinning com cadeira reclinável ajustável.

Em vez de trabalhar com zonas de frequência cardíaca ou métricas de desempenho, este protocolo utiliza a RPE (*Rating of Perceived Exertion*, escala de esforço percebido) e a EVA - Escala Visual Analógica dos sintomas (*Visual Analogue Scale*, VAS) para ajustar a intensidade do exercício de acordo com a forma como o paciente se sente durante a atividade. Esta abordagem acomoda a fisiologia variável observada na disautonomia, incluindo respostas de frequência cardíaca atenuadas, efeitos da medicação e risco de PEM/PESE, ao mesmo tempo que promove um recondicionamento seguro.

Objetivos Centrais

- Melhorar a tolerância em posição vertical através de desafios posicionais progressivos
- Recondicionar o sistema cardiovascular com esforço controlado
- Estimular o músculo liso vascular para reforçar a sinalização autonómica
- Promover a adaptabilidade do sistema nervoso autónomo através de estímulos multi-posicionais e multissensoriais
- Evitar PEM/PESE através de monitorização rigorosa dos sintomas e *pacing* centrado no paciente

Conceção e Fundamentação do Protocolo

O protocolo está organizado em 11 fases progressivas, começando com pedalagem em decúbito dorsal e avançando gradualmente para posição sentada na vertical, pedalar de pé e, por fim, regresso funcional ao desporto. Cada fase contém subfases (a–f) com objetivos incrementais de tempo e de intensidade.



Configuração: Utiliza-se uma bicicleta de spinning emparelhada com uma cadeira reclinável ajustável em 5 posições, para simular um contínuo de decúbito para posição vertical sem necessidade de vários tipos de equipamento.

- As fases iniciais concentram-se em posições com baixa exigência gravitacional, para introduzir o stress cardiovascular de forma segura.
- As fases posteriores aumentam a carga ortostática, a resistência, a cadência e os desafios vestibulares.

A progressão baseia-se em:

- Conclusão da duração e intensidade (RPE) definidas para a subfase sem aumento significativo de sintomas
- Realização de duas sessões consecutivas bem toleradas antes de avançar
- Manutenção dos sintomas abaixo de 5/10 na EVA ou evitando um aumento >3 pontos na EVA durante a sessão

Cada fase destina-se a construir tolerância até ao esquema proposto, não a iniciar logo nesse nível.

Por que não basear esse protocolo na frequência cardíaca?

Pacientes com disautonomia apresentam muitas vezes:

- Respostas de frequência cardíaca atenuadas ou erráticas
- Uso de beta-bloqueantes ou outros fármacos que modulam a frequência cardíaca
- Elevações de frequência cardíaca que não correspondem ao esforço percebido ou a uma verdadeira sobrecarga

Em vez disso, baseamo-nos em:

- RPE para avaliar a carga de trabalho subjetiva
- EVA (VAS) para avaliar a provocação de sintomas e orientar o *pacing*

Isto garante que o protocolo se mantém tolerável, flexível e adaptável a um amplo espectro clínico.

Gestão da PEM/PESE

Pacientes com tendência para exacerbação de PEM devem ser monitorizados de perto. Se os sintomas aumentarem:

- Interromper o protocolo e descansar até os sintomas regredirem.



- Retomar com redução da duração, da RPE ou da percentagem de posição vertical.
- Reintroduzir a atividade abaixo do limiar de sintomas e aumentar gradualmente.

Os recuos fazem parte do processo e não são sinal de fracasso; são uma forma de feedback. *Pacing* e flexibilidade são essenciais para um progresso sustentável.

Forçar o esforço: o que é adequado?

Um desconforto ligeiro e transitório é esperado à medida que o condicionamento melhora. É seguro continuar em presença de:

- Fadiga ligeira
- Ligeira dor muscular
- Tonturas discretas que passam rapidamente

Não se deve forçar o esforço em presença de:

- Fadiga intensa
- Crises prolongadas de agravamento pós-esforço (PEM)
- Sintomas neurológicos, cardíacos ou vestibulares que se intensificam durante ou após as sessões

Ferramentas para monitorização e progressão

RPE (Escala de Esforço Percebido):

- 0 = repouso
- 1–2 = esforço ligeiro
- 3–5 = esforço moderado
- 6–7 = esforço intenso
- 8–10 = extremamente extenuante

EVA (VAS): Utilizada para acompanhar a carga de sintomas (tonturas, fadiga, palpitações, etc.). Objetivo: ≤ 5/10, ou aumento não superior a 3 pontos durante as sessões.

Fases tituladas pela posição

s fases progridem desde o decúbito dorsal (0% posição vertical) até à posição totalmente vertical, passando depois a incluir exercícios em pé e desafios de VOR (*Vestibulo-Ocular Reflex*, reflexo vestíbulo-ocular). As instruções detalhadas das subfases (1a–11f) fornecem objetivos claros de tempo e de RPE.

Principais destaques por fase:



- **Fases 1–6:** Pedalar em posição reclinada, com ângulos progressivamente mais verticais (0%–100%)
- **Fases 7–8:** Bicicleta de spinning em posição vertical, com trabalho de resistência em posição sentada e "subidas" na bicicleta (*bike-ups*)
- **Fases 9–10:** Alternância entre pedalar sentado e de pé, com introdução de exercícios de VOR
- **Fase 11:** Retoma da utilização autónoma da bicicleta ou reintegração faseada na prática desportiva

Integração na reabilitação

Este protocolo dirige-se principalmente ao eixo cardiovascular–autonómico. Pacientes com doenças do tecido conjuntivo, como a hEDS, devem integrar treino de estabilização no mesmo nível posicional em que se encontram na fase atual de bicicleta. Isto garante que as exigências neuromusculares se mantêm coerentes com a carga autonómica e reduz o risco de crises de agravamento.

Incentive os pacientes a:

- Manter um bom alinhamento corporal e proteção articular
- Coordenar o plano com um fisioterapeuta conhecedor de hipermobilidade
- Vigiar sinais de subluxação ou outros desencadeantes mecânicos

Notas clínicas para implementação

- **Frequência:** 3–4 vezes por semana, ajustando em função do risco de PEM
- **Ponto de partida individualizado:** com base na tolerância à posição vertical e nos sintomas ortostáticos
- **Regredir não é falhar:** é feedback e parte natural do ciclo de recuperação
- **Equipamento:** Bicicleta de spinning com resistência magnética + cadeira reclinável ajustável em 5 posições

Fase 1: Decúbito dorsal na cadeira ajustável

Nesta fase, estará a 0% em posição vertical, deitado de costas na cadeira ajustável. Coloque a cadeira perto da bicicleta de spinning de forma a que as pernas consigam pedalar confortavelmente à sua frente e verifique a estabilidade da cadeira antes de se sentar. De seguida, incline totalmente a cadeira até ficar plana e prenda os pés aos pedais à sua frente.

Se não estiver a usar pedais de encaixe (*clipping in*), recomenda-se que prenda bem o pé à correia do pedal, permitindo que a superfície do pedal acompanhe o movimento do pé, uma vez que a bicicleta está a ser usada em posição recumbente e não na vertical. As



recomendações de RPE devem ser alcançadas ajustando a cadência da pedalada nesta fase.

- **1a**: Progredir até conseguir 10 minutos com **RPE ligeiro** (RPE 1–2)
- **1b**: Alternar 2 minutos em **RPE ligeiro** com 1 minuto em **RPE moderado** (RPE 3-5), perfazendo 9 minutos.
- **1c**: Alternar 2 minutos em **RPE moderado** com 1 minuto em **RPE ligeiro**, perfazendo 9 minutos.
- **1d**: Progredir até conseguir 10 minutos em **RPE moderado**.

Fase 2: 20% na posição vertical na cadeira ajustável

Se estiver a utilizar uma cadeira ajustável em 5 posições, esta fase realiza-se um nível acima da posição totalmente deitada, ou seja, cerca de 20% em posição vertical, ainda em posição recumbente. Coloque a cadeira atrás da bicicleta de spinning e verifique a sua estabilidade antes de se sentar. Ajuste a cadeira para cerca de 20% na vertical e prenda os pés aos pedais à sua frente.

Se não estiver a usar pedais de encaixe, recomenda-se novamente que prenda bem o pé à correia do pedal, permitindo que a superfície do pedal acompanhe o movimento do pé, dado que a bicicleta continua a ser usada em posição recumbente. As recomendações de RPE devem ser atingidas alterando a cadência da pedalada nesta fase.

- **2a**: Progredir até conseguir 10 minutos em **RPE ligeiro** (RPE 1-2).
- **2b**: Alternar 2 minutos em **RPE ligeiro** com 1 minuto em **RPE moderado**, perfazendo 9 minutos.
- **2c**: Alternar 2 minutos em **RPE moderado** com 1 minuto em **RPE ligeiro**, perfazendo 9 minutos.
- **2d**: Progredir até conseguir 10 minutos em **RPE moderado**.

Fase 3: 40% na posição vertical na cadeira ajustável

Se estiver a utilizar uma cadeira ajustável em 5 posições, esta fase realiza-se dois níveis acima da posição totalmente deitada, ou seja, cerca de 40% em posição vertical na posição recumbente. Coloque a cadeira atrás da bicicleta de spinning e certifique-se da estabilidade antes de se sentar. Ajuste a cadeira para cerca de 40% na vertical e prenda os pés aos pedais à sua frente.

Se não estiver a usar pedais de encaixe, recomenda-se que prenda bem o pé à correia do pedal, permitindo que a superfície do pedal acompanhe o movimento do pé, uma vez que a bicicleta continua a ser utilizada em posição recumbente. As recomendações de RPE devem ser alcançadas ajustando a cadência da pedalada nesta fase.



- **3a**: Progredir até conseguir 10 minutos em **RPE ligeiro** (RPE 1-2).
- **3b**: Alternar 2 minutos em **RPE ligeiro** com 1 minuto em **RPE moderado**, perfazendo 9 minutos.
- **3c**: Alternar 2 minutos em **RPE moderado** com 1 minuto em **RPE ligeiro**, perfazendo 9 minutos.
- **3d**: Progredir até conseguir 10 minutos em **RPE moderado**.

Fase 4: 60% na posição vertical na cadeira ajustável

Se estiver a utilizar uma cadeira ajustável em 5 posições, esta fase realiza-se três níveis acima da posição totalmente deitada, ou seja, cerca de 60% em posição vertical na posição recumbente. Coloque a cadeira atrás da bicicleta de spinning e certifique-se da estabilidade antes de se sentar. Ajuste a cadeira para cerca de 60% na vertical e prenda os pés aos pedais à sua frente.

Se não estiver a usar pedais de encaixe, recomenda-se que prenda bem o pé à correia do pedal, permitindo que a superfície do pedal acompanhe o movimento do pé, uma vez que a bicicleta continua a ser utilizada em posição recumbente. As recomendações de RPE devem ser alcançadas ajustando a cadência da pedalada nesta fase.

- **4a**: Progredir até conseguir 15 minutos em **RPE ligeiro** (RPE 1-2).
- **4b**: Alternar 2 minutos em **RPE ligeiro** com 1 minuto em **RPE moderado**, perfazendo 15 minutos.
- **4c**: Alterne 2 minutos em **RPE moderado** com 1 minuto em **RPE ligeiro**, perfazendo 15 minutos.
- **4d**: Progredir até conseguir 15 minutos em **RPE moderado**.

Fase 5: 80% na posição vertical na cadeira ajustável

Se estiver a utilizar uma cadeira ajustável em 5 posições, esta fase realiza-se quatro níveis acima da posição totalmente deitada, ou seja, cerca de 80% em posição vertical na posição recumbente. Coloque a cadeira atrás da bicicleta de spinning e certifique-se da estabilidade antes de se sentar. Ajuste a cadeira para cerca de 80% na vertical e prenda os pés aos pedais à sua frente.

Se não estiver a usar pedais de encaixe, recomenda-se que prenda bem o pé à correia do pedal, permitindo que a superfície do pedal acompanhe o movimento do pé, uma vez que a bicicleta continua a ser utilizada em posição recumbente. As recomendações de RPE devem ser alcançadas ajustando a cadência da pedalada nesta fase.

- **5a**: Progredir até conseguir 15 minutos em **RPE ligeiro** (RPE 1-2).
- **5b**: Alternar 2 minutos em **RPE ligeiro** com 1 minuto em **RPE moderado**, perfazendo 15 minutos.



- **5c**: Alternar 2 minutos em **RPE moderado** com 1 minuto em **RPE ligeiro**, perfazendo 15 minutos.
- **5d**: Progredir até conseguir 15 minutos em **RPE moderado**.

Fase 6: 100% na posição vertical na cadeira ajustável

Se estiver a utilizar uma cadeira ajustável em 5 posições, esta fase deve ser realizada com a cadeira a 100% na vertical, na última posição em que o assento fica completamente direito. Coloque a cadeira atrás da bicicleta de spinning e certifique-se da sua estabilidade antes de se sentar. Ajuste a cadeira para a posição 100% vertical e prenda os pés aos pedais à sua frente.

Se não estiver a usar pedais de encaixe, recomenda-se que prenda bem o pé à correia do pedal, permitindo que a superfície do pedal acompanhe o movimento do pé. As recomendações de RPE devem ser alcançadas ajustando a cadência da pedalada nesta fase.

- **6a**: Progredir até conseguir 15 minutos em **RPE ligeiro** (RPE 1-2).
- **6b**: Alternar 2 minutos em **RPE ligeiro** com 1 minuto em **RPE moderado**, perfazendo 15 minutos.
- **6c**: Alternar 2 minutos em **RPE moderado** com 1 minuto em **RPE ligeiro**, perfazendo 15 minutos.
- **6d**: Progredir até conseguir 15 minutos em **RPE moderado**.

Fase 7: Sentado numa bicicleta em posição vertical

Esta fase deve ser realizada em posição 100% vertical numa bicicleta estacionária vertical (com as pernas por baixo de quem pedala, o que constitui um desafio mais vertical do que a posição recumbente na cadeira ajustável). Retire a cadeira que estava colocada atrás da bicicleta de spinning nas fases anteriores.

Nesta posição, a RPE pode ser ajustada alterando a cadência (velocidade da pedalada), a resistência ou uma combinação de ambas. A escolha cabe à pessoa que pedala, para atingir a taxa de esforço percebido recomendada.

- **7a**: Aumentar o tempo de forma gradual até conseguir 10 minutos em **RPE ligeiro** (RPE 1-2).
- **7b**: Alternar 2 minutos em **RPE ligeiro** com 1 minuto em **RPE moderado** (RPE 3-5), perfazendo 9 minutos (obtidos através do aumento da velocidade ou da resistência).
- **7c**: Alternar 2 minutos em **RPE moderado** com 1 minuto em **RPE ligeiro**, perfazendo 9 minutos.
- **7d**: Progredir até conseguir 2 minutos **em RPE ligeiro** para aquecimento, 7 minutos **em RPE moderado** e 1 minuto **em RPE ligeiro** para retorno à calma.



- **7e**: Progredir até conseguir 3 minutos **em RPE ligeiro** para aquecimento, 10 minutos **em RPE moderado** e 2 minutos **de RPE ligeiro** para retorno à calma.
- **7f**: Alternar 2 minutos em **RPE moderado** com 1 minuto em **RPE intenso** (RPE 6-7), com aquecimento e retorno à calma. Progredir até um total de 11 minutos.

Fase 8: Sentado numa bicicleta em posição vertical com *bike ups*

Esta fase deve ser realizada em posição 100% vertical numa bicicleta estacionária vertical (com as pernas por baixo de quem pedala, o que representa um desafio mais vertical do que a posição recumbente na cadeira ajustável). As mudanças de posição durante o uso da bicicleta desafiam as estratégias de acomodação postural na posição vertical.

Também nesta fase, a RPE pode ser ajustada alterando a cadência (velocidade de pedalada), a resistência ou uma combinação de ambas. A decisão cabe à pessoa que pedala, de modo a cumprir a taxa de esforço percebido recomendada.

- **8a**: Progredir até conseguir 10 minutos em **RPE ligeiro** (RPE 1-2), realizando 5 *bike-ups* por minuto. (*Bike-ups* = empurrar o tronco para cima a partir do guiador para uma posição mais ereta e voltar a descer, de forma semelhante a uma flexão, mas na bicicleta.)
- **8b**: Alternar 2 minutos em **RPE ligeiro** com 1 minuto em **RPE moderado** (RPE 3-5), realizando 5 *bike-ups* por minuto. Progredir até 10 *bike-ups* por minuto.
- **8c**: Alternar 2 minutos em **RPE moderado** com 1 minuto em **RPE ligeiro**, realizando 5 *bike-ups* por minuto. Progredir até 10 *bike-ups* por minuto.
- **8d**: Progredir até conseguir 2 minutos em **RPE ligeiro** para aquecimento, 7 minutos em **RPE moderado** e 1 minuto em **RPE ligeiro** para retorno à calma, realizando 5 *bike-ups* por minuto, progredindo até 10 *bike-ups* por minuto.
- **8e**: Progredir até conseguir 3 minutos em **RPE ligeiro** para aquecimento, 10 minutos em **RPE moderado** e 2 minutos em **RPE ligeiro** para retorno à calma, realizando 10 *bike-ups* por minuto, progredindo até 20 *bike-ups* por minuto.
- **8f**: Alternar 2 minutos em **RPE moderado** com 1 minuto em **RPE intenso** (RPE 6-7), perfazendo 11 minutos no total, realizando 5 *bike-ups* por minuto, progredindo até 20 *bike-ups* por minuto.

Fase 9: Sentado e de pé numa bicicleta em posição vertical

Esta fase deve ser realizada em posição 100% vertical numa bicicleta estacionária vertical (com as pernas por baixo de quem pedala, o que constitui um desafio mais vertical do que a posição recumbente na cadeira ajustável). As mudanças de posição nesta fase desafiam as estratégias de acomodação postural necessárias para estar de pé de forma funcional.

Nesta posição, a RPE pode ser ajustada alterando a cadência (velocidade de pedalada), a resistência ou uma combinação de ambas. A escolha cabe à pessoa que pedala, de modo a cumprir a taxa de esforço percebido recomendada.



- **9a**: Alternar 2 minutos em **RPE ligeiro** com 1 minuto em **RPE moderado** e 30 segundos a pedalar em pé. Progredir até 1 minuto a pedalar em pé, perfazendo 12 minutos no total.
- **9b**: Alternar 2 minutos em **RPE moderado** com 1 minuto em **RPE ligeiro** e 1 minuto a pedalar em pé, perfazendo 12 minutos no total.
- **9c**: Progredir até conseguir realizar o esquema anterior duas vezes na mesma sessão, perfazendo 24 minutos, com uma pausa intermédia.
- **9d**: Encadear o máximo possível do intervalo total de 24 minutos, sem pausas.
- **9e**: Aumentar para 2 minutos a pedalar em pé, 1 minuto em **RPE ligeiro** e 1 minuto em **RPE moderado**, perfazendo 24 minutos.
- **9f**: Progredir para um padrão irregular de períodos a pedalar em pé, RPE ligeiro e moderado, de forma a eliminar a previsibilidade.
- **9g**: Introduzir **RPE intenso** (RPE 6-7) sentado em posição vertical. Alternar 1 minuto em **RPE ligeiro**, 1 minuto em **RPE moderado**, 1 minuto em **RPE intenso**, 1 minuto em **RPE moderado** e 1 minuto a pedalar em pé. Encadear este padrão num total de 5 rondas.

Fase 10: Sentado e em pé com VOR

Esta fase deve ser realizada em posição 100% vertical numa bicicleta estacionária vertical (com as pernas por baixo de quem pedala, o que constitui um desafio mais vertical do que a posição recumbente na cadeira ajustável). As mudanças de posição desafiam as estratégias de acomodação postural necessárias para estar de pé de forma funcional e para tolerar mudanças da posição da cabeça.

Nesta posição, a RPE pode ser ajustada alterando a cadência (velocidade da pedalada), a resistência ou uma combinação de ambas. A escolha cabe à pessoa que pedala, para cumprir a taxa de esforço percebido recomendada.

- **10a**: Repetir a Fase 9, mas introduzir **exercícios de VOR (Reflexo Vestíbulo-Ocular)** em todas as fases em **RPE ligeiro**. Exercício de VOR: fixar um objeto do outro lado da sala. Manter os olhos focados nesse alvo enquanto se move a cabeça para os lados e para cima e para baixo, se o pescoço o permitir. (Em caso de instabilidade cervical ou fusão cervical, é aceitável saltar esta fase ou realizá-la com uma amplitude de movimento limitada.)
- **10b**: Progredir até incluir exercícios de VOR tanto nas fases de **RPE ligeiro** como nas fases de RPE **moderado**.

Fase 11: Aula autónomas de ciclismo ou regresso à prática desportiva

Comece por integrar aulas autónomas de ciclismo na sua rotina semanal, como forma de manutenção. Escolha aulas adequadas ao seu nível atual de condição física e tolerância aos sintomas. Inicie com sessões mais curtas e aumente gradualmente a duração, conforme



tolerado. Mantenha estas sessões como uma forma contínua de terapia para gerir a tolerância à posição vertical associada à disautonomia.

Para quem está a retomar a prática desportiva, recomenda-se desconstruir manobras complexas em várias partes mais simples e reconstruir gradualmente o movimento completo.

Exemplo: Bailarinos - Desmembrar rotações e torções, focando em partes do movimento que envolvem giros de cabeça, uso de *spotting* visual, transições de posição alta para baixa / de baixa para alta. Depois, ir encadeando progressivamente mais segmentos da atividade, até voltar ao movimento composto completo.

