UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

JULIANA BRUNELI SECCHIN ALGEMIRO

**Avaliação clínica e neurofisiológica das possíveis
consequências da intolerância à glicose ou do
diabetes mellitus em pacientes com neuropatia
sensitivo motora hereditária secundária à
duplicação do cromossomo 17p11.2**

RIBEIRÃO PRETO

2015

JULIANA BRUNELI SECCHIN ALGEMIRO

**Avaliação clínica e neurofisiológica das possíveis
consequências da intolerância à glicose ou do
diabetes mellitus em pacientes com neuropatia
sensitivo motora hereditária secundária à
duplicação do cromossomo 17p11.2**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto da Universidade de São
Paulo para obtenção do Título de Doutor em
Ciências.

Área de Concentração: **Neurologia.**

Orientador: Prof. Dr. Wilson Marques Júnior

RIBEIRÃO PRETO

2015

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Algemirol, Juliana Bruneli Secchin

Avaliação clínica e neurofisiológica das possíveis consequências da intolerância à glicose ou do diabetes mellitus em pacientes com neuropatia sensitivo motora hereditária secundária à duplicação do cromossomo 17P11.2 / Juliana Bruneli Secchin Algemirol. / Orientador: Wilson Marques Júnior. Ribeirão Preto, 2015.

132p.: 22il.; 30 cm

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de Concentração: Neurologia.

1. Charcot-Marie Tooth tipo 1 A; 2. Diabetes mellitus; 3. Intolerância à glicose.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aluno: Juliana Bruneli Secchin Algemiro

Título: Avaliação clínica e neurofisiológica das possíveis consequências da intolerância à glicose ou do diabetes mellitus em pacientes com neuropatia sensitivo motora hereditária secundária à duplicação do cromossomo 17P11.2.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: **Neurologia.**

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Dedicatória

*Dedico esta tese ao meu filho Guilherme e
meu marido Waldemar.*

Agradecimentos

Faço meus sinceros agradecimentos para aqueles que colaboraram de alguma maneira para que este estudo acontecesse.

Ao Professor Dr Wilson Marques Júnior, exemplo de professor, neurologista e ser humano, que consegue como ninguém ser brilhante nos diagnósticos e ao mesmo tempo oferecer aos pacientes respeito e conforto. Meu eterno agradecimento pelo apoio nos momentos difíceis, por todos os ensinamentos e pelo exemplo de ética, sabedoria e dedicação, e por ter despertado em mim a vontade de me dedicar às doenças neuromusculares e à eletroneuromiografia. E por fim, obrigada por me inspirar a fazer sempre o meu melhor para cada paciente, como o senhor faz.

À Dra Vanessa Daccach Marques, pelo apoio constante, pela amizade e pelos preciosos ensinamentos.

À Dra Patrícia Toscano Onofre, pelas eletroneuromiografias realizadas fora de horário, pela amizade e por tudo que me ensinou.

À Dra Patrícia Gomes Bastos, pelo carinho e treinamento em eletroneuromiografia,

Ao Dr Charles Marques Lourenço, pela ajuda para viabilizar as avaliações dos pacientes no ambulatório de doenças neurogenéticas e por dividir as angústias que surgiram no caminho.

Ao Professor Amílton Antunes Barreira e à Professora Cláudia Ferreira da Rosa Sobreira, pelo exemplo de competência e todos os ensinamentos.

Aos demais orientadores da residência de neurologia, pelas importantes contribuições que possibilitaram e estimularam o trabalho diário nesta especialidade laboriosa e apaixonante.

À amiga Rita de Cássia Carvalho Leal, pela inestimável ajuda em todas as etapas desta tese.

Aos amigos André Cleriston José dos Santos, que contribuiu para a viabilização desta pesquisa e Pedro José Thomazeli, por ajudar a aperfeiçoar a metodologia do trabalho.

Às funcionárias do setor de neurofisiologia clínica Fabiana, Juliana, Ruth, Natalina e Regiane, por contribuírem na abordagem dos pacientes.

À Silvana, secretária da pós-graduação, pelo auxílio em todas as etapas.

Aos colegas da residência, pelos momentos inesquecíveis.

Aos pacientes com doenças neurogenéticas, verdadeiros exemplos de força, fé e criatividade para driblar suas limitações e seus sofrimentos, e que merecem toda dedicação e todo esforço em novas pesquisas.

Ao meu filho Guilherme, por entender, mesmo sem querer, minha ausência para que este trabalho chegasse ao final, e por ser um menino muito especial.

Aos meus pais Antônio Adalto Secchin e Lúcia Helena Bruneli Secchin, pelo apoio incondicional, pelo exemplo de honestidade e bondade, e por abrirem mão de muitos de seus sonhos para que os meus se tornassem possíveis.

À minha irmã Geovana, pelo apoio, pela amizade e pelas orações, e ao seu esposo André, pela ajuda sempre que necessário.

À minha nova família: Waldir, Maria Helena, Vanessa, Virgílio, Leandro e Marina, pelos bons momentos e pela acolhida.

E finalmente, ao meu marido Waldemar, com quem divido os sonhos, as alegrias e decepções, com quem divido a paixão pela neurologia, as angústias dos casos difíceis e a vontade de transformar o mundo ao nosso redor. Muito obrigada por todo apoio, por não hesitar um instante em me ajudar no que fosse necessário, no trabalho, em casa, ou na pesquisa. A você, dedico meu amor e minha admiração.

Resumo

ALGEMIRO, J.B.S. A Avaliação clínica e neurofisiológica das possíveis consequências da intolerância à glicose ou do diabetes mellitus em pacientes com neuropatia sensitivo motora hereditária secundária à duplicação do cromossomo 17P11.2. 2015. 132f. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP. Ribeirão Preto-SP, 2015.

A doença de Charcot Marie Tooth ou neuropatia hereditária sensitivo motora do tipo 1 A (CMT1A) é causada, geralmente, pela duplicação do cromossomo 17p11.2, e é a neuropatia hereditária mais comumente encontrada. O diabetes mellitus (DM) é o agente responsável pela maioria das neuropatias nos países ocidentais, e frequentemente está associado a um quadro predominantemente sensitivo. Acredita-se, que a presença concomitante de DM possa exacerbar a neuropatia de pacientes com CMT1A, porém este fato não é totalmente conhecido, e atualmente, a busca por fatores que possam modificar a gravidade dessa doença tem despertado grande interesse científico diante da ausência de um tratamento específico. Este estudo objetivou caracterizar as possíveis alterações fenotípicas associadas à presença concomitante de DM ou intolerância à glicose nesses pacientes, tanto do ponto de vista clínico quanto neurofisiológico, além de avaliar a associação intrafamiliar de CMT1A e DM. Para isso, foram avaliados 19 pacientes com diagnóstico de CMT1A e DM, sete pacientes com CMT1A e intolerância à glicose, e 27 indivíduos com CMT1A sem comorbidades, todos acompanhados no Ambulatório de Doenças Neurogenéticas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Os pacientes incluídos no estudo foram avaliados a partir de entrevista clínica, exame neurológico e aplicação das escalas: Analógica Visual, McGill, CMTNS score, SF-36 e COMPASS 31, para as análises: quantitativa de dor, qualitativa de dor, gravidade da neuropatia, qualidade de vida e sintomas disautonômicos. Os indivíduos do estudo foram submetidos também a exame neurofisiológico. A partir da comparação dos resultados obtidos, entre os grupos, observou-se que a associação com DM resultou em uma neuropatia mais grave, tanto do ponto de vista motor quanto sensitivo em pacientes com CMT1A, além de maior comprometimento autonômico, doloroso e pior qualidade de vida. Os indivíduos com CMT1A e DM apresentaram também força muscular mais comprometida, tanto em músculos distais quanto proximais e estudos neurofisiológicos assimétricos com dispersão temporal. Os pacientes diabéticos em uso de insulina tenderam a apresentar neuropatia mais grave. A associação de CMT1A e intolerância à glicose também se mostrou problemática neste estudo, resultando em pior neuropatia, tanto do ponto de vista motor quanto sensitivo, maior comprometimento autonômico e impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. A coexistência de pacientes com CMT1A e alteração no metabolismo à glicose foi significativamente mais comum em uma mesma família. Estes achados são de grande relevância clínica, já que tanto o DM quanto a intolerância à glicose são alterações metabólicas de manejo clínico conhecido, e os dados apresentados podem impactar na abordagem clínica dos indivíduos nos quais as doenças coexistam.

Palavras-chave: Charcot-Marie Tooth tipo 1 A, Diabetes mellitus, Intolerância à glicose.

Abstract

ALGEMIRO, J.B.S. Clinical and neurophysiologic evaluation of possible consequences of diabetes mellitus or glucose tolerance impairment in patients with hereditary motor and sensory neuropathy secondary to chromosome 17p11.2 duplication. 2015. 132f. Thesis (Doctoral). Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo. Ribeirão Preto-SP, 2015.

Charcot Marie Tooth disease or hereditary motor and sensory neuropathy type 1 A (CMT 1A) is caused by duplication of the chromosome 17p11.2, and is the most common hereditary neuropathy. Diabetes mellitus (DM) is the most frequent cause of peripheral neuropathy in the occidental world, resulting most of the times in a sensory polyneuropathy. There are evidences that the association of CMT 1A and DM can exacerbate the hereditary neuropathy, but this topic has not been fully clarified, although it is of utmost importance, as in the absence of a specific treatment for CMT 1A, controlling the environmental factors that could modify CMT 1A severity is an alternative route to modify the history of this disease. In this study we aimed the characterization of the phenotypic manifestations the patients in whom CMT1A coexisted with DM or impaired glucose tolerance (IGT). Were found 19 patients with CMT 1A and DM, 7 patients with CMT 1A and IGT and 27 with CMT 1A without comorbidities. These patients were followed at the Neurogenetic Clinic of the Medical School of the University of São Paulo at Ribeirão Preto and were submitted to clinical interview, neurologic examination and to the following scales: Analogic Visual Scale, Mc Gill, CMTNS score, SF 36 and COMPASS 31, for the analysis of pain quantitative, pain qualitative, neuropathy impairment, quality of life and disautonomic symptoms. They were additionally submitted to electrophysiological examination. Comparing the groups, were observed a more severe, motor and sensory neuropathy in those patients with CMT 1A and DM. Moreover, this group also had higher autonomic impairment and worse quality of life. On nerve conduction studies, patients with CMT 1A and DM had a more severe, distal compromise and temporal dispersion resulting in an asymmetric pattern. Those in use of insulin therapy had a trend to develop a more severe neuropathy. Patients with IGT also had a worse sensory motor neuropathy, autonomic impairment, and lower quality of life. Coexistence of CMT 1A and glucose metabolism disorders was significantly higher between first-degree relatives. These findings highly suggest that controlling glucose levels may result in a less severe neuropathy in those patients where CMT1A coexist with an abnormal glucose metabolism.

Keywords: Charcot-Marie Tooth tipo 1 A, Diabetes mellitus, Glucose impaired tolerance.

Lista de Figuras

Figura 1:	Distribuição dos pacientes segundo o diagnóstico	48
Figura 2:	Escala CMTNS nos grupos CMT <i>contr</i> e CMT <i>glic</i>	50
Figura 3:	Comparação da força muscular distal entre os grupos CMT <i>contr</i> e CMT <i>glic</i> . Distal: força muscular distal nos membros inferiores (MMII) e membros superiores (MMSS). Obs: Os asteriscos e círculos indicam pontos discrepantes, sendo os asteriscos mais discrepantes que os círculos. O número ao lado desses símbolos representa o número de identificação no banco de dados do paciente.....	51
Figura 3A:	Comparação da força muscular proximal entre os grupos CMT <i>contr</i> e CMT <i>glic</i> . Proximal: força muscular proximal nos membros inferiores (MMII) e membros superiores (MMSS). Obs: Os asteriscos e círculos indicam pontos discrepantes, sendo os asteriscos mais discrepantes que os círculos. O número ao lado desses símbolos representa o número de identificação no banco de dados do paciente.....	52
Figura 4:	Comparação da sensibilidade vibratória entre os grupos CMT <i>contr</i> e CMT <i>glic</i>	54
Figura 5:	Comparação da força muscular distal entre CMT <i>contr</i> e CMT <i>diab</i> . Distal: força muscular distal nos membros inferiores (MMII) e membros superiores (MMSS). Obs: Os asteriscos e círculos indicam pontos discrepantes, sendo os asteriscos mais discrepantes que os círculos. O número ao lado desses símbolos representa o número de identificação no banco de dados do paciente	58
Figura 5A:	Comparação da força muscular proximal entre CMT <i>contr</i> e CMT <i>diab</i> . Proximal: força muscular proximal nos membros inferiores (MMII) e membros superiores (MMSS). Obs: Os asteriscos e círculos indicam pontos discrepantes, sendo os asteriscos mais discrepantes que os círculos. O número ao lado desses símbolos representa o número de identificação no banco de dados do paciente	59
Figura 6:	Comparação da sensibilidade vibratória entre os grupos CMT <i>contr</i> e CMT <i>diab</i>	60
Figura 7:	Comparação da sensibilidade tátil entre os grupos CMT <i>contr</i> e CMT <i>diab</i>	61
Figura 8:	Comparação da sensibilidade dolorosa entre os grupos CMT <i>contr</i> e CMT <i>diab</i>	61

Figura 9:	Padrão de estudo neurofisiológico em pacientes dos grupos CMT _{contr} e CMT _{glic}	63
Figura 10:	Quantidade de locais com dor em pacientes CMT _{contr} e CMT _{glic}	68
Figura 11:	Distribuição da dor em indivíduos dos grupos CMT _{contr} e CMT _{glic}	68
Figura 12:	Quantidade de locais com dor em pacientes CMT _{contr} e CMT _{diab}	71
Figura 13:	Distribuição da dor em indivíduos dos grupos CMT _{contr} e CMT _{diab}	72
Figura 14:	Necessidade de uso de órtese nos grupos CMT _{contr} e CMT _{glic}	74
Figura 15:	Necessidade de uso de apoio/suporte para caminhar nos grupos CMT _{contr} e CMT _{glic}	75
Figura 16:	Dificuldade com zíper ou garrafas nos grupos CMT _{contr} e CMT _{glic}	75
Figura 17:	Dificuldade para caminhar em pacientes dos grupos CMT _{contr} e CMT _{diab}	78
Figura 18:	Necessidade de uso de órtese nos grupos CMT _{contr} e CMT _{diab}	78
Figura 19:	Necessidade de uso de apoio/suporte para caminhar nos grupos CMT _{contr} e CMT _{diab}	79
Figura 20:	Dificuldade com zíper ou garrafas nos grupos CMT _{contr} e CMT _{diab}	79
Figura 21:	Porcentagem de pacientes com parentes de primeiro grau diagnosticados com diabetes mellitus nos grupos CMT _{contr} e CMT _{glic}	82
Figura 22:	Coexistência de CMT1A e intolerância à glicose e CMT1A e diabetes mellitus em diferentes membros de uma mesma família.....	100

Lista de Tabelas

Tabela 1:	Classificação das neuropatias hereditárias sensitivo motoras	26
Tabela 2:	Comparação do CMT NS entre os grupos CMT ^{contr} e CMT ^{glic}	50
Tabela 3:	Comparação de diferentes modalidades sensitivas entre CMT ^{contr} e CMT ^{glic}	53
Tabela 4:	Comparação de CMTNS e suas subdivisões motora e sensitiva entre os grupos CMT ^{contr} e CMT ^{intol}	55
Tabela 5:	Análise da força muscular entre os grupos CMT ^{contr} e CMT ^{intol}	55
Tabela 6:	Comparação de diferentes modalidades sensitivas entre os grupos CMT ^{contr} e CMT ^{intol}	56
Tabela 7:	Comparação de CMTNS e suas subdivisões motora e sensitiva entre os grupos CMT ^{contr} e CMT ^{diab}	57
Tabela 8:	Comparação de diferentes modalidades sensitivas entre os grupos CMT ^{contr} e CMT ^{diab}	60
Tabela 9:	Comparação de achados neurofisiológicos entre os grupos CMT ^{contr} e CMT ^{glic}	62
Tabela 10:	Comparação de diferentes achados neurofisiológicos entre os grupos CMT ^{contr} e CMT ^{glic}	64
Tabela 11:	Comparação de diferentes achados neurofisiológicos entre os grupos CMT ^{contr} e CMT ^{intol}	65
Tabela 12:	Comparação de diferentes achados neurofisiológicos entre os grupos CMT ^{contr} e CMT ^{diab}	66
Tabela 13:	Comparação de diferentes achados neurofisiológicos entre os grupos CMT ^{contr} e CMT ^{diab}	67
Tabela 14:	Comparação dos valores obtidos das Escalas Visual Analógica e McGill entre os grupos CMT ^{contr} e CMT ^{glic}	69
Tabela 15:	Dor em pacientes com CMT ^{contr} versus CMT ^{intol}	70
Tabela 16:	Comparação dos valores obtidos das Escalas Visual Analógica e McGill entre os grupos CMT ^{contr} e CMT ^{intol}	70

Tabela 17:	Comparação dos valores obtidos das Escalas Visual Analógica e McGill entre os grupos CMT _{contr} e CMT _{diab}	72
Tabela 18:	Pontuação na escala de qualidade de vida SF-36 em indivíduos dos grupos CMT _{contr} e CMT _{glic}	73
Tabela 19:	Pontuação na escala de qualidade de vida SF-36 em indivíduos dos grupos CMT _{contr} e CMT _{intol}	76
Tabela 20:	Pontuação na escala de qualidade de vida SF-36 em indivíduos dos grupos CMT _{contr} e CMT _{diab}	77
Tabela 21:	Pontuação na escala COMPASS 31 em indivíduos dos grupos CMT _{contr} e CMT _{glic}	80
Tabela 22:	Pontuação na escala COMPASS 31 em indivíduos dos grupos CMT _{contr} e CMT _{intol}	81
Tabela 23:	Pontuação na escala COMPASS 31 em indivíduos dos grupos CMT _{contr} e CMT _{diab}	82
Tabela 24:	CMTNS TOTAL nos grupos CMT _{diabHO} e CMT _{diabINSULINA}	83

Lista de Abreviaturas

ADA-	Associação Americana de Diabetes
CDC-	<i>Centers For Disease Control And Prevention</i>
CMAPUL-	Amplitude do potencial de ação muscular composto do nervo ulnar
CMT-	Doença de Charcot Marie Tooth
CMT^{contr-}	Indivíduos controles
CMT1A-dupl-	Duplicação 17p11.2-p12
CMT^{glic-}	Distúrbio do metabolismo da glicose
CMT^{intol-}	Intolerância à glicose
CMTNS-	<i>Charcot Marie Tooth neuropathy score</i>
COMPASS 31-	<i>Composite Autonomic Sympton Score</i>
DISTAL MMII-	Força distal dos membros inferiores
DISTAL MMSS-	Força distal dos membros superiores
DM-	Diabetes mellitus
DP-	Desvio padrão
ENMG-	Eletroneuromiografia
EVA-	Escala visual analógica
FMRP-USP-	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HCFMRP-USP-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
IDF-	<i>International Diabetes Federation</i>
MRC-	<i>Medical Research Council</i>
MVCUL-	Velocidade de condução motora do nervo ulnar no segmento distal
NDOM-	membro não dominante

NHSM-	Neuropatia hereditária sensitivo motora
PAMC-	Potencial de ação muscular composto
PAS-	Potencial de ação sensitivo
PID-	Polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica
PMP22-	Mielina periférica de 22kDa
PROX MMSS-	Força muscular proximal dos membros superiores
PROX MSS-	Força proximal dos membros inferiores
Q-	Quartis
SBEM-	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SCVR-	Velocidade de condução sensitiva do nervo radial
SNAPR-	Amplitude do potencial de ação sensitivo no nervo radial
TCLE-	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
WHO-	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	22
1.1. Definição e histórico	23
1.2. Classificação	24
1.3. Epidemiologia da CMT1A.....	28
1.4. Neuropatia associada às alterações no metabolismo da glicose (Diabetes Mellitus e Intolerância à glicose)	28
1.5. Doença de Charcot Marie Tooth e diabetes mellitus	30
 2. OBJETIVOS.....	 32
2.1 Objetivos principais.....	33
2.2 Objetivos secundários.....	33
 3. PACIENTES E MÉTODOS	 34
3.1. Pacientes.....	35
3.1.1. Casos.....	35
3.1.2. Controles	35
3.1.3. Critérios de exclusão.....	36
3.2. Métodos.....	36
3.2.1. Entrevista clínica	37
3.2.1.1. Entrevista clínica nos pacientes com CMT _{diab} e CMT _{intol}	37
3.2.2. Exame neurológico	38
3.2.3. Avaliação da dor	40
3.2.3.1. Escala visual analógica (EVA)	40
3.2.3.2. Questionário de dor de McGill.....	41
3.2.4. Avaliação de qualidade de vida.....	42
3.2.5. Avaliação do grau de comprometimento sensitivo e motor.....	43
3.2.6. Avaliação de sintomas disautônômicos.....	44
3.2.7. Avaliação neurofisiológica.....	44
3.2.8. Análise estatística	45
 4. RESULTADOS	 47
4.1. Descrição da população	48
4.2. Análise da gravidade da neuropatia em pacientes CMT _{glic} em relação ao grupo CMT _{contr}	49
4.2.1. Análise do comprometimento motor.....	51
4.2.2. Análise do comprometimento sensitivo	52
4.3. Avaliação da gravidade da neuropatia a partir das comparações: grupo CMT _{contr} versus CMT _{intol} e grupo CMT _{contr} versus CMT _{diab}	54
4.3.1. Grupos CMT _{contr} versus CMT _{intol}	55
4.3.2. Grupos CMT _{contr} versus CMT _{diab}	56
4.4. Comparação dos achados neurofisiológicos entre os pacientes dos grupos CMT _{contr} e CMT _{glic}	62
4.5. Avaliação dos achados neurofisiológicos a partir das comparações: grupo CMT _{contr} versus CMT _{intol} e grupo CMT _{contr} versus CMT _{diab}	64
4.5.1. Grupo CMT _{contr} versus CMT _{intol}	64

4.5.2. Grupo CMT <i>contr</i> versus CMT <i>diab</i>	65
4.6. Avaliação da dor nos pacientes do grupo CMT <i>glic</i> em relação ao grupo CMT <i>contr</i>	67
4.7. Avaliação da dor nos pacientes dos grupos CMT <i>intol</i> e CMT <i>diab</i> em relação ao grupo CMT <i>contr</i>	69
4.7.1. CMT <i>intol</i> versus CMT <i>contr</i>	69
4.7.2. CMT <i>diab</i> versus CMT <i>contr</i>	71
4.8. Qualidade de vida em pacientes dos grupos CMT <i>contr</i> e CMT <i>glic</i>	73
4.9. Qualidade de vida em pacientes dos grupos CMT <i>intol</i> e CMT <i>diab</i> em relação ao grupo CMT <i>contr</i>	76
4.9.1. CMT <i>intol</i> versus CMT <i>contr</i>	76
4.9.2. CMT <i>diab</i> versus CMT <i>contr</i>	77
4.10. Avaliação de sintomas disautonômicos em pacientes dos grupos CMT <i>contr</i> e CMT <i>glic</i>	80
4.11. Avaliação de sintomas disautonômicos em pacientes dos grupos CMT <i>intol</i> e CMT <i>diab</i> , em relação ao grupo CMT <i>contr</i>	80
4.11.1. CMT <i>contr</i> versus CMT <i>intol</i>	81
4.11.2. CMT <i>contr</i> versus CMT <i>diab</i>	81
4.12. Comparação entre os grupos quanto à porcentagem de indivíduos com parentes de primeiro grau diagnosticados com diabetes mellitus	82
4.13. Comparação, quanto à gravidade da neuropatia, entre os pacientes do grupo CMT <i>diab</i> em uso de hipoglicemiante oral e insulina	83
5. DISCUSSÃO.....	84
5.1. População	85
5.1.1. Gravidade da neuropatia	86
5.1.2. Achados Neurofisiológicos.....	92
5.1.3. Avaliação da dor	95
5.1.4. Avaliação da qualidade de vida	97
5.1.5. Avaliação dos sintomas disautonômicos.....	99
5.1.6. Associação intrafamiliar de CMT e diabetes mellitus	99
5.1.7. Avaliação quanto à gravidade da neuropatia, entre os pacientes do grupo CMT <i>diab</i> em uso de hipoglicemiante oral e insulina	101
6. CONCLUSÕES.....	102
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	104
8. ANEXOS	115

ANEXO DE PUBLICAÇÃO

1- *Introdução*

1.1 Definição e histórico

A Doença de Charcot Marie Tooth (CMT) ou neuropatia hereditária sensitivo motora (NHSM), a mais comum, com prevalência estimada de 40 em 100.000 pessoas (Skre, 1974; Martyn; Hughes, 1997). Essa desordem compreende um grupo heterogêneo e complexo de neuropatias geneticamente determinadas e está entre as doenças neurológicas hereditárias mais frequentes.

As primeiras descrições de indivíduos com atrofia muscular peroneira datam da segunda metade do século XIX, como nos relatos de Eichhorst e Friedreich em 1873 (apud Hoogendijk; De Visser, 1991), porém, a descrição inicial do grupo de doenças que hoje é conhecido como CMT, é atribuída a Jean Martin Charcot e Pierre Marie, na França (Charcot; Marie, 1886) e Howard Henry Tooth na Inglaterra (Tooth, 1886), sendo que Hoffman, alguns anos mais tarde, confirmou tratar-se de uma desordem que comprometia o sistema nervoso periférico (Hoffman, 1889). Esses investigadores reconheceram que a doença apresentava distribuição familiar, acometendo várias pessoas de uma mesma geração e de gerações sucessivas, e iniciava-se frequentemente na infância. Além disso, observaram que o quadro clínico era essencialmente caracterizado por atrofia muscular progressiva, de predomínio distal, acometendo inicialmente e mais intensamente os membros inferiores, que adquiriam o aspecto de uma “garrafa de champanhe invertida” ou de “perna de cegonha”.