Síntese Final: Princípios para um Condicionamento Autonómico Seguro e de Apoio

A reabilitação autonómica não tem a ver com intensidade, mas com intencionalidade. O alicerce deste processo é uma exposição lenta e titulada pelos sintomas à posição vertical, guiada pela consciência corporal, pela regulação da respiração e por uma tolerância progressiva, e não por métricas de desempenho ou cronogramas rígidos.

O trabalho respiratório como base

O trabalho respiratório não é apenas um aquecimento: é o primeiro exercício. Técnicas de respiração diafragmática e de estimulação do nervo vago desempenham um papel crucial em preparar o sistema nervoso autónomo, melhorar o tónus parassimpático, reduzir o nível basal de ativação e estabilizar o sistema antes, durante e após a atividade em posição vertical. Os pacientes devem ser incentivados a recorrer a estas práticas não só como aquecimento ou retorno à calma, mas também como ferramenta diária de regulação.

Titular a progressão para a posição vertical

A verdadeira tolerância à posição vertical não é binária. Entre estar deitado e estar sentado na vertical existe todo um espetro de posições semi-reclinadas, muitas das quais exigem adaptações criativas:

- Almofadas, cunhas, cadeiras ajustáveis e elevadores de cabeceira de cama podem ajudar o paciente a encontrar e a construir tolerância em ângulos intermédios.





- A transição de uma posição recumbente (costas apoiadas, pernas à frente) para uma verdadeira posição sentada na vertical (pernas por baixo do tronco) representa um salto importante. Esta última favorece o acúmulo gravitacional de sangue nos membros inferiores, tornando a tarefa muito mais exigente para o sistema autonómico, mesmo com as costas apoiadas.

Reconhecer e respeitar estas nuances de posição é essencial. A diferença entre estar reclinado a 60% e totalmente direito pode ser a diferença entre algo tolerável e uma crise de agravamento. Os profissionais devem adaptar as progressões à pessoa, e não ao protocolo.

PEM

A disautonomia associada a infeção inclui frequentemente PEM, isto é, uma exacerbação de sintomas pós-esforço. As pessoas podem sentir-se bem durante ou imediatamente após a atividade e, horas ou dias mais tarde, terem uma crise de agravamento (*crash*), com fadiga esmagadora, dor, tonturas ou névoa cognitiva. Este desfasamento temporal torna o *pacing* e a monitorização após a atividade absolutamente essenciais.

O mal-estar pós-esforço (PEM) não é um retrocesso, é um sinal fisiológico. Quando ocorre, o protocolo deve ser ajustado, por exemplo:

- Reduzindo a duração, intensidade ou o grau de verticalização
- Aumentando os períodos de descanso
- Reintroduzindo a atividade apenas quando o organismo estiver novamente estabilizado

Qualquer movimento é progresso

Para algumas pessoas, aquilo que tradicionalmente se chama “exercício” pode ser inacessível ou até intimidante. Para quem está acamado ou com descondicionamento grave, um ciclo respiratório, um alongamento ou um único deslizamento assistido do calcanhar já representam progresso. A linguagem utilizada pelos profissionais é importante. Deve-se evitar expressões como “apenas uma caminhada” ou “exercício simples”. Em vez disso, é fundamental validar que todo o movimento conta e sublinhar que o processo de recuperação não é linear.

No CoRE, estamos atualmente a conduzir investigação sobre pré-condicionamento isquémico (IPC) utilizando restrição do fluxo sanguíneo (*blood flow restriction*, BFR) como potencial ponte para pessoas acamadas ou incapazes de tolerar reabilitação vertical tradicional. Ao aplicar uma oclusão ligeira e de baixa pressão nos membros, em repouso completo, o IPC pode simular alguns dos efeitos cardiovasculares e metabólicos do exercício e das mudanças de posição, estimulando a reatividade vascular, promovendo a libertação de óxido nítrico e reforçando o condicionamento autonómico sem movimento. Esta



abordagem pode tornar-se uma ferramenta promissora para preparar o sistema de forma suave, antes de passar para terapias posicionais ou ativas. Mais informações serão disponibilizadas à medida que os dados forem surgindo.

Acima de tudo, é essencial encontrar cada pessoa onde ela está.

Dar-lhe ferramentas, oferecer uma estrutura flexível e respeitar a complexidade da sua condição. A reabilitação autonómica não se trata de “aguentar à força”, mas sim de construir capacidade, uma posição apoiada de cada vez.



Apêndice C | Gestão de Esforço (Pacing), Energia e Tecnologias de Apoio nas Doenças Crónicas Complexa

Gestão de Esforço (*Pacing*), Energia e Tecnologias de Apoio

O *pacing* é uma estratégia fundamental para gerir sintomas crónicos em pessoas com doenças associadas a infeções, como a COVID longa, POTS, EM/SFC, doenças transmitidas por carraças e também doenças do tecido conjuntivo. Trata-se de uma abordagem proativa à gestão do esforço — físico, cognitivo e emocional — mantendo-se dentro dos limites fisiológicos de cada pessoa, de modo a prevenir crises de agravamento (*crashes*), exacerbações de sintomas (*flares*) e perda funcional.

Ao contrário dos modelos tradicionais de atividade graduada ou treino de resistência, o *pacing* é contingente aos sintomas, e não orientado pelo desempenho. Dá ênfase à consistência, ao descanso estratégico e à autoconsciência, para minimizar o risco de PEM e, ao mesmo tempo, maximizar a função dentro do próprio envelope de energia.

PEM e PESE descrevem fenómenos semelhantes, envolvendo exacerbações de sintomas após esforço físico, cognitivo ou emocional. Para manter a consistência, este manual utiliza o termo PEM, mas todas as orientações fornecidas se aplicam igualmente a pessoas que se identifiquem com, ou utilizem, o termo PESE.

Fadiga

A fadiga, nesta população, não é o mesmo que cansaço habitual. Trata-se de uma exaustão de todo o organismo — muitas vezes física, cognitiva e emocional — que persiste mesmo depois de dormir ou descansar. A fadiga pode limitar a realização das tarefas do dia a dia e acumular-se ao longo do dia, sobretudo em resposta a estímulos ambientais ou a fatores de stress internos.

Características principais:

- Pode estar presente em repouso, como sintoma de base.
- É exacerbada, mas não necessariamente causada, pelo esforço.
- Muitas vezes só é parcialmente aliviada com o descanso.
- É descrita como peso, lentidão ou falta de energia.



Mal-estar

O mal-estar é uma sensação generalizada de doença, desconforto ou mal-estar corporal que pode acompanhar doenças crónicas associadas a infeções. É mais do que cansaço — muitas vezes é sentido como um estado gripal, com fadiga profunda e dolorosa, alterações da regulação da temperatura e uma sensação de estar doente, mesmo na ausência de febre ou alterações laboratoriais.

Características principais:

- É muitas vezes descrito como sentir-se “envenenado”, “tóxico” ou “como se estivesse a ficar doente”.
- Pode surgir em repouso ou ser desencadeado pelo esforço, stress emocional ou exposições ambientais.
- Pode ser acompanhado por sensação de febre baixa, arrepios, náuseas ou dor.
- Sinaliza stress sistémico e deve levar a repouso e redução de estímulos, não a aumento de esforço.

PEM

PEM é um sintoma definidor e desproporcionalmente incapacitante das IACIs ou de outras doenças crónicas complexas. Não é sinónimo de fadiga. Trata-se de um agravamento profundo e retardado dos sintomas após até esforços físicos, cognitivos ou emocionais mínimos.

Características principais:

- O início é retardado (muitas vezes 12–48 horas após o desencadeante).
- Os sintomas são graves, generalizados e incluem frequentemente bloqueio cognitivo, dor e problemas ortostáticos.
- O repouso raramente proporciona recuperação imediata.
- Os desencadeantes podem incluir caminhar, ler, conversar ou eventos emocionalmente intensos.

Compreender as diferenças: fadiga, mal-estar e PEM

Embora fadiga, mal-estar e PEM sejam muitas vezes mencionados em conjunto, descrevem experiências de sintomas fundamentalmente diferentes, cada uma com um tempo de aparecimento, fisiologia e implicações para os cuidados muito próprios.



A fadiga refere-se a uma exaustão persistente de todo o corpo que aumenta com a atividade e raramente se resolve com o descanso. Está presente mesmo em repouso (“de base”) e pode ser física, cognitiva ou emocional.

O mal-estar, por sua vez, é mais uma sensação sistémica de doença, um estado gripal sensorial e difuso, por vezes espontâneo, de mal-estar que pode surgir mesmo na ausência de esforço. Muitas vezes sinaliza stress interno, ativação imunitária ou sobrecarga ambiental e pode incluir arrepios, sensação de febre baixa ou uma sensação “tóxica” que leva à necessidade de repouso global do corpo.

A PEM, no entanto, é distinta tanto no mecanismo como na evolução. É uma “crise” retardada, que surge horas ou mesmo dias após um esforço mínimo — físico, cognitivo ou emocional — e caracteriza-se por um agravamento de múltiplos sistemas, não apenas da fadiga. A marca distintiva da PEM é ser desproporcional à atividade que a desencadeou e poder demorar dias ou semanas a resolver. O repouso não a reverte de imediato e “insistir e forçar” tende a conduzir a uma crise mais profunda e prolongada.

Distinguir estes sintomas não é apenas uma questão de diagnóstico: informa diretamente o tratamento. A fadiga pode ser alvo de reabilitação muito gradual. O mal-estar exige estratégias de acalmia sistémica e de alívio sensorial. PEM requer *pacing* rigoroso e titulação de sintomas. Reconhecer as diferenças ajuda a evitar danos, a validar a experiência da pessoa e a orientar cuidados verdadeiramente individualizados.

Disfunção cognitiva

Os sintomas cognitivos nas IACIs podem surgir de forma independente ou como parte da PEM. São muitas vezes descritos como:

A. Névoa cognitiva (*brain fog*)

- Turvação mental, menor clareza, dificuldade em concentrar-se.
- Descrita como “pensar através de lama” ou “não estar mentalmente presente”.

B. Exaustão mental

- Agravamento dos sintomas com atividade cognitiva prolongada.
- Tarefas como ler, manter conversas ou planear levam rapidamente ao esgotamento.
- A estimulação mental pode provocar alterações físicas e fisiológicas muito reais.



C. Dificuldades em encontrar palavras e problemas de memória

- Dificuldade em recuperar palavras, perda do fio à meada, esquecer tarefas a meio da ação.

D. Sobrecarga sensório-cognitiva

- Dificuldade em processar múltiplos estímulos (por exemplo, sons, imagens, multidões).
- Pode causar um bloqueio cognitivo rápido ou uma exacerbação dos sintomas.

Desencadeantes emocionais e sensoriais

Conversas emocionalmente intensas, ambientes ruidosos ou sobre-estimulação social podem funcionar como importantes fatores de stress cognitivo e energético.

Podem agravar:

- A disfunção cognitiva (por sobrecarga ou desregulação),
- A fadiga (devido ao esforço mental cumulativo),
- PEM (se a capacidade de recuperação for ultrapassada).

Validar estas experiências como reais e com base fisiológica é crucial para a boa prática clínica. Existe uma relação bidirecional entre estes sintomas e a saúde mental: os sintomas afetam a saúde mental e a saúde mental pode agravar estes mesmos sintomas. Consulte a secção sobre saúde mental.

Compreender a gestão da energia: ferramentas de enquadramento da fadiga centradas no paciente

A fadiga na doença crónica é muitas vezes invisível, incompreendida e mal caracterizada. As três metáforas abaixo ajudam profissionais e pacientes a comunicar e planear melhor em torno das limitações de energia, de forma concreta e capacitadora.

O envelope de energia (*Energy Envelope*)

Definição: O modelo do *Energy Envelope* é um princípio fundamental de *pacing* na EM/SFC e noutras doenças pós-virais. Representa a faixa segura de atividade que uma pessoa consegue realizar sem provocar uma escalada de sintomas, sobretudo PEM.

Conceito-chave:



- Cada pessoa tem um “envelope” de energia que flutua consoante a energia disponível nesse dia.
- Ultrapassar esse envelope leva a “crashes” de sintomas — muitas vezes com atraso de horas ou dias.
- Manter-se dentro do envelope exige auto-monitorização cuidadosa, períodos de descanso e ajustes na atividade.

Utilização clínica:

Ajudar os pacientes a identificar:

- Limites de base (antes de os sintomas começarem a agravar-se),
- Sinais de alerta precoce de ultrapassagem do envelope (por exemplo, ligeira lentidão cognitiva, tonturas),
- Estratégias para alargar lentamente o envelope ao longo do tempo, através de reabilitação titulada pelos sintomas.

Teoria das Colheres (*Spoon Theory*)

Origem: Desenvolvida por Christine Miserandino para explicar as limitações de energia no lúpus, é agora amplamente usada em comunidades de pessoas com doença crónica.

A analogia: imaginar que se começa o dia com um número limitado de “colheres” de energia — por exemplo, 12, embora esse número mude de dia para dia. Cada atividade consome colheres:

- Tomar banho = 2 colheres
- Preparar o pequeno-almoço = 1 colher
- Uma consulta médica = 3 colheres
- Ter uma conversa difícil = 2 colheres

Quando as colheres acabam, a pessoa não está apenas cansada — está esgotada. E “pedir colheres emprestadas” ao dia seguinte leva a crises de agravamento.

Porque é útil: Oferece às pessoas uma linguagem simples para comunicar limites e planear o dia sem sentirem que têm de justificar as suas limitações.

Exemplo para profissionais: Se um paciente disser “já fiquei sem colheres”, isso sinaliza que ultrapassou o limiar de energia e precisa de descanso imediato ou de adaptação do plano terapêutico.



A teoria da bateria e do carregador pouco fiável

Analogia:

- O corpo de uma pessoa saudável é como a bateria de um telemóvel novo: carrega durante a noite e, de manhã, está pronto para o dia.
- Em contraste, a pessoa com doença crónica tem uma bateria "gasta" que já não carrega totalmente — e pode descarregar de forma imprevisível, mesmo com pouca utilização.
- Pior ainda, o próprio carregador é pouco fiável: há dias em que funciona melhor e outros em que praticamente não funciona.

Implicações clínicas: Esta metáfora reflete:

- A recuperação não linear após a atividade
- A capacidade de base flutuante
- A necessidade de reformular expectativas em relação ao descanso, produtividade e ritmo de reabilitação (*pacing*)

Quando utilizar: É especialmente útil para discutir tolerância à atividade com pessoas mais jovens ou familiarizadas com tecnologia, que podem não se identificar tanto com a *Spoon Theory*.

Articulando estes modelos

Cada um destes modelos reforça verdades essenciais:

- A energia, nesta população, é finita, imprevisível e não renovável "a pedido".
- A recuperação após sobre-esforço é lenta e não linear.
- Cuidados centrados na pessoa têm de incluir *pacing*, validação da experiência e estruturas de reabilitação flexíveis que respeitem estas realidades.

Tecnologia de apoio e adaptações na doença crónica complexa

Quando o *pacing* e a tolerância posicional são limitados, as tecnologias de apoio podem constituir uma ponte crucial para a autonomia, o controlo de sintomas e a participação significativa na vida diária. Em vez de representarem regressão ou dependência, estas ferramentas traduzem uma adaptação estratégica, permitindo que a pessoa funcione dentro dos seus limites fisiológicos, reduzindo a carga de sintomas e o consumo de energia.



Ferramentas sonoras e sensoriais

- Máquinas de som e aplicações de ruído branco podem ajudar a gerir zumbidos (acufenos) ou a reduzir a sobre-estimulação em ambientes com ruído imprevisível.
- Auscultadores com cancelamento de ruído ou tampões auditivos podem ser úteis em pessoas com sensibilidade ao som, algo frequente em contextos de neuroinflamação ou alterações do processamento sensorial associadas à disautonomia.
    - Exemplos de marca incluem os Loop Earplugs
- Filtros de luz, óculos com filtro de luz azul ou pausas visuais regulares podem ajudar a reduzir a sobrecarga visual e apoiar a resistência cognitiva.

Aparelhos auditivos e apoios à comunicação

- Aparelhos auditivos podem beneficiar pessoas com dificuldades de processamento auditivo ou perdas subtis de audição agravadas pela disfunção autonómica, sobretudo em ambientes sobrecarregados de estímulos.
    - Muitos telemóveis inteligentes (*smartphones*) incluem funcionalidades que ajudam neste domínio, utilizando auscultadores e o microfone do telemóvel para amplificar ou clarificar o som.
- Aplicações de reconhecimento de voz e transcrição (speech-to-text) e ferramentas de legendagem são úteis quando a fadiga cognitiva dificulta a comunicação verbal ou a evocação de palavras.



Ajudas à Mobilidade

O poder das ajudas à mobilidade: ferramentas de liberdade, não de fracasso

As ajudas à mobilidade não significam falhanço nem desistência: representam empoderamento estratégico. Para pessoas com disfunção autonómica, fadiga, instabilidade articular ou mal-estar pós-esforço (PEM), a atividade em posição vertical pode consumir rapidamente recursos de energia muito limitados. Em vez de serem "último recurso", ferramentas como bengalas, canadianas, andarilhos com rodas (*rollators*) ou cadeiras de rodas permitem poupar energia, reduzir a dor e participar de forma significativa na própria vida.

Estes dispositivos não "prendem" a pessoa — alargam o seu mundo. Uma canadiana de antebraço pode permitir visitar um museu sem colapsar a meio. Uma cadeira de rodas pode tornar possível participar num passeio de família, ir à escola ou atravessar um grande campus hospitalar. Uma scooter pode ser a diferença entre isolamento e independência.

É importante lembrar que as necessidades de mobilidade flutuam. Uma pessoa pode andar sem apoio em casa, mas precisar de um *rollator* na comunidade. Outra pode usar cadeira de rodas durante exacerbações e deslocar-se a pé em períodos melhores. A liberdade de escolher a ferramenta certa para cada dia permite viver com mais plenitude dentro dos próprios limites, sem crises nem necessidade de "desaparecer".

Profissionais de saúde e cuidadores devem enquadrar as ajudas à mobilidade não como sinais de regressão, mas como pontes para a função. Elas protegem o corpo, respeitam o envelope de energia e permitem que as pessoas se mantenham presentes no mundo com mais dignidade, autonomia e segurança.

Os apoios comuns incluem:

- Canadianas de antebraço, bengalas e *rollators* para diminuir a carga sobre as articulações, melhorar a estabilidade e reduzir o gasto de energia.
- Cadeiras de rodas ou trotinetes/scooters de mobilidade para pessoas com intolerância ortostática marcada, PEM ou instabilidade articular.
    - A Drive Nitro fabrica um *rollator* que também funciona como cadeira de transporte. Isto permite que a pessoa se mantenha de pé e autónoma sempre que possível, mas garante um assento ou a opção de ser empurrada como numa cadeira de rodas se surgirem sintomas ortostáticos ou de fadiga intensa.



Incentive as pessoas a verem as ajudas à mobilidade como ferramentas que devolvem movimento, em vez de o retirarem. Com limitações de energia e sintomas ortostáticos, muitas pessoas podem precisar de apoios diferentes em dias diferentes.

Apoios ergonómicos e adaptações no local de trabalho

A ergonomia, na doença crónica complexa, não se resume ao conforto: é uma componente crucial da poupança de energia, da gestão postural e da prevenção de exacerbações de sintomas como fadiga, dor, intolerância ortostática e PEM. Ao apoiar o corpo em posições neutras e eficientes, as soluções ergonómicas permitem que as pessoas funcionem em casa e no trabalho, independentemente das limitações de base.

Ergonomia em casa e em contexto de repouso

- Almofadas de assento, almofadas em cunha e rolos lombares ajudam a reduzir a sobrecarga articular, a apoiar o alinhamento da coluna e a aliviar pontos de pressão durante períodos prolongados de permanência sentada.
- Cadeiras reclináveis, espreguiçadeiras de "gravidade zero" e elevadores de cabeceira de cama ajudam a graduar a tolerância à posição vertical, permitindo encontrar posições semi-reclinadas durante crises ou em fases de reabilitação.
- Apoios para os pés, secretárias de colo (lap desks) e mesas sobre a cama facilitam o uso funcional de computador portátil, tablet ou documentação em posição reclinada ou acamado — algo crucial para manter a ligação ao trabalho ou à escola durante fases de agravamento.

Ergonomia no local de trabalho e na secretária

Para as pessoas que conseguem regressar ao trabalho, presencial ou remoto, a forma como o posto de trabalho está montado pode ser determinante para a estabilidade dos sintomas:

- **Secretárias reguláveis em altura (*sit-stand*)** permitem a exposição gradual à posição vertical sem forçar o tempo prolongado sentado ou de pé. Uma cadeira com opções de reclinação dinâmica pode ajudar aqueles que se cansam facilmente em posturas eretas padrão.
    - Uma secretária de altura regulável encostada, por exemplo, a um cadeirão de encosto alto (*wing back chair*) pode ajudar a apoiar a cabeça e aumentar o conforto.
    - As cadeiras de *gaming* são muitas vezes uma opção de cadeira de secretária bastante ergonómica e de bom suporte.
- Adaptações na cadeira, como almofadas com recorte para o cóccix, apoios lombares ou apoios de braços ergonómicos, reduzem a sobrecarga músculo-esquelética em pessoas com hipermobilidade articular ou dor na coluna.