Após esses relatos iniciais, muitas variantes clínicas foram reconhecidas e particularizadas, tais como os casos descritos por Dejerine e Sottas (1893), que se caracterizavam por apresentar uma doença grave, de início na infância e de provável herança autossômica recessiva, e os pacientes avaliados por Roussy e Levy (1926), que apresentavam tremor, ataxia e acentuada diminuição sensitiva distal.

Foi no final da década de 1950, que Gilliatt e Thomas (1957) notaram que alguns pacientes com CMT apresentavam redução das velocidades de

condução no estudo neurofisiológico, e mais tarde, vários pesquisadores identificaram que os pacientes com CMT podiam ser divididos em dois grandes grupos: aqueles com velocidade de condução reduzida (forma desmielinizante) e aqueles com velocidade de condução normal (forma axonal), CMT1 e CMT2, respectivamente (Dyck et al., 1968; Dyck; Lambert, 1968; Behse; Buchthal, 1977; Buchthal; Behse, 1977; Brust et al., 1978).

Harding e Thomas (1980a), a partir de uma avaliação de mais de 200 pacientes, observaram que a maioria dos com CMT apresentavam herança autossômica dominante (Harding; Thomas, 1980b) e confirmaram a descrição clínica realizada por Charcot, Marie e Tooth.

Lewis e Sumner (1982) mostraram que os pacientes com CMT1 exibiam, no estudo neurofisiológico, redução uniforme da velocidade de condução, em oposição aos pacientes com a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica.

Os estudos de ligação genética permitiram um novo e significativo avanço na compreensão da CMT, possibilitando a identificação de vários *locus* e genes, confirmando a heterogeneidade clínica, patológica, neurofisiológica e genética da CMT (Harding, 1995). No entanto, ao contrário do que se esperava no início da era da genética molecular, ainda há muito a ser desvendado. Já foram identificados 84 genes, estimando-se que o número total será maior que 100 (Inherited Peripheral Neuropathies Mutation Database - IPNMD, 2011). Por outro lado, a descoberta desses genes permite o entendimento cada vez mais profundo da estrutura molecular e da função das proteínas do sistema nervoso periférico, como também das neuropatias hereditárias e das adquiridas (Azzedine et al, 2012; Pareyson et al., 2014).

1.2 Classificação

A primeira tentativa de classificação das NHSMs foi atribuída a Dawidenkow (1927) e foi realizada com base em aspectos clínicos e genéticos

(Hoogendijk; De Visser, 1991). Dyck e Lambert (1968) elaboraram uma classificação baseada no conhecimento anatômico e fisiológico da época, que muito contribuiu para a avaliação dos pacientes e permanece até os dias atuais como base para a classificação dessas neuropatias (Shy et al., 2005a).

Com a descoberta dos genes associados a várias das NHSMs, tornou-se necessário reformular a classificação, e a percepção de que muitos genes podem produzir o mesmo fenótipo (heterogeneidade genotípica) e que diferentes fenótipos podem resultar de mutações em um mesmo gene (heterogeneidade fenotípica) (Bird; Tapscott, 2000) tem dificultado sobremaneira a criação de uma classificação satisfatória, e por fim, talvez não seja mesmo possível classificar “perfeitamente” essas neuropatias, diante do grande número de diferentes genes envolvidos e variabilidade fenotípica (Shy et al., 2005a).

A Tabela 1, adaptada de Pareyson et al. (2014), mostra uma classificação atual das NHSMs, tendo como base os seguintes aspectos: acometimento primário da mielina ou do axônio, a partir de dados da neuropatologia e de exames neurofisiológicos, e padrão de herança autossômico dominante ou recessivo. Embora não haja consenso, esta é a classificação mais aceita e utilizada, no momento.

Tabela 1: Classificação das neuropatias hereditárias sensitivo motoras.

FORMA	HERANÇA	TIPO	GENE/LOCUS
Desmielinizante	Dominante	CMT1A	17p11.2-12 duplicação (PMP22)
		CMT1B	MPZ
		CMT1C	SIMPLE/LITAF
		CMT1D	EGR2
		CMT1E	PMP22 mutações de ponto
		CMT1F	NEFL
		Outras CMT1	FBLN5
	Ligada ao X		17p11.2-12 deleção (PMP22)
		CMTX1	GJB1
		CMT4A	GDAP1
		CMT4B1	MTMR2
		CMT4B2	MTMR13/SFB2
		CMT4B3	MTMR5/SFB1
		CMT4C	SH3TC2
		CMT4D	NDRG1
		CMT4E	EGR2
		CMT4F	PRX
		CMT4G	HK1
		CMT4H	FGD4/Frabin
		CMT4J	FIG4
		DI-CMTA	10q24.1-q25.1
Intermediária	Dominante	DI-CMTB	DNM2
		DI-CMTC	YARS
		DI-CMTD	MPZ
		DI-CMTE	INF2
		DI-CMTF	GNB4
		-	ARHGEF10
	Ligada ao X	CMTX1	GJB1
	Recessiva	RI-CMTA	GDAP1
		RI-CMTB	KARS
		RI-CMT	PLEKHG5
Axonal	Dominante	CMT2A1	KIF1B
		CMT2A	MFN2
		CMT2B	RAB7A
		CMT2C	TRPV4
		CMT2D	GARS
		CMT2E	NEFL
		CMT2F	HSPB1
		CMT2G	12q12-q13.3
		CMT2I	
		CMT2J	MPZ
		CMT2K	GDAP1
		CMT2L	HSPB8
		CMT2M	DNM2
		CMT2N	AARS
		CMT2O	DYNC1H1
		CMT2P	LRSAM1
		CMT2Q	DHTKD1
			BSCL2
			HARS
	Outros CMT2		KIF5A
			MARS
Matrilinear		HSMN-P	TFG
		Outros CMT2	MTATP6

continua

conclusão

Ligada ao X	CMTX1	<i>GJB1</i>
	CMTX2	<i>Xp22.2</i>
	CMTX3	<i>Xq26</i>
	CMTX4	<i>AIFM1</i>
	CMTX5	<i>PRPS1</i>
	CMTX6	<i>PDK3</i>
Recessiva	AR-CMT2A	<i>MFN2</i>
	CMT2B1	<i>LMNA</i>
	CMT2B2	<i>MED25</i>
	AR-CMT2K	<i>GDAP1</i>
		<i>HINT1</i>
		<i>IGHMBP2</i>
	Outros AR-CMT2	<i>LRSAM1</i>
		<i>NEFL</i>
		<i>TRIM2</i>

O tipo mais frequente de CMT é o CMT1, que reúne as formas desmielinizantes de herança autossômica dominante, sendo o subtipo 1A (CMT1A), o mais comum (Pareyson et al., 2014).

A CMT1A apresenta, em geral, o quadro clínico clássico da doença: início de fraqueza distal, na infância, acometendo inicialmente os membros inferiores, com deformidades nos pés, alteração sensitiva e arreflexia, sendo a velocidade de condução reduzida simetricamente e evidência morfológica de comprometimento das células de Schwann. O gene responsável é conhecido como gene da proteína da mielina periférica de 22kDa (PMP22), situado no *locus* 17p11.2-p12, que codifica a proteína de mesmo nome, localizada na porção compacta da mielina, constituindo cerca de 2 a 5% das proteínas da mielina periférica (Snipes; Suter, 1995). A CMT1A resulta da duplicação da região 17p11.2-p12, enquanto mutações de ponto no mesmo gene causam a CMT1E, que em geral está associada a um quadro clínico mais grave e de pior prognóstico (Lupski et al, 1991; Rayemaekers et al, 1991; Valentin et al, 1992; Pareyson et al., 2014).

O mecanismo pelo qual o aumento da expressão da proteína PMP22 gera essa desordem não é completamente conhecido, e tem sido investigado tanto em modelos animais como em cultura de tecidos (Sereda et al., 1996). Interessantemente, a CMT1A apresenta variabilidade fenotípica até mesmo em indivíduos de uma mesma geração de uma mesma família e em gêmeos homozigotos (Harding; Thomas, 1980a,b), porém os fatores que contribuem

para essa variabilidade não são ainda compreendidos. Sabe-se, no entanto, de algumas situações que podem modificar o fenótipo, tal como a vincristina, que pode causar exacerbação da neuropatia (Weimer; Podwall, 2006).

Diante do exposto acima, e associado à ausência de uma terapia efetiva para a CMT, tem crescido o interesse por fatores que possam modificar a gravidade da neuropatia.

1.3 Epidemiologia da CMT1A

A CMT1A é a forma mais frequente de CMT, afetando aproximadamente 1:5000 pessoas, sendo responsável por aproximadamente 70% dos casos de CMT1 e 50% de todos os casos de CMT (Nelis et al, 1996). No Brasil, não foram encontrados dados populacionais, mas apenas dois relatos a respeito da proporção das neuropatias hereditárias entre as neuropatias periféricas atendidas em dois hospitais universitários. No Hospital Universitário Antônio Pedro, em Niterói-RJ, observou-se que 8,1% dos pacientes com neuropatia periférica apresentavam NHSM (Freitas et al., 1990; Marques Jr et al., 2005), enquanto que no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) esta proporção foi de 15.5% (Marques Jr et al., 1992, 2005).

1.4 Neuropatia associada às alterações no metabolismo da glicose (Diabetes Mellitus e Intolerância à glicose)

O diabetes mellitus (DM) é a causa mais comum de neuropatia em países ocidentais (Rutkove, 2009) e segundo dados da organização mundial da saúde, a prevalência da doença em 2012 no mundo, estava em torno de 10%, e acredita-se que o número de portadores de DM atingirá cifra em torno de 300 milhões em 2025 (World Health Organization - WHO, 2012). No Brasil, estima-

se que aproximadamente 12 milhões de indivíduos sejam acometidos pela doença (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia - SBEM, 2014).

Dependendo do critério utilizado para diagnóstico de neuropatia, entre 8 e 70% dos pacientes com DM são afetados (Pirart, 1977a). Em uma série de estudos, 4.400 pacientes diabéticos foram acompanhados por aproximadamente 25 anos, e polineuropatia clinicamente definida acometeu 50% dos indivíduos (Pirart, 1977b). Dyck et al. (1993) relataram prevalência de neuropatia de 66% em diabéticos tipo 1 e 59% em diabéticos tipo 2 na população de Rochester, Minnesota-EUA. No Brasil, em 1989, foi realizado um estudo de 546 pacientes diabéticos tipo 2, hospitalizados, na cidade de Ribeirão Preto, São Paulo, e a prevalência de neuropatia encontrada foi de 50.9% (Foss et al., 1989). Em Passo Fundo, Rio Grande do Sul, 340 pacientes diabéticos tipo 2 foram avaliados, e desses, 75 (22,1%) foram diagnosticados como portadores de neuropatia diabética (Tres et al, 2007).

O DM afeta o sistema nervoso periférico de maneiras variáveis e complexas, levando a diferentes padrões clínicos. No entanto, a forma mais comum de neuropatia diabética é a polineuropatia sensitivo motora, de predomínio sensitivo, distal e simétrica, que se manifesta, tipicamente, com a perda insidiosa de fibras sensitivas de pequeno (dor e temperatura) e de grande calibre (propriocepção). Parestesias e disestesias, inicialmente nos pés, são comuns e os pacientes se queixam, habitualmente, de sensação de queimação. No exame físico, observa-se, geralmente, redução da sensibilidade dolorosa na porção mais distal dos membros inferiores. Instabilidade de marcha ou postural é em geral um achado tardio, (Llewelyn et al., 2005; Rutkove, 2009).

Paralelamente, há relatos de aumento na prevalência das condições classificadas como pré-diabetes, sabidamente a intolerância à glicose e a glicemia de jejum alterada (Danaei et al., 2011). Dados mostram, que 37% dos adultos acima de 20 anos e 51 % daqueles acima de 65 anos, tinham pré-diabetes nos Estados Unidos no período de 2009-2012 (Centers For Disease Control And Prevention - CDC, 2014). A prevalência mundial de intolerância à

glicose em 2010 foi estimada em 343 milhões (7,8%), variando de 5,8% no sudeste asiático a 11,4% na América do Norte e países do Caribe (International Diabetes Federation - IDF, 2013). A IDF projeta um aumento na prevalência de pré-diabetes para 471 milhões globalmente, em 2035 (IDF, 2013). No Brasil, um estudo realizado na cidade de Ribeirão Preto-SP, em 2003, e outro na cidade de São Carlos-SP, em 2009, encontraram prevalência de intolerância à glicose de 7,7% e 5 %, respectivamente (Torquato et al., 2003; Bosi et al, 2009).

A associação de neuropatia e intolerância à glicose está bem definida na literatura, com achados que sugerem o envolvimento das fibras de pequeno calibre nesses indivíduos (Llewelyn et al., 2005; Bansal, 2015). Os pacientes com intolerância à glicose apresentam, geralmente, neuropatia sensitiva dolorosa, neuropatia de fibras finas (Singleton et al., 2001; Smith et al., 2001), ou ainda, a intolerância à glicose pode ser a causa de alguns quadros de polineuropatias idiopáticas (Hoffman-Snyder et al., 2006).

1.5 Doença de Charcot Marie Tooth e diabetes mellitus

Há relatos de pacientes com CMT1A e DM. O primeiro relato, um estudo de Thomas et al. (1997), cita um paciente com neuropatia acrodistrófica e diagnósticos de CMT1A e DM. Celik et al. (2001) avaliaram uma família de seis membros, em que quatro apresentavam associação de DM e CMT1A, um apenas DM e outro apenas CMT1A, observando que aqueles que apresentavam coexistência das patologias, manifestavam fraqueza e perda sensitiva distal mais graves. Ota e Osawa (2003) publicaram uma carta relatando um paciente japonês do sexo masculino que apresentava neuropatia grave, e era portador de CMT1A e DM mal controlado. Koç et al. (2006) descreveram uma família de 69 pacientes, dos quais 22 foram diagnosticados como CMT1A secundário à duplicação do cromossomo 17p11.2 e, desses, seis apresentavam também DM. Os autores discutiram, que a associação entre

essas duas desordens em vários indivíduos de uma mesma família, apesar de poder ser apenas coincidental, também poderia sugerir uma base genética.

Entretanto, em nenhuma das publicações, acima citadas, foi realizado estudo sistemático da neuropatia periférica dos pacientes. Recentemente, Sheth et al. (2008) revisaram 10 casos de pacientes com CMT1A e DM e compararam a gravidade da neuropatia com controles portadores apenas de CMT1A utilizando como parâmetro principal o *Charcot Marie Tooth neuropathy score* (CMTNS), observando que os diabéticos apresentavam um fenótipo mais grave. Surpreendentemente, encontraram significativa piora do quadro motor naqueles com DM e CMT1A e não da sensibilidade, como seria esperado por ser a neuropatia diabética predominantemente sensitiva.

Ursino et al. (2013) avaliaram, retrospectivamente, nove pacientes com CMT1A e DM e compararam com controles diagnosticados apenas com CMT1A, encontrando dados semelhantes ao descritos por Sheth et al. (2008), neuropatia mais grave, revelada pela pontuação no CMTNS, no aspecto motor.

Yu et al. (2014) abordaram novamente a associação de CMT1A e DM, ressaltando a importância de novos estudos que avaliem a coexistência das patologias e seus efeitos consequentes.

2. *Objetivos*

2.1 Objetivos principais

- 1) Avaliar se a associação com DM se relaciona à maior gravidade da neuropatia nos pacientes com CMT1A.
- 2) Avaliar se as condições caracterizadas como pré-diabéticas (intolerância à glicose) também interferem na gravidade da neuropatia da CMT1A.
- 3) Avaliar os achados neurofisiológicos dos pacientes com CMT1A e a alteração do metabolismo da glicose em relação aos pacientes com CMT1A e metabolismo normal da glicose.

2.2 Objetivos secundários

- 1) Avaliar a presença de dor nos pacientes CMT1A e distúrbio do metabolismo da glicose (CMT_{glic}).
- 2) Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida nos pacientes com CMT1A e alteração do metabolismo da glicose em relação àqueles com CMT1A.
- 3) Analisar a presença de sintomas disautonômicos.
- 4) Checar a porcentagens de indivíduos com parentes de 1º grau diagnosticados com DM em cada grupo.
- 5) Avaliar se os pacientes diabéticos em uso de insulina apresentam neuropatia mais grave.

3. Pacientes e Métodos

3.1. Pacientes

3.1.1 Casos

Foram incluídos neste estudo pacientes maiores de 18 anos seguidos no Ambulatório de Neurogenética do HCFMRP-USP, com diagnóstico molecular de CMT1A secundário à duplicação 17p11.2-p12 (CMT1A-dupl), por teste genético realizado no Laboratório de Neurogenética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) e que apresentavam, concomitantemente, CMT_{glic}, incluindo DM (CMT_{diab}) ou intolerância à glicose (CMT_{intol}).

O diagnóstico de DM e intolerância à glicose baseou-se nos critérios da Associação Americana de Diabetes (ADA, 2009), que classifica como diabéticos os indivíduos com glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl em mais de uma ocasião, ou aqueles com sintomas de hiperglicemia e glicose plasmática ≥ 200 mg/dl, medida ocasionalmente, ou ainda, indivíduos com glicose plasmática ≥ 200 mg/dl após 2h do teste de tolerância oral à glicose. Para serem classificados como CMT_{intol}, foi necessária glicemia de jejum > 100 mg/dl e < 126 mg/dl e glicemia plasmática entre 140 e 199 mg/dl após 2h do teste de tolerância oral à glicose, realizado no Laboratório do HCFMRP-USP.

3.1.2 Controles

Os indivíduos controles (CMT_{contr}) foram selecionados entre os pacientes com diagnóstico molecular de CMT1A-dupl que faziam seguimento no ambulatório de Neurogenética do HCFMRP-USP e apresentavam exames de glicemia de jejum ou teste oral de tolerância à glicose, normais. Eles foram selecionados ao acaso, estratificados por sexo e idade, na proporção de um CMT_{contr} para um indivíduo com CMT1A e CMT_{glic}.

3.1.3 Critérios de exclusão

Não foram incluídos indivíduos que apresentavam qualquer um dos fatores abaixo:

- 1- História de etilismo;
- 2- Uso de medicações ou outras substâncias que pudessem estar associadas à neuropatia;
- 3- Diagnóstico conhecido de outras doenças sabidamente relacionadas à neuropatia periférica, como hanseníase, HIV, hipovitaminoses, insuficiência renal, hipotireoidismo, entre outras;
- 4- Diagnóstico conhecido de doenças que envolvessem os músculos ou junção neuromuscular;
- 5- Diagnóstico conhecido de doenças que envolvessem o sistema nervoso central;
- 6- Exames laboratoriais utilizados como testes de triagem para algumas doenças comuns que podem causar neuropatia, alterados. Foi realizada coleta de sangue para dosagem de TSH, creatinina, vitamina B12, ácido fólico, hemograma e homocisteína, no Laboratório do HCFMRP-USP.

3.2 Métodos

Os dados sobre a identificação dos pacientes com diagnóstico molecular de CMT1A-dupl foram coletados dos registros do Laboratório de Neurogenética da FMRP-USP.

Os pacientes foram abordados pelo pesquisador durante o retorno agendado para consulta ambulatorial. Os casos e controles foram esclarecidos, de acordo com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A), assegurando o respeito à liberdade do sujeito de recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização

alguma e sem prejuízo ao seu tratamento e que, além disso, garantia o sigilo quanto à privacidade dos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

Aqueles que concordaram em participar, assinando o TCLE, aprovado, assim como o projeto de pesquisa (Anexo B) pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP, Processo nº 4147/2010, foram submetidos ao protocolo detalhado a seguir.

3.2.1 Entrevista clínica

Foi aplicado um questionário semiestruturado (Anexo C), utilizado para entrevista clínica de casos e controles, que inclui questões de identificação, dados demográficos, principais queixas, dados sobre o início e a progressão dos sintomas, fatores de piora ou melhora, caracterização detalhada do quadro clínico atual, presença ou ausência de dor e os locais acometidos, hábitos e antecedentes pessoais e familiares. Na entrevista sobre antecedentes familiares, todos os indivíduos foram questionados sobre o diagnóstico de DM em parentes de primeiro grau.

3.2.1.1 Entrevista clínica nos pacientes com CMT^{diab} e CMT^{intol}

Os pacientes selecionados como casos foram submetidos à investigação adicional (Anexo C), com pesquisa dos seguintes dados sobre a alteração no metabolismo da glicose que apresentavam:

- Tipo de alteração: intolerância à glicose, DM tipo I ou tipo II;
- Idade no diagnóstico;
- Tempo de doença;
- Hábitos alimentares;
- Medicações em uso e já utilizadas;
- Uso de insulina atual ou em algum momento da evolução do quadro;

- Dados sobre o controle glicêmico, como descompensações tipo hipo ou hiperglicemia.

3.2.2 Exame neurológico

Todos os pacientes foram examinados pelo pesquisador, com avaliação dos seguintes itens:

- a) Marcha e equilíbrio - caminhada usual, pé ante pé, sobre os calcanhares, sobre a ponta dos pés e teste de Romberg;
- b) Sensibilidade - foram avaliadas as sensibilidades:
 - 1- tátil;
 - 2- dolorosa;
 - 3- vibratória, utilizando-se o diapasão graduado Rydell Seiffer e adotando-se como normal a pontuação ≥ 5 (Murphy et al., 2011);
 - 4- cinético-postural.

Para análise mais específica do acometimento sensitivo em cada grupo, foram avaliadas as sensibilidades vibratória, tátil e dolorosa, atribuindo pontuação para cada paciente de acordo com o esquema abaixo:

Para SENSIBILIDADE VIBRATÓRIA:

- 0: normal
- 1: alterada até o tornozelo
- 2: alterada até 1/3 médio da perna
- 3: alterada no joelho
- 4: alterada na crista ilíaca
- 5: alterada no cotovelo
- 6: alterada na clavícula
- 7: alterada na região frontal

Para: SENSIBILIDADE TÁTIL E DOLOROSA:

- 0: normal
- 1: alteração até o tornozelo
- 2: alteração até 1/3 médio da perna
- 3: alterada no joelho
- 4: alteração até a crista ilíaca
- 5: alteração até o cotovelo
- 6: alteração até a clavícula
- 7: gota abdominal
- 8: alteração no vértex

Para a análise estatística, os indivíduos foram subdivididos, de acordo com sua pontuação, em dois grupos: os que pontuaram 2 ou menos (≤ 2) e os que obtiveram pontuação maior que 2 (> 2) para cada modalidade sensitiva acima citada.

- c) Trofismo muscular global;
- d) Tônus muscular em membros superiores e inferiores;
- e) Força muscular nos membros superiores e inferiores:

Para a gradação da força, utilizou-se a escala “*Medical Research Council*” (MRC). Segundo esta escala, pontua 0 quando não há contração muscular visível, 1 para contração visível sem movimento do segmento, 2 para movimento ativo com eliminação da gravidade, 3 para movimento ativo contra a gravidade, 4 para movimento ativo contra gravidade e resistência e 5 para força muscular normal (Campbell, 2007).

Para a análise estatística, foram avaliadas a força proximal e distal dos membros superiores e inferiores (Marques Jr et al., 2005), sendo:

- Força muscular proximal dos membros superiores (PROX MMSS): somatório do valor obtido na pontuação do MRC para adução e abdução do ombro e flexão e extensão do braço, bilateralmente;

- Força distal dos membros superiores (DISTAL MMSS): somatório da pontuação para flexão e extensão dos punhos, abdução dos indicadores e abdução palmar dos polegares;
 - Força proximal dos membros inferiores (PROX MMII): considerou-se o somatório para flexão e extensão do quadril e flexão e extensão da perna, bilateralmente;
 - Força distal dos membros inferiores (DISTAL MMII): somatório da pontuação para flexão plantar e dorsal dos pés e flexão e extensão do hálux bilateralmente.
-
- f) Reflexos miotáticos - peitoral, tricipital, bicipital, estilorrádial, patelar e aquileu;
 - g) Reflexos patológicos: cutâneo plantar em extensão e sinal de Hoffmann;
 - h) Nervos cranianos - II ao XII nervos;
 - i) Deformidades esqueléticas: como escoliose, pé cavo, dedos em martelo, mão em garra e outras, se existentes;
 - j) Coordenação: provas índex-nariz e calcanhar Joelho.

3.2.3 Avaliação da dor

Todos os indivíduos foram abordados sobre a presença ou ausência de dor. Os que respondiam positivamente eram questionados sobre quais os locais acometidos e se a dor se concentrava em membros inferiores, superiores ou era generalizada (Anexo C). Por fim, esses pacientes foram submetidos a dois questionários para avaliação da dor:

3.2.3.1 Escala visual analógica (EVA)

Trata-se de uma escala para análise quantitativa de dor (Anexo D). Os pacientes foram questionados pelo pesquisador sobre a intensidade de sua

dor, baseando-se nas quatro últimas semanas anteriores a visita clínica, sendo 0 ausência total de dor e 10 o nível máximo de dor para o paciente.