    - Isto aplica-se não só ao trabalho, mas também, por exemplo, a levar almofadas quando se vai a um restaurante.
- Bases para monitor, bandejas de teclado e teclados divididos/ergonómicos promovem um alinhamento neutro da cabeça/pescoço e dos punhos, algo especialmente importante em pessoas com instabilidade cervical, neuropatia ou doenças do tecido conjuntivo.
    - Esta é uma peça-chave de uma boa ergonomia.
    - A postura típica de cabeça projetada para a frente e ombros arredondados, em garrote, surge muitas vezes porque a pessoa vai "afundando" cada vez mais para se aproximar do ecrã. Levantar o monitor até ao nível dos olhos e trazê-lo fisicamente mais perto pode ajudar a manter posições corporais mais adequadas.
- Tapetes anti-fadiga e pedais para os pés podem ajudar nas mudanças de postura e na gestão do acúmulo de sangue nos membros inferiores em pessoas com POTS ou intolerância ortostática.
    - No entanto, o esforço de pedalar também pode ser excessivo; é importante vigiar sinais de fadiga.
- Controlo da iluminação (por exemplo, candeeiros reguláveis ou óculos com filtro de luz azul) e opções de amortecimento de som podem reduzir a sobrecarga sensorial, que frequentemente piora a fadiga e a névoa cognitiva nesta população.

Postos de trabalho flexíveis e ajustados a exacerbações

Muitas pessoas com IACIs ou doenças de hipermobilidade beneficiam de configurações de trabalho em múltiplos locais/posições. Isto pode incluir, por exemplo:

- Um posto de trabalho sentado formal, com adaptações ergonómicas, para períodos de maior foco
- Uma configuração reclinada para utilizar durante exacerbações (por exemplo, trabalhar numa espreguiçadeira de "gravidade zero" com suporte para portátil)
- A opção de estar totalmente deitada e trabalhar a partir de um dispositivo móvel ou por ditado de voz, caso os sintomas se agravem

Incentive as pessoas e as entidades empregadoras a integrarem pausas de movimento, descansos visuais e mudanças de posição ao longo do dia como parte de uma estratégia de adaptações razoáveis.

Os apoios ergonómicos não são luxos — fazem parte de uma estratégia de cuidados clínicos. Em pessoas com disfunção autonómica, doenças do tecido conjuntivo e condições neuroinflamatórias, a postura, os pontos de pressão e o posicionamento têm impacto direto na estabilidade vascular, na dor, na capacidade de foco e na resistência.



Criar ambientes flexíveis que respondam às necessidades do corpo reduz o risco de provocação de sintomas, facilita o *pacing* e melhora a qualidade de vida. Um planeamento ergonómico cuidadoso permite que as pessoas trabalhem, descansem e participem com maior segurança, mesmo quando a tolerância à posição vertical ou a energia estão limitadas.

Por que isso é importante

As tecnologias de apoio não se destinam apenas ao conforto — são ferramentas essenciais que tornam o *pacing* possível, preservam a tolerância à posição vertical, reduzem desencadeantes e promovem a autoefficácia. Escolher os apoios certos e ir rodando-os conforme necessário pode alargar a capacidade funcional, prevenir a escalada de sintomas, apoiar a reabilitação a longo prazo.

Quando recomendadas precocemente e enquadradas de forma positiva, as tecnologias de apoio podem capacitar, em vez de desencorajar, criando espaço para a recuperação e a participação — sem um compromisso fisiológico constante.



Apêndice D | Orientação Nutricional nas Doenças Crónicas Complexas

Orientação Nutricional

A nutrição desempenha um papel crucial na gestão de doenças crónicas complexas, em particular naquelas que envolvem disautonomia, MCAS, disfunção gastrointestinal (GI) e IACIs. Os nutricionistas/dietistas são parceiros essenciais no apoio às pessoas para manterem uma nutrição adequada, evitarem restrições prejudiciais e sustentarem a função metabólica e imunológica.

Recomendações sobre suplementos

Antes de recomendar suplementos, os clínicos devem avaliar o risco de sobrecarga de nutrientes, redundâncias e potenciais interações. Muitas pessoas tomam vários suplementos, muitas vezes por influência de profissionais de saúde, redes sociais ou fontes online, sem perceber que produtos sobrepostos podem levar a ultrapassar níveis de ingestão considerados seguros. Fontes ocultas frequentes incluem:

- Multivitamínicos (que podem já conter CoQ10, vitamina C ou vitaminas do complexo B)
- "*Green powders*" e substitutos de refeição (frequentemente enriquecidos com aminoácidos ou extratos de plantas)
- Alimentos fortificados (cereais, barras proteicas e bebidas)
- Bebidas energéticas (que frequentemente contêm excesso de vitaminas B, aminoácidos ou estimulantes)

Os pacientes devem ter a sua lista completa de suplementos revista por um nutricionista/dietista certificado, para garantir segurança, prevenir efeitos adversos e identificar suplementos desnecessários.

Dar prioridade a alimentos pouco processados

As fontes alimentares fornecem não só os nutrientes essenciais, mas também compostos bioativos, fibra e antioxidantes que melhoram a absorção e reduzem o stress oxidativo. Exemplos incluem:

- **Ácido alfa-lipóico** → Espinafre, brócolos, tomates
- **CoQ10** → Peixes gordos, frutos secos, sementes
- **Arginina** → Peru, soja, sementes de abóbora
- **Vitamina C** → citinos, pimentos, morangos



Sempre que possível, devem ser privilegiadas estratégias baseadas em alimentos em vez de suplementos em doses elevadas.

Qualidade e custo dos suplementos

Quando a suplementação é necessária, as pessoas devem ser orientadas para produtos testados por entidades independentes (por exemplo, USP, NSF, Informed Choice). Muitos suplementos de venda livre contêm excipientes, contaminantes ou doses pouco claras. Tendo em conta que produtos de alta qualidade podem ser caros e não são habitualmente comparticipados, os clínicos devem considerar alternativas alimentares mais acessíveis e densas em nutrientes, ou marcas de suplementos de baixo custo, de forma a apoiar a adesão a longo prazo.

Monitorizar a tolerância

Alguns suplementos, especialmente aminoácidos como a arginina ou a citrulina, podem causar sintomas gastrointestinais, como cólicas, distensão abdominal ou diarreia. Pessoas com condições metabólicas (por exemplo, diabetes, resistência à insulina ou disautonomia) também podem reagir de forma diferente a suplementos à base de aminoácidos. Os nutricionistas/dietistas podem orientar o ajuste de doses e monitorizar a tolerância.

Otimizar a absorção

Certos nutrientes, como a curcumina, têm baixa biodisponibilidade e exigem um horário ou modo de toma específicos para serem eficazes. Por exemplo:

- A curcumina deve ser tomada com uma refeição que contenha gordura e pode ser associada à piperina (extrato de pimenta preta) para melhorar a absorção.
- Deve ser utilizada com cautela em pessoas com doença da vesícula biliar, cálculos renais, diarreia ou insuficiência pancreática.

O papel dos nutricionistas na gestão dos suplementos

- **Avaliações abrangentes** para eliminar redundâncias e evitar danos
- **Priorizar estratégias baseadas na alimentação** antes de recorrer a suplementação em altas doses
- **Educação do paciente** para corrigir desinformações e otimizar a forma como os nutrientes são administrados



Estratégias nutricionais dirigidas para disautonomia/POTS

Pacientes com POTS beneficiam frequentemente de estratégias nutricionais específicas para apoiar o volume sanguíneo, o tónus vascular e a regulação autonómica. Uma recomendação central é consumir **refeições pequenas e frequentes** para reduzir a acumulação de sangue na região digestiva após as refeições. Refeições grandes podem desviar o sangue para o trato gastrointestinal, diminuir o volume sanguíneo central e agravar sintomas como tonturas, fadiga e taquicardia.

Outras estratégias, como a ingestão adequada de líquidos e de sódio, são abordadas com mais detalhe na secção sobre POTS deste manual.

Apoio nutricional na MCAS

A gestão nutricional na MCAS é altamente individualizada. Os pacientes enfrentam frequentemente desencadeantes alimentares complexos e um risco real de restrição excessiva. Nutricionistas/dietistas com experiência em MCAS ajudam os pacientes a identificar o que toleram, mantendo ao mesmo tempo uma ingestão nutricional adequada.

Principais áreas de apoio:

Identificar desencadeantes alimentares sem restrição excessiva: eliminações desnecessárias podem agravar o estado nutricional e aumentar a ansiedade em relação à alimentação.

Gerir a carga de histamina: uma alimentação pobre em histamina ou o uso de enzima DAO podem ajudar, mas estas estratégias só devem ser seguidas com acompanhamento profissional.

Garantir a adequação nutricional: sintomas GI e dietas muito restritas levam frequentemente a défices de nutrientes, sobretudo na ausência de supervisão.

Prevenir malnutrição e perturbações do comportamento alimentar: a restrição crónica aumenta a ansiedade, o risco de exacerbações de MCAS e a subnutrição.

Gestão individualizada de desencadeantes

Os desencadeantes variam amplamente, mas podem incluir:

- Álcool
- Calor ou exposição solar
- Bolor
- Aditivos/corantes em medicamentos



- Exercício físico ou stress fisiológico (incluindo o associado à subnutrição)

A gestão da MCAS deve procurar reduzir sintomas preservando, tanto quanto possível, a qualidade de vida e a variedade alimentar.

Clareza diagnóstica

A intolerância à histamina não é uma alergia. Ocorre quando o organismo não consegue degradar a histamina de forma eficiente, o que leva ao aparecimento de sintomas. O diagnóstico deve ser orientado por um gastroenterologista ou imunologista — e não por painéis de IgG ou "testes de sensibilidade alimentar" não validados, que podem conduzir a evitamentos excessivos e desnecessários.



Apêndice E | Introdução às Perturbações do Espetro da Hipermobilidade e aos Testes de Hipermobilidade

Hipermobilidade e Suscetibilidade nas IACIs

Os pacientes com hipermobilidade articular, incluindo os que têm síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvel (hEDS) ou perturbações do espetro da hipermobilidade (HSD), parecem ser particularmente suscetíveis a doença prolongada ou agravada após determinadas infeções. Em alguns casos, uma infeção pode desencadear ou revelar uma hipermobilidade previamente assintomática, levando a um novo diagnóstico de hEDS/HSD que não era evidente antes. Por exemplo, observaram-se taxas significativamente mais elevadas de hipermobilidade articular em condições como encefalomielite miálgica/síndrome de fadiga crónica (ME/CFS), síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS), fibromialgia e COVID longa (Long COVID), quando comparadas com a população geral. A ativação imunitária decorrente de uma infeção (como a causada por um vírus) pode lesar o tecido conjuntivo através de inflamação – por exemplo, a ativação dos mastócitos e a hiperinflamação podem degradar o colagénio e outros componentes da matriz, e induzir hipermobilidade em pessoas que anteriormente não eram hipermóveis. Em pacientes hipermóveis, observa-se frequentemente disautonomia mais grave após infeções, como POTS de novo ou agravado após uma doença viral. Essa interação dinâmica — a infeção a sobrecarregar um tecido conjuntivo já laxo — pode resultar em sintomas persistentes e incapacidade duradoura se a IACI desencadear dor crónica generalizada, fadiga ou instabilidade autonómica.

Importa salientar que a hipermobilidade na hEDS é genética e frequentemente ocorre em famílias, mas pode haver variabilidade na forma como se manifesta. Alguns indivíduos com hipermobilidade congénita mantêm-se relativamente assintomáticos durante anos, possivelmente devido a fatores genéticos compensatórios ou adaptativos que sustentam o seu tecido conjuntivo. Por outras palavras, certos modificadores genéticos podem permitir que uma pessoa hipermóvel funcione sem problemas significativos até que um fator de stress importante (como uma infeção, lesão ou alteração hormonal) torne evidente a fragilidade subjacente do tecido conjuntivo. Os clínicos devem estar conscientes de que um doente que desenvolve POTS ou fadiga crónica após uma infeção pode ter uma perturbação de hipermobilidade subjacente que o tornou mais vulnerável a uma doença crónica associada à infeção. Reconhecer esta suscetibilidade é fundamental para assegurar uma abordagem adequada e evitar desvalorizar os sintomas de IACI do doente como «apenas ansiedade». A identificação precoce de hipermobilidade articular no contexto das IACIs pode motivar o rastreio de problemas associados e orientar um plano de reabilitação mais individualizado.



Degradação da Matriz Extracelular (ECM) no hEDS e nas IACIs

Um dos problemas centrais da hEDS/HSD é a instabilidade da matriz extracelular (MEC) – a rede de colagénio, elastina e outras proteínas que sustentam os tecidos conjuntivos. Investigação recente demonstrou que pacientes com hEDS/HSD apresentam ECM desorganizada nos fibroblastos cutâneos, incluindo padrões anormais de fibronectina, colagénio tipo I e tenascina, juntamente com fragmentação excessiva destas proteínas por metaloproteinases da matriz (MMPs). Descobertas recentes mostram que pessoas com hEDS/HSD apresentam uma "impressão molecular" característica no sangue, composta por fragmentos de colagénio tipo I e fibronectina, gerados pela atividade aumentada das enzimas MMP, que degradam a matriz extracelular. Este achado não só sugere um potencial biomarcador para perturbações de hipermobilidade, como também fornece uma pista importante sobre o mecanismo da doença: o tecido conjuntivo destes doentes apresenta maior suscetibilidade à degradação.

Na hEDS parece existir um ciclo vicioso, no qual uma ECM frágil conduz a microlesões tecidulares, que por sua vez desencadeiam uma produção aumentada de MMPs e moléculas inflamatórias, promovendo nova degradação da matriz. Fragmentos de colagénio e fibronectina podem atuar como sinais de perigo (DAMPs – damage-associated molecular patterns), contribuindo para inflamação crónica. Estudos em fibroblastos de doentes com hEDS demonstram aumento da expressão de múltiplas MMPs (como MMP-1 e MMP-3) acompanhado por redução da expressão do inibidor natural das MMP (PI16), deslocando o equilíbrio para a destruição da matriz extracelular. Este processo associa-se ainda a elevação de citocinas pró-inflamatórias e a alterações nas vias de sinalização celular nas células do tecido conjuntivo. Em termos práticos, desenvolve-se um circuito de retroalimentação patológica: uma ECM instável gera inflamação, que por sua vez conduz a maior degradação enzimática da matriz, perpetuando o processo. Em doenças crónicas desencadeadas por infeção, pode ocorrer um processo semelhante — a resposta inflamatória à infeção pode iniciar uma degradação excessiva do colagénio. O resultado pode ser um tecido conjuntivo que não recupera adequadamente após a infeção, o que poderá ajudar a explicar porque alguns doentes desenvolvem dor articular persistente, intolerância ortostática e outros sintomas relacionados com o tecido conjuntivo após infeções virais como Epstein-Barr ou SARS-CoV-2. Em apoio desta hipótese, um estudo observou que o tratamento de células de doentes hipermóveis com um inibidor de MMP (doxiciclina) ajudou a restaurar uma organização mais normal da ECM. A investigação em curso está a explorar ativamente estas vias biológicas, o que poderá conduzir ao desenvolvimento de terapêuticas destinadas a estabilizar a ECM em doentes hipermóveis que apresentam recaídas ou exacerbações associadas a infeções.



Manifestações Neurológicas Associadas à Hipermobilidade

As perturbações de hipermobilidade podem afetar não apenas as articulações e a pele, mas também o sistema nervoso, frequentemente de formas complexas. A laxidez do tecido conjuntivo nos ligamentos e na dura-máter pode conduzir a várias complicações neurológicas que os profissionais de saúde devem considerar, sobretudo em doentes cuja doença crónica começou ou se agravou após uma infeção.

Instabilidades Cervicais Superiores (UCIs)

Instabilidade Craniocervical (CCI): refere-se à mobilidade excessiva na junção entre o crânio e a coluna cervical, causada por laxidez ligamentar. A CCI pode permitir que o crânio ou as vértebras cervicais superiores deslizem e comprimam o tronco cerebral, originando síndrome cervicomedular. Os sintomas incluem cefaleias intensas (frequentemente agravadas pela posição ortostática e por vezes descritas como uma sensação de "cabeça a oscilar"), dor cervical, problemas de equilíbrio, sinais de envolvimento dos nervos cranianos (por exemplo, dificuldade em engolir ou acufenos) e disautonomia (como taquicardia e intolerância ortostática). Os pacientes podem também apresentar cefaleias de pressão se a CCI contribuir para redução do fluxo do líquido cefalorraquidiano (LCR), podendo levar a hipertensão intracraniana. O diagnóstico de CCI é geralmente realizado através de imagiologia dinâmica, nomeadamente ressonância magnética (RM) da junção craniocervical com estudos em flexão, extensão e rotação (frequentemente realizados na posição vertical) para demonstrar mobilidade anormal. Alguns especialistas utilizam também tomografia computorizada (TC) com a cabeça rodada lateralmente para detetar instabilidades subtis. Em pacientes hipermóveis, a CCI pode ocorrer espontaneamente (devido à laxidez ligamentar associada à EDS) ou após trauma. Importa salientar que também pode surgir após cirurgia de descompressão de Chiari, especialmente quando os ligamentos já se encontravam enfraquecidos. O tratamento pode variar desde abordagens conservadoras — como ortótese cervical e fisioterapia dirigida ao fortalecimento da musculatura cervical — até, nos casos mais graves, cirurgia de fusão entre o crânio e a coluna cervical superior, destinada a prevenir compressão potencialmente fatal do tronco cerebral.

Instabilidade Atlantoaxial (AAI): corresponde à instabilidade entre as duas primeiras vértebras cervicais (C1–C2) — o atlas e o axis. Esta condição pode ocorrer em associação com CCI ou de forma isolada. Uma vez que o segmento C1–C2 permite a rotação da cabeça, os doentes com AAI referem frequentemente agravamento dos sintomas ao rodar a cabeça, devido a compressão transitória de artérias ou nervos. Os sintomas sobrepõem-se frequentemente aos da CCI — cefaleia, dor cervical, tonturas e défices neurológicos — podendo também incluir síncope ou pré-síncope ao olhar bruscamente para a esquerda ou para a direita, quando o fluxo sanguíneo para o tronco cerebral fica comprometido.



O diagnóstico de AAI baseia-se igualmente em imagiologia rotacional (por exemplo, TC ou RM rotacional) para avaliar se C1 desliza excessivamente sobre C2. Tal como na CCI, o tratamento inicial é geralmente conservador. No entanto, casos graves de AAI podem requerer cirurgia de fusão C1–C2, particularmente quando há falência de tratamento conservador exaustivo, incluindo fisioterapia especializada e estratégias de controlo da dor.

Alterações Estruturais

Malformação de Chiari Tipo I (Chiari I Malformation, CMI): é uma condição em que as amígdalas cerebelosas se estendem para baixo em direção ao canal espinal, frequentemente causando apinhamento na base do crânio. A malformação de Chiari pode ser congénita, mas parece ocorrer com maior frequência ou em idades mais jovens em indivíduos com hipermobilidade, particularmente em hEDS. A associação entre Chiari e EDS é bem reconhecida: um pescoço hipermóvel pode agravar o impacto de um Chiari limítrofe, e alguns pacientes apresentam simultaneamente instabilidade craniocervical (CCI) e Chiari, o que pode agravar a compressão do tronco cerebral. Os sintomas incluem cefaleias de pressão intensas (especialmente desencadeadas por tosse ou esforço), dor cervical, tonturas, e por vezes défices neurológicos ou alterações do fluxo do líquido cefalorraquidiano (LCR) observáveis na ressonância magnética (RM). Em pacientes com EDS, a abordagem do Chiari requer particular cautela, uma vez que a laxidez ligamentar persistente após cirurgia de descompressão pode contribuir para o desenvolvimento de instabilidade craniocervical (CCI) ou mesmo fugas de LCR. Se um paciente hipermóvel apresentar Chiari associado a défice neurológico, poderá ser necessária avaliação e tratamento neurocirúrgico. No entanto, o cirurgião deverá também avaliar cuidadosamente a estabilidade craniocervical antes e após a descompressão. As alterações relacionadas com Chiari e o fluxo do LCR podem igualmente estar associadas à hipertensão intracraniana idiopática, descrita na secção seguinte.

Síndrome da Medula Ancorada (Tethered Cord Syndrome, TCS)

A síndrome da medula ancorada (Tethered Cord Syndrome, TCS) ocorre quando a medula espinal está anormalmente fixa (ancorada) no interior da coluna vertebral, frequentemente devido a um filum terminale espessado ou encurtado (o cordão fibroso localizado na extremidade inferior da medula espinal). Esta situação faz com que a medula fique sob tensão, sobretudo com o movimento, originando sintomas neurológicos nos membros inferiores. Na síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvel (hEDS), há evidência crescente de que o filum terminale pode apresentar anomalias intrínsecas do colagénio que não são visíveis na ressonância magnética (RM) convencional. Muitos doentes com hEDS e TCS referem lombalgia, dor na perna semelhante à ciatalgia, fraqueza, dormência e disfunção intestinal e



vesical (incontinência ou retenção urinária). Frequentemente, estes sintomas são crónicos e não são explicados pelos exames imagiológicos de rotina, configurando um quadro de medula ancorada oculta ("occult tethered cord"). Um estudo da Dra. Petra Klinge (2022) demonstrou que, mesmo quando a RM não evidencia uma medula ancorada clássica, doentes com EDS podem apresentar uma ancoragem funcional da medula, causada por um filum anormalmente elástico. Nesse estudo, a secção cirúrgica do filum resultou numa melhoria significativa da dor e dos sintomas vesicais em muitos casos. Em síntese, a EDS constitui um fator de risco para TCS. Os profissionais de saúde devem considerar avaliação neurocirúrgica para TCS em doentes com hipermobilidade e sintomas compatíveis, mesmo quando os exames imagiológicos são inconclusivos, uma vez que a intervenção cirúrgica atempada pode ter um impacto transformador na qualidade de vida.