3.2.3.2 Questionário de dor de McGill

O questionário de dor de McGill (Anexo E) é um instrumento validado e adaptado para a língua portuguesa (Varoli; Pedrazzi, 2006), que se divide em quatro partes:

- A primeira parte consiste em um esboço do corpo humano usado para fazer a localização espacial da dor referida pelo paciente.
- A segunda parte busca coletar informações sobre as circunstâncias em que os sintomas dolorosos são percebidos e as intervenções analgésicas realizadas.
- A terceira parte procura ajudar o paciente a relatar as qualidades específicas de suas dores e é constituída, principalmente, por um conjunto de palavras que descrevem diversas qualidades das experiências dolorosas e em geral são escolhidas pelos pacientes para caracterizar as suas dores em particular. Essas palavras são divididas em subgrupos de qualidade similar, porém graduadas em intensidade. A análise é realizada a partir da separação dos subgrupos em domínios, sendo eles sensorial (subgrupos de 1 a 10), afetivo (subgrupos de 11 a 15), avaliativo (subgrupo 16) e miscelânea (subgrupos de 17 a 20). A soma da pontuação de cada domínio resulta no Índice de Dor Total, e a soma do número de palavras escolhidas, no Número de Descritores Total.
- A quarta parte busca avaliar a intensidade da dor presente, e trata-se de uma escala numérica de 0 a 5.

Neste estudo, foram utilizadas a primeira e terceira partes desse questionário, aplicadas aos casos e controles pelo pesquisador (Anexo F). Sobre a aplicação da terceira parte do questionário, os pacientes foram

orientados a escolher a palavra dentro de cada subgrupo que mais se aproximava de sua experiência dolorosa atual, quando aplicável.

Para análise estatística, os pacientes foram avaliados quanto a:

- Presença ou ausência de dor;
- Presença de dor em um local, dois ou três locais e quatro ou mais locais (Laurà et al., 2014);
- Presença de dor em membros inferiores, superiores ou generalizada (Laurà et al., 2014);
- Pontuação na EVA;
- Número de descritores total e Índice de Dor Total, da escala de McGill (Laurà et al., 2014).

3.2.4 Avaliação de qualidade de vida

Foi realizada, por meio da aplicação da versão validada para a língua portuguesa do questionário SF-36 (Anexo F) (Ciconelli et al., 1999), um instrumento genérico, composto por 36 itens, agrupados em oito dimensões: capacidade funcional (desempenho nas atividades diárias, como capacidade de cuidar de si, vestir-se, tomar banho e subir escadas), aspectos físicos (impacto da saúde física no desempenho das atividades diárias e/ou profissionais), dor (nível de dor e o impacto no desempenho das atividades diárias e/ou profissionais), estado geral de saúde (percepção subjetiva do estado geral de saúde), vitalidade (percepção subjetiva do estado de saúde), aspectos sociais (reflexo da condição de saúde física nas atividades sociais), aspectos emocionais (reflexo das condições emocionais no desempenho das atividades diárias e/ou profissionais) e saúde mental (escala de humor e bem estar). A pontuação no SF-36 foi realizada de acordo com as instruções de seus idealizadores (Ware, 1993). Essa pontuação varia de 0 a 100, sendo que as pontuações mais altas indicam menor comprometimento. A versão utilizada neste estudo consta no Anexo F.

Na análise estatística e comparação entre os grupos, foram utilizadas também como parâmetros para a avaliação da capacidade funcional e qualidade de vida, as respostas, do tipo sim ou não, das seguintes perguntas do questionário (Anexo C), que foi aplicado a todos os participantes do estudo:

- Dificuldade para caminhar?
- Dificuldade de equilíbrio?
- Uso de órtese?
- Necessita apoio para caminhar?
- Cadeira de Rodas?
- Dificuldade de usar as mãos:
 - a) dificuldade com zíper ou garrafas?
 - b) dificuldade com utensílios domésticos?

3.2.5 Avaliação do grau de comprometimento sensitivo e motor

Para avaliar a gravidade da neuropatia foi utilizado o CMTNS em sua segunda versão (Murphy et al., 2011) (Anexo G). Essa escala é composta por nove itens para avaliação de sintomas (três itens), sinais (quatro itens) e avaliação neurofisiológica (dois itens), e foi projetada para avaliar o grau de comprometimento sensitivo e motor em neuropatias hereditárias (Shy et al., 2005b). Com base em sua pontuação, os pacientes são classificados em comprometimento leve (1-10 pontos), moderado (11-20 pontos) ou grave (maior ou igual a 21 pontos). A escala CMTNS pode ser subdividida, ainda, em itens que avaliam o comprometimento motor e sensitivo separadamente, (Sheth et al., 2008), baseando-se nos itens que pontuam os sinais e sintomas do paciente. Assim, temos, respectivamente, o CMTNS motor com pontuação máxima de 16 (8 para sintomas e 8 para sinais) e o CMTNS sensitivo, com pontuação máxima de 12 (4 para sintomas e 8 para sinais).

3.2.6 Avaliação de sintomas disautonômicos

A presença de sintomas disautonômicos foi avaliada pela aplicação da escala *Composite Autonomic Symptom Score* (COMPASS 31) (Sletten et al., 2012), (Anexo H). Essa escala é composta por 31 questões divididas em seis domínios autônômicos: intolerância ortostática, vasomotor, secretomotor, gastrointestinal, vesical e pupilomotor. A pontuação foi realizada de acordo com as instruções de seus idealizadores e a soma da pontuação em cada domínio resultou em um valor total.

3.2.7 Avaliação neurofisiológica

Todos os pacientes (CMT_{contr}, CMT_{diab} e CMT_{intol}), foram submetidos a estudo de condução sensitivo motora, realizado pelo pesquisador, no Laboratório de Eletroneuromiografia da Seção de Neurofisiologia do HCFMRP-USP. Os exames foram realizados utilizando-se o equipamento da marca Nihon Kohden e eletrodos de superfície para o estudo da condução, seguindo o protocolo descrito a seguir:

- Estudo da condução dos nervos motores para avaliação do potencial de ação muscular composto (PAMC): nervos medianos e ulnares direito e esquerdo;
- Estudo da condução dos nervos sensitivos para avaliação do potencial de ação sensitivo (PAS): nervos medianos, ulnares e radiais, bilateralmente.

Nos casos em que foram observadas alterações do PAMC e/ou PAS, não comumente encontradas em pacientes com CMT1A, padrão de neuropatia sensitivo motora desmielinizante simétrica, o exame de condução foi ampliado conforme o padrão necessário para o diagnóstico, e acrescentado o exame de agulha.

Os estudos neurofisiológicos foram analisados por dois examinadores com treinamento em eletroneuromiografia (ENMG) (Prof Dr Wilson Marques Júnior e Dra Juliana Bruneli Secchin Algemiro) e classificados como:

- presença ou ausência de dispersão temporal,
- presença ou ausência de bloqueio de condução,
- presença ou ausência de assimetria quanto à amplitude e velocidade de condução ou entre os segmentos;
- estudo neurofisiológico do padrão simétrico ou assimétrico.

Considerou-se:

- dispersão temporal (Saperstein et al., 1999): aumento maior ou igual a 30% na duração do PAMC proximal em relação ao distal, não associado à redução na amplitude e área do potencial $\geq 50\%$.
- bloqueio de condução (Saperstein et al., 1999; Lewis, 2007): redução na amplitude e área do pico negativo do PAMC proximal $\geq 50\%$, associada ao aumento na duração do potencial $< 30\%$.
- assimetria na amplitude ou velocidade de condução (Lewis; Sumner, 1982): diferença $> 50\%$ entre as amplitudes dos nervos motores e sensitivos avaliados nos membros superiores direito e esquerdo e diferença superior a 5 m/s na velocidade de condução obtida nos membros superiores direito e esquerdo, ou entre os segmentos proximal e distal avaliados, respectivamente.
- os indivíduos que apresentaram qualquer um dos achados acima descritos, foram classificados como pacientes com estudo neurofisiológico assimétrico.

3.2.8 Análise estatística

Os dados foram armazenados em banco de dados no programa *Microsoft Excel* 2013. Para a análise estatística foi utilizado o *software* SPSS 19.0 for Windows. Para a descrição foram aplicados média, desvio padrão (DP)

e quartis (Q) das variáveis quantitativas e frequências absolutas e percentuais das variáveis qualitativas.

Na comparação de variáveis qualitativas em dois ou mais grupos, foi utilizado o teste exato de Fisher. Na comparação de variáveis quantitativas em dois grupos, foi aplicado o teste t-Student no caso de variáveis contínuas com distribuição normal e o teste de Man-Whitney para as variáveis contínuas com distribuição não normal. Para a comparação de variáveis quantitativas em três ou mais grupos, foi utilizado ANOVA com um fator nas variáveis contínuas com distribuição normal e o teste de Kruskal Wallis para as variáveis contínuas com distribuição não normal. Foi considerado nível de significância de 5%, sendo que nas comparações múltiplas levou-se em conta o critério de correção de Bonferroni. A normalidade das variáveis foi testada considerando-se os testes de Shapiro Wilk e Komogorov Smirnov.

4. *Resultados*

4.1 Descrição da população

Dentre os 31 pacientes elegíveis para o grupo CMT $_{contr}$, 27 foram avaliados, sendo que dois não foram incluídos por diagnóstico de hipotireoidismo, um por patologia muscular concomitante e um por neoplasia hematológica. Para o grupo CMT $_{glic}$, dos 29 pacientes, inicialmente selecionados, 26 foram avaliados. Neste grupo, um paciente não foi incluído por etilismo, um por apresentar ataxia cerebelar concomitante em investigação e um por acidente vascular cerebral prévio. No Grupo CMT $_{glic}$, sete pacientes apresentavam diagnóstico de CMT $_{intol}$ e 19 CMT $_{diab}$ (Figura 1).

Figura 1. Distribuição dos pacientes segundo o diagnóstico.

No período de dezembro de 2010 a janeiro de 2014, 53 pacientes foram avaliados nos dias de retorno regular no Ambulatório de Neurogenética do HCFMRP-US. No grupo CMT $_{contr}$, a idade média foi de $49,7 \pm 10,7$ anos e 16 pacientes eram do sexo feminino (59,3%). No grupo CMT $_{glic}$, a idade média foi de $52,7 \pm 12,2$ anos e 16 pacientes eram mulheres (61,5%). Não houve

diferença significativa entre esses dois grupos nas características de idade ($p=0,28$) ou sexo ($p=0,86$). O grupo *CMTglic* foi subdividido em dois subgrupos para análise:

- a) *CMTintol*: Sete pacientes, com idade média de $43,6 \pm 12,6$ anos, sendo 85,7% mulheres;
- b) *CMTdiab*: Dezenove pacientes diabéticos, com idade média de $56 \pm 10,5$ anos e 52,6 % de indivíduos do sexo feminino.

Com base nos valores p das comparações múltiplas, é possível afirmar que não houve diferença significativa quanto à idade, entre os grupos *CMTcontr* e *CMTintol* ($p=0,16$) e entre os grupos *CMTcontr* e *CMTdiab* ($p=0,04$), ao nível de significância de $p<0,0167$. Apenas entre os grupos *CMTintol* e *CMTdiab*, houve diferença significativa ($p=0,007$), de modo que os pacientes com *CMTintol*, são, em média, mais jovens do que os com DM. Assim, dada a diferença de idade identificada, não foram realizadas comparações entre os subgrupos *CMTintol* e *CMTdiab*, especificamente. Quanto ao sexo, não se observou diferença significativa entre os subgrupos analisados.

4.2 Análise da gravidade da neuropatia em pacientes *CMTglic* em relação ao grupo *CMTcontr*

A graduação da neuropatia, por meio da escala CMTNS, mostrou média de $13,7 \pm 5,8$ no grupo *CMTcontr* e de $22,1 \pm 6,2$ no grupo *CMTglic*, sendo significativamente maior no segundo grupo ($p<0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2: Comparação do CMT NS entre os grupos CMT_{contr} e CMT_{glic}.

Grupo					
	CMT _{contr} (n=27)		CMT _{glic} (n=26*)		p-valor
CMTNS	Média	DP	Média	DP	
CMTNS TOTAL	13,70	5,84	22,13	6,20	<0,001
CMTMOTOR	4,22	2,97	9,31	4,00	<0,001
CMTSENSITIVO	5,07	2,66	7,12	1,82	<0,001

*n=24 para CMTNS Total; DP= desvio padrão; CMT_{contr}= indivíduos controles; CMT_{glic}= distúrbio do metabolismo da glicose.

No grupo CMT_{glic}, 50% dos pacientes apresentaram CMTNS ≥ 21 , indicando comprometimento grave, e no grupo CMT_{contr} apenas dois (7,4%) atingiram esta pontuação (Figura 2).

Figura 2: Escala CMTNS nos grupos CMT_{contr} e CMT_{glic}.

4.2.1 Análise do comprometimento motor

A comparação da média da pontuação no CMTNS motor entre CMT_{contr} (4,22±3) e CMT_{glic} (9,31±4) revelou score significativamente maior no grupo CMT_{glic} ($p<0,001$), como ilustrado na Tabela 2.

Para a análise da força muscular pelo MRC, realizou-se a comparação entre a média e mediana da força muscular proximal e distal dos membros superiores e inferiores dos grupos CMT_{contr} e CMT_{glic}. Os resultados mostraram valores de mediana significativamente menores em indivíduos do grupo CMT_{glic}, revelando maior comprometimento motor, inclusive de músculos proximais (Figuras 3 e 3A).

Figura 3: Comparação da força muscular distal entre os grupos CMT_{contr} e CMT_{glic}. **Distal:** força muscular distal nos membros inferiores (MMII) e membros superiores (MMSS). Obs: Os asteriscos e círculos indicam pontos discrepantes, sendo os asteriscos mais discrepantes que os círculos. O número ao lado desses símbolos representa o número de identificação no banco de dados do paciente.

Figura 3A: Comparação da força muscular proximal entre os grupos CMT^{contr} e CMT^{glic}. **Proximal:** força muscular proximal nos membros inferiores (MMII) e membros superiores (MMSS). **Obs:** Os asteriscos e círculos indicam pontos discrepantes, sendo os asteriscos mais discrepantes que os círculos. O número ao lado desses símbolos representa o número de identificação no banco de dados do paciente.

4.2.2 Análise do comprometimento sensitivo

Os pacientes do grupo CMT^{glic} apresentaram maior comprometimento sensitivo em relação ao grupo CMT^{contr}, quando comparou-se a média do CMT NS sensitivo nos dois grupos, como ilustrado na Tabela 2 ($p < 0,001$). Para uma análise mais específica do comprometimento sensitivo, as modalidades de sensibilidade vibratória, tátil e dolorosa foram comparadas entre os grupos CMT^{contr} e CMT^{glic}, de acordo com esquema já descrito, utilizando-se o teste exato de Fischer (Tabela 3).

Tabela 3: Comparação de diferentes modalidades sensitivas entre CMT_{contr} e CMT_{glic}.

		CMT _{contr}	CMT _{glic}	Total	p-valor
		N	N	N	
S. VIBRATÓRIA	≤2	14	6	20	0,045
	>2	12	20	32	
S. DOLOROSA	≤2	23	17	40	0,045
	>2	4	9	13	
S. TÁTIL	≤2	24	17	41	0,054
	>2	3	9	12	

S= sensibilidade. CMT_{contr}= indivíduos controles; CMT_{glic}= distúrbio do metabolismo da glicose.

Foi identificada diferença significativa apenas para a sensibilidade vibratória (p=0,045), de modo que 53,8% dos pacientes sem alteração na glicose obtiveram pontuação ≤2; e entre os com alteração na glicose, 38,5% apresentaram sensibilidade vibratória ≤2, mostrando maior comprometimento dessa modalidade sensitiva no grupo CMT_{glic} (Figura 4).

Figura 4: Comparação da sensibilidade vibratória entre os grupos CMT $contr$ e CMT $glic$.

Para a sensibilidade tátil, identificou-se tendência estatística ($p=0,054$), sugestiva de maior comprometimento entre os pacientes do grupo CMT $glic$ (Tabela 3).

4.3 Avaliação da gravidade da neuropatia a partir das comparações: grupo CMT $contr$ versus CMT $intol$ e grupo CMT $contr$ versus CMT $diab$

Foi realizada análise estatística após a subdivisão do grupo CMT $glic$ em pacientes com CMT $intol$ e outros com CMT $diab$; e cada subgrupo foi comparado ao CMT $contr$, analisando-se os mesmos parâmetros utilizados para a gravidade da neuropatia: CMTNS total, CMTNS motor, CMTNS sensitivo, força proximal e distal de membros superiores e inferiores e sensibilidades vibratória, tátil e dolorosa. Os resultados serão apresentados abaixo.

4.3.1 Grupos CMT_{contr} versus CMT_{intol}

Os indivíduos do grupo CMT_{intol} apresentaram médias com escores significativamente maiores para as variáveis CMTNS Yotal ($p=0,023$), CMT motor ($p=0,025$) e CMT sensitivo ($p=0,015$), em relação àqueles do grupo CMT_{contr}, indicando uma neuropatia mais grave nesses pacientes, tanto sob o aspecto motor quanto sensitivo (Tabela 4).

Tabela 4: Comparação de CMTNS e suas subdivisões motora e sensitiva entre os grupos CMT_{contr} e CMT_{intol}.

CMTNS	CMT _{contr} (N=27)		CMT _{intol} (N=7)		p valor
	Média	DP	Média	DP	
CMTNS TOTAL	13,7	5,84	17,57	2,82	0,023
CMTNS MOTOR	4,22	2,97	7	2,71	0,025
CMTNS SENS	5,07	2,66	7,14	0,9	0,015

DP= desvio padrão; CMT_{contr}= indivíduos controles; CMT_{intol}= intolerância à glicose.

A análise da força muscular não revelou alterações significativas entre os dois grupos (Tabela 5).

Tabela 5: Análise da força muscular entre os grupos CMT_{contr} e CMT_{intol}.

	CMT _{contr} (n=27)			CMT _{intol} (n=7)			p valor
	Mediana	Q25	Q75	Mediana	Q25	Q75	
D MMSS	36	32	36	32	28	36	0,115
P MMSS	40	40	40	40	36	40	0,4
D MMII	32	22	36	30	23	32	0,4
P MMII	40	38	40	40	35	40	0,9

D: força muscular distal; P: força muscular proximal; MMSS: membros superiores; MMII: membros inferiores; Q= quartis.

Não se evidenciaram, também, diferenças entre os grupos, na análise das sensibilidades vibratória, tátil e dolorosa (Tabela 6).

Tabela 6: Comparação de diferentes modalidades sensitivas entre os grupos CMT_{contr} e CMT_{intol}.

		CMT _{contr}	CMT _{intol}	Total	p-valor
		N	N	N	
S. VIBRATÓRIA	≤2	14	3	17	0,7
	>2	12	4	16	
S. DOLOROSA	≤2	23	6	29	1,00
	>2	4	1	5	
S. TÁTIL	≤2	24	6	30	1,00
	>2	3	1	4	

S= sensibilidade; CMT_{contr}= indivíduos controles; CMT_{intol}= intolerância à glicose.

4.3.2 Grupos CMT_{contr} versus CMT_{diab}

Na comparação entre os indivíduos dos grupos CMT_{contr} e CMT_{diab}, todos os parâmetros analisados apresentaram diferenças significativas. Os pacientes do grupo CMT_{diab} mostraram médias com escores mais altos do que aqueles do grupo CMT_{contr} para CMTNS ($p<0,01$), CMT motor ($p<0,01$) e CMT sensitivo ($p<0,01$), indicando comprometimento mais grave neste grupo (Tabela 7).

Tabela 7: Comparação de CMTNS e suas subdivisões motora e sensitiva entre os grupos CMT_{contr} e CMT_{diab}.

	CMT _{Contr} (N=27)		CMT _{diab} (N=19*)		p valor
	Média	DP	Média	DP	
CMTNS TOTAL	13,7	5,84	24	6,2	<0,01
CMTNS MOTOR	4,22	2,97	10,1	4,1	<0,01
CMTNS SENS	5,07	2,66	7,1	2	<0,01

*n=17 para CMTNS Total; CMT_{contr}= indivíduos controles; CMT_{diab}= distúrbio do metabolismo da glicose.

A análise da força muscular revelou valores de mediana significativamente menores em pacientes do grupo CMT_{diab}, indicando maior comprometimento da força muscular neste grupo, inclusive quando foram avaliados os músculos proximais dos MMSS e MMII (Figuras 5 e 5A).

Figura 5: Comparação da força muscular distal entre CMT_{contr} e CMT_{diab}. **Distal:** força muscular distal nos membros inferiores (MMII) e membros superiores (MMSS). **Obs:** Os asteriscos e círculos indicam pontos discrepantes, sendo os asteriscos mais discrepantes que os círculos. O número ao lado desses símbolos representa o número de identificação no banco de dados do paciente.

Figura 5A: Comparação da força muscular proximal entre CMT*contr* e CMT*diab*. **Proximal:** força muscular proximal nos membros inferiores (MMII) e membros superiores (MMSS). **Obs:** Os asteriscos indicam pontos discrepantes, sendo os asteriscos mais discrepantes que os círculos. O número ao lado desses símbolos representa o número de identificação no banco de dados do paciente.

Na comparação entre CMT*contr* e CMT*diab*, foi identificada diferença significativa para as sensibilidades vibratória ($p=0,01$), dolorosa ($p=0,04$) e tátil ($p=0,03$) (Tabela 8).

Tabela 8: Comparação de diferentes modalidades sensitivas entre os grupos CMT_{contr} e CMT_{diab}.

		CMT _{contr}	CMT _{diab}	Total	p-valor
		N	N	N	
S. VIBRATÓRIA	≤2	14	3	17	0,01
	>2	12	16	28	
S. DOLOROSA	≤2	23	11	34	0,04
	>2	4	8	12	
S. TÁTIL	≤2	24	11	35	0,03
	>2	3	8	11	

S= sensibilidade; CMT_{contr}= indivíduos controles; CMT_{diab}= distúrbio do metabolismo da glicose.

Observou-se que a proporção de pacientes com sensibilidade vibratória ≤2 foi maior no grupo CMT_{contr} (53,8%) do que no grupo CMT_{diab} (15,8%), indicando maior comprometimento no grupo CMT_{diab} (Figura 6). O mesmo ocorreu para as sensibilidades dolorosa e tátil, sendo que 88,9% dos pacientes do grupo CMT_{contr} demonstraram tato graduado ≤2 (Figura 7) e 85,2% dor ≤2 (Figura 8), contra 57,9% do grupo CMT_{diab} em ambas as variáveis.

Figura 6: Comparação da sensibilidade vibratória entre os grupos CMT_{contr} e CMT_{diab}.

Figura 7: Comparação da sensibilidade tátil entre os grupos CMT $_{contr}$ e CMT $_{diab}$.

Figura 8: Comparação da sensibilidade dolorosa entre os grupos CMT $_{contr}$ e CMT $_{diab}$.

4.4 Comparação dos achados neurofisiológicos entre os pacientes dos grupos CMT_{contr} e CMT_{glic}

Foram utilizados, para análise, os valores da amplitude do potencial de ação muscular composto do nervo ulnar (CMAPUL), velocidade de condução motora do nervo ulnar no segmento distal (MVCUL), amplitude do potencial de ação sensitivo no nervo radial (SNAPR) e velocidade de condução sensitiva do nervo radial (SCVR), obtidos no membro não dominante (NDOM). A comparação entre a média nos grupos CMT_{contr} e CMT_{glic}, de cada variável acima descrita, não revelou diferença significativa (Tabela 9).

Tabela 9: Comparação de achados neurofisiológicos entre os grupos CMT_{contr} e CMT_{glic}.

	CMT _{contr} (n=27)		CMT _{glic} (n=24)		p valor
	Média	DP	Média	DP	
CMAPUL NDOM	4,31	2,11	3,23	2,36	0,091
MCV UL NDOM	19,81	6,31	20,68	8,06	0,264
SNAP R NDOM	4,05	10,2	2,79	9,09	0,097
SCV R NDOM	12,50	12,3	6,85	11,2	0,108

CMAPUL NDOM= amplitude do potencial de ação muscular composto do nervo ulnar no membro não dominante; **MCVUL NDOM**= velocidade de condução motora do nervo ulnar no membro não dominante; **SNAPR NDOM**= amplitude do potencial de ação sensitivo do nervo radial no membro não dominante; **SCVR NDOM**= velocidade do potencial de ação sensitivo no nervo radial no membro não dominante; **CMT_{contr}**= indivíduos controles; **CMT_{diab}**= distúrbio do metabolismo da glicose.

Quando comparados os indivíduos dos grupos CMT_{contr} e CMT_{glic}, quanto a: padrão do estudo neurofisiológico, presença de dispersão temporal, bloqueio de condução e presença de assimetrias na condução, amplitude ou entre os segmentos, verificou-se diferença significativa entre os grupos. Dos 24 pacientes avaliados no grupo CMT_{glic}, 33,3% apresentaram estudo neurofisiológico com padrão assimétrico (p=0,001) (Figura 9), 33,3% apresentaram dispersão temporal (p=0,001) e 16,7% assimetria na amplitude (p=0,046). Estes achados não foram detectados

nos exames neurofisiológicos dos indivíduos do grupo CMT_{contr} (Tabela 10).

Figura 9: Padrão de estudo neurofisiológico em pacientes dos grupos CMT_{contr} e CMT_{glic}.

Tabela 10: Comparação de diferentes achados neurofisiológicos entre os grupos *CMTcontr* e *CMTglic*.

		CMTcontr (n=27)	CMTglic (n=24)	p
DISPERSÃO TEMPORAL	NI	27	16	0,001
	P	0	8	
BLOQUEIO CONDUÇÃO	NI	27	24	-
	P	0	0	
ASSIMETRIA CONDUÇÃO	NI	27	23	0,48
	P	0	1	
ASSIMETRIA AMPLITUDE	NI	27	20	0,046
	P	0	4	
ASSIMETRIA SEGMENTOS	NI	27	23	0,48
	P	0	1	

NI= não identificado, P= presente; **CMTcontr**= indivíduos controles; **CMTdiab**= distúrbio do metabolismo da glicose.

4.5 Avaliação dos achados neurofisiológicos a partir das comparações: grupo *CMTcontr* versus *CMTintol* e grupo *CMTcontr* versus *CMTdiab*

Foi realizada análise estatística após a subdivisão do grupo *CMTglic* em pacientes com *CMTintol* e pacientes com *CMTdiab* e cada subgrupo foi comparado ao *CMTcontr*, analisando-se os mesmos parâmetros utilizados para estudo dos achados neurofisiológicos: valores da CMAPUL, MVCUL, SNAPR e SCVR, obtidos no NDOM. Os grupos *CMTintol* e *CMTdiab* também foram comparados ao grupo *CMTcontr*, quanto a: padrão do estudo neurofisiológico, presença de dispersão temporal, bloqueio de condução e presença de assimetrias na condução, amplitude ou entres os segmentos. Os resultados serão apresentados abaixo:

4.5.1 Grupo *CMTcontr* versus *CMTintol*

A Tabela 11 mostra as médias e os valores de p das comparações entre os grupos, quanto às variáveis CMAPUL, MVCUL, SNAPR e SCVR. Não foram encontradas diferenças significativas na comparação dessas variáveis.

Tabela 11: Comparação de diferentes achados neurofisiológicos entre os grupos *CMT_{contr}* e *CMT_{intol}*.

ENMG	CMT _{contr} (n=27)		CMT _{intol} (n=7)		p valor
	Média	DP	Média	DP	
CMAPUL NDOM	4,31	2,11	5,17	1,57	0,219
MCVUL NDOM	19,81	6,31	22,59	4,83	0,199
SNAPR NDOM	4,05	10,2	7,43	16,47	0,803
SCVR NDOM	12,50	12,3	10,21	13,36	0,708

CMAPUL NDOM= amplitude do potencial de ação muscular composto do nervo ulnar no membro não dominante; **MCVUL NDOM**= velocidade de condução motora do nervo ulnar no membro não dominante; **SNAPR NDOM**= amplitude do potencial de ação sensitivo do nervo radial no membro não dominante; **SCVR NDOM**= velocidade do potencial de ação sensitivo no nervo radial no membro não dominante; **ENMG**= eletroneuromiografia; **CMT_{contr}**= indivíduos controles; **CMT_{intol}**= intolerância à glicose.

Na análise dos demais parâmetros, foi possível realizar apenas comparações entre padrão de estudo neurofisiológico e presença de dispersão temporal, ambas com valor de $p > 0,05$. Para as variáveis bloqueio de condução e presença de assimetrias na condução, amplitude ou entres os segmentos, não foi possível realizar o teste, pois nos dois grupos estas variáveis foram registradas como não identificadas em todos os pacientes.

4.5.2 Grupo *CMT_{contr}* versus *CMT_{diab}*

Na comparação entre as médias das variáveis CMAPUL, MVCUL, SNAPR e SCVR, a variável SNAPR NDOM tendeu a ser significativamente menor no grupo *CMT_{diab}*, em relação ao grupo *CMT_{contr}* ($p=0,05$) (Tabela 12).

Tabela 12: Comparação de diferentes achados neurofisiológicos entre os grupos CMT_{contr} e CMT_{diab}.

	CMT _{contr} (n=27)		CMT _{diab} (n=17)		p valor
	Média	DP	Média	DP	
CMAPUL NDOM	4,31	2,11	2,43	2,18	0,63
MCVUL NDOM	19,81	6,31	19,89	9,07	0,49
SNAPR NDOM	4,05	10,2	0,87	1,95	0,05
SCV RNDOM	12,50	12,3	5,47	10,32	0,07

CMAPUL NDOM= amplitude do potencial de ação muscular composto do nervo ulnar no membro não dominante; **MCVUL NDOM**= velocidade de condução motora do nervo ulnar no membro não dominante; **SNAPR NDOM**= amplitude do potencial de ação sensitivo do nervo radial no membro não dominante; **SCVR NDOM**= velocidade do potencial de ação sensitivo no nervo radial no membro não dominante; **CMT_{contr}**= indivíduos controles; **CMT_{diab}**= distúrbio do metabolismo da glicose.

Comparando os grupos CMT_{contr} e CMT_{diab}, notou-se diferença significativa também para as variáveis padrão do estudo neurofisiológico ($p=0,001$), dispersão temporal ($p=0,001$) e assimetria na amplitude ($p=0,019$), de tal forma que nenhum dos pacientes do CMT_{contr} apresentou estes achados, contra 41,2% dos do grupo CMT_{diab} para as variáveis padrão do estudo neurofisiológico e dispersão temporal, e 23,5% para a assimetria na amplitude (Tabela 13).

Tabela 13: Comparação de diferentes achados neurofisiológicos entre os grupos CMT_{contr} e CMT_{diab}.

		CMT _{contr} (n=27)	CMT _{diab} (n=17)	P
DISPERSÃO TEMPORAL	NI	27	10	0,001
	P	0	7	
BLOQUEIO CONDUÇÃO	NI	27	17	-
	P	0	0	
ASSIMETRIA CONDUÇÃO	NI	27	16	0,395
	P	0	1	
ASSIMETRIA AMPLITUDE	NI	27	13	0,019
	P	0	4	
ASSIMETRIA SEGMENTOS	NI	27	16	0,39
	P	0	1	
PADRÃO NEUROFISIO	Simétrica	27	10	0,001
	Assimétrica	0	7	

NI= não identificado; P= presente; Padrão Neurofisiol= padrão de estudo neurofisiológico; CMT_{contr}= indivíduos controles; CMT_{diab}= distúrbio do metabolismo da glicose.

4.6 Avaliação da dor nos pacientes do grupo CMT_{glic} em relação ao grupo CMT_{contr}

A maioria dos pacientes no grupo CMT_{glic} (83,3%) apresentava dor, em relação a 44,4% dos do grupo CMT_{contr} ($p=0,008$). No grupo CMT_{glic}, a maior parte dos pacientes relatou dor em quatro ou mais locais ($p=0,003$) (Figura 10), e as dores se concentravam nos MMII (37%) ou eram generalizadas (37%) ($p=0,017$) (Figura11).

Figura 10: Quantidade de locais com dor em pacientes CMT *contr* e CMT *glic*.

Figura 11: Distribuição da dor em indivíduos dos grupos CMT *contr* e CMT *glic*.

Na comparação entre as médias obtidas da pontuação pela EVA, o grupo *CMTcontr* apresentou média significativamente menor ($p=0,042$) (Tabela 14).

Tabela 14: Comparação dos valores obtidos das Escalas Visual Analógica e McGill entre os grupos *CMTcontr* e *CMTglic*.

	<i>CMTcontr</i>		<i>CMTglic</i>		p valor
	Média	DP	Média	DP	
EVA	3,24	3,81	5,58	3,22	0,042
DESCR TOTAL	4,88	6,62	10,17	6,93	0,009
INDICE TOTAL	9,92	13,56	21,96	15,85	0,006

EVA= pontuação na escala visual analógica; **DESCR TOTAL**= número de descritores total da escala de McGill; **INDICE TOTAL**= índice de dor total da escala de Mc Gill; **CMTcontr**= indivíduos controles; **CMTglic**= distúrbio do metabolismo da glicose.

No estudo das variáveis Número de Descritores Total e Índice de Dor Total, o grupo *CMTglic* apresentou média significativamente maior para ambas as variáveis (Tabela 14).

4.7 Avaliação da dor nos pacientes dos grupos *CMTintol* e *CMTdiab* em relação ao grupo *CMTcontr*

4.7.1 *CMTintol* versus *CMTcontr*

Quando comparados os pacientes do grupo *CMTintol* aos do grupo *CMTcontr*, não se observou diferença significativa em nenhum dos parâmetros utilizados para a avaliação da dor (Tabelas 15 e 16).

Tabela 15: Dor em pacientes com *CMTcontr* versus *CMTintol*.

	CMTcontr	CMTintol	
	N	N	p valor
DOR			
SIM	12	5	0,4
NÃO	15	2	
LOCAIS			
0	15	2	0,17
1	7	1	
2 OU 3	3	3	
≥4	2	1	
MEMBROS			
0	15	2	0,5
MMII	7	3	
MMSS	2	1	
GEN	3	1	

MMII= dor em membros inferiores; **MMSS** dor em membros superiores; **GEN** dores generalizadas; **CMTcontr**= indivíduos controles; **CMTintol**= intolerância à glicose.

Tabela 16: Comparação dos valores obtidos das Escalas Visual Analógica e McGill entre os grupos *CMTcontr* e *CMTintol*.

	CMTcontr		CMTintol		
	Média	DP	Média	DP	p valor
EVA	3,24	3,81	5,00	3,46	0,4
DESCR TOTAL	4,88	6,62	9,57	6,80	0,13
ÍNDICE TOTAL	9,92	13,56	21,57	15,5	0,07

EVA= pontuação na escala visual analógica; **DESCR TOTAL**= número de descritores total da escala de McGill; **ÍNDICE TOTAL**= índice de dor total da escala de McGill; **CMTcontr**= indivíduos controles; **CMTintol**= intolerância à glicose; **DP**= desvio padrão.

4.7.2 CMT_{diab} versus CMT_{contr}

No grupo CMT_{diab} observou-se maior número de pacientes que responderam sim quando questionados sobre a presença de dor ($p=0,005$). Neste grupo, a maior parte dos pacientes apresentou dor em quatro ou mais locais (53%), e dores generalizadas (47%), valores significativamente maiores em relação aos controles (Figuras 12 e 13).

Figura 12: Quantidade de locais com dor em pacientes CMT_{contr} e CMT_{diab}.

Figura 13: Distribuição da dor em indivíduos dos grupos CMT *contr* e CMT *diab*.

Quando comparados os grupos, quanto as médias obtidas na pontuação da EVA, no número de descritores total e no índice de dor total, os valores foram significativamente maiores no grupo CMT *diab*, em todos esses parâmetros (Tabela 17).

Tabela 17: Comparação dos valores obtidos das Escalas Visual Analógica e McGill entre os grupos CMT *contr* e CMT *diab*.

	CMT <i>cont</i>		CMT <i>diab</i>		
	Média	DP	Média	DP	p valor
EVA	3,24	3,81	5,82	3,19	0,03
DESCR TOTAL	4,88	6,62	10,41	7,17	0,01
INDICE TOTAL	9,92	13,56	22,12	16,46	0,01

EVA: pontuação na escala visual analógica, **DESCR TOTAL:** número de descritores total da escala de McGill, **INDICE TOTAL:** índice de dor total da escala de McGill; **DP=** desvio padrão; **CMT *contr*=** indivíduos controles; **CMT *diab*=** distúrbio do metabolismo da glicose; **DP=** desvio padrão.

4.8 Qualidade de vida em pacientes dos grupos CMT_{contr} e CMT_{glic}

Quando comparados os grupos CMT_{contr} e CMT_{glic} quanto à pontuação obtida em cada domínio do questionário SF-36, foi identificada diferença entre os grupos nas dimensões: capacidade funcional ($p=0,001$), limitação física ($p=0,001$), estado geral de saúde ($p=0,001$), vitalidade ($p=0,001$) e limitação por aspectos emocionais ($p=0,02$), de tal forma que os valores da média dessas variáveis foram menores no grupo CMT_{glic}, indicando maior comprometimento (Tabela 18).

Tabela 18: Pontuação na escala de qualidade de vida SF-36 em indivíduos dos grupos CMT_{contr} e CMT_{glic}.

	CMT _{contr}		CMT _{glic}		p valor
	Média	DP	Média	DP	
CAP FUNC	58	31	24	24	0,001
LIM FÍSICA	65	43	15	31	0,001
DOR	62	33	48	33	0,08
EST GER SAUDE	73	24	51	22	0,001
VITALIDADE	58	25	31	19	0,001
ASP SOCIAIS	63	31	45	32	0,06
LIM EMOCIONAL	70	43	40	46	0,02
SAUDE MENTAL	63	24	53	21	0,08

CAP FUNC= capacidade funcional, **LIM FÍSICA**= limitação física, **EST GER SAUDE**= estado geral de saúde, **ASP SOCIAIS**= aspectos sociais, **LIM EMOCIONAL**= limitação emocional; **CMT_{contr}**= indivíduos controles; **CMT_{diab}**= distúrbio do metabolismo da glicose; **DP**= desvio padrão.

O grupo CMT_{glic} apresentou, também, número significativamente maior de pacientes que responderam sim quando questionados sobre uso de órtese ($p=0,012$) (Figura 14), necessidade de apoio para caminhar ($p=0,001$) (Figura 15) e dificuldade com zíper ou garrafas ($p=0,04$) (Figura 16). Para as questões dificuldade para caminhar e de equilíbrio, necessidade de cadeira de rodas e

difículdade com utensílios, não se observou diferença significativa entre os grupos.

Figura 14: Necessidade de uso de órtese nos grupos CMT *contr* e CMT *glic*.

Figura 15: Necessidade de uso de apoio/suporte para caminhar nos grupos CMT *contr* e CMT *glic*.

Figura 16: Dificuldade com zíper ou garrafas nos grupos CMT *contr* e CMT *glic*.

4.9 Qualidade de vida em pacientes dos grupos *CMTintol* e *CMTdiab* em relação ao grupo *CMTcontr*

4.9.1 *CMTintol* versus *CMTcontr*

Na comparação entre os grupos *CMTintol* e *CMTcontr*, apenas o domínio limitação física da escala SF-36 apresentou diferença significativa ($p=0,03$). Para os domínios estado geral de saúde e vitalidade, observou-se tendência à menor pontuação e, conseqüentemente, maior comprometimento, entre os pacientes do grupo *CMTintol* (Tabela 19).

Tabela 19: Pontuação na escala de qualidade de vida SF-36 em indivíduos dos grupos *CMTcontr* e *CMTintol*.

	<i>CMTcontr</i>		<i>CMTintol</i>		p valor
	Média	DP	Média	DP	
CAP FUNC	58	31	35	25	0,09
LIM FISICA	65	43	21	39	0,03
DOR	62	33	48	37	0,32
EST GER SAUDE	73	24	53	25	0,05
VITALIDADE	58	25	36	21	0,05
ASP SOCIAIS	63	31	54	38	0,53
LIM EMOCIONAL	70	43	52	50	0,34
SAUDE MENTAL	63	24	57	20	0,42

CAP FUNC= capacidade funcional; **LIM FISICA**= limitação física; **EST GER SAUDE**= estado geral de saúde; **ASP SOCIAIS**= aspectos sociais; **LIM EMOCIONAL**= limitação emocional; **CMTcontr**= indivíduos controles; **CMTintol**= intolerância à glicose; **DP**= desvio padrão.

Quando comparados os dois grupos quanto às repostas sim ou não para as questões dificuldade para caminhar e de equilíbrio, uso de órtese, necessidade de apoio para caminhar e de cadeira de rodas, dificuldade com zíper ou garrafas e com utensílios domésticos, não se observou diferença significativa em nenhuma dessas variáveis.

4.9.2 CMT^{diab} versus CMT^{contr}

Na comparação entre os grupos CMT^{diab} e CMT^{contr}, evidenciou-se diferença significativa nos domínios capacidade funcional ($p=0,001$), limitação física ($p=0,001$), estado geral de saúde ($p=0,002$), vitalidade ($p=0,001$), aspectos sociais ($p=0,04$) e limitação por aspectos emocionais ($p=0,02$), da escala SF-36, de tal forma que o grupo CMT^{diab} apresentou as menores médias para essas variáveis, indicando maior comprometimento (Tabela 20).

Tabela 20: Pontuação na escala de qualidade de vida SF-36 em indivíduos dos grupos CMT^{contr} e CMT^{diab}.

	CMT ^{contr}		CMT ^{diab}		p valor
	Média	DP	Média	DP	
CAP FUNC	58	31	19	22	0,001
LIM FISICA	65	43	12	28	0,001
DOR	62	33	48	32	0,10
EST GER SAUDE	73	24	51	22	0,002
VITALIDADE	58	25	29	18	0,001
ASP SOCIAIS	63	31	42	30	0,04
LIM EMOCIONAL	70	43	35	45	0,02
SAUDE MENTAL	63	24	51	22	0,08

CAP FUNC= capacidade funcional; **LIM FISICA**= limitação física; **EST GER SAUDE**= estado geral de saúde; **ASP SOCIAIS**= aspectos sociais; **LIM EMOCIONAL**= limitação emocional; **CMT^{contr}**= indivíduos controles; **CMT^{diab}**= distúrbio do metabolismo da glicose; **DP**= desvio padrão.

O grupo CMT^{diab} apresentou número significativamente maior de pacientes que responderam sim às questões dificuldade para caminhar ($p=0,0031$) (Figura 17), uso de órtese ($p=0,002$) (Figura 18), necessidade de suporte para caminhar ($p=0,001$) (Figura 19) e dificuldade com zíper ou garrafas ($p=0,034$) (Figura 20), observando-se, também, tendência a maior número de pacientes com dificuldade de equilíbrio no grupo CMT^{diab} ($p=0,06$).

Figura 17: Dificuldade para caminhar em pacientes dos grupos CMT *contr* e CMT *diab*.

Figura 18: Necessidade de uso de órtese nos grupos CMT *contr* e CMT *diab*.

Figura 19: Necessidade de uso de apoio/suporte para caminhar nos grupos CMT *contr* e CMT *diab*.

Figura 20: Dificuldade com zíper ou garrafas nos grupos CMT *contr* e CMT *diab*.

4.10 Avaliação de sintomas disautonômicos em pacientes dos grupos CMT_{contr} e CMT_{glic}

Quando comparada a pontuação de cada domínio autonômico, avaliado pela escala *COMPASS 31*, em pacientes dos grupos CMT_{contr} e CMT_{glic}, foi observada diferença significativa nos domínios gastrointestinal ($p=0,001$), vesical ($p=0,04$) e na pontuação total ($p=0,003$), sendo que o grupo CMT_{contr} apresentou médias menores nesses parâmetros. Nos domínios intolerância ortostática e secretomotor, houve tendência a médias maiores no grupo CMT_{glic}. Para os parâmetros vasomotor e pupilomotor, não foram observadas diferenças significativas (Tabela 21).

Tabela 21: Pontuação na escala *COMPASS 31* em indivíduos dos grupos CMT_{contr} e CMT_{glic}.

	CMT _{contr}		CMT _{glic}		p valor
	Média	DP	Média	DP	
INTOL ORTOST	6	9	14	13	0,06
VASOMOTOR	0,12	0,6	0,4	1	0,58
SECRETOMOTOR	2,7	3,4	4,4	3,2	0,06
GASTROINTESTINAL	2,5	3	7,6	5,2	0,001
VESICAL	0,44	1,22	1,8	2,4	0,04
PUPILOMOTOR	0,8	1,3	0,9	1,2	0,48
TOTAL	11,89	13,8	29	19	0,003

INTOL ORTOST= intolerância ortostática; DP= desvio padrão; CMT_{contr}= indivíduos controles; CMT_{glic}= distúrbio do metabolismo da glicose.

4.11 Avaliação de sintomas disautonômicos em pacientes dos grupos CMT_{intol} e CMT_{diab}, em relação ao grupo CMT_{contr}

Todos os domínios avaliados pela escala *COMPASS 31* foram comparados ao grupo CMT_{contr}, após subdivisão do grupo CMT_{glic} em subgrupos CMT_{intol} e CMT_{diab}, e os resultados serão apresentados abaixo:

4.11.1 CMT_{contr} versus CMT_{intol}

Na comparação entre os grupos CMT_{contr} e CMT_{intol}, apenas o domínio gastrointestinal revelou diferença significativa ($p=0,009$) (Tabela 22).

Tabela 22: Pontuação na escala COMPASS 31 em indivíduos dos grupos CMT_{contr} e CMT_{intol}.

	CMT _{contr}		CMT _{intol}		p valor
	Média	DP	Média	DP	
INTOL ORTOST	6	9	14	14	0,2
VASOMOTOR	0,12	0,6	0,5	1,3	0,7
SECRETOMOTOR	2,7	3,4	2,8	3,2	0,8
GASTROINTESTINAL	2,5	3	8,5	5,7	0,009
VESICAL	0,44	1,22	1,4	2,4	0,1
PUPILOMOTOR	0,8	1,3	1,5	1,5	0,2
TOTAL	11,89	13,8	28	23	0,08

INTOL ORTOST= intolerância ortostática; DP= desvio padrão; CMT_{contr}= indivíduos controles; CMT_{intol}= intolerância à glicose

4.11.2 CMT_{contr} versus CMT_{diab}

Entre os grupos CMT_{contr} e CMT_{diab}, os domínios secretomotor ($p=0,02$), gastrointestinal ($p=0,004$) e a soma da pontuação total ($p=0,004$) apresentaram diferença estatisticamente significativa, com médias maiores no grupo CMT_{diab} (Tabela 23).

Tabela 23: Pontuação na escala *COMPASS 31* em indivíduos dos grupos *CMTcontr* e *CMTdiab*.

	<i>CMTcontr</i>		<i>CMTdiab</i>		
	Média	DP	Média	DP	p valor
INTOL ORTOST	6	9	14	14	0,09
VASOMOTOR	0,12	0,6	0,4	0,9	0,6
SECRETOMOTOR	2,7	3,4	5,3	3	0,02
GASTROINTESTINAL	2,5	3	7	5	0,004
VESICAL	0,44	1,22	2	2,5	0,09
PUPILOMOTOR	0,8	1,3	0,7	1	0,9
TOTAL	11,89	13,8	29	18	0,004

INTOL ORTOST= intolerância ortostática; DP= desvio padrão; *CMTcontr*= indivíduos controles; *CMTdiab*= distúrbio do metabolismo da glicose.

4.12 Comparação entre os grupos quanto à porcentagem de indivíduos com parentes de primeiro grau diagnosticados com diabetes mellitus

Inicialmente, os grupos *CMTcontr* e *CMTglic* foram comparados quanto à porcentagem de indivíduos que responderam sim à questão sobre parentes de primeiro grau com diagnóstico de DM. Verificou-se que 81% dos pacientes do grupo *CMTglic* relataram história familiar positiva para a doença, contra 33% do grupo controle (Figura 21).

Figura 21: Porcentagem de pacientes com parentes de primeiro grau diagnosticados com diabetes mellitus nos grupos *CMTcontr* e *CMTglic*.

Posteriormente, os grupos foram comparados após a subdivisão do grupo *CMT_{glic}* em *CMT_{intol}* e *CMT_{diab}*. Houve diferença significativa em ambas as comparações, de tal forma que no grupo *CMT_{intol}* 86% dos pacientes informaram parentes de primeiro grau com DM ($p=0,02$) e no grupo *CMT_{diab}* 79% apresentavam essa característica ($p=0,003$).

4.13 Comparação, quanto à gravidade da neuropatia, entre os pacientes do grupo *CMT_{diab}* em uso de hipoglicemiante oral e insulina

Os pacientes do grupo *CMT_{diab}* foram subdivididos em grupo de tratamento com hipoglicemiantes orais (*CMT_{diabHO}*) e grupo com insulina em seu esquema terapêutico (*CMT_{diabINSULINA}*), e esses subgrupos foram, então, comparados quanto à média obtida na pontuação da escala CMTNS. Observou-se tendência à maior média no grupo *CMT_{diabINSULINA}*, sugestiva de neuropatia mais grave nesses pacientes (Tabela 24).

Tabela 24: CMTNS TOTAL nos grupos *CMT_{diabHO}* e *CMT_{diabINSULINA}*.

	<i>CMT_{diabHO}</i>		<i>CMT_{diabINSULINA}</i>		p valor
	Média	DP	Média	DP	
CMTNS TOTAL	23	4	28	5	0,05

CMT_{diabHO}= tratamento com hipoglicemiantes orais; ***CMT_{diabINSULINA}***= tratamento com insulina; **DP**= desvio padrão.

5. DISCUSSÃO

A CMT1A é a neuropatia hereditária mais comumente encontrada (Pareyson et al., 2014), e o DM é o agente responsável pela maioria das neuropatias adquiridas nos países ocidentais (Rutkove, 2009). Existem indícios de que a presença concomitante de DM e CMT1A possa resultar em uma neuropatia mais grave (Shet et al., 2008; Ursino et al, 2013), porém não há um estudo definitivo sobre os efeitos dessa associação, que é de grande interesse teórico e prático, devido à necessidade de se encontrarem fatores modificadores da CMT1A, tanto com o intuito de se preservar, se possível, a saúde dos pacientes, como para se entenderem os mecanismos da grande variabilidade clínica, que se observa nessa neuropatia. Assim, o estudo da relação entre CMT1A e CMT $_{glic}$ (diabetes mellitus e intolerância à glicose), tem implicações clínicas óbvias.

A presença de DM ou intolerância à glicose, pode ser um fator de deterioração da qualidade de vida desses pacientes, e é passível de controle, se adequadamente diagnosticada e tratada.

Neste estudo, objetivou-se avaliar os pacientes com CMT1A e DM ou intolerância à glicose seguidos no Ambulatório de Doenças Neurogenéticas do HCFMRP-USP e analisar os aspectos clínicos e neurofisiológicos dessa associação, comparando os achados aos de pacientes diagnosticados com CMT1A sem comorbidades.