Quistos de Tarlov

Os quistos de Tarlov (também designados quistos perineurais) são sacos cheios de líquido que se formam nas bainhas das raízes nervosas, geralmente na região sagrada da coluna vertebral (segmento inferior da coluna). Na realidade, correspondem a pequenas bolsas de líquido cefalorraquidiano (LCR) que se projetam ao redor dos nervos. Estes quistos são encontrados na população geral frequentemente de forma incidental, mas parecem ser mais comuns — e mais frequentemente sintomáticos — em pessoas com perturbações do tecido conjuntivo, como a EDS. A maioria dos quistos de Tarlov não causa sintomas. No entanto, quando aumentam de tamanho ou exercem compressão sobre raízes nervosas adjacentes, podem provocar lombalgia, dor pélvica, ciatalgia e alterações do controlo intestinal ou vesical. Um paciente hipermóvel com dor sacral inexplicada ou sintomas neurológicos radiculares pode beneficiar de ressonância magnética (RM) para avaliar a presença destes quistos.O tratamento dos quistos de Tarlov sintomáticos pode ser desafiante – as opções incluem drenagem guiada por tomografia computorizada (TC) com injeção de cola de fibrina, ou fenestração cirúrgica, com taxas de sucesso variáveis. Séries de casos indicam melhoria dos sintomas em cerca de 80% dos pacientes submetidos a intervenções dirigidas a quistos de Tarlov dolorosos. Dado o sobreposição clínica com a EDS, neurologistas e especialistas em medicina da dor devem considerar os quistos de Tarlov no diagnóstico diferencial quando um paciente com EDS apresenta dor neuropática pélvica refratária.

Síndrome de Eagle

A síndrome de Eagle é menos comum, mas merece ser referida, uma vez que pode sobrepor-se a problemas de hipermobilidade cervical. Esta condição é causada por um processo estiloide alongado — uma pequena projeção óssea localizada abaixo da orelha — ou por calcificação do ligamento estilo-hioideu. Esta alteração pode provocar dor aguda de tipo neurálgico na garganta, face ou mandíbula, especialmente com o movimento da cabeça, quando o osso alongado exerce compressão sobre nervos ou vasos sanguíneos. Os



pacientes podem apresentar dor na garganta ao engolir, otalgia (dor no ouvido) ou tonturas, sobretudo quando estruturas vasculares são comprimidas. No contexto da EDS, existem relatos clínicos de que a instabilidade cervical pode agravar a síndrome de Eagle ou, em alguns casos, ser confundida com esta condição, devido à sobreposição de sintomas. O diagnóstico é geralmente realizado através de imagiologia, frequentemente tomografia computorizada (TC) do pescoço, que demonstra um processo estiloide alongado. O tratamento é habitualmente cirúrgico, consistindo na remoção parcial do processo estiloide (estiloidectomia parcial) quando a dor é incapacitante. A síndrome de Eagle constitui mais um exemplo de como anomalias estruturais podem aumentar a carga de dor em indivíduos com hipermobilidade subjacente.

Alterações de Pressão

Hipertensão Intracraniana Idiopática (Idiopathic Intracranial Hypertension, IIH): a IIH (também conhecida como pseudotumor cerebri) caracteriza-se por aumento da pressão intracraniana na ausência de tumor cerebral ou outra causa evidente. Classicamente provoca cefaleias diárias, frequentemente descritas como cefaleias de pressão, alterações visuais (como perda transitória de visão ou visão turva associadas a edema do nervo ótico), acufenos pulsáteis, e por vezes tonturas ou náuseas. A IIH ocorre mais frequentemente em mulheres jovens com obesidade, mas existem relatos que sugerem uma associação entre hipermobilidade/EDS e IIH. Uma hipótese é que a laxidez do tecido conjuntivo possa afetar a drenagem venosa cerebral ou a absorção do líquido cefalorraquidiano (LCR), contribuindo para o aumento da pressão intracraniana. De facto, até 93% dos pacientes com IIH apresentam evidência de estreitamento dos seios venosos na ressonância magnética (RM), situação que poderá ser mais provável em indivíduos com alterações do tecido conjuntivo. Os clínicos devem considerar esta possibilidade quando um paciente hipermóvel apresenta cefaleias crónicas associadas a papiledema (edema do disco ótico), situação que requer avaliação neurológica. Este reconhecimento é crucial, uma vez que pressão intracraniana persistentemente elevada pode levar à perda permanente de visão. O tratamento da IIH pode incluir inibidores da anidrase carbónica (como acetazolamida), punções lombares repetidas, ou cirurgia de derivação (shunt) em casos refratários. Perda ponderal também é recomendada quando clinicamente apropriado. Ainda não está totalmente esclarecida a frequência com que EDS e IIH coexistem, mas a vigilância clínica é aconselhável.

Fugas de Líquido Cefalorraquidiano (LCR): as fugas espontâneas de LCR (especialmente fugas espinais) constituem outra complicação neurológica observada com maior frequência na população hipermóvel. A fragilidade do tecido conjuntivo da dura-máter (a membrana resistente que envolve o cérebro e a medula espinal) pode originar roturas, permitindo que o LCR extravase. Isto provoca hipotensão intracraniana, com a cefaleia ortostática clássica: uma cefaleia que piora ao sentar ou ficar em pé e melhora rapidamente ao deitar. Este quadro pode ser acompanhado por dor cervical, náuseas e, por vezes, dificuldades



cognitivas. Pacientes com hEDS parecem ser mais suscetíveis a fugas espontâneas de LCR, provavelmente devido à fragilidade intrínseca dos tecidos. Cefaleias crónicas num paciente hipermóvel que melhoram ao deitar devem levar à suspeita clínica de fuga de LCR. Estas fugas podem por vezes ser identificadas através de mielografia por RM ou mielografia por TC, que demonstram extravasamento de contraste ao longo da medula espinal. Existe também uma relação fisiopatológica entre fugas de LCR, Chiari e IIH. Uma fuga com drenagem excessiva pode provocar descida do encéfalo (que pode simular uma malformação de Chiari na RM). Por outro lado, pressão intracraniana elevada (IIH) pode predispor ao desenvolvimento de fugas. Alguns pacientes com EDS podem alternar entre períodos de pressão intracraniana elevada e baixa. O tratamento das fugas de LCR pode incluir repouso, hidratação, cafeína e frequentemente procedimentos de “blood patch” epidural, nos quais sangue autólogo é injetado no espaço epidural para selar a fuga. Em casos refratários, pode ser necessária cirurgia para reparar a dura-máter. Reconhecer uma fuga de LCR é fundamental, pois constitui uma causa tratável de cefaleia que, de outra forma, pode ser incorretamente atribuída apenas a enxaqueca em pacientes com hipermobilidade.

Subluxações e Luxações em todo o Corpo

Uma das características marcantes da hEDS e da HSD é que a instabilidade articular não se limita a uma única região do corpo — pode afetar praticamente qualquer articulação. Os pacientes experienciam frequentemente subluxações (luxações parciais nas quais a articulação sai momentaneamente da posição normal e regressa) ou mesmo luxações completas, muitas vezes com trauma mínimo ou sem trauma aparente. Para além da coluna vertebral, as articulações mais frequentemente envolvidas incluem ombros, joelhos, tornozelos, dedos, costelas e a articulação temporomandibular (ATM). Estes episódios podem ser extremamente dolorosos e, ao longo do tempo, provocar lesão dos tecidos moles. Em alguns casos, uma articulação pode permanecer fora da posição normal durante períodos prolongados, sem que o paciente se aperceba de que tal não é normal. Isto pode levar a alterações biomecânicas relacionadas com a interdependência regional, afetando estruturas ao longo da cadeia cinemática. Importa salientar que esta laxidez generalizada é frequentemente subvalorizada na formação médica tradicional. Muitos profissionais são treinados para associar luxações apenas a traumatismos significativos, e não a eventos que podem ocorrer espontaneamente durante atividades quotidianas. No entanto, na hEDS/HSD, está bem documentado que as articulações podem subluxar ou luxar com grande facilidade, por vezes espontaneamente ou com forças mínimas, devido a alterações do tecido conjuntivo. Por exemplo, um paciente com EDS pode luxar o ombro ao virar-se na cama, ou um tornozelo pode ceder simplesmente ao caminhar numa superfície irregular. Estas subluxações recorrentes podem conduzir a lesões dos tecidos moles, osteoartrose e frequentemente dor neuropática resultante de estiramento ou compressão de nervos. Apesar disso, muitos pacientes relatam que as suas queixas de articulações que “saem do sítio” são



por vezes desvalorizadas, sobretudo quando os exames imagiológicos não captam a subluxação transitória. Qualquer articulação suportada por ligamentos pode ser afetada — desde as pequenas articulações das mãos (provocando dificuldade de preensão) até as articulações costocondrais no esterno, onde subluxações costocondrais podem causar dor torácica aguda. É essencial aumentar a sensibilização dos profissionais de saúde para a amplitude da instabilidade articular nas perturbações de hipermobilidade. Medidas como ortóteses, taping funcional, fisioterapia especializada e educação do paciente em estratégias de proteção articular podem reduzir o risco de lesão. Contudo, o primeiro passo é que o profissional valorize os relatos do paciente de que “as articulações saem facilmente do lugar”. Para muitos pacientes, serem acreditados quanto a estes sintomas atípicos constitui o primeiro passo para receber cuidados adequados. Em síntese, as subluxações articulares na hEDS/HSD podem ocorrer em todo o corpo, e não apenas na coluna vertebral ou nas grandes articulações. Assim, os clínicos devem manter um elevado grau de suspeita para estas lesões em pacientes hipermóveis, mesmo quando o evento desencadeante parece mínimo ou banal.

Dor, Complexidade e Risco de Desvalorização Clínica

As perturbações relacionadas com hipermobilidade produzem frequentemente uma constelação complexa de sintomas envolvendo múltiplos sistemas orgânicos. Os pacientes podem lidar simultaneamente com dor musculoesquelética, sintomas disautonómicos (como taquicardia, hipotensão e dismotilidade gastrointestinal), perturbações alérgicas ou de ativação mastocitária, fadiga e manifestações neurológicas. Esta complexidade pode, infelizmente, aumentar o risco de desvalorização ou diagnóstico incorreto destes pacientes. Os profissionais de saúde podem deparar-se com resultados normais nos exames de rotina e ficar perplexos perante a multiplicidade de sintomas, por vezes atribuindo-os incorretamente a ansiedade ou somatização. Por exemplo, um paciente com HSD, POTS (síndrome de taquicardia ortostática postural) e síndrome de ativação mastocitária pode apresentar náuseas incapacitantes, taquicardia e dor, apesar de endoscopias e avaliações cardiológicas sem alterações relevantes. Nestas circunstâncias, alguns clínicos podem concluir erradamente que “não existe nada de errado”. É precisamente aqui que a educação dos profissionais de saúde é crucial: estas condições são reais e podem provocar incapacidade significativa, mesmo quando os exames convencionais são normais.

A dor crónica associada à EDS/hipermobilidade é frequentemente subestimada. Os pacientes podem apresentar múltiplas fontes de dor, incluindo: dor aguda associada a lesões ou subluxações, dor articular crónica relacionada com alterações degenerativas, dor neuropática causada por compressão ou estiramento nervoso, e amplificação central da dor. Enxaqueca e outras cefaleias primárias também parecem ser mais frequentes em pacientes com EDS. Além disso, podem ocorrer alterações significativas da motilidade gastrointestinal. Condições como gastroparesia (esvaziamento gástrico retardado) e dismotilidade intestinal



são relatadas com maior frequência em pacientes hipermóveis, possivelmente devido à laxidez do tecido conjuntivo no trato gastrointestinal e à disautonomia que afeta a inervação intestinal. Estas manifestações gastrointestinais — que podem incluir síndrome do intestino irritável, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e disfunção do pavimento pélvico — contribuem significativamente para a carga global de sintomas e frequentemente exigem a participação de gastroenterologistas na equipa de cuidados.

Dada a natureza multissistémica das perturbações de hipermobilidade, é necessária uma abordagem interdisciplinar. Os pacientes beneficiam de equipas de cuidados capazes de abordar diferentes domínios clínicos, incluindo: cardiologia ou eletrofisiologia (para POTS e outras disautonomias), neurologia ou neurocirurgia (para Chiari, instabilidades cervicais superiores (UCIs) ou TCS), gastroenterologia especializada em motilidade (para gastroparesia e dismotilidade intestinal), imunoalergologia (para síndrome de ativação mastocitária), e reumatologia ou genética médica (para o diagnóstico e acompanhamento das doenças do tecido conjuntivo). Especialistas em medicina da dor e fisioterapeutas desempenham igualmente um papel essencial. Contudo, reunir uma equipa multidisciplinar experiente pode ser difícil, e muitos pacientes encontram ceticismo ao longo do percurso clínico. É fundamental que os profissionais de saúde validem a experiência do paciente e reconheçam a natureza orgânica e legítima da sua condição. Estes pacientes não estão a exagerar os sintomas nem a “imaginar” a doença. De facto, a experiência repetida de desvalorização médica pode, compreensivelmente, contribuir para ansiedade ou depressão secundárias. Validar os sintomas do paciente, explicar as ligações entre hipermobilidade e as suas IACI, e envolver especialistas familiarizados com estas condições pode melhorar significativamente os resultados clínicos. A educação do paciente é igualmente fundamental. Ajudar os indivíduos a compreender a sua condição — por exemplo, explicando que tonturas podem resultar de POTS e como geri-las, ou que dor abdominal pode agravar-se com desencadeantes mastocitários — pode aumentar a autonomia no autocuidado e reduzir ansiedade. Em termos gerais, o princípio orientador para os profissionais de saúde deve ser “ouvir o paciente”. Estas condições são complexas, mas reais, e uma abordagem empática e informada pode evitar anos de sofrimento desnecessário.

Idade de Início e Fatores Desencadeantes

A idade de início das manifestações sintomáticas nas perturbações de hipermobilidade pode variar amplamente. Alguns pacientes apresentam sintomas desde a infância precoce. Por exemplo, uma criança com laxidez ligamentar congénita pode começar a andar mais tarde do que os pares, apresentar entorses frequentes ou “dores de crescimento”, e demonstrar flexibilidade acentuada (como conseguir fazer o espargata), frequentemente acompanhada de dor. Em alguns casos, podem também existir atrasos no desenvolvimento da coordenação motora ou hipotonia muscular observada na primeira infância, resultante da hipermobilidade articular. Noutros casos, indivíduos com hipermobilidade subjacente



passam pela infância e adolescência relativamente sem sintomas, apenas para desenvolverem um aumento significativo das manifestações clínicas mais tarde na vida. As doenças crónicas associadas a infeções constituem um dos cenários em que uma condição de hipermobilidade previamente ligeira ou assintomática se torna claramente evidente. Um exemplo frequentemente descrito é o de um jovem adulto que tolerava bem a hipermobilidade — por vezes até com bom desempenho atlético devido à flexibilidade — mas que, após um episódio significativo de mononucleose ou COVID-19, desenvolve fadiga crónica, POTS, dor generalizada e instabilidade articular persistente. Nestes casos, a infeção parece desencadear uma mudança fisiopatológica, transformando um estado de hipermobilidade compensada numa condição descompensada de hEDS/HSD. Outros fatores desencadeantes comuns incluem: traumatismo físico (por exemplo, um acidente de viação com lesão tipo “whiplash”, que pode iniciar uma cascata de dor e instabilidade num paciente com EDS, revelando instabilidade craniocervical (CCI) ou outras alterações), cirurgia, e eventos hormonais significativos, como gravidez ou menopausa. Mesmo stress psicológico intenso pode potencialmente contribuir para exacerbações das manifestações relacionadas com hipermobilidade, possivelmente através de vias inflamatórias ou mecanismos de ativação mastocitária.

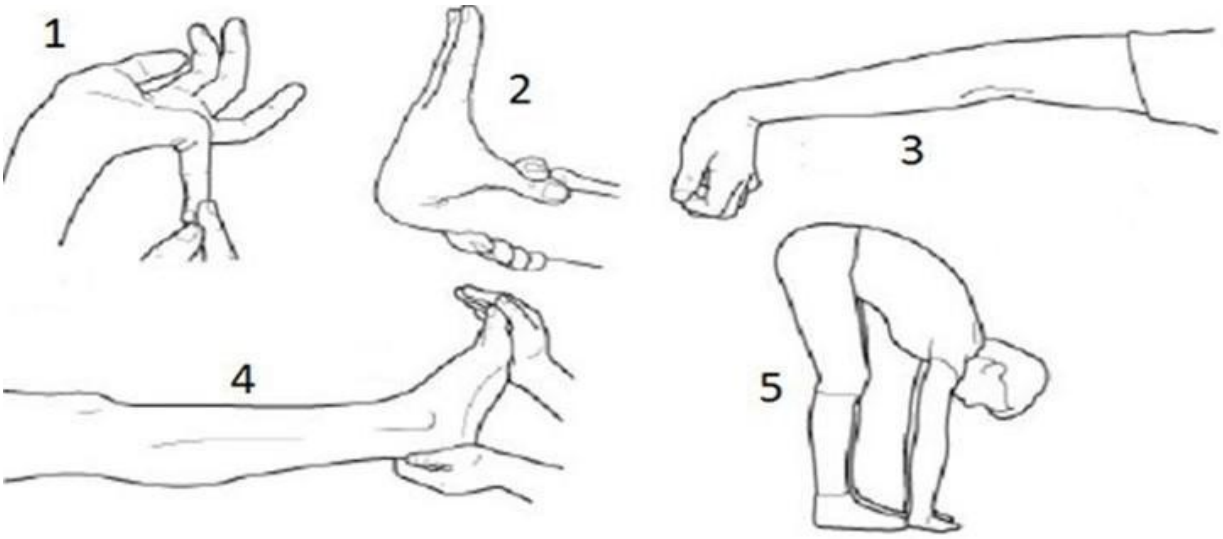
É fundamental reconhecer esta ampla variabilidade no início da doença. Um adolescente hipermóvel com dor inexplicada deve ser avaliado precocemente, uma vez que o diagnóstico precoce pode permitir a implementação de estratégias de proteção articular, reduzindo potencialmente o risco de lesões a longo prazo. Por outro lado, um paciente adulto sem história prévia de problemas articulares não deve ser excluído de um diagnóstico de hEDS/HSD caso atualmente cumpra os critérios diagnósticos. Nestes casos, a hipermobilidade pode simplesmente ter permanecido não reconhecida até à ocorrência de um fator desencadeante.

Em síntese, a hipermobilidade e as IACIs estão intimamente interligadas. Um tecido conjuntivo estruturalmente vulnerável pode transformar uma infeção transitória numa doença crónica multissistémica. Ao compreender os mecanismos fisiopatológicos (como degradação da matriz extracelular (ECM) e disautonomia), bem como as comorbilidades associadas (desde instabilidade craniocervical até perturbações mastocitárias), os profissionais de saúde podem oferecer cuidados mais informados, empáticos e eficazes. O reconhecimento precoce e uma abordagem multidisciplinar são fundamentais. Acima de tudo, ouvir atentamente e validar os sintomas dos pacientes — que muitas vezes não são evidentes nos exames convencionais — é essencial para melhorar os resultados clínicos nesta complexa interseção entre fatores infecciosos desencadeantes e perturbações do tecido conjuntivo.



Rastreio

Escala de Beighton



O padrão atualmente mais utilizado para o rastreio de hipermobilidade é a escala de Beighton (Beighton Score). Trata-se de um sistema de pontuação de 9 pontos utilizado para identificar hipermobilidade articular generalizada. A escala atribui um ponto por cada lado do corpo nos seguintes testes: hiperextensão do cotovelo superior a 10°, hiperextensão do joelho superior a 10°, hiperextensão do quinto dedo superior a 90°, e hiperflexão do polegar até tocar na face volar do punho. O nono ponto é atribuído se o paciente conseguir tocar no chão com as palmas das mãos, mantendo os joelhos em extensão. A escala de Beighton, juntamente com algumas perguntas modificadoras do tipo “consegue agora, ou alguma vez conseguiu [...]?”, constitui o primeiro dos três critérios diagnósticos para hEDS, sendo também amplamente utilizada como ferramenta de rastreio de hipermobilidade em geral. Embora seja um método rápido e útil de rastreio, a avaliação clínica não deve limitar-se apenas à escala de Beighton, uma vez que esta pode ser influenciada por vários fatores confundidores. Por exemplo, nos testes de hiperextensão do cotovelo e do joelho, os resultados podem ser influenciados por variações anatómicas naturais da congruência articular. No cotovelo, a presença de um bloqueio ósseo do olécrano pode limitar a hiperextensão; no joelho, diferenças anatómicas individuais podem igualmente alterar a amplitude de movimento. Outros testes da escala — como os realizados nas mãos ou o teste de tocar no chão com as palmas das mãos — avaliam sobretudo o comprimento músculo-tendinoso, refletindo mais flexibilidade adquirida do que laxidez ligamentar ou articular, que é a característica típica das doenças do tecido conjuntivo. Distinguir flexibilidade músculo-tendinosa adquirida de laxidez ligamentar e articular de origem do tecido conjuntivo é fundamental para identificar indivíduos com risco de manifestações sistémicas associadas a perturbações do tecido conjuntivo, em contraste com aqueles que simplesmente desenvolveram flexibilidade através de treino. Além disso, a



pontuação de Beighton pode ser limitada em situações de hipertonicidade muscular, seja devido a hipertrofia muscular, seja devido a espasmo ou dor muscular. Nesses casos, a musculatura pode atuar como um mecanismo protetor, restringindo o movimento para estabilizar articulações clinicamente instáveis. Embora muitas pessoas com hipermobilidade apresentem o perfil clássico de indivíduos muito flexíveis, a condição não se limita a esse grupo. Alguns indivíduos com doença do tecido conjuntivo subjacente desenvolvem encurtamento muscular adaptativo doloroso, como mecanismo de proteção contra subluxações e luxações. Estes pacientes podem, por isso, obter pontuações muito baixas ou mesmo nulas na escala de Beighton. Por esta razão, a Dra. Valerie Iovine Rogers desenvolveu uma nova ferramenta de rastreio, focada especificamente na hipermobilidade articular de determinadas articulações frequentemente sintomáticas. Estes testes procuram avaliar de forma mais direta o estado da laxidez ligamentar, reduzindo a influência dos componentes músculo-tendinosos que podem interferir na interpretação dos resultados da escala de Beighton.

Cluster de Iovine

O Cluster de Iovine combina testes clínicos existentes e baseados em evidência para criar um sistema de pontuação mais abrangente para avaliação da hipermobilidade. Os testes incluídos no Cluster de Iovine são:

- Teste de Load and Shift glenoumeral
- Teste do Sulcus (avaliação de instabilidade inferior do ombro)
- Hip Dial Test (teste rotacional da anca)
- Teste de genu recurvatum (mantido da escala de Beighton)
- Avaliação da translação patelar, para análise do complexo do joelho
- Avaliação da amplitude de inversão do tornozelo
- Navicular Drop Test (teste de queda do navicular)

A pontuação destes testes segue uma estrutura graduada baseada em evidência, semelhante à utilizada no teste de Load and Shift glenoumeral, com uma escala de 0 a 3 pontos. Ao contrário da escala de Beighton, que utiliza um sistema dicotómico (presente/ausente), este método permite uma avaliação mais detalhada e clinicamente relevante da hipermobilidade. Desta forma, mesmo quando um paciente não atinge o grau máximo de hipermobilidade, a avaliação pode ainda assim contribuir para a pontuação global, refletindo melhor o espectro clínico da instabilidade articular.

Inovações na Avaliação da Hipermobilidade no CoRE — Cluster de Iovine

Instruções e Sistema de Pontuação

- Sistema de classificação:
    - Grau 0: Hipomobilidade



- Grau 1: Mobilidade normal ou ligeira hipermobilidade
- Grau 2: Hipermobilidade moderada
- Grau 3: Hipermobilidade grave

Teste de Load and Shift Glenoumeral (Teste de Redução-Deslizamento): avalia a instabilidade anterior do ombro e a laxidez da articulação glenoumeral.

Execução do teste: com o paciente em posição sentada e os braços relaxados, o profissional de saúde segura a cabeça do úmero e desloca-a anteriormente, avaliando o grau de hipermobilidade. Em seguida, liberta a pressão para observar se ocorre redução espontânea caso exista subluxação. Se o paciente apresentar o ombro anteriormente subluxado no momento da avaliação, é automaticamente atribuída classificação de grau 3.

- Sistema de classificação:
  - Grau 0: movimento mínimo ou inexistente da cabeça do úmero
  - Grau 1: a cabeça do úmero desloca-se até encostar ou subir parcialmente sobre o lábio glenoidal
  - Grau 2: a cabeça do úmero desloca-se para fora da glenoide, mas reduz espontaneamente após cessar a pressão
  - Grau 3: a cabeça do úmero desloca-se para fora da glenoide e permanece luxada após cessar a pressão

O teste deve ser avaliado em ambos os lados. Pontuação: __/6

Sinal do Sulcus (Sulcus Sign): avalia a instabilidade inferior da articulação glenoumeral.

Execução do teste: com o paciente em posição sentada e os braços relaxados ao lado do corpo, o profissional de saúde segura o cotovelo do paciente e aplica uma tração inferior no braço, puxando-o verticalmente para baixo. Se surgir uma depressão visível na região subacromial do ombro (sinal do sulcus), esta deve ser medida em centímetros. Se o paciente apresentar um sinal do sulcus em repouso, é automaticamente atribuída classificação de grau 3.

- Sistema de classificação:
  - Grau 0: movimento mínimo ou inexistente da cabeça do úmero
  - Grau 1: translação inferior da cabeça do úmero < 2 cm
  - Grau 2: translação inferior da cabeça do úmero entre 2 e 2,5 cm
  - Grau 3: translação inferior da cabeça do úmero > 2,5 cm

O teste deve ser avaliado em ambos os lados. Pontuação: __/6

Hip Dial Test (Teste Rotacional da Anca): avalia a laxidez capsular e instabilidade da articulação coxofemoral.



Execução do teste: com o paciente em decúbito dorsal, posiciona-se o calcâneo de forma que a sua porção mais posterior fique apoiada na marquesa. O examinador promove rotação interna e externa da anca, realizando um movimento de "rolamento" da perna. Este movimento de rolamento é repetido algumas vezes e, em seguida, a perna é libertada após uma rotação externa dirigida, observando-se o grau de retorno passivo da anca à posição neutra. A avaliação baseia-se no nível de "rebound" (retorno elástico) da articulação em direção à posição neutra.

- Sistema de classificação:
  - Grau 0: retorno completo à posição neutra (0° de rotação)
  - Grau 1: retorno parcial em direção à posição neutra; a anca permanece em < 35° de rotação externa
  - Grau 2: retorno mínimo; a anca permanece entre 35° e 45° de rotação externa
  - Grau 3: ausência de retorno; a anca permanece em > 45° de rotação externa

O teste deve ser avaliado em ambos os lados. Pontuação: __/6.

Genu recurvatum: avalia a hiperextensão do joelho.

Execução do teste: solicita-se ao paciente que permaneça em posição de pé e que estenda completamente os joelhos, instruindo-o a "bloquear os joelhos totalmente para trás". O examinador observa então o grau de hiperextensão do joelho.

- Sistema de classificação:
  - Grau 0: ausência de hiperextensão; o joelho atinge apenas 0° de extensão
  - Grau 1: hiperextensão ligeira do joelho, entre −1° e −5°
  - Grau 2: hiperextensão moderada do joelho, entre −6° e −10°
  - Grau 3: hiperextensão grave do joelho, > −10°

O teste deve ser avaliado em ambos os lados. Pontuação: __/6.

Avaliação da Translação Patelar: examina a mobilidade da patela e a estabilidade do complexo femoropatelar.

Execução do teste: com o paciente em decúbito dorsal, solicita-se que relaxe o músculo quadríceps. O examinador avalia então a mobilidade da patela nos sentidos medial e lateral, aplicando pressão suave para deslocar a patela em cada direção.

- Sistema de classificação:
  - Grau 0: ausência de translação patelar
  - Grau 1: Translação patelar normal (7,2 a 17,6 mm lateralmente, 6,8 a 14,0 mm medialmente)
  - Grau 2: Translação patelar superior ao normal, com redução espontânea
  - Grau 3: Translação patelar superior ao normal, sem redução espontânea



O teste deve ser avaliado em ambos os lados. Pontuação: __/6.

Amplitude de Inversão do Tornozelo: examina a laxidez ligamentar do complexo lateral do tornozelo.

Execução do teste: com o paciente em decúbito dorsal ou em posição de sentado com membros inferiores estendidos (long sit), os pés devem ficar completamente livres para além da borda da marquesa. O examinador realiza então inversão passiva do tornozelo, avaliando a amplitude de movimento (ROM) em graus.

- Sistema de classificação:
  - Grau 0: amplitude de inversão do tornozelo < 20°
  - Grau 1: amplitude de inversão 20°–30°
  - Grau 2: amplitude de inversão 31°–40°
  - Grau 3: amplitude de inversão > 40°

O teste deve ser avaliado em ambos os lados. Pontuação: __/6.

Navicular Drop Test (Teste de Queda do Navicular): avalia a mobilidade do arco longitudinal medial do pé e a estabilidade do mediopé.

Execução do teste: o paciente deve estar sentado, com os pés descalços apoiados no chão, sem carga significativa. O examinador palpa o osso navicular e marca o seu ponto mais proeminente com um marcador. Numa cartolina ou cartão colocado ao lado do pé, marca-se o nível do navicular na posição sem carga. Em seguida, solicita-se ao paciente que se levante, passando para posição de carga. Marca-se novamente o nível do navicular com o peso corporal aplicado. Por fim, mede-se a diferença vertical entre as duas marcas, que corresponde à queda do navicular.

- Sistema de classificação:
  - Grau 0: queda do navicular ≤ 5 mm
  - Grau 1: queda do navicular 6–10 mm
  - Grau 2: queda do navicular 10–15 mm
  - Grau 3: queda do navicular ≥ 15 mm.

O teste deve ser avaliado em ambos os lados. Pontuação: __/6.

- Pontuação do Cluster de Iovine:

Pontuação total: __/42

Uma pontuação ≥ 26 é considerada positiva para hipermobilidade significativa.



Défices Proprioceptivos na População com Hipermobilidade

A propriocepção, o sentido que permite perceber a posição e o movimento das articulações no espaço, encontra-se frequentemente comprometida em indivíduos com perturbações de hipermobilidade, como hEDS e HSD. Este défice contribui de forma significativa para incoordenação motora, dificuldades de equilíbrio, lesões recorrentes e problemas de controlo postural. A principal razão para a alteração da proprioceção nesta população está relacionada com anomalias estruturais do tecido conjuntivo, particularmente nos ligamentos, cápsulas articulares e fáscia, onde se localizam os mecanorreceptores responsáveis pela proprioceção. Entre estes encontram-se: terminações de Ruffini, corpúsculos de Pacini eórgãos tendinosos de Golgi. Estes recetores dependem de estímulos mecânicos (tensão, estiramento e pressão) transmitidos através da matriz extracelular (ECM) para enviar informação precisa ao sistema nervoso central. Na hEDS/HSD, a laxidez do tecido conjuntivo, resultante de alterações do colagénio ou degradação da ECM, conduz a instabilidade mecânica e a sinais sensoriais inconsistentes ou imprecisos provenientes destes recetores. Consequentemente, o cérebro recebe informação degradada ou atrasada acerca da posição e do movimento das articulações. Este défice proprioceptivo ajuda a explicar porque muitos indivíduos com hipermobilidade apresentam descoordenação motora, dificuldade em avaliar corretamente o espaço à sua volta e uma maior propensão para movimentos compensatórios, como agitação motora (fidgeting) ou a tendência para permanecer em amplitudes articulares extremas. Uma vez que os ligamentos apresentam capacidade limitada de retração elástica, o treino que evita o posicionamento repetido em amplitudes articulares extremas e que promove controlo ativo e estabilidade articular torna-se particularmente importante. Em síntese, os défices proprioceptivos em indivíduos hipermóveis constituem uma consequência previsível da fragilidade estrutural do tecido conjuntivo e representam um alvo terapêutico fundamental em programas de reabilitação individualizados focados na estabilidade articular.

Ciclo RIPPI — Interdependência Regional e Défice de Input Proprioceptivo

O Ciclo RIPPI (Regional Interdependence and Poor Proprioceptive Input) propõe um modelo conceptual para compreender a natureza auto-perpetuante das disfunções do movimento em indivíduos com doenças do tecido conjuntivo (CTDs). Este modelo ilustra como a mobilidade excessiva numa determinada região do corpo, combinada com défices no feedback proprioceptivo, conduz a instabilidade articular, sobrecarga compensatória e disfunção biomecânica progressiva em regiões adjacentes. Este conceito é particularmente importante na avaliação clínica e no planeamento terapêutico da população hipermóvel. Em muitos casos, pequenos erros de movimento repetidos estão na base de manifestações mais evidentes, como dor articular, fadiga e instabilidade. O Ciclo RIPPI reflete o duplo desafio clínico presente nas doenças do tecido conjuntivo: por um lado, as articulações são intrinsecamente instáveis devido à fragilidade do tecido conjuntivo; por outro, os sistemas



sensoriais responsáveis por detetar e corrigir essas instabilidades encontram-se igualmente comprometidos. Como resultado, podem desenvolver-se padrões de movimento disfuncionais, nos quais a instabilidade articular leva a compensações musculares e biomecânicas, perpetuando um ciclo contínuo de sobrecarga, dor e instabilidade.

Mecanismos do Ciclo RIPPI

Amplitude excessiva de movimento articular (ROM): nas perturbações de hipermobilidade, os ligamentos e as cápsulas articulares permitem uma amplitude de movimento superior ao normal, frequentemente sem controlo muscular adequado. Os pacientes deslocam-se muitas vezes, de forma involuntária, para amplitudes articulares extremas, que o corpo não consegue estabilizar de forma eficaz. Isto pode conduzir a:

- microtrauma das superfícies articulares e dos tecidos moles adjacentes
- subluxações repetidas ou deslizamento excessivo das articulações
- fadiga articular precoce durante padrões de movimento aparentemente normais

Sobrecarga compensatória e subutilização regional: uma vez que articulações hipermóveis apresentam maior mobilidade, tendem frequentemente a tornar-se os principais segmentos motores numa cadeia cinemática. Isto cria um desequilíbrio na contribuição das articulações para o movimento. Consequentemente:

- a sobrecarga das articulações hipermóveis aumenta a tensão mecânica e a inflamação nessas regiões.
- a subutilização das articulações adjacentes mais estáveis conduz a fraqueza, rigidez ou tensão muscular dolorosa
- ocorre uma perda da distribuição normal de carga ao longo da cadeia cinemática, favorecendo o desenvolvimento de disfunção em regiões distantes (princípio da interdependência regional)

Défices Proprioceptivos: o tecido conjuntivo contém mecanorreceptores essenciais para a propriocepção. Nas doenças do tecido conjuntivo (CTDs), alterações estruturais ou degradação deste tecido podem conduzir a:

- perceção imprecisa da posição articular
- respostas neuromusculares retardadas perante instabilidade
- dificuldade em corrigir automaticamente o movimento

Este défice sensorial impede frequentemente que o paciente reconheça quando uma articulação se encontra numa posição comprometida ou próxima da amplitude máxima. Como resultado, os padrões de movimento desadaptativos tendem a repetir-se, aprofundando o ciclo.



Consolidação de Padrões Motores Disfuncionais: Com o tempo, estes fatores conduzem ao estabelecimento progressivo de estratégias de controlo motor inadequadas. À medida que o sistema nervoso se adapta à instabilidade articular e ao input sensorial alterado, os padrões de movimento disfuncionais tornam-se habituais. Isso pode contribuir para:

- descondicionamento físico global
- Amplificação da dor
- Perda adicional do controlo articular

Implicações Clínicas

A interrupção do Ciclo RIPPI requer uma abordagem de reabilitação multifatorial, que aborde simultaneamente os componentes mecânicos e sensoriais da disfunção. As estratégias terapêuticas podem incluir:

- treino de estabilidade proximal, para reduzir a sobrecarga regional
- exercícios em cadeia cinética fechada e em amplitudes articulares intermédias, minimizando o stress nas amplitudes extremas
- treino de equilíbrio e proprioceção, com o objetivo de recalibrar os sistemas sensoriais
- integração progressiva de articulações subutilizadas, restaurando a interdependência funcional ao longo da cadeia cinemática

A educação do paciente acerca do Ciclo RIPPI pode também melhorar a consciência corporal e promover maior adesão às modificações de atividade e aos exercícios de estabilização. Os clínicos devem reconhecer que este ciclo não explica apenas dor ou disfunção numa articulação isolada, mas também a natureza sistémica da instabilidade presente nas doenças do tecido conjuntivo.

Considerações de Reabilitação nas Perturbações de Hipermobilidade

A reabilitação de indivíduos com perturbações de hipermobilidade exige frequentemente um afastamento dos protocolos ortopédicos convencionais. Estes pacientes apresentam muitas vezes dor ou disfunção em múltiplas articulações, e mesmo quando existe uma articulação prioritária para intervenção, esta encontra-se frequentemente influenciada por instabilidade sistémica, défices proprioceptivos e padrões compensatórios multirregionais. Por este motivo, uma abordagem terapêutica informada pela hipermobilidade deve considerar toda a cadeia cinemática, e não apenas a região principal de queixa clínica.

Resistência dos Estabilizadores Locais vs. Força Máxima

Em pacientes com hipermobilidade, os grandes grupos musculares são frequentemente recrutados como estabilizadores globais para compensar a instabilidade articular, enquanto os pequenos músculos estabilizadores profundos permanecem subativados. Uma vez que o



tecido conjuntivo não fornece a contenção passiva normal das articulações, estes pacientes dependem mais de estabilização dinâmica. Por esse motivo, o desenvolvimento da resistência muscular dos estabilizadores locais torna-se um objetivo central da reabilitação, mais do que o aumento da força máxima.

A intervenção terapêutica deve privilegiar treino com baixa carga e elevado número de repetições, dirigido aos estabilizadores intrínsecos, como por exemplo: transverso do abdómen (transversus abdominis), multífido (multifidus), flexores cervicais profundos e músculos da coifa dos rotadores).

Os exercícios devem priorizar o posicionamento articular neutro e o controlo em amplitudes intermédias, evitando carga excessiva nas amplitudes articulares extremas.

A reeducação funcional dos estabilizadores profundos deve preceder o fortalecimento dinâmico dos músculos globais responsáveis pelo movimento, reduzindo assim o risco de lesão e de subluxações recorrentes.

Rastreio, Correção e Educação sobre Subluxações

As subluxações articulares (luxações parciais nas quais a articulação se desloca parcialmente da sua posição normal) são frequentes em pacientes com hEDS/HSD e podem ocorrer sem traumatismo evidente. Os clínicos devem estar preparados para:

- Avaliar rotineiramente a presença de subluxações nas articulações sintomáticas e também nas articulações adjacentes
- Orientar os pacientes na realização de autorreduções seguras, quando apropriado (por exemplo, reposicionamento suave do ombro ou das costelas)
- Utilizar pistas manuais e reeducação postural para restaurar o alinhamento articular ideal antes do início do exercício terapêutico

A educação do paciente e dos cuidadores é um componente essencial do tratamento. Os pacientes e familiares devem aprender como reconhecer uma subluxação, como realizar reduções seguras em contexto domiciliário, quando indicado, e estratégias de proteção articular para reduzir o risco de recorrência. A educação deve também reforçar que as subluxações não são sinais de fragilidade, mas sim indicadores de instabilidade articular, que podem ser treinados e controlados através de intervenção terapêutica adequada.



A Pelve como Pedra Angular da Estabilidade

Independentemente da queixa principal, o alinhamento da pelve deve ser avaliado e corrigido quando necessário em todos os pacientes com hipermobilidade. Enquanto estrutura central da biomecânica corporal, a pelve atua como pedra angular da cadeia cinemática, influenciando tanto a mecânica superior como a inferior do corpo.

Uma avaliação multiplanar é essencial (inclinação anterior/posterior da pelve, rotação pélvica, obliquidade pélvica). Mesmo pequenos desvios no alinhamento pélvico podem propagar disfunção biomecânica ao longo de toda a cadeia cinemática.

Achados frequentes em HSD/hEDS incluem rotação assimétrica dos ossos ilíacos (innominados), instabilidade da articulação sacroilíaca (SI) e padrões compensatórios lombares. Estas alterações podem modificar a distribuição de carga corporal e os padrões de ativação muscular.

Uma pelve mal alinhada compromete a estabilidade central, pode acentuar a lordose lombar e gerar sobrecarga adaptativa através da fáscia toracolombar e da parede abdominal. Em alguns casos, também pode contribuir para padrões posturais escolióticos exagerados.

O Pé como Fundação e Exemplo de Interdependência Regional

Os pés fornecem a base primária de suporte do corpo. Em pacientes com hipermobilidade, arcos plantares colapsados são frequentes devido à laxidez ligamentar, produzindo efeitos em cascata em todo o sistema.

Um colapso do arco longitudinal medial contribui para inversão do tornozelo e para colapso medial do joelho, frequentemente levando a hiperextensão do joelho.

Este desalinhamento conduz a inibição da ativação do quadríceps e da musculatura glútea, o que contribui para maior instabilidade pélvica.

A obliquidade pélvica, mesmo quando subtil, altera a base de suporte da coluna vertebral e pode originar uma escoliose funcional.

O desalinhamento da coluna pode levar a inclinação ou “winging” da escápula, comprometendo o ritmo escapulotorácico e colocando a articulação glenoumeral numa posição vulnerável dependente da gravidade, contribuindo para subluxações ou luxações recorrentes.

À medida que o ombro desce ou se desloca anteriormente, a tensão transmite-se através da musculatura paravertebral cervical e dos músculos suboccipitais, contribuindo para rotação ou inclinação da coluna cervical superior. Isto pode deslocar subtilmente a cabeça do seu



eixo normal, levando a ajustes compensatórios do olhar e aumentando a tensão nas articulações atlantoaxial e craniocervical, regiões já predispostas à instabilidade nesta população.

Uma articulação, Todas as Articulações

Devido à interdependência estrutural e funcional das articulações no corpo hipermóvel, uma queixa localizada numa única região deve sempre levar a uma avaliação de todo o corpo. Por exemplo:

Uma articulação do ombro que subluxa com frequência pode ter origem em instabilidade escapular, que por sua vez pode relacionar-se com inclinação pélvica, a qual pode estar associada a colapso do arco plantar.