5.1 População

Foram identificados 19 pacientes com diagnóstico concomitante de CMT1A e DM e sete com CMT1A e intolerância à glicose, que preencheram os critérios para participar do estudo. Este número é relativamente maior que o analisado por Sheth et al. (2008); que avaliaram 10 pacientes diabéticos, e por Ursino et al. (2013), que estudaram apenas nove pacientes diabéticos. A pequena população desses dois estudos provavelmente pode ser explicada pelo fato de serem retrospectivos e baseados em informações obtidas em

bancos de dados; diferente do atual, no qual os pacientes foram abordados prospectivamente.

No presente estudo, a maioria dos diabéticos avaliados foram mulheres, (52,6%), dado semelhante ao da população estudada por Sheth et al. (2008), no qual 60% também eram mulheres. A idade média entre os pacientes com DM neste estudo foi de $56 \pm 10,5$ anos, semelhante às idades médias encontradas por Sheth et al. (2008) e Ursino et al. (2013), que foram de $53 \pm 14,3$ anos e $60,5 \pm 12$ anos, respectivamente.

Com relação aos pacientes que apresentavam diagnóstico concomitante de CMT1A e intolerância à glicose, não foi encontrado na literatura nenhum estudo similar até o início desta pesquisa.

5.1.1 Gravidade da neuropatia

Quando comparados os grupos CMT_{contr} e CMT_{glic} quanto à pontuação no CMTNS, o grupo CMT_{glic} revelou scores significativamente maiores, tanto na comparação do CMTNS total quanto nas subdivisões motora e sensitiva dessa escala, mostrando uma neuropatia mais grave, tanto do ponto de vista motor quanto sensitivo. Quando subdividido o grupo CMT_{glic} em grupos CMT_{intol} e CMT_{diab} e comparado ao grupo CMT_{contr}, encontrou-se também uma neuropatia significativamente mais grave do ponto de vista motor e sensitivo, nos grupos CMT_{intol} e CMT_{diab}.

Os dados do presente estudo, obtidos da comparação do grupo CMT_{diab} ao grupo CMT_{contr}, corroboram os achados de Sheth et al. (2008). Neste estudo, observou-se média de $13,7 \pm 5,8$ para o CMTNS total no grupo CMT_{contr} e $24 \pm 6,2$ no grupo CMT_{diab} ($p < 0,01$). Sheth et al. (2008) relataram média do CMTNS total de $15,19 \pm 4,8$ para controles e $21,3 \pm 6,31$ para diabéticos ($p = 0,002$). Esses achados indicam acometimento moderado no grupo CMT_{contr} e grave no grupo CMT_{diab}. Dados da literatura, em que uma população de CMT1A foi avaliada, revelaram média de CMTNS, indicativa de comprometimento moderado $13,2 \pm 6,15$, como observado no grupo controle dos

dois estudos, sugerindo que a associação com DM modifica a gravidade da neuropatia em pacientes com CMT1A (Sheth et al., 2008). Ursino et al. (2013) encontraram média de $14,2 \pm 5,4$ nos controles e de $18 \pm 4,6$ na CMT1A associada à DM, ambas sugetivas de comprometimento moderado, porém houve diferença significativa entre os grupos ($p < 0,05$), indicando maior acometimento entre os diabéticos.

Quando o grupo CMT_{diab} foi comparado ao grupo CMT_{contr}, a partir das subdivisões motora e sensitiva da escala CMT NS, foram observadas médias significativamente maiores, nessas duas variáveis, no grupo CMT_{diab}, indicando neuropatia mais grave, tanto do ponto de vista motor quanto sensitivo nesses pacientes. A média do CMTNS motor encontrada no presente estudo para os CMT_{contr} foi de $4,22 \pm 2,97$ e para os CMT_{diab} de $10,1 \pm 4,1$ ($p < 0,01$) se assemelha à observada por Sheth et al (2008) e Ursino et al. (2013), que foi de $4,9 \pm 2,72$ nos controles e $8,2 \pm 3,2$ nos diabéticos ($p = 0,003$) e $4,6 \pm 2,9$ nos controles e $7,7 \pm 3$ diabéticos ($p < 0,05$), respectivamente, mostrando que a associação com DM se relaciona à piora motora nos pacientes com CMT1A.

Neste estudo, verificou-se, também, diferença significativa entre esses grupos na comparação da subdivisão sensitiva do CMTNS, sendo a média de $5,07 \pm 2,66$ no grupo CMT_{contr} e $7,1 \pm 2$ no grupo CMT_{diab} ($p < 0,01$), indicando maior comprometimento sensitivo entre os diabéticos. Sheth et al. (2008) encontraram em seu estudo apenas tendência a maior comprometimento sensitivo entre os diabéticos ($p = 0,08$), o que pode ser explicado pelo menor número de indivíduos diabéticos avaliados (10 pacientes com CMT1A e DM). Ursino et al. (2013) avaliaram nove pacientes diabéticos e não observaram diferença significativa na subdivisão sensitiva da escala CMTNS.

No presente estudo foi realizada uma análise mais detalhada da força muscular e das sensibilidades vibratória, tátil e dolorosa dos pacientes, buscando caracterizar melhor o comprometimento em cada grupo.

A comparação desses grupos, nos dados de força muscular, revelou que os pacientes do grupo CMT_{glic} apresentaram força em músculos distais mais

comprometida que os do grupo CMT_{contr} e, surpreendentemente, observou-se, também, acometimento significativamente maior dos PROX MMSS E MMII nos indivíduos do grupo CMT_{glic}. Quando subdividido o grupo CMT_{glic} em CMT_{intol} e CMT_{diab} e comparado ao grupo CMT_{contr}, detectou-se maior comprometimento da força muscular distal e proximal dos MMSS e MMII no grupo CMT_{diab}. O achado de maior acometimento da força muscular proximal em pacientes com CMT1A e DM não era esperado, já que a neuropatia associada a essa doença, classicamente, se relaciona à discreta perda de força muscular em músculos mais distais (Llewelyn et al., 2005).

Na comparação entre os grupos quanto à avaliação clínica das sensibilidades vibratória, tátil e dolorosa, notou-se que os indivíduos do grupo CMT_{glic} obtiveram maior comprometimento da sensibilidade vibratória e tendência a maior comprometimento da sensibilidade tátil em relação ao grupo CMT_{contr}. A comparação entre os grupos CMT_{contr} e CMT_{diab} revelou significativamente maior comprometimento sensitivo entre os pacientes do grupo CMT_{diab} para todas as modalidades sensitivas avaliadas: sensibilidades vibratória, tátil e dolorosa.

Não está definido como o DM pode exacerbar os déficits motores em pacientes com CMT1A (Sheth et al., 2008). Uma hipótese pode ser encontrada em estudos prévios que demonstraram anormalidades na junção neuromuscular de ratos com DM induzido por streptozotocina (Schiller; Rahamimoff, 1989). Nesses experimentos, os músculos com DM apresentavam menor potenciação tetânica e a junção neuromuscular diabética foi menos adaptável a estímulos de alta frequência que os controles. Falhas na propagação do potencial de ação em ramos motores terminais intramusculares mostraram ser a causa dessa anormalidade. Em contrapartida, retração de terminais nervosos e déficits na transmissão neuromuscular têm sido descritos como achados fisiopatológicos precoces em ratos modelos de CMT tipo 1B (CMT1B) (Wrabetz et al., 2000). Dados da literatura sugerem, ainda, uma relação funcional entre as proteínas P0 (alterada em pacientes com CMT1B) e PMP 22 (alterada em pacientes com CMT1A), indicando que nesses pacientes

ocorre também uma disfunção secundária da proteína P0 (Niemann et al., 2006). Assim, defeitos de transmissão neuromuscular, já existentes em pacientes com CMT1A, poderiam ser exacerbados quando a propagação do potencial de ação é comprometida nos ramos terminais motores pelo DM, acentuando a fraqueza nesses pacientes. Essa hipótese necessita ser testada em outros estudos para melhor avaliação.

Alternativamente, outra hipótese que explique o maior acometimento motor em pacientes com CMT1A e DM, pode se relacionar ao fato de haver evidências crescentes sobre o comprometimento do transporte axonal e da função das mitocôndrias em pacientes com DM (Edwards et al., 2010; Sajic, 2014). Leininger et al. (2006) revelaram que as mitocôndrias localizadas no gânglio da raiz dorsal são mais susceptíveis às alterações do DM, o que não explicaria o acometimento motor. No entanto, há relatos de possíveis alterações na função da mitofusina 2, proteína ligada a diversas etapas da dinâmica mitocondrial, em pacientes com DM. Estudos têm mostrado que o RNAm muscular (Bach et al., 2005; Soriano et al., 2006), e o níveis de proteína mitofusina (Soriano et al., 2006) estão reduzidos no DM2 nos axônios motores e nos músculos. Mutações na mitofusina 2 causam a CMT2A, a forma dominante axonal mais comum da doença. Em contrapartida, nos últimos anos, mutações em genes que codificam proteínas essenciais para a função mitocondrial têm sido identificadas em pacientes com CMT, especialmente do subtipo axonal, e esses achados sugerem que alterações na dinâmica mitocondrial podem ser eventos iniciais na patogênese de alguns subtipos de CMT, principalmente nas formas axonais (Pareyson et al., 2014; Sajic, 2014). Assim, com base em todos os dados acima descritos, é possível supor que a presença concomitante de DM poderia exacerbar a perda axonal em pacientes com CMT1A, o que está diretamente relacionado ao grau de comprometimento nesses pacientes (Krajewski et al., 2000).

Outro dado muito interessante deste estudo foi o achado de maior comprometimento motor em grupos musculares proximais em pacientes com CMT1A e DM. Dados recentes (Sajic, 2014) sugerem que fatores pró-

inflamatórios encontrados em neuropatias inflamatórias, como a polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC), interferem na dinâmica mitocondrial, o que possivelmente está envolvido da fisiopatologia dessas doenças. Além disto, sabe-se que indivíduos diagnosticados com PIDC apresentam, classicamente, fraqueza muscular proximal e distal (Hahn et al., 2005). A correlação destes dados com aqueles já citados sobre a alteração da função mitocondrial em indivíduos com DM, permite supor que a associação de CMT1A e DM, modifique o fenótipo clínico de pacientes com CMT1A, em parte, por possíveis alterações da função mitocondrial nesses indivíduos.

Com relação ao maior comprometimento sensitivo encontrado no grupo CMT^{diab}, com envolvimento das sensibilidades vibratória, tátil e dolorosa testadas, algumas hipóteses podem explicar os achados. A primeira delas, se relaciona às alterações de transporte axonal e função mitocondrial descritas em pacientes diabéticos. Os dados da literatura revelam que as mitocôndrias do gânglio da raiz dorsal são particularmente sensíveis às anormalidades induzidas pelo DM (Leininger et al., 2006; Edwards et al., 2010), com consequentes alterações em sua morfologia, dinâmica e função, resultando em alteração das células do gânglio da raiz dorsal. Esses dados podem explicar, em parte, o maior comprometimento de todas as modalidades sensitivas avaliadas no grupo CMT^{diab}.

Outra hipótese que pode ser formulada a partir de dados da literatura, que mostram que um dos achados na neuropatia diabética é a perda de fibras nervosas mielinizadas e não mielinizadas, que pode ocorrer de forma difusa ou desigual nesses pacientes (Llewelyn et al., 2005). Associadamente, estudos mais recentes (Pazzaglia et al., 2010; Laurà et al., 2014; Nolano et al., 2015) revelam que nos pacientes com CMT1A, além do acometimento das fibras mielinizadas de maior calibre, há disfunção de fibras mielinizadas finas do tipo A_γ e de fibras não mielinizadas do tipo C, com envolvimento de diferentes modalidades sensitivas. Assim, pode-se inferir, que nos casos em que há associação de CMT1A e DM, a disfunção e perda de axônios de diferentes tipos de fibras nervosas e diferentes modalidades sensitivas, seja

potencializada, resultando em comprometimento mais grave e difuso nesses pacientes.

No presente estudo, observou-se que a associação de CMT1A com intolerância à glicose está relacionada à piora da neuropatia, tanto sob o aspecto motor quanto sensitivo. No entanto, quando se subdividiu o grupo CMT_{glic} em CMT_{intol} e CMT_{diab} e foi comparado ao grupo CMT_{contr}, não se encontrou diferença significativa da força muscular ou das modalidades sensitivas estudadas no grupo CMT_{intol} em relação ao grupo CMT_{contr}. Estes achados podem ser parcialmente explicados pelo pequeno número de indivíduos avaliados no grupo CMT_{intol} (7 pacientes) ou, ainda, por falta de sensibilidade dos métodos utilizados para discriminar alterações sutis.

O fato de pacientes com associação de CMT1A e intolerância à glicose apresentarem neuropatia mais grave, pode ser explicado com base no conhecimento de que a intolerância à glicose é classificada como uma condição pré-diabetes, em que há alteração no metabolismo da glicose e hiperglicemia; que, no entanto, não preenche os critérios para o diagnóstico de DM. Assim, a partir dos dados da literatura, que apontam a hiperglicemia como um dos fatores mais importantes para iniciar a sequência de disfunções que levam à neuropatia associada ao DM (Llewelyn et al., 2005; Edwards et al., 2010), todas as alterações acima descritas, tanto em funções motoras quanto sensitivas, em associação ao DM, possivelmente estão presentes, em grau variável, em indivíduos com intolerância à glicose, sendo fatores agravantes da neuropatia de pacientes com CMT1A, quando em associação. Além disso, estudos recentes revelam dados que sugerem que as alterações que levam à neuropatia periférica se aparecem em estágios iniciais da patogênese do DM e, que os estados pré-diabéticos estão associados a riscos similares de neuropatia periférica e gravidade de disfunção dos nervos, aos encontrados no DM de início recente (Lee et al., 2015). Neste contexto, é importante mencionar, também, o fato de que o comprometimento das fibras nervosas de calibre mais fino já está bem estabelecido na intolerância à glicose (Dyck; Thomas, 2005; Bansal, 2015).

A hipótese de que a intolerância à glicose também pode ser um fator a alterar a gravidade da neuropatia de pacientes com CMT1A é, sob nosso ponto de vista, de grande relevância clínica, uma vez que se trata de situação de manejo clínico conhecido e que, se abordada de maneira objetiva em pacientes com CMT1A pode possibilitar melhor controle clínico e qualidade de vida desse subgrupo de pacientes.

5.1.2 Achados Neurofisiológicos

Ao se comparar o grupo CMT_{contr} ao grupo CMT_{glic} não foram encontradas diferenças significativas quanto aos valores obtidos no estudo da condução motora do nervo ulnar no membro não dominante (CMAPUL NDOM e MCUL NDOM). Ao subdividir o grupo CMT_{glic} em grupos CMT_{diab} e CMT_{intol} e compará-lo ao grupo CMT_{contr}, os dados obtidos para o grupo CMT_{diab} foram semelhantes aos descritos na literatura. Sheth et al. (2008) encontraram média de $3,32 \pm 2,07$ mV para o PAMC do nervo Ulnar (PAMC Ulnar) em seus controles *versus* média de $2,23 \pm 2,12$ mV para pacientes com CMT1A e DM ($p=0,19$). Para a velocidade de condução motora do nervo ulnar (VCM Ulnar), Sheth et al. (2008) descreveram média $21,47 \pm 4,71$ m/s para os controles e $25,4 \pm 7,07$ m/s entre os diabéticos, com $p=0,076$. Ursino et al. (2013) encontraram valores semelhantes em seu estudo para as variáveis acima, com média de $3,2 \pm 2,7$ mV para PAMC Ulnar entre os controles, e $1,8 \pm 1,4$ mV entre os diabéticos com p não significativo e média de $22,2 \pm 2,7$ m/s entre os controles e $22,4 \pm 11,1$ m/s entre os diabéticos para VCM Ulnar, com valor de p também não significativo. Os dados do presente estudo se assemelham aos citados acima, com média de $4,3 \pm 2,11$ mV para PAMC Ulnar no grupo CMT_{contr}, *versus* $2,43 \pm 2,18$ mV no grupo CMT_{diab} ($p=0,63$). Para a variável VCM Ulnar, foi encontrada média de $19,81 \pm 6,31$ m/s no grupo CMT_{contr} e $19,89 \pm 9,07$ m/s no grupo CMT_{diab} ($p=0,49$).

No grupo CMT_{diab}, ao se compararem os dados obtidos no estudo da condução sensitiva do nervo radial no membro NDOM, observou-se tendência

a diferença significativa entre os grupos. No grupo CMT_{contr}, a média para a amplitude do PAS do nervo radial foi de $4,05 \pm 1,02 \mu V$ e no grupo CMT_{diab} $0,87 \pm 1,97 \mu V$ ($p=0,05$), tendendo a ser menor no segundo grupo. A comparação da velocidade de condução sensitiva do nervo radial não revelou diferença significativa. Com relação ao estudo da condução sensitiva, não há dados na literatura para comparação, já que Shet et al. (2008) e Ursino et al. (2013) estudaram os PAS dos nervos mediano e ulnar e nervo ulnar, respectivamente, e devido ao fato de que muitas vezes tais nervos não foram detectados no exame neurofisiológico, a análise estatística não pôde ser realizada.

Como estudos prévios sugerem que o comprometimento clínico de pacientes com CMT1A está mais relacionado à perda axonal do que à desmielinização (Krajewski et al., 2000), para determinar se o maior comprometimento dos pacientes diabéticos se deve à desmielinização ou à perda axonal, compararam-se as variáveis CMAP Ulnar, para avaliação axonal e VCM Ulnar para se definir o grau de desmielinização entre os grupos, no estudo da condução motora. Os achados desta pesquisa e os já previamente descritos por outros autores não mostraram diferença significativa para quaisquer dessas variáveis do estudo da condução motora, no entanto observa-se que no presente estudo e em todos os dados já relatados na literatura, a velocidade de condução é muito semelhante entre os grupos, enquanto a amplitude do PAMC é menor no grupo em que há associação de CMT1A e diabetes, podendo sugerir maior comprometimento axonal neste grupo. É necessário, no entanto, pesquisas com maior número de pacientes com as duas condições para melhor avaliação deste dado. No que se refere ao estudo da condução sensitiva, os dados deste estudo corroboram a hipótese de maior comprometimento axonal entre os diabéticos.

Na comparação entre os grupos CMT_{contr} e CMT_{intol} não se evidenciou diferença em qualquer das variáveis analisadas no estudo da condução sensitivo motora, talvez pelo pequeno número de pacientes no grupo CMT_{intol}.

Um achado muito interessante, e não esperado, foi a presença, estatisticamente significativa de ENMGs assimétricas, devido à presença de dispersão temporal e assimetria de amplitude, entre os pacientes do grupo CMT_{diab}. Estes achados não foram observados nos pacientes do grupo CMT_{contr}, e no grupo CMT_{intol} apenas uma paciente apresentou dispersão temporal.

A detecção destes achados neurofisiológicos, no início do desenvolvimento deste estudo, associados a um fenótipo clínico mais grave, inclusive com fraqueza muscular proximal, em pacientes com CMT1A e DM, levou à hipótese de PID associada à CMT1A em alguns dos pacientes do grupo CMT_{diab} avaliados, apesar da ausência de história clínica sugestiva de deterioração aguda ou subaguda nesses indivíduos. Esta hipótese foi levantada baseando-se no fato de que ambas as doenças, CMT1A e DM, podem ser associadas à neuropatia inflamatória adquirida, resultando em alteração no curso típico dessas doenças (Sharma et al., 2002; Ginsberg et al., 2004; Marques Jr et al., 2010). Assim, dos 26 pacientes do grupo CMT_{glic}, 24 realizaram estudo neurofisiológico e oito apresentaram ENMGs com padrão assimétrico. Entre os oito pacientes, dois do grupo CMT_{diab} e um do grupo CMT_{intol}, com quadros clínicos mais graves, foram submetidos à imunoterapia com imunoglobulina e/ou corticoide (Carvalho et al., 2013). É importante ressaltar, que não houve qualquer evidência de melhora clínica e/ou neurofisiológica nesses indivíduos, após seis meses de imunoterapia. No grupo CMT_{diab}, uma das pacientes em tratamento foi submetida à biópsia de nervo sural antes do início do mesmo, e a biópsia não revelou qualquer evidência de inflamação (Carvalho et al., 2013).

Diante de todos os dados acima descritos, este estudo sugere que a presença de exames neurofisiológicos assimétricos no grupo CMT_{glic}, especialmente no grupo CMT_{diab}, em que este achado foi significativo, se deve à associação de CMT1A e DM. No entanto, estes dados necessitam ser confirmados por outros estudos.

A presença de dispersão temporal, apesar de não ser um dado classicamente encontrado em pacientes com CMT1A, está descrita na literatura em associação a esta neuropatia hereditária (Stanton et al., 2006), contudo a dispersão relatada em pacientes com CMT1A não é diferencial no estímulo proximal *versus* estímulo distal, como a observada em pacientes com neuropatias adquiridas como a PID e a encontrada neste estudo, e sim, trata-se de aumento proporcional na duração do PAMC (Stanton et al., 2006). Outro dado a ser valorizado, é que, sabidamente, na neuropatia diabética ocorre alterações da velocidade de condução, algumas vezes assimétricas (Llewelyn et al., 2005). Assim, baseando-se nesses dados e nas alterações intracelulares associadas ao DM, principalmente no que se refere à alteração da função mitocondrial ou de proteínas essenciais a esta função, como já exposto acima, e, no fato de fatores pró-inflamatórios encontrados na neuropatias inflamatórias adquiridas, em que classicamente se observam estudos neurofisiológicos assimétricos, também interferirem na função mitocondrial, pode-se supor que a associação de DM à CMT1A, gere alterações intracelulares, talvez de forma mais importante na dinâmica mitocondrial, alterando não só o fenótipo clínico, mas também neurofisiológico desses pacientes. Estes dados necessitam ser confirmados por outros estudos com número maior número amostral nos CMT*contr* e com CMT*glic*.

5.1.3 Avaliação da dor

Quando comparados os grupos CMT*contr* e CMT*glic*, observou-se número significativamente maior de pacientes no segundo grupo, que responderam sim quando questionados sobre a presença de dor. Quando subdividido o grupo CMT*glic*, foram evidenciadas diferenças significativas entre os grupos CMT*diab* e CMT*contr*.

Há relatos na literatura, de que a presença de dor é achado frequente em pacientes com CMT1A, e que este sintoma pode ser tanto de origem nociceptiva, relacionado às alterações mecânicas e consequentes disfunções

no sistema osteoarticular quanto neuropática, associada à perda de fibras mielinizadas finas e não mielinizadas, já detectada em pacientes com CMT1A (Gemignani et al., 2004; Pazzaglia et al., 2010; Ribiere et al., 2012; Laurà et al., 2014). Os dados obtidos no presente estudo para o grupo CMT_{contr} se assemelham àqueles encontrados por Laurà et al. (2014) que avaliaram um grupo de pacientes com CMT1A. Neste estudo, dos 27 pacientes do grupo CMT_{contr}, 44% referiram dor, sendo que, na maioria dos casos, a dor aparecia em apenas um local (26%), principalmente nos MMII (26%). No estudo de Laurà et al. (2014), entre os 49 pacientes avaliados, 88% queixava-se dor, na maioria dos casos, em um local (39%), principalmente nos pés (61%). Em ambos os estudos, apenas a minoria dos pacientes relatou dor em quatro ou mais locais, sendo 7% no presente estudo e 4% em Laurà et al. (2014).

Ao se compararem os grupos CMT_{contr} e CMT_{diab}, identificou-se que o número de pacientes com dor foi significativamente maior no grupo CMT_{diab} e que os com DM apresentaram, em sua maioria, dores generalizadas, acometendo quatro ou mais locais, diferente do que é comumente referido pelos pacientes com CMT1A. Além disso, todas as escalas utilizadas para avaliação de dor mostraram pontuação significativamente maior, indicativo de maior comprometimento entre os pacientes do grupo CMT *diab*. Apesar do fato de este estudo não ter sido utilizado de escalas para diferenciação da dor neuropática ou ligada a alterações osteoarticulares, os achados sugerem que a associação com DM possa modificar o fenótipo da dor dos pacientes com CMT1A, talvez por acentuar a perda de fibras nervosas mielinizadas finas e não mielinizadas do tipo C, intensificando os sintomas dolorosos ou, ainda, contribuindo para o comprometimento osteoarticular desses indivíduos, com microfraturas subsequentes, como no caso relatado por Parks e Benstead (2010), em que a associação de DM e CMT1A pode ter sido responsável pelo desenvolvimento de artropatia de Charcot no tornozelo de um paciente no qual as doenças coexistiam. Corroborando o fato de que a associação entre as duas doenças intensifica a dor, possivelmente por vários mecanismos, estão os resultados de pesquisas que mostram que a hiperglicemia exerce papel tóxico

nos condrócitos e sinoviócitos por gerar *stress* oxidativo nessas células; exercendo, assim, papel na fisiopatologia da osteoartrite e da dor articular secundária (Courties et al., 2015).

Uma vez que o comprometimento das fibras nervosas de calibre mais fino é um fato bem estabelecido nos casos de intolerância à glicose (Llewelyn, 2005; Bansal, 2015), esperava-se encontrar também, diferença significativa entre os pacientes dos grupos CMT_{contr} e CMT_{intol}, fato que talvez não tenha ocorrido em virtude do pequeno número de indivíduos com intolerância à glicose avaliados.

5.1.4 Avaliação da qualidade de vida

Alguns estudos já se propuseram a avaliar a qualidade de vida de pacientes com CMT, mostrando que alguns domínios do questionário SF-36 revelam maior comprometimento entre pacientes com CMT do que em controles normais; havendo, porém, uma variação desses parâmetros, provavelmente associada às características culturais e sociais das populações estudadas (Vinci et al, 2005; Padua et al., 2006, 2008; Redmond et al., 2008; Taniguchi et al., 2013).