De forma inversa, uma entorse do tornozelo pode agravar uma assimetria pélvica, provocando rotação toracolombar ipsilateral e, consequentemente, gerar tensão na região cervical contralateral.

Em outras palavras, nenhuma articulação funciona de forma isolada em qualquer indivíduo, mas este fenómeno encontra-se particularmente acentuado na população com hipermobilidade. Tratar apenas a região sintomática, sem abordar a cadeia de disfunções contribuintes, pode resultar, no melhor dos casos, em melhoria temporária, e no pior cenário em agravamento dos sintomas ou novas lesões noutras regiões do corpo.

Prioridades Clínicas na Reabilitação da Hipermobilidade

- Verificar frequentemente o alinhamento pélvico, particularmente quando os sintomas mudam de localização ou são difíceis de identificar com precisão.
- Promover uma postura ativa do pé, utilizando instruções e correções para criar e manter o arco plantar como base de suporte.
- Priorizar a resistência muscular e o controlo postural, em vez de programas de treino baseados em resistência elevada ou cargas pesadas.
- Enfatizar a estabilidade em amplitudes articulares intermédias e o re-treino proprioceptivo.
- Reavaliar regularmente a presença de subluxações e corrigi-las antes de iniciar exercícios com carga.
- Educar pacientes e familiares sobre as implicações sistémicas da instabilidade local, promovendo estratégias de autogestão.

Ao compreender as consequências biomecânicas em cascata da instabilidade no corpo hipermóvel, os clínicos podem desenvolver planos terapêuticos mais eficazes e individualizados. O objetivo não é fortalecer uma única articulação de forma isolada, mas sim



reeducar um sistema musculoesquelético que se desenvolve sobre fundações estruturalmente instáveis.

Guia de Redução de Subluxações nas Perturbações do Espetro da Hipermobilidade

Em pacientes com hipermobilidade ou doenças do tecido conjuntivo, como HSD ou hEDS, as subluxações articulares constituem uma fonte frequente de dor e disfunção neuromuscular. Estes episódios ocorrem frequentemente sem traumatismo agudo e podem não se apresentar como luxações evidentes, mas ainda assim provocam alterações mecânicas significativas na articulação. Nestes casos, técnicas suaves, precisas e sustentadas de reposicionamento articular são preferíveis a mobilizações vigorosas ou repetitivas.

Princípios Gerais

- A palpação é fundamental: utilizar pontos de referência anatómicos e o feedback do paciente para confirmar desalinhamentos articulares.
- Pressão direcional sustentada tende a ser mais eficaz do que movimentos oscilatórios repetidos.
- Conhecimento específico da artrocinemática da articulação (deslizamentos, rolamentos e rotações) é essencial para realizar reduções seguras e eficazes.
- Conforto do paciente e toque suave são essenciais — muitos pacientes apresentam MCAS (síndrome de ativação mastocitária) e fragilidade cutânea. É importante comunicar abertamente com o paciente, que muitas vezes conhece bem as respostas do próprio corpo.
- Taping cutâneo (por exemplo, tape de cinesiologia) pode ajudar a manter o alinhamento após a redução, mas deve ser utilizado com cautela — muitos pacientes não toleram adesivos devido a MCAS, sensibilidade cutânea ou fragilidade da pele.

Ombro (Articulação Glenoumeral)

Subluxação mais comum: anterior

Técnica de avaliação: com o braço do paciente relaxado ao lado do corpo, palpar com o polegar deslocando-se medialmente para lateralmente ao longo da face anterior do ombro. A cabeça do úmero deve posicionar-se alinhada com o plano da parede torácica, não devendo apresentar-se proeminente ou anteriorizada.



Técnica de redução

1. Com o paciente em decúbito dorsal, abduzir suavemente o braço afetado entre 45° e 90°.
2. Fixar o braço do paciente contra o seu próprio corpo para garantir controlo e estabilização.
3. Colocar a mão imediatamente proximal aos epicôndilos do cotovelo, aplicando ligeira distração axial.
4. Com a mão contralateral, posicionar a eminência tenar da mão sobre a face anterior da cabeça do úmero, garantindo que o contacto ocorre lateralmente à linha articular — atravessar a linha articular reduz a eficácia mecânica da técnica.
5. Aplicar pressão posterior gradual e sustentada, evitando mobilizações repetidas.
6. Pode sentir-se um pequeno “clunk” ou o restabelecimento do mecanismo de sucção da articulação — estes sinais podem ser úteis, mas não são necessários para confirmar a redução.
7. Reavaliar reposicionando o braço ao lado do corpo do paciente e repetindo a técnica de palpação descrita acima, verificando se a cabeça do úmero regressou à sua posição anatómica.

Nota: As subluxações do ombro podem ocorrer em qualquer direção. A direção da mobilização deve ser ajustada de acordo com o padrão de instabilidade, devendo também ser reavaliada a mecânica escapular e torácica após a redução.

- Disfunções frequentemente associadas: rotação do osso ilíaco (innominado), upslip pélvico, inflair (rotação interna do ilíaco), outflare (rotação externa do ilíaco)

Pelve

Avaliação e correção: a avaliação pélvica deve fazer parte da avaliação padrão em todos os pacientes com hipermobilidade, devido ao papel central da pelve na mecânica da cadeia cinemática.

Correção da Inclinação Anterior/Posterior e Rotação

1. Com o paciente em decúbito dorsal, palpar ambas as espinhas ilíacas ântero-superiores (EIAS / ASIS) para avaliar simetria de altura.
2. Ensinar o paciente a identificar a inclinação por si próprio — uma EIAS mais elevada geralmente indica rotação posterior, enquanto uma EIAS mais baixa sugere rotação anterior. Comparativamente, pode ser difícil identificar qual o lado responsável; normalmente, o lado com maior dor ou sensação de pressão tende a ser o que se deslocou.
3. Em qualquer caso, a correção utiliza uma técnica bilateral de energia muscular (MET).



4. Instruir o paciente: “a anca mais alta sobe mais.” Ou seja, a perna do lado da EIAS mais elevada empurra em direção à face, enquanto a perna oposta empurra em direção oposta.
5. Configuração clássica (existem várias variações posicionais possíveis para maior conforto do paciente); em semi-hooklying, pedir ao paciente que:
    a. Eleve uma perna para 90/90 e pressione contra as mãos do terapeuta (MET dos flexores da anca).
    b. Pressione o pé oposto contra a marquesa (MET dos extensores da anca).
6. Manter cada contração simultaneamente durante 6 segundos, repetir 5 vezes, e reavaliar após cada série.
7. Vigiar movimentos lombares compensatórios durante o esforço isométrico.

Correção de Inflair / Outflare

1. Comparar rotação interna e externa da anca com o paciente em decúbito dorsal e pernas estendidas.
2. Ter em conta possíveis fatores confundidores (por exemplo, versão femoral ou desequilíbrios musculares).
3. Se a rotação interna estiver limitada, isto sugere um ilíaco em inflare — corrigir com rotação interna isométrica em semi-hooklying.
4. Se a rotação externa estiver limitada, isto sugere outflare — corrigir com rotação externa isométrica.
5. Em ambos os casos: manter 6 segundos, repetir 5 vezes, reavaliar após cada repetição.
6. Vigiar movimentos lombares compensatórios durante o esforço isométrico.

Correção de Upslip

1. Colocar uma mão envolvendo a EIAS anterior e a outra ao redor da crista ilíaca posterior.
2. Assumir posição em passada ao lado do paciente, mantendo o cotovelo estendido.
3. Utilizar o peso do próprio corpo para aplicar uma força dirigida inferiormente (em direção aos pés do paciente, não para baixo contra a marquesa).
4. Iniciar com 3–5 mobilizações suaves de baixa amplitude para eliminar a folga inicial.
5. Seguir com uma mobilização de maior amplitude, sem contagem prévia, para evitar contração defensiva antecipatória. Informar o paciente de que ocorrerá um movimento um pouco mais firme, mas sem indicar o momento exato.
6. Repetir o ciclo baixa amplitude / maior amplitude 3–5 vezes e depois reavaliar.

Confirmar sempre a correção através da palpação das EIAS, das espinhas ilíacas póstero-superiores (EIPS / PSIS) e das tuberosidades isquiáticas. Note-se que padrões compensatórios complexos são frequentes. Por exemplo, uma rotação anterior esquerda pode estar associada a um upslip e outflare do mesmo lado, juntamente com inflair à direita



para restabilizar o anel pélvico. Deve-se assistir cuidadosamente o paciente ao levantar-se após a correção, pois pode sentir-se “descentrado” quando obliquidades de longa duração são corrigidas, especialmente nos primeiros segundos após a primeira intervenção.

Costelas

Subluxações mais comuns: anterior ou posterior (sutis, mas clinicamente relevantes)

Avaliação e correção:

- Palpar a simetria do ângulo costal, seguindo a costela da região posterior para anterior.
- Avaliar a presença de desníveis palpáveis (“step-offs”), hipertonia dos músculos intercostais e desvios em relação ao lado contralateral.
- Aplicar uma mobilização em forma de “J”
- Subluxação costal anterior: aplicar força póstero-lateral num padrão em J ou J invertido, com o paciente em decúbito dorsal.
- Subluxação costal posterior: aplicar força póstero-lateral na mesma curva direcional, com o paciente em decúbito ventral.
- Manter pressão suave e sustentada, reavaliando posteriormente o movimento e o alinhamento da costela.

Nota: As subluxações costais podem contribuir para disfunção respiratória, sintomas autonómicos e quadros semelhantes à síndrome do desfiladeiro torácico. Por este motivo, a avaliação das costelas deve fazer parte rotineira da reabilitação da região torácica superior ou escapular.

Patela

Disfunção mais comum: deslizamento lateral (lateral tracking) ou inclinação inferior da patela

Redução e reforço

- Utilizar deslizamentos mediais suaves para realinhar a patela.
- Solicitar ao paciente uma contração isométrica do quadríceps, com o joelho ligeiramente fletido, para evitar hiperextensão.
- Manter a contração durante 5–6 segundos, repetir 5 vezes, podendo opcionalmente contar com suporte medial assistido pelo terapeuta durante a contração.

Após a redução, seguir com reeducação neuromuscular e treino da marcha, enfatizando o controlo do quadríceps sem recorrer à hiperextensão do joelho.



Pontos Clínicos Essenciais

- Subluxações atípicas são frequentes — esteja preparado para encontrar instabilidade na articulação temporomandibular (ATM), punhos, clavícula, articulações costocondrais e articulações sacroilíacas.
- Avaliar sempre as contribuições multissegmentares — por exemplo, dor no punho pode ter origem em assimetria escapular, ou instabilidade pélvica pode resultar de colapso do arco plantar.
- Aplicar princípios de terapia manual, precisão anatómica e raciocínio clínico para identificar e reduzir mesmo subluxações menos evidentes ou atípicas.
- Após a redução, implementar sempre estratégias de proteção articular, estabilização (por exemplo, ortóteses, suportes elásticos) e treino de controlo neuromuscular.

Precauções com Taping de Cinesiologia

Embora o taping possa oferecer suporte ligeiro e input proprioceptivo, pode não ser adequado para pacientes com MCAS, fragilidade cutânea associada à síndrome de Ehlers-Danlos ou dermografismo. Caso seja utilizado:

- Testar sempre primeiro numa pequena área da pele.
- Utilizar adesivos hipoalergénicos ou aplicar barreiras protetoras cutâneas antes da aplicação.
- Considerar alternativas, como mangas de compressão, vestuário de baixo atrito ou ortóteses macias.

Este guia oferece um enquadramento prático para ajudar os clínicos a gerir subluxações em pacientes com hipermobilidade de forma confiante e compassiva. Ao integrar estas técnicas na prática clínica de rotina, os profissionais de saúde podem reduzir significativamente a dor, melhorar o alinhamento articular e promover maior estabilidade em indivíduos com doenças complexas do tecido conjuntivo.

Treino de Proprioceção na Reabilitação da Hipermobilidade

Indivíduos com hipermobilidade apresentam frequentemente proprioceção comprometida, resultante da laxidez do tecido conjuntivo e da alteração da sinalização sensorial proveniente das estruturas ligamentares. Como consequência, têm dificuldade em perceber com precisão a posição das articulações, o movimento e o esforço muscular — desafios que são agravados pela instabilidade global e por padrões motores compensatórios.

O re-treino proprioceptivo eficaz é essencial não apenas para melhorar a postura e a qualidade do movimento, mas também para interromper o Ciclo RIPPI (Regional Interdependence and Poor Proprioceptive Input). Este ciclo descreve como padrões



compensatórios de sobreutilização e subutilização, impulsionados por amplitude articular excessiva e perceção imprecisa da posição articular, reforçam disfunções biomecânicas ao longo de toda a cadeia cinemática.

Secção: Objetivos do Re-treino Proprioceptivo

- Reeducar a perceção da posição articular dentro de amplitudes seguras e funcionais, compatíveis com a estabilidade articular.
- Promover contribuição equilibrada das articulações ao longo da cadeia cinemática, evitando padrões de sobrecarga compensatória.
- Melhorar a consciência postural e o controlo dinâmico do movimento.
- Restabelecer sequências adequadas de ativação muscular e recrutamento motor.
- Prevenir dependência excessiva de amplitudes articulares extremas em segmentos hipermóveis.

Ferramentas e Técnicas

Feedback com Ponteiro Laser

A utilização de um ponteiro laser fixado na cabeça, punho ou tronco permite que os pacientes visualizem o seu movimento numa parede ou no chão. Isto fornece feedback em tempo real e ajuda a re-treinar o controlo motor em amplitudes articulares intermédias.

- **Treino cervical**: colocar o laser numa banda ou faixa na cabeça; pedir ao paciente que siga movimentos lentos dentro de uma zona-alvo, melhorando a proprioceção cervical e o controlo do olhar. Colocar a língua contra o palato pode ajudar a recrutar os flexores cervicais profundos, sendo particularmente útil durante este exercício.
- **Treino lombar / do tronco**: fixar um ponteiro laser na região lombar para visualizar o movimento da coluna durante atividades como inclinações pélvicas em posição sentada ou exercícios tipo “cat-cow”.
- **Controlo do ombro e cotovelo**: o alinhamento do laser a partir do membro superior pode ajudar a orientar o controlo da articulação glenoumeral e reduzir a dependência de movimentos compensatórios da coluna torácica.
- **Pé e tornozelo**: fixar o laser no pé e pedir ao paciente que siga um percurso lateral tipo labirinto, treinando a proprioceção de inversão e eversão do tornozelo.

Terapia com Espelho

Os espelhos fornecem feedback visual imediato e reforçam a consciência corporal.

- Particularmente úteis para reeducar o ritmo escapuloumeral, a neutralidade pélvica e o alinhamento dos membros.



- Úteis na correção da hiperextensão habitual do joelho — muitos pacientes com hEDS não têm consciência deste padrão até o observarem visualmente.
- Promovem utilização simétrica das articulações e facilitam a recalibração proprioceptiva através do alinhamento guiado em amplitudes articulares intermédias.

Feedback por Vídeo

Gravações curtas de movimentos funcionais podem permitir que os pacientes visualizem os seus padrões compensatórios habituais (por exemplo, inclinar-se para um lado da anca, elevação escapular, abertura excessiva das costelas, movimento em bloco da coluna em vez de mobilização segmentar das vértebras). A revisão destes vídeos durante a sessão ou em casa:

- Reforça padrões motores corretos
- Melhora o esquema corporal (body schema)
- Facilita a transferência dos ganhos terapêuticos para as atividades da vida diária

Aplicação ao Longo da Cadeia Cinemática

Reeducação do Membro Inferior

- **Controlo do joelho**: ensinar os pacientes a identificar e evitar a hiperextensão do joelho. Podem utilizar-se pistas visuais com espelho, marcadores táteis (como Theraband suavemente colocado atrás do joelho) ou orientação com ponteiro laser.
- **Postura do pé**: treinar os pacientes para manter um arco longitudinal medial ativo. O colapso do arco plantar conduz frequentemente a inversão do tornozelo, rotação tibial e hiperextensão do joelho, contribuindo para instabilidade proximal.
- **Estratégias de carga equilibrada**: incentivar distribuição simétrica do peso corporal, reduzindo a sobrecarga de um dos membros ou a dependência excessiva de articulações hipermóveis.

Integração do Quadrante Superior

- **Proprioceção do ombro**: em pacientes com mobilidade excessiva da articulação glenoumeral (GHJ), é importante re-treinar o ritmo escapuloumeral adequado para prevenir conflito subacromial e síndrome do desfiladeiro torácico. O feedback com espelho ou ponteiro laser pode ajudar a orientar depressão escapular e rotação superior da escápula durante tarefas acima da cabeça.
- **Controlo da mobilidade torácica**: muitos pacientes com hipermobilidade compensam com movimento excessivo em bloco da região torácica ou abertura exagerada das costelas. Exercícios de cat-cow segmentar, realizados com movimento controlado em cada nível da coluna, ajudam a desenvolver consciência



segmentar e a reduzir a dependência de extensão excessiva da coluna durante elevação dos braços ou movimentos do tronco, promovendo também utilização mais equilibrada dos segmentos vertebrais.

Equilíbrio e Coordenação

Os défices proprioceptivos na hEDS estendem-se frequentemente ao equilíbrio dinâmico e à coordenação dos membros.

- **Treino de equilíbrio estático**: iniciar com posição tandem ou apoio unipodal em superfícies estáveis, antes de progredir para superfícies instáveis (por exemplo, espuma ou BOSU).
- **Controlo dinâmico**: incorporar exercícios de marcha lenta, passagem por obstáculos ou marcha no lugar com movimento dos braços, de modo a estimular o controlo cruzado do corpo e os reflexos posturais.
- Oclusão visual (por exemplo, olhos fechados ou redução do input visual) pode ser utilizada após o estabelecimento de controlo motor básico, mas apenas sob supervisão.

Perspetiva Clínica

O re-treino proprioceptivo não consiste apenas em fortalecer músculos — trata-se de reeducar o cérebro para reconhecer e corrigir a posição articular em tempo real. Nas perturbações de hipermobilidade, os pacientes podem aparentar bom alinhamento externo, enquanto operam com controlo interno insuficiente ou sequências motoras inadequadas. Por este motivo:

- Iniciar sempre com ferramentas de feedback externo (espelho, laser, vídeo).
- Priorizar o controlo articular em amplitudes intermédias, em vez de movimentos em amplitudes extremas.
- Valorizar a qualidade do movimento, e não apenas a quantidade.

Ao re-treinar sistematicamente a propriocepção e a consciência neuromuscular, os clínicos podem ajudar indivíduos com hipermobilidade a mover-se com maior confiança, reduzir a frequência de subluxações e diminuir a sobrecarga compensatória ao longo de todo o corpo.

Considerações de reabilitação para Instabilidade Cervical Superior (UCI)

A instabilidade cervical superior (UCI) é uma complicação frequentemente sub-reconhecida, mas potencialmente muito impactante, em indivíduos com hEDS ou HSD. A instabilidade nas articulações atlanto-occipital (AO) ou atlantoaxial (AA) pode resultar em compressão ou irritação de estruturas neurais e vasculares, originando sintomas como dor cervical, tonturas, cefaleias, alterações visuais, disautonomia e, em alguns casos, envolvimento de nervos cranianos.



Devido à importância anatómica crítica desta região — particularmente pela proximidade do tronco cerebral, das artérias vertebrais e dos nervos cranianos — o rastreio, a estabilização e o re-treino funcional devem ser realizados com grande precisão e cautela.

Rastreio e Exame Clínico

As técnicas de rastreio descritas, como o teste de stress do ligamento alar (Alar Ligament Stress Test) e o teste de Sharp-Purser, devem ser aplicadas apenas quando clinicamente apropriado e com cuidadosa consideração da apresentação clínica do paciente. Em indivíduos com suspeita de instabilidade craniocervical ou atlantoaxial, estes testes podem desencadear sintomas ou agravar condições subjacentes. Os clínicos são aconselhados a utilizar juízo clínico profissional ao decidir realizar estes testes, modificar ou adiar a avaliação, quando necessário, e encaminhar para exames de imagiologia ou avaliação especializada quando houver suspeita de instabilidade. A segurança e o conforto do paciente devem sempre prevalecer sobre a realização de testes confirmatórios.

Teste de Stress do Ligamento Alar

Este teste avalia a integridade dos ligamentos alares, que limitam a rotação excessiva e a inclinação lateral da coluna cervical superior.

Procedimento:

- O paciente encontra-se em decúbito dorsal.
- Estabilizar o processo espinhoso de C2 utilizando uma pinça manual (pinch grip).
- O fisioterapeuta realiza suavemente inclinação lateral e/ou rotação passiva da cabeça.
- **Teste positivo**: movimento excessivo sem mobilização de C2, ou mobilização tardia de C2, podendo indicar laxidez ligamentar ou lesão do ligamento alar.

Teste de Sharp-Purser

Este teste é utilizado para avaliar instabilidade atlantoaxial, especificamente subluxação do atlas (C1) sobre o axis (C2) resultante de insuficiência do ligamento transverso.

Procedimento:

- O paciente encontra-se sentado, com ligeira flexão cervical.
- O terapeuta estabiliza C2 com uma mão e aplica força posterior na testa.
- **Teste positivo**: sensação de “clunk” ou redução da articulação (indicando subluxação prévia) ou alívio significativo dos sintomas durante o deslizamento posterior.
- O teste também pode ser realizado ao longo da amplitude de flexão cervical, permitindo avaliação dinâmica da instabilidade.