Neste estudo, a pontuação obtida no grupo CMT_{contr} para cada domínio do questionário SF-36 se assemelhou àsquelas encontradas por Padua et al. (2006) e Taniguchi et al. (2013), que estudaram, respectivamente, pacientes de serviços de saúde italiano (seis serviços) e brasileiro (um serviço).

A comparação entre pacientes com CMT1A sem comorbidades e com CMT1A e CMT_{glic}, pode parecer resultar em dados intuitivos, já que a piora da neuropatia no segundo grupo pode subentender também piora da qualidade de vida. No entanto, é muito importante conhecer sob quais aspectos a coexistência das doenças afeta a qualidade de vida dos pacientes e a percepção de sua doença para melhor compreender essa associação e buscar uma abordagem terapêutica satisfatória nesses casos.

Assim, quando comparados os grupos CMT_{contr} e CMT_{glic}, verificou-se comprometimento significativamente maior no segundo grupo para os domínios capacidade funcional, limitação por aspectos físicos, estado geral de saúde, vitalidade e limitação por aspectos emocionais. Quando subdividido o grupo CMT_{glic} para comparação, notou-se que no grupo CMT_{diab} os domínios capacidade funcional, limitação física, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais e limitação por aspectos emocionais mostraram maior comprometimento, revelando que a associação com DM afetou os pacientes sob o aspecto físico, social e emocional. Na comparação do grupo CMT_{intol} com o grupo CMT_{contr}, observou-se pontuação indicativa de maior limitação física, e tendência a maior comprometimento nos domínios estado geral de saúde e vitalidade entre os indivíduos do grupo CMT_{intol}, corroborando o achado do presente estudo, de piora da neuropatia nessa população.

O grupo CMT_{glic} apresentou também número significativamente maior de pacientes que responderam sim quando questionados sobre o uso de órtese, apoio para caminhar e dificuldade com zíper e garrafas. O grupo CMT_{diab}, quando comparado ao grupo CMT_{glic}, revelou porcentagem maior de indivíduos que relataram dificuldade para caminhar, uso de órtese, necessidade de apoio para caminhar, dificuldade com zíper e garrafas e tendência à maior dificuldade de equilíbrio. Vale ressaltar, que a resposta sim ou não para essas questões foi registrada de acordo com a opinião do indivíduo e não com base na percepção do examinador sobre cada um dos itens. Assim, considerou-se o ponto de vista do paciente sobre sua doença, já que se conhece a discrepância entre a percepção do paciente sobre seu estado ideal e seu estado real (Vinci et al., 2005). Desta feita, sugere-se que a coexistência de CMT1A e DM agrave a neuropatia, também na percepção do paciente, com impacto em sua qualidade de vida.

A comparação do grupo CMT_{contr} e CMT_{intol} não revelou diferença significativa em nenhuma das questões abordadas, o que, diante do achado de maior limitação física entre esses pacientes pelo questionário SF-36, pode sugerir que as perguntas não foram sensíveis o suficiente para se detectarem

os déficits e/ou que esses déficits não eram intensos o suficiente para alterar a qualidade de vida, em relação ao grupo controle, e/ou que o pequeno número de indivíduos avaliados neste grupo tenha interferido nos resultados.

5.1.5 Avaliação dos sintomas disautonômicos

O grupo *CMT_{glic}* apresentou significativamente maior número de pacientes com sintomas autonômicos, indicativos de disfunção gastrointestinal e vesical, tendência a maior comprometimento dos domínios intolerância ortostática e secretomotor e pontuação total da escala usada para avaliar disautonomia significativamente maior em relação ao grupo *CMT_{contr.}* Os indivíduos do grupo *CMT_{diab}* mostraram maior acometimento nos domínios secretomotor, gastrointestinal e na pontuação total e aqueles do grupo *CMT_{intol}* revelaram apenas sintomas de maior disfunção gastrointestinal, quando comparados ao grupo *CMT_{contr.}*

Os dados acima descritos sugerem maior acometimento autonômico nos pacientes nos quais haja coexistência de *CMT1A* e *CMT_{glic}*. Este achado pode ser embasado em estudos recentes que evidenciaram o acometimento de fibras finas somáticas e também algumas autonômicas em pacientes com *CMT1A* (Nolano et al., 2015). Assim, a associação dessas alterações secundárias ao CMT, ao já conhecido acometimento das fibras autonômicas no DM (Llewelyn, 2005), de provável origem multifatorial, permite supor, que a neuropatia dos pacientes *CMT_{glic}* terá um comprometimento autonômico mais intenso que aquele do *CMT_{contr.}* Esta observação necessita ser confirmada por outros estudos e parece de grande relevância clínica, principalmente na abordagem terapêutica.

5.1.6 Associação intrafamiliar de CMT e diabetes mellitus

Encontram-se na literatura, alguns relatos de famílias nas quais a associação de *CMT1A* e DM ocorre em vários membros de uma mesma

família, e alguns autores questionam o fato desse achado ser apenas uma coincidência ou estar relacionado a uma base genética (Celik et al., 2001; Koç et al., 2006; Yu et al., 2014).

Os dados deste estudo se assemelham a esses relatos, já que a maioria dos indivíduos com CMT $glic$ apresentava parentes de primeiro grau com DM, e, fato ainda mais interessante, é que em uma mesma família foram encontrados pacientes com CMT1A e intolerância à glicose, em geral mais jovens, e indivíduos com CMT1A e DM, de maior idade, como exemplificado no heredograma abaixo, representativo de uma das famílias estudadas (Figura 22).

Figura 22: Coexistência de CMT 1 A e intolerância à glicose e CMT 1 A e diabetes mellitus em diferentes membros de uma mesma família.

Estes achados são considerados de extrema importância, pois apesar de poderem estar associados ao acaso, fazem supor que, pelo menos em alguns casos, a associação de CMT1A e DM possa sim ter uma base genética, que resulte clinicamente na combinação de CMT1A e CMT $_{glic}$, iniciando-se com estado de pré-diabetes, com evolução posterior para DM, alterando assim, a dinâmica celular e seu fenótipo.

Estes dados necessitam ser confirmados por outros estudos, podendo, então, auxiliar sobremaneira no cuidado de famílias, nas quais as doenças coexistam, no sentido de se buscar ativamente e precocemente o diagnóstico de CMT $_{glic}$, que talvez, tratado agressivamente e em fase inicial, não exerça tanto impacto negativo no quadro clínico e na qualidade de vida dessa população.

5.1.7 Avaliação quanto à gravidade da neuropatia, entre os pacientes do grupo CMT $_{diab}$ em uso de hipoglicemiante oral e insulina

Baseando-se na hipótese de que quanto mais grave a CMT $_{glic}$, maiores são as alterações nas funções intracelulares relacionadas, e mais grave a neuropatia nos pacientes com CMT1A e DM associado, compararam-se os pacientes com DM tratados apenas com agentes hipoglicemiantes orais com aqueles que necessitavam de uso de insulina em seu esquema terapêutico, indicativo de acometimento metabólico mais acentuado. O achado do presente estudo, de tendência à neuropatia mais intensa no grupo com DM em uso de insulina, corrobora o de Sheth et al. (2008), cujos dados também sugeriram pior neuropatia entre esses pacientes. Esse fato pode estar associado a vários fatores, como a possível toxicidade da insulina ao nervo periférico, níveis glicêmicos mais elevados, maior tempo de DM, controle glicêmico mais difícil, com hipoglicemias eventuais, mas pode se relacionar também ao fato de que DM mais grave se associe à pior neuropatia. Baseados na última hipótese é possível ser encorajado a supor que tratar esses pacientes de forma mais precoce e agressiva possa resultar em impacto positivo no fenótipo clínico desses indivíduos, hipótese esta, que necessita ser testada em estudos clínicos para provar sua veracidade.

6. CONCLUSÕES

O estudo de 19 pacientes com CMT1A e DM, sete com CMT1A e CMT $glic$ e 27 com CMT1A sem comorbidades permitiu concluir que:

1. Esta associação resulta em uma neuropatia mais grave, com comprometimento sensitivo, motor, autonômico e doloroso mais intenso, comprometendo também a qualidade de vida.
2. O comprometimento motor nos pacientes com CMT1A e DM é mais intenso, tanto distalmente como proximalmente;
3. Os pacientes em uso de insulina têm possivelmente uma neuropatia mais grave;
4. A avaliação eletrofisiológica desses pacientes é frequentemente assimétrica, tendendo a haver maior comprometimento axonal;
5. A coexistência de pacientes com CMT1A e CMT $glic$ foi significativamente mais comum em uma mesma família.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl. 1):S62-7

Almeida-Pititto B, Ferreira SRG. Aspectos epidemiológicos do diabetes mellitus e seu impacto no indivíduo e na sociedade. In ebook 2.0. Diabetes na prática clínica. Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015.

Azzedine H, Senderek J, Rivolta C, Chrast R. Molecular genetics of charcot-marie-tooth disease: from genes to genomes. *Mol Syndromol*. 2012; 3(5):204-14.

Bach D, Naon D, Pich S, Soriano FX, Vega N, Rieusset J, et al. Expression of Mfn2, the Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A gene, in human skeletal muscle: effects of type 2 diabetes, obesity, weight loss, and the regulatory role of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6. *Diabetes*. 2005;54(9):2685-93.

Bansal, N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes*. 2015;6(2):296-303.

Behse F, Buchthal F. Peroneal muscular atrophy (PMA) and related disorders. II. Histological findings in sural nerves. *Brain*. 1977;100(Pt. 1): 67-85.

Bird TD, Tapscott SJ. Clinical neurogenetics. In Bradley WG, Darroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds): *Neurology in Clinical Practice*. (3rd edition). Boston: Butterworth-Heinemann, 2000, 777-803.

Bosi PL, Carvalho AM, Contrera D, Casale G, Pereira MA, Gronner MF et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30 to 79 years of the city of São Carlos, São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(6):726-32.

Brust JC, Lovelace RE, Devi S. Clinical and electrodiagnostic features of Charcot Marie Tooth syndrome. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1978;68:1-142.

Buchthal F, Behse F. Peroneal muscular atrophy (PMA) and related disorders. I. Clinical manifestations as related to biopsy findings, nerve conduction and electromyography. *Brain*. 1977;100(Pt. 1):41-66.

Campbell WW. Força e Potência Motora. In: Campbell WW (ed.). O exame neurológico. 6ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007, pp 289-90.

Carvalho M, Secchin JB, Lourenço CM, Leal RCC, Bueno KC, Barreira AA et al. Coexistence of CMT 1A and Diabetes Mellitus in a young woman with a severe and progressive neuropathy and respiratory insufficiency. 2013;47(1):141-2.

Celik M, Forta H, Parman Y, Bissar-Tadmouri N, Demirkirkan K, Battaloglu E. Charcot-Marie-Tooth disease associated with type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 2001;18(8):685-6.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National diabetes statistics report: Estimates of diabetes and its burden in the United States, 2014, GA: US Department of Health and Human Services, 2014.

Charcot JM, Marie P. Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive souvent familiale débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. Rev Med. 1886;6:97-138.

Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Rev Bras Reumatol. 1999;39(3):143-50.

Courties A, Gualillo O, Berenbaum F, Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 2015;pii:S1063-4584(15)01173-5. [Epub ahead of print]

Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ et al. National, regional and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analyses of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2-7 million participants. The Lancet. 2011;378(9785):31-40.

Dawidenkow S. Über die neurotische muskeltrophie Charcot-Marie: klinisch-genetische studien. Z Gesamte Neurol Psy. 1927;107(1):259-320.

Dejerine H, Sottas J. Sur la nevríte interstitielle, hypertrophique et progressive de l'enfance. CR Soc Biol Paris. 1893;45:63-96.

Dyck PJ, Gutrecht JA, Bastron JA, Karnes WE, Dale AJ. Histologic and teased-fiber measurements of sural nerves in disorders of lower motor and primary sensory neurons. Mayo Clin Proc. 1968;43(2):81-123.

Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. Arch Neurol. 1968;18(6):603-18.

Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology. 1993; 43(4):817-24.

Edwards JL, Quattrini A, Figueroa-Romeo C, Cerri F, Backus C, Hong Y et al. Diabetes regulates mitochondrial biogenesis and fission in neurons. Diabetologia. 2010;53(1):160-9.

Foss MC, Paccola GM, de Souza NV, Iazigi N. Type 2 diabetic patients in a population sample from Ribeirão Preto area (São Paulo). AMB Rev Assoc Med Bras. 1989;35(5):179-83.

Freitas MRG, Nascimento OJM, Chimelli L, Marques HJA. Polineuropatia. Estudo de 407 casos atendidos no Hospital Universitário Antonio Pedro de 1978 a 1989. Rev Bras Neurol. 1990;26(6):165-9.

Gemignani F, Melli G, Alfieri S, Inglese C, Marbini A. Sensory manifestations in Charcot-Marie-Tooth disease. J Peripher Nerv Syst. 2004;9(1):7-14.

Gilliat RW, Thomas PK. Extreme slowing of nerve conduction in peroneal muscular atrophy. Ann Phys Med. 1957;4(3):104-6.

Ginsberg L, Malik O, Kenton AR, Sharp D, Muddle JR, Davis MB et al. Co-existent hereditary and inflammatory neuropathy. Brain. 2004;127(Pt 1):193-202.

Hahn AF, Hartung HP, Dyck PJ. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK (eds.). *Peripheral neuropathy*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005, pp 2221-53.

Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980a 103(2): 259-280.

Harding AE, Thomas PK. Genetic aspects of hereditary motor and sensory neuropathy (types I and II). *J Med Genet*. 1980b;17(5):329-36.

Harding AE. From the syndrome of Charcot, Marie and Tooth to disorders of peripheral myelin proteins. *Brain*. 1995;118(Pt. 3): 809-18.

Hoffman J. Ueber progressive neurotische muskelatrophie. *Arch Psychiat Nervenkr*. 1889;20:660-713.

Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, Hernandez J, Bosch EP. Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Arch Neurol*. 2006;63(8):1075-79.

Hoogendijk JE; De Visser M. Hereditary motor and sensory neuropathy Types I and II (Charcot-Marie-Tooth disease). In: De Jong JMBV (ed.). *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 16(60), Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1991, p. 185-211.

Inherited Peripheral Neuropathies Mutation Database (IPNMD), 2011. Disponível em: <http://www.molgen.vib-ua.be/CMTMutations>. Acessado em 02/07/2015.

International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes Atlas*, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.

Koç F, Sarica Y, Yerdelen D, Baris I, Battaloglu E, Sert M. A large family with Charcot-Marie-Tooth Type 1A and Type 2 Diabetes mellitus. *Int J Neurosci*. 2006;116(2):103-14.

Krajewski KM, Lewis RA, Fuerst DR, Turansky C, Hinderer SR, Garben J et al. Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain*. 2000;123(Pt. 7):1516-27.

Laurà M, Hutton EJ, Blake J, Lunn M, Fox Z, Pareyson D et al. Pain and small fiber function in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Muscle Nerve*. 2014;50(3):366-71.

Lee CC, Perkins BA, Kayaniyil S, Harris SB, Retnakaran R, Gerstein HC et al. Peripheral Neuropathy and Nerve Dysfunction in Individuals at High Risk for Type 2 Diabetes: The PROMISE Cohort. *Diabetes Care*. 2015; 38(5):793-800.

Leininger GM, Edwards JL, Lipshaw MJ, Feldman EL. Mechanisms of disease: mitochondria as new therapeutic targets in diabetic neuropathy. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(11):620-8.

Lewis RA, Sumner AJ. The electrodiagnostic distinctions between chronic familial and acquired demyelinating neuropathies. *Neurology*. 1982;32(6):592-6.

Lewis RA. Neuropathies associated with conduction block. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(5):525-30.

Llewelyn, JG, Tomlinson DR, Thomas PK. Diabetic neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK (eds.). *Peripheral neuropathy*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005, pp 1951-91.

Lupski JR, Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, Pentao L, Guzzeta V, Trask BJ et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell*. 1991;66(2):219-32.

Marques W Jr, Herrera HF, Trade ES, Barreira AA. Diagnóstico das neuropatias periféricas. Diagnósticos sindrômicos, topográficos e etiológicos. *Arq Neuro Psiquiat (São Paulo)*. 1992;50(4):448-57.

Marques W Jr, Freitas MR, Nascimento OJM, Oliveira AB, Calia L, Melo A et al. 17p duplicated Charcot Marie Tooth 1A. Characteristics of a new population. *J Neurol*. 2005;252(8):972-9.

Marques W Jr, Funayama CA, Secchin JB, Lourenço CM, Gouvea SP, Marques VD et al. Coexistence of two chronic neuropathies in a young child: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and chronic inflammatory demyelinating, polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 2010;42(4):598-600.

Martyn CN, Hughes RA. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997;62(4):310-8.

Murphy SM, Herrmann DN, McDermott MP, Scherer SS, Shy ME, Reilly MM et al. Reability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst*. 2011;16(3):191-8.

Nelis E, Van Broeckhoven C, De Jonghe P, Lofgren A, Vandenberghe A, Latour P et al. Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a European collaborative study. *Eur J Hum Genet*. 1996;4(1):25-33.

Niemann A, Berger P, Suter U. Pathomechanisms of mutant proteins in Charcot-Marie-Tooth Disease. *Neuromolecular Med*. 2006;8(1-2):217-42.

Nolano M, Manganelli F, Provitera V, Pisciotto C, Stancanelli A, Caporaso G et al. Small nerve fiber involvement in CMT1A. *Neurology*. 2015;84(4):407-14.

Ota T, Osawa K. Marked improvement of glycaemic control with pioglitazone in a type 2 diabetic patient associated with Charcot-Marie-Tooth disease. *Diabet Med*. 2003;20(5):420-1.

Padua L, Aprile I, Cavallaro T, Commodari I, La Torre G, Pareyson D et al. Variables influencing quality of life and disability in Charcot Marie Tooth (CMT) patients: Italian multicenter study. *Neurol Sci*. 2006;27:417-423.

Padua L, Shy ME, Aprile I, Cavallaro T, Pareyson D, Quattrone A et al. Correlation between clinical/neurophysiological findings and quality of life in Charcot-Marie-Tooth type 1 A. *J Peripher Nerv Syst*. 2008;13(1):64-70.

Pareyson D, Saveri P, Piscosquite G. Disease and related hereditary neuropathies: from gene function to associated phenotypes. *Curr Mol Med*. 2014 Oct 10. [Epub ahead of print].

Parks NE, Benstead T. Charcot ankle arthropathy in CMT1A exacerbated by Type 2 diabetes mellitus. *Can J Neurol Sci.* 2010;37(3):419-21.

Pazzaglia C, Vollono C, Ferraro D, Viridis D, Lupi V, Le Pera D et al. Mechanisms of neuropathic pain in patients with Charcot-Marie-Tooth 1 A: a laser-evoked potential study. *Pain.* 2010;149(2):379-85.

Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications (2nd part) (author's transl) [in French]. *Diabete Metab.* 1977a;3(3):173-82.

Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (3rd and last part) (author's transl) [in French]. *Diabete Metab.* 1977b;3(4):245-56.

Rayemaekers P, Timmerman V, Nelis E, De Jonghe P, Hoogendijk JE, Bass F et al. Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot Marie Tooth neuropathy type 1a (CMT1a). *Neuromusc Disord.* 1991;1(2):93-7.

Redmond AC, Burns J, Ouvrier RA. Factors that influence health-related quality of life in Australian adults with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscul Disord.* 2008;18(8):619-25.

Ribiere C, Bernardin M, Sacconi S, Delmont E, Fournier-Mehouas M, Rauscent H et al. Pain assessment in Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease. *Ann Phys Rehabil Med.* 2012;55(3):160-73.

Roussy G, Levy G. A sept cas d'une maladie familiale particulière. *Rev Neurol.* 1926;33:427-50.

Rutkove SB. A 52-Year-Old Woman With Disabling Peripheral Neuropathy: Review of Diabetic Polyneuropathy. *JAMA.* 2009;302(13):1451-8.

Sajic M. Mitochondrial dynamics in peripheral neuropathies. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21(4):601-20.

Saperstein DS, Amato AA, Wolfe GI, Katz JS, Nations SP, Jackson CE et al. Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy: the Lewis-Sumner syndrome. *Muscle Nerve*. 1999;22(5):560-6.

Schiller Y, Rahamimoff R. Neuromuscular transmission in diabetes: response to high-frequency activation. *J Neurosci*. 1989;9(11):3709-19.

Sereda M, Griffiths I, Puhlhofer A, Stewart H, Rossner MJ, Zimmerman F et al. A transgenic rat model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuron*. 1996;16(5):1049-60.

Sharma KR, Cross J, Farronay O, Ayyar DR, Shebert RT, Bradley WG. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. *Arch Neurol*. 2002;59(5):758-65.

Sheth S, Francies K, Siskind C E, Feely S, Lewis R A, Shy M. Diabetes Mellitus exacerbates motor and sensory impairment in CMT1A. *J Peripher Nerv Syst*. 2008;13(4):299-304.

Shy ME, Lupski JR, Chance PF, Klein CJ, Dyck PJ. Hereditary motor and sensory neuropathies: an overview of clinical, genetic, electrophysiologic, and pathologic features. In: Dyck PJ, Thomas PK (eds.). *Peripheral Neuropathy*, 4th Edition, Philadelphia: Saunders, 2005a, p. 1623-58.

Shy ME, Blake J, Krajewski K, Fuerst DR, Laura M, Hahn AF et al. Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability. *Neurology*. 2005b;64(7):1209-14.

Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1448-53.

Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot Marie Tooth's disease. *Clin Genet*. 1974;6(2):98-118.

Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: A refined and abbreviated composite autonomic symptom score. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(12):1196-201.

Smith AG, Ramachandran P, Tripp S, Singleton JR. Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy. *Neurology*, 2001;57(9):1701-4.

Snipes GJ, Suter U. Molecular anatomy of myelin proteins in the peripheral nerve system. *J Anat.* 1995;186(Pt. 3):483-94.

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Número do diabetes no Brasil. 2014. Disponível em: www.endocrino.org.br/numeros-do-diabetes-no-brasil/. Acessado em 14 out 2015.

Soriano FX, Liesa N, Bach D, Chan DC, Palacin M, Zorzano A. Evidence for a mitochondrial regulatory pathway defined by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1-alpha, estrogen-related receptor-alpha, and mitofusin 2. *Diabetes*. 2006;55(6):1783-91.

Stanton M, Pannoni V, Lewis RA, Logigian EL, Naguib D, Shy ME et al. Dispersion of compound muscle action potential in hereditary neuropathies and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2006;34(4):417-22.

Taniguchi JB, Elui VM, Osório F, Hallak J, Crippa J, Machado-de-Sousa J et al. Quality of life in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Arq Neuropsiquiatr*, 2013;71(6):392-6.

Thomas PK, Marques W Jr, Davis MB, Sweeney MG, King RH, Bradley JL. The phenotypic manifestations of chromosome17p11.2 duplication. *Brain*. 1997;120(Pt 3):465-78.

Tooth HH. The peroneal type of progressive muscular atrophy. London: HK. Lewis; 1886.

Torquato MT, Montenegro RM, Viana LA, de Souza RA, Lanna CM, Lucas JC et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *São Paulo Med J*. 2003;121(6):224-30.

Tres GS, Lisboa HRK, Syllos R, Canani LH, Gross, JL. Prevalence and Characteristics of Diabetic Polyneuropathy in Passo Fundo, South of Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(6):987-92.

Ursino G, Alberti M, Grandis M, Reni L, Pareyson D, Bellone E et al. Influence of comorbidities on the phenotype of patients affected by Charcot- Marie-Tooth neuropathy type 1 A. *Neuromuscul Disord.* 2013;23(11):902-6.

Valentin LJ, Bass F, Woltermann RA, Hoogendijkje, Van den Bosch NH, Zorn I et al. Identical point mutations of PMP 22 in Trembler-J mouse and Charcot Marie Tooth type 1A. *Nat Genet.* 1992;2(4):288-91.

Varoli FK, Pedrazzi V. Adapted version of the McGill pain questionnaire to brazilian portuguese. *Braz Dent J.* 2006;17(4):328-35.

Vinci P, Serrao M, Millul A, Deidda A, De Santis F, Capici S et al. Quality of life in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology.* 2005;65(6):922-4.

Ware JE. SF-36 Health survey-manual and interpretation guide. Boston, MA: New England Medical Center Health Institute, 1993.

Weimer LH, Podwall D. Medication-induced exacerbation of neuropathy in Charcot Marie Tooth disease. *J Neurol Sci.* 2006;242(1-2):47-54.

World Health Organization (WHO). World health statistics a snapshot of global health. Geneva: World Health Organization, 2012, 12p.

Wrabetz L, Feltri ML, Quattrini A, Imperiale D, Previtali S, D'Antonio M et al. P(0) glycoprotein overexpression causes congenital hypomyelination of peripheral nerves. *J Cell Biol.* 2000;148(5):1021-34.

Yu Z, Wu X, Xie H, Han Y, Guan Y, Qin Y et al. Characteristics of demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease with concurrent diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(7):4329-38.

8. ANEXOS

ANEXO A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Avaliação clínica e neurofisiológica das possíveis conseqUências da intolerância à glicose ou do diabetes mellitus em pacientes com neuropatia sensitivo motora hereditária secundária à duplicação do cromossomo 17p11.2”.

Já é de seu conhecimento ser portador da doença de Charcot-Mariie-Tooth, uma condição que causa fraqueza nas pernas, dor e dormência. Ela é dita hereditária porque é transmitida por um dos pais, que também apresenta a mesma doença. Cada filho tem uma chance de 50% de ter a doença. Existem algumas evidências de a presença de diabetes pode alterar a evolução desta neuropatia, mas isto ainda não está comprovado.

Por este motivo, gostaríamos de convidá-lo(a) a participar de um estudo no qual avaliaremos se as pessoas que tem a Doença de Charcot-Marie-Tooth e diabetes realmente tem uma doença diferente daquelas pessoas que só tem a Doença de Charcot-Marie-Tooth. Caso concorde em participar, você não será submetido a nenhuma exame além daqueles rotineiramente realizados nas pessoas que tem a sua doença. A única diferença é a de que irá responder a três questionários adicionais. Portanto, não haverá nenhum risco associado à sua participação.

Adicionalmente, garantimos sua total privacidade durante o estudo ou quando da publicação dos dados. Sua identidade, seu nome e sua imagem não serão em momento algum e de forma alguma mencionados.

Gostaríamos de deixar claro que caso decida não participar do estudo, seu seguimento no Ambulatório de Neurogenética continuará sendo feito normalmente, sem nenhuma diferença.

Após ter lido o termo acima, estando devidamente orientado (a), eu _____ (nome por extenso do paciente e/ou responsável), **RG** Número: _____ aceito participar da pesquisa: “Avaliação clínica e neurofisiológica das possíveis consequências da intolerância à glicose ou do diabetes mellitus em pacientes com neuropatia sensitivo motora hereditária secundária à duplicação do cromossomo 17p11.2”.

Assinatura do paciente e/ou responsável, RG número:

Assinatura do pesquisador , RG número: _____.

Data: __/__/__

Responsáveis pela pesquisa: Dra Juliana Bruneli Secchin Algemiro (médica neurologista e pós-graduanda do Departamento de Neurociências)

Prof. Dr. Wilson Marques Jr. (professor do Departamento de Neurociências e responsável pelo ambulatório de neurogenética do HCFMRP-USP)

Telefones para contato 16 3602 23 91 ou 16 3602 2616

ANEXO B

COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

Ribeirão Preto, 09 de dezembro de 2010

Ofício nº 4147/2010
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **“AVALIAÇÃO CLÍNICA E NEUROFISIOLÓGICA DAS POSSÍVEIS CONSEQUÊNCIAS DA INTOLERÂNCIA À GLICOSE OU DO DIABETES MELLITUS EM PACIENTES COM NEUROPATIA SENSITIVO MOTORA HEREDITÁRIA SECUNDÁRIA À DUPLICAÇÃO DO CROMOSSOMO 17p11.2”** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 316ª Reunião Ordinária realizada em 06/12/2010 e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 6195/2010.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente,

DR^a MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
JULIANA BRUNELI SECCHIN ALGEMIRO
PROF. DR. WILSON MARQUES JUNIOR (Orientador)
Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

ANEXO C

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO

NOME:
REGISTRO:
TELEFONE:
DATA DE NASCIMENTO:
IDADE NA CONSULTA:
SEXO:
COR: BRANCO NEGRO PARDO
NATURALIDADE:
PROCEDÊNCIA:
PROFISSÃO:
CASO NOVO:

PRINCIPAL QUEIXA:

HMA:

<p>Gestação DNPM Idade de início Modo de início Pessoa que percebeu Progressão Identifica fatores de piora ou melhora? Como está o quadro atualmente ? Estável? Melhor ou pior? Dificuldade de caminhar: Sim/Não Dificuldade de equilíbrio: Sim/Não Dificuldade levantar: Sim/Não Uso de órtese? Sim/Não Necessita apoio para andar? Sim/Não Cadeira de Rodas? Sim/Não Dificuldade de usar as mãos: - dificuldade com zíper/garrafas? -dificuldade com utensílios domésticos? Dificuldade de erguer os braços: Dificuldade de mastigar: Dificuldade de deglutir: Dificuldade sopro: Dificuldade respiratória: Alterações sensitivas: Dor? Se positivo: caracterizar (locais, tipo, frequência). Dor: Em MMII? Em MSS? Ou dor generalizada? Alterações esfinterianas. Movimentos involuntários: Alterações visuais: Alterações auditivas:</p>	
--	--

IDA:

Geral: Alterações cutâneas: Segmento cefálico: Pescoço: Sistema cardiovascular: Sistema respiratório: Sistema digestivo: Sistema genitourinário: Sistema linfohematopoiético: Sistema osteoarticular: Sistema endócrino vegetativo: Sistema nervoso: Sistema psíquico:	
--	--

COMORBIDADES:

Outras patologias conhecidas: Cirurgias: Etilismo? Tabagismo? Uso de medicação? Quais?	SIM SIM	NÃO NÃO
--	------------	------------

ANTECEDENTES FAMILIARES:

DM? Outros?	
----------------	--

PARA OS PACIENTES COM CMT 1A E DM/INTOLERÂNCIA À GLICOSE/GLICEMIA DE JEJUM ALTERADA

DM: INTOLERÂNCIA À GLICOSE? GLICEMIA DE JEJUM ALTERADA? Idade no diagnóstico: Tempo de doença: Controle com: Controle glicêmico:	Tipo I Tipo II Dieta Hipoglicemiante oral? Qual? Insulina? Dose: Dados Clínicos: Hb glicosilada:
--	--

DADOS LABORATORIAIS:

HEMOGRAMA VITAMINA B12 HOMOCISTEÍNA ÁCIDO FÓLICO TSH: CREATININA:	
--	--

EXAME NEUROLÓGICO:

1. Marcha:
2. Romberg: Ausente Presente
3. Sensibilidade:
(A: abolida; D: diminuída; N: normal; Dis: disestesia; H: hiperestesia)

ESQ.	Art	torn	1/3 d*	1/3m*	1/3p*	Joel	1/3 d#	1/3 m#	abdomen	Tronco
Dor										
Tacto										
CP										
Vibr										

ESQ= ESQUERDA; **Art=** artelho; **torn=** tornozelo; **Joel=** joelho; *****= perna; **#=** coxa.

DIR.	Art	torn	1/3 d*	1/3m*	1/3p*	Joel	1/3 d#	1/3 m#	abdomen	Tronco
Dor										
Tacto										
CP										
Vibr										

DIR= DIREITA; **Art=** artelho; **torn=** tornozelo; **Joel=** joelho; *****= perna; **#=** coxa.

ESQ.	Fd	Fm	Fp	Mão	Pun	1/3 d*	1/3 m*	cot	1/3m #	1/3 p#	face	Vert
Dor												
Tacto												
CP												
Vibr												

ESQ= Esquerda; **Fd=** falange distal; **fm=** falange média; **fp=** falange proximal; *****= antebraço; **cot=** cotovelo; **#=** braço; **Vert=** vértex.

DIR.	Fd	Fm	Fp	Mão	Pun	1/3 d*	1/3 m*	cot	1/3 m#	1/3 p#	face	Vert
Dor												
Tacto												
CP												
Vibr												

DIR= Direita; **Fd=** falange distal; **fm=** falange média; **fp=** falange proximal; *****= antebraço; **cot=** cotovelo; **#=** braço; **Vert=** vértex.

1. Motricidade:

- 2.

Trofismo muscular

EDB		APB	
MM intrínsecos do pé		1 ID	
Atrofia peroneira		Antebraço distal	
Panturrilha		Antebraço médio	
1/3 distal coxa		Antebraço proximal	
1/3 médio coxa		Braço	
1/3 proximal coxa		Cintura escapular	
MM pélvicos		Face	

0= ausente; 1= mínima; 2= moderada; 3= intensa.

Tônus:

MMSS

MMII

Força muscular:

D	Movimento	E	D	Movimento	E
	Flexão 1 artelho			APB	
	Extensão 1artelho			ID	
	Flexão demais artelhos			Extensão dos dedos	
	Extensãodemaisartelhos			Flexão radial carpo	
	Flexão plantar do pé			Flexão ulnar do carpo	
	Flexão dorsal do pé			Extensão radial do carpo	
	Inversão			Extensão ulnar do Carpo	
	Eversão			Flexão braço sup	
	Extensão perna			Flexão do braçopron/sup	
	Flexão da perna			Extensão do braço	
	Extensão do quadril			Rotação lateral	
	Flexão do quadril			Rotação medial	
	Abdução da perna			Abdução até 15°	
	Adução da perna			Abdução acima de 15°	
				Flexão da cabeça	
				Extensão da cabeça	

3. Reflexos**Profundos**

D	Reflexo	E
	Patelar	
	Aquileu	
	Estiloradial	
	Bicipital	
	Tricipital	
	Peitoral	

Superficiais

D	Reflexo	E
	Hoffman	
	Cutâneo-plantar	

4. Pares cranianos (Avaliar do II ao XII).

Anotar se alteração.

5. Deformidades esqueléticas

Escoliose	
Pé cavo	
Dedo em martelo	
Mão em garra	
Alteração dos dedos	
Outros	

8) Coordenação:

Prova index- nariz:

Prova Calcanhar-joelho.

ANEXO D

ESCALA VISUAL ANALÓGICA - EVA

ESCALA VISUAL ANALÓGICA - EVA

ANEXO E

ESCALA DE MCGILL

McGill Pain Questionnaire – Português

Nome _____ Data _____ Hora _____

Analgésico(s) _____ Dosagem _____ Hora da Adm. _____

analgésico(s) _____ Dosagem _____ Hora da Adm. _____

Intervalo de Administração dos Analgésicos +4 +1 +2 +3

IAD: S _____ Af _____ Av _____ M(S) _____ M(A)Av _____ M(T) _____ PRI (T) _____

(1-10) (11-15) (16) (17-19) (20) (17-20) (1-20)

1 Espasmódica	11 Cansativa	<p>Intensidade Atual de Dor (IAD) _____</p> <p>Comentários:</p> <p>Constante _____</p> <p>Periótica _____</p> <p>Breve _____</p>	
Trêmor	Exaustiva		
Pulsátil	12 Enjoativa		
Latejante	Sufocante		
Martelante	13 Amedrontadora		
2 Crescente	Apeavorante		
Repentina	Atemorizante		
Provocada	14 Castigante		
3 Picada	Debilante		
Agulhada	Cruel		
Perfurante	Perversa		
Punhalada	Mortal		
Lancinante	15 Desgraçada		
4 Aguda	Enlouquecedora		
Cortante	16 Incômoda		
Disacerante	Periurbadora		
5 Beliscante	Desconforto		
Pressionante	Intensa		
Pinçante	Insuperável		
Cálbra	17 Difusa		
Esmagamento	Irradiante		
6 Fagada	Penetrante		
Puxão	Que transpassa		
Distensão	18 Aperto	<p>Sintomas que</p> <p>Acompanham:</p> <p>Náusea _____</p> <p>Dor de cabeça _____</p> <p>Tontura _____</p> <p>Sonolência _____</p> <p>Constipação _____</p> <p>Diarréia _____</p> <p>Comentários: _____</p>	
7 Quente	19 Dormente		<p>Sono: Bom _____</p> <p>Descontínuo _____</p> <p>Insônia _____</p> <p>Comentários: _____</p>
Queimação	Estirante		
Escaldante	Esmagadora		<p>Ingestão de alimentos: Boa _____</p> <p>Alguma _____</p> <p>Pouca _____</p> <p>Nenhuma _____</p> <p>Comentários: _____</p>
Queimadura	Demolidora		
8 Formigamento	19 Fresca		<p>Atividades: Boa _____</p> <p>Alguma _____</p> <p>Pouca _____</p> <p>Nenhuma _____</p> <p>Comentários: _____</p>
Ccoceira	Fria		
Ardência	Congelante		
Ferroadia	20 Importunante		
9 Insensibilidade	Nauseante		
Sensibilidade	Angustante	<p>IAD</p> <p>0 Sem dor _____</p> <p>1 Leve _____</p> <p>2 Desconfortante _____</p> <p>3 Angustante _____</p> <p>4 Horrível _____</p> <p>5 Excruciante _____</p>	
Que Machuca	Desagradável		
Dolorida	Torturante		
Forte			
10 Suave			
Tensão			
Esfolante			
Rompimento			

Figure 3. Final version of the Brazilian Portuguese McGill Questionnaire.

ANEXO F

QUESTIONÁRIO SF 36

1. Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2. Comparada há um ano atrás, como você classificaria sua saúde, em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2			

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não trabalhou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6. Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, vizinhos, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

7. Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa e fora de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

8. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

9. Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

10. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Não sou tão saudável quanto as outras pessoas.	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO G

CMTNS SCORE

Table 1. CMT neuropathy score – Version 2.

Parameter	0	1	2	3	4
Sensory symptoms*	None	Symptoms below or at ankle bones	Symptoms up to the distal half of the calf	Symptoms up to the proximal half of the calf, including knee	Symptoms above knee (above the top of the patella)
Motor symptoms (legs) ^f	None	Trips, catches toes, slaps feet Shoe inserts	Ankle support or stabilization (AFOs) Foot surgery ^g	Walking aids (cane, walker)	Wheelchair
Motor symptoms (arms)	None	Mild difficulty with buttons	Severe difficulty or unable to do buttons	Unable to cut most foods	Proximal weakness (affect movements involving the elbow and above)
Pinprick sensibility ^{h,5}	Normal	Decreased below or at ankle bones	Decreased up to the distal half of the calf	Decreased up to the proximal half of the calf, including knee	Decreased above knee (above the top of the patella)
Vibration ^l	Normal	Reduced at great toe	Reduced at ankle	Reduced at knee (tibial tuberosity)	Absent at knee and ankle
Strength (legs) ^{fl}	Normal	4+, 4, or 4– on foot dorsiflexion or plantar flexion	≤3 on foot dorsiflexion or ≤3 on foot plantar flexion	≤3 on foot dorsiflexion and ≤3 on plantar flexion	Proximal weakness
Strength (arms) ^{fl}	Normal	4+, 4, or 4– on intrinsic hand muscles ^{g*}	≤3 on intrinsic hand muscles ^{g*}	≤5 on wrist extensors	Weak above elbow
Ulnar CMAP (median)	≥6 mV	4–5.9 mV (2.8–3.9)	2–3.9 mV (1.2–2.7)	0.1–1.9 mV (0.1–1.1)	Absent (absent)
Radial SAP amplitude, antidromic testing	≥15 μV	10–14.9 μV	5–9.9 μV	1–4.9 μV	<1 μV

AFO, ankle-foot orthoses; CMAP, compound muscle action potential; SAP, sensory action potential.

*Use the picture below to discriminate the level of the symptoms.

^fUses aid *most of the time*. The patient was prescribed to wear/use or should be wearing/using the aid in the examiner's opinion (see written instructions, Table S2).

^gSee written instructions for details of eligible foot surgery.

^hAbnormal if patient says it is definitely decreased compared to a normal reference point.

^lUse Rydel-Seiffer tuning fork. Definition of normal: ≥5.

^{fl}Limb strength scores refer to MRC grade.

^{g*}Intrinsic hand muscles strength assessment: test only abductor pollicis brevis (APB) and first dorsal interosseus (FDI), then choose the stronger to give the score.

ANEXO H

COMPOSITE AUTONOMIC SYMPTON SCORE (COMPASS 31)

Supplemental Appendix 2. Instrument - COMPASS 31

1. In the past year, have you ever felt faint, dizzy, “goofy”, or had difficulty thinking soon after standing up from a sitting or lying position?
 - 1 Yes
 - 2 No (if you marked No, please skip to question 5)
2. When standing up, how frequently do you get these feelings or symptoms?
 - 1 Rarely
 - 2 Occasionally
 - 3 Frequently
 - 4 Almost Always
3. How would you rate the severity of these feelings or symptoms?
 - 1 Mild
 - 2 Moderate
 - 3 Severe
4. In the past year, have these feelings or symptoms that you have experienced:
 - 1 Gotten much worse
 - 2 Gotten somewhat worse
 - 3 Stayed about the same
 - 4 Gotten somewhat better
 - 5 Gotten much better
 - 6 Completely gone
5. In the past year, have you ever noticed color changes in your skin, such as red, white, or purple?
 - 1 Yes
 - 2 No (if you marked No, please skip to question 8)
6. What parts of your body are affected by these color changes? (Check all that apply)
 - 1 Hands
 - 2 Feet
7. Are these changes in your skin color:
 - 1 Getting much worse
 - 2 Getting somewhat worse
 - 3 Staying about the same
 - 4 Getting somewhat better
 - 5 Getting much better
 - 6 Completely gone
8. In the past 5 years, what changes, if any, have occurred in your general body sweating?
 - 1 I sweat much more than I used to
 - 2 I sweat somewhat more than I used to
 - 3 I haven't noticed any changes in my sweating
 - 4 I sweat somewhat less than I used to

5 I sweat much less than I used to

9. Do your eyes feel excessively dry?

- 1 Yes
- 2 No

10. Does your mouth feel excessively dry?

- 1 Yes
- 2 No

11. For the symptom of dry eyes or dry mouth that you have had for the longest period of time, is this symptom:

- 1 I have not had any of these symptoms
- 2 Getting much worse
- 3 Getting somewhat worse
- 4 Staying about the same
- 5 Getting somewhat better
- 6 Getting much better
- 7 Completely gone

12. In the past year, have you noticed any changes in how quickly you get full when eating a meal?

- 1 I get full a lot more quickly now than I used to
- 2 I get full more quickly now than I used to
- 3 I haven't noticed any change
- 4 I get full less quickly now than I used to
- 5 I get full a lot less quickly now than I used to

13. In the past year, have you felt excessively full or persistently full (bloated feeling) after a meal?

- 1 Never
- 2 Sometimes
- 3 A lot of the time

14. In the past year, have you vomited after a meal?

- 1 Never
- 2 Sometimes
- 3 A lot of the time

15. In the past year, have you had a cramping or colicky abdominal pain?

- 1 Never
- 2 Sometimes
- 3 A lot of the time

16. In the past year, have you had any bouts of diarrhea?

- 1 Yes
- 2 No (if you marked No, please skip to question 20)

17. How frequently does this occur?

- 1 Rarely
- 2 Occasionally
- 3 Frequently _____ times per month
- 4 Constantly

18. How severe are these bouts of diarrhea?

- 1 Mild

- 2 Moderate
- 3 Severe

19. Are your bouts of diarrhea getting:

- 1 Much worse
- 2 Somewhat worse
- 3 Staying the same
- 4 Somewhat better
- 5 Much better
- 6 Completely gone

20. In the past year, have you been constipated?

- 1 Yes
- 2 No (if you marked No, please skip to question 24)

21. How frequently are you constipated?

- 1 Rarely
- 2 Occasionally
- 3 Frequently _____ times per month
- 4 Constantly

22. How severe are these episodes of constipation?

- 1 Mild
- 2 Moderate
- 3 Severe

23. Is your constipation getting:

- 1 Much worse
- 2 Somewhat worse
- 3 Staying the same
- 4 Somewhat better
- 5 Much better
- 6 Completely gone

24. In the past year, have you ever lost control of your bladder function?

- 1 Never
- 2 Occasionally
- 3 Frequently _____ times per month
- 4 Constantly

25. In the past year, have you had difficulty passing urine?

- 1 Never
- 2 Occasionally
- 3 Frequently _____ times per month
- 4 Constantly

26. In the past year, have you had trouble completely emptying your bladder?

- 1 Never
- 2 Occasionally
- 3 Frequently _____ times per month
- 4 Constantly

27. In the past year, without sunglasses or tinted glasses, has bright light bothered your eyes?

- 1 Never (if you marked Never, please skip to question 29)
- 2 Occasionally
- 3 Frequently

4 Constantly

28. How severe is this sensitivity to bright light?

- 1 Mild
- 2 Moderate
- 3 Severe

29. In the past year, have you had trouble focusing your eyes?

- 1 Never (if you marked Never, please skip to question 31)
- 2 Occasionally
- 3 Frequently
- 4 Constantly

30. How severe is this focusing problem?

- 1 Mild
- 2 Moderate
- 3 Severe

31. Is the most troublesome symptom with your eyes (i.e. sensitivity to bright light or trouble focusing) getting:

- 1 I have not had any of these symptoms
- 2 Much worse
- 3 Somewhat worse
- 4 Staying about the same
- 5 Somewhat better
- 6 Much better
- 7 Completely gone

ANEXO DE PUBLICAÇÃO

Clinical and neurophysiologic evaluation of possible consequences of diabetes mellitus or glucose tolerance impairment in patients with hereditary motor and sensory neuropathy secondary to chromosome 17p11.2 duplication

Secchin JB, Leal RCC, Marques W Jr

Department of Neurology, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo.

Correspondent author:

Wilson Marques Junior - Department of Neurology, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo. Av. Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre - Zip Code: 14049-900 - Ribeirão Preto - SP, Brazil . Fone: 55-16-3602-2548.
E-mail: wmjunior@fmrp.usp.br

Abstract

Charcot Marie Tooth disease or hereditary motor and sensory neuropathy type 1 A (CMT 1A) is caused by duplication of the chromosome 17p11.2, and is the most common hereditary neuropathy. Diabetes mellitus (DM) is the most frequent cause of peripheral neuropathy in the occidental world, resulting most of the times in a sensory polyneuropathy. There are evidences that the association of CMT 1A and DM can exacerbate the hereditary neuropathy, but this topic not has not being fully clarified, although it is of utmost importance, as in the absence of a specific treatment for CMT 1A, controlling the environmental factors that could modify CMT 1A severity is an alternative route to modify the history of this disease. In this study we aimed the characterization of the phenotypic manifestations the patients in whom CMT1A coexisted with DM or impaired glucose tolerance (IGT). Were found 19 patients with CMT 1A and DM, 7 patients with CMT 1A and IGT and 27 with CMT 1A without comorbidities. These patients were followed at the Neurogenetic Clinic of the Medical School of the University of São Paulo at Ribeirão Preto and were submitted to clinical interview, neurologic examination and to the following scales: Analogic Visual Scale, Mc Gill, CMTNS score, SF 36 and COMPASS 31, for the analysis of pain quantitative, pain qualitative, neuropathy impairment, quality of life and disautonomic symptoms. They were additionally submitted to electrophysiological examination. Comparing the groups, were observed a more severe, motor and sensory neuropathy in those patients with CMT 1A and DM. Moreover, this group also had higher autonomic impairment and worse quality of life. On nerve conduction studies, patients with CMT 1A and DM had a more severe, distal compromise and temporal dispersion resulting in a asymmetric pattern. Those in use of insulin therapy had a trend to develop a more severe neuropathy. Patients with IGT also had a worse sensory motor neuropathy, autonomic impairment, and lower quality of life. Coexistence of CMT 1A and glucose metabolism disorders was significantly higher between first-degree relatives. These findings highly suggest that controlling glucose levels may result in a less severe neuropathy in those patients where CMT1A coexist with an abnormal glucose metabolism.

Keywords: Charcot- Marie Tooth tipo 1 A, Diabetes mellitus, Glucose impaired tolerance.

Introdução

A Doença de Charcot Marie Tooth (CMT) ou neuropatia hereditária sensitivo motora (NHSM) é a neuropatia hereditária mais comum, com prevalência estimada de 40 em 100.000 pessoas^{1,2}. O tipo mais frequente de CMT é o CMT1, que reúne as formas desmielinizantes de herança autossômica dominante, sendo o subtipo 1A (CMT1A), o mais comum³. A CMT1A apresenta, em geral, o quadro clínico clássico da doença: início de fraqueza distal na infância, acometendo os membros inferiores, com deformidades nos pés, alteração sensitiva e arreflexia, sendo a velocidade de condução reduzida simetricamente no estudo neurofisiológico. Interessantemente, observa-se considerável variabilidade fenotípica em pacientes com CMT1A, até mesmo em indivíduos de uma mesma geração de uma mesma família e em gêmeos homozigotos^{4,5}, e os fatores que contribuem para essa variabilidade não são ainda compreendidos.

O diabetes mellitus (DM) é a causa mais comum de neuropatia em países ocidentais⁶ e segundo dados da Organização Mundial da Saúde, a prevalência da doença, em 2012, no mundo, estava em torno de 10%, e acredita-se, que o número de portadores de DM atingirá cifra em torno de 300 milhões em 2025⁷. O DM afeta o sistema nervoso periférico de maneiras variáveis e complexas, levando a diferentes padrões clínicos, no entanto, a forma mais comum de neuropatia diabética é a polineuropatia sensitivo motora, de predomínio sensitivo, distal e simétrica^{6,8}. Paralelamente, também há relatos de aumento na prevalência das condições classificadas como pré-diabetes, sabidamente a intolerância à glicose e a glicemia de jejum alterada⁹. A prevalência mundial de intolerância à glicose, em 2010, foi estimada em 343 milhões (7,8%), variando de 5,8% no sudeste asiático a 11,4% na América do Norte e países do Caribe⁹. A International Diabetes Federation (2013)¹⁰ projeta aumento na prevalência de pré diabetes para 471 milhões globalmente, em 2035.

A associação de neuropatia e intolerância à glicose está bem definida na literatura, com achados que sugerem o envolvimento das fibras de pequeno calibre nesses indivíduos^{8,11}.

Diante da ausência de uma terapia específica para a CMT1A, a pesquisa por fatores que possam modificar a gravidade da neuropatia desses pacientes tem despertado grande interesse científico. Na literatura, se encontram relatos da associação de CMT1A e DM¹²⁻¹⁵, e dois estudos que compararam retrospectivamente pacientes com CMT1A e DM a controles com CMT1A sem comorbidades utilizando o *CMT Neuropathy Score*^{16,17} e mostraram pior neuropatia, sob o aspecto motor, em indivíduos nos quais as doenças coexistiam.