Rastreio Neurológico do Quadrante Superior

O rastreio de envolvimento neurológico é essencial antes de qualquer intervenção terapêutica. Deve incluir:

- Teste de miótomos (C1–T1)
- Avaliação de dermátomos e reflexos
- Exame dos nervos cranianos:
  - NC I (olfação)
  - NC II (campos visuais)
  - NC III, IV, VI (movimentos oculares / seguimento ocular)
  - NC V (sensibilidade facial)
  - NC VII (expressão facial)
  - CN IX, X (reflexo nauseoso (gag) e qualidade da voz)
  - CN XI (força do trapézio e do esternocleidomastoideu (ECM)
  - CN XII (movimento da língua)

Pré-requisito: Alinhamento Pélvico e Controlo Postural Global

Antes de iniciar intervenções na coluna cervical superior, os clínicos devem assegurar que subluxações globais — especialmente ao nível da pelve — foram previamente abordadas. A pelve funciona como a base do alinhamento postural, e desalinhamentos nesta região podem propagar-se ao longo da coluna vertebral, alterando a posição da cabeça e aumentando a sobrecarga sobre a musculatura suboccipital e cervical. Mesmo nos casos em que permanece alguma instabilidade estrutural, é fundamental otimizar o alinhamento funcional e a simetria postural.

Re-treino dos Flexores Cervicais Profundos

A fraqueza dos flexores cervicais profundos (DNF) é comum na instabilidade cervical superior (UCI) e contribui para postura anteriorizada da cabeça, sobrecarga excessiva dos segmentos cervicais superiores e sobrerrecrutamento compensatório da musculatura superficial.

Pista: Língua no Palato

Orientar o paciente a colocar a língua contra o palato duro pode ajudar a:

- Facilitar a ativação dos flexores cervicais profundos (longus capitis e longus colli)
- Reduzir o recrutamento excessivo do esternocleidomastoideu (ECM) e dos escalenos
- Reforçar o padrão de flexão crânio-cervical

Treino com Laser

- Um ponteiro laser fixado na cabeça pode fornecer biofeedback extremamente útil:



- Colocar o paciente em decúbito dorsal, com o laser apontado para uma grelha ou alvo numa parede ou no chão.
- Orientar o paciente a realizar flexão crânio-cervical suave (“aceno” da cabeça), mantendo trajetória estável do laser.
- Este exercício melhora o controlo motor, a proprioceção e reforça o controlo da linha média
- Colocar um alvo na parede e pedir ao paciente que rode a cabeça ligeiramente. Após algumas repetições com os olhos abertos, tentar com os olhos fechados, procurando regressar ao centro do alvo; abrir os olhos para verificar e corrigir a posição. Repetir também em flexão e extensão.
- Colocar um alvo na parede para o paciente manter o laser dentro da zona-alvo em posição neutra, enquanto se introduz movimento dos membros.
- Começar com mãos entrelaçadas elevando ambos os braços acima da cabeça.
- Progredir para movimento alternado dos braços.
- Introduzir movimento alternado dos membros inferiores, como marcha no lugar em posição sentada.

Ortótese Cervical — Utilização de Colar Cervical

As ortóteses cervicais podem ser utilizadas temporariamente para fornecer suporte mecânico e reduzir a sobrecarga durante exacerbações dos sintomas ou até que a estabilização neuromuscular melhore. O uso pode ser recomendado em dias de atividade física mais exigente ou em situações com perturbações inesperadas, como por exemplo quando o paciente é passageiro num automóvel. No entanto, é importante educar o paciente para evitar dependência excessiva da ortótese.

Aspen Vista: frequentemente preferido devido ao equilíbrio entre suporte e capacidade de ajuste.

Miami J: pode ser utilizado em situações em que envolvimento da articulação temporomandibular (ATM) limita o conforto com outros tipos de colar cervical.

Orientações de Utilização:

- Não deve substituir o re-treino neuromuscular.
- Deve ser utilizado de forma intermitente, idealmente durante períodos de agravamento dos sintomas, viagens ou tarefas prolongadas em posição vertical.
- Educar o paciente quanto à colocação e remoção do colar, verificação da pele e prevenção de dependência do dispositivo.

Intervenções de Estabilização

Perturbações controladas da cabeça



- Com o paciente em alinhamento neutro, introduzir perturbações suaves e imprevisíveis na cabeça (pequenos toques ou impulsos ligeiros).
- Instruir o paciente a resistir ao movimento e a manter o controlo da linha média.
- **Objetivo**: melhorar a co-contração da musculatura cervical e a estabilidade reativa.

Progressões:

- Realizar o exercício com os olhos fechados
- Realizar o exercício durante atividade leve em posição sentada (por exemplo, alcance com os membros superiores ou movimento dos membros inferiores)
- Progredir para exercícios em posição de pé ou tarefas de equilíbrio dinâmico, conforme tolerado pelo paciente

Síntese

A reabilitação da coluna cervical superior na população com hipermobilidade deve ser conduzida com precisão clínica, educação do paciente e respeito pela interdependência biomecânica do corpo. É essencial rastrear instabilidade e envolvimento neurológico, assegurar alinhamento pélvico e controlo postural, e re-treinar os estabilizadores profundos da coluna cervical com recurso a feedback visual e desafios proprioceptivos progressivos. Em alguns casos, a utilização intermitente de ortótese cervical pode complementar o processo de estabilização. Quando aplicado de forma criteriosa, este enfoque pode reduzir significativamente cefaleias, tonturas e sintomas neurológicos, ao mesmo tempo que capacita os pacientes com estratégias para proteger e apoiar a sua própria estabilidade.

Nota sobre considerações posicionais e autonómicas: Ao trabalhar com indivíduos com hipermobilidade, é importante reconhecer que a seleção de exercícios pode ser limitada não apenas pela instabilidade articular, mas também pela tolerância posicional. Por exemplo, posições em quadrúpede podem ser desejáveis para estabilização do core e dos ombros, mas podem estar contraindicadas devido a subluxação glenoumeral, dor no punho ou sobrecarga cervical. Adicionalmente, intolerância ortostática (por exemplo, POTS ou intolerância geral à posição vertical) pode limitar a capacidade do paciente de realizar exercícios em posição de pé ou mesmo sentado durante períodos prolongados.

Os clínicos são encorajados a consultar a secção de Reabilitação Autonómica para um enquadramento abrangente sobre modificação e progressão de exercícios nesta população, incluindo estratégias de exposição posicional gradual, condicionamento ortostático e progressão de atividade baseada nos sintomas. A integração destas considerações com a reabilitação estrutural contribui para planos terapêuticos mais seguros e eficazes.



Apêndice F | Resultados Reportados pelos Pacientes (PROs)

CoRE Primary Survey (PROs)

Please complete the survey below at your convenience. Thank you!

Today's Date _____

About how you are feeling now...

Health Questionnaire

Under each heading, please tick the ONE box that best describes your health TODAY

MOBILITY	◯ I have no problems in walking about ◯ I have slight problems in walking about ◯ I have moderate problems in walking about ◯ I have severe problems in walking about ◯ I am unable to walk about
USUAL ACTIVITIES (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)	◯ I have no problems doing my usual activities ◯ I have slight problems doing my usual activities ◯ I have moderate problems doing my usual activities ◯ I have severe problems doing my usually activities ◯ I am unable to do my usual activities
ANXIETY/DEPRESSION	◯ I am not anxious or depressed ◯ I am slightly anxious or depressed ◯ I am moderately anxious or depressed ◯ I am severely anxious or depressed ◯ I am extremely anxious or depressed
SELF-CARE	◯ I have no problems washing or dressing myself ◯ I have slight problems washing or dressing myself ◯ I have moderate problems washing or dressing myself ◯ I have severe problems washing or dressing myself ◯ I am unable to wash or dress myself
PAIN/DISCOMFORT	◯ I have no pain or discomfort ◯ I have slight pain or discomfort ◯ I have moderate pain or discomfort ◯ I have severe pain or discomfort ◯ I have extreme pain or discomfort

We would like to know how good or bad your health is TODAY
- 100 means the best health you can imagine
- 0 means the worst health you can imagine

Please mark on the scale how your health is TODAY

0 — 50 — 100

(Place a mark on the scale above)



CoRE Primary Survey (PROs)

Please complete the survey below at your convenience. Thank you!

Today's Date _____

About how you are feeling now...

Health Questionnaire

Under each heading, please tick the ONE box that best describes your health TODAY

MOBILITY

- ◯ I have no problems in walking about
- ◯ I have slight problems in walking about
- ◯ I have moderate problems in walking about
- ◯ I have severe problems in walking about
- ◯ I am unable to walk about

USUAL ACTIVITIES (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- ◯ I have no problems doing my usual activities
- ◯ I have slight problems doing my usual activities
- ◯ I have moderate problems doing my usual activities
- ◯ I have severe problems doing my usually activities
- ◯ I am unable to do my usual activities

ANXIETY/DEPRESSION

- ◯ I am not anxious or depressed
- ◯ I am slightly anxious or depressed
- ◯ I am moderately anxious or depressed
- ◯ I am severely anxious or depressed
- ◯ I am extremely anxious or depressed

SELF-CARE

- ◯ I have no problems washing or dressing myself
- ◯ I have slight problems washing or dressing myself
- ◯ I have moderate problems washing or dressing myself
- ◯ I have severe problems washing or dressing myself
- ◯ I am unable to wash or dress myself

PAIN/DISCOMFORT

- ◯ I have no pain or discomfort
- ◯ I have slight pain or discomfort
- ◯ I have moderate pain or discomfort
- ◯ I have severe pain or discomfort
- ◯ I have extreme pain or discomfort

We would like to know how good or bad your health is TODAY

- 100 means the best health you can imagine
- 0 means the worst health you can imagine

Please mark on the scale how your health is TODAY

0 50 100

(Place a mark on the scale above)



Over the last 2 weeks, how often have you been bothered by the following problems?	Not at all	Several days	More than half the days	Nearly every day
Little interest or pleasure in doing things	○	○	○	○
Feeling down, depressed, or hopeless	○	○	○	○

PHQ-2 Score (0-6) _____

=>3 indicates that major depressive disorder is likely.

Over the last 2 weeks, how often have you been bothered by the following problem?	Not at all	Several days	Over half the days	Nearly every day
Feeling nervous, anxious, or on edge	○	○	○	○
Not being able to stop or control worrying	○	○	○	○
Worrying too much about different things	○	○	○	○
Trouble relaxing	○	○	○	○
Being so restless that it's hard to sit still	○	○	○	○
Becoming easily annoyed or irritable	○	○	○	○
Feeling afraid as if something awful might happen	○	○	○	○

GAD-7 Score (0-21) _____

0-4: minimal anxiety
5-9: mild anxiety
10-14: moderate anxiety
15-21: severe anxiety

If you checked off any problems, how difficult have these made it for you to do your work, take care of things at home, or get along with other people?

○ Not difficult at all
○ Somewhat difficult
○ Very difficult
○ Extremely difficult

Has COVID 19 affected existing pain or resulted in new-onset pain?

○ Yes
○ No

Please indicate your pain level , on the following scale from 0 to 10

0 (No pain) — 5 — 10 (Worst pain imaginable)

(Place a mark on the scale above)

In the area where you have pain, do you also have "pins and needles", tingling or prickling sensations?

○ NO - I don't get these sensations
○ YES - I get these sensations



Does the painful area change colour (perhaps look mottled or more red) when the pain is particularly bad?	◯ NO - The pain does not affect the colour of my skin ◯ YES - I have noticed that the pain does make my skin look different from normal
Does your pain make the affected skin abnormally sensitive to touch? Getting unpleasant sensations or pain when lightly stroking the skin might describe this.	◯ NO - The pain does not make my skin abnormally sensitive to touch. ◯ YES - My skin in that area is particularly sensitive to touch.
Does your pain come on suddenly and in bursts for no apparent reason when you are completely still? Words like "electric shocks", jumping and bursting might describe this.	◯ NO - My pain doesn't really feel like this. ◯ YES - I get these sensations often.
In the area where you have pain, does your skin feel unusually hot like a burning pain?	◯ NO - I don't have burning pain ◯ YES - I get burning pain often
Gently rub the painful area with your index finger and then rub a non-painful area (for example, an area of skin further away or on the opposite side from the painful area). How does this rubbing feel in the painful area?	◯ The painful area feels no different from the non-painful area ◯ I feel discomfort, like pins and needles, tingling, or burning in the painful area that is different from the non-painful area.
Gently press on the painful area with your finger tip and then gently press in the same way onto a non-painful area (the same non-painful area that you chose in the last question). How does this feel in the painful area?	◯ The painful area does not feel different from the non-painful area. ◯ I feel numbness or tenderness in the painful area that is different from the non-painful area.
S-LANSS Score >=12 neuropathic mechanisms are likely to be contributing to patients' pain	_____
During the past 7 days, how would you rate your sleep quality overall? 0 = Terrible 1 to 3 = Poor 4 to 6 = Fair 7 to 9 = Good 10 = Excellent	◯ 0 ◯ 1 ◯ 2 ◯ 3 ◯ 4 ◯ 5 ◯ 6 ◯ 7 ◯ 8 ◯ 9 ◯ 10



How likely are you to doze off or fall asleep in the following situations, in contrast to feeling just tired? This refers to your usual way of life in recent times.

Even if you haven't done some of these things recently try to work out how they would have affected you. Use the following scale to choose the most appropriate number for each situation:

0 = would never doze
1 = slight chance of dozing
2 = moderate chance of dozing
3 = high chance of dozing

	Would never doze	Slight chance of dozing	Moderate chance of dozing	High chance of dozing
Sitting and reading	○	○	○	○
Watching TV	○	○	○	○
Sitting, inactive in a public place (e.g. a theatre or a meeting)	○	○	○	○
As a passenger in a car for an hour without a break	○	○	○	○
Lying down to rest in the afternoon when circumstances permit	○	○	○	○
Sitting and talking to someone	○	○	○	○
Sitting quietly after a lunch without alcohol	○	○	○	○
In a car, while stopped for a few minutes in the traffic	○	○	○	○

ESS Score (0-24) _____

0 to 10 = normal range of sleepiness in healthy adults
11 to 14 = mild sleepiness
15 to 17 = moderate sleepiness
18 to 24 = severe sleepiness.

Please respond to each item by marking one box per row.

	Never	Rarely	Sometimes	Usually	Always
I have trouble doing all of my regular leisure activities with others	○	○	○	○	○



I have trouble doing all of the family activities that I want to do	○	○	○	○	○
I have trouble doing all of my usual work (include work at home)	○	○	○	○	○
I have trouble doing all of the activities with friends that I want to do	○	○	○	○	○
I have to limit the things I do for fun with others	○	○	○	○	○
I have to limit my regular activities with friends	○	○	○	○	○
I have to limit my regular family activities	○	○	○	○	○
I have trouble doing all of the work that is really important to me (include work at home)	○	○	○	○	○

PROMIS Ability to Participate in Social Roles and Activities 8a Raw score _____

Cut-off points:

https://www.healthmeasures.net/score-and-interpret/interpret-scores/promis/promis-score-cut-points

T-scores:

https://staging.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/PROMIS_Ability_to_Participate_in_Social_Roles_and_Activities_Scoring_Manual.pdf

Physical Activity

Currently, how frequently do you complete 150-minutes per week of moderate-intensity physical activity (like a brisk walking, slow biking, general gardening, or ballroom dancing)?

○ Every week
○ Most weeks
○ Some weeks
○ Very few weeks
○ Never
○ I do not know

Currently, how frequently do you complete 150-minutes per week of vigorous-intensity physical activity (like running, swimming laps, playing singles tennis, and fast bicycling)?

○ Every week
○ Most weeks
○ Some weeks
○ Very few weeks
○ Never
○ I do not know



Cognition	
In the past 7 days I had to read something several times to understand it	◯ Never ◯ Rarely (once) ◯ Sometimes (2-3 times) ◯ Often (once a day) ◯ Very Often (several times a day)
In the past 7 days my thinking was slow	◯ Never ◯ Rarely (once) ◯ Sometimes (2-3 times) ◯ Often (once a day) ◯ Very Often (several times a day)
In the past 7 days I had to work really hard to pay attention or I would make a mistake	◯ Never ◯ Rarely (once) ◯ Sometimes (2-3 times) ◯ Often (once a day) ◯ Very Often (several times a day)
In the past 7 days I had trouble concentrating	◯ Never ◯ Rarely (once) ◯ Sometimes (2-3 times) ◯ Often (once a day) ◯ Very Often (several times a day)
How much DIFFICULTY do you currently have for reading and following complex instructions (e.g., directions for a new medication)?	◯ None ◯ A little ◯ Somewhat ◯ A lot ◯ Cannot do
How much DIFFICULTY do you currently have planning for and keeping appointments that are not part of your weekly routine, (e.g., a therapy or doctor appointment, or a social gathering with friends and family)?	◯ None ◯ A little ◯ Somewhat ◯ A lot ◯ Cannot do
How much DIFFICULTY do you currently have managing your time to do most of your daily activities?	◯ None ◯ A little ◯ Somewhat ◯ A lot ◯ Cannot do
How much DIFFICULTY do you currently have learning new tasks or instructions?	◯ None ◯ A little ◯ Somewhat ◯ A lot ◯ Cannot do
Neuro-QOL Cognitive Function 8a Raw Score Scoring: https://www.sralab.org/sites/default/files/2017-06/Neuro-QOL_User_Manual_v2_24Mar2015.pdf Interpretation: https://www.healthmeasures.net/score-and-interpret/interpret-scores/neuro-qol/neuro-qol-score-cut-points	_____



Global Impression of Change	
Since beginning treatment at this clinic how would you describe the change (if any) in ACTIVITY LIMITATION, SYMPTOMS, EMOTIONS and OVERALL QUALITY OF LIFE, related to your overall condition? (select one box)	◯ No change (or condition has gotten worse) ◯ Almost the same, hardly any change at all ◯ A little better, but no noticeable change ◯ Somewhat better, but the change has not made any real difference ◯ Moderately better, and a slight but noticeable change ◯ Better, and a definite improvement that has made a real and worthwhile difference ◯ A great deal better, and a considerable improvement that has made all the difference
In a similar way, please select the number below, that matches your degree of change since beginning care at this clinic:	◯ 0 (Much Better) ◯ 1 ◯ 2 ◯ 3 ◯ 4 ◯ 5 (No Change) ◯ 6 ◯ 7 ◯ 8 ◯ 9 ◯ 10 (Much Worse)

POST-EXERTIONAL MALAISE

For each symptom below, please circle one number for frequency and one number for severity:

FREQUENCY

Throughout the past 6 months, how often have you had this symptom?

	None of the time	A little of the time	About half the time	Most of the time	All of the time
1. Dead, heavy feeling after starting to exercise	◯	◯	◯	◯	◯
2. Next day soreness or fatigue after non-strenuous, everyday activities	◯	◯	◯	◯	◯
3. Mentally tired after the slightest effort	◯	◯	◯	◯	◯
4. Minimum exercise makes you physically tired	◯	◯	◯	◯	◯
5. Physically drained or sick after mild activity	◯	◯	◯	◯	◯



SEVERITY

Throughout the past 6 months, how much has this symptom bothered you?

	Symptom not present	Mild	Moderate	Severe	Very severe
1. Dead, heavy feeling after starting to exercise	○	○	○	○	○
2. Next day soreness or fatigue after non-strenuous, everyday activities	○	○	○	○	○
3. Mentally tired after the slightest effort	○	○	○	○	○
4. Minimum exercise makes you physically tired	○	○	○	○	○
5. Physically drained or sick after mild activity	○	○	○	○	○

For each question below, choose the answer which best describes your PEM symptoms.

6. If you were to become exhausted after actively participating in extracurricular activities, sports, or outings with friends, would you recover within an hour or two after the activity ended?	○ Yes ○ No
7. Do you experience a worsening of your fatigue/energy related illness after engaging in minimal physical effort?	○ Yes ○ No
8. Do you experience a worsening of your fatigue/energy related illness after engaging in mental effort?	○ Yes ○ No
9. If you feel worse after activities, how long does this last?	○ < 1 h ○ 2-3 h ○ 4-10 h ○ 11-13 h ○ 14-23 h ○ ≥ 24 h
10. If you do not exercise, is it because exercise makes your symptoms worse?	○ Yes ○ No

DSQ-PEM Scoring
- Scoring Step 1
Items 1-5: A frequency and severity score of 2, 2 on any items 1-5 is indicative of PEM.
• Scoring Step 2
Items 7, 8: Either item 7 or 8 must have an answer of yes to indicate an ME and/or CFS dx.