O objetivo deste estudo foi avaliar prospectivamente pacientes com CMT1A e DM e pacientes diagnosticados apenas com CMT1A sem comorbidades, nos aspectos clínico, neurofisiológicos, qualidade de vida, dor, CMT score e sintomas disautonômicos, com posterior comparação dos resultados entre os grupos, buscando melhor caracterizar a associação dessas doenças e suas consequentes implicações fenotípicas. Além disso, indivíduos diagnosticados com CMT1A e intolerância à glicose também foram avaliados, pois apesar de não haver dados preliminares referentes a essa associação na literatura, supõe-se que essa associação também poderia ser problemática e impactar no manejo desses pacientes.

Métodos

Avaliação de pacientes

Foram avaliados pacientes maiores de 18 anos, seguidos no Ambulatório de Neurogenética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP Ribeirão Preto, Brasil (HCFMRP-USP), com diagnóstico molecular de CMT1A secundário à duplicação 17p11.2-p12 (CMT1A-dupl), detectado por teste genético realizado no Laboratório de Neurogenética da FMRP-USP, e que apresentavam, concomitantemente, distúrbio do

metabolismo da glicose, incluindo DM ou intolerância à glicose. Pacientes com CMT1A sem comorbidades, estratificados por idade e sexo, foram selecionados como grupo controle.

Aqueles que concordaram em participar, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMR-USP, foram submetidos as seguintes avaliações:

- Questionário semi-estruturado utilizado para entrevista clínica, que incluiu questões de identificação, dados demográficos, principais queixas, dados sobre o início e progressão dos sintomas, fatores de piora ou melhora, caracterização detalhada do quadro clínico atual, presença ou ausência de dor e os locais acometidos, hábitos pessoais e antecedentes pessoais e familiares. Na entrevista sobre antecedentes familiares, todos os indivíduos foram questionados sobre o diagnóstico de DM em parentes de primeiro grau. Os indivíduos com CMT1A e DM e CMT1A e intolerância à glicose, foram questionados também sobre dieta hipoglicemiante, medicações, uso de insulina, tempo de diagnóstico e controle da hiperglicemia.
- Exame neurológico detalhado
- Escalas Analógica Visual e de MC GILL, para avaliação de dor.
- Escala de qualidade de vida: SF 36
- CMT Neuropathy Score (CMT NS): pontuação total e subdivisões motora e sensitiva¹⁶.

- COMPASS 31 para avaliação de sintomas disautonômicos.
- Estudo neurofisiológico: Nerve conduction studies were performed by standard techniques using Nihon Koden. O estudo das velocidades de condução e amplitudes motoras foi realizado nos nervos ulnares e medianos e, o estudo das velocidades condução e amplitudes sensitivas nos nervos medianos, ulnares e radiais. Todos as análises

foram realizadas com eletrodos de superfície, com temperatura mantida em 34°C, e o estudo da condução sensitiva foi ortodrômico.

Análise estatística

Os dados foram armazenados em banco de dados no programa *Microsoft Excel* 2013. Para análise estatística foi utilizado o *software* SPSS 19.0 for Windows. Para a descrição foram utilizados média, desvio padrão e quartis das variáveis quantitativas e frequências absolutas e percentuais das variáveis qualitativas.

Na comparação de variáveis qualitativas em dois ou mais grupos, foi utilizado o teste exato de Fisher. Na comparação de variáveis quantitativas em dois grupos, foi utilizado o teste t-Student no caso de variáveis contínuas com distribuição normal e o teste de Man-Whitney para variáveis contínuas com distribuição não normal.

Para comparação de variáveis quantitativas em três ou mais grupos, foi utilizado ANOVA com um fator para variáveis contínuas com distribuição normal e o teste de Kruskal Wallis no caso de variáveis contínuas com distribuição não normal. Foi considerado nível de significância de 5%, sendo que nas comparações múltiplas levou-se em conta o critério de correção de Bonferroni. A normalidade das variáveis foi testada considerando-se os testes de Shapiro Wilk e Komogorov Smirnov.

Resultados

Descrição da população

No período de dezembro de 2010 a janeiro de 2014, 53 pacientes foram avaliados, sendo 19 pacientes com CMT1A e DM (CMT_{diab}), sete com CMT1A e intolerância à glicose (CMT_{intol}) e 27 controles (CMT_{contr}).

No grupo CMT_{contr} a idade média foi de 49,7±10,7 anos e 16 pacientes eram do sexo feminino (59,3%). Naqueles do grupo CMT_{intol}, a idade média foi 43,6±12,6 anos e 85,7% eram mulheres; para CMT_{diab} verificou-se idade

média de $56 \pm 10,5$ anos e 52,6 % de indivíduos eram do sexo feminino. Não houve diferença significativa quanto à idade ou ao sexo entre os grupos CMT_{contr} e CMT_{diab}, ou entre CMT_{contr} e CMT_{intol}

Gravidade da neuropatia

Foi aplicado o CMTNS para avaliar a gravidade da neuropatia entre os grupos.

Inicialmente, comparou-se a pontuação obtida no CMTNS entre os grupos CMT_{contr} e CMT associada à alteração no metabolismo à glicose (CMT_{glic} = CMT_{diab} + CMT_{intol}). A graduação da neuropatia mostrou média do CMTNS de $13,7 \pm 5,8$ no grupo CMT_{contr} e de $22,1 \pm 6,2$ no grupo CMT_{glic}, sendo significativamente maior no segundo grupo ($p < 0,001$). Como mostrado na Figura 1, no grupo CMT_{glic}, 50% dos pacientes apresentaram CMTNS ≥ 21 indicando comprometimento grave, e no grupo CMT_{contr} apenas dois (7,4%) atingiram essa pontuação.

Ao se comparar a pontuação obtida na escala CMT NS entre os grupos CMT_{contr} e CMT_{intol}, observaram-se médias significativamente maiores no grupo CMT_{intol}, tanto para CMT NS total ($p = 0,023$) quanto para CMT motor ($p = 0,025$) e CMT sensitivo ($p = 0,015$), indicando neuropatia mais grave nesses pacientes, tanto sob o aspecto motor quanto sensitivo (Tabela 1).

Na comparação entre os indivíduos dos grupos CMT_{contr} e CMT_{diab}, todos os parâmetros analisados também apresentaram diferenças significativas.

Os pacientes do grupo CMT_{diab} apresentaram médias com escores mais altos que aqueles do grupo CMT_{contr} para CMTNS ($p < 0,01$), CMT motor ($p < 0,01$) e CMT sensitivo ($p < 0,01$), indicando comprometimento mais grave neste grupo (Tabela 2).

Supreendentemente, a análise da força muscular revelou valores de mediana significativamente menores em pacientes do grupo CMT_{diab}, indicando maior comprometimento da força muscular neste grupo, inclusive

quando foram avaliados os músculos proximais dos membros superiores e inferiores (Figura 2).

A análise individualizada de diferentes modalidades sensitivas, a partir de dados obtidos no exame neurológico, revelou diferença significativa para as sensibilidades vibratória ($p=0,01$), dolorosa ($p=0,04$) e tátil ($p=0,03$), indicativa de maior comprometimento entre os pacientes do grupo CMT $diab$.

Estudo neurofisiológico

Entre os grupos CMT $intol$ e CMT $contr$ não foram observadas diferenças significativas no estudo neurofisiológico. Na comparação entre as médias das variáveis analisadas entre os grupos CMT $diab$ e CMT $contr$, apenas a variável amplitude do nervo radial tendeu a ser significativamente menor entre os diabéticos (Tabela 3).

Achado não esperado foi a presença de dispersão temporal e assimetria na amplitude significativamente presente entre os pacientes CMT $diab$, de tal forma que nenhum dos pacientes do grupo controle apresentou estes achados, contra 41,2% do grupo CMT $diab$ para a variável dispersão temporal ($p=0,001$) e 23,5% dos pacientes para assimetria na amplitude ($p=0,019$).

Avaliação da dor

Quando comparados os pacientes do grupo CMT $intol$ aos do grupo CMT $contr$, não houve diferença significativa em nenhum dos parâmetros utilizados para avaliação da dor.

No grupo CMT $diab$, verificou-se significativamente maior número de pacientes que responderam sim quando questionados sobre a presença de dor ($p=0,005$). Neste grupo, a maior parte dos pacientes apresentou dor em quatro ou mais locais (53%) e dores generalizadas (47%), valores significativamente maiores em relação aos controles ($p=0,001$) e ($p=0,007$), respectivamente.

Quando comparados os grupos quanto às médias obtidas na pontuação das escalas de dor, encontrou-se média de $3,24 \pm 3,81$ entre CMT $contr$ e de $5,82 \pm 3,19$ entre CMT $diab$ para escala visual analógica, $4,88 \pm 6,62$ entre

CMT_{contr} e $10,41 \pm 7,17$ em CMT_{diab} para número de descritores total da escala de McGill e, $9,92 \pm 13,56$ entre CMT_{contr} e $22,12 \pm 16,46$ entre CMT_{diab} no índice de dor total da escala de Mc Gill, valores significativamente maiores no grupo CMT_{diab} para todos os parâmetros ($p=0,03$, $p=0,01$ e $p=0,01$), respectivamente.

Qualidade de vida

Na comparação entre os grupos CMT_{intol} e CMT_{contr}, apenas o domínio limitação física da escala SF-36 apresentou diferença significativa $p=0,03$.

Na comparação entre os grupos CMT_{diab} e CMT_{contr}, observou-se diferença significativa nos domínios capacidade funcional ($p=0,001$), limitação física ($p=0,001$), estado geral de saúde ($p=0,002$), vitalidade ($p=0,001$), aspectos sociais ($p=0,04$) e limitação por aspectos emocionais ($p=0,02$) da escala SF-36, de tal forma que o grupo CMT_{diab} apresentou as menores médias para essas variáveis, indicando maior comprometimento.

O grupo CMT_{diab} apresentou também, número significativamente maior de pacientes que responderam sim às questões dificuldade para caminhar ($p=0,0031$), uso de órtese ($p=0,002$), necessidade de suporte para caminhar ($p=0,001$) e dificuldade com zíper ou garrafas ($p=0,034$).

Avaliação de sintomas disautonômicos

Na comparação entre os grupos CMT_{contr} e CMT_{intol}, apenas o domínio gastrointestinal da escala COMPASS 31 revelou diferença significativa ($p=0,009$).

Entre os grupos CMT_{contr} e CMT_{diab}, os domínios secretomotor ($p=0,02$), gastrointestinal ($p=0,004$) e a soma da pontuação total ($p=0,004$) da escala COMPASS 31 apresentaram diferença estatisticamente significativa, com médias maiores no grupo CMT_{diab}.

Comparação entre os grupos quanto a porcentagem de indivíduos com parentes de primeiro grau diagnosticados com diabetes mellitus

Houve diferença significativa em todas as comparações, de tal forma que no grupo CMT_{intol} 86% dos pacientes tinham parentes de primeiro grau com DM ($p=0,02$) e no grupo CMT_{diab} 79% dos pacientes apresentaram esta característica ($p=0,003$), contra 33% do grupo CMT_{contr}.

Comparação, quanto à gravidade da neuropatia, entre os pacientes do grupo CMT_{diab} em uso de hipoglicemiante oral e em uso de insulina.

Os pacientes do grupo CMT_{diab} foram subdivididos em pacientes em tratamento com hipoglicemiantes orais e pacientes com insulina em seu esquema terapêutico, e esses subgrupos foram então comparados quanto à média obtida na pontuação da escala CMTNS, sendo de 23 ± 4 entre aqueles em uso apenas de hipoglicemiantes orais e 28 ± 5 naqueles em uso de insulina, achado indicativo de tendência a maior comprimento no subgrupo de pacientes com CMT1A e DM em uso de insulina ($p=0,05$).

Discussão

Não está definido como o DM pode modificar o fenótipo da CMT1A, uma hipótese que explique o maior acometimento motor e sensitivo em pacientes com CMT1A e DM pode se relacionar ao fato de haver evidências crescentes sobre o comprometimento do transporte axonal e função das mitocôndrias em pacientes com DM^{18,19}. Leininger et al.²⁰ revelaram que as mitocôndrias localizadas no gânglio da raiz dorsal são susceptíveis às alterações do DM, e há relatos de possíveis alterações na função da mitofusina 2, proteína ligada a diversas etapas da dinâmica mitocondrial, em pacientes com DM. Estudos têm mostrado que o RNAm muscular^{21,22}, e níveis de proteína mitofusina²², estão reduzidos no DM tipo 2 nos axônios motores e nos músculos. Mutações na mitofusina 2 causam a doença de CMT2A, a forma dominante axonal mais comum de CMT. Em contrapartida, nos últimos anos, mutações em genes que codificam proteínas essenciais para a função mitocondrial têm sido

identificadas em pacientes com CMT, especialmente do subtipo axonal, e esses achados sugerem que alterações na dinâmica mitocondrial podem ser eventos iniciais na patogênese de alguns subtipos de CMT, principalmente nas formas axonais^{3,19}. Assim, com base em todos os dados acima descritos, é possível supor que a presença concomitante de DM poderia exacerbar a perda axonal de pacientes com CMT1A, o que está diretamente relacionado ao grau de comprometimento nesses pacientes²³.

Outros dados muito interessantes deste estudo foram os achados de maior comprometimento motor em grupos musculares proximais em pacientes com CMT1A e DM, e presença de dispersão temporal no estudo neurofisiológico. Dados recentes¹⁹ sugerem que fatores pró-inflamatórios encontrados em neuropatias inflamatórias como a Poliradiculoneuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica (PIDC), interferem na dinâmica mitocondrial, o que possivelmente está envolvido da fisiopatologia dessas doenças. Além disto, sabe-se que indivíduos diagnosticados com PIDC apresentam, classicamente, fraqueza muscular proximal e distal e estudo neurofisiológico assimétrico, com presença entre outros achados de dispersão temporal²⁴. A correlação desses dados com aqueles já citados acima sobre a alteração da função mitocondrial em indivíduos com DM, permite supor que a associação de CMT1A e DM, modifica o fenótipo clínico de pacientes com CMT1A, em parte, por possíveis alterações da função mitocondrial nesses indivíduos.

Outra hipótese que pode ser formulada a partir de dados da literatura, e talvez contribua para o entendimento das alterações encontradas, se baseia em dados que mostram que um dos achados encontrados na neuropatia diabética é a perda de fibras nervosas mielinizadas e não mielinizadas, que pode ocorrer de forma difusa ou desigual nestes pacientes⁸. Associadamente, estudos mais recentes²⁵⁻²⁷ referiram que nos pacientes com CMT1A, além do acometimento das fibras mielinizadas de maior calibre, há disfunção de fibras mielinizadas finas do tipo A γ e de fibras não mielinizadas do tipo C, com envolvimento de diferentes modalidades sensitivas. Assim, pode-se inferir, que

nos casos e que há associação de CMT1A e DM, a disfunção e perda de axônios de diferentes tipos de fibras nervosas e diferentes modalidades sensitivas e até autonômicas, sejam potencializadas, resultando em comprometimento mais grave e difuso.

O fato de pacientes com associação de CMT1A e intolerância à glicose apresentarem neuropatia mais grave pode ser explicado com base no conhecimento de que a intolerância à glicose é classificada como uma condição pré-diabetes, e que há alteração no metabolismo da glicose e hiperglicemia, que no entanto não preenche os critérios para o diagnóstico de DM. Assim, a partir dos dados da literatura, que apontam a hiperglicemia como um dos fatores mais importantes para dar início à sequência de disfunções que levam à neuropatia associada ao DM^{8,18}, todas as alterações acima descritas, tanto em funções motoras quanto sensitivas, em associação ao DM, possivelmente estão presentes, em grau variável, em indivíduos com intolerância à glicose, sendo fatores agravantes da neuropatia de pacientes com CMT1A, quando em associação. Além disso, estudos recentes revelam dados que sugerem que as alterações que levam à neuropatia periférica ocorrem em estágios iniciais da patogênese do DM e que os estados pré-diabéticos estão associados a riscos similares de neuropatia periférica e gravidade de disfunção dos nervos, aos encontrados no DM de início recente²⁸. Neste contexto, é importante mencionar, também, o fato de que o comprometimento das fibras nervosas de calibre mais fino já está bem estabelecido na intolerância à glicose^{8,11}.

A hipótese de que a intolerância à glicose também pode ser um fator a alterar a gravidade da neuropatia de pacientes com CMT1A é, sob nosso ponto de vista, de grande relevância clínica, uma vez que trata-se de situação de manejo clínico conhecido e que se abordada de maneira objetiva pode ser um fator importante de melhor controle clínico e qualidade de vida desse subgrupo de pacientes. Uma limitação deste estudo foi o pequeno número de pacientes com CMT1A e intolerância à glicose avaliados, o que pode ter influenciado em alguns resultados.

Finalmente, sabe-se de alguns relatos de famílias nas quais a associação de CMT1A e DM ocorre em vários membros de uma mesma família, e alguns autores questionam o fato desse achado ser apenas uma coincidência ou estar relacionado a uma base genética^{13,29}.

Os dados do presente estudo se assemelham a esses relatos, já que a significativa maioria dos indivíduos com alteração no metabolismo à glicose apresentava parentes de primeiro grau com DM, e fato ainda mais interessante, é que em uma mesma família foram encontrados pacientes com CMT1A e intolerância à glicose, em geral mais jovens, e pacientes com CMT1A e DM, de maior idade. Estes achados necessitam ser confirmados por outros estudos, a fim de esclarecer se a associação de CMT1A e DM, pode, em alguns casos, ter uma base genética.

Os achados deste estudo, se confirmados por outros estudos, podem contribuir sobremaneira no manejo clínico de indivíduos com CMT1A, além de levantar hipóteses a serem testadas sobre os mecanismos envolvidos na variabilidade fenotípica da CMT1A.

Referências Bibliográficas

1. Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot Marie Tooth`s disease. Clin Genet. 1974;6:98-118.
2. Martyn CN, Hughes RA. Epidemiology of peripheral neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997;62:310-8.
3. Pareyson D, Saveri P, Piscosquite G. Disease and related hereditary neuropathies: from gene function to associated phenotypes. Curr Mol Med. Oct 2014, (Epub ahead of print).
4. Harding AE, Thomas PK. Genetic aspects of hereditary motor and sensory neuropathy (types I and II). J Med Genet. 1980b;17:329-36.
5. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. Brain. 1980a;103:259-80.
6. Rutkove SB. A 52-year-old woman with disabling peripheral neuropathy: Review of diabetic polyneuropathy. JAMA. 2009;302:1451-8.

-
7. World Health Organization (WHO). World health statistics a snapshot of global health. Geneva: World Health Organization, 2012, 12p.
 8. Llewelyn JG, Tomlinson DR, Thomas PK. Diabetic neuropathies. In: Dyck Peter J, Thomas PK (eds). Peripheral neuropathy. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005, p. 1951-91.
 9. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ et al. National, regional and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analyses of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2-7 million participants. *The Lancet*. 2011;378:31-40.
 10. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
 11. Bansal, N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes*. 2015;6:296-303.
 12. Thomas PK, Marques W Jr, Davis MB, Sweeney MG, King RH, Bradley JL. The phenotypic manifestations of chromosome17p11.2 duplication. *Brain*. 1997;120:465-78.
 13. Celik M, Forta H, Parman Y, Bissar-Tadmouri N, Demirkirkan K, Battaloglu E. Charcot-Marie-Tooth disease associated with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001;18:685-6.
 14. Ota T, Osawa K. Marked improvement of glycaemic control with pioglitazone in a type 2 diabetic patient associated with Charcot-Marie-Tooth disease. *Diabet Med*. 2003;20:420-1.
 15. Koç F, Sarica Y, Yerdelen D, Baris I, Battaloglu E, Sert M. A large family with Charcot-Marie-Tooth Type 1A and Type 2 Diabetes mellitus. *Int J Neurosci*. 2006;116:103-14.
 16. Sheth S, Francies K, Siskind C E, Feely S, Lewis R A, Shy M. Diabetes Mellitus exacerbates motor and sensory impairment in CMT1A. *J Peripher Nerv Syst*. 2008;13:299-304.
 17. Ursino G, Alberti M, Grandis M, Reni L, Pareyson D, Bellone E et al. Influence of comorbidities on the phenotype of patients affected by

- Charcot- Marie-Tooth neuropathy type 1 A. *Neuromuscul Disord*. 2013;23:902-6
18. Edwards JL, Quattrini A, Figueroa-Romeo C, Cerri F, Backus C, Hong Y et al. Diabetes regulates mitochondrial biogenesis and fission in neurons. *Diabetologia*. 2010;53:160-9.
19. Sajic M. Mitochondrial dynamics in peripheral neuropathies. *Antioxid Redox Signal*. 2014;21:601-20.
20. Leininger GM, Edwards JL, Lipshaw MJ, Feldman EL. Mechanisms of disease: mitochondria as new therapeutic targets in diabetic neuropathy. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2:620-8.
21. Bach D, Naon D, Pich S, Soriano FX, Vega N, Rieusset J, et al. Expression of Mfn2, the Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A gene, in human skeletal muscle: effects of type 2 diabetes, obesity, weight loss, and the regulatory role of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6. *Diabetes*. 2005;54:2685-93.
22. Soriano FX, Liesa N, Bach D, Chan DC, Palacin M, Zorzano A. Evidence for a mitochondrial regulatory pathway defined by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1-alpha, estrogen-related receptor-alpha, and mitofusin 2. *Diabetes*. 2006;55:1783-91.
23. Krajewski KM, Lewis RA, Fuerst DR, Turansky C, Hinderer SR, Garben J et al. Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain*. 2000;123:1516-27.
24. Hahn AF, Hartung HP, Dyck PJ. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK (eds.). *Peripheral neuropathy*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005, p. 2221-53.
25. Laurà M, Hutton EJ, Blake J, Lunn M, Fox Z, Pareyson D et al. Pain and small fiber function in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Muscle Nerve*. 2014;50:366-71.
26. Pazzaglia C, Vollono C, Ferraro D, Viridis D, Lupi V, Le Pera D et al. Mechanisms of neuropathic pain in patients with Charcot-Marie-Tooth 1 A: a laser-evoked potential study. *Pain*. 2010;149:379-85.

-
27. Nolano M, Manganelli F, Provitera V, Pisciotta C, Stancanelli A, Caporaso G et al. Small nerve fiber involvement in CMT1A. *Neurology*. 2015;84:407-14.
 28. Lee CC, Perkins BA, Kayaniyl S, Harris SB, Retnakaran R, Gerstein HC et al. Peripheral Neuropathy and Nerve Dysfunction in Individuals at High Risk for Type 2 Diabetes: The PROMISE Cohort. *Diabetes Care*. 2015; 38:793-800.
 29. Yu Z, Wu X, Xie H, Han Y, Guan Y, Qin Y et al. Characteristics of demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease with concurrent diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(7):4329-38.

Legenda de Figuras

Figura 1: Escala CMT NS nos grupos CMT_{contr} e CMT_{glic}. **Distal/Proximal:** força muscular distal nos membros inferiores (MMII) e membros superiores (MMSS). **Obs:** Os asteriscos e círculos indicam pontos discrepantes, sendo os asteriscos mais discrepantes que os círculos. O número ao lado desses símbolos representa o número de identificação no banco de dados do paciente.

Figura 2: Comparação da força muscular distal e proximal entre CMT_{contr} e CMT_{diab}.

Figura 1

Figura 2

Tabela 1: Comparação de CMTNS e suas subdivisões motora e sensitiva entre os grupos *CMTcontr* e *CMTintol*.

CMTNS	CMT ^{contr} (N=27)		CMT ^{intol} (N=7)		p valor
	Média	DP	Média	DP	
CMTNS TOTAL	13,7	5,84	17,57	2,82	0,023
CMTNS MOTOR	4,22	2,97	7	2,71	0,025
CMTNS SENS	5,07	2,66	7,14	0,9	0,015

DP= desvio padrão; **CMT^{contr}**= indivíduos controles; **CMT^{intol}**= intolerância à glicose.

Tabela 2: Comparação de CMTNS e suas subdivisões motora e sensitiva entre os grupos *CMTcontr* e *CMTdiab*.

	CMT ^{Contr} (N=27)		CMT ^{diab} (N=19*)		p valor
	Média	DP	Média	DP	
CMTNS TOTAL	13,7	5,84	24	6,2	<0,01
CMTNS MOTOR	4,22	2,97	10,1	4,1	<0,01
CMTNS SENS	5,07	2,66	7,1	2	<0,01

*n=17 para **CMTNS Total**; **CMT^{contr}**= indivíduos controles; **CMT^{diab}**= distúrbio do metabolismo da glicose.

Tabela 3: Comparação de diferentes achados neurofisiológicos entre os grupos *CMTcontr* e *CMTdiab*.

	CMT ^{contr} (n=27)		CMT ^{diab} (n=17)		p valor
	Média	DP	Média	DP	
CMAPUL NDOM	4,31	2,11	2,43	2,18	0,63
MCVUL NDOM	19,81	6,31	19,89	9,07	0,49
SNAPR NDOM	4,05	10,2	0,87	1,95	0,05
SCV RNDOM	12,50	12,3	5,47	10,32	0,07

CMAPUL NDOM= amplitude do potencial de ação muscular composto do nervo ulnar no membro não dominante; **MCVUL NDOM**= velocidade de condução motora do nervo ulnar no membro não dominante; **SNAPR NDOM**= amplitude do potencial de ação sensitivo do nervo radial no membro não dominante; **SCVR NDOM**= velocidade do potencial de ação sensitivo no nervo radial no membro não dominante; **CMT^{contr}**= indivíduos controles; **CMT^{diab}**= distúrbio do metabolismo da glicose.