COMPASS-31	
In the past week, have you ever felt faint, dizzy, "goofy", or had difficulty thinking soon after standing up from a sitting or lying position?	○ Yes ○ No
When standing up, how frequently do you get these feelings or symptoms?	○ Rarely ○ Occasionally ○ Frequently ○ Almost Always
How would you rate the severity of these feelings or symptoms?	○ Mild ○ Moderate ○ Severe
In the past week, have these feelings or symptoms that you have experienced:	○ Gotten much worse ○ Gotten somewhat worse ○ Stayed about the same ○ Gotten somewhat better ○ Gotten much better ○ Completely gone
	_____
In the past week, have you ever noticed color changes in your skin, such as red, white, or purple?	○ Yes ○ No
What parts of your body are affected by these color changes? (Check all that apply)	☐ Hands ☐ Feet
	_____
Are these changes in your skin color:	○ Getting much worse ○ Getting somewhat worse ○ Staying about the same ○ Getting somewhat better ○ Getting much better ○ Completely gone
	_____
In the past 5 years, what changes, if any, have occurred in your general body sweating?	○ I sweat much more than I used to ○ I sweat somewhat more than I used to ○ I haven't noticed any changes in my sweating ○ I sweat somewhat less than I used to ○ I sweat much less than I used to
	_____
Do your eyes feel excessively dry?	○ Yes ○ No
Does you mouth feel excessively dry?	○ Yes ○ No



For the symptom of dry eyes or dry mouth that you have had for the longest period of time, is this symptom:	◯ I have not had any of these symptoms ◯ Getting much worse ◯ Getting somewhat worse ◯ Staying about the same ◯ Getting somewhat better ◯ Getting much better ◯ Completely gone
	_____
In the past week, have you noticed any changes in how quickly you get full when eating a meal?	◯ I get full a lot more quickly now than I used to ◯ I get full more quickly now than I used to ◯ I haven't noticed any change ◯ I get full less quickly now than I used to ◯ I get full a lot less quickly now than I used to
	_____
In the past week, have you felt excessively full or persistently full (bloated feeling) after a meal?	◯ Never ◯ Sometimes ◯ A lot of the time
In the past week, have you vomited after a meal?	◯ Never ◯ Sometimes ◯ A lot of the time
In the past week, have you had a cramping or colicky abdominal pain?	◯ Never ◯ Sometimes ◯ A lot of the time
In the past week, have you had any bouts of diarrhea?	◯ Yes ◯ No
How frequently does this occur?	◯ Rarely ◯ Occasionally ◯ Frequently ◯ Constantly
How severe are these bouts of diarrhea?	◯ Mild ◯ Moderate ◯ Severe
Are your bouts of diarrhea getting:	◯ Much worse ◯ Somewhat worse ◯ Staying the same ◯ Somewhat better ◯ Much better ◯ Completely gone
	_____
In the past week, have you been constipated?	◯ Yes ◯ No



How frequently are you constipated?	◯ Rarely ◯ Occasionally ◯ Frequently ◯ Constantly
How severe are these episodes of constipation?	◯ Mild ◯ Moderate ◯ Severe
	_____
Is your constipation getting:	◯ Much worse ◯ Somewhat worse ◯ Staying the same ◯ Somewhat better ◯ Much better ◯ Completely gone
	_____
In the past week, have you ever lost control of your bladder function?	◯ Never ◯ Occasionally ◯ Frequently ◯ Constantly
In the past week, have you had difficulty passing urine?	◯ Never ◯ Occasionally ◯ Frequently ◯ Constantly
In the past week, have you had trouble completely emptying your bladder?	◯ Never ◯ Occasionally ◯ Frequently ◯ Constantly
In the past week, without sunglasses or tinted glasses, has bright light bothered your eyes?	◯ Never ◯ Occasionally ◯ Frequently ◯ Constantly
How severe is this sensitivity to bright light?	◯ Mild ◯ Moderate ◯ Severe
In the past week, have you had trouble focusing your eyes?	◯ Never ◯ Occasionally ◯ Frequently ◯ Constantly
How severe is this focusing problem?	◯ Mild ◯ Moderate ◯ Severe



Is the most troublesome symptom with your eyes (i.e. sensitivity to bright light or trouble focusing) getting:	◯ I have not had any of these symptoms ◯ Much worse ◯ Somewhat worse ◯ Staying about the same ◯ Somewhat better ◯ Much better ◯ Completely gone
	_____
COMPASS 31 SCORE https://score.awellhealth.com/calculations/compass_31/documentation	_____

The UCLA 3-Item Loneliness Scale

	Hardly ever	Some of the time	Often
How often do you feel that you lack companionship?	◯	◯	◯
How often do you feel left out?	◯	◯	◯
How often do you feel isolated from others?	◯	◯	◯

UCLA Score	_____

Neurological Symptom Burden

Please use the slider below to rate the intensity with which you may experience the described symptom, 0 being not at all, 5 being severe intensity.

Hyperaccusis (Sensitivity to noise)	0, not at all. — 5, severe. *(Place a mark on the scale above)*
Ringing in the ears	0, not at all — 5, severe. *(Place a mark on the scale above)*
Loss of hearing	0, not at all — 5, severe. *(Place a mark on the scale above)*
Balance disorder	0, not at all — 5, severe. *(Place a mark on the scale above)*
Vertigo (room spinning around)	0, not at all — 5, severe. *(Place a mark on the scale above)*
Dizziness/lightheadedness	0, not at all — 5, severe. *(Place a mark on the scale above)*



Dystonias (Shaking episodes)	0, not at all	5, severe.
	(Place a mark on the scale above)	
Seizures	0, not at all	5, severe.
	(Place a mark on the scale above)	
Tremors	0, not at all	5, severe.
	(Place a mark on the scale above)	
Headache	0, not at all	5, severe.
	(Place a mark on the scale above)	
Neck pain	0, not at all	5, severe.
	(Place a mark on the scale above)	
Loss of consciousness/syncope	0, not at all	5, severe.
	(Place a mark on the scale above)	
Pre-syncope (feeling like you could faint, but don't lose consciousness)	0, not at all	5, severe.
	(Place a mark on the scale above)	
Concentration difficulties	0, not at all	5, severe.
	(Place a mark on the scale above)	
Memory loss	0, not at all	5, severe.
	(Place a mark on the scale above)	
Blurred vision	0, not at all	5, severe.
	(Place a mark on the scale above)	
Double vision	0, not at all	5, severe.
	(Place a mark on the scale above)	
Teichopsia (vision flashes)	0, not at all	5, severe.
	(Place a mark on the scale above)	
Photosensitivity (light sensitivity)	0, not at all	5, severe.
	(Place a mark on the scale above)	
Hyperolfaction (sensitivity to smell)	0, not at all	5, severe.
	(Place a mark on the scale above)	



Facial numbness	0, not at all — 5, severe.	(Place a mark on the scale above)
Paresthesia/tingling/sensory loss	0, not at all — 5, severe.	(Place a mark on the scale above)
Leg weakness	0, not at all — 5, severe.	(Place a mark on the scale above)
Arm weakness	0, not at all — 5, severe.	(Place a mark on the scale above)
Nausea/vomiting	0, not at all — 5, severe.	(Place a mark on the scale above)
Poor coordination	0, not at all — 5, severe.	(Place a mark on the scale above)
Speech difficulty	0, not at all — 5, severe.	(Place a mark on the scale above)
Hoarseness	0, not at all — 5, severe.	(Place a mark on the scale above)
Sensation of choking/ strangulation	0, not at all — 5, severe.	(Place a mark on the scale above)
Difficulty swallowing	0, not at all — 5, severe.	(Place a mark on the scale above)
Head/ neck pain worse over bumps in the car	0, not at all — 5, severe.	(Place a mark on the scale above)

Horowitz Lyme-MSIDS Questionnaire

	None	Mild	Moderate	Severe
Unexplained fevers, sweats, chills, or flushing	○	○	○	○
Unexplained weight change; loss or gain	○	○	○	○
Fatigue, tiredness	○	○	○	○



Unexplained hair loss	○	○	○	○
Swollen glands	○	○	○	○
Sore throat	○	○	○	○
Testicular or pelvic pain	○	○	○	○
Unexplained menstrual irregularity	○	○	○	○
Unexplained breast milk production; breast pain	○	○	○	○
Irritable bladder or bladder dysfunction	○	○	○	○
Sexual dysfunction or loss of libido	○	○	○	○
Upset stomach	○	○	○	○
Change in bowel function (constipation or diarrhea)	○	○	○	○
Chest pain or rib soreness	○	○	○	○
Shortness of breath or cough	○	○	○	○
Heart palpitations, pulse skips, heart block	○	○	○	○
History of a heart murmur or valve prolapse	○	○	○	○
Joint pain or swelling	○	○	○	○
Stiffness of the neck or back	○	○	○	○
Muscle pain or cramps	○	○	○	○
Twitching of the face or other muscles	○	○	○	○
Headaches	○	○	○	○
Neck cracks or neck stiffness	○	○	○	○
Tingling, numbness, burning, or stabbing sensations	○	○	○	○
Facial paralysis (Bell's palsy)	○	○	○	○
Eyes/vision: double, blurry	○	○	○	○
Ears/hearing: buzzing, ringing, ear pain	○	○	○	○
Increased motion sickness, vertigo	○	○	○	○
Light-headedness, poor balance, difficulty walking	○	○	○	○
Tremors	○	○	○	○
Confusion, difficulty thinking	○	○	○	○
Difficulty with concentration or reading	○	○	○	○



Forgetfulness, poor short-term memory	○	○	○	○
Disorientation: getting lost; going to wrong places	○	○	○	○
Difficulty with speech or writing	○	○	○	○
Mood swings, irritability, depression	○	○	○	○
Disturbed sleep: too much, too little, early awakening	○	○	○	○
Exaggerated symptoms or worse hangover from alcohol	○	○	○	○

Forgetfulness, poor short-term memory	○	○	○	○
Disorientation: getting lost; going to wrong places	○	○	○	○
Difficulty with speech or writing	○	○	○	○
Mood swings, irritability, depression	○	○	○	○
Disturbed sleep: too much, too little, early awakening	○	○	○	○
Exaggerated symptoms or worse hangover from alcohol	○	○	○	○



Apêndice G | Análises de Sangue

Lista ideal de análises de sangue CoRE

Blood Test	Workflow	Can Quest Provide? (Y/N)	Test Code(s)	Notes on ICD-10 codes	Notes (other)
HORMONES/NEUROTRANSMITTERS					
Cortisol (morning, serum)	1st tier	Y	4212		Good first tier screen. If low, send to endocrinology for follow-up
Estradiol	1st tier (men only)	Y	4021		Good first tier screen for MEN only. If abnormal, send to endocrinology for follow-up
Progesterone		Y	745		
Serotonin (plasma)	1st tier	Y	818		Seeing this a lot in Long COVID (SNRIs can help) *4 mL whole blood submitted in a Serotonin Kit (provided by Quest Diagnostics) see detailed instructions here: Serotonin, Blood | Test Detail | Quest Diagnostics
Testosterone	1st tier	Y	15983 (total)		Good first tier screen. If low, send to endocrinology for follow-up
Free Testosterone	1st tier	Y	18944 (free)		Good first tier screen. If low, send to endocrinology for follow-up
TSH	1st tier (if not yet tested)				
T3	1st tier (if not yet tested)				
T4	1st tier (if not yet tested)				
Free T4	1st tier (if not yet tested)				
VITAMINS/MINERALS					
Folate	2nd tier	Y	466		Methyl folate can matter but don't know how to test for it
Ferritin	2nd tier	Y	457		
Iron	2nd tier	Y	571 (total)		
Magnesium	2nd tier	Y	622		
Vitamin B12	2nd tier	Y	927		
Vitamin D 25 OH	1st tier	Y	17306		If low give: https://systemicformulas.com/products/dv3/
LATENT VIRAL/BACTERIAL REACTIVATION					
Epstein Barr virus	1st tier	Y	8426; 8474; 8564		Consider Truvada if positive for 8426 Need more information/have a full EBV menu: Quest Diagnostics: Results for EBV
Herpes simplex virus 1	1st tier	Y			Can do serological /antibodies, or look for the pathogen itself (molecular); LDN?; Truvada? Need more information/have a full HSV-1 menu: Quest Diagnostics: Results for HSV 1
Herpes simplex virus 2		Y			Need more information/have a full HSV-2 menu: Quest Diagnostics: Results for HSV 2
Herpes simplex virus 3		Y			Need more information; full menu of HSV-3 (VZV) here: Quest Diagnostics: Results for



Blood Test	Workflow	Can Quest Provide? (Y/N)	Test Code(s)	Notes on ICD-10 codes	Notes (other)
					VZV
Herpes simplex virus 4		Y			Need more information/have a full EBV menu: Quest Diagnostics: Results for EBV
Herpes simplex virus 5	1st tier	Y			Need more info/have a full CMV menu: Quest Diagnostics: Results for CMV
Herpes simplex virus 6	1st tier	Y			Need more info/have a full HHV 6 menu: Quest Diagnostics: Results for HHV 6
Herpes simplex virus 7		Y			Need more info/have a full HHV 7 menu: Quest Diagnostics: Results for HHV 7
HPV	Referral to Gyn	Y			Need more info/full menu for HPV: Quest Diagnostics: Results for HPV
H Pylori (breath test)	Referral to GI for H Pylori and SIBO testing	Y	14839		
Human metapneumovirus (HMPV)		Y	40034		
Respiratory pathogen profile		Y	37444		
TICK-BORNE/VECTOR-BORNE ILLNESS					
Lyme disease (*Borrelia burgdorferi,, B. spielmanii, B. afzelii, B. mayonii, B. afzelii, B. garinii, B. bavariensis*)		maybe	39219	In our experience with payer engagement, reimbursement for speciating *Borrelia* beyond *B. burgdorferi* and *B. mayonnii* is not favorable. This is our best offering related to this request: *Borrelia* Species DNA, Real-Time PCR, with Reflexes, Blood | Test Detail | Quest Diagnostics	
Tick Borne Relapsing Fever (TBRF) (*Borrelia hermsii, B. lonestari, B. turicatae*)				Need more information; In our experience with payer engagement, reimbursement for speciating *Borrelia* beyond *B. burgdorferi*	



Blood Test	Workflow	Can Quest Provide? (Y/N)	Test Code(s)	Notes on ICD-10 codes	Notes (other)
				and *B. mayonnii* is not favorable. This is our best offering related to this request: *Borrelia* Species DNA, Real-Time PCR, with Reflexes, Blood | Test Detail | Quest Diagnostics	
Borrelia Miyamotoi Disease (*Borrelia miyamotoi*)		Y			Need more information; have a full menu of *B. miyamotoi* Quest Diagnostics: Results for *Borrelia miy*
Other *Borrelia* species (*B. andersonii, B. maritima, B. californiensis, B. bissettiae, B. lusitaniea, B. valaisiana, B. yangtzensis, B. turcica*)		maybe	39219	In our experience with payer engagement, reimbursement for speciating *Borrelia* beyond *B. burgdorferi* and *B. mayonnii* is not favorable. This is our best offering related to this request: *Borrelia* Species DNA, Real-Time PCR, with Reflexes, Blood | Test De	
Anaplasmosis		Y			Need more info/we have a full menu of antibody and molecular pathogen tests: Quest Diagnostics: Results for anaplasma
Babesiosis/Babesia (B. microti, B. duncani)		Y			Need more info/we have a full menu of antibody and molecular pathogen tests: Quest Diagnostics: Results for *babesia*
Bartonella infections *(henselae, elizabethae, quintana, vinsonii*)		Y			Need more info/we have a full menu of antibody and molecular pathogen tests: Quest Diagnostics: Results for *bartonella*
Human Monocytic Ehrlichiosis (HME)		Y			Need more info/we have a full menu of antibody and molecular pathogen tests: Quest Diagnostics: Results for *ehrlichia*



Blood Test	Workflow	Can Quest Provide? (Y/N)	Test Code(s)	Notes on ICD-10 codes	Notes (other)
- *Ehrlichia chaffeensis*					
Rickettsiosis (*Rickettsia typhi, Rickettsia rickettsii*)		Y			Need more info/we have a full menu of antibody and molecular pathogen tests: Quest Diagnostics: Results for *rickettsia*
Rocky Mountain spotted fever		Y	6419		
Parvovirus		?			See below
Parvovirus B19	1st tier	Y			Need more information; we have a full menu for Parvovirus B19: Quest Diagnostics: Results for parvovirus
Cytomegalovirus		Y			Need more info/have a full CMV menu: Quest Diagnostics: Results for CMV
Toxoplasma gondii		Y			Need more info/have a full *T. gondii* menu: Quest Diagnostics: Results for *toxoplasma*
Anaplasma *phagocytophilum*		Y			Need more info/have a full *Anaplasma sp.* Menu: Quest Diagnostics: Results for Anaplasma
Tickborne Encephalitis Virus					Need more information on pathogen of interest. A high-level of our offering for viral encephalitis: Quest Diagnostics: Results for encephalitis virus
Chlamydophila pneumoniae		Y			Need more info/we have a broad menu of antibody and molecular tests: Quest Diagnostics: Results for *chlamydo pneumo*
Mycoplasma pneumoniae		Y			Need more info/we have a broad menu of antibody and molecular tests: Quest Diagnostics: Results for *mycoplasma pneumo*
Human granulocytic anaplasmosis (HGA) - Anaplasma *phagocytophilum*		Y			Need more info/we have a broad menu of antibody and molecular tests: Quest Diagnostics: Results for Anaplasma phagocytophilum
Coxsackievirus		Y			Need more info/we have a broad meu of antibody and molecular tests: Quest Diagnostics: Results for coxsackie
West Nile Virus		Y			Need more info/we have a broad meu of antibody and molecular tests: Quest Diagnostics: Results for coxsackie
Powassan Virus		N			
Anti-Streptococcal A		Y	265		Anti-Streptolysin O Antibody (ASO) | Test Detail | Quest Diagnostics
INFLAMMATION					
CCL-5					
CCL-11					
G-CSF					
IL-1b					
IL-2					
IL-6					
IL-8					
IL-10					
IL-13					



Blood Test	Workflow	Can Quest Provide? (Y/N)	Test Code(s)	Notes on ICD-10 codes	Notes (other)
Interferon gamma					
Pro-calcitonin					
SCD-40L					
TGF-b1					
TGF-b2					
TNF-a					
MMP-9					
IMMUNE					
Natural Killer Cell					LDN? Rapamycin?
CMP					
CBC with Diff					
	COAGULATION				
Alpha-2 macroglobulin					
D-Dimer					
Fibrinogen					
L-selectin					
E-selectin					
P-selectin					
VCAM-1					
Veg-F					
Von Willebrand Factor FVIII					



Agradecimentos

O *Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness* (centro especializado em recuperação de doenças crónicas complexas do Mount Sinai, em Nova Iorque), agradece o contributo dos seguintes profissionais, que dedicaram o seu tempo e expertise para fundamentar esta prática.

Da nossa equipa CoRE

- **David Putrino, PhD** – NASH Family Director, *Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*
- **Joseph Herrera, DO** – Diretor Clínico, *Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*
- **Amy Proal, PhD** – Diretora Científica, *Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness; President, PolyBio Research Foundation*
- **Raven Baxter, PhD** – Diretora de Comunicação Científica, *Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*
- **Pati Graczyk** – Diretora Administrativa, *Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*
- **Valerie Rogers, PT, DPT** – Responsável pelo Programa de Doenças do Tecido Conjuntivo, *Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*
- **Jenna Tosto-Mancuso, PT, DPT, NCS** – Co-Diretora, *Abilities Research Center*; Professora Auxiliar, *Department of Rehabilitation and Human Performance, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*
- **Christopher Kellner, MD** – Médico, *Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*
- **Mariam Zakhary, DO** – Médica, *Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*
- **Laura Tabacof, MD** – Médica, *Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*
- **Nasya Moise, NP** – Enfermeira de prática avançada *(Nurse Practitioner), Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*
- **Myranda Oettel, PT, DPT** – Fisioterapeuta, *Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*
- **Nadja Roberson** – Assistente de Clínica, *Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*
- **Shadan Nolasco** – Coordenador de Investigação Clínica, *Cohen Center for*



Recovery from Complex Chronic Illness, Icahn School of Medicine at Mount Sinai

- **Arianna Fiorentino** – Coordenadora de Investigação Clínica, *Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*
- **Mackenzie Doerstling** – Gestora de Ensaios Clínicos / Gestora de Programas de Investigação, *Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*
- **Lily Cooke** – Coordenadora de Investigação Clínica, *Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*
- **Aidan Rogers** – Coordenador de Investigação Clínica, *Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*
- **Chris Santiago** – Coordenador de Investigação Clínica, *Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*
- **Jacklyn McKenna** – Coordenadora de Investigação Clínica, *Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*
- **Denise Javier** – Pessoal administrativo, *Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*
- **Karolina Roszkowski** – Pessoal administrativo, *Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*
- **Klaudia Dziekonska** – Secretária Médica, *Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*

Revisores e especialistas convidados

Estamos profundamente agradecidos às seguintes pessoas pela revisão cuidada, orientação e expertise temática que ajudaram a moldar este manual:

- **Ed Breitschwerdt, DVM, DACVIM** – Professor de Medicina e Doenças Infecciosas, *North Carolina State University College of Veterinary Medicine*
- **Leo Galland, MD** – Médico internista e pioneiro em medicina funcional, *New York, NY*
- **Maya Heinert, MD, MPH** – Diretora Médica de *Health Equity and Community Benefit*, *CenCal Health*
- **Chesley Heymsfield** – Diretora Executiva, *The Chesley Initiative*
- **Akiko Iwasaki, PhD** – *Sterling Professor of Immunobiology, Yale School of Medicine; Investigator, Howard Hughes Medical Institute*
- **Charlotte Mao, MD, MPH** – Membro do *Science Committee* e do *Advisory Board, Bay Area Lyme Foundation*
- **Leslie-Lynn Pawson, MD** – Médica de Medicina Geral e Familiar, médica de Cuidados Paliativos, *Community Attending, Ventura County Family Medicine Residency*



- **Rose Perry, PhD** – Fundadora e Diretora Executiva, *Social Creatures*
- **Resia Pretorius, PhD** – Professora Catedrática de Ciências Fisiológicas, *Stellenbosch University*
- **Sunjya K. Schweig, MD** – Fundador e CEO, *California Center for Functional Medicine*
- **Rob Wüst, PhD** – Professor Auxiliar de Fisiologia, *Vrije Universiteit Amsterdam*

Tradução e revisão voluntária para português por Cláudia Musso, Cristina João Domingues, João Kendall Tinoco, Associação Aliança Millions Missing Portugal



Mount Sinai

Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness