**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

RITA DE CÁSSIA CARVALHO LEAL

**Influência da gravidez sobre a neuropatia de pacientes
com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A**

RIBEIRÃO PRETO

2016

RITA DE CÁSSIA CARVALHO LEAL

**Influência da gravidez sobre a neuropatia de pacientes
com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A**

Versão Corrigida

(Versão Original Disponível na Secretaria do Programa)

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

Área de Concentração: **Neurologia.**

Orientador: Prof. Dr. Wilson Marques Júnior

RIBEIRÃO PRETO

2016

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

Leal, Rita de Cássia Carvalho

Influência da gravidez sobre a neuropatia de pacientes com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A / Rita de Cássia Carvalho Leal. / Orientador: Wilson Marques Júnior. Ribeirão Preto, 2016.

250p.: 8il.; 30 cm

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

1. Doença de Charcot-Marie-Tooth; 2. Gravidez.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aluno: Rita de Cássia Carvalho Leal

Título: Influência da gravidez sobre a neuropatia de pacientes com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A.

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

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: _____

Dedico esta tese ao meu amado tio Euclides (in memoriam).

Agradecimentos

A Deus;

A meus pais, por sempre me estimularem a “ouvir meu coração”, pelas incontáveis demonstrações de amor e integridade ao longo de toda a minha existência.

Ao Prof. Dr. Wilson Marques Junior, por ter me permitido participar de sua equipe ao longo dos últimos sete anos, proporcionando-me inestimável aprofundamento em conhecimentos neurológicos e sendo, ele próprio, modelo de brilhantismo profissional e humano.

Aos meus irmãos, Diogo e Douglas, pelo amor, pelo apoio e por tornarem a minha vida mais leve e divertida.

À Dra. Vanessa Daccach Marques, por ter sido uma das maiores incentivadoras do início desta jornada, que foi a pós-graduação, pela amizade e pelo importante papel em minha formação profissional.

À Dra. Patricia Toscano, pela amizade, pelos ensinamentos e pelo apoio ao longo desta jornada.

À Dra. Juliana B. Secchin, pela amizade, pelo companheirismo e apoio, fundamentais para esta pesquisa, e que tornaram esta jornada mais leve e divertida.

À secretária da pós-graduação Silvana Loturco, pela sua eficiência.

A todos os funcionarios dos Ambulatórios e das Enfermarias da Neurologia, bem como do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, pela excelência com que exercem seu trabalho.

Resumo

LEAL, R.C.C. **Influência da gravidez sobre a neuropatia de pacientes com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A.** 2016. 250f. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP. Ribeirão Preto-SP, 2016.

A doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (CMT1A) é a neuropatia hereditária mais comum. Administração diária de progesterona a modelos animais desta doença resultou em piora fenotípica. Também foi descrita deterioração clínica em mulheres afetadas durante suas gravidezes. O objetivo deste estudo foi avaliar a influência de gestações sobre a evolução da CMT1A. Para isso, mães com esta afecção responderam questões sobre sinais e sintomas apresentados durante suas prenhez presentes e passadas. Pontuações nas escalas CMTNS (Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score) e SF-36 (Short Form Health Survey - 36), e dados coletados de avaliações clínicas e eletrofisiológicas dessas pacientes, de mulheres que nunca tiveram filhos e de homens foram comparados. Seis pacientes foram prospectivamente avaliadas durante suas gravidezes. Cinquenta e uma mulheres responderam questões sobre 130 gestações. Vinte e nove delas relataram piora de seus sintomas neurológicos em 61 gravidezes: vinte e cinco tiveram câibras dolorosas, três relataram fraqueza progressiva, duas apresentaram ataxia sensitiva, oito reportaram sintomas sensitivos positivos. Algumas dessas pacientes apresentaram mais de um tipo de sintoma. As comparações entre mulheres e homens mostraram diferenças significativas nos seguintes aspectos, com pior desempenho pelas mulheres: pontuação no item do CMTNS relacionado a sintomas de membros superiores, força de abdução dos primeiros e segundos quirodáctilos, força da flexão do quadril bilateralmente, pelo MRC (Medical Research Council), amplitude do CMAP (potencial de ação muscular composto) do nervo ulnar direito em millivolts. O SF-36 mostrou diferença significativa nos seguintes itens, também com piores pontuações pelas mulheres: limitações devido a problemas emocionais, estado geral de saúde, saúde mental, funcionamento social, dor e vitalidade. Quando realizado cotejo entre homens, mulheres com filhos e mulheres sem filhos, dados relativos a força dos abdutores curtos dos polegares direito e esquerdo, força da flexão do quadril bilateralmente, amplitude do CMAP do nervo ulnar direito e os mesmo itens do SF-36, exceto dor e estado geral de saúde, continuaram a ter diferença significativa entre homens e os dois grupos de mulheres, mas não entre mulheres com filhos e mulheres sem filhos. Também não houve diferença entre os dados relativos a mulheres com e mulheres sem piora de seu fenótipo na gravidez. Das seis pacientes avaliadas prospectivamente, cinco, com a duplicação do PMP22, apresentaram piora de algum aspecto de sua neuropatia, porém retornaram à sua condição clínica prévia à gravidez, em períodos variáveis de tempo. Uma, que apresentava duas mutações no gene PMP22, a duplicação e a mutação de ponto Ser72Leu, não demonstrou qualquer alteração clínica. Nesta casuística, embora tenham sido encontradas diferenças significativas entre os dois gêneros, estas discrepâncias não se reproduziram nas comparações de mulheres com filhos e sem filhos, nem entre mulheres que referiram piora na gravidez e as que não a apresentaram. Gestações tiveram diferentes consequências sobre a neuropatia de pacientes avaliadas prospectivamente, contudo houve retorno às condições clínicas anteriores à gravidez em períodos variáveis de tempo.

Palavras-chave: Doença de Charcot-Marie-Tooth, Gravidez.

Abstract

LEAL, R.C.C. **The effect of pregnancy on Charcot-Marie-Tooth type 1A disease neuropathy.** 2016. 250f. Thesis (Doctoral). Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo. Ribeirão Preto-SP, 2016.

The Charcot-Marie-Tooth type 1A (CMT1A) is the most common hereditary neuropathy. Daily administration of progesterone resulted in more progressive clinical neuropathy of transgenic rats over-expressing PMP22. There are reports of women with CMT1A who had worsening of their neurological status during pregnancy. The aim of this study was to investigate the influence of pregnancy on CMT1A neuropathy and its natural history. Women with CMT1A answered questions about neurological signs and symptoms during their past and present pregnancies. CMT NS (Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score) and SF 36 (Short Form Survey – 36) scores and data collected from clinical and electrophysiological evaluations of these patients, of women who didn't have child and of men were compared. Six patients were prospectively evaluated during pregnancies. Fifty-one patients answered questions about 130 pregnancies. Twenty-nine patients (56%) reported worsening of their neurological symptoms during 61 pregnancies: twenty-five women had painful cramps, three, reported progressive weakness, two patients had sensitive ataxia, six patients had positive sensory symptoms. Some of these patients had more than one kind of symptoms. Comparison between men and women showed some significant differences: CMT NS item about upper limbs symptoms; strength of right and left first dorsal interosseus muscle (ID), strength of right and left abductor pollicis brevis (APB), strength of right and left flexors of the hip, CMAP of right ulnar nerve in millivolts; SF-36 had significant difference in the following items: limitations due to emotional problems, general health, mental health, social functioning, pain and vitality, in which female had worst scores. When comparison between men, women who had child and women who didn't have child was made, data regarding strength of right and left APB, strength of right and left flexors of the hip, amplitude of right CMAP and the same items of SF-36, except pain and general health, continued to have significant differences between men and women, but not between women who had child and women who didn't have child. There was no difference between data of women who got worst during their pregnancy and women who didn't. Five of the six prospectively evaluated patients had deterioration during pregnancy, and recovered their previous gestation clinical status in different periods of time. Therefore pregnancies can cause outstanding, but transitory, worsening of CMT1A neuropathy.

Keywords: Charcot-Marie Tooth disease, Pregnancy.

Lista de Figuras

Figura 1:	Representação gráfica dos sintomas neurológicos relatados por mulheres do grupo CMT durante suas gravidezes	54
Figura 2:	Representação gráfica dos sintomas relatados por mulheres do grupo MCP durante suas gravidezes	55
Figura 3:	Representação gráfica da frequência de sintomas neurológicos em gestações do grupo CMT	55
Figura 4:	Representação gráfica da frequência de sintomas neurológicos em gestações do grupo MCP	56
Figura 5:	Representação gráfica do estudo da condução motora do nervo ulnar esquerdo	127
Figura 6:	Representação gráfica do estudo da condução motora do nervo ulnar direito.....	128
Figura 7:	Representação gráfica do estudo da condução motora do nervo mediano esquerdo.....	129
Figura 8:	Representação gráfica do estudo da condução motora do nervo mediano direito.....	130

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Medidas de tendência central e de dispersão do número de gestações/paciente dos grupos NCMT e CMT	53
Tabela 2 -	Medidas de tendência central e de dispersão das idades das pacientes em cada gestação dos grupos NCMT e CMT	53
Tabela 3 -	Medidas de tendência central e de dispersão do incremento ponderal das pacientes em cada gestação dos grupos NCMT e CMT	54
Tabela 4 -	Trimestre de início de piora de câibras.....	57
Tabela 5 -	Horário de ocorrência de câibras.....	57
Tabela 6 -	Frequência de câibras em pacientes dos grupos CMT e NCMT	57
Tabela 7 -	Frequência de sintomas sensitivos em pacientes dos grupos CMT e NCMT	58
Tabela 8 -	Frequência de quedas nos grupos CMT e NCMT	59
Tabela 9 -	Frequência de fraqueza nos grupos CMT e NCMT	60
Tabela 10 -	Frequência de pacientes com alterações do equilíbrio nos grupos CMT e NCMT	61
Tabela 11 -	Frequência de quedas nos grupos CMT e NCMT	61
Tabela 12 -	Evolução das intercorrências neurológicas que se iniciaram durante as prenhez.....	62
Tabela 13 -	Medidas de tendência central e de dispersão do número de gestações/paciente dos grupos MSP e MCP	63
Tabela 14 -	Medidas de tendência central e de dispersão das idades das pacientes em cada gestação dos grupos MSP e MCP.....	63
Tabela 15 -	Medidas de tendência central e de dispersão do incremento ponderal das pacientes em cada gestação dos grupos MSP e MCP	63
Tabela 16 -	Frequência de pacientes assintomáticas nos grupos MSP e MCP	64
Tabela 17 -	Medidas de tendência central e de dispersão da idade de início dos sintomas da CMT, em anos, dos grupos MSP e MCP.....	64

Tabela 18 - Medidas de tendência central e de dispersão do intervalo de tempo entre a idade de início dos sintomas da neuropatia de cada paciente e a idade de cada paciente em cada gestação das pacientes do grupo CMT	64
Tabela 19 - Idade dos pacientes no período de avaliação do estudo.....	67
Tabela 20 - Número e percentual de pacientes assintomáticos nos grupos H e M	67
Tabela 21 - Número e percentual de pacientes assintomáticos nos grupos H, MCF e MSF.....	68
Tabela 22 - Número e percentual de pacientes assintomáticos nos grupos Hid, MCFid e MSFid	68
Tabela 23 - Idade de início dos sintomas da CMT	68
Tabela 24 - Tempo de vida com sintomas da CMT	69
Tabela 25 - Cor da pele	69
Tabela 26 - Cor da pele	70
Tabela 27 - Cor da pele	70
Tabela 28 - Cor da pele	70
Tabela 29 - Idade de início de deambulação em meses	71
Tabela 30 - Número e percentual de pacientes com dificuldades em realizar atividades relacionadas aos MMSS nos grupos H e M	72
Tabela 31 - Número e percentual de pacientes com limitações para realizar atividades relacionadas aos MMSS nos grupos H, MSF e MCF	72
Tabela 32 - Número e percentual de pacientes com limitações para realizar atividades relacionadas aos MMSS nos grupos Hid, MSFid e MCFid.....	73
Tabela 33 - Número e percentual de pacientes com dificuldades em realizar atividades relacionadas aos MMSS nos grupos MSP e MCP	73
Tabela 34 - Número e percentual de pacientes com pés cavos e planos, deformidades em coluna e em mãos nos grupos H e M	74
Tabela 35 - Número e percentual de pacientes pés cavos e planos, deformidades em coluna e em mãos nos grupos H, MSF e MCF	74

Tabela 36 - Número e percentual de pacientes pés cavos e planos, deformidades em coluna e em mãos nos grupos Hid, MSFid e MCFid.....	74
Tabela 37 - Número e percentual de pacientes pés cavos e planos, deformidades em coluna e em mãos nos grupos MSP e MCP	75
Tabela 38 - Somatória de valores de MRC atribuídos aos músculos distais dos membros superiores	76
Tabela 39 - Somatória de valores de MRC atribuídos aos músculos proximais dos membros inferiores.....	77
Tabela 40 - Valores de MRC atribuídos à abdução do segundo quirodáctilo direito.....	78
Tabela 41 - Valores de MRC atribuídos à abdução do segundo quirodáctilo esquerdo	79
Tabela 42 - Valores de MRC atribuídos à abdução do polegar direito	80
Tabela 43 - Valores de MRC atribuídos à abdução do polegar esquerdo	81
Tabela 44 - Valores de MRC atribuídos à flexão do quadril à direita.....	82
Tabela 45 - Valores de MRC atribuídos à flexão do quadril à esquerda	83
Tabela 46 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do CMAP do nervo ulnar direito (miliVolts).....	84
Tabela 47 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do CMAP do nervo ulnar do membro superior dominante (miliVolts)	85
Tabela 48 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo ulnar direito (microvolts).....	86
Tabela 49 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo ulnar esquerdo (microvolts)	87
Tabela 50 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo ulnar do membro superior dominante (microvolts).....	88
Tabela 51 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo ulnar do membro superior não-dominante (microvolts).....	89

Tabela 52 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo mediano direito (microvolts)	90
Tabela 53 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo mediano esquerdo (microvolts)	91
Tabela 54 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo mediano dominante (microvolts)	92
Tabela 55 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo mediano não-dominante (microvolts)	93
Tabela 56 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo radial direito (microvolts)	94
Tabela 57 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo radial esquerdo (microvolts)	95
Tabela 58 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo radial do membro superior dominante (microvolts)	96
Tabela 59 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo radial do membro superior não-dominante (microvolts)	97
Tabela 60 - Medidas de tendência central e de dispersão dos valores do item “motor symptoms (arms)” do CMT-NS <i>version two</i>	98
Tabela 61 - Medidas de tendência central e de dispersão dos valores do item “strenght (arms)” do CMT-NS <i>version two</i>	99
Tabela 62 - Médias de pontuação do SF-36 - capacidade funcional	100
Tabela 63 - Médias de pontuação do SF-36 - limitação por aspectos físicos	101
Tabela 64 - Médias de pontuação do SF-36 - dor	102
Tabela 65 - Médias de pontuação do SF-36 - estado geral de saúde	103
Tabela 66 - Médias de pontuação do SF-36 - vitalidade	104
Tabela 67 - Médias de pontuação do SF-36 - aspectos sociais	105
Tabela 68 - Médias de pontuação do SF-36 - limitação por aspectos emocionais	106
Tabela 69 - Médias de pontuação do SF-36 - saúde mental	107

Tabela 70 - Respostas à pergunta: “Comparada com um ano atrás, como classificaria sua saúde, em geral, agora?”	108
Tabela 71 - Estudo da condução nervosa	110
Tabela 72 - Estudo da condução nervosa	111
Tabela 73 - Estudo da condução nervosa	113
Tabela 74 - Estudo da condução nervosa	115
Tabela 75 - Estudo da condução nervosa	116
Tabela 76 - Estudo da condução nervosa	118
Tabela 77 - Estudo da condução nervosa	119
Tabela 78 - Estudo da condução nervosa	120
Tabela 79 - Estudo da condução nervosa	121
Tabela 80 - Estudo da condução nervosa	123
Tabela 81 - Estudo da condução nervosa	124
Tabela 82 - Estudo da condução nervosa	126
Tabela 83 - Estudo da condução nervosa	127
Tabela 84 - Evolução da paciente 8, família 6.....	132
Tabela 85 - Evolução paciente 12, família 13.....	132
Tabela 86 - Evolução paciente 20, família 7	133
Tabela 87 - Evolução paciente 80, família 32.....	134
Tabela 88 - Evolução paciente 81, família 42.....	135
Tabela 89 - Evolução paciente 82, família 43.....	136

Lista de Abreviaturas

CMAP-	Potencial de ação muscular composto
CMT NS-	<i>Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score</i>
CMT-	Doença de Charcot-Marie-Tooth
CMT1A-	Doença de Charcot- Marie-Tooth tipo 1A
DP-	Desvio padrão
F-	Latência mínima da onda F
FMRP-	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
H-	Homem
HCFMRP-USP-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
LD-	Latência distal
M-	Mulher
MCF-	Mulheres com filhos
MCP-	Mulheres com piora na gravidez
MMII-	Membros inferiores
MMSS-	Membros superiores
MOS-	Mulheres que tiveram câibras e/ou outros novos sintomas neurológicos
MRC-	<i>Medical Research Council</i>
MSC-	Mulheres com agravamento apenas de câibras
MSF-	Mulheres sem filhos
MSP-	Mulheres sem piora na gravidez
ND-	Não detectado
PIDC-	Polirradiculoneuropatia crônica desmielinizante

POEMS-	Polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M, alterações cutâneas
TSH-	Hormônio estimulante da tireoide (do inglês, thyroid-stimulating hormone)
VC-	Velocidade de condução

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	22
2. OBJETIVOS.....	42
3. PACIENTES E MÉTODOS	44
4. RESULTADOS	52
4.1. Gestações avaliadas retrospectivamente.....	53
4.2. Gênero, gravidez e fenótipo da CMT	65
4.2.1. Idade durante a realização do estudo, idade de início dos sintomas da neuropatia, tempo de vida com sintomas da neuropatia	66
4.2.2. Cor da pele.....	69
4.2.3. Idade de início da deambulação	71
4.2.4. Atividades de vida diária.....	71
4.2.5. Sintomas sensitivos e dor articular	73
4.2.6. Exame clínico: inspeção	73
4.2.7. Exame clínico: avaliação de sensibilidade tátil	75
4.2.8. Exame clínico: avaliação de força	75
4.2.9. Exame clínico: marcha, sinal de Romberg, sensibilidade cinético-postural e tremor	83
4.2.10. Avaliação neurofisiológica: amplitudes dos CMAPs.....	83
4.2.11. Avaliação neurofisiológica: velocidades de condução motora dos nervos ulnares e medianos.....	85
4.2.12. Latências mínimas das ondas F dos nervos ulnares e medianos.....	85
4.2.13. Amplitudes dos potenciais de ação sensitivos (microvolts)	86
4.3.14. CMT - NS	97
4.2.15. Avaliação de qualidade de vida: SF-36.....	99
4.3. Gestações avaliadas prospectivamente.....	108
5. DISCUSSÃO.....	137
5.1 Gestações avaliadas retrospectivamente.....	139
5.2 CMT1A, gênero e evolução natural da doença	150
6. CONCLUSÕES.....	156
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	158
8. APÊNDICES	172
9. ANEXOS.....	244
ANEXO DE PUBLICAÇÃO	

1- Introdução

As neuropatias hereditárias formam um amplo espectro nosológico, que vai desde doenças que têm como única e/ou principal característica o acometimento dos nervos periféricos, até doenças multissistêmicas, em que o insulto àqueles é apenas um dos componentes (Rossor et al., 2015). Ao primeiro extremo deste espectro, dá-se o nome de neuropatias sensitivo-motoras hereditárias (HMSN) ou, em homenagem aos três neurologistas que fizeram sua primeira descrição completa e acurada (Jerath; Shy, 2015), doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT). Esta é atualmente considerada a doença neurológica hereditária mais comum (Gutmann; Shy, 2015) e uma das mais comuns doenças genéticas em humanos (McCorquodale et al., 2016), afetando uma em cada 2500 pessoas (Skre, 1974).

A CMT, por sua vez, relaciona-se intimamente com outros dois grupos de neuropatias hereditárias mais raras: as neuropatias motoras distais (HMNs), que têm envolvimento apenas motor, e as neuropatias sensitivas (HSNs), que comprometem apenas, ou predominantemente, nervos sensitivos. Embora estes três grupos de doenças sejam frequentemente denominados “CMT e doenças relacionadas”, e diferentes mutações em um mesmo gene possam ser causa de mais de uma delas (Rossor et al., 2013), este estudo manterá o foco apenas sobre as HMSN.

Provavelmente, o primeiro caso conhecido do conjunto que hoje se chama HMSN foi relatado por Virchow, em 1855. Um homem de 21 anos, cujo pai tinha sintomas semelhantes, porém com início em idade mais avançada, apresentou paresia, que progrediu para paralisia, inicialmente das extremidades inferiores e, posteriormente, das superiores. Ele veio a falecer de tuberculose. Sua necropsia mostrou espessamento do nervo tibial, com reduzido número de fibras e fascículos nervosos (Virchow¹, 1855 apud Kazamel; Boes, 2015).

Em 1856, Eulenburg descreveu dois gêmeos, cuja fraqueza e atrofia distais dos membros inferiores (MMII) se apresentaram aos 18 anos, porém não acometeram os músculos das coxas, que eram fortes, e até hipertrofiados, nem as extremidades superiores (Schultze², 1930 apud Sturtz et al., 1992).

¹Virchow R. Ein Fall von progressiver Muskelatrophie. Arch Pathol Anat. 1855;8:537-540. (Kazamel; Boes, 2014).

²Schultze F. Über die vererbare neurale oder neuro-spinal muskelatrophie. Dtsch Z Nervenheilkd. 1930,112:1-19.

O mais importante estudo, prévio aos trabalhos de Charcot, Marie e Tooth, foi feito por Eichhoorst, e publicado em 1873, em seu artigo “Em relação à Atrofia Muscular Progressiva Hereditária”. Ele examinou, pessoalmente, sete indivíduos afetados, de uma mesma família, em que, ao longo de seis gerações, algumas pessoas desenvolveram diminuição de força e trofismo de MMII e mãos (Eichhoorst, 1873³ apud Sturtz et al., 1992).

O trabalho de Friedreich⁴ (1873 apud Kazamel; Boes, 2015) “Sobre a atrofia muscular progressiva” também foi notável, pela descrição das seguintes características anatômicas e patológicas: atrofia de fibras nervosas, hiperplasia das células de Schwann, preponderante acometimento lombossacral. Entretanto, entre seus casos, havia alguns que receberiam hoje os diagnósticos de distrofia muscular, de doença do neurônio motor, e até mesmo de ataxia de Friedreich.

As descrições mais completas do quadro clínico das neuropatias sensitivo-motoras hereditárias foram feitas apenas em 1886 (Smith, 2001), em dois trabalhos considerados hoje obras-primas de semiologia (Berciano et al., 2003).

Em fevereiro de 1886, Jean-Martin Charcot e Pierre Marie publicaram sua “forma particular de atrofia muscular progressiva”, observada em cinco pacientes, que tinham 7 a 25 anos de idade, com início dos sintomas entre 3 e 15 anos. Três deles eram casos esporádicos, enquanto dois (pacientes 2 e 3) eram irmãos (Charcot; Marie⁵, 1886 apud Kazamel; Boes, 2015). O caso 1 tinha grave fraqueza e atrofia de MMII, e mãos em garra desde 9 anos de idade. Os irmãos 2 e 3, cujos pais não eram afetados, tiveram início de fraqueza e atrofia distal aos três anos, as quais tornaram-se graves aos 11 e 7 anos. O paciente 4 seria aceito como um caso típico do que atualmente é designado como doença de Charcot-Marie-Tooth. O caso 5 tinha um acentuado grau de comprometimento sensitivo e dores lancinantes (Charcot; Marie⁵, 1886 apud Ouvrier, 2010). Arreflexia estava presente nos cinco pacientes, mas perda de sensibilidade em apenas um. Espessamento do tendão de Aquiles, atrofia distal das pernas e do terço distal

³Eichhorst H. Ueber Hereditä't der progressiven muskelatrophie. Berl Klin Wochenschr. 1873;10:497-9.

⁴Friedreich N. Eigene beobachtungen. In: Ueber progressive Muskelatrophie. Hirschwald Verlag, Berlin, 1873, p. 11.

⁵Charcot JM, Marie P. Sur une forme particulie`re d'atrophie musculaire progressive souvent familiale de`butant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. Rev Méd Paris. 1886;6:97-138.

das coxas, pés cavos, dedos em martelo, mãos em garra e marcha digitígrada também foram descritos, assim como os aspectos autonômicos da doença (Charcot; Marie, 1886 apud Kazamel; Boes, 2015):

“Há intensas alterações vasomotoras nas partes afetadas, especialmente nas extremidades inferiores. Os pés e pernas apresentam um aspecto azulado marmóreo ou um rosa marmóreo. As extremidades afetadas são mais frias. Quando pés e pernas são tocados, a sensação de frio é notável. A diferença de temperatura entre pernas e braços pode chegar a 6 graus Celsius”.

Charcot e Marie fizeram a seguinte síntese de suas observações:

“...as principais características que nós nos propomos a identificar e descrever são:

Atrofia muscular progressiva, que envolve antes de tudo pés e pernas, mas só envolve as extremidades superiores muitos anos depois (primeiro as mãos e depois os antebraços). Portanto, a progressão da doença é lenta.

Relativa preservação dos músculos proximais, ou pelo menos preservação por um tempo mais longo que os distais.

Preservação de músculos do tronco, ombro e face.

Presença de fibrilações nos músculos atroficos.

Distúrbios vasomotores nas extremidades envolvidas.

Leve retração dos tendões dos músculos atrofiados.

Sensibilidade mais frequentemente preservada, mas algumas vezes alterada de vários modos.

Cãibras frequentes.

Reação de degeneração nos músculos atrofiados.

A doença geralmente se inicia na infância, e frequentemente é encontrada entre irmãos e irmãs; entretanto, algumas vezes existe entre parentes mais distantes, e entre seus antepassados”.

Charcot e Marie foram criticados por relacionar os sinais e sintomas observados à medula espinhal. Tal crítica, entretanto, mostrou-se injusta, pois embora tenham preferido a hipótese de uma mielopatia a uma neuropatia periférica, eles não chegaram a nenhuma firme conclusão, conforme se pode na página 128 do seu artigo (Charcot; Marie⁵, 1886 apud Sturtz et al., 1992):

“Isto é uma mielopatia? Ou uma neurite periférica múltipla? Aqui, nós devemos dizer, a questão é mais complexa, especialmente na presença de casos com dor ou desordens sensitivas isoladas; embora, até certo ponto, preferirmos a hipótese de uma mielopatia, parece ser difícil chegar a uma conclusão absoluta.”

Em maio de 1886, trabalhando independentemente, Howard Henry Tooth

descreveu, em sua tese apresentada à Universidade de Cambridge, cinco pacientes, com idades entre 7 e 49 anos, cujo início dos sintomas ocorreu entre 6 e 35 anos. Em três deles a apresentação era esporádica, em um, havia um irmão mais velho afetado e, em outro, a mãe tinha semelhante envolvimento em MMII. A manifestação mais marcante era atrofia muscular progressiva, com início em pés e pernas, mais frequentemente nos músculos peroneiros, mas algumas vezes nos tibiais anteriores, extensores longos dos dedos e gastrocnêmios. (Tooth⁶, 1886 apud Berciano et al., 2003). Tooth, ao confrontar seus casos com as descrições da atrofia muscular progressiva clássica (Tooth⁶, 1886 apud Shy et al., 2005), e observar a topografia peculiar dos sinais e sintomas de seus pacientes, designou-os com “atrofia muscular progressiva do tipo peroneira”. Havia assimetria dos MMII em dois casos. Fraqueza dos músculos intrínsecos das mãos e perda dos reflexos aquileos também ocorreram em dois casos. Não havia alterações de sensibilidade. Tooth corretamente atribuiu a doença a disfunção dos nervos periféricos, conforme mostra o seguinte trecho de sua tese (Tooth⁶, 1886 apud Kazamel; Boes, 2015).

“Esses casos provam a existência de um tipo distinto de atrofia muscular progressiva, que se inicia nos MMII, com tendência a acometer primeiro peroneiros e extensores. Propõe-se, por isso, chamá-la atrofia muscular peroneira. Pareceria então, diante do conhecimento dos exames post-mortem, que esta doença é um neuropatia.”

Em 1889, Hoffmann (1889⁷ apud Sturtz et al., 1992) insistiu que alterações sensitivas estavam presentes em algumas famílias. Neste mesmo ano, Herringham (1889⁸ apud Sturtz et al., 1992) propôs a existência de herança ligada ao X. Em 1893, Dejerine e Sottas descreveram dois irmãos, cujos pais não eram afetados: um menino, com escoliose aos quatro anos, e sua irmã, que não caminhara até os três (Dejerine; Sottas 1893⁹ apud Ouvrier, 2010). Esses

⁶Tooth HH (1886) The peroneal type of progressive muscular atrophy. Dissertation, University of Cambridge

⁷Hoffmann J (1889): Ueber progressive neurotrische Muskelatrophie. Arch Psychiatr Nervenkr 20, 660

⁸Herringham WP (1889): Muscular atrophy of the peroneal type affecting many members of a family. Brain 11, 230-236.

⁹Dejerine J, Sottas J (1893) Sur la névrite interstitielle, hypertrophique et progressive de l'enfance. C R Soc Biol (Paris) 45:63-96.

pacientes apresentavam os seguintes sinais: pés cavos, atrofia e fraqueza muscular generalizadas, mais severas nos músculos distais, fasciculações, arreflexia, perda sensitiva distal, incoordenação dos membros superiores (MMSS), miose, resposta pupilar reduzida à luz e nistagmo. Antes de morrer, aos 45 anos, o paciente mais severamente afetado não conseguia deambular. À necropsia, seus nervos periféricos foram descritos como espessados e gelatinosos. A bainha de mielina tinha espessura reduzida ou estava ausente. Havia uma massa de tecido conjuntivo hipertrófico, com inúmeros núcleos, circundando as fibras anormais e assumindo uma direção circunferencial dentro da massa de tecido conjuntivo (Dejerine; Sottas 1893⁹ apud Shy et al., 2005). Além das características clínicas graves, a presença de nervos espessados e a observação de “bulbos de cebola”, fez aqueles dois autores criarem uma entidade nosológica separada (Dejerine; Sottas, 1893⁹ apud Kazamel; Boes, 2015).

A partir de 1893, outras variantes da CMT e síndromes de sobreposição foram descritas, tais como a síndrome de Roussy-Levy, a CMT associada a atrofia óptica, retinite pigmentosa e surdez. Todas essas descrições levaram a problemas relacionados às fronteiras diagnósticas das neuropatias sensitivo-motoras hereditárias. Para tentar saná-los, Dawidenkow (1927a,b¹⁰ apud Kazamel; Boes, 2015) propôs uma primeira classificação para esta patologia, composta de 12 diferentes categorias, definidas por quadro clínico e padrão de herança. Entretanto, ela foi alvo de várias críticas, e não chegou a ser largamente utilizada.

Ambiguidades e incertezas só começaram a diminuir na década de 1950, com a utilização, como parte da propedêutica neurológica, de técnicas de pesquisa neurofisiológica (Ouvrier, 2010). Em 1956¹¹, Lambert (apud Shy et al., 2005) foi o primeiro a demonstrar diminuição da velocidade de condução nervosa em algumas famílias com atrofia muscular peroneira. No ano seguinte, Gilliat e Thomas, (1957¹² apud Smith, 2001) confirmaram este achado.

¹⁰Dawidenkow S. Über die neurotische Muskelatrophie Charcot-Marie. Z Ges Neurol Psychiat. 1927a;107:259-65.

Dawidenkow S. Über der neurotische Muskelatrophie Charcot-Marie. Z Ges Neurol Psychiat. 1927b;108:344-45.

¹¹Henriksen J. Conduction velocity of motor nerves in normal subjects and patients with neuromuscular disorders. [master's thesis]. Minneapolis: University of Minnesota, 1956.

¹²Gilliat R, Thomas P. Extreme slowing of nerve conduction in peroneal muscular atrophy. Ann Phys Med. 1957;4:104-6.

Em 1968, Dyck e Lambert publicaram resultados de um estudo prospectivo, no qual avaliaram 67 pacientes com a forma hipertrófica da CMT, oito com a forma neuronal, cinco com apresentação clínica semelhante aos casos descritos por Dejerine-Sottas e 159 familiares não afetados. Nessa ocasião, sugeriram transformar a CMT em um amplo grupo nosológico, chamado neuropatias sensitivo-motoras hereditárias, com o objetivo de distingui-lo de outras doenças musculares e do corno anterior da medula, que também são fenotipicamente caracterizadas por atrofia muscular peroneira progressiva simétrica. Propuseram também uma nova classificação, a qual levaria em consideração características clínicas, neurofisiológicas e patológicas. Pacientes com neuropatia desmielinizante foram classificados como tendo neuropatia sensitivo-motora hereditária tipo I (HMNS I), se o fenótipo era semelhante àqueles inicialmente descritos por Charcot, Marie, Tooth, Roussy e Lévy; casos semelhantes aos descritos por Dejerine-Sottas, foram classificados como neuropatia sensitivo-motora hereditária tipo III (HMSN III); à doença de Refsum foi atribuída a categoria neuropatia sensitivo-motora hereditária tipo IV (HMSN IV). Dyck e Lambert perceberam também que a forma axonal era um grupo heterogêneo, que poderia ser subdividido baseando-se no comprometimento apenas de fibras motoras (neuropatia hereditária motora), ou de fibras motoras e sensitivas (neuropatia sensitivo-motora hereditária tipo II - HMSN II); na coexistência de paraparesia espástica (neuropatia sensitivo-motora hereditária tipo V - HMSN V); na presença de outros déficits neurológicos associados, tais como atrofia óptica (neuropatia sensitivo-motora hereditária tipo VI - HMSN VI) ou retinite pigmentosa (neuropatia sensitivo-motora hereditária tipo VII- HMSN VII) (Dyck; Lambert, 1968a,b).

Nessa época, também foram feitos extensos estudos morfométricos, especialmente de nervos surais, obtidos por biópsia ou por necropsia. Em nervos de pacientes com HMSN tipo I, em comparação com nervos saudáveis, observava-se aumento da área transversa fascicular. As fibras mielinizadas estavam reduzidas de forma variável, a depender da gravidade da doença. “Bulbos de cebola” eram identificados tanto na microscopia óptica quanto eletrônica, e eram constituídos por células de Schwann e seus processos,

dispostos circunferencialmente, tendo ao centro segmentos internodais de axônios, mielinizados ou desmielinizados. As fibras do nervos surais mielinizadas, avaliadas individualmente, eram anormais. A extensão média do internodo, em relação ao diâmetro da fibra, era muito inferior ao de nervos normais. A contagem de fibras não mielinizadas (que provavelmente também incluía brotamentos axonais) era normal (Shy et al., 2005).

As alterações patológicas das HMSN tipo II não foram tão bem estudadas quanto as da HMSN tipo I. Em secções transversas do nervo sural, à microscopia óptica ou à eletrônica, pequenos “bulbos de cebola” eram vistos ocasionalmente. O número de fibras mielinizadas estava reduzido, principalmente em segmentos mais distais dos nervos. O número e o tamanho das fibras não mielinizadas era semelhante aos de nervos normais. Quando avaliada a distribuição do diâmetro das fibras mielinizadas do nervo safeno ao nível da coxa, observava-se uma diminuição do número de fibras mais grossas e um aumento no número de fibras mais finas, porém com um diâmetro menor que nos nervos normais. Na visão de Dyck, essas alterações seriam provocadas por atrofia axonal, levando as fibras grossas a serem deslocadas para o grupo de fibras finas (Shy et al., 2005).

Harding e Thomas (1980) avaliaram 228 pacientes com neuropatia sensitivo-motora hereditária (HMSN) e observaram uma distribuição bimodal das velocidades de condução dos nervos medianos (picos entre 18 e 55m/s) e peroneiros (picos entre 12 e 47 m/s). Diante desse achado, separaram os pacientes em duas categorias geneticamente distintas, HMSN tipos I ou II, porém adotando um valor de referência para a velocidade de condução do nervo mediano: pacientes com velocidade de condução inferior a 38m/s seriam colocados no primeiro grupo, o das neuropatias desmielinizantes, enquanto pacientes com velocidade superior a 38m/s seriam colocados no segundo grupo, o das neuropatias axonais.

Após a importante fase de caracterização clínica, neurofisiológica e patológica da doença de Charcot-Marie-Tooth, avanços significativos, para maior acurácia diagnóstica e compreensão de mecanismos moleculares e celulares envolvidos em sua patogênese, foram possíveis graças aos progressos da genética molecular.

O primeiro passo para a compreensão genética das HMSN ocorreu em 1978, quando Heimler et al. descreveram uma família em que a esta patologia segregava com a síndrome de carcinoma nevoide de células basais. Esta, por sua vez, havia sido previamente relacionada ao grupo sanguíneo Rh no cromossomo 1 (Kazamel; Boes, 2015). Tal observação levou à realização de um estudo de linkage, por Bird et al. (1982), que concluiu que o locus da CMT1 segregava com o locus Duffy, no braço longo do cromossomo 1. Dyck e Lambert (1968 apud Shy et al., 2005) entretanto, logo perceberam que uma das famílias extensamente estudada por eles não apresentava esta característica. Em uma conversa telefônica, Bird e Dyck definiram que famílias sem ligação ao locus Duffy seriam classificadas como HMSN IA, enquanto aquelas com ligação, seriam categorizadas como IB (Shy et al., 2005).

Vance et al. (1989), usando marcadores RFLP (*restriction fragment lenght polimorfic*), achou evidências de linkage da CMT1A à região pericentromérica do cromossomo 17. Timmerman et al. (1990) e Vance et al. (1991) fizeram um mapeamento mais fino da mutação causadora daquela patologia na banda cromossômica 17p11.2. Em 1991, dois grupos estabeleceram um novo marco na evolução do conhecimento da doença de Charcot-Marie-Tooth: Raeymaekers et al. (1991) e Lupski et al. (1991) mostraram que a CMT1A era causada por uma duplicação de um segmento do braço curto do cromossomo 17, a qual contém o gene da mielina da proteína periférica 22 (PMP22). Vários métodos moleculares confirmaram a existência desta duplicação: a presença de três alelos informativos por análise RFLP e de repetições dinucleotídicas (CA)_n polimórficas nos indivíduos afetados; a identificação de um fragmento de junção específico de pacientes, por eletroforese em gel; a duplicação de sondas detectada por método FISH (*fluorescence in situ hybridization*) (Timmerman et al., 2014).

Posteriormente, outros fatos comprovaram que a duplicação do gene PMP22 seria a causa da HMSN1A: pacientes que nele apresentavam mutações de ponto também desenvolveram fenótipo compatível com CMT1; mutações de ponto que ocorrem naturalmente no gene PMP22 de ratos (*trembler mouse*) também produzem neuropatia desmielinizante (Roa et al., 1993); ratos transgênicos com cópias extras deste gene desenvolvem neuropatia semelhante

à de pacientes com CMT1A (Sereda et al., 1996).

Em 1993, mutações nos genes GJB1, PMP22 e MPZ já haviam sido descritas. O grande avanço da genética molecular entre 1990 e 2004, na descoberta de genes e de mutações implicados na etiologia da CMT, pode ser atribuído à existência de grandes famílias com múltiplos indivíduos afetados. Esse cenário permitiu o fino mapeamento de mutações patogênicas em pequenas regiões cromossômicas, com poucos genes candidatos. Após a publicação do genoma humano em 2003, 22 genes foram definidos como causadores da CMT.

Logo, entretanto, as condições se tornaram menos favoráveis a estas descobertas: um grande número de pacientes com neuropatias periféricas hereditárias pertencem a famílias pequenas ou são casos isolados com fenótipos muito graves. A investigação desses casos com métodos tradicionais, que envolvem sequenciamento de genes individuais, após criteriosa caracterização fenotípica, tornou-se onerosa, demorada e, muitas vezes, frustrante. Apesar da conclusão do projeto Genoma, apenas 9 outros genes relacionados à CMT foram identificados entre 2005 e 2009 (Azzedine et al., 2012; Rossor et al., 2013; Timmerman et al., 2014).

Felizmente, o desenvolvimento e aplicação clínica de tecnologias de “*next generation sequencing*” (NGS) mudou profundamente a abordagem dos pacientes com CMT, por permitir o sequenciamento de grande quantidade de material genético em curto intervalo de tempo, a custos cada vez menores (Rossor et al., 2013). Elas podem ser aplicadas a avaliação de um conjunto de genes (painéis), de todo o material genético que codifica proteínas (exoma) ou de todo o material genético de um paciente (genoma).

A interpretação dos resultados pode ser dificultada pelas variantes de significado incerto, pelos achados incidentais e por parentesco incorretamente informado. Devido à complexidade destes exames, a testagem de todo o genoma ou de todo o exoma é melhor realizada em centros terciários de referência para neuropatias hereditárias, uma vez que os médicos assistentes têm o papel crítico de determinar a relevância dos achados moleculares em relação ao fenótipo do paciente que esta sendo avaliado. Ainda assim, as tecnologias de “next-

generation sequencing” tornaram-se fundamentais para desvendar os mecanismos genéticos da CMT (Rossor et al., 2013).

Atualmente, mutações em mais de 85 diferentes genes foram identificadas como causadoras daquela doença, o que permitiu uma compreensão sem precedentes da biologia das células de Schwann e dos neurônios (Azzedine et al., 2012), e dos mecanismos patológicos de degeneração dos nervos periféricos (Timmerman et al., 2014). Estes, devido ao seu comprimento (frequentemente maior que 1 m), e devido ao fato de muitas de suas proteínas serem produzidas no corpo neuronal e precisarem ser transportadas para as extremidades dos axônios, necessitam, para seu funcionamento normal, de interações precisas entre muitas proteínas, organelas e moléculas de transporte, além de apresentarem uma grande demanda energética. Por isso, são estruturas particularmente suscetíveis a insultos genéticos e adquiridos, que seriam bem tolerados por outros órgãos cujas células têm um funcionamento menos complexo. Alterações em quaisquer dos seguintes processos, podem levar a uma neuropatia: estrutura e organização da mielina, formação do citoesqueleto, transporte axonal e metabolismo mitocondrial.

Independentemente do defeito metabólico ou estrutural que afetou primariamente a mielina ou o axônio, a via final comum é um processo de degeneração axonal, que envolve, na maioria dos casos, as fibras mais longas e com diâmetro maior (Krajewski et al., 2000; Pareyson et al., 2006; Scherer; Wrabetz, 2008). A atrofia muscular neurogênica resultante deste processo é a causa do fenótipo clínico das HMSN (Ekins et al., 2015), cujas descrições feitas por Charcot, Marie e Tooth, apresentadas previamente, continuam a representar a apresentação mais comum ou clássica da doença

Charcot e Marie, em sua descrição inicial, já haviam apontado a ocorrência da doença em várias pessoas de uma mesma geração e de gerações consecutivas. Atualmente, a definição do padrão de herança é um elemento crítico para a investigação diagnóstica das neuropatias hereditárias. Já foram relatados casos em que este padrão era autossômico dominante, casos com herança autossômica recessiva e famílias com transmissão ligada ao X (Azzedine et al., 2012). Mais recentemente, foi descrito um fenótipo associado a mutação no

gene MT - ATP6A, que pertence ao DNA mitocondrial (Pitceathly et al., 2012). As formas dominantes são mais frequentes nos países ocidentais (até 90% dos casos). As formas recessivas são mais prevalentes (30 a 50% dos casos) em populações com elevadas taxas de consaguinidade (ilhas do Mediterrâneo, Oriente Médio e ciganos europeus), enquanto correspondem a apenas 4% dos casos da Europa (Dubourg et al., 2006; Patzkó; Shy, 2011), e geralmente estão associadas a fenótipos mais graves, com início mais precoce. Mutações de novo também podem ocorrer, assim como penetrância reduzida (Blair et al., 1996).

Após a definição do padrão de herança, a avaliação neurofisiológica é o segundo passo crucial da avaliação de pacientes com suspeita de neuropatia hereditária (Rossor et al., 2013). Ela é necessária para excluir o diagnóstico de neuropatias motoras hereditárias puras e miopatias distais (Hoyle et al., 2015), além de ser fundamental para classificar a neuropatia em investigação.

Segundo critérios eletrofisiológicos, a CMT continua a ser classificada em dois grandes grupos, conforme valores de velocidade de condução definidos por Harding e Thomas, em 1980: nas formas desmielinizantes ou CMT1, as velocidades de condução dos nervos medianos e ulnares são menores que 38m/s e, nas formas axonais ou CMT2, estas velocidades são superiores a 38m/s, e as amplitudes dos potenciais de ação musculares compostos (CMAPs) estão reduzidas. Um terceiro grupo, chamado CMT intermediário, caracteriza-se por velocidades de condução entre 30 e 45 m/s, com considerável variação entre diferentes nervos de um mesmo paciente e diferentes pacientes de uma família (Nicholson; Myers, 2006). Este grupo também tem a peculiaridade de ser causado por um limitado número de mutações em genes específicos, e por estar associado a mecanismos patogênicos que afetam tanto as células de Schwann quanto os axônios (Thomas; Calne, 1974; Bouche et al., 1983; Rossi et al., 1985; Verhoeven et al., 2001; Patzkó; Shy, 2011).

Os estudos da condução nervosa de pacientes com CMT1 mais comumente revelam velocidades de condução simétricas e uniformes, sem bloqueios de condução ou dispersão temporal (Kaku et al., 1993). Por isso, a presença destas duas anormalidades e sinais de envolvimento assimétrico, classicamente, eram consideradas diagnósticas de neuropatias adquiridas

imunomediadas. Tal conceito precisou ser revisto diante do aprofundamento dos conhecimentos genéticos, uma vez que pacientes com alguns subtipos de CMT, particularmente CMTX, CMT1B, CMT1C e CMT4J, podem ter características neurofisiológicas (Gerding et al., 2009; Michell et al., 2009; Cottenie et al., 2013), ou, no caso da CMT4J, até clínicas (Cottenie et al., 2013), que mimetizam neuropatias adquiridas.

Estudos mais antigos relatavam que aproximadamente dois terços dos casos de CMT seriam desmielinizantes, enquanto um terço seria axonal (Harding; Thomas, 1980). Mais recentemente, foi confirmado que as formas desmielinizantes são as mais comuns em países ocidentais, porém, assim como as formas axonais, apresentam uma prevalência inferior à observada inicialmente: metade das HMSN são demielinizantes, enquanto 17.6 a 27.1% são axonais (Foley et al., 2012; Murphy et al., 2012). A proporção de neuropatias axonais e desmielinizantes parece depender da área geográfica, da estrutura da população estudada e da frequência da CMT na população geral. Por exemplo, em populações europeias isoladas, CMT1 e CMT2 têm uma distribuição semelhante, correspondendo a, respectivamente, 48,2 e 49,4% de todos os casos (Nelis et al., 1996; Braathen et al., 2011; Foley et al., 2012).

Trabalhos realizados nos últimos cinco anos, em países ocidentais, envolvendo grande número de pacientes com CMT, cujos genes candidatos foram sequenciados pelo método Sanger, mostraram definição do diagnóstico molecular em 60 a 70% dos casos (Saporta et al., 2011; Murphy et al., 2012). Aproximadamente 90% das mutações foram identificadas em quatro genes (PMP22, GJB1, MFN2 e MPZ), e transmitidas de forma autossômica dominante. A duplicação do gene PMP22 foi causa, isoladamente, de aproximadamente 70% dos casos de CMT1. Em um outro grande estudo, envolvendo 17880 pacientes em investigação da CMT, cujos testes genéticos foram realizados em um laboratório comercial, mutações causadoras foram encontradas em 18,5% dos casos, em 57,6% dos quais confirmou-se o diagnóstico de CMT1A (DiVincenzo et al., 2014). Devido a sua elevada frequência, CMT1A é a forma melhor caracterizada da CMT, com vários casos relatados e seguidos.

A CMT1A é provocada pela duplicação de 1,5Mb no cromossomo 17p11.2

(Lupski et al., 1991, Patel et al., 1992), no qual se encontra o gene PMP22. Este codifica uma proteína de 22kDa, expressa na mielina compacta.

Vários métodos moleculares confirmaram a existência desta duplicação: a presença de três alelos informativos por análise RFLP e de repetições dinucleotídicas (CA)_n polimórficas nos indivíduos afetados; a identificação de um fragmento de junção específico de pacientes, por eletroforese em gel; a duplicação de sondas detectada por método FISH (*fluorescence in situ hybridization*) (Timmerman et al., 2014).

Posteriormente, outros fatos comprovaram que a duplicação do gene PMP22 seria a causa da HMSN1A: pacientes que nele apresentavam mutações de ponto também desenvolveram fenótipo compatível com CMT1; casos com duplicações do cromossomo 17 com tamanhos diferentes, mas incluindo o gene PMP22 (Valentijn et al., 1993; Zhang et al., 2010), também foram descritos; mutações de ponto que ocorrem naturalmente no gene PMP22 de ratos (*"trembler mouse"*) também produzem neuropatia desmielinizante (Roa et al., 1993); ratos transgênicos com cópias extras deste gene desenvolvem neuropatia semelhante à de pacientes com CMT1A (Sereda et al., 1996).

O aumento da dosagem gênica é o mecanismo patogênico proposto para a CMT1A, com base no aumento da quantidade da proteína PMP22 (Gabriel et al., 1997) e dos RNA-mensageiros (RNA-m) do PMP22 observados em biópsias de nervos surais (Yoshikawa et al., 1994). Aquela proteína corresponde a 2 a 5% de todas as proteínas do sistema nervoso periférico. Especula-se que a PMP22 interaja com outros componentes da mielina, e sua exata estequiometria seja essencial para o funcionamento da estrutura que aumenta a velocidade de condução dos nervos periféricos.

A função exata do PMP22 não está completamente elucidada. Ela também é conhecida como gene específico de parada do crescimento 3 (GAS3). Estudos em nervos periféricos lesados mostraram que ela está envolvida no processo de diferenciação das células de Schwann (Snipes et al., 1992). A sua expressão aumenta a partir da parada de crescimento celular, e atinge níveis muito baixos em células em proliferação (Manfioletti et al., 1990).

A CMT1A é considerada uma neuropatia primariamente desmielinizante,

conforme demonstrado pelos estudos eletrofisiológicos. Evidências indicam que a CMT1A deve ser considerada uma doença *d*/smielinizante, e não *des*mielinizante, uma vez que o processo de mielinização está atrasado, e talvez nunca chegue a se completar (Robaglia-Schlupp et al., 2002; Yiu et al., 2008; Saporta et al., 2009; Verhamme et al., 2011).

A idade de apresentação clínica da CMT1A situa-se, predominantemente, nas duas primeiras décadas de vida, principalmente na primeira (Thomas et al., 1997). Exceções podem ocorrer: início aos 76 já foi mencionado (Birouk et al., 1997). O quadro clínico, geralmente, corresponde ao “fenótipo clássico” da CMT (Thomas et al., 1997).

O mais comum sintoma de apresentação é dificuldade para caminhar e correr, devido à fraqueza dos músculos distais dos MMII. Os pacientes, geralmente, têm fraqueza e atrofia distais e simétricas, mais acentuadas em MMII, que adquirem um aspecto de “garrafa de champagne invertida” (Thomas et al., 1997; Marques Jr et al., 2005). Pés cavos e dedos em martelo, que são características cardinais, são observados em até 90% dos pacientes, sendo o primeiro sintoma em um terço deles (Bienfait et al., 2006). O envolvimento dos MMSS também compreende fraqueza e atrofia, acometendo primariamente os músculos intrínsecos das mãos. Diminuição da destreza manual também foi um achado comum (Videler et al., 2008). Apenas raramente os reflexos osteotendíneos são normais, apresentando-se diminuídos ou ausentes em 46 a 75% dos casos (Thomas et al., 1997; Marques Jr et al., 2005; Bienfait et al., 2006).

Sintomas sensitivos geralmente são menos proeminentes e, muitas vezes, subclínicos (Thomas et al., 1997). O comprometimento da sensibilidade também é mais grave nos MMII. Envolvimento das fibras grossas leva à alteração da propriocepção e, conseqüentemente, do equilíbrio. Já alteração nas fibras finas leva a queixas de frialdade em pés e diminuição da capacidade de discriminação térmica (Shy et al., 2005).

Dor é mais comum do que se acreditava previamente, acometendo 55 a 70% dos pacientes (Gemignani et al., 2004; Ribiere et al., 2012), sendo considerada predominantemente nociceptiva. Fadiga intensa é relatada em 60%

dos pacientes adultos (Kalkman et al., 2005), e também por 24% das crianças (Jagersma et al., 2013). Tremor, principalmente em mãos, também pode ocorrer (Thomas et al., 1997; Marque Jr et al., 2005), sendo severo em alguns casos, e os pacientes são classificados como tendo o fenótipo de Roussy e Levy (Thomas et al., 1997). Entretanto, os casos originalmente descritos por esses dois neurologistas estavam associados a mutações no gene MPZ (Planté-Bordeneuve et al., 1999) .

Perda auditiva neurossensorial não progressiva e comprometimento vestibular (Verhagen et al., 2005) foram descritos em pacientes com CMT1A. Sessenta e um por cento dos pacientes pediátricos com CMT1 (16/18 dos quais tinham duplicação do gene PMP22) mostraram significativo comprometimento da capacidade de percepção da linguagem, embora apresentassem percepção de sons normal ou quase normal (Rance et al., 2012) .

Envolvimento do nervo vago, causando predisposição a apneia obstrutiva do sono já foram relatados (De Carvalho Alcantara et al., 2015).

Há grande variabilidade clínica entre pacientes, inclusive dentro de uma mesma família (Garcia et al., 1995). A duplicação do gene PMP22 também pode ser causa da síndrome de Dejerine-Sottas, atualmente não mais considerada uma entidade separada, mas parte da apresentação clínica mais grave do espectro fenotípico da CMT1 (Silander et al., 1996; Planté-Bordeneuve et al., 2001). Em outro extremo, os pacientes podem ser assintomáticos, em 1,6 a 18%, a depender da casuística, ou apenas exibir sintomas leves, como deformidades em pés, não associadas a queixas relativas à deambulação (Thomas et al., 1997).

Eletrofisiologicamente, a CMT1A caracteriza-se por redução difusa e homogênea da velocidade de condução nervosa (Pareyson et al., 2006). Devido às alterações da mielina, e consequentes disfunção e perda axonais, a amplitude dos potenciais de ação sensitivos são frequentemente reduzidos em braços, e reduzidos ou ausentes em MMII (Bienfait et al., 2006) .

Biópsias de nervo mostram redução da densidade de fibras mielínicas, mais pronunciada naquelas realizadas em pacientes com menos de um ano de vida. A razão g média (diâmetro do axônio/diâmetro da fibra nervosa) está significativamente abaixo do normal. Formação dos típicos “bulbos de cebola”

ocorre após os seis anos de idade (Fabrizi et al., 1998; Gabreëls-Festen et al. 1995; Carvalho et al., 2005). Perda axonal também ocorre em crianças (Fabrizi et al., 1995). As alterações patológicas mais graves foram notadas nas extremidades distais dos nervos, porém também ocorrem mais proximalmente e nas raízes nervosas (Smith et al., 1980). Com os avanços diagnósticos da biologia molecular, as biópsias de nervo tornaram-se obsoletas.

Apesar de todos os progressos relacionados a genética e a biologia molecular dos nervos periféricos, as neuropatias hereditárias são um desafio à terapêutica. Neste campo, há poucas opções específicas, além de aconselhamento genético e reabilitação (Jerath; Shy, 2015). Atualmente, CMT1A é o único subtipo das neuropatias sensitivo-motoras hereditárias para o qual já foram desenvolvidos ensaios terapêuticos em humanos.

Ensaio terapêuticos com ácido ascórbico foram realizados com base na observação de que, em modelos animais, a expressão da PMP22 era diminuída por aquela vitamina. Porém, diferentes doses da mesma falharam em produzir efeitos semelhantes em humanos (Micallef et al., 2009; Verhamme et al., 2009; Pareyson et al., 2011; Lewis et al., 2013).

Uma recente publicação da Pharmanex descreveu os efeitos de uma nova combinação de baixíssimas doses de três drogas aprovadas para outros usos (baclofeno, naltrexone e sorbitol), a qual foi denominada PXT- 3003, sobre pacientes com CMT1A. Um ensaio clínico fase 2, que utilizou três diferentes doses de PXT - 3003 em pacientes adultos com formas leves a moderadas daquela neuropatia hereditária, confirmou a segurança dessa combinação, bem como melhora clínica discreta, mas estatisticamente significativa, quando utilizadas doses mais elevadas dentre as testadas. Embora PXT - 3003 represente uma terapêutica promissora, ainda há um longo caminho até que ela seja aprovada pelas agências reguladoras (Attarian et al., 2014).

Diante da ausência, até o momento, de terapia efetiva, tem aumentado o interesse sobre fatores genéticos e ambientais que possam interferir sobre a evolução natural da doença de Charcot-Marie-Tooth.

A variabilidade fenotípica da CMT1A, mesmo dentro de uma mesma família, sugere a existência de fatores genéticos que agem como modificadores

da apresentação clínica desta doença. A presença de duas mutações em dois diferentes genes causadores da CMT pode produzir fenótipos muito graves (Meggouh et al., 2005; Hodapp et al., 2006). Também já foi descrita uma família, em que pai e filha apresentavam quadro clínico muito leve e pouco usual, o qual segregava com duas mutações no gene PMP22, a duplicação 17 11.2p-12p e uma mutação de ponto Ser72Leu. Nesses pacientes, as duas mutações compensaram os efeitos deletérios que cada uma produziria individualmente (Gouvea et al., 2010).

Fatores ambientais e algumas comorbidades são reconhecidamente causadoras de agravamento dos sintomas de CMT1A. Exacerbações de uma neuropatia preexistente por toxinas e medicações é um fenômeno conhecido (Weimer; Podwall, 2006). O uso de vincristina por pacientes com CMT pode ter efeito devastador, mesmo em baixas doses (Graf et al., 1996). A coexistência de diabetes mellitus em pacientes com CMT1A também contribui para a piora do quadro clínico dessa patologia (Sheth et al., 2008; Carvalho et al., 2013; Ursino et al., 2013). Há alguns relatos de caso (Bellina; Deming, 1973; Pollock et al., 1982) e um estudo retrospectivo (Rudinik-Schöneborn et al., 1993) de pacientes com HMS1A que apresentaram significativa piora de sua neuropatia durante a gravidez ou o puerpério.

A primeira associação entre gravidez e sua possível influência negativa sobre a história natural das HMSNs foi realizada em 1973, por Bellina e Deming. Nessa ocasião, eles levantaram a hipótese de, em cada uma de suas seis gestações, uma paciente ter tido sua evolução agravada irreversivelmente. Posteriormente, em outros relatos de casos (Pollock et al., 1982; Brian et al., 1987; Gastaut et al., 2000), e em três estudos retrospectivos, procurou-se reexaminar mais aprofundadamente aquela hipótese e outras questões relacionadas à gravidez em mulheres com CMT (Rudinik-Schoneborn et al., 1993; Hoff et al., 2005; Swan et al., 2007), que vão além do aconselhamento genético.

Hoff et al. (2005) investigaram o efeito da neuropatia da CMT sobre a gravidez e o parto de mulheres afetadas. Dados do Registro Médico de Nascimentos da Noruega, colhidos entre 1967 e 2002, foram avaliados. Esse registro compreende a notificação compulsória de todos os nascimentos daquele

país. Cento e oito nascimentos de mães com CMT foram identificados e suas intercorrências obstétricas comparadas às do grupo de referência, que consistiu em 2,1 milhões de nascimentos de mães saudáveis. Mulheres com CMT tiveram maiores incidências de apresentações anômalas (9,3 vs 4,5%; $p=0,04$) e sangramento pós-parto (12,0 vs 5,8%; $p=0,02$). A taxa de intervenções cirúrgicas durante o parto foi o dobro do grupo de referência (29,6 vs 15,3%; $p=0,002$), e fórceps foi usado três vezes mais frequentemente no grupo CMT (9,3 vs 2,7; $p<0,001$). A maioria das cesáreas foram de emergência.

Um outro estudo, realizado por Rudnik-Schoneborn et al. (1993), não detectou maior número de complicações obstétricas em 45 gravidezes, de 11 pacientes alemãs e 10 australianas com CMT1, em relação às estatísticas de seus respectivos países.

Os estudos que avaliaram o efeito da gravidez e do parto sobre a neuropatia da HMSN 1 apresentaram também resultados contraditórios. Das vinte e uma pacientes do estudo conduzido por Rudnik-Schoneborn et al. (1993), citado previamente, oito (38%) relataram exacerbação dos seus sintomas neurológicos em 17 gestações. Após 11 (65%) dessas, entretanto, as pacientes não retornaram às condições neurológicas basais.

Sereda et al. (1996) produziram um modelo experimental de CMT1A introduzindo cópias extras do gene PMP22 em ratos transgênicos. Em 2003, ratos machos, assim produzidos, foram separados em três grupos de tratamento, em que recebiam, respectivamente, progesterona, um antagonista da progesterona (onapristona) e placebo. A administração diária desse hormônio esteroide elevou os níveis de RNAm de PMP22 no nervo ciático de ratos do primeiro grupo, resultando em piora da patologia celular e exacerbação da neuropatia. Em contraste, a administração de onapristona, reduziu a expressão do PMP22, levando a uma melhora fenotípica. Esses resultados demonstraram que o receptor de progesterona em células de Schwann produtoras de mielina são um alvo farmacológico promissor para o tratamento de CMT1A e levantaram outra questão: se os níveis endógenos de progesterona alteram o fenótipo clínico de mulheres afetadas por esta neuropatia.

Para responder a esta pergunta, Swan et al. (2007) avaliaram três grupos

de pacientes com CMT1A: 44 mães, 15 mulheres sem filhos e 47 homens. Vinte e três (52%) daquelas mães referiram piora de seus sintomas neurológicos durante a gravidez. Ao se compararem diversas características desses três grupos, que incluíam escalas para aferir dano neurológico e incapacidade, bem como estudos eletrofisiológicos, não foi encontrada nenhuma relação entre gênero, gestação e gravidade da CMT1A.

Estudos posteriores, entretanto, envolvendo modelos animais (Caruso et al., 2008) e pacientes com CMT1A (Padua et al., 2008; Colombari et al., 2014), demonstraram diferenças fenotípicas relacionadas ao gênero, com mulheres apresentando maior comprometimento funcional e piores resultados de avaliação de qualidade de vida.

Levando-se em conta esses resultados contraditórios sobre a relação entre gênero e fenótipo da CMT1A, e o fato de a investigação sobre as consequências da gravidez sobre esta neuropatia hereditária ter sido feita de forma apenas retrospectiva, constata-se que há informação insuficiente na literatura para esclarecer pacientes afetadas sobre as consequências de uma gestação sobre o seu quadro neurológico, bem como para a compreensão da relação entre gênero, gravidez e fenótipo da CMT1A. Preencher essa lacuna torna-se fundamental para melhor compreensão da fisiopatologia desta doença, para descoberta de fatores que interferem sobre a sua evolução natural, bem como para orientar de maneira mais segura mulheres que, apesar de seu diagnóstico genético, desejam engravidar.

2. *Objetivos*

Os objetivos deste estudo foram:

- 1- Investigar se, durante a gravidez, pacientes com CMT1A apresentam alterações dos sinais e sintomas de sua neuropatia, caracterizando as alterações encontradas;
- 2- Avaliar se gravidezes alteram a história natural da CMT1A;
- 3- Verificar se há diferenças fenotípicas relacionadas ao gênero em pacientes com CMT1A e, em caso positivo, se gravidezes têm relação com as diferenças encontradas.

3. Pacientes e Métodos

Após aprovação deste estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Processo número 1193/2011) (anexo A), foram convidados a dele participar pacientes com diagnóstico de CMT1A acompanhados no Ambulatório de Neurogenética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). Os testes genéticos foram realizados na Seção de Biologia Molecular, do Laboratório de Neurologia Clínica e Experimental, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), utilizando métodos previamente publicados (Thomas et al., 1997). Cada convite foi feito durante as respectivas consultas de rotina de cada paciente, realizadas no período de abril de 2011 a janeiro de 2013, cujas etapas serão descritas.

Durante a anamnese, o paciente espontaneamente relata qualquer problema que considere relevante, mas também é ativamente questionado sobre sintomas neurológicos novos, sobre dificuldades de realização de atividades de vida diária, sobre uso de medicações neurotóxicas e sobre hábitos de vida que possam ter repercussões sobre os nervos periféricos, tais como etilismo. Em seguida, passa pelo exame clínico geral e neurológico (apêndice D).

No exame neurológico, a sensibilidade dolorosa é avaliada com alfinete de fraldas; a sensibilidade tátil, com algodão; e a sensibilidade vibratória, com diapasão Rydel-Seiffer. Este último permite graduar a percepção de sensibilidade de 0 (ausente) a 8 (completa). Neste estudo, considerou-se normal percepção superior ou igual a 5, conforme definido por Murphy et al. (2011). Nos MMII, para quantificar o grau de comprometimento da sensibilidade dolorosa, foi atribuída a cada paciente pontuação de 0 a 4, segundo estabelecido por Murphy et al. (2011), para o CMT NS (CMT Neuropathy Score) versão 2:

- 0- Normal;
- 1- Diminuição de sensibilidade abaixo ou até tornozelo;
- 2- Diminuição de sensibilidade até a metade distal da perna;
- 3- Diminuição de sensibilidade até a metade proximal da perna, incluindo joelho;
- 4- Sensibilidade diminuída acima do joelho (acima do limite superior da patela).

Utilizando estes mesmos limites, é atribuída, a cada paciente, uma pontuação de 0 a 4, correspondente ao nível de alteração da sensibilidade tátil. O comprometimento da sensibilidade vibratória em MMII também foi graduado conforme CMT NS versão 2:

- 0- Normal;
- 1- Reduzida em hálux;
- 2- Reduzida em tornozelo;
- 3- Reduzida na tuberosidade da tíbia;
- 4- Abolida no tornozelo e na tuberosidade da tíbia.

A avaliação da propriocepção consciente é iniciada com a verificação da noção de posição segmentar da articulação interfalangeana do primeiro pododáctilo e da falange distal do segundo quirodáctilo, com avaliações sucessivas de articulações mais proximais à medida que são encontradas anormalidades.

A força é graduada segundo o MRC (*Medical Research Council*), como descrito abaixo:

- 0- Ausência de contração muscular e de movimento;
- 1- Contração muscular percebida apenas pela palpação, sem movimento do membro;
- 2- Contração muscular é capaz de movimentar o membro, porém não vence gravidade;
- 3- Contração muscular promove movimento com amplitude total, mas não vence resistência;
- 4- Contração muscular vence resistência;
- 5- Força normal.

Posteriormente, é somada a pontuação no MRC dos componentes dos seguintes grupos musculares:

- 1 - Distal dos MMII, cujos componentes foram os músculos flexores e extensores do hálux, flexores dorsais dos pés e flexores plantares;

- 2 - Distal dos MMSS, formado pelos músculos abdutores curtos dos polegares, primeiros interósseos dorsais, flexores e extensores dos punhos;
- 3 - Proximal dos MMII, abrangendo os músculos quadríceps, flexores da perna, flexores e extensores do quadril;
- 4 - Proximal dos MMSS, constituído pelos músculos bíceps, tríceps, adutores e abdutores dos ombros.

As somas obtidas permitem a seguinte graduação de força:

- 40 - normal;
- 39 a 30 - fraqueza leve;
- 29 a 20 - fraqueza moderada;
- 19 a 10 - fraqueza significativa;
- 0 a 9 - fraqueza intensa.

De acordo com o quadro clínico de cada paciente e com a data da última avaliação neurofisiológica, esta pode ser repetida. Ela compreende o estudo da condução sensitiva dos nervos medianos, ulnares e radiais, e da condução motora dos nervos medianos e ulnares. Optou-se pela análise apenas dos MMSS por considerá-la mais informativa para o acompanhamento da evolução natural da doença, uma vez que, em muitos pacientes com CMT1A, os nervos dos MMII, rotineiramente avaliados (condução motora dos nervos peroneiros e tibiais e condução sensitiva dos nervos surais e fibulares superficiais), não são detectados. Em todos os exames foi utilizado eletromiógrafo digital Nihon-Kohden 4200 ou 9400. Foram usadas, em três casos, informações provenientes de eletroneuromiografias realizadas em outros serviços, nos quais as pacientes iniciaram investigação de sua neuropatia.

O estudo da condução sensitiva dos nervos previamente citados é realizado com eletrodos de superfície, da marca Nihon-Kohden, K625A, BM - 001B. Estes são posicionados sobre o trajeto de cada nervo, em montagem monopolar. Na avaliação dos nervos medianos e ulnares, são aplicados estímulos, com eletrodos de anel, no segundo e quinto quirodáctilos, respectivamente, e realizada captação do potencial de ação sensitivo no punho.

Em relação ao nervo radial, é aplicado estímulo sobre o trajeto do mesmo, no terço distal do antebraço, utilizando-se eletrodo de garfo, enquanto a captação do potencial de ação sensitivo é feita por eletrodo de superfície, posicionado na face lateral do punho, sobre o tendão do músculo *extensor pollicis longus*. Os estímulos consistem em pulsos elétricos retangulares, com duração de 0,2ms a 1,0ms, a depender da excitabilidade do nervo estudado. Em todos os casos, tentou-se aplicar estímulos supramáximos, ou seja, vinte a trinta por cento superiores aos necessários para se obter a resposta máxima. A amplitude do potencial de ação sensitivo é aferida do primeiro pico positivo ao primeiro pico negativo do potencial, ou do início da deflexão negativa ao seu pico. Para análise estatística, é utilizada a medida da amplitude do potencial de ação sensitivo em microvolts.

No estudo da condução motora, utilizam-se eletrodos com as mesmas especificações técnicas dos utilizados para o estudo da condução sensitiva. Os eletrodos ativos são posicionados sobre o ventre dos músculos abdutor curto do polegar e abdutor do quinto quirodáctilo, durante avaliação dos nervos mediano e ulnar, respectivamente. Colocam-se os eletrodos de referência sobre eminências ósseas localizadas 2,5 cm distalmente ao eletrodo ativo. Os estímulos consistem em pulsos elétricos retangulares, aplicados sobre o trajeto do nervo, com duração de 0,2ms a 1,0ms, na tentativa de atingir intensidade supra-máxima. Na avaliação do nervo mediano, os estímulos são aplicados no punho, na fossa antecubital e no terço médio do braço, e, do nervo ulnar, no punho, distal e proximalmente ao epicôndilo medial, e no terço médio ou superior do braço. As ondas F são obtidas com aplicação de estímulos elétricos sobre o punho, com anodo direcionado ao eletrodo de registro. São utilizados para análise estatística os seguintes parâmetros dos nervos ulnares e medianos: amplitude do potencial de ação muscular composto, velocidade de condução no segmento do antebraço e latência mínima das ondas F.

Após a avaliação neurofisiológica, a gravidade da neuropatia de cada paciente é aferida pela escala CMT NS versão 2 (anexo B) (Murphy et al., 2011). Esta, consiste em uma escala composta de três itens que graduam sintomas, quatro, que graduam aspectos do exame físico, e dois, que graduam aspectos

neurofisiológicos, de pacientes com CMT. Cada item varia de 0 a 4, sendo maior a pontuação quanto maior a gravidade. A soma de todos os componentes da escala varia de 0 a 36. Os pacientes são classificados como tendo uma neuropatia leve, quando pontuam menos ou igual a 10; moderada se pontuam de 11 a 20, e grave, se pontuam mais que 20. Dentro dessa escala, é importante lembrar ainda a existência de dois subitens: CMTSS, que compreende a soma da pontuação dos três itens relativos aos sintomas, e o CMTES, que é composto pela soma da pontuação dos itens relativos aos sintomas e às alterações do exame clínico.

A segunda escala aplicada é o SF-36 (Short Form Health Survey - 36) (Anexo C), a qual já foi utilizada em outros estudos para avaliação da qualidade de vida em pacientes com CMT1A (Padua et al., 2008; Redmond et al., 2008; Taniguchi et al., 2013).

Durante estas avaliações ambulatoriais de rotina, as mães com CMT1A (grupo CMT) assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A). Em seguida, responderam ao questionário, elaborado e aplicado pelo(a) autor(a) deste estudo (Apêndice B), sobre sinais e sintomas neurológicos, e sobre intercorrências clínicas e obstétricas, de cada uma de sua(s) gravidez(es). Não foram incluídas mulheres que, antes de engravidarem, tinham doenças sistêmicas associadas, tais como cardiopatias, doenças pulmonares, hipertensão arterial sistêmica e doenças metabólicas, ou outra doença do sistema nervoso periférico, além da neuropatia hereditária, ou do sistema nervoso central. Também não foram incluídas no banco de dados alterações neurológicas em gestações com intercorrências clínicas (por exemplo, doença hipertensiva específica da gravidez, diabetes gestacional, infecções, cardiopatias) ou intercorrências obstétricas (por exemplo, descolamento prematuro de placenta, ameaça de abortamento, trabalho de parto prematuro).

As mesmas perguntas apresentadas no apêndice B foram feitas a mães sem qualquer doença neurológica, cujas gestações não tiveram anormalidades (grupo NCMT), para averiguar se os sintomas apresentados pelos casos (grupo CMT) seriam decorrentes de agravamento da sua neuropatia hereditária ou das alterações fisiológicas que ocorrem em gestações normais.

Ainda para investigar se, durante a gravidez, pacientes com CMT1A apresentam alterações dos sinais e sintomas de sua neuropatia, todas as pacientes com CMT1, não apenas as com CMT1A, tendo ou não apresentado intercorrências clínicas e/ou obstétricas, que ficaram grávidas durante o período de realização do estudo, foram avaliadas clinicamente e neurofisiologicamente, conforme rotinas descritas previamente. A frequência dessas avaliações foi determinada pela evolução da paciente e disponibilidade de comparecimento ao serviço de Neurogenética.

Para verificar se há diferenças fenotípicas relacionadas ao gênero na CMT1A, foram avaliados pacientes de ambos os sexos que, além do diagnóstico molecular dessa doença, preenchessem os seguintes critérios:

- 1) idade superior a 16 anos;
- 2) não apresentar outras condições causadoras de neuropatias periféricas;
- 3) não apresentar outras doenças comprometendo o sistema nervoso central, a junção neuromuscular ou qualquer outra condição que pudesse interferir sobre o resultado dos parâmetros avaliados neste estudo;
- 4) ausência de qualquer exposição a substâncias ou medicações neurotóxicas;
- 5) capacidade de compreender os questionários realizados durante a sua avaliação.

Os homens assinaram um termo de consentimento específico (Apêndice C). Todos os pacientes incluídos no estudo foram alocados inicialmente em dois grupos, cujas características clínicas e neurofisiológicas foram comparadas: homens (H) e mulheres (M). Em seguida, para avaliar a relação de gravidezes com as diferenças encontradas entre homens e mulheres, foram cotejadas as variáveis de três subgrupos: mulheres com filhos (MCF), mulheres sem filhos (MSF) e homens (H). Por fim, confrontaram-se os parâmetros clínicos e neurofisiológicos de mulheres que relataram piora de sua neuropatia relacionada à(s) gravidez(es) (MCP - mulheres com piora na gravidez) e de mulheres que negaram qualquer alteração (MSP - mulheres sem piora na gravidez).

Para análise estatística, utilizou-se o *software* SPSS 12.0. O estudo da distribuição das variáveis foi realizado com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Empregaram-se os testes não-paramétrico de Mann-Whitney ou de Kruskal-

Wallis para comparação de variáveis quantitativas, e os testes do Qui-quadrado e exato do Qui-quadrado, para variáveis qualitativas. Quando necessário, foi utilizado o teste *post hoc* de Dunn. Estabeleceu-se como significativo o valor de $p \leq 0,05$.

4. Resultados

4.1 Gestações avaliadas retrospectivamente

No período de 28 de março de 2011 a 31 de dezembro de 2013, cinquenta e uma pacientes com CMT1A, pertencentes a 28 famílias, responderam ao questionário apresentado no Apêndice B. Quarenta e oito delas tinham padrão autossômico dominante de herança, duas, não tiveram nenhum familiar avaliado, enquanto, em uma, observou-se a forma esporádica da doença. Foram obtidas informações sobre cento e trinta gestações. Em uma gravidez, além destas 130, a paciente apresentou infecção urinária. Esta gravidez foi incluída apenas no cálculo do número de gravidezes/ paciente. As idades das mulheres e o incremento ponderal, em cada prenhez, bem como o número médio de gestações a termo/paciente, dos grupos CMT e NCMT, encontram-se nas Tabelas 1 a 3. É importante ressaltar que apenas 61 pacientes do grupo CMT lembravam quantos quilogramas ganharam em cada gravidez. As mulheres do grupo NCMT apresentaram média de idade significativamente superior à do grupo CMT.

Tabela 1 - Medidas de tendência central e de dispersão do número de gestações/paciente dos grupos NCMT e CMT

Grupo	Nº pacientes	Gestações/paciente						Teste	p
		Nº gestações	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo		
CMT	51	131	2,57	1,34	1	2	6	MW	0.45
NCMT	20	45	2,25	1,33	1	2	6		

Tabela 2 - Medidas de tendência central e de dispersão das idades das pacientes em cada gestação do grupo CMT

Grupo	Nº gestações	Idade em cada gestação					Teste	p
		Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo		
CMT	131	24,18	0,49	16	23,50	41	MW	0,001
NCMT	45	28,93	3,73	21	28	40		

Tabela 3 - Medidas de tendência central e de dispersão do incremento ponderal das pacientes em cada gestação do grupo CMT

Grupo	Nº gestações	Incremento ponderal/gestação					Teste	p
		Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo		
CMT	61	13,57	6,24	5	12	34		
NCMT	45	11,94	4,95	6	12	30	MW	0,18

Vinte e nove pacientes (56,86%) do grupo CMT relataram piora de seus sintomas neurológicos em 61 (46,92%) gestações (grupo MCP). Dezenove relataram-na em todas as suas gravidezes, seis (pacientes 6, 14, 16, 18, 20 e 26) em algumas, mas não em todas, e quatro (paciente 2, 4, 13, 22) em sua única prenhez. As queixas apresentadas encontram-se nas Figuras 1 a 4.

Figura 1: Representação gráfica dos sintomas neurológicos relatados por mulheres do grupo CMT durante suas gravidezes

Figura 2- Representação gráfica dos sintomas relatados por mulheres do grupo MCP durante suas gravidezes

Figura 3: Representação gráfica da frequência de sintomas neurológicos em gestações do grupo CMT

Figura 4: Representação gráfica da frequência de sintomas neurológicos em gestações do grupo MCP

O problema mais comum foi o aumento da frequência e intensidade das cãibras, relatadas por 25 pacientes em 56 gravidezes. Elas pioraram mais comumente no terceiro trimestre (Tabela 4) e ocorreram exclusivamente no período noturno em 36 gestações, de 15 pacientes. Em três gravidezes, de duas mulheres, as cãibras foram diurnas e noturnas e, em cinco prenhez, de uma única mãe, ocorreram apenas durante o dia. Quando diurnas, dificultaram a realização de atividades cotidianas, pois ocorriam alguns minutos após a paciente iniciar deambulação, ou outras tarefas que exigiam ativação de músculos, por intervalos de tempo superiores a cinco minutos, tais como cortar alimento ou colocar roupas no varal. Quando noturnas, tornaram-se causa de significativa piora da qualidade do sono. Uma paciente chegou a relatar que sabia que estava grávida quando começava a ter essas contraturas musculares dolorosas e involuntárias. Noventa e um por cento das mulheres que experimentaram-nas retornaram às condições clínicas anteriores à gravidez (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 - Trimestre de início de piora de câibras

Trimestre	Nº de gravidezes	Percentual CMT2	Percentual MCP2	Percentual PCC2
Primeiro	19	14,62	31,15	33,93
Segundo	11	8,46	18,03	19,64
Terceiro	21	16,15	34,42	37,5
Não recordavam	5	3,84	8,20	8,93

Percentual CMT2: percentual de gestações do grupo CMT; **Percentual MCP2:** percentual de gestações do grupo MCP; **Percentual PCC2:** percentual de gestações em que ocorreram câibras.

Tabela 5 - Horário de ocorrência de câibras

Horário	Nº de gravidezes	Percentual CMT2	Percentual MCP2	Percentual PCC2
Diurnas	5	3,85	8,20	8,93
Noturnas	36	27,69	59,01	64,29
Diurnas e noturnas	3	2,30	4,92	5,35
Não recordavam	12	9,23	19,67	21,43

Percentual CMT2= percentual de gestações do grupo CMT; **Percentual MCP2:** percentual de gestações do grupo MCP; **Percentual PCC2:** percentual de gestações em que ocorreram câibras.

Quando realizada a comparação da frequência de câibras em grávidas dos grupos CMT e NCMT, houve diferença estatisticamente significativa (Tabela 6).

Tabela 6 - Frequência de câibras em pacientes dos grupos CMT e NCMT

Sintomas	Grupo		Total
	CMT	NCMT	
N	74 (56,92%)	33 (73,3%)	107 (61,14 %)
S	56 (43,08%)	12 (26,70%)	68 (38,86 %)
Total	130 (100%)	45 (100%)	175 (100,0%)

Teste do χ^2 ; $p= 0,05$.

Dezesseis pacientes (31,37 % do grupo CMT e 55,17% do grupo MCP) relataram piora de outros aspectos de sua neuropatia. Três delas (pacientes 8, 12

e 20) foram avaliadas prospectivamente, e terão seus casos descritos no último item da seção “Resultados”.

Oito mães (pacientes 3, 4, 5, 9, 12, 14, 21, 22) apresentaram sintomas sensitivos em 12 gestações. A paciente 22 referiu “dormência e choque” em mandíbula esquerda, associada a fraqueza em mãos, em sua única gravidez. Sua queixa sensitiva será detalhada posteriormente, junto à descrição de suas alterações de força. A paciente 4, em sua única gestação, aos 25 anos de idade, relatou “formigamentos” abaixo dos joelhos, quando realizava esforços. A paciente 14, na primeira de suas duas gestações, mencionou episódios de “formigamentos” apenas no membro inferior direito, mas não se lembrava de fatores desencadeantes ou atenuantes. Estas duas últimas mulheres não conseguiram recordar em que momento das gravidezes os sintomas se iniciaram e cessaram. Duas mães apresentaram sintomas sensitivos positivos nos MMII e nos MMSS (pacientes 5 e 9). A paciente 5 queixou-se de “formigamentos” abaixo dos joelhos e nas mãos, com início imediatamente após os partos normais, em suas duas gestações. Na primeira, esses sintomas duraram uma semana, mas na segunda, persistiram por meses. A paciente 9 relatou “formigamentos” na mesma topografia da paciente 5, em suas duas prenhez, porém não conseguiu detalhar mais esta queixa. As pacientes 3 e 21 referiram sintomas sensitivos positivos (“mãos formigavam à noite”), acometendo, principalmente, os segundos quirodáctilos. Uma (paciente 3) relatou-os apenas durante sua terceira gestação. A outra os apresentou em suas duas gestações, a partir do segundo trimestre, e teve melhora espontânea já nos primeiros dias do puerpério.

Não houve desigualdade estatisticamente relevante entre os grupos CMT e NCMT com relação à incidência de sintomas sensitivos (Tabela 7).

Tabela 7 - Frequência de sintomas sensitivos em pacientes dos grupos CMT e NCMT

Sintomas	Grupo		Total
	CMT	NCMT	
N	118 (90,77%)	39 (86,7%)	157 (89,71 %)
S	12 (9,23%)	6 (13,30%)	18 (10,29 %)
Total	130 (100%)	45 (100%)	175 (100,0%)

Teste exato do χ^2 ; $p = 0,57$.

Seis mulheres (pacientes 8, 12, 15, 17, 26, 39) passaram a ter quedas frequentes em seis gravidezes. Três delas (pacientes 8, 26 e 39) pertencem a uma mesma família (família 6). A paciente 39, tia da paciente 8, caiu inúmeras vezes em sua segunda prenhez, chegando a ter uma fratura de tíbia. Sua irmã, mãe da paciente 8, relatou este problema apenas nas segunda e terceira de suas quatro gestações. A paciente 17 teve quedas em sua segunda gestação, quando ganhou 26 kg. Entretanto, não soube dar mais detalhes sobre a época da gravidez em que ocorreram, e negou repetição das mesmas na terceira prenhez, quando ganhou 34 kg. Os sintomas da paciente 15 serão descritos por ocasião do relato de alterações do equilíbrio.

Neste aspecto, não se observou disparidade estatisticamente considerável entre os grupos CMT e NCMT (Tabela 8).

Tabela 8 - Frequência de quedas nos grupos CMT e NCMT

Sintomas	Grupo		Total
	CMT	NCMT	
N	124 (95,5%)	45 (100%)	107 (61,14 %)
S	6 (4,5%)	0	65 (38,86 %)
Total	130 (100%)	45 (100%)	172 (100,0%)

Teste do χ^2 ; p= 0,21.

Houve alteração da força muscular em três casos (pacientes 13, 20, 22). No primeiro deles, a paciente 13, a partir da vigésima semana de sua única gravidez, aos 32 anos de idade, apresentou deterioração de sua antiga dificuldade de realizar atividades manuais, tais como uso de alguns objetos semelhantes a “pistolas” no seu trabalho. Em seguida, ela desenvolveu fraqueza proximal nos MMSS e, logo após o nascimento de sua filha, não conseguia segurá-la nos braços. Não houve sintomas sensitivos, alteração da marcha ou da força em MMII, ou quaisquer outras queixas neurológicas. Aproximadamente 24 semanas após o parto, iniciou-se melhora lentamente progressiva, porém sem retorno ao desempenho motor anterior à prenhez. No terceiro caso, a paciente 22 referiu dificuldade para realizar atividades manuais a partir da vigésima oitava

semana de sua primeira e única gravidez, aos 25 anos de idade. Quando este problema se estabilizou, aproximadamente 30 dias após, ela não conseguia abrir pacotes de guloseimas, segurar talheres ou uma folha de papel entre os dedos. Esta mãe relatou também “sensação de choque e formigamentos” apenas na mandíbula esquerda a partir da trigésima quinta semana de gravidez. Nesse mesmo período ocorreu piora significativa de tremores previamente existentes. Houve remissão completa dos sintomas sensitivos no pós-parto imediato, e, aproximadamente quatro meses após, do tremor e da paresia em mãos. Também não houve, neste aspecto, desproporção significativa entre os grupos CMT e NCMT.

Tabela 9 - Frequência de fraqueza nos grupos CMT e NCMT

Sintomas	Grupo		Total
	CMT	NCMT	
N	127 (97,7%)	44 (97,8%)	174 (97,8 %)
S	3 (2,3%)	1 (2,2%)	4 (2,2 %)
Total	130 (100%)	45 (100%)	178 (100,0%)

Teste exato do χ^2 ; $p= 1$.

Duas mulheres (pacientes 12 e 15) queixaram-se de piora do equilíbrio. A segunda, no quarto mês de sua segunda gravidez, passou a apresentar quedas e a necessitar da ajuda de terceiros para realização de atividades domésticas. Negou fraqueza nos MMII, mas percebera maior dificuldade de equilibrar-se. Durante esta gestação, ganhou 26 kg. A melhora se iniciou no pós-parto imediato, com retorno às condições previas à prenhez, em intervalo de tempo que a paciente não soube precisar. Na terceira gravidez, quando houve incremento ponderal de 28kg, a deterioração do equilíbrio não se repetiu.

Pacientes dos grupos CMT e NCMT não apresentaram discrepância estatisticamente expressiva com relação às alterações do equilíbrio.

Tabela 10 - Frequência de pacientes com alterações do equilíbrio nos grupos CMT e NCMT

Sintomas	Grupo		Total
	CMT	NCMT	
N	128 (98,5%)	45 (100%)	173 (98,5 %)
S	2 (1,5%)	0	2 (1,5 %)
Total	130 (100%)	45 (100%)	175 (100,0%)

Teste exato do χ^2 ; p= 0,62.

Duas pacientes (pacientes 8 e 12), cujos casos serão relatados por ocasião das gravidezes avaliadas prospectivamente, apresentaram maior dificuldade para deambular em duas gestações. Também não se observou, neste âmbito, desequilíbrio significativo entre os grupos CMT e NCMT.

Tabela 11 - Frequência de quedas nos grupos CMT e NCMT

Sintomas	Grupo		Total
	CMT	NCMT	
N	128 (98,5%)	45 (100%)	173 (98,90 %)
S	2 (1,5%)	0	2 (1,10 %)
Total	130 (100%)	45 (100%)	175 (100,0%)

Teste exato do χ^2 ; p= 0,62.

Não houve alterações respiratórias em nenhuma gravidez. A Tabela 12 e o Apêndice E sintetizam a evolução das intercorrências neurológicas que se iniciaram durante as prenhez.

Tabela 12 - Evolução das intercorrências neurológicas que se iniciaram durante as prenhez

Evolução dos sintomas		Pacientes	Nº de pacientes	Percentagem grupo MCP	Sintomas apresentados
Melhora completa imediatamente após o parto		1, 7, 8, 10, 11, 14, 16, 18, 19, 20, 23, 25, 26, 27, 39	16	51,72%	Cãibras por 13 pacientes; quedas por 3 pacientes; parestesias em membro inferior direito por 1 paciente.
Melhora completa uma semana após o parto		5	1	3,44%	Cãibras; parestesias em mãos, pés e pernas.
Melhora completa em intervalo de tempo não recordado		15, 22	2	6,88%	Cãibras por duas pacientes; Desequilíbrio e quedas por uma paciente; sintomas sensitivos positivos por uma paciente; dificuldade em movimentos de pinça por uma paciente.
Melhora parcial após o parto		9, 13, 45	3	10,34%	Caibras por duas pacientes; sintomas sensitivos positivos por dois pacientes; fraqueza em MMSS por dois pacientes; desequilíbrio e quedas por um paciente.
Piora após o parto, com posterior retorno às condições previas à gravidez		12	1	3,44%	"Aglhadas, formigamentos" e fraqueza em quatro membros; ataxia sensitiva.
Nenhuma melhora após o parto		46	1	3,44%	Cãibras; tremores.
Não recordavam		2, 3, 4, 6, 17	5	17,24%	Cãibras por quatro pacientes; "formigamento" em MMII.

Quando o grupo MSP foi avaliado, e foram analisados o número de gravidezes/paciente, as idades das mulheres e o incremento ponderal em cada gestação, não se observou disparidade estatisticamente relevante em relação a essas mesmas variáveis do grupo MCP (Tabelas 13 a 15).

Tabela 13 - Medidas de tendência central e de dispersão do número de gestações/paciente dos grupos MSP e MCP

Grupo	Nº de pacientes	Nº de gestações	Gestações/paciente					Teste	p
			Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo		
MSP	22	57	2,59	1,50	1	2	6	MW	0,86
MCP	29	74	2,55	1,24	1	2	6		
Total	51	131	2,56	1,34	1	2	6		

Tabela 14 - Medidas de tendência central e de dispersão das idades das pacientes em cada gestação dos grupos MSP e MCP

Grupo	Nº de gestações	Idade em cada gestação					Teste	p
		Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo		
MSP	69	23,74	5,21	15	23	40	MW	0,41
MCP	61	24,65	5,95	15	24	41		
Total	130	24,17	5,57	15	23,50	41		

Tabela 15 - Medidas de tendência central e de dispersão do incremento ponderal das pacientes em cada gestação dos grupos MSP e MCP

Grupo	Nº de gestações	Idade em cada gestação					Teste	p
		Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo		
MSP	15	14,67	6,10	9	12	30	MW	0,24
MCP	46	13,21	6,31	5	11	34		
Total	61	13,57	6,24	5	12	34		

Ao se verificar a média de idade de início dos sintomas da CMT e a proporção de pacientes assintomáticas desses dois grupos, não se observou diferença estatisticamente significativa. Entretanto, houve discrepância estatisticamente vultosa quando observadas as médias das diferenças, em anos, da idade em que ocorreu cada gravidez e a idade das primeiras manifestações

clínicas da neuropatia hereditária. Mulheres que eram assintomáticas do ponto de vista neurológico, quando ficaram grávidas, foram consideradas como tendo essa diferença igual a zero (Tabelas 16 a 18).

Tabela 16 - Frequência de pacientes assintomáticas nos grupos MSP e MCP

Sintomas	Grupo		Total
	MSP	MCP	
N	5 (22,73%)	1 (3,45%)	6 (11,76 %)
S	17 (77,27%)	28 (96,55%)	45 (88,24%)
Total	22 (100%)	29 (100%)	175 (100,0%)

Teste exato do χ^2 ; $p=0,07$.

Tabela 17 - Medidas de tendência central e de dispersão da idade de início dos sintomas da CMT, em anos, dos grupos MSP e MCP

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
MSP	17	15,41	18,89	2	2	2	36	50	MW	0,20
MCP	28	12,02	17,37	1	1,63	2	15	55		
Total	45	13,30	17,83	1	2	2	23	55		

Tabela 18 - Medidas de tendência central e de dispersão do intervalo de tempo entre a idade de início dos sintomas da neuropatia de cada paciente e a idade de cada paciente em cada gestação das pacientes do grupo CMT

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
MSP	69	9,03	10,91	0	0	0	18	34	MW	0,0004
MCP	61	15,97	10,04	0	8	18	22,50	35		
Total	130	12,30	11,03	0	0	14	21	35		

4.2 Gênero, gravidez e fenótipo da CMT

Durante o período de realização do estudo, foram coletadas informações sobre a idade de início de deambulação, realização de atividades cotidianas, exame clínico e neurofisiológico de 30, das 51 mães que responderam às perguntas sobre suas gravidezes. Não foram incluídas nesta avaliação, por terem apresentado, após as gestações, doenças que poderiam alterar o fenótipo de sua neuropatia hereditária: cinco pacientes com diabetes mellitus, uma paciente com intolerância à glicose, cinco pacientes com hipotireoidismo, duas etilistas, uma paciente com polirradiculoneuropatia crônica desmielinizante (PIDC) associada, uma com síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M, alterações cutâneas), uma que trabalhou com tiner por vários anos, uma com antecedente de parada cardiorrespiratória e internação prolongada em centro de terapia intensiva, duas pacientes com sequelas de acidente vascular cerebral, uma paciente em investigação de hanseníase e uma com dermatomiosite.

No mesmo intervalo de tempo em que foram examinadas mães com CMT1A, foram avaliados consecutivamente 36 homens e 23 mulheres sem filhos com aquela mesma patologia. Não foram incluídos na casuística deste estudo, por apresentarem comorbidades que repercutiriam sobre as variáveis analisadas: quatro pacientes com história de consumo diário de bebidas destiladas, quatro diabéticos, um paciente com intolerância à glicose, um com hipotireoidismo subclínico, um que fizera uso de fenitoína, um com deficiência de vitamina B12, dois pacientes em investigação de hanseníase, um paciente em tratamento de hanseníase, uma com déficit cognitivo, uma com intolerância à glicose, uma diabética, uma com hipotireoidismo, uma com déficit de vitamina B12, uma com história de interrupção, aos sete meses, de sua única gestação, por intercorrências obstétricas. Foram, portanto, comparados dados obtidos na avaliação de 21 homens (H), pertencentes a 16 famílias, 16 MSF, pertencentes a 11 famílias, e 30 MCF, pertencentes a 24 famílias.

4.2.1 Idade durante a realização do estudo, idade de início dos sintomas da neuropatia, tempo de vida com sintomas da neuropatia

A média de idade dos 67 pacientes avaliados foi 36,40 (DP=11,96) anos (Tabela 19). Oito deles (11,94%) não apresentavam qualquer alteração neurológica, tendo sido diagnosticados durante a investigação de familiares (Tabelas 20 e 21). Aqueles com queixas decorrentes da CMT apresentaram-nas, pela primeira vez, em média, aos 9,25 anos de idade (Tabela 22). Considerando-se os pacientes assintomáticos com tempo de vida com manifestações da doença igual a zero, vinte e dois anos foi o período médio de vida com sintomas de neuropatia (Tabela 23).

Ao se confrontarem essas três variáveis (idade, idade de início dos sintomas da CMT e tempo de vida com manifestações da doença), constatou-se que as MSF formaram um grupo desproporcionalmente mais jovem que o dos homens e das MCF. Considerando-se essa diferença, foram formados mais três subgrupos, com médias de anos de existência semelhantes (Todos id, H id, MSF id, MCF id), para posterior cotejo das variáveis que são influenciadas pela idade (Tabela 24).

Tabela 19 - Idade dos pacientes no período de avaliação do estudo

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p	Post-hoc (Dunn)	p
					25	50	75					
Todos	67	36,40	11,96	18	28	33	44	77				
H	21	37,48	12,62	21	28,5	33	47,5	63				
M	46	35,91	11,75	18	27,5	32	44	77	MW	0,76		
H	21	37,48	12,62	21	28,5	33	47,5	63				
MSF	16	29,69	8,19	18	24,25	29	31	49				
MCF	30	39,23	12,12	18	30,75	39	44,5	77	KW	0,015	(MCF=H)>MSF	0,03
Todosid	51	31,98	8,17	18	26	30	36	52				
Hid	15	31,53	7,85	21	27	30	35	52				
MSFid	16	29,69	8,19	18	24,25	29	31	49				
MCFid	20	34,15	8,24	18	28,25	32	41,45	52	KW	0,16		
MSP	12	41,25	14,47	24	30,25	41,5	47,7	77				
MCP	18	37,89	10,50	18	30,5	38	43,25	64	MW	0,54		

Tabela 20 - Número e percentual de pacientes assintomáticos nos grupos H e M

Sintomas da CMT presentes?	Grupos			
	H (N)	H (%)	M (N)	M (%)
Não	2	9,52%	6	13,40%
Sim	19	90,48%	40	86,96%
p			1	

Tabela 21 - Número e percentual de pacientes assintomáticos nos grupos H, MCF e MSF

Sintomas da CMT presentes?	Grupos					
	H (N)	H (%)	MSF (N)	MSF (%)	MCF (N)	MCF (%)
Não	2	9,52%	2	12,50%	4	13,33%
Sim	19	90,48%	14	87,50%	26	86,67%
p	1					

Tabela 22 - Número e percentual de pacientes assintomáticos nos grupos Hid, MCFid e MSFid

Sintomas da CMT presentes?	Grupos					
	Hid (N)	Hid (%)	MSFid (N)	MSFid (%)	MCFid (N)	MCFid (%)
Não	0	0	2	12,50%	2	20%
Sim	15	100%	14	87,50%	18	90%
p	0,48					

Tabela 23 - Idade de início dos sintomas da CMT

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	59	9,25	14,89	1	1,25	2	10	55		
H	19	14,26	18,80	1	1,25	2	2	55		
M	40	6,88	12,18	1	1,50	2	2	47	MW	0,62
H	19	14,26	18,80	1	1,25	2	25	55		
MSF	14	1,93	1,23	1	1,37	1,75	2	6		
MCF	26	9,54	14,48	1	1,38	2	10,75	47	KW	0,39
Todosid	48	6,60	11,70	1	1,25	2	2	45		
Hid	15	8,53	13,09	1	1	1,50	10	45		
MSFid	14	1,93	1,23	1	1,37	1,75	2	6		
MCFid	19	8,53	14,11	1	1,50	2	10	44	KW	0,49

Tabela 24 - Tempo de vida com sintomas da CMT

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	22,81	14,67	0	10	25	31	54		
H	21	19,67	13,93	0	7	22	29,5	52		
M	46	24,24	14,93	0	15,5	27	34,75	54	MW	0,22
H	21	19,67	13,93	0	7	22	29,5	52		
MSF	16	23,88	12,34	0	21	24	28	47		
MCF	30	24,43	16,33	0	6,25	27,5	37,75	54	KW	0,40
Todosid	51	24,55	12,50	0	21	26	29	52		
Hid	15	23,67	12,47	1	19	25	31	52		
MSFid	16	23,88	12,34	0	21	24	28	47		
MCFid	20	25,75	13,19	0	18	27,50	36,35	45	KW	0,53
MSP	12	22,92	17,27	0	28,5	38,25	45	1		
MCP	18	25,44	16,11	0	12,25	27	37,75	54	MW	0,89

4.2.2 Cor da pele

Não se observou, entre os diversos grupos avaliados, desnível estatisticamente apreciável no percentual de brancos, mulatos e amarelos (Tabelas 25 a 28).

Tabela 25 - Cor da pele

Cor da pele	Grupos			
	H (N)	H (%)	M (N)	M (%)
Amarela	1	4,8%	4	8,7%
Branca	15	71,4%	33	71,7%
Mulata	5	23,8%	9	19%
p	0,84			

N=número

Tabela 26 - Cor da pele

Cor da pele	Grupos					
	H (N)	H (%)	MSF (N)	MSF (%)	MCF (N)	MCF (%)
Amarela	1	4,8%	1	6,3%	3	10%
Branca	15	71,4%	11	68,8%	22	73,3%
Mulata	5	23,8%	4	25%	5	16,7%
p	0,92					

Tabela 27 - Cor da pele

Cor da pele	Grupos			
	MSP (N)	MSP (%)	MCP (N)	MCP (%)
Amarela	0	0	3	16,7%
Branca	9	75%	13	72,2%
Mulata	3	25%	2	11,1%
p	0,62			

Tabela 28 - Cor da pele

Cor da pele	Grupos			
	MSC (N)	MSC (%)	MOS (N)	MOS (%)
Amarela	2	22,2%	1	11,1%
Branca	6	66,7%	7	77,8%
Mulata	1	11,1%	1	11,1%
p	1			

4.2.3 Idade de início da deambulação

As idades de início da deambulação, em meses, não apresentaram desigualdade estatisticamente relevante entre os grupos (Tabela 29).

Tabela 29 - Idade de início de deambulação em meses

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	41	17,36	9,72	9	12,75	15	18,5	72		
H	13	15,15	3,69	9	13	14	18	24	MW	0,54
M	28	18,36	11,58	9	12	15	22	72		
H	13	15,15	3,69	9	13	14	18	24	KW	0,82
MSF	11	21,18	17,55	10	12	16	24	72		
MCF	17	16,53	4,98	9	12,5	15	21	24		
Todosid	32	17,63	10,74	9	13	15	18	72		
Hid	9	15,33	2,12	13	13,5	15	18	18	KW	0,93
MSFid	11	21,18	17,55	10	12	16	24	72		
MCFid	12	16,08	4,74	9	12,50	14,50	21	24		
MSP	7	18,71	5,77	9	15	22	24	24	MW	0,12
MCP	10	15	3,94	11	12	14	18	24		

4.2.4 Atividades de vida diária

Não houve diferença significativa entre os grupos, com relação ao percentual de indivíduos com dificuldade para deambular, para equilibrar-se, ou com necessidade de órtese e/ou de suporte (Tabelas 1 a 4 - Apêndice F).

Nenhum paciente avaliado necessitou de uso de cadeira de rodas.

Com relação à realização de atividade manuais (dificuldade de usar zíperes, abrir garrafas e utilizar talheres), foram observadas algumas discrepâncias estatisticamente significativas entre mulheres e homens, e entre mulheres com filhos e homens, mas não entre mulheres com filhos e mulheres sem filhos. Quando realizada nova comparação entre os três grupos com idades semelhantes, não foram encontradas desigualdades estatisticamente relevantes (Tabelas 30 a 33).

Tabela 30 - Número e percentual de pacientes com dificuldades em realizar atividades relacionadas aos MMSS nos grupos H e M

Atividades	Grupos				
	H (N)	H (%)	M (N)	M (%)	p
Dificuldade em usar zíperes/ abrir garrafas	5	23,8%	25	54,3%	0,02
Dificuldade em usar talheres	2	9,5%	17	37%	0,02

Tabela 31 - Número e percentual de pacientes com limitações para realizar atividades relacionadas aos MMSS nos grupos H, MSF e MCF

Atividades	Grupos						
	H (N)	H (%)	MSF (N)	MSF (%)	MCF (N)	MCF (%)	p
Dificuldade em usar zíperes/ abrir garrafas	5	23,8%	7	43,8%	18	60%	0,04
Dificuldade em usar talheres	2	9,5%	5	31,3%	12	40%	0,05

Tabela 32 - Número e percentual de pacientes com limitações para realizar atividades relacionadas aos MMSS nos grupos Hid, MSFid e MCFid

Atividades	Grupos						p
	Hid (N)	Hid (%)	MSFid (N)	MSFid (%)	MCFid (N)	MCFid (%)	
Dificuldade em usar zíperes/ abrir garrafas	4	26,7%	7	43,7%	11	55%	0,24
Dificuldade em usar talheres	1	6,67%	5	31,3%	8	40%	0,10

Tabela 33 - Número e percentual de pacientes com dificuldades em realizar atividades relacionadas aos MMSS nos grupos MSP e MCP

Atividades	Grupos				p
	MSP (N)	MSP (%)	MCP (N)	MCP (%)	
Dificuldade em usar zíperes/ abrir garrafas	6	50%	12	66,67%	0,46
Dificuldade em usar talheres	5	41,67%	7	38,89%	1

4.2.5 Sintomas sensitivos e dor articular

Não houve qualquer desequilíbrio estatisticamente apreciável entre os grupos quanto à frequência de sintomas sensitivos, fossem eles positivos ou negativos, e de dores articulares (tabelas 6 a 9, apêndice F).

4.2.6 Exame clínico: inspeção

À inspeção, foi observada diferença estatisticamente relevante no número de pacientes com alterações em coluna vertebral dos grupos MCF e MSF e MCFid e MSFid. Não ocorreu o mesmo com relação à frequência de pés cavos, pés planos, dedos em martelo e alterações dos dedos das mãos, em nenhum dos cotejos realizados (Tabelas 34 a 38).

Tabela 34 - Número e percentual de pacientes pés cavos e planos, deformidades em coluna e em mãos nos grupos H e M

Alterações esqueléticas	Grupos				
	H (N)	H (%)	M (N)	M (%)	p
Pés cavos	20	95,2%	43	93,5%	1
Pés planos	1	4,8%	1	2,2%	1
Dedos em martelo	14	66,7%	29	63%	0,77
Deformidades em coluna vertebral	7	33,3%	12	26,1%	0,54
Deformidades em mãos	2	9,5%	3	6,5%	1

Tabela 35 - Número e percentual de pacientes pés cavos e planos, deformidades em coluna e em mãos nos grupos H, MSF e MCF

Alterações esqueléticas	Grupos						
	H (N)	H (%)	MSF (N)	MSF (%)	MCF (N)	MCF (%)	p
Pés cavos	20	95,2%	15	93,8%	28	93,3%	1
Pés planos	1	4,8%	0	0	1	3,3%	1
Dedos em martelo	14	66,7%	11	68,8%	18	60%	0,85
Deformidades em coluna vertebral	7	33,3%	8	50%	4	13,3%	0,03
Deformidades em mãos	2	9,5%	2	12,5%	1	3,3%	0,59

Tabela 36 - Número e percentual de pacientes pés cavos e planos, deformidades em coluna e em mãos nos grupos Hid, MSFid e MCFid

Alterações esqueléticas	Grupos						
	Hid (N)	Hid (%)	MSFid (N)	MSFid (%)	MCFid (N)	MCFid (%)	p
Pés cavos	14	93,3%	15	93,75%	18	90%	1
Pés planos	1	6,67%	0	0	1	5%	0,75
Dedos em martelo	12	80%	11	68,75%	10	50%	0,17
Deformidades em coluna vertebral	6	40%	8	50%	2	10%	0,025
Deformidades em mãos	1	6,67%	2	12,5%	0	0	0,38

Tabela 37 - Número e percentual de pacientes pés cavos e planos, deformidades em coluna e em mãos nos grupos MSP e MCP

Alterações esqueléticas	Grupos				
	MSP (N)	MSP (%)	MCP (N)	MCP (%)	p
Pés cavos	10	83,3%	18	100%	0,15
Pés planos	1	8,3%	0	0	0,40
Dedos em martelo	7	58,33%	11	61,11%	1
Deformidades em coluna vertebral	2	16,7%	2	11,1%	1
Deformidades em mãos	1	8,3%	0	0	0,40

4.2.7 Exame clínico: avaliação de sensibilidade tátil

Não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos neste item do exame neurológico. Os resultados das avaliações da sensibilidade vibratória e dolorosa serão apresentados concomitantemente aos itens do CMT - NS *version 2* referentes à avaliação das mesmas (tabela 10, apêndice F).

4.2.8 Exame clínico: avaliação de força

Quando realizado cotejo das médias da pontuação dos quatro conjuntos musculares avaliados, os músculos proximais dos MMII e os distais dos MMSS apresentaram, entre homens e mulheres, desigualdade estatisticamente significativa. Quando confrontados homens, mulheres com filhos e mulheres sem filhos, não houve desequilíbrio entre estas duas categorias de pacientes do sexo feminino com relação à força distal dos MMSS, porém ambas apresentaram média do somatório de valores de MRC atribuídos a este grupo muscular consideravelmente inferior à dos homens. Em relação à força proximal de MMII, houve diferença estatisticamente significativa apenas entre homens e mulheres com filhos. Entretanto, nenhum destes desníveis de força se reproduziu na comparação dos grupos Hid, MCFid e MSFid (Tabela 38 e 39).

Tabela 38 - Somatória de valores de MRC atribuídos aos músculos distais dos membros superiores

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p	Post-hoc (Dunn)	p
					25	50	75					
Todos	67	34,58	4,73	20	34	36	37	40				
H	21	35,95	5,07	20	35,50	37	39,50	40				
M	46	33,96	4,48	21	32,75	36	36	40	MW	0,008		
H	21	35,95	5,07	20	35,50	37	39,50	40				
MSF	16	34,44	3,68	23	32,75	36	36	38				
MCF	30	33,70	4,90	21	32,75	36	36	40	KW	0,027	H>(MSF=MCF)	0,03
Todosid	51	35,19	3,79	23	34	36	37	40				
Hid	15	36,53	3,98	24	36	37	40	40				
MSFid	16	34,43	3,68	23	32,75	36	36	38				
MCFid	20	34,80	3,66	24	33,25	36	36,75	40	KW	0,083		
MSP	12	33,58	4,64	22	30,50	35,50	36	39				
MCP	18	33,78	5,19	21	34	36	36	40	MW	0,712		

Tabela 39 - Somatória de valores de MRC atribuídos aos músculos proximais dos membros inferiores

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p	Post-hoc (Dunn)	p
					25	50	75					
Todos	67	38,89	1,86	32	38	40	40	40				
H	21	39,57	1,36	35	40	40	40	40				
M	46	38,59	1,99	32	38	40	40	40	MW	0,014		
H	21	39,57	1,36	35	40	40	40	40				
MSF	16	38,93	2,11	33	38,50	40	40	40				
MCF	30	38,40	1,94	32	37,75	38,50	40	40	KW	0,01	H > MCF	0,01
Todosid	51	39,00	1,90	32	38	40	40	40				
Hid	15	39,73	1,03	36	40	40	40	40				
MSFid	16	38,93	2,11	33	38,50	40	40	40				
MCFid	20	38,50	2,14	32	38	40	40	40	KW	0,188		
MSP	12	37,67	2,23	32	36,50	38	39,50	40				
MCP	18	38,89	1,60	36	37,75	40	40	40	MW	0,090		

Após confrontação das médias de cada parcela destas somas, observou-se desequilíbrio estatisticamente relevante entre homens e mulheres na avaliação de músculos intrínsecos das mãos (Tabelas 40 a 43). Na avaliação da abdução do segundo quirodáctilo, os homens apresentaram desempenho consideravelmente melhor que as mulheres, o qual não se reproduziu na comparação de H, MCF e MSF. Na avaliação da abdução do primeiro quirodáctilo, essa diferença foi observada também na comparação daqueles três grupos. Quando se realizou cotejo dos três grupos com idades semelhantes, apenas a força de abdução do polegar esquerdo dos homens foi significativamente maior que das mulheres sem filhos.

Tabela 40 - Valores de MRC atribuídos à abdução do segundo quirodáctilo direito

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	3,80	0,82	1	4	4	4	5		
H	21	4,05	0,86	2	4	4	5	5		
M	46	3,70	0,78	1	4	4	4	5	MW	0,031
H	21	4,05	0,86	2	4	4	5	5		
MSF	16	3,68	0,79	1	4	4	4	4		
MCF	30	3,70	0,79	1	4	4	4	5	KW	0,098
Todosid	51	3,86	0,72	1	4	4	4	5		
Hid	15	4,06	0,79	2	4	4	5	5		
MSFid	16	3,68	0,79	1	4	4	4	4		
MCFid	20	3,85	0,58	2	4	4	4	5	KW	0,405
MSP	12	3,67	0,88	1	4	4	4	4		
MCP	18	3,72	0,75	2	3,75	4	4	5	MW	1

Tabela 41 - Valores de MRC atribuídos à abdução do segundo quirodáctilo esquerdo

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	3,82	0,81	2	4	4	5	5		
H	21	4,05	0,86	2	4	4	5	5		
M	46	3,72	0,77	1	4	4	4	5	MW	0,037
H	21	4,05	0,86	2	4	4	5	5		
MSF	16	3,68	0,79	1	4	4	4	4		
MCF	30	3,73	0,78	1	4	4	4	5	KW	0,110
Todosid	51	3,86	0,72	1	4	4	4	5		
Hid	15	4,06	0,79	2	4	4	5	5		
MSFid	16	3,68	0,79	1	4	4	4	4		
MCFid	20	3,85	0,58	2	4	4	4	5	KW	0,405
MSP	12	3,67	0,88	1	4	4	4	4		
MCP	18	3,78	0,73	2	4	4	4	5	MW	0,739

Tabela 42 - Valores de MRC atribuídos à abdução do polegar direito

i	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p	Post-hoc (Dunn)	p
					25	50	75					
Todos	67	3,94	0,85	2	4	4	4	5				
H	21	4,24	0,94	2	4	4	5	5				
M	46	3,80	0,77	2	4	4	4	5	MW	0,012		
H	21	4,24	0,94	2	4	4	5	5				
MSF	16	3,87	0,61	2	4	4	4	5				
MCF	30	3,77	0,85	2	3,75	4	4	5	KW	0,041	H > (MSF = MCF)	0,04
Todosid	51	4,03	0,74	2	4	4	4	5				
Hid	15	4,33	0,81	2	4	4	5	5				
MSFid	16	3,87	0,61	2	4	4	4	5				
MCFid	20	3,95	0,75	2	4	4	4	5	KW	0,137		
MSP	12	3,75	0,86	2	3	4	4	5				
MCP	18	3,78	0,87	0	4	4	4	5	MW	0,749		

Tabela 43 - Valores de MRC atribuídos à abdução do polegar esquerdo

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p	Post-hoc (Dunn)	p
					25	50	75					
Todos	67	3,91	0,91	0	4	4	4	5				
H	21	4,24	0,94	2	4	4	5	5				
M	46	3,76	0,87	0	4	4	4	5	MW	0,008		
H	21	4,24	0,94	2	4	4	5	5			H > MCF	0,047
MSF	16	3,81	0,54	2	4	4	4	4			H X MSF	0,053
											MSF X	
MCF	30	3,73	1,01	0	3,75	4	4	5	KW	0,028	MCF	0,88
Todosid	51	4,03	0,74	2	4	4	4	5				
Hid	15	4,40	0,82	2	4	5	5	5			H > MSF	0,016
MSFid	16	3,81	0,54	2	4	4	4	4			H X MCF	0,053
											MSF X	
MCFid	20	3,95	0,75	2	4	4	4	5	KW	0,015	MCF	0,47
MSP	12	3,58	0,793	2	3	4	4	5				
MCP	18	3,83	1,150	0	4	4	4	5	MW	0,128		

Após confrontação das médias de cada parcela das somas relacionadas aos MMII, observou-se desequilíbrio estatisticamente relevante entre homens e mulheres na avaliação da flexão do quadril, sendo os homens mais fortes. Estes também apresentaram media de MRC de flexão do quadril superior às MSF e às MCF, que , por sua vez, não apresentaram diferenças entre si (Tabelas 44 e 45).

Tabela 44 - Valores de MRC atribuídos à flexão do quadril à direita

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p	Post-hoc (Dunn)	p
					25	50	75					
Todos	67	4,76	0,42	4	5	5	5	5				
H	21	4,95	0,22	4	5	5	5	5				
M	46	4,67	0,47	4	4	5	5	5	MW	0,01		
H	21	4,95	0,22	4	5	5	5	5				
MSF	16	4,75	0,44	4	4,25	5	5	5				
MCF	30	4,63	0,50	4	4	5	5	5	KW	0,03	H>(MSF=MCF)	0,01
Todosid	51	4,78	0,41	4	5	5	5	5				
Hid	15	5	0	5	5	5	5	5				
MSFid	16	4,75	0,44	4	4,25	5	5	5				
MCFid	20	4,65	0,48	4	4	5	5	5	KW	0,20		
MSP	12	4,41	0,52	4	4	4	5	5				
MCP	18	4,78	0,43	4	4,75	5	5	5	MW	0,10		

Tabela 45 - Valores de MRC atribuídos à flexão do quadril à esquerda

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p	Post-hoc (Dunn)	p
					25	50	75					
Todos	67	4,76	0,42	4	5	5	5	5				
H	21	5	0	5	5	5	5	5				
M	46	4,65	0,48	4	4	5	5	5	MW	0,002		
H	21	5	0	5	5	5	5	5				
MSF	16	4,75	0,44	4	4,25	5	5	5				
MCF	30	4,60	0,50	4	4	5	5	5	KW	0,005	H>(MSF=MCF)	0,01
Todosid	51	4,78	0,41	4	5	5	5	5				
Hid	15	5	0	5	5	5	5	5				
MSFid	16	4,75	0,44	4	4,25	5	5	5				
MCFid	20	4,65	0,48	4	4	5	5	5	KW	0,20		
MSP	12	4,50	0,52	4	4	4,5	5	5				
MCP	18	4,67	0,48	4	4	5	5	5	MW	0,37		

4.2.9 Exame clínico: marcha, sinal de Romberg, sensibilidade cinético-postural e tremor

Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação ao número de pacientes com alterações da marcha e da percepção de posição segmentar, com sinal de Romberg e tremor. É importante ressaltar que a única alteração observada na avaliação da sensibilidade cinético-postural foi erro na percepção da posição do halux (Tabelas 35 a 38 - Apêndice F).

4.2.10 Avaliação neurofisiológica: amplitudes dos CMAPs

Observou-se desigualdade estatisticamente significativa entre as médias das amplitudes dos CMAPs dos nervos ulnares direitos e dos MMSS dominantes de homens e de todas as mulheres, tendo os primeiros apresentado médias superiores em todas as comparações realizadas. Entre mulheres sem filhos e

com filhos, entretanto, independentemente de suas idades, não houve discrepâncias nesse item da avaliação neurofisiológica (Tabelas 46 e 47).

Tabela 46 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do CMAP do nervo ulnar direito (miliVolts)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p	Post-hoc (Dunn)	p
					25	50	75					
Todos	65	5,08	1,99	0	4,02	4,98	6,44	10				
H	21	6,02	2,14	0	4,55	5,99	7,55	10				
M	44	4,64	1,77	0,30	3,52	4,47	5,89	8,06	MW	0,007		
H	21	6,02	2,14	0	4,55	5,99	7,55	10				
MSF	16	4,68	1,91	1,12	3,04	4,91	6,06	8,06				
MCF	28	4,61	1,72	0,30	3,54	4,35	5,85	7,82	KW	0,027	H>(MSF=MCF)	0,03
Todosid	50	5,36	1,85	1,12	4,07	5,32	6,98	10				
Hid	15	6,71	1,70	4,11	4,95	7,10	7,77	10				
MSFid	16	4,68	1,91	1,12	3,04	4,91	6,06	8,06				
MCFid	19	4,87	1,37	2,90	3,86	4,40	5,90	7,80	KW	0,006	H>(MSF=MCF)	0,013
MSP	11	4,61	1,43	2,60	3,30	4,04	6,14	6,49				
MCP	17	4,61	1,93	0,30	3,66	4,40	5,81	7,82	MW	0,796		

Tabela 47 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do CMAP do nervo ulnar do membro superior dominante (miliVolts)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p	Post-hoc (Dunn)	p
					25	50	75					
Todos	62	5,16	1,89	0,30	4,02	5,24	6,40	10				
H	19	6,23	1,66	4,03	4,95	5,87	7,70	10				
M	43	4,69	1,81	0,30	3,47	4,55	6,14	8,06	MW	0,008		
H	19	6,23	1,66	4,03	4,95	5,87	7,70	10				
MSF	16	4,79	1,96	1,12	3,04	5,19	6,33	8,06				
MCF	27	4,63	1,75	0,30	3,47	4,40	5,90	7,80	KW	0,025	H>(MSF=MCF)	0,03
Todosid	48	5,37	1,84	1,12	4,05	5,32	6,55	10				
Hid	14	6,62	1,69	4,23	5,12	6,72	7,81	10				
MSFid	16	4,79	1,97	1,12	3,04	5,19	6,33	8,06				
MCFid	18	4,92	1,40	2,90	3,96	4,50	5,96	7,80	KW	0,024	H>(MSF=MCF)	0,04
MSP	11	4,63	1,41	2,60	3,30	4,04	6,14	6,49				
MCP	16	4,63	1,99	0,30	3,56	4,47	5,85	7,82	MW	0,844		

4.2.11 Avaliação neurofisiológica: velocidades de condução motora dos nervos ulnares e medianos

Neste item da avaliação neurofisiológica, não houve diferença significativa em nenhuma das comparações realizadas entre os grupos (Tabelas 55 a 60 - Apêndice F).

4.2.12 Latências mínimas das ondas F dos nervos ulnares e medianos

Também neste tópico, não foi observado nenhum desequilíbrio significativo entre os grupos, em nenhum dos cotejos realizados (Tabelas 61 a 68 - Apêndice F).

4.3.13 Amplitudes dos potenciais sensitivos de ação (microvolts)

No estudo da condução sensitiva, as mulheres apresentaram médias das amplitudes dos SNAPs dos nervos ulnares direito, esquerdo e não-dominante substancialmente superiores às dos homens. Essas disparidades também ocorreram entre homens e mulheres sem filhos, independentemente das idades dos mesmos, na comparação dos ulnares esquerdos e dos ulnares não-dominantes (Tabelas 48 a 59).

Tabela 48 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo ulnar direito (microvolts)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	64	0,97	1,21	0	0	0,73	1,54	4,90		
H	20	0,52	0,86	0	0	0	0,84	2,60		
M	44	1,18	1,30	0	0	0,97	2,04	4,90	MW	0,042
H	20	0,52	0,86	0	0	0	0,84	2,60		
MSF	16	1,30	1,31	0	0	1,21	1,82	4,90		
MCF	28	1,11	1,31	0	0	0,76	2,08	4,60	KW	0,077
Todosid	50	0,99	1,17	0	0	0,87	1,52	4,90		
Hid	15	0,46	0,79	0	0	0	0,84	2,60		
MSFid	16	1,30	1,31	0	0	1,21	1,82	4,90		
MCFid	19	1,15	1,21	0	0	0	2,08	4,60	KW	0,06
MSP	11	1,27	1,28	0	0	1,50	2,34	3,19		
MCP	17	1,01	1,35	0	0	0,62	1,27	4,60	MW	0,64

Tabela 49 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo ulnar esquerdo (microvolts)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p	Post-hoc (Dunn)	p
					25	50	75					
Todos	53	1,10	1,37	0	0	1,02	1,89	5,40				
H	19	0,48	0,68	0	0	0	1,10	1,90				
M	34	1,45	1,54	0	0	1,33	2,22	5,40	MW	0,01		
H	19	0,48	0,68	0	0	0	1,10	1,90				
MSF	14	1,70	1,32	0	0,76	1,84	2,32	5,10				
MCF	20	1,28	1,69	0	0	0,60	1,98	5,40	KW	0,013	MSF>H	0,001
Todosid	42	1,18	1,29	0	0	1,15	1,90	15,30				
Hid	15	0,53	0	0	0	1,10	1,90	10				
MSFid	14	1,70	1,32	0	0,76	1,84	2,32	5,10				
MCFid	13	1,38	1,53	0	0	1,37	1,95	5,30	KW	0,022	MSF>H	0,02
MSP	9	1,14	1,16	0	0	1,58	2,05	3				
MCP	11	1,38	2,08	0	0	0	2,01	5,40	MW	0,76		

Tabela 50 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo ulnar do membro superior dominante (microvolts)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	61	1,02	1,23	0	0	0,84	1,61	4,90		
H	18	0,58	0,89	0	0	0	0,92	2,60		
M	43	1,20	1,32	0	0	0,99	2,08	4,90	MW	0,068
H	18	0,58	0,89	0	0	0	0,92	2,60		
MSF	16	1,33	1,32	0	0	1,21	2,03	4,90		
MCF	27	1,13	1,35	0	0	0,62	2,08	4,60	KW	0,139
Todosid	48	1,03	1,20	0	0	0,93	1,54	4,90		
Hid	14	0,50	0,81	0	0	0	0,92	2,60		
MSFid	16	1,33	1,32	0	0	1,21	2,03	4,90		
MCFid	18	1,17	1,26	0	0	0,97	2,08	4,60	KW	0,087
MSP	11	1,29	1,31	0	0	1,50	2,34	3,19		
MCP	16	1,01	1,40	0	0	0,61	1,41	4,60	MW	0,64
MSC	7	1,12	1,75	0	0	0	2,26	4,60		
MOS	9	0,93	1,16	0	0	0,62	1,27	3,70	MW	0,82

Tabela 51 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo ulnar do membro superior não-dominante (microvolts)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p	Post-hoc (Dunn)	p
					25	50	75					
Todos	52	1,11	1,37	0	0	1	1,89	5,40				
H	18	0,50	0,69	0	0	0	1,12	1,90	MW	0,022	MSF>H	0,03
M	34	1,43	1,53	0	0	1,30	2,11	5,40				
H	18	0,50	0,69	0	0	0	1,12	1,90				
MSF	14	1,67	1,32	0	0,67	1,84	2,32	5,10	KW	0,028		
MCF	20	1,26	1,68	0	0	0,60	1,98	5,40				
Todosid	41	1,19	1,28	0	0	1,20	1,90	5,30				
Hid	14	0,56	0,72	0	0	0	1,17	1,90	KW	0,022	MSF>H	0,02
MSFid	14	1,67	1,32	0	0,67	1,84	2,32	5,10				
MCFid	13	1,36	1,51	0	0	1,37	1,95	5,30				
MSP	9	1,12	1,12	0	0	1,58	2,05	2,78	MW	0,76		
MCP	11	1,38	2,08	0	0	0	2,01	5,40				

Tabela 52 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo mediano direito (microvolts)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	64	0,87	1,26	0	0	0	1,40	5,50		
H	20	0,43	0,66	0	0	0	0,79	2,00		
M	44	1,08	1,42	0	0	0,77	1,57	5,50	MW	0,06
H	20	0,43	0,66	0	0	0	0,79	2,00		
MSF	16	1,16	1,35	0	0	1,05	1,75	5,20		
MCF	28	1,03	1,48	0	0	0,30	1,50	5,50	KW	0,14
Todosid	50	0,95	1,31	0	0	0,70	1,50	5,50		
Hid	15	0,47	0,68	0	0	0,80	2,00	2,00		
MSFid	16	1,16	1,35	0	0	1,05	1,75	5,20		
MCFid	19	1,15	1,59	0	0	0,70	1,50	5,50	KW	0,25
MSP	11	1,00	1,64	0	0	0	2,20	4,80		
MCP	17	1,06	1,42	0	0	0,70	1,50	5,50	MW	0,54

Tabela 53 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo mediano esquerdo (microvolts)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	52	0,99	1,17	0	0	0,30	1,77	4		
H	18	0,66	0,99	0	0	0	1,45	2,80		
M	34	1,16	1,24	0	0	1,15	2,32	4,00	MW	0,20
H	18	0,66	0,99	0	0	0	1,45	2,80		
MSF	14	1,34	1,11	0	0	1,23	2,05	3,30		
MCF	20	1,04	1,34	0	0	0	2,22	4,00	KW	0,27
Todosid	42	1,04	1,17	0	0	0,76	1,72	1,17		
Hid	15	0,62	0,92	0	0	0	1,40	2,80		
MSFid	14	1,34	1,11	0	0	1,41	2,35	3,30		
MCFid	13	1,21	1,42	0	0	1,20	2,20	4	KW	0,21
MSP	9	1,26	1,38	0	0	1,20	2,66	3,50		
MCP	11	0,85	1,35	0	0	0	1,70	4	MW	0,49

Tabela 54 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo mediano dominante (microvolts)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	61	0,87	1,20	0	0	0	1,45	5,50		
H	18	0,46	0,65	0	0	0	0,90	2		
M	43	1,05	1,34	0	0	0,70	1,60	5,50	MW	0,11
H	18	0,46	0,65	0	0	0	0,90	2		
MSF	16	1,17	1,36	0	0	1,10	1,75	5,20		
MCF	27	0,98	1,35	0	0	0	1,50	5,50	KW	0,20
Todosid	48	0,93	1,23	0	0	0,70	1,50	5,50		
Hid	14	0,49	0,66	0	0	0	0,90	2		
MSFid	16	1,17	1,36	0	0	1,10	1,75	5,20		
MCFid	18	1,07	1,41	0	0	0,80	1,62	5,50	KW	0,30
MSP	11	0,81	1,22	0	0	0	2,20	3,01		
MCP	16	1,09	1,46	0	0	0,80	1,50	5,50	MW	0,59

Tabela 55 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo mediano não-dominante (microvolts)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	51	1,05	1,27	0	0	0,60	1,80	4,80		
H	17	0,72	1,02	0	0	0	1,65	2,80		
M	34	1,22	1,36	0	0	1,15	2,32	4,80	MW	0,28
H	17	0,72	1,02	0	0	0	1,65	2,80		
MSF	14	1,32	1,10	0	0	1,22	2,35	3,30		
MCF	20	1,14	1,55	0	0	0	2,22	4,80	KW	0,38
Todosid	41	1,12	1,29	0	0	0,90	1,75	4,80		
Hid	14	0,69	0,96	0	0	0	1,62	2,80		
MSFid	14	1,32	1,10	0	0	1,22	2,35	3,30		
MCFid	13	1,37	1,69	0	0	1,20	2,60	4,80	KW	0,37
MSP	9	1,50	1,77	0	0	1,20	3,06	4,80		
MCP	11	0,85	1,35	0	0	0	1,70	4	MW	0,45

Tabela 56 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo radial direito (microvolts)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	61	3,52	6,64	0	0	1,62	4,20	39,40		
H	19	1,72	2,36	0	0	1,07	2,30	8,40		
M	42	4,33	7,74	0	0	2,03	5,08	39,40	MW	0,11
H	19	1,72	2,36	0	0	1,07	2,30	8,40		
MSF	15	4,09	7,88	0	0	2,19	4,30	31,70		
MCF	27	4,47	7,81	0	0	1,96	6,60	39,40	KW	0,26
Todosid	48	4,06	7,34	0	0	1,81	4,66	39,40		
Hid	15	2,02	2,53	0	0	1,35	3,80	8,40		
MSFid	15	4,09	7,88	0	0	2,19	4,30	31,70		
MCFid	18	5,72	9,26	0	0	3,05	6,78	39,40	KW	0,36
MSP	11	3,35	4,62	0	0	1,20	6,60	14,40		
MCP	16	5,24	9,49	0	0,72	2,49	6,35	39,40	MW	0,38

Tabela 57 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo radial esquerdo (microvolts)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	52	4,52	9,04	0	0	2,15	4,75	52,60		
H	19	2,83	3,88	0	0	1,20	4,80	12,10		
M	33	5,49	10,92	0	1,20	2,25	4,85	52,60	MW	0,32
H	19	2,83	3,88	0	0	1,20	4,80	12,10		
MSF	13	5,32	10,27	0	1,20	2,55	4,38	39,00		
MCF	20	5,61	11,58	0	0	2,50	6,67	52,60	KW	0,58
Todosid	41	5,18	9,96	0	0	3	5	52,60		
Hid	15	2,73	3,52	0	0	1,80	4,80	12,10		
MSFid	13	5,32	10,27	0	1,20	2,55	4,38	39,00		
MCFid	13	7,86	13,99	0	0	3,70	8,35	52,60	KW	0,40
MSP	9	3,92	4,18	0	0	2	7,35	11,70		
MCP	11	6,99	15,37	0	0	2,70	3,70	52,60	MW	0,94

Tabela 58 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo radial do membro superior dominante (microvolts)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	58	3,67	6,78	0	0	1,81	4,20	39,40		
H	17	2,08	3,14	0	0	1,35	3,05	12,10		
M	41	4,32	7,75	0	0	2,08	5,21	39,40	MW	0,18
H	17	2,08	3,14	0	0	1,35	3,05	12,10		
MSF	15	4,01	7,88	0	0	2,19	4,17	31,70		
MCF	26	4,50	7,82	0	0	2,02	6,62	39,40	KW	0,37
Todosid	46	4,19	7,47	0	0	2,04	4,72	39,40		
Hid	14	2,36	3,37	0	0	1,38	3,87	12,10		
MSFid	15	4,01	7,88	0	0	2,19	4,17	31,70		
MCFid	17	5,84	9,34	0	0	3,20	6,85	39,40	KW	0,35
MSP	11	3,10	4,00	0	0	1,20	6,60	11,70		
MCP	15	5,53	9,75	0	0,67	2,90	7,00	39,40	MW	0,34

Tabela 59 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do SNAP do nervo radial do membro superior não-dominante (microvolts)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	51	4,63	9,10	0	0	2,30	4,80	52,60		
H	18	2,84	3,46	0	0	1,50	4,82	11,70		
M	33	5,61	10,97	0	0	2,55	4,94	52,60	MW	0,45
H	18	2,84	3,46	0	0	1,50	4,82	11,70		
MSF	13	5,40	10,25	0	1,41	2,65	4,69	39		
MCF	20	5,74	11,66	0	0	2,50	6,67	52,50	KW	0,73
Todosid	40	5,33	10,04	0	0	3,12	5,05	52,60		
Hid	14	2,73	2,85	0	0	2,40	4,82	8,40		
MSFid	13	8,07	14,07	0	0	3,70	8,35	52,60		
MCFid	20	5,74	11,67	0	0	2,50	6	39	KW	0,52
MSP	9	4,22	4,85	0	0	2	7,35	14,40		
MCP	11	6,99	15,37	0	0	2,70	3,70	52,60	MW	0,94

4.2.14 CMT - NS

A média do CMT-NS de todos os pacientes avaliados foi de 11, 22, com desvio padrão de 6,19. Não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os diversos grupos quanto à pontuação nesta escala (Tabelas 46 a 53 - Apêndice F). Entretanto, nos itens que avaliaram sintomas motores e força dos dos MMSS, observou-se discrepância estatisticamente significativa entre homens e mulheres, estas apresentando sempre pontuações mais altas. Quando realizada comparação entre homens, mulheres com filhos e mulheres sem filhos, com ou sem ajustes para a idade, no item relacionado à força de MMSS, essas desigualdades se repetiram e continuaram a ser relevantes estatisticamente. Entretanto, esses dois subgrupos de pacientes do sexo feminino apresentaram médias de pontuações semelhantes (Tabelas 60 e 61).

Tabela 60 - Medidas de tendência central e de dispersão dos valores do item “motor symptoms (arms)” do CMT-NS version two

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	0,64	0,82	0	0	0	1	3		
H	21	0,38	0,80	0	0	0	0,5	3		
M	46	0,76	0,79	0	0	1	1	3	MW	0,026
H	21	0,38	0,80	0	0	0	0,5	3		
MSF	16	0,62	0,71	0	0	0,5	1	2		
MCF	30	0,83	0,83	0	0	1	1	3	KW	0,062
Todosid	51	0,63	0,77	0	0	0	1	3		
Hid	15	0,40	0,83	0	0	0	1	3		
MSFid	16	0,62	0,71	0	0	0,5	1	2		
MCFid	20	0,80	0,77	0	0	1	1	2	KW	0,17
MSP	12	0,58	0,90	0	0	0	1	3		
MCP	18	1	0,76	0	0	1	2	2	MW	0,10

Tabela 61 - Medidas de tendência central e de dispersão dos valores do item “*strenght (arms)*” do *CMT-NS version two*

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p	Post-hoc (Dunn)	p
					25	50	75					
Todos	67	1,10	0,74	0	1	1	1	4				
H	21	0,86	0,85	0	0	1	1	3				
M	46	1,22	0,66	0	1	1	1	4	MW	0,007		
H	21	0,86	0,85	0	0	1	1	3				
MSF	16	1,25	0,77	1	1	1	1	4				
MCF	30	1,20	0,61	0	1	1	1	3	KW	0,027	(MSF=MCF)>H	0,04
Todosid	51	1,06	0,70	0	1	1	1	4				
Hid	15	0,80	0,77	0	0	1	1	3			MCF X H	0,098
MSFid	16	1,25	0,77	1	1	1	1	4			MSF X H	0,058
MCFid	20	1,10	0,55	0	1	1	1	3	KW	0,046	MCF X MSF	0,62
MSP	12	1,25	0,62	1	1	1	1	3				
MCP	18	1,17	0,61	0	1	1	1	3	MW	0,74		

4.2.15 Avaliação de qualidade de vida: SF-36

Após a aplicação da escala SF-36, as mulheres apresentaram pontuação mais baixa em todos os domínios, porém este desnível evidenciou significância estatística nos seguintes aspectos: dor, estado geral de saúde, vitalidade, limitação por aspectos emocionais, aspectos sociais e saúde mental. Desnível semelhante também ocorreu entre homens e mulheres sem filhos no aspecto vitalidade, e entre homens e mulheres com filhos, com relação a aspectos sociais (Tabelas 62 a 69).

Tabela 62- Médias de pontuação do SF-36 - capacidade funcional

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	66	65,61	27,48	5	50	72,50	90	100		
H	21	73,57	23,19	30	55	75	92,50	100	MW	0,11
M	45	61,89	28,74	5	37,50	70	87,50	100		
H	21	73,57	23,19	30	55	75	92,50	100	KW	0,24
MSF	15	59	28,04	10	30	55	85	100		
MCF	30	63,33	29,46	5	41,25	75	90	100		
Todosid	50	66,90	27,96	5	50	75	90	100		
Hid	15	76,33	22,56	30	70	85	90	100	KW	0,25
MSFid	15	59	28,04	10	30	55	85	100		
MCFid	20	65,75	30,66	5	46,25	77,50	90	100		
MSP	12	60	33,16	5	26,25	67,50	87,50	100	MW	0,70
MCP	18	65,56	27,48	5	45	75	90	95		

Tabela 63 - Médias de pontuação do SF-36 - limitação por aspectos físicos

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	66	70,08	40,72	0	25	100	100	100		
H	21	82,14	33,67	0	75	100	100	100		
M	45	64,44	42,80	0	12,50	75	100	100	MW	0,08
H	21	82,14	33,67	0	75	100	100	100		
MSF	15	58,33	43,98	0	0	75	100	100		
MCF	30	67,50	42,62	0	18,75	100	100	100	KW	0,16
Todosid	50	68,50	41,28	0	25	100	100	100		
Hid	15	85	31,05	0	75	100	100	100		
MSFid	15	58,33	43,98	0	0	75	100	100		
MCFid	20	63,75	44,04	0	6,25	87,50	100	100	KW	0,14
MSP	12	70,83	43,73	0	18,75	100	100	100		
MCP	18	65,28	42,99	5	18,75	87,50	100	100	MW	0,73

Tabela 64 - Médias de pontuação do SF-36 - dor

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	66	55,97	29,42	0	37,75	56,50	75	100		
H	21	66,79	30,62	0	40,50	72	100	100		
M	45	50,92	27,76	0	30,50	51	62	100	MW	0,047
H	21	66,79	30,62	0	40,50	72	100	100		
MSF	15	48,80	21,74	20	30	51	62	100		
MCF	30	51,98	30,61	0	28,25	46,50	75	100	KW	0,12
Todosid	50	55,42	29,37	0	31	52	72	100		
Hid	15	67,50	29,64	22,50	40	72	100	100		
MSFid	15	48,80	21,74	20	30	51	62	100		
MCFid	20	51,33	32,58	0	22,74	56,50	69,50	100	KW	0,20
MSP	12	44,71	30,91	10	20	40,50	61,75	100		
MCP	18	56,83	30,30	0	38,50	61,50	84	100	MW	0,22

Tabela 65 - Médias de pontuação do SF-36 - estado geral de saúde

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	66	74,75	22,33	5	62	83	92	100		
H	21	84,29	11,66	62	73,50	87	96	100		
M	45	70,30	24,72	5	48,50	72	92	100	MW	0,045
H	21	84,29	11,66	62	73,50	87	96	100		
MSF	15	70,60	19	42	52	67	87	100		
MCF	30	70,15	27,44	5	47	85,50	92	100	KW	0,11
Todosid	50	75,07	22,07	5	66,50	84,50	92	100		
Hid	15	84	10,95	67	75	87	97	100		
MSFid	15	70,60	19	42	52	67	87	100		
MCFid	20	71,72	28,48	5	47,75	87	92	100	KW	0,23
MSP	12	68,67	27,96	27	45,50	68,50	95,75	100		
MCP	18	71,14	27,87	5	55,75	85,50	92	98	MW	1

Tabela 66 - Médias de pontuação do SF-36 - vitalidade

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p	Post-hoc (Dunn)	p
					25	50	75					
Todos	66	57,65	24,81	10	40	60	75	100				
H	21	69,76	21,53	20	60	70	87,5	100				
M	45	52	24,41	10	35	50	67,5	100	MW	0,004		
H	21	69,76	21,53	20	60	70	87,5	100				
MSF	15	48,33	20,32	15	40	50	60	95				
MCF	30	53,83	26,34	10	35	52,50	75	100	KW	0,010	H>(MSF=MCF)	0,01
Todosid	50	57,70	24,06	15	40	60	75	100				
Hid	15	71	19,20	30	60	70	80	100			H > MSF	0,017
MSFid	15	48,33	20,32	15	40	50	60	95			H X MCF	0,07
MCFid	20	54,75	26,43	15	35	52,50	75	100	KW	0,017	MCF X MSF	0,39
MSP	12	50	31,69	10	20	47,50	80,00	100				
MCP	18	56,39	22,73	15	35	52,50	75	100	MW	0,54		

Tabela 67 - Médias de pontuação do SF-36 - aspectos sociais

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p	Post-hoc (Dunn)	p
					25	50	75					
Todos	66	71,75	27,94	12,50	50	75,50	100	100				
H	21	86,17	16,07	50	75,5	87,50	100	100				
M	45	65,03	29,84	13	37,5	75	100	100	MW	0,011		
H	21	86,17	16,07	50	75,5	87,50	100	100				
MSF	15	67,50	27,05	25	50	62,50	100	100				
MCF	30	63,79	31,51	13	34,4	75	100	100	KW	0,037	H>(MSF=MCF)	0,04
Todosid	50	70,22	29,66	12,50	47,2	75	100	100				
Hid	15	88,13	15,77	50	76	96	100	100				
MSFid	15	67,50	27,05	25	50	62,50	100	100				
MCFid	20	58,81	33,92	12,50	25	50	100	100	KW	0,031	H>MCF	0,04
MSP	12	69,90	28,31	25	41,6	75	100	100				
MCP	18	59,72	33,64	12,50	25	62,50	90,63	100	MW	0,35		

Tabela 68 - Médias de pontuação do SF-36 - limitação por aspectos emocionais

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p	Post-hoc (Dunn)	p
					25	50	75					
Todos	66	71,20	41,72	0	33,30	100	100	100				
H	21	88,89	30,43	0	100	100	100	100				
M	45	62,95	43,94	0	0	100	100	100	MW	0,014		
H	21	88,89	30,43	0	100	100	100	100				
MSF	15	51,08	45,20	0	0	33,3	100	100				
MCF	30	68,88	42,82	0	24,97	100	100	100	KW	0,020	H>(MCF=MSF)	0,04
Todosid	50	71,32	41,53	0	33,30	100	100	100				
Hid	15	91,11	26,63	0	100	100	100	100				
MSFid	15	51,08	45,20	0	0	33,30	100	100				
MCFid	20	71,66	42,27	0	33,30	100	100	100	KW	0,029	H > MSF	0,02
MSP	12	66,66	44,94	0	8,33	100	100	100				
MCP	18	70,36	42,61	0	24,97	100	100	100	MW	0,85		

Tabela 69 - Médias de pontuação do SF-36 - saúde mental

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p	Post-hoc (Dunn)	p
					25	50	75					
Todos	66	66,76	21,32	8	54,50	70	84	100				
H	21	80,38	13,79	36	76	84	90	96				
M	45	60,40	21,32	8	48	64	76	100	MW	0,0001		
H	21	80,38	13,79	36	76	84	90	96				
MSF	15	62,80	16,48	20	56	64	76	84				
MCF	30	59,20	23,54	8	46	60	80	100	KW	0,001	H>(MSF=MCF)	0,001
Todosid	50	65,08	21,45	8	48	70	81	96				
Hid	15	80	14,26	36	76	84	88	96			H > MSF	0,02
MSFid	15	62,80	16,48	20	56	64	76	84			H > MCF	0,001
MCFid	20	55,60	23,71	8	42	52	78	96	KW	0,002	MSF X MCF	0,47
MSP	12	55,67	28,35	8	31	58	79	100				
MCP	18	61,56	20,26	28	48	64	80	96	MW	0,51		

Quando perguntado, aos homens e mulheres, como eles avaliariam sua saúde hoje, em relação há um ano atrás, o percentual de mulheres que respondeu “muito pior” foi significativamente superior ao de homens. Mulheres sem filhos e mulheres com filhos também mostraram percentual significativamente superior aos homens naquela resposta. Quando comparados os grupos MCP e MSP, bem como MSC e MOS, não foram encontradas desigualdades estatisticamente expressivas (Tabela 70).

Tabela 70 - Respostas à pergunta: “Comparada com um ano atrás, como classificaria sua saúde, em geral, agora?”

Grupos	Respostas (N;%)					Total	p
	Muito melhor	Pouco melhor	Igual	Pouco pior	Muito pior		
Todos	3; 4,55%	8; 12,12%	39; 59,09%	5; 7,58%	11; 16,67%	66; 100%	
H	2; 9,52%	4; 19,05%	15; 71,43%	0	0	21; 100%	0,019
M	1; 2,2%	4; 8,9%	24; 53,3%	5; 11,1%	11; 24,4%	45; 100%	
H	2; 9,52%	4; 19,05%	15; 71,43%	0	0	21; 100%	0,035
MSF	0	3; 20%	6; 40%	1; 6,7%	5; 33,3%	15; 100%	
MCF	1; 3,3%	1; 3,3%	18; 60%	4; 13,3%	6; 20%	30; 100%	
Todos id	3; 6%	8; 16%	26; 52%	4; 8%	9; 18%	50; 100%	
Hid	2; 13,33%	4; 26,7%	9; 60%	0	0	15; 100%	0,111
MSFid	0	3; 20%	6; 40%	1; 6,67%	5; 33,33%	15; 100%	
MCFid	1; 5%	1; 5%	11; 55%	3; 15%	4; 20%	20; 100%	
MSP	0	0	7; 58,3%	2; 16,7%	3; 25%	12; 100%	1
MCP	1; 5,6%	1; 5,6%	11; 61,1%	2; 11,1%	3; 16,7%	18; 100%	

4.3 Gestações avaliadas prospectivamente

Foram acompanhadas, prospectivamente, seis gestações, de seis diferentes pacientes: as quatro primeiras, com diagnóstico de CMT1A; a quinta apresentava duas mutações no gene PMP22, a duplicação 17p11.2-p12 e a mutação de ponto Ser72Leu. Os genes PMP22, P0 e conexina 32 da paciente 6 foram sequenciados, mas não foram observadas anormalidades. Encontra-se em andamento o sequenciamento do gene LITAF. As informações mais importantes de cada caso apresentado, a seguir, estão apresentadas nas Tabelas 71 a 167, ao final da descrição dos casos clínicos.

CASO 1

A paciente 12, família 13, destra, 30 anos, procurou atendimento neurológico por “agulhadas, formigamento e fraqueza” nos MMII, que se iniciaram cinco meses antes, no sexto mês de sua segunda gestação. Progressivamente, seus MMSS foram também acometidos e, na última semana da gravidez, era incapaz de andar sem suporte bilateral. Os sintomas estabilizaram-se apenas sessenta dias após o parto cesáreo, quando foi realizada a primeira avaliação. Nessa ocasião, a paciente negava alterações respiratórias, de deglutição ou esfinterianas. Negava doenças infecciosas, febre, vômitos, vacinação, intercorrências clínicas ou obstétricas nos meses anteriores, ou qualquer comorbidade. Ganhara 15 kg nos últimos 12 meses. Na sua primeira gestação, aos 28 anos de idade, e na qual houve incremento ponderal de 20 kg, sentiu “formigamentos” nas mãos, a partir do sexto mês, principalmente à noite, e também nos pés, com início no oitavo mês. Entretanto, eles remeteram espontaneamente logo após o parto cesáreo. A paciente relatou também desempenho ruim em atividades esportivas na infância. Seus pais, avaliados inclusive eletrofisiologicamente, eram normais, assim como seus irmãos, sobre os quais obtiveram-se apenas relatos do estado geral de saúde e dos marcos de desenvolvimento.

No primeiro exame físico, observaram-se pés cavos, dedos em martelo e atrofia de panturrilhas. A sensibilidade vibratória estava ausente nos artelhos, gravemente diminuída nos joelhos e nas mãos, e levemente, nos cotovelos. As sensibilidades tátil e dolorosa estavam diminuídas até o joelho direito e até a metade da coxa esquerda. Na avaliação de força, a dorsoflexão do primeiro pododáctilo era 0/5 à direita e, à esquerda, 1/5; a eversão era 2/5 à direita e 4/5, à esquerda; a flexão dorsal dos pés era 4/5 bilateralmente; os abdutores curtos dos polegares, os primeiros interósseos dorsais e os extensores dos punhos apresentavam força 4/5 bilateralmente. Os demais músculos tinham força normal. Os reflexos osteotendíneos estavam ausentes. Não existia resposta à estimulação plantar. Observava-se leve tremor postural nos MMSS, que piorava quando a paciente fechava os olhos. Sua marcha era talonante. Havia sinal de Romberg. Os nervos cranianos, a fala e a cognição estavam preservados. O

CMTSS era igual a 10, e o CMTES, 19. Um estudo da condução nervosa fora realizado um mês após o parto, em outro serviço, e mostrara neuropatia sensitivo-motora com reduções simétricas das velocidades de condução (Tabela 71).

Tabela 71 - Estudo da condução nervosa

Nervo	CMAP								SAP		
	LD	A1	A2	A3	A4	VC12	VC23	VC34	F	A	VC
Mediano D	9.3	2.1	0.8	-	-	10.9	-	-	96.7	ND	ND
Mediano E	9.2	0.5	0.4	-	-	10.5	-	-	80.9	2.6	16.2
Ulnar D	6.6	3.4	2.4	1.4	-	11.8	11.5	-	112	ND	ND
Ulnar E	6.8	4.4	3.2	2.0	-	12.8	10.9	-	103	ND	ND
Peroneiro D	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	ND
Peroneiro E	8.9	0.8	0.2	-	-	9.0	-	-	ND	ND	ND
Tibial D	11.9	0.6	ND	-	-	-	-	-	ND	ND	ND
Tibial E	13.9	1.1	ND	-	-	-	-	-	177	ND	ND

A= amplitude (mV), **VC**= velocidade de condução (m/s), **LD**= latência distal (ms), **F**= latência mínima da onda F (ms), **ND**= não detectado.

Cinco meses após a primeira avaliação, a paciente apresentava significativa melhora: deambulava sem ajuda, inclusive com olhos fechados. As sensibilidades tátil e dolorosa não se modificaram, a vibratória estava gravemente diminuída em hálux, tornozelos, joelhos e mãos, levemente diminuída em cotovelos e cristas ilíacas. A flexão dorsal do primeiro pododáctilo era 2/5 bilateralmente, a eversão dos pés passou a 4/5 bilateralmente, a abdução do polegar e do quinto dedo mantiveram-se 4/5, enquanto que todos os outros músculos estavam normais. Reflexos osteotendíneos permaneceram ausentes. Um segundo estudo da condução nervosa (Tabela 72), realizado seis meses após o primeiro, evidenciou neuropatia sensitivo-motora primariamente desmielinizante, com reduções simétricas das velocidades de condução. Vários nervos não detectados no primeiro exame foram identificados no segundo, observou-se aumento da velocidade de condução nervosa e redução de latências motoras

distais e de latências mínimas das ondas F. Dispersão temporal ou bloqueio de condução não foram observados.

Tabela 72 - Estudo da condução nervosa

Nervo	CMAP								SAP		
	LD	A1	A2	A3	A4	VC12	VC23	VC34	F	A	VC
Mediano D	7.25	6.85	5.72	5.25	-	18.1	19.6	-	76.1	2.8	20.0
Mediano E	6.55	6.36	5.26	5.01	-	17.4	19.4	-	80.9	2.4	22.4
Ulnar D	4.95	7.82	5.77	5.25	5.05	16.5	19.7	16.5	79.8	3.70	20.2
Ulnar E	4.40	6.10	5.97	5.34	4.51	16.2	18.9	16.9	80.2	5.4	20.5
Radial D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7.2	20.1
Radial E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3.0	22.0
Peroneiro D	-	ND	-	-	-	-	-	-	ND	ND	-
Peroneiro E	-	ND	-	-	-	-	-	-	ND	ND	-
Tibial D	8.55	1.36	0.65	-	-	15.8	-	-	137.0	3.9	13.6
Tibial E	10.9	1.62	0.26	-	-	14.9	-	-	139.2	4.3	15.0

A= amplitude (mV), **VC**= velocidade de condução (m/s), **LD**= latência distal (ms), **F**= latência mínima da onda F (ms), **ND**= não detectado.

Vinte meses após a primeira avaliação, a paciente não tinha novas queixas. Ao exame clínico, as sensibilidades tátil e dolorosa encontravam-se comprometidas até o terço médio de pernas e nas mãos; a sensibilidade vibratória estava abolida em hálux, levemente diminuída em tornozelos e quirodáctilos e normal em terço distal de pernas e em punhos; a flexão dorsal do hálux era 4/5 bilateralmente, assim como a eversão dos pés. Os demais grupos musculares apresentavam força grau 5. O restante do exame neurológico estava mantido. Seu CMTSS era 0, o CMTES era 4.

Trinta e dois meses após a primeira consulta, a paciente realizou a última avaliação deste estudo. Queixava-se de dificuldade para deambular, pois seus pés “viravam”, e de leve dificuldade para abotoar. Negava sintomas sensitivos positivos ou negativos. Estava em uso de levotiroxina há seis meses. Ao exame clínico, observavam-se: piora das deformidades esqueléticas, com acentuação da concavidade plantar e apoio nas bordas laterais dos pés durante a marcha; atrofia

acentuada dos extensores curtos dos dedos e dos músculos intrínsecos dos pés, atrofia moderada dos músculos tibiais anteriores, gastrocnemius, abdutores curtos dos dedos e primeiros interósseos dorsais. As sensibilidades dolorosa, tátil e vibratória estavam diminuídas apenas nos artelhos e, normais, nos tornozelos e nas mãos. Na avaliação de força, a extensão do hallux era 0/5, a eversão e flexão dorsal dos pés, bem como a abdução dos primeiros e segundos quirodáctilos, eram 4/5, todos os outros músculos eram normais. Os demais itens do exame clínico estavam mantidos. A paciente tinha uma pontuação na escala CMTNS igual a 9 (CMTSS: 2, CMTES: 6).

CASO 2

Paciente 20, família 7, destra, iniciou acompanhamento aos 39 anos de idade. Fora encaminhada por dificuldade de manipular objetos (deixá-los cair, não conseguir puxar o êmbolo de uma seringa) e por câibras nos MMSS, ao colocar roupas no varal ou esfregar o dorso durante o banho, iniciadas quatro meses antes. Relatava, ainda, em MMII, câibras noturnas e fraqueza, após subir muitos lances de escadas, nos quatro anos anteriores. Negava alteração esfinteriana, de deglutição ou respiratória. Na adolescência, percebera dificuldade de usar saltos. Iniciara deambulação com um ano de idade e, na infância, seu desempenho motor era semelhante ao das outras crianças.

Ao exame clínico, na sua primeira avaliação, observavam-se pés cavos e atrofia leve de músculos da região tenar e hipotenar, pior à direita. A sensibilidade vibratória era diminuída em hálux. A força, grau 4/5 para flexão dorsal dos pododáctilos, grau 5/5 para flexão dorsal dos pés, grau 4/5 para abdução do segundo quirodáctilo bilateralmente e grau 4-/5, para abdução dos polegares. Os reflexos osteotendíneos eram de grau 1, globalmente, exceto os bicipitais (grau 2 bilateralmente). As sensibilidades tátil, dolorosa e cinético-postural eram normais. A resposta cutâneo-plantar era flexora bilateralmente. A paciente era eumétrica, eudiadococinética, não tinha alterações de nervos cranianos, a marcha era atípica, e não havia sinal de Romberg. Trazia estudo da condução nervosa, realizado um mês antes de sua primeira consulta, em outro serviço (Tabela 73), que mostrava uma neuropatia sensitivo-motora primariamente desmielinizante.

Tabela 73 - Estudo da condução nervosa

Nervo	CMAP								SAP		
	LD	A1	A2	A3	A4	VC12	VC23	VC34	F	A	VC
Mediano D	9,85	0,60	0,54	0,35	-	33,8	30,6	-	ND	ND	-
Mediano E	9,05	1,56	1,27	1,10	-	21,4	38,5	-	ND	ND	-
Ulnar D	5,70	7,15	5,64	5,48	4,92	24,9	22,7	29,9	52,8	ND	-
Ulnar E	5,70	7,41	6,18	5,61	5,42	19,8	21,7	22,8	51,9	ND	-
Radial D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	-
Radial E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	-
Peroneiro D	7,00	0,58	0,10	-	-	25,2	-	-	ND	ND	-
Peroneiro E	7,90	1,04	1,04	1,02	-	21,1	25,0	-	97,2	ND	-
Tibial D	7,25	1,76	0,58	-	-	20,3	-	-	81,0	ND	-
Tibial E	7,70	1,55	0,52	-	-	18,9	-	-	84,4	ND	-

A= amplitude (mV), **VC**= velocidade de condução (m/s), **LD**= latência distal (ms), **F**= latência mínima da onda F (ms), **ND**= não detectado.

Nessa primeira avaliação, a pontuação da paciente 20, na escala CMTNS, era 6 (CMTSS: 0; CMTES: 2). Quatorze meses após, ela compareceu à consulta de rotina. Estava na vigésima nona semana de sua terceira gravidez. Queixava-se de que suas câibras passaram a ocorrer diariamente, aproximadamente 15 vezes por dia, predominantemente à noite, e causavam despertares frequentes, nos últimos dois meses. Também estava com dor na coluna lombar, com irradiação para membro inferior esquerdo, dificuldade para cortar alimentos e realizar atividades em que precisava erguer os braços, na última semana antes da consulta. Ao exame clínico, observavam-se pés cavos, dedos em martelo, atrofia grave de músculos intrínsecos dos pés e dos abdutores curtos dos polegares e atrofia leve dos músculos das pernas e dos primeiros interósseos dorsais. A força era grau 3/5 para flexão de primeiro artelho à esquerda, grau 4/5 para flexão do primeiro artelho à direita e extensão dos demais artelhos, para eversão e flexão dorsal dos pés, para flexão do quadril, para extensão de quírodáctilos e abdução dos segundos quírodáctilos, e grau 4-/5 para abdução de polegares. Os reflexos osteotendíneos estavam globalmente abolidos, exceto o bicipital (grau 2). A resposta cutâneo-plantar era flexora. Não foi observado sinal de Romberg. A

marcha era atípica. Observava-se leve tremor de intenção em membro superior esquerdo. Não havia alteração dos nervos cranianos ou da coordenação. Tinha pontuação igual a 1, na escala CMTSS, e de 4, na escala CMTES. Em exames laboratoriais, colhidos um mês antes, observavam-se TSH diminuído (0,197; VR, valor de referência, 0,4 a 4,0) e T4 livre também diminuído (0,7; VR: 0,9 a 1,8). Esses exames foram repetidos em um mês, tendo-se ratificado TSH diminuído (0,187), T4 livre também diminuído (0,7) e T3 livre aumentado (valor encontrado 4,5; VR: 1,8 a 4,2). A paciente foi encaminhada à Endocrinologia.

Após essa consulta, a paciente foi avaliada mensalmente durante a gravidez. Houve melhora da dor lombar com orientações posturais e paracetamol. As câibras persistiram até a trigésima quarta semana de gestação, quando houve redução da frequência, de 15 vezes por noite para uma a duas vezes. As queixas relacionadas aos MMSS persistiram por toda a gravidez, sem agravamento. Não houve alterações no exame clínico ao longo da gestação, exceto pela flexão do primeiro artelho, que tornou-se grau 2 à esquerda. Estudo neurofisiológico realizado na trigésima segunda semana de gestação mostrou neuropatia desmielinizante, com reduções simétricas das velocidades de condução nervosa (Nnervo ulnar direito: CMAP: 5,68mV; velocidade de condução nervosa no segmento do antebraço: 18,9 m/s; latência de ondas F: 65,5ms; SNAP ulnar: ND; SNAP radial direito: 6,0).

A paciente deu à luz por parto normal, sem intercorrências, ao final da 39ª semana de gravidez. Quarenta e cinco dias após, foi reavaliada no Ambulatório de Neurogenética. Ganhara 8 kg durante toda a gestação. Câibras noturnas não eram mais diárias. Tinha a impressão que os pés estavam mais cavos que antes da gravidez. Mantinha dificuldade para cortar alimentos. Ao exame clínico, a paciente apresentava piora da força dos seguintes movimentos: extensão do segundo ao quinto pododáctilos (grau 2/5), flexão da perna (grau 4/5), adução do quadril (grau 4/5), flexão radial e flexão ulnar do carpo (grau 4/5). A sensibilidade dolorosa estava diminuída até tornozelo à direita e até terço distal do pé esquerdo, até falange proximal de quirodáctilos direitos e apenas em falange distal de quirodáctilos esquerdos. Havia diminuição de sensibilidade tatil até terço

distal dos pés, até a falange média de quirodáctilos direitos e até falange distal de quirodáctilos esquerdos. O restante do exame neurológico estava mantido.

Foram realizados TSH, T4 livre, T3 livre e T3 total mensalmente durante a gestação. Observou-se manutenção dos resultados do TSH e T4 livre, o T4 total manteve-se normal e o T3 livre, aumentado. Após o parto, todos esses exames estavam dentro dos valores normais. A paciente recebeu o diagnóstico de tireotoxicose gestacional e continuou acompanhamento endocrinológico. Foi realizada, nessa ocasião, avaliação neurofisiológica de MMSS (Tabela 74).

Tabela 74 - Estudo da condução nervosa

Nervo	CMAP								SAP		
	LD	A1	A2	A3	A4	VC12	VC23	VC34	F	A	VC
Mediano D	9,60	3,55	2,59	2,52	-	22,4	21,1	-	52,3	ND	-
Mediano E	9,20	5,27	4,48	4,01	-	21,2	23,8	-	53,0	ND	-
Ulnar D	6,85	5,17	3,22	2,85	2,75	19,8	17,7	24,5	54,6	ND	-
Ulnar E	6,65	6,29	3,8	4,55	4,16	16,2	15,8	21,7	57,0	ND	-
Radial D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,43	17,3
Radial E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	-

A= amplitude (mV), **VC**= velocidade de condução (m/s), **LD**= latência distal (ms), **F**= latência mínima da onda F (ms), **ND**= não detectado.

Quarenta e cinco dias após o parto, a paciente apresentou pontuação, na escala CMTNS, igual a 9 (CMTSS: 1; CMTES: 5).

Um ano após o parto, a mesma relatou retorno das câibras, com padrão semelhante ao anterior à gestação. Negava dificuldade com uso de zíperes, talheres e botões. O exame clínico de sensibilidade encontrava-se mantido em relação ao anterior. A avaliação de força mostrava melhora: grau 5/5 para flexão do primeiro artelho à direita e grau 4/5, à esquerda, grau 4/5 para extensão de pododáctilos, grau 4/5 para abdução do polegar esquerdo, dos segundos quirodáctilos e extensão dos quirodáctilos e grau 3/5 para abdução do polegar direito. Todos os outros músculos avaliados tinham força 5/5. Os reflexos osteotendíneos mantiveram-se ausentes, exceto o bicipital (grau 1). Os demais

itens do exame neurológico mantiveram-se normais. Novo estudo da condução nervosa foi realizado (Tabela 75). Nessa ocasião, sua função tireoidiana (T4 livre, T3 total e TSH) encontrava-se normal. A pontuação no CMTSS era 0 e, no CMTES, 3.

Tabela 75 - Estudo da condução nervosa

Nervo	CMAP								SAP		
	LD	A1	A2	A3	A4	VC12	VC23	VC34	F	A	VC
Mediano D	8,3	5,77	2,7*	-	-	19,3	-	-	43,7	ND	-
Ulnar D	5,6	5,56	3,67	3,46	-	20,7	20,9	-	52,9	0,85	21,2
Radial D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6,0	22,2

A= amplitude (mV), **VC**= velocidade de condução (m/s), **LD**= latência distal (ms), **F**= latência mínima da onda F (ms), **ND**= não detectado, *= Estímulo não supra-máximo.

Vinte e seis meses após o parto, a paciente compareceu novamente ao Ambulatório de Neurogenética. Referia que nos últimos dois meses estava apresentando câibras mais frequentes, principalmente à noite. Tinha dificuldade para realizar algumas atividades manuais, tais como cortar alimentos, colar eletrodos de eletrocardiograma e puxar êmbolo de seringa, principalmente com a mão direita. Seu exame clínico estava idêntico em relação ao realizado um ano antes. Mantivera acompanhamento com a equipe de Endocrinologia, que, após realização de cintilografia de tireoide, definiu para a paciente o diagnóstico de bócio multinodular tóxico. Entretanto, manteve a mesma sem tratamento, por considerá-la estável do ponto de vista hormonal.

CASO 3

Paciente 8, família 6, 16 anos, destra, fez sua primeira avaliação neurológica no curso da décima sexta semana de sua segunda gestação. Ela se queixava de, há longa data, frequentemente “torcer os pés e cair”, e de dificuldades para se levantar da cadeira e do chão, para abotoar e utilizar prendedor de roupas. Na infância, seu desempenho motor era inferior ao de

outras crianças. Considerava seu quadro neurológico estável, mesmo após a gravidez. Na primeira gestação, aos 14 anos, quando ganhou 11 kg, relatou muitas câibras e aumento do número de quedas, a partir do quinto mês.

Ao exame clínico, apresentava pés cavos, dedos em martelo, atrofia moderada de músculos intrínsecos dos pés e de musculatura peroneira, atrofia leve dos abdutores curtos dos polegares e das panturrilhas. A força era grau 2/5 para extensão de artelhos, flexão dorsal e eversão dos pés, grau 4/5 para flexão de artelhos, flexão plantar de pés e das pernas, abdução dos polegares e dos segundos quirodáctilos, extensão dos quirodáctilos, flexão e extensão dos punhos. Os reflexos osteotendíneos bicipital, tricipital e peitoral eram grau 1, enquanto os reflexos aquileos, patelares e estilorradaiais eram grau 0. A resposta à estimulação cutâneo-plantar era flexora. A sensibilidade vibratória estava diminuída nos quatro membros e no tronco. A sensibilidade dolorosa estava diminuída até joelhos e punhos. A sensibilidade tátil estava abolida em hálux e diminuída até tornozelos, nos MMII e MMSS, apresentava mesmo nível de comprometimento da sensibilidade dolorosa. A sensibilidade cinético-postural estava preservada, inclusive em hálux. Observava-se sinal de Romberg. A marcha era escarvante. Não foram notadas alterações de nervos cranianos ou de função cerebelar. Seu CMTSS era 4, e seu CMTES, treze. Foi realizado, também, estudo eletrofisiológico (Tabela 76).

Tabela 76 - Estudo da condução nervosa

Nervo	CMAP								SAP		
	LD	A1	A2	A3	A4	VC12	VC23	VC34	F	A	VC
Mediano D	8,5	6,20	4,40	-	-	15,3	-	-	71,9	ND	-
Ulnar D	6,55	3,20	2,80	2,26	1,87	12,9	13,9	11,6	88,4	ND	-
Radial D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11,6	14,2

A= amplitude (mV), **VC**= velocidade de condução (m/s), **LD**= latência distal (ms), **F**= latência mínima da onda F (ms), **ND**= não detectado.

Foi realizada nova avaliação na vigésima nona semana de gestação. Nesta ocasião, a paciente negava novos sintomas motores ou sensitivos. Estava mais cuidadosa com a deambulação, mesmo assim ainda havia caído uma semana antes. Queixou-se de câibras noturnas, mas não sabia informar exatamente o período de início das mesmas. Ao exame clínico, a sensibilidade vibratória tornou-se abolida em hálux e manteve-se diminuída nos demais segmentos corporais. A sensibilidade tátil estava diminuída até o terço proximal de pernas. A sensibilidade dolorosa manteve o mesmo nível de comprometimento da avaliação inicial. A sensibilidade cinético-postural manteve-se preservada. Não houve alterações de força em relação à visita previa. Os reflexos osteotendíneos estavam globalmente abolidos. A resposta à estimulação cutâneo-plantar era flexora bilateralmente. Havia tremor de intenção no membro superior esquerdo, piorando com os olhos fechados. O trofismo não podia ser adequadamente avaliado pelo desenvolvimento de edema nos MMII, embora estivesse mantido nos MMSS. Deambulava apoiando-se em terceiros ou nas paredes, unilateralmente. Trazia resultado de exames laboratoriais colhidos de rotina no ambulatório, cujos resultados foram normais. A pontuação na escala CMTSS era 5, e na escala CMTEs, quatorze.

A terceira consulta foi realizada um mês e cinco dias após o parto normal, que ocorreu na 42ª semana de gestação. A paciente ganhara 10 kg ao longo da gravidez. Negava intercorrências clínicas ou obstétricas. Não tinha novas queixas após o parto. Clinicamente, observou-se melhora dos seguintes parâmetros: na avaliação de força, a extensão dos artelhos e a flexão dorsal dos pés passaram a

ser grau 4/5, a flexão e a extensão dos punhos passaram a ser grau 4+/5, a força dos demais músculos não teve alterações; a sensibilidade dolorosa estava diminuída até tornozelo, assim como a sensibilidade tátil; a sensibilidade vibratória estava diminuída em todos os segmentos avaliados; tremor não era mais observado e o restante do exame neurológico não apresentava alterações. A pontuação na escala CMTSS era 3 e, na CMTES, nove. Novo estudo da condução foi realizado (Tabela 77).

Tabela 77 - Estudo da condução nervosa

Nervo	CMAP								SAP		
	LD	A1	A2	A3	A4	VC12	VC23	VC34	F	A	VC
Mediano D	10,9	6,00	3,20	3,20	-	13,3	14,8	-	78,3	1,3	24
Ulnar D	9,5	3,47	2,71	2,84	2,8	11,9	10,9	12,5	104,7	0,62	18,1
Radial D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8,55	15,3

A= amplitude (mV), **VC**= velocidade de condução (m/s), **LD**= latência distal (ms), **F**= latência mínima da onda F (ms), **ND**= não detectado.

A última consulta realizada para este estudo ocorreu 18 meses após o parto. A paciente não relatou novas queixas. Negava câibras ou quedas após o fim da última gestação. Referia leve dificuldade para abrir garrafas, mas negava dificuldade para usar talheres. Ainda tropeçava algumas vezes. Achava que os pés eram anestesiados. Ao exame clínico, a força era grau 4/5 para flexão e extensão dos pododáctilos, para abdução dos primeiros e dos segundos quirodáctilos e para extensão dos quirodáctilos. Todos os outros grupos musculares apresentavam força grau 5; os reflexos osteotendíneos se mantiveram abolidos; a sensibilidade vibratória era normal; a sensibilidade dolorosa estava abolida em artelhos, diminuída até o terço distal de pés e em falanges distais e médias de quirodáctilos; a sensibilidade tátil estava diminuída em artelhos e também em falanges médias e distais de quirodáctilos; observava-se leve tremor de intenção e os outros itens do exame neurológico não tiveram alterações. Foi realizada nova avaliação neurofisiológica (Tabela 78).

Tabela 78 - Estudo da condução nervosa

Nervo	CMAP								SAP		
	LD	A1	A2	A3	A4	VC12	VC23	VC34	F	A	VC
Mediano D	8,4	7,4	5,2	-	-	16,1	-	-	64,35	1,1	18,8
Mediano E	9,05	6,40	4,1	-	-	17,4	-	-	69,6	1,5	15,5
Ulnar D	5,90	3,99	3,23	3,19	2,75	15,7	15,7	-	78,4	ND	-
Ulnar E	6,45	4,20	3,40	2,80	-	13,8	14,6	-	91,1	ND	-
Radial D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11,0	13,4
Radial E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,30	12,3

A= amplitude (mV), **VC**= velocidade de condução (m/s), **LD**= latência distal (ms), **F**= latência mínima da onda F (ms), **ND**= não detectado.

Nessa ocasião, seu CMTNS era 8 (CMTSS = 3; CMTES = 5).

CASO 4

A paciente 80, família 32, 32 anos, destra, iniciara acompanhamento neurológico aos 29 anos, por dores em punho direito, além de choques e dores em quírodáctilos, cotovelos e ombros, com início dez anos antes. Nos últimos meses, também estava com dificuldades para palpar e puncionar veias, e para deambular, pois “os calcanhares batiam um no outro”. Referia ter iniciado deambulação aos seis anos e apresentar quedas frequentes na infância. Fora submetida à cirurgia para tratamento da síndrome do túnel do carpo aos 27 anos, à direita, sem melhora dos sintomas em MMSS. Não conhecia sua história familiar, por ser filha adotiva. Ao exame clínico, observavam-se as seguintes anormalidades: sensibilidade dolorosa reduzida até o terço distal de pés e em território de nervos medianos, sensibilidade vibratória diminuída em território de nervos medianos; força grau 4/5 para flexão dorsal de segundo a quinto pododáctilos bilateralmente, grau 4/5 para abdução de primeiros e segundos quírodáctilos; reflexos osteotendíneos grau 1 globalmente, exceto o estiloradial, que era grau 0; leve tremor de intenção, bilateralmente. Não havia alterações de trofismo, pés cavos, dedos em martelo, alteração de marcha ou sinal de Romberg. Fizera estudo da condução nervosa em outro serviço, que mostrou neuropatia

sensitivomotora, primariamente desmielinizante, com reduções simétricas das velocidades de condução (Tabela 79).

Tabela 79 - Estudo da condução nervosa

Nervo	CMAP								SAP		
	LD	A1	A2	A3	A4	VC12	VC23	VC34	F	A	VC
Mediano D	6,00	11,5	10,8	-	-	34,3	-	-	37,7	5,20	29,0
Mediano E	7,25	9,47	8,46	7,79	-	36,9	38,0	-	36,2	3,30	24,9
Ulnar D	3,90	8,06	6,83	5,95	-	32,8	30,8	-	41,5	4,90	31,4
Ulnar E	3,75	5,11	4,36	4,12	3,91	32,1	26,8	30,6	43,45	5,10	25,4
Radial D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31,7	34,6
Radial E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	39,0	31,7
Peroneiro D	6,05	8,90	6,00	5,90	-	32,6	33,3	-	58,6	11,1	22,1
Peroneiro E	5,95	6,00	5,10	5,10	-	28,9	32,7	-	56,4	12,9	28,5
Tibial D	6,20	5,69	4,24	-	-	30,1	-	-	60,2	31,9	26,6
Tibial E	7,15	4,34	3,98	-	-	31,4	-	-	64,6	31,1	27,8

A= amplitude (mV), **VC**= velocidade de condução (m/s), **LD**= latência distal (ms), **F**= latência mínima da onda F (ms), **ND**= não detectado.

A pontuação na escala CMTNS nessa primeira avaliação era 5 (CMTSS: 2; CMTES: 4). Durante os dois anos posteriores, a paciente passou a se queixar de câibras e fadiga em MMII, após andar meio quarteirão ou quando fazia jornadas de trabalho mais longas (maiores que 6 horas). Em avaliação clínica, realizada um ano e dez meses após a primeira, referia tropeços frequentes, dificuldade para usar saltos, piora da coordenação de mãos e dor em MMSS, ao levantar os braços ou pentear os cabelos. O seu exame clínico mostrava, como única alteração em relação ao realizado anteriormente, força grau 4/5 para flexão dorsal dos pés e para eversão, bilateralmente, e grau 4/5 para flexão dorsal de pododáctilos. Seu CMTNS era 6 (CMTSS = 2; CMTES = 5).

Vinte e quatro meses após a primeira avaliação, a paciente procurou atendimento por estar na décima primeira semana de sua primeira gestação. Referia diminuição de força em MMII há um mês. Durante o trabalho, precisava fazer pausas para repouso a cada 6 horas, caso contrário, os tropeços ficavam

muito frequentes. Também relatava o aparecimento de formigamentos nas mãos, duas semanas antes, com duração de minutos, sem fatores desencadeantes, aproximadamente duas a três vezes por dia, mais frequentemente pela manhã e à tarde, piores à esquerda. O exame clínico estava mantido.

Quarenta e cinco dias após, a paciente foi internada para tratar infecção do trato urinário (ITU), complicada por cálculo renal. Permaneceu na enfermaria por quatro dias, quando recebeu cefuroxime. Não teve deterioração da função renal. Com 30 semanas de gestação, referia tropeços mais frequentes e achava que o equilíbrio estava pior. O exame clínico estava mantido, exceto pelo reflexo osteotendíneo aquileo ter-se tornado grau 2 à direita e os demais grau 0. A resposta cutâneo-plantar mantinha-se flexora. Foi solicitada ressonância nuclear magnética de neuroeixo, devido às alterações observadas nos reflexos, porém a paciente faltou ao exame, sendo reavaliada dois meses após o parto normal, que ocorreu na trigésima sexta semana de gestação. Até então, houvera incremento ponderal de 13 kg. Um mês após o parto, quando a mesma não mais teve ajuda de terceiros no cuidado com sua filha, iniciaram-se dores em punhos e quirodáctilos, com irradiação para antebraços, até cotovelos, dificuldades para pentear o cabelo, e fraqueza em perna direita. Ao exame clínico, a sensibilidade vibratória não apresentou alterações; a sensibilidade dolorosa estava abolida nos artelhos e mantinha-se diminuída no terço distal dos pés, em MMSS estava abolida até as falanges proximais à direita e o terço distal do antebraço à esquerda, e diminuída até o terço distal do antebraço à direita e até o terço médio do antebraço à esquerda; a sensibilidade tátil estava diminuída em artelhos e em território de nervos medianos; o reflexo osteotendíneo patelar, à direita, era grau 1, o aquileo, à direita, grau 2, e, à esquerda, grau 1; os demais reflexos osteotendíneos eram grau 0; a resposta cutâneo-plantar era flexora bilateralmente. Novo estudo da condução nervosa (Tabela 80) foi realizado. A paciente, neste dia, teve uma pontuação igual a 8 na CMTNS (CMTSS= 2 e CMTEs= 5).

A ressonância nuclear magnética de neuroeixo foi realizada apenas três meses após o nascimento, pois a paciente não queria deixar a filha aos cuidados de outras pessoas. Nela, observou-se hipersinal em T2 na coluna torácica (T8-

T9). A repetição desse exame de imagem um mês após o primeiro, com contraste, não revelou anormalidades.

Tabela 80 - Estudo da condução nervosa

Nervo	CMAP								SAP		
	DL	A1	A2	A3	A4	CV12	CV23	CV34	Fw	A	VC
Mediano R	6,75	10,7	8,70	-	-	31,8	-	-	35,75	3,70	30,2#
Mediano L	6,55	10,0	8,80	-	-	26,9	-	-	36,40	2,20	28,6#
Ulnar R	4,65	4,70	4,70	4,20	3,90	28,1	21,3	37,2	39,45	3,30	26,8
Ulnar L	4,40	4,20	3,50	3,20	2,70	31,5	26,0	37,3	39,15	3,40	29,6
Peroneiro L	6,25	2,20	1,79	1,40	-	30,5	30,6	-	42,2	-	-
Radial R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	46,2	35,1
Radial L	-	-	-	-	-	-	-	-	-	28,6	35,5
Sural E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11,0	29,4

= Sem redução da velocidade de condução no segmento palma-punho.

Esta paciente só foi novamente reavaliada vinte e oito meses após o parto. Referia que não fora às reavaliações de rotina, previamente, pois não queria deixar a filha com outras pessoas. Queixava-se de dores em calcanhares e tropeços. Em seu trabalho como enfermeira, apresentava dificuldade para realizar punções venosas. Também se queixava de dificuldade para abotoar e usar facas. Entretanto, sua pontuação no CMTNS era 9 (CMTSS = 3; CMTES = 5).

CASO 5

Paciente 81, família 42, 22 anos, destra, iniciara acompanhamento neurológico aos 14 anos de idade, por dores musculares desde os 10, com intensificação aos 12, do joelho para baixo, mais frequentes à noite. Pai e avô tinham sintomas semelhantes. Seu filho, de três anos, era assintomático. Durante sua primeira gravidez, não houve novas queixas. Na avaliação neurológica inicial, aos 14 anos, não apresentava atrofia, alterações de força, sensibilidade, nervos cranianos, marcha ou coordenação. Os reflexos osteotendíneos eram grau 1 em

MMSS e grau 2 em MMII, inclusive o aquileo. A resposta cutâneo-plantar era flexora. Não apresentava mioedema ou dor à palpação muscular. Nessa primeira avaliação neurológica, foi realizado estudo eletrofisiológico (Tabela 81).

Tabela 81 - Estudo da condução nervosa

Nervo	CMAP								SAP		
	DL	A1	A2	A3	A4	CV12	CV23	CV34	Fw	A	VC
Mediano D	7,30	15,4	14,0	12,3	-	32,3	36,2	-	43,0	4,2	30,0
Ulnar D	4,05	7,70	7,50	7,10	6,80	28,9	26,3	33,3	41,2	2,6	26,9
Peroneiro D	6,90	7,00	4,10*	7,00	-	27,2	31,1	-	63,6	-	-
Tibial D	6,10	1,80	1,40	-	-	32,8	-	-	54,6	-	-
Sural D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20,0	23,3
Fib. Sup. D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12,0	34,1

*= Não supra-máximo.

Ocorreu melhora dos sintomas com uso de nortriptilina. Nos sete anos seguintes, queixou-se apenas de episódios de dor e câibras dos joelhos para baixo, em dias frios. Manteve-se completamente independente para atividades de vida diária. Aos 20 anos foram observadas as seguintes mudanças no seu exame clínico: diminuição de força, para grau 4+/5, para abdução dos polegares e dos segundos quirodáticos, e para extensão dos pododáticos; reflexos osteotendíneos grau 1 globalmente, exceto o estilorrádial, que era grau 0; acentuação da concavidade plantar. Aos 21 anos, a paciente procurou espontaneamente o serviço de Neurogenética, referindo estar na quinta semana de sua segunda gravidez. Não referia novas queixas, mas desejava acompanhamento conjunto por neurologista e obstetra em centro terciário. Desde então, foi reavaliada a cada dois meses. Ao final da gravidez, obteve incremento ponderal de 10 kg. Deu à luz por parto normal. Não apresentou intercorrências obstétricas ou novos sinais e sintomas neurológicos durante a gestação, parto ou puerpério. Não aceitou repetir estudo eletrofisiológico.

CASO 6

Paciente 82, família 43, 29 anos, sinistra, iniciou acompanhamento no médico na trigésima semana de sua primeira gestação, por fraqueza e “formigamentos contínuos” em MMII e mãos. Apresentara descolamento de placenta no terceiro mês de gravidez, quando foi orientada a permanecer em repouso absoluto. Ao ser reavaliada pelo obstetra, na vigésima semana de gestação, percebeu dificuldade para subir escadas. Apresentou piora progressiva até a primeira avaliação neurológica, quando também apresentava dificuldade para se sentar, levantar, abotoar e usar talheres. Estava restrita à cadeira de rodas. Negava alteração visual, disartria, disfagia, alteração esfinteriana e dispneia. Referia tratamento de hipotireoidismo, há 15 anos. Negava consanguinidade. Tinha dois irmãos. Ambos apresentavam pés cavos, dedos em martelo e hipotrofia de panturrilhas. Ao exame clínico, observaram-se as seguintes alterações: força grau 4-/5 para eversão e para inversão dos pés; grau 4/5, para flexão plantar, e grau 3/5, para flexão dorsal dos pés; grau 4-/5, para flexão e extensão das pernas; grau 2/5, para flexão, extensão e adução do quadril, bilateralmente; grau 3/5, para abdução dos polegares e segundos quirodáctilos; grau 4/5, para extensão dos quirodáctilos; grau 4/5, para flexão dos punhos; grau 4-/5, para extensão dos punhos; grau 3/5, para pronação e supinação bilateralmente; grau 3/5, para extensão de antebraço à direita, e grau 4-/5, para extensão de antebraço à esquerda; grau 4/5, para flexão dos cotovelos; grau 3/5, para abdução do braço acima de 15 graus bilateralmente, e grau 4-/5, para abdução do braço a menos de 15 graus, bilateralmente; grau 4/4, para adução dos braços; grau 4+/5, para elevação dos ombros; grau 4/5, para rotação lateral do pescoço, bilateralmente; grau 5/5, para extensão do pescoço, bilateralmente; grau 4/5, para flexão do pescoço; nenhum reflexo osteotendíneo foi obtido, exceto o tricipital (grau 1); não havia resposta à estimulação plantar; hipoestesia dolorosa em botas até joelhos, e em todo o membro superior direito; hipopalestesia em halux, tornozelo, joelhos, punhos e cotovelos; não havia alterações de nervos cranianos ou coordenação. Nessa ocasião, foi realizado estudo da condução nervosa (Tabela 82). A pontuação na escala CMTNS era 27

(CMTSS= 12; CMTES= 24). Apesar de indicada internação, a paciente recusou-se a permanecer no hospital.

Tabela 82 - Estudo da condução nervosa

Nervo	CMAP								SAP		
	DL	A1	A2	A3	A4	CV12	CV23	CV34	Fw	A	VC
Mediano R	7,70	3,50	2,00	1,36	-	22,0	12,0	-	98,3	ND	-
Ulnar R	5,30	4,40	2,60	2,40	1,50	20,5	25,7	30,0	ND	ND	-
Radial R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9,60	47,1

Dezoito dias após, ela foi reavaliada ambulatorialmente. Continuava restrita à cadeira de rodas, e queixava-se de dispneia. Ao exame clínico apresentava: força grau 3/5 para flexão plantar dos pododáctilos; grau 3/5, à direita, e grau 2/5, à esquerda, para flexão dorsal dos pés; grau 1/5, à direita, e grau 4-/5, à esquerda, para inversão dos pés; grau 4/5, bilateralmente, para flexão plantar dos pés; grau 4/5, para extensão e flexão dos joelhos; grau 2/5, para adução e abdução das coxas, e para extensão do quadril; grau 1/5 para flexão do quadril, bilateralmente; grau 3/5, para abdução dos primeiro e segundo quirodáctilos, e para extensão dos dedos; grau 4/5, à direita, e grau 4-/5, à esquerda, para flexão dos punhos; grau 4-/5, para extensão dos punhos; grau 3/5, para pronação e para supinação bilateralmente; grau 4-/5, para extensão dos cotovelos; força mantida em outros grupos musculares; reflexos osteotendíneos abolidos; reflexo cutâneo-plantar indiferente, bilateralmente; sensibilidade mantida em relação à avaliação anterior. Novo estudo da condução nervosa foi realizado (Tabela 83 e Figuras 5 a 8). Seu CMTNS era 29 (CMTSS= 12; CMTES= 24). Apesar de esclarecimentos sobre sua condição clínica, recusou-se a permanecer internada.

Tabela 83 - Estudo da condução nervosa

Nervo	CMAP									SAP	
	DL	A1	A2	A3	A4	CV12	CV23	CV34	Fw	A	VC
Mediano R	7,20	2,75	1,05	1,01	-	17,8	10,5	-		ND	ND
Mediano L	7,50	3,67	2,18	1,01	-	19,6	11,6	-		ND	ND
Ulnar R	5,75	2,99	1,58	0,79	0,97	17,4	20,8	14,1		ND	ND
Ulnar L	5,80	3,45	1,90	1,64	0,72	18,1	27,0	19,7		ND	ND
Radial R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,43	17,3
Radial L	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	-

Figura 5 - Representação gráfica do estudo da condução motora do nervo ulnar esquerdo

Figura 6 - Representação gráfica do estudo da condução motora do nervo ulnar direito

Figura 7 - Representação gráfica do estudo da condução motora do nervo mediano esquerdo

Figura 8 - Representação gráfica do estudo da condução motora do nervo mediano direito

O parto cesáreo foi realizado um mês após. Desde então, ocorreu progressiva melhora. Em consulta realizada três meses após o nascimento, a paciente conseguia levantar-se de bancos mais altos e permanecer alguns minutos em pé, com apoio bilateral. Ao exame clínico, observavam-se: sensibilidade dolorosa diminuída em terço distal de pés e em quirodáctilos; sensibilidade tátil diminuída até o terço distal de pernas e em quirodáctilos; sensibilidade vibratória abolida em tornozelos e diminuída em joelhos e quirodáctilos; sensibilidade cinético-postural alterada até joelhos, até o punho à direita e até articulação interfalangeana à esquerda; força grau 4/5 para flexão dorsal, flexão plantar, inversão e eversão dos pés; grau 4+/5, para flexão e extensão dos joelhos; grau 2/5, para flexão do quadril; grau 3/5, para abdução de

primeiro e segundo quirodáctilos; grau 4/5, para extensão de dedos e punhos; grau 4+/5, para pronação e para supinação, bilateralmente; grau 4/5, à direita e grau 5/5, à esquerda, para extensão do cotovelo; grau 5 para demais grupos musculares; reflexos osteotendíneos abolidos globalmente; reflexo cutâneo plantar flexor. Seu CMTSS era 10 e CMTES era 19.

Seis meses e meio após a cesárea, a paciente procurou novamente assistência. Referia melhora progressiva de seu quadro neurológico, porém necessitava reiniciar acompanhamento por estar na décima semana de sua segunda gravidez. Ela foi acompanhada conjuntamente pelo serviço de Ginecologia e Obstetrícia. Não houve queixas neurológicas novas na segunda gestação. Em exames laboratoriais, a paciente apresentava como únicas alterações TSH = 0,22 (VR = 0,4 a 4,0) e anticorpo anti-TPO=103 (VR = até 30). O exame do liquor foi completamente normal durante a gravidez.

Tabela 84 - Evolução da paciente 8, família 6

História prévia	Segunda gravidez		Parto	1º mês pós-parto	18º mês pós-parto
	16ª semana #	29ª semana			
Na infância, desempenho motor inferior a outras crianças. Desde então, tropeços, dificuldades ao se levantar do chão, abotoar e usar prendedor de roupas. Na primeira gestação, aos 14 anos, ganhou 11 kg e, a partir de 5º mês, iniciaram-se câibras e quedas.	- 16 anos de idade - Sem novas queixas; - CMTSS: 4; - CMTES: 13; - Estudo da condução nervosa; neuropatia sensitivo-motora, desmielinizante, com simetria de velocidades de condução.	- Câibras noturnas; - Quedas há uma semana; - Uso de apoio unilateral; - CMTSS: 5; - CMTES: 14.	Normal , à 42ª semana de gestação, sem intercorrências. Ganhou 10 kg nessa gravidez.	- Sem novas queixas; - CMTSS: 3; - CMTES: 9; - Estudo da condução - nervosa: em relação ao prévio, prolongamento de LD e de F.	- Sem novas queixas; - CMTSS: 3; - CMTES: 5; - CMTNS: 8; - Estudo da condução nervosa: em relação ao prévio, aumento de amplitudes de CMAPs; diminuição de LD e de F.

= Primeira avaliação neurológica pela autora deste estudo ; **LD**= latências motoras distais; **F**= latências mínimas das ondas F.

Tabela 85 - Evolução paciente 12, família 13

História prévia	Segunda gravidez		Parto	2º mês pós-parto#	7º mês pós- parto	22º mês pós-parto	34º mês pós-parto
	6º mês	9º mês					
Desempenho ruim em atividades esportivas na infância. Na primeira gravidez, aos 28 anos, formigamentos noturnos, em mãos, após 6º mês, e em pés, após 8º mês. Remissão completa desses sintomas logo após cesárea.	30 anos de idade Agulhadas e envolvidos pelos formigamentos em MMII.	Membros superiores de mesmos sintomas. Incapaz de deambular sem apoio bilateral.	Cesáreo , sem intercorrências. Ganhou 15 kg nesta gestação Estudo da condução um mês após o parto: neuropatia sensitivo-motora desmielinizante simétrica (Tabela 174)	Deambulação com apoio bilateral, por ataxia sensitiva. - CMTSS:10; - CMTES:19.	Deambulava sozinha, com olhos fechados, sem apoio. - CMTSS: 0; - CMTES: 4; - CMTNS: 11. - ECC: detecção de nervos previamente ND; aumento das velocidades de condução; diminuição de LD e F; ausência de dispersão temporal e bloqueio de condução.	Sem novas queixas.	Pés viravam; diagnóstico de hipotireoidismo 6 meses antes. - CMTSS: 2; - CMTES: 6; - CMTNS: 9.

= Primeira avaliação neurológica pela autora deste estudo; **LD**= latências motoras distais; **F**= latências mínimas das ondas F.

Tabela 86 - Evolução paciente 20, família 7

História prévia	Segunda gravidez		Parto	45º dia pós-parto	12º mês pós-parto	26º mês pós-parto
	29ª semana	Acompanhamento mensal após 29ª semana				
Deambulou com um ano; desempenho motor semelhante ao de outras crianças na infância; na adolescência não conseguia usar saltos; aos 35 anos passou a ter câibras noturnas e fraqueza proximal, após subir muitos degraus; aos 39, passou a ter dificuldade para puxar êmbolos de seringas e câibras ao estender roupa no varal e esfregar o dorso durante banho.	40 anos Relatou, após 21ª semana, mais câibras, aproximadamente 15 vezes por dia, predominantes à noite. Após a 28ª semana, dores lombares, com irradiação para MIE, dificuldades para cortar alimentos e erguer os braços. - CMTSS:1 - CMTES:4	As dores lombares melhoraram após uma semana do seu início; na 34ª semana, diminuiu a frequência de câibras, para uma a duas vezes por noite. Alterações em MMSS persistiram sem agravamento. Exame neurológico sem novas alterações significativas. Avaliações laboratoriais mensais mostraram TSH e T4 livre diminuídos e T3 livre aumentados em toda a gravidez. Realizado acompanhamento conjunto com endocrinologia.	Normal , sem intercorrências, ao final da 39ª semana . Ganhou 8 kg nessa gravidez.	Câibras noturnas não eram mais diárias; piora de força em músculos proximais. - CMTSS: 1; - CMTES: 5; - CMTNS: 9. Recebeu diagnóstico de tireotoxicose gestacional.	Câibras semelhantes a antes da última gestação; negou dificuldades com talheres ou botões. - CMTSS: 0 - CMTES: 3	Maior frequência de câibras noturnas; maior dificuldade em atividades manuais; diagnóstico recente de bócio multinodular tóxico. - CMTSS: 1; - CMTES: 4.

Tabela 87 - Evolução paciente 80, família 32

História prévia	Segunda gravidez		Parto	2º mês pós-parto	3º mês pós- parto	4º mês pós-parto	28º mês pós-parto
	11ª semana	30ª semana					
Aos 6 anos deambulou.	32 anos de idade.	Ainda mais tropeços,	Normal, à 36ª semana de gestação , sem intercorrências. Ganhou 13kg nesta gestação. Não realizou RNM solicitada em avaliação previa.	Dor em punhos e	RNM de neuroeixo:	Repetida RNM um	A paciente faltou a
Aos 19 anos iniciaram-se dores em punho D e choques em	Mais tropeços após 7a semana;	piora do equilíbrio. Relatou internação de quatro dias, em		quirodactilos, com	hipersinal em coluna	mês após, com	todos os retornos
quirodáttilos, cotovelos e ombros.	formigamentos em	Relatou internação de quatro dias, em		irradiação para braços e	toracica, sequência	contraste. Sem	agendados,
Aos 27 anos, feita	mãos, após 9a	enfermaria, por ITU		piora do desequilíbrio.	T2. Não compareceu a	anormalidades. Não	referindo não querer
descompressão de nervo	semana, sem	com nefrolitase, na		Novas alterações ao	avaliações clínicas.	compareceu a	deixar a filha com
mediano D, sem melhora	fatores	18a semana.		exame clínico: em		avaliações clínicas.	terceiros. Queixava-
sintomática. Aos 30 anos,	desencadeantes,	Exame clínico		MMSS, sensibiliida- de			se de dores em
tropeços, dificuldades para	diurnos.	mantido, exceto por		vibratória abolida até			calcaneares,
palpar e punccionar veias.	Exame clínico	ROT patelar, que		terço distal de antebraço			tropeços,
CMTSS: 2;	mantido.	passou a grau 2,		à E, diminuída até terço			dificuldade para
CMTES: 5;	CMTSS: 2;	RCP flexora		distal de antebraço D e			puncionar veias,
CMTNS: 6.	CMTES: 5.	bilateralmente.		terço medio de			abotoar e usar
		CMTSS: 2;		antebraço E; ROT			facas.
		CMTES: 5.		patelar a D grau1, à E,			CMTSS: 3;
				grau 0; aquileo à D grau			CMTES: 5;
				2, à E, grau 1; RCP			CMTNS: 9.
				flexora.			
				CMTSS: 2;			
				CMTES: 5;			
				CMTNS: 8.			

= Primeira avaliação neurológica pela autora deste estudo; LD= latências motoras distais; F= latências mínimas das ondas F.

Tabela 88 - Evolução paciente 81, família 42

História prévia	Segunda gravidez		Parto
	5ª semana		
Dores noturnas, abaixo dos joelhos, que se iniciaram aos 10 anos, e, aos 12, se intensificaram. Houve melhora com nortriptilina. - CMTES aos 20 anos: 1	22 anos Sem novas queixas - CMTES: 1	Avaliada a cada dois meses durante a gestação.	Normal , sem intercorrências. Ganhou 10 kg nessa gravidez. Nenhuma nova queixa durante a gestação, no parto ou no puerpério. Não aceitou fazer novo estudo eletrofisiológico.

Tabela 89 - Evolução paciente 82, família 43

História prévia	Primerira gravidez		Parto	3º mês pós-parto
	30ª semana#	32ª semana		
Neurologicamente assintomática. Irmãos com pés cavos, dedos em martelo e atrofia de panturrilhas. Hipotireoidismo diagnosticado aos 14 anos.	29 anos, com descolamento prematuro de placenta no 3º mês. Na 20ª semana, dificuldade de subir escadas no consultório médico.	Formigamentos contínuos em MMII e mãos. Dificuldades para sentar-se, levantar-se, abotoar e usar talheres. Restrita a cadeira de rodas. EC: neuropatia sensitivo-motora desmielinizante assimétrica, com dispersão temporal. - CMTNS: 27 - CMTSS: 12 - CMTES: 24	Adicionalmente às queixas prévias, dispneia. - CMTNS: 29 - CMTSS: 12 - CMTES: 24	Cesáreo , ao final da 36ª semana. Melhora progressiva após o parto; conseguia se levantar de bancos mais altos e permanecer em pé, com apoio bilateral, por alguns minutos. - CMTSS: 7 - CMTES: 19

Primeira avaliação neurológica pela autora deste estudo

5. Discussão

O primeiro relato de exacerbação da neuropatia da doença de Charcot-Marie-Tooth com a gestação foi feito por Bellina e Deming, em 1973. Eles acompanharam uma paciente que apresentou piora de sua neuropatia durante a gravidez. Nesta, os sintomas da CMT se iniciaram por volta dos 14 anos de idade e permaneceram estáveis até a primeira gestação, aos 21 anos. Essa paciente apresentou ainda exacerbação nas cinco gestações seguintes, com estabilização do quadro entre as mesmas (Bellina; Deming, 1973).

Pollock et al. (1982) acompanharam uma paciente que sempre fora considerada “desajeitada” e cujos dedos apresentaram deformidades a partir dos dez anos de idade. Na vigésima sétima semana de sua terceira gestação, iniciou queimação em quirodácilos e mãos. Evoluiu com sintomas sensitivos positivos nos MMII e, posteriormente, tetraparesia. Na trigésima segunda semana de gestação, o agravamento dos sintomas levou à necessidade de cesárea de urgência. Doze horas após o parto, a paciente apresentou significativa melhora dos sintomas sensitivos, e em três meses, já havia voltado à condição clínica anterior à gravidez.

Brian et al. (1987) descreveram uma paciente que notara fraqueza nos MMII aos dez anos de idade, quando foi feito o diagnóstico de CMT1. A paciente evoluiu lentamente até os 20 anos, quando ocorreu sua primeira gestação. No quarto mês desta, ela, que tinha 167.6 cm de altura e estava pesando 100 kg, experimentou significativa piora da força muscular e ortopneia, tendo sido realizado cesárea de urgência. No puerpério, ocorreram sucessivas intubações e extubações. No trigésimo terceiro dia de pós-operatório, recebeu alta. Três meses após a alta, a função dos seus MMSS havia voltado ao normal, porém mantinha fraqueza residual nos MMII.

Gastaut et al. (2000) descreveram um caso de exacerbação da doença de Charcot-Marie, cuja piora na gestação foi tratada com corticosteroides. Essa paciente apresentou melhora clínica e eletrofisiológica após o tratamento.

5.1 Gestações avaliadas retrospectivamente

Em Ribeirão Preto-SP, vinte e nove (56,86%) pacientes, das 51 do grupo CMT, referiram piora de seus sintomas neurológicos em 61 (46,92%), das 130 gestações avaliadas.

A queixa mais comum foi início ou exacerbação de câibras, que afetaram 49% das mulheres, em 43% das gestações avaliadas. Estudos prévios constataram que 79% dos pacientes adultos com CMT apresentam essas contrações musculares involuntárias (Redmond, Burns, Ouvrier, 2008). Em 20%, elas ocorriam frequente ou constantemente nos MMII, e estavam associadas a piores pontuações de todos os domínios físicos do SF-36 (Redmond, Burns, Ouvrier, 2008). Em grávidas com CMT1A, assim como nos pacientes com piores pontuações em escala de qualidade de vida, as câibras eram muito frequentes em pelo menos um período do dia. Quando noturnas, como ocorreu na maioria das pacientes, traziam grande prejuízo à qualidade do sono. Quando diurnas, dificultavam a realização de atividades de vida diária. Ocorreram durante o dia e à noite em apenas uma paciente. Houve retorno às características prévias à gravidez em 91% dos casos.

Embora a etiopatogenia das câibras não seja completamente compreendida, em pacientes grávidas com CMT1A é possível identificar dois fatores causais: alteração de excitabilidade de nervos motores terminais, causada pela degeneração axonal (Blyton et al, 2011), e alterações hidroeletrólíticas que ocorrem em gravidezes normais, dentre elas, hipomagnesemia no primeiro e terceiro trimestres (Neme, 2000). Em uma das pacientes acompanhadas, prospectivamente, uma terceira causa pode ter sido implicada: tireotoxicose gestacional. Neste estudo, portanto, um percentual significativo de pacientes grávidas com CMT1A tiveram exacerbação de câibras, uma queixa que, segundo outros trabalhos, provoca deterioração da qualidade de vida de pacientes com aquela doença hereditária. Além disso, uma avaliação criteriosa e individualizada dessas contrações musculares involuntárias deve ser feita em gestantes com CMT.

Oito (15,68%) das 51 pacientes avaliadas, apresentaram sintomas sensitivos positivos. Em duas (3,92%), esses sintomas foram típicos de síndrome do túnel do carpo. Considerando-se que a incidência dessa síndrome em mulheres grávidas sem comorbidades varia de 2% a 35%, a depender da casuística, não houve aumento da incidência, na população estudada, desta neuropatia compressiva, considerada a mais comum da gravidez (Sax; Rosebaum, 2006). Outra paciente apresentou “formigamentos” abaixo de joelhos e em mãos, logo após o parto. Considerando-se a curta duração desses sintomas, a causa mais provável são as alterações de pH provocadas por aumento da frequência respiratória durante o trabalho de parto (Neme, 2000). A etiologia dos sintomas das pacientes 4 e 14 (formigamento em MMII aos esforços e formigamento em membro inferior direito) é mais difícil de precisar, pelos poucos detalhes fornecidos pelas mesmas. A hipertrofia de nervos e raízes característica da CMT1A, associada a edema de partes moles, característico de gestações normais, e edema neural, já descrito em grávidas com CMT, pode facilitar compressões nervosas nos MMII, e até mesmo no interior do canal medular, que tem o volume do seu conteúdo aumentado, sem aumento do volume do continente.

Aumento do número de quedas ocorreu em 11,76% de todas as pacientes avaliadas, em 4,61% de todas as gestações. Diante do baixo percentual de gravidezes em que houve esse problema, e do fato de algumas pacientes o terem apresentado em algumas, não necessariamente em todas as gestações, torna-se pouco provável que a marcha anserina, associada a limitações trazidas pela neuropatia hereditária, sejam a sua causa. Em duas das pacientes que apresentaram quedas, foi relatada (paciente 15) ou observada (paciente 12) alteração do equilíbrio. Na primeira paciente, é bastante provável que a causa dessas alterações tenha sido a mesma da paciente 12: ataxia sensitiva. Já a paciente 8, que foi seguida durante sua gestação, apresentou significativa fraqueza distal em MMII. Os relatos feitos pelas outras pacientes não permitiram definir a etiologia. Quaisquer que tenham sido as causas das quedas, trata-se de um problema com possíveis consequências graves, tanto para a mãe quanto para a prole. Nesta casuística, a paciente 39 chegou a ter fratura de tíbia.

Apenas três pacientes, que responderam ao questionário apresentado no apêndice B, referiram fraqueza, que foi restrita aos MMSS. A paciente 20, acompanhada prospectivamente, já se queixava de fraqueza distal em MMSS e, durante a gravidez, passou a ter também fraqueza proximal. A tireotoxicose por ela apresentada é a etiologia mais provável dessa evolução. As outras duas mulheres também apresentaram fraqueza em MMSS, apenas distalmente, no caso da paciente 22, mas que depois progrediu proximalmente, no caso da paciente 13. No contexto clínico de alteração de força no segundo trimestre de gestação de uma paciente com neuropatia hereditária desmielinizante, uma hipótese diagnóstica possível é, além de alterações metabólicas, sobreposição de polirradiculoneuropatia inflamatória crônica, como será discutido mais adiante, ou de uma plexopatia autoimune. Esta última sendo menos provável por estar comumente associada a dor intensa.

Duas (3,92%) das 51 pacientes entrevistadas, em duas (1,53%) das gestações avaliadas, queixaram-se de alteração do equilíbrio e tiveram suas queixas comentadas por ocasião de quedas. Uma delas, a paciente 12, apresentou grave ataxia sensitiva. A paciente 15, muito provavelmente, teve este mesmo problema, mas, como sua avaliação foi apenas retrospectiva, não é possível afirmar com certeza.

As duas pacientes que apresentaram alteração da marcha foram avaliadas, prospectivamente, e terão seus casos descritos mais adiante.

Em alguns aspectos, esta casuística brasileira apresenta diferenças em relação à evolução de grávidas avaliadas nos estudos europeu e americano já citados. Rudinik-Schöneborn et al. (1993) avaliaram, retrospectivamente, a evolução de 21 mulheres com CMT1A, em 45 gravidezes. Oito (38%) referiram exacerbação de sua neuropatia em 28 (62,22%) de suas gestações. Na casuística de Swan et al. (2007), deterioração foi relatada por 23 (52,27%) de 44 mulheres, mas não foi especificado o número de gestações. No HCFMRP-USP, portanto, observou-se incidência de deterioração neurológica na gravidez semelhante ao estudo americano, porém superior ao estudo europeu.

Na pesquisa realizada por Rudinik-Schöneborn et al. (1993), a principal queixa, detectada após o primeiro trimestre, foi fraqueza em MMII, por 7 das 8

pacientes que tiveram piora, e fraqueza em mãos e fadiga anormal, em uma. Cinco das oito pacientes avaliadas apresentaram fraqueza significativa e quedas, e uma delas chegou a ficar restrita à cadeira de rodas. Swan et al. (2007) não deram maiores detalhes sobre os sintomas relatados. A queixa mais comum das grávidas americanas foi também fraqueza (n=11), seguida por alterações do equilíbrio (n=9) e alterações de sensibilidade (n= 9), tendo algumas apresentado mais de um problema. Nesta casuística, portanto, observou-se incidência de deterioração neurológica na gravidez semelhante ao estudo americano, porém superior ao estudo europeu.

A proporção de pacientes que se tornaram dependentes de cadeira de rodas ou acamadas durante a gestação, bem como as que tiveram déficits neurológicos permanentes após o parto foi maior no estudo europeu. Tais desigualdades podem ser atribuídas a um viés de seleção: as pacientes europeias e australianas do estudo realizado por Rudnik-Schöneborn et al. (1993) foram recrutadas por meio de um questionário enviado por correio pelos pesquisadores, e foram seguidas, durante suas gestações, em centros obstétricos de referência. Foi possível, inclusive, confirmar as informações fornecidas pelas pacientes, pois os pesquisadores tiveram acesso a seus respectivos prontuários neurológicos e obstétricos. Espera-se que as pacientes que tiveram mudanças mais marcantes em suas gravidezes tenham sido aquelas que se prontificaram a preencher esses questionários e também que, justamente pela acentuada piora apresentada, foram seguidas em centros de referência, nos quais seus prontuários puderam ser checados. No estudo brasileiro, foram aplicados questionários, sistematicamente, após assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, a todas as mães com CMT1A durante seus retornos ambulatoriais de rotina. Outra peculiaridade das pacientes brasileiras é que algumas apresentaram deterioração moderada, porém, por terem visto outras mulheres da família com problemas semelhantes na gravidez, não consideravam os sintomas novos apresentados como algo anormal.

Em dois relatos de exacerbação da CMT na gravidez, citados no início da discussão, as pacientes tiveram melhora significativa após o parto. Em outro caso, a paciente teve deterioração de seus sintomas neurológicos em suas seis

gravidezes, com estabilidade, mas sem melhora, entre as prenhez. Dentre as pacientes que responderam ao questionário de Rudinik-Schöneborn, a remissão das queixas apresentadas na prenhez ocorreu em apenas 38% das mulheres com agravamento (3 de 8). Das 23 pacientes americanas que apresentaram piora, treze (56,5%) referiram sintomas temporários, nove (39,1%) piora permanente e, uma, não tinha certeza sobre sua evolução. Neste estudo brasileiro, 55,17% referiram melhora completa após o parto, conforme relatado mais detalhadamente na Tabela 12, à página 63.

No estudo europeu, 33% das mulheres sabiam ter CMT1A antes de suas gravidezes. No presente estudo, apenas 3,92% das pacientes detinham essa informação antes de suas primeiras gravidezes, uma paciente (1,96%) ficou ciente de ter uma neuropatia hereditária antes de sua terceira gravidez, três pacientes suspeitavam ter uma doença genética, devido a sintomas apresentados por elas e por outros membros da família, porém não eram acompanhados em nenhum serviço neurológico.

No estudo realizado por Rudinik-Schöneborn et al. (1993), a idade dos primeiros sintomas da CMT (média: 13 anos, DP: 4,9 anos) nas pacientes que tiveram exacerbação de sua neuropatia em pelo menos uma de suas gravidezes era inferior à das mulheres que não tiveram nenhuma queixa neurológica na gestação (média: 20 anos, DP: 17,2 anos). Nesse estudo europeu, não foi feito nenhum cálculo de significância estatística dessas duas médias.

Dentre as pacientes avaliadas no HCFMRP-USP, cinco mulheres (22,73%) do grupo MSP e uma (3,47%), do grupo MCP, eram assintomáticas no momento do estudo. Neste aspecto, houve apenas tendência a diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,07$). Não se observou discrepância significativa, entre aqueles dois grupos, com relação à idade do início de sintomas da neuropatia. Entretanto, as brasileiras do grupo MCP tinham tempo de vida com sintomas da CMT significativamente superior ao das mulheres do grupo MSP no momento de suas gravidezes (Tabela 18, página 65). Dessa maneira, o estudo europeu concluiu que o indicador mais confiável de piora na gravidez é a idade dos primeiros sintomas da neuropatia. Nesta pesquisa, contudo, o fator prognóstico mais importante foi o tempo de vida com sintomas da doença no momento da gravidez.

Rudnik-Schöneborn et al. (1993), relataram as principais falhas relacionadas a dados por eles colhidos, retrospectivamente, e que também se aplicam a este estudo: conclusões baseadas em experiências subjetivas, coleta de informações após longo período dos fatos alvo da pesquisa, possível deterioração relatada na gestação ser consequência da evolução natural da doença, piora de funções biológicas limítrofes não por deterioração *per si*, mas por maiores exigências funcionais. A fim de contornar essas limitações, foram acompanhadas em nosso ambulatório todas as pacientes que ficaram grávidas durante o período de realização do estudo.

Uma delas, a número 81, família 42, caso número 5, não apresentou qualquer sintoma novo sinal ou sintoma neurológico durante o seguimento de sua segunda gestação. Uma das razões dessa evolução benigna pode ter sido o seu mínimo comprometimento neurológico nesse período, como mostra a sua pontuação na CMTNS: 1. A segunda justificativa seria a presença de duas mutações no gene PMP22, com potencial de neutralizarem mutuamente seus efeitos deletérios. As outras cinco pacientes apresentaram novos sintomas neurológicos, ou exacerbação de queixas preexistentes. Em duas delas, a causa das intercorrências neurológicas não tiveram relação direta com alterações novas em seus nervos periféricos.

A paciente 20, família 6, caso 2, teve os primeiros sintomas da CMT na adolescência. Na sua primeira avaliação no Ambulatório de Neurogenética, aos 39 anos, sua pontuação na CMTNS era 6 (CMTSS: 0; CMTEs: 2), e ela já apresentava ocasionalmente, câibras em musculatura proximal e fraqueza distal em MMSS. Na vigésima semana de sua terceira gravidez, aproximadamente oito meses após sua primeira consulta, ocorreu piora da fraqueza distal e proximal de MMSS e grande aumento da frequência de câibras. Nessa época, seu CMTSS passara para 1, e seu CMTEs, para 4. Exames laboratoriais solicitados rotineiramente no Ambulatório de Neurogenética mostraram TSH e T4 livre diminuídos e T3 livre aumentado durante toda a gravidez, o que levou ao diagnóstico de tireotoxicose gestacional. Quarenta e cinco dias após o parto, a paciente obteve a pontuação, na escala CMTNS, igual a 9 (CMTSS: 1; CMTEs: 5) e a função tireoidiana voltara ao normal. Um ano após o nascimento, a pontuação

no CMTSS era 0 e, no CMTEs, 3. Dois anos após o parto, a paciente voltou a apresentar câibras noturnas e piora de fraqueza distal. Nessa ocasião, recebeu o diagnóstico de bócio multinodular tóxico.

Várias doenças neuromusculares estão associadas ao hipertireoidismo, tais como oftalmoplegia exoftálmica, *miastenia gravis* e paralisias periódicas. A mais comum delas é a miopatia tireotóxica, caracterizada por atrofia e fraqueza proximais, porém com predomínio distal em 20% dos pacientes. Esta é a causa mais provável da deterioração apresentada pela paciente 20, justificando também sua melhora após o término da gestação, quando houve retorno da função tireoidiana aos níveis normais. Entretanto, câibras não são um sintoma comum dessa miopatia, tendo sido relatadas em pacientes com hipertireoidismo em duas ocasiões. Numa delas, um fazendeiro americano apresentou quadro protraído de fraqueza proximal e câibras em MMII, noturnas, durante períodos mais intensos de trabalho (Araki et al., 1968). Em outra, um homem de 29 anos apresentou contraturas musculares dolorosas em MMII quando dirigia, ou quando estava sentado.

A paciente 28 iniciou acompanhamento no Ambulatório de Neurogenética aos 29 anos, por queixas de dores e sintomas sensitivos positivos em MMSS. Em avaliação eletrofisiológica para investigação dessas queixas, diagnosticaram-se síndrome do túnel do carpo bilateralmente e neuropatia sensitivo-motora, primariamente desmielinizante, com reduções simétricas das velocidades de condução. Estas anormalidades motivaram o encaminhamento para centro terciário. Mesmo com descompressão cirúrgica de nervo mediano direito, os problemas em MMSS mantiveram-se. Em sua primeira avaliação no HCFMRP-USP, aos 29 anos, a pontuação no CMTNS era 5 (CMTSS: 2; CMTEs: 4). Um ano e dez meses após a primeira avaliação, sua pontuação na CMTNS era 6 (CMTSS = 2; CMTEs = 5). Logo após, a paciente ficou grávida e experimentou piora de tropeços e sintomas sensitivos positivos já no primeiro trimestre. Na trigésima semana de gestação, após realizar tratamento para ITU, percebeu tropeços mais frequentes, e o reflexo osteotendíneo aquileo à esquerda tornou-se grau 2. Um mês após o parto, sentiu dores em MMSS, fraqueza em membro inferior direito, e os reflexos osteotendíneos patelares e o aquileo à esquerda

passaram a ser grau 1, e o aquileo à direita permaneceu inalterado. Sua pontuação na CMTNS passou a ser 8. Essa mãe só compareceu ao setor de radiologia quatro meses após o início de suas queixas em MMII, o que dificultou a avaliação da etiologia dos sintomas e das alterações do exame clínico observados no último trimestre e após o nascimento. Vinte e oito meses após o parto a pontuação no CMTNS era 9.

As queixas e alterações em MMII apresentados pela paciente 28 durante a gestação e após o parto podem ter etiologia multifatorial. Podem ser decorrentes da evolução natural da CMT, associada à mielopatia inflamatória, cuja avaliação foi muito dificultada pela demora na realização de exames de imagem. Quanto às queixas apresentadas em MMSS, podem estar associadas à piora da síndrome do túnel do carpo preexistente. Sintomas de síndrome do túnel do carpo podem começar durante a lactação, não apenas durante a gravidez, e se resolverem após o desmame. Mulheres que desenvolvem síndrome do túnel do carpo na lactação (no caso da paciente em questão, houve piora de sintomas prévios), são mais velhas, geralmente primíparas, além de terem menor probabilidade de apresentar edema periférico, quando comparadas às que desenvolvem essa neuropatia compressiva durante a gestação.

As outras três mulheres (8, 12 e 82) apresentaram novas alterações em seus nervos periféricos sobrepostas às neuropatias hereditárias.

A paciente 8, foi avaliada pela primeira vez no HCFMRP-USP na 16^a semana de sua segunda gravidez. Fora trazida ao ambulatório por uma tia, também com CMT1A, que observou piora da marcha da sobrinha. A paciente, curiosamente, negava qualquer queixa. Tinha uma pontuação no CMTSS igual a 4, e no CMTES, igual a 13. Durante a gestação, apresentou aumento de um ponto na subescala CMTES, pois passou a necessitar de apoio unilateral. Um ano e seis meses após o parto, a pontuação na CMTNS era 10. Ao longo da gravidez, embora ela própria não tenha percebido, e a equipe que a acompanhou não tivesse o importante parâmetro de sua condição clínica anterior à gestação, ela apresentou piora significativa: chegou ao ambulatório com indicação de uso de órtese, na 16^a semana de gestação e, na última avaliação antes do parto, precisava de apoio unilateral. Sua mãe e uma tia apresentaram quedas em

algumas de suas gravidezes, mas não souberam dar mais detalhes sobre alterações de força ou de equilíbrio. Na avaliação neurofisiológica, a paciente apresentou, após a gravidez, melhora das latências motoras distais e das velocidades de condução. Considerando-se a melhora clínica, com ausência de necessidade de uso de órtese após a gravidez, e na pontuação do CMT-NS, a deterioração que ocorreu durante a gravidez não pode ser explicada apenas por maior exigência funcional relacionada às alterações de marcha e postura típicas de uma gestação (desvio anterior do centro gravitacional, devido ao aumento do volume abdominal e marcha anserina).

As pacientes 12 e 82 apresentaram deterioração gravíssima. A primeira passou a precisar de apoio bilateral ao final da gravidez, e a segunda, além de tetraparesia, desenvolveu dispneia.

A paciente 12 era assintomática antes da primeira gravidez. Nessa, já apresentara alguns sintomas neurológicos, que se repetiram na segunda, com maior intensidade. Mesmo após o parto, a paciente continuou a ter piora, só iniciando remissão dois meses após o nascimento. Seu exame clínico tinha como alteração mais marcante ataxia sensitiva. Sua eletroneuromiografia mostrava neuropatia primariamente desmielinizante, porém sem dispersão temporal ou bloqueio de condução. Em avaliação realizada seis meses após o parto, houve significativa melhora clínica e neurofisiológica: deambulação sem apoio, mesmo com olhos fechados, diminuição das latências motoras distais e mínimas das ondas F e melhora das velocidades de condução nervosa.

A paciente 82, embora tivesse sinais de CMT, desde a infância, assim como seus irmãos, não apresentava sintomas, e desde os 14 anos, fazia tratamento para hipotireoidismo. Seus primeiros estudos da condução nervosa, já na vigência de tetraparesia durante a gravidez, mostraram neuropatia sensitivo-motora primariamente desmielinizante assimétrica, com dispersão temporal. A paciente, contudo, recusou-se a ficar internada para avaliação e tratamento. Após o nascimento, iniciou melhora, mas mantinha a necessidade de apoio bilateral. Seis meses após o parto, ficou grávida novamente, porém sem intercorrências. Várias foram as explicações propostas para os casos de deterioração neurológica de pacientes com CMT1 durante a gravidez.

Pollok et al. (1982) argumentaram que as mudanças metabólicas ocorridas durante a gravidez, dentre elas, as elevadas pressões venosas e capilares, predisporiam à formação de edema mais exuberante no tecido nervoso de pacientes com CMT1A do que em pacientes normais. A formação do edema seria facilitada pelo maior acúmulo de mucopolissacarídeos e colágeno na membrana basal do perineuro e endoneuro, que ocorre em consequência do processo de remielinização e desmielinização presentes nessa patologia. Tal alteração justificaria a melhora significativa que muitas mulheres com deterioração durante a gestação apresentam logo após o parto. A segunda explicação seria a degeneração axonal induzida pela gravidez e mediada através de nervos adrenérgicos uterinos (Thobert, 1978). Mesmo não dispondo de informações clínicas anteriores à gestação de todas as pacientes, a melhora significativa apresentada por muitas das pacientes no CMTNS torna pouco provável essa justificativa, tanto pela melhora das velocidades de condução quanto pela recuperação, geralmente incompleta, do quadro axonal.

Outra possibilidade estaria diretamente associada aos possíveis efeitos da duplicação do gene PMP 22. Essa duplicação aumentara a expressão da proteína PMP22 nas células de Schwann em aproximadamente 1.5 vezes, estando este aumento relacionado aos mecanismos moleculares que promovem a doença. Estudos experimentais mostraram que a progesterona é um dos reguladores dos genes PMP22 e MPZ. O receptor nuclear da progesterona é um corregulador da expressão de genes da mielina. Sereda et al. (1996) produziram um modelo experimental de CMT1A introduzindo cópias extras do gene PMP22 em ratos transgênicos. Posteriormente, ratos machos, assim produzidos, foram separados em três grupos de tratamento, em que recebiam, respectivamente, progesterona, um antagonista da progesterona (onapristona) e placebo. A administração diária de progesterona elevou os níveis de RNAm de PMP22 no nervo ciático de ratos do primeiro grupo, resultando em piora da patologia celular e exacerbação da neuropatia. Evento semelhante poderia ocorrer na gravidez, quando o aumento progressivo dos níveis de progesterona levaria a um nível crítico dessa substância no organismo, a partir do qual haveria aumento da expressão do gene da PMP22 e piora da neuropatia. Entretanto, esta parece ser uma possibilidade mais remota,

pois o possível aumento da expressão da PMP22, só produzirá sintomas por promover danos axonais, que dificilmente se reverteriam tão rapidamente após a gestação.

Outra explicação, que parece ser a mais correta, seria a piora decorrente de um processo imunomediado. Novak e Johnson (1973) avaliaram uma mulher de 24 anos que desenvolveu polineuropatia em duas gestações consecutivas. Um caso semelhante foi relatado por Calderon-Gonzalez et al. (1970), em que uma mulher desenvolveu sintomas sensitivos e motores, com gravidade crescente, em três gravidezes e, aos 24 anos, iniciando o uso de contraceptivos orais, teve um quarto caso semelhante, porém mais grave. Novak e Johnson (1973), observaram que, em ambas as pacientes, os casos de neuropatia pareciam de alguma maneira terem sido desencadeados pela gravidez, com episódios cada vez mais graves, em cada uma das sucessivas gestações, sugerindo um processo de “sensibilização” para o desenvolvimento de sua neuropatia. Todos os episódios se desenvolveram lentamente e melhora previa à gravidez não foi documentada, o que sugeria uma relação causa-efeito entre gravidez e neuropatia.

Jones e Berry (1981), avaliaram uma paciente com três surtos recorrentes de neuropatia, dois dos quais ocorreram durante gravidezes. A paciente respondeu ao uso de corticoides, mas os autores postularam que apenas as condições fisiológicas da gravidez serviram para revelar algo que ficaria oculto, não necessariamente implicando uma relação causal com a gravidez.

McCombe et al. (1987) avaliaram 16 mulheres em idade fértil, pertencentes a uma série de 61 pacientes com polirradiculoneuropatia inflamatória crônica desmielinizante (PIDC). Nove dessas mulheres engravidaram. Em quatro, o início da neuropatia ocorreu na gestação e, em 5, houve aumento significativo dos “surtos de piora durante a gravidez”, com tendência a ocorrerem no terceiro trimestre ou logo após o parto. Com isso, concluíram que há aumento do risco de piora da PIDC com a gravidez.

É importante lembrar que foram descritos casos de neuropatia inflamatória, responsiva a imunoterapia, em pacientes com a CMT (Marques Jr et al., 2010). Possível predisposição a um componente inflamatório foi sugerida em algumas pacientes. Esses relatos, entretanto, são muito escassos, o que mostra a raridade

dessa associação e se uma predisposição realmente existe (Rajabally et al., 2016).

No caso das três pacientes desta casuística, que apresentaram piora relacionada a alterações novas em seus nervos periféricos, surtos de polirradiculoneuropatia crônica parecem ter sido a causa mais provável para essa piora. Numa delas, a presença de dispersão temporal em estudo eletrofisiológico, com melhora neurofisiológica progressiva em avaliações posteriores, corroboram esta hipótese. Já as pacientes 12 e 8 apresentaram, em gestações consecutivas, sintomas neurológicos que pareceram piorar em cada gravidez. Em nenhuma dessas pacientes houve dados clínicos anteriores à gravidez para avaliação. No entanto, a melhora significativa apresentada após o término da gravidez tornam a polirradiculopatia crônica a causa mais provável. No caso da paciente 8, os sintomas foram mais leves, mas trata-se de uma paciente que deve ser acompanhada de perto em gestações posteriores. Nessas duas pacientes, não foram observados, em estudos eletrofisiológicos, bloqueios de condução ou dispersão temporal, apenas melhora significativa de velocidades de condução nervosa, que permaneceram uniformes, das latências motoras terminais e latências mínimas de ondas F.

5.2 CMT1A, gênero e evolução natural da doença

Muitos autores já apontaram diferenças relacionadas ao gênero, tanto em modelos animais de CMT1A (Caruso et al., 2008) como em pacientes com esta neuropatia hereditária (Vinci et al., 2005; Padua et al., 2006, 2008). Alguns dos estudos com humanos, entretanto, apresentam resultados conflitantes (Swan et al., 2007; Colombari et al., 2014).

Swan et al. (2007) examinaram 47 homens, 44 mulheres com filhos e 15 mulheres sem filhos, utilizando a escala CMTNS e a sua subescala CMTSS e questionários sobre a função das mãos e os parâmetros de avaliação neurofisiológica. Em seguida, realizaram a comparação entre os dados de todos os homens e de todas as mulheres e, depois, entre os dados de todos os

homens, das mulheres que já haviam ficado grávidas e das mulheres que nunca engravidaram. Também verificaram se as mães com CMT1A apresentaram piora dos sintomas de sua neuropatia nas gestações, encontrando as alterações citadas no item anterior (fraqueza, sintomas sensitivos e alterações do equilíbrio). Em seguida, confrontaram as informações das mulheres que apresentaram deterioração de seu quadro clínico nas gestações com as daquelas que não a tiveram, bem como entre as de mulheres em que essa piora foi temporária e as de mulheres em que essa piora foi permanente. Por fim, não observaram diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos cotejos realizados e concluíram que, em pacientes com CMT1A, não existe relação entre gênero, gestação e o gravidade do fenótipo dessa neuropatia hereditária. Acrescentaram, ainda, que a progesterona, mesmos nos níveis elevados da gravidez, não conseguiria atingir os nervos periféricos por estar, em sua maior parte, ligada a proteínas plasmáticas.

Colomban et al. (2014), após avaliarem 189 pacientes com CMT1A, observaram que mulheres apresentam mais precocemente os primeiros sintomas da CMT, piores pontuações em escalas de qualidade de vida e, quando avaliadas por meio da escala *Overall Neuropathy Limitation Score* (ONLS), maior incapacidade em atividades que envolvem os MMSS. Esses pesquisadores, entretanto, não fizeram qualquer relação causal entre esses achados e as características hormonais de homens e mulheres, ou a história de gravidez.

Nesta pesquisa brasileira, foram avaliados 109 pacientes de ambos os sexos, contudo apenas 67 tiveram seus dados utilizados para avaliação das influências de gênero e gravidez sobre a história natural da CMT1A, uma vez que os outros 42 apresentavam comorbidades que alterariam o fenótipo da sua neuropatia hereditária. A idade média desses 67 pacientes foi 36,40 (DP=11,96) anos. A idade média do início dos sintomas da neuropatia foi 9,25 (DP=14,84). Oito deles (11,94%) não apresentavam qualquer alteração neurológica, sendo diagnosticados durante a investigação de familiares. O tempo médio de vida com sintomas da CMT foi 22,81 (DP=14,67).

As mulheres brasileiras, assim como as francesas do estudo de Colomban et al. (2014), apresentaram início mais precoce dos sintomas da neuropatia,

porém, ao contrário daquele estudo, não se observou diferença estatisticamente significativa entre gêneros nesse parâmetro. Brasileiras com CMT1A apresentavam em média 6,88 anos de idade (DP=12,18) quando referiram os primeiros sintomas, e brasileiros, 14,26 anos (DP=18,80). Já as francesas, 8,6 anos (DP=9,5) e os franceses 13,1 anos (DP=14).

As MSF formaram o grupo mais jovem na população estudada, o que motivou a formação de três subgrupos de pacientes com idades semelhantes (Hid, MSFid e MCFid). É importante ressaltar que as mulheres que não eram mães também tiveram a peculiaridade de apresentar início mais precoce dos sintomas da neuropatia dentre todos os grupos avaliados, em média aos 1,93 anos (DP=1,23), o que não chegou a ter significância estatística. Em consequência, embora com anos de existência diferentes, as MSF, as MCF e os homens formaram grupos com tempo de vida com sintomas da neuropatia semelhantes. Não houve diferença estatisticamente expressiva no percentual de pacientes assintomáticos nestes três grupos.

Não se observaram discrepâncias em nenhum dos cotejos realizados com relação à idade de início da deambulação, à realização de atividades de vida diária que envolvem MMII e à pontuação na escala CMTNS versão 2, relativas a sintomas e exame clínico de MMII. A avaliação de força para flexão do quadril foi significativamente melhor em homens, quando comparados a todas as mulheres e às mulheres com e sem filhos. As mulheres que não tiveram piora na gravidez apresentaram também fraqueza mais grave para extensão da perna. Na casuística francesa, a força foi avaliada com testes musculares quantificados, tendo sido observadas diferenças significativas, com homens apresentando músculos tibiais anteriores mais fortes, e também um tempo menor para caminhar 10 metros.

Em relação à avaliação de MMSS, percentual significativamente maior de mulheres relatou dificuldades com zíperes, talheres e abertura de garrafas. Essas podem ser causadas por outra discrepância estatisticamente expressiva observada neste estudo, entre gêneros: homens tiveram somatório de valores de MRC de músculos distais de MMSS significativamente superior às mulheres, bem como força de abdução de primeiro e segundo quírodáctilos. Embora essas

discrepâncias não tenham impactado expressivamente a pontuação total na escala do CMT-NS versão 2, mulheres tiveram desempenho pior nos itens dessa escala relacionados a sintomas motores e força de MMSS. Os homens também apresentaram amplitudes do CMAP dos nervos ulnares direitos e ulnares do membro superior dominante expressivamente superiores às mulheres e às mulheres com e sem filhos.

Quando comparadas mulheres sem filhos e mulheres com filhos, não houve diferenças estatisticamente significativas entre si, e o seu desempenho foi pior que o os homens no somatório de valores de MRC de músculos distais de MMSS, e na avaliação de força dos primeiros quirodáctilos direito e esquerdo. Entretanto, não foi avaliado no presente estudo, sistematicamente, a hipótese diagnóstica de neuropatias compressivas e, além disso, os resultados obtidos nas análises estatísticas de homens, mulheres com e sem filhos e também na avaliação desses três grupos com idades semelhantes foi prejudicada pelo número reduzido da amostra. Como todos os pacientes acompanhados no Ambulatório de Neurogenética com CMT1A durante este estudo foram avaliados, fica evidente a necessidade de realização de estudos multicêntricos, com maior número de pacientes, para elucidar alguns achados desta pesquisa.

Nos aspectos tratados nos dois parágrafos anteriores observaram-se semelhanças com o estudo francês de Colamban et al. (2014), no qual não se observou diferença entre gêneros na pontuação total do ONLS, porém as mulheres apresentaram pontuações piores em alguns itens: vestir a parte superior do corpo, girar uma chave, lavar e escovar o cabelo. Não houve relação desses achados com o fato das mulheres serem mais afetadas por síndrome do túnel do carpo.

Diferentemente do estudo francês, porém, mulheres brasileiras não apresentaram diferenças em relação aos homens na realização de atividades relacionadas aos MMII, apenas na avaliação de força da flexão do quadril, que foi significativamente melhor em homens, em relação às mulheres como um todo e em relação às mulheres com e sem filhos. A extensão das pernas, entretanto, apresentou pontuação melhor em mulheres que tiveram piora na gravidez.

Foram observadas, neste estudo, diferenças entre homens e mulheres com relação aos reflexos osteotendíneos, tendo os homens apresentado, mais frequentemente, alguns reflexos grau 0. Tal resultado não significa, necessariamente, pior evolução natural, uma vez que fatores como compressão medular por hipertrofia de raízes e estenose do canal medular podem acentuar os reflexos osteotendíneos e justificar o fato de as mulheres terem seus reflexos detectados mais frequentemente durante avaliação clínica, sem que necessariamente exista relação linear entre estes e a evolução natural da neuropatia.

No estudo da condução sensitiva, os homens apresentaram menores amplitudes de potenciais sensitivos de ação, em relação às mulheres, em todos os nervos avaliados. Tal diferença foi significativamente expressiva na avaliação dos nervos ulnares direito, esquerdo, ulnar não dominante e mediano direito. Para avaliação da condução sensitiva, foram utilizados eletrodos de superfícies. Neste caso, o fato dos homens apresentarem punhos com maior circunferência, levando a uma distância entre os eletrodos de captação e os nervos, bem como dedos mais espessos, que seriam uma dificuldade para estimulação dos nervos avaliados, poderiam ser fatores implicados. Embora a profissão não tenha sido uma característica sistematicamente avaliada nos pacientes brasileiros, muitos homens desempenhavam trabalhos braçais, enquanto que as mulheres, muitas vezes, se dedicavam a trabalhos domésticos, o que aumentaria a possibilidade de neuropatias compressivas entre os homens.

Em concordância com estudos prévios, as mulheres apresentaram piores pontuações no SF-36, com diferença estatisticamente significativa em relação aos homens nos seguintes itens: estado geral de saúde, dor, vitalidade, saúde mental, limitação por aspectos emocionais e sociais. Quando comparados homens, mulheres com filhos e mulheres sem filhos, as mulheres sem filhos apresentaram pontuações mais baixas no item vitalidade, em relação aos homens, e as mulheres com filhos, pontuações piores que as masculinas em aspectos sociais. Embora não tenha havido diferença significativa, as mulheres sem filhos apresentaram pontuações piores do que as com filhos em todos os itens avaliados, exceto nos itens sobre aspectos sociais e saúde mental, em que

apresentaram pontuação superiores às mulheres com filhos, e no item estado geral de saúde, em que mulheres com e sem filhos tiveram pontuação muito semelhante.

Quando todos os pacientes foram questionados sobre como eles consideravam sua saúde, de maneira geral, no momento em que estavam sendo avaliados, em relação a um ano antes, nenhum homem afirmou estar pior ou muito pior. A proporção de mulheres que responderam “muito pior” foi significativamente superior à dos homens.

No estudo de Colombari et al. (2014), mulheres tiveram significativamente maior deterioração da qualidade de vida, quando comparadas aos homens, em um item do SF-36, capacidade funcional. Já Vinci et al. (2005) relataram pontuações femininas mais baixas em vários domínios: capacidade funcional, limitação por aspectos físicos, dor, vitalidade, aspectos sociais e saúde mental. Padua et al. (2006) evidenciaram pior desempenho feminino, tanto no domínio de dor corporal, quanto de atividades sociais. Em contraste, Redmond et al. (2008) não observaram qualquer diferença entre gêneros.

Maior comprometimento da qualidade de vida em mulheres foi encontrado em muitas doenças crônicas, que teria várias explicações (Vinci et al., 2005). Uma delas seria o fato de as mulheres terem percepção mais fina de seus sintomas do que os homens. Outra seria o fato de, em muitas sociedades, mulheres e homens estarem sujeitos a diferentes condições em casa e no trabalho. Mulheres, geralmente são responsabilizadas por atividades de casa em adição às atividades profissionais, bem como têm preocupações relacionadas à constituição da prole.

6. Conclusões

Uma proporção significativa de pacientes brasileiras apresentou deterioração de sintomas de sua neuropatia hereditária durante suas gravidezes, porém as características de tal deterioração foram diferentes das observadas em outras casuísticas. As pacientes brasileiras, cujas gestações foram avaliadas, retrospectivamente, apresentaram sintomas menos graves que pacientes de outras nacionalidades, mas com grande potencial de piora da qualidade de vida, tais como câibras. O tempo de vida com sintomas da neuropatia mostrou-se o fator prognóstico mais importante em relação à possibilidade de deterioração clínica em uma gravidez de mãe com CMT1A.

Dentre as pacientes avaliadas prospectivamente, uma não teve nenhuma alteração em sua neuropatia, duas apresentaram intercorrências não relacionadas diretamente aos nervos periféricos, e três, diretamente relacionadas. Em uma destas três pacientes a observação de dispersão temporal permite o diagnóstico de uma neuropatia inflamatória adquirida sobreposta, o que é reforçado pela melhora não só clínica, mas também neurofisiológica. Duas pacientes demonstraram redução das velocidades de condução nervosa, aumento das latências motoras distais e das latências mínimas das ondas F, com manutenção de simetria das velocidades de condução em diferentes segmentos de diferentes nervos. Entretanto, não é possível afirmar com certeza a causa de sua piora. Quatro pacientes retornaram às condições clínicas anteriores à gravidez, exceto a paciente que apresentou sinais de uma neuropatia adquirida sobreposta.

Foram confirmadas diferenças fenotípicas da CMT1A, relacionadas a gênero, já observadas em estudos prévios, tais como início mais precoce de neuropatia, maior comprometimento de força e função de MMSS e deterioração mais grave da qualidade de vida em mulheres. Porém tais desigualdades, neste estudo, não se associaram à ocorrência de gravidezes, independente de ter havido ou não, nas mesmas, deterioração neurológica. Além disso, as mulheres acompanhadas prospectivamente, retornaram à sua condição prévia à gestação, ou, quando não havia esta informação, demonstraram melhora significativa das intercorrências neurológicas ocorridas em períodos variáveis de tempo após o parto.

7. Referências Bibliográficas

Araki S, Terao A, Matsumoto I, Narazaki T, Kuroiwa Y. Muscle cramps in chronic thyrotoxic myopathy. Report of a case. *Arch Neurol*. 1968;19(3):315-20.

Attarian S, Vallat JM, Magy L, Funalot B, Gonnaud PM, Lacour A et al. An exploratory randomized double-blind and placebo-controlled phase 2 study of a combination of baclofen, naltrexone and sorbitol (PXT3003) in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:199.

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.

Bellina JH, Deming B. Charcot-Marie-Tooth disease and pregnancy: report of a case. *The Journal of the Louisiana State Medical Society: official organ of the Louisiana State Medical Society*. 1973;125:393-5.

Berciano J, Berciano MT, Combarros O. Original descriptions of peroneal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2003;28(2):251-2.

Bienfait HM, Verhamme C, van Schaik IN, Koelman JH, de Visser BW, de Haan RJ, Baas F, van Engelen BG, de Visser M. Comparison of CMT1A and CMT2: similarities and differences. *J Neurol*. 2006;253(12):1572-80.

Bird TD, Ott J, Giblett ER. Evidence for linkage of Charcot-Marie-Tooth neuropathy to the Duffy locus on chromosome 1. *Am J Hum Genet*. 1982;34(3):388-94

Birouk N; Gouider R; Le Guem E et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p11.2 duplication. Clinical and eletrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases. *Brain*. 1997;120:813-23.

Blair IP, Nash J, Gordon MJ, Nicholson GA. Prevalence and origin of de novo duplications in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: first report of a de novo duplication with a maternal origin. *Am J Hum Genet*. 1996;58(3):472-6.

Blyton F, Ryan MM, Ouvrier RA, Burns J. Muscle cramp in pediatric Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: prevalence and predictors. *Neurology*. 2011;77(24):2115-8.

Bouche P, Gherardi R, Cathala HP, Lhermitte F, Castaigne P: Peroneal muscular atrophy. Part 1. Clinical and electrophysiological study. *J Neurol Sci.* 1983;61(3):389-99.

Braathen GJ, Sand JC, Lobato A, Høyer H, Russell MB. Genetic epidemiology of Charcot- Marie-Tooth in the general population. *Eur J Neurol.* 2011;18(1):39-48.

Brian JE; Boyles GD; Quirk JG; Clark RB. Anesthetic management for cesarean section of a patient with Charcot-Marie-Tooth disease. *Anesthesiology.* 1987;66:410-23.

Calderón-González R, González-Cantu N, Rizzi-Hernandez H. Recurrent polyneuropathy with pregnancy and oral contraceptives. *N Engl J Med.* 1970;282(23):1307-8.

Caruso D, Scurati S, Roglio I, Nobbio L, Schenone A, Melcangi RC. Neuroactive Steroid Levels in a transgenic rat model of CMT1A Neuropathy. *J Mol Neurosci.* 2008;34(3):249-53.

Carvalho MA, Secchin JB, Lourenço CM, Leal RC, Bueno KC, Barreira AA et al. Coexistence of CMT1A and diabetes mellitus in a young woman with a severe and progressive neuropathy and respiratory insufficiency. *Muscle Nerve.* 2013;47(1):141-2.

Carvalho AA, Vital A, Ferrer X, Latour P, Lagueny A, Brechenmacher C et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: clinicopathological correlations in 24 patients. *J Peripher Nerv Syst.* 2005;10(1):85-92.

Choi BO, Koo SK, Park MH, Rhee H, Yang SJ, Choi KG et al. Exome sequencing is an efficient tool for genetic screening of Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum Mutat.* 2012;33(11):1610-5.

Colomban C, Micallef J, Lefebvre MN, Dubourg O, Gonnaud PM, Stojkovic T et al. Clinical spectrum and gender differences in a large cohort of Charcot-Marie-Tooth type 1A patients. *J Neurol Sci.* 2014;336(1-2):155-60.

Cottenie E, Menezes MP, Rossor AM, Morrow JM, Yousry TA, Dick DJ et al. Rapidly progressive asymmetrical weakness in Charcot-Marie-Tooth disease type 4J resembles chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neuromuscul*

Disord. 2013;23(5):399-403.

Daud D, Griffin H, Douroudis K, Kleinle S, Eglon G, Pyle A et al. Whole exome sequencing and the clinician: we need clinical skills and functional validation in variant filtering. *J Neurol*. 2015;262(7):1673-7.

de Carvalho Alcântara M, Nogueira-Barbosa MH, Fernandes RM, da Silva GA, Lourenço CM, Sander HH et al. Respiratory dysfunction in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *J Neurol*. 2015; 262(5):1164-71.

DiVincenzo C, Elzinga CD, Medeiros AC, Karbassi I, Jones JR, Evans MC et al. The allelic spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease in over 17,000 individuals with neuropathy. *Mol Genet Genomic Med*. 2014;2(6):522-9.

Dubourg O, Azzedine H, Verny C, Durosier G, Birouk N, Gouider R et al. Autosomal-recessive forms of demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med*. 2006;8(1-2):75-86.

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*. 1968a;18(6):603-18.

Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. II. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in various neuronal degenerations. *Arch Neurol*. 1968b;18(6):619-25.

Ekins S, Litterman NK, Arnold RJ, Burgess RW, Freundlich JS, Gray SJ et al. A brief review of recent Charcot-Marie-Tooth research and priorities. *F1000Res*. 2015;4:53.

Fabrizi GM, Simonati A, Morbin M, Cavallaro T, Taioli F, Benedetti MD et al. Clinical and pathological correlations in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1A with the 17p11.2p12 duplication: a cross-sectional morphometric and immunohistochemical study in twenty cases. *Muscle Nerve*. 1998;21(7):869-77.

Foley C, Schofield I, Eglon G, Bailey G, Chinnery PF, Horvath R. Charcot-Marie-Tooth disease in Northern England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(5):572-3.

Gabreëls-Festen AA, Bolhuis PA, Hoogendijk JE, Valentijn LJ, Eshuis EJ, Gabreëls FJ. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: morphological phenotype of the 17p duplication versus PMP22 point mutations. *Acta Neuropathol.* 1995;90(6):645-9.

Gabriel JM, Erne B, Pareyson D, Sghirlanzoni A, Taroni F, Steck AJ. Gene dosage effects in hereditary peripheral neuropathy. Expression of peripheral myelin protein 22 in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies nerve biopsies. *Neurology.* 1997;49(6):1635-40.

Garcia CA, Malamut RE, England JD, Parry GS, Liu P, Lupski JR. Clinical variability in two pairs of identical twins with the Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication. *Neurology.* 1995;45(11):2090-3.

Gastaut JL; Benaim J; Livet MO; Philip N. Charcot-Marie-Tooth disease: exacerbation in pregnancy. *Revue neurologique (Paris).* 2000;156:890-1.

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.

Gerding WM, Koetting J, Epplen JT, Neusch C. Hereditary motor and sensory neuropathy caused by a novel mutation in LITAF. *Neuromuscul Disord.* 2009;19(10):701-3.

Gouvea SP, S Borghetti VH, Bueno KC, Genari AB, Lourenço CM, Sobreira C et al. Compound Charcot-Marie-Tooth disease may determine unusual and milder phenotypes. *Neurogenetics.* 2010;11(1):135-8.

Graf WD, Chance PF, Lensch MW, Eng LJ, Lipe HP, Bird TD. Severe vincristine neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cancer.* 1996;77(7):1356-62.

Gutmann L, Shy M. Update on Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr Opin Neurol.* 2015;28(5):462-7.

Hodapp JA, Carter GT, Lipe HP, Michelson SJ, Kraft GH, Bird TD. Double trouble in hereditary neuropathy: concomitant mutations in the PMP-22 gene and another gene produce novel phenotypes. *Arch Neurol.* 2006 Jan;63(1):112-7. Erratum in: *Arch Neurol.* 2006;63(4):501.

Hoff JM, Gilhus NE, Daltveit AK. Pregnancies and deliveries in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology*. 2005;64(3):459-62. Review.

Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain*. 1980;103(2):259-80.

Hartline DK, Colman DR: Rapid conduction and the evolution of giant axons and myelinated fibers. *Curr Biol*. 2007;17(1):R29-35.

Heimler A, Friedman E, Rosenthal AD. Naevoid basal cell carcinoma syndrome and Charcot-Marie-Tooth disease: two autosomal dominant disorders segregating in a family. *J Med Genet*. 1978;15(4):288-91.

Hoyle JC, Isfort MC, Roggenbuck J, Arnold WD. The genetics of Charcot-Marie-Tooth disease: current trends and future implications for diagnosis and management. *Appl Clin Genet*. 2015;8:235-43.

Jagersma E, Jeukens-Visser M, van Paassen BW, Meester-Delver A, Nollet F. Severe fatigue and reduced quality of life in children with hereditary motor and sensory neuropathy 1A. *J Child Neurol*. 2013;28(4):429-34.

Jerath NU, Shy ME. Hereditary motor and sensory neuropathies: Understanding molecular pathogenesis could lead to future treatment strategies. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(4):667-78.

Jones MW, Berry K. Chronic relapsing polyneuritis associated with pregnancy. *Ann Neurol*. 1981;9(4):413.

Kaku DA, Parry GJ, Malamut R, Lupski JR, Garcia CA. Uniform slowing of conduction velocities in Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy type 1. *Neurology*. 1993;43(12):2664-7.

Kalkman JS, Schillings ML, van der Werf SP, Padberg GW, Zwarts MJ, van Engelen BG et al. Experienced fatigue in facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy, and HMSN-I. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(10):1406-9.

Karadima G, Floroskufi P, Koutsis G, Vassilopoulos D, Panas M. Mutational

analysis of PMP22, GJB1 and MPZ in Greek Charcot-Marie-Tooth type 1 neuropathy patients. *Clin Genet*. 2011;80(5):497-9.

Kazamel M, Boes CJ. Charcot Marie Tooth disease (CMT): historical perspectives and evolution. *J Neurol*. 2015;262(4):801-5.

Krajewski KM, Lewis RA, Fuerst DR, et al. Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain*. 2000;123:1516-27.

Lewis RA, McDermott MP, Herrmann DN, Hoke A, Clawson LL, Siskind C et al. High-dosage ascorbic acid treatment in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: results of a randomized, double-masked, controlled trial. *JAMA Neurol*. 2013;70(8):981-7.

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

Lupski JR, Reid JG, Gonzaga-Jauregui C, Rio Deiros D, Chen DC, Nazareth L et al. Whole-genome sequencing in a patient with Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *N Engl J Med*. 2010;362(13):1181-91.

Meggouh F, de Visser M, Arts WF, De Coe RI, van Schaik IN, Baas F. Early onset neuropathy in a compound form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann Neurol*. 2005;57(4):589-91.

Manfioletti G, Ruaro ME, Del Sal G, Philipson L, Schneider C. A growth arrest-specific (gas) gene codes for a membrane protein. *Mol Cell Biol*. 1990;10(6):2924-30.

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

Marques W Jr, Freitas MR, Nascimento OJ, 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, Gouvêa 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.

McCombe PA, McManis PG, Frith JA, Pollard JD, McLeod JG. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with pregnancy. *Ann Neurol*. 1987;21(1):102-4.

McCorquodale D, Pucillo EM, Johnson NE. Management of Charcot-Marie-Tooth disease: improving long-term care with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc*. 2016;9:7-19.

Micallef J, Attarian S, Dubourg O, Gonnaud PM, Hogrel JY, Stojkovic T et al. Effect of ascorbic acid in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(12):1103-10.

Michell AW, Laura M, Blake J, Lunn MP, Cox A, Gibbons VS et al. GJB1 gene mutations in suspected inflammatory demyelinating neuropathies not responding to treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(6):699-700.

Murphy SM, Laura M, Blake J, Polke J, Bremner F, Reilly MM. Conduction block and tonic pupils in Charcot-Marie-Tooth disease caused by a myelin protein zero p.11 e 112Thr mutation. *Neuromuscular disorders*. 2011;21(3):223-6.

Murphy SM, Laura M, Fawcett K, Pandraud A, Liu YT, Davidson GL et al. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(7):706-10.

Nicholson G, Myers S. Intermediate forms of Charcot-Marie-Tooth neuropathy: a review. *Neuromolecular Med*. 2006;8(1-2):123-30. Review.

Nelis E, Van Broeckhoven C, De Jonghe P, Löfgren 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.

Neme B. *Ostetricia Básica*. 2000. 2ª Edição. Savier. São Paulo.

Nicholson G, Myers S. Intermediate forms of Charcot-Marie-Tooth neuropathy: a review. *Neuromolecular Med.* 2006;8(1-2):123-30. Review.

Novak DJ; Johnson KP. Relapsing idiopathic polyneuritis during pregnancy: immunological aspects and literature review. *Archives of Neurology.* 1973;28:219-23.

Ouvrier R. What can we learn from the history of Charcot-Marie-Tooth disease? *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(5):405-6.

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)1 patients: Italian multicentre study. *Neurol Sci.* 2006;27:417-23.

Padua L, Aprile I, Cavallaro T, Commodari I, Pareyson D, Quattrone A et al. Relationship between clinical examination, quality of life, disability and depression in CMT patients: Italian multicenter study. *Neurol Sci.* 2008;29(3):157-62.

Pareyson D, Reilly MM, Schenone A, Fabrizi GM, Cavallaro T, Santoro L et al. Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL and CMT-TRAUK): a double-blind randomised trial. *Lancet Neurol.* 2011;10(4):320-8.

Pareyson D, Scaioli V, Laurà M. Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med.* 2006;8(1-2):3-22.

Pasnoor M, Nascimento OJ, Trivedi J, Wolfe GI, Nations S, Herbelin L et al. North America and South America (NA-SA) neuropathy project. *Int J Neurosci.* 2013;123(8):563-7.

Patel PI, Roa BB, Welcher AA, Schoener-Scott R, Trask BJ, Pentao L et al. The gene for the peripheral myelin protein PMP-22 is a candidate for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Nat Genet.* 1992;1(3):159-65.

Patzkó A, Shy ME. Update on Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011;11(1):78-88.

Pitceathly RD1, Murphy SM, Cottenie E, Chalasani A, Sweeney MG, Woodward C et al. Genetic dysfunction of MT-ATP6 causes axonal Charcot-Marie-Tooth

disease. *Neurology*. 2012;79(11):1145-54.

Planté-Bordeneuve V, Guiochon-Mantel A, Lacroix C, Lapresle J, Said G. The Roussy-Lévy family: from the original description to the gene. *Ann Neurol*. 1999;46(5):770-3.

Planté-Bordeneuve V, Parman Y, Guiochon-Mantel A, Alj Y, Deymeer F, Serdaroglu P et al. The range of chronic demyelinating neuropathy of infancy: a clinico-pathological and genetic study of 15 unrelated cases. *J Neurol*. 2001;248(9):795-803.

Pollok M, Nukada H, Kritchevsky M. Exacerbation of Charcot-Marie-Tooth disease and pregnancy: report of a case. *Neurology*. 1982;32:1311-4.

Raeymaekers P, Timmerman V, Nelis E, De Jonghe P, Hoogendijk JE, Baas F et al. Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a (CMT 1a). The HMSN Collaborative Research Group. *Neuromuscul Disord*. 1991;1(2):93-7.

Rajabally YA, Adams D, Latour P, Attarian S. Hereditary and inflammatory neuropathies: a review of reported associations, mimics and misdiagnoses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Mar 23. [Epub ahead of print].

Rance G, Ryan MM, Bayliss K, Gill K, O'Sullivan C, Whitechurch M. Auditory function in children with Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain*. 2012;135(Pt 5):1412-22.

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.

Roa BB, Garcia CA, Suter U, Kulpa DA, Wise CA, Mueller J et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Association with a spontaneous point mutation in the PMP22 gene. *N Engl J Med*. 1993;329(2):96-101.

Robaglia-Schlupp A, Pizant J, Norreel JC, Passage E, Sabéran-Djoneidi D, Ansaldi JL et al. PMP22 overexpression causes dysmyelination in mice. *Brain*. 2002;125(Pt 10):2213-21.

Rossi A, Paradiso C, Cioni R, Rizzuto N, Guazzi G. Charcot-Marie-Tooth disease: study of a large kinship with an intermediate form. *J Neurol*. 1985;232:91-8.

Rossor AM, Polke JM, Houlden H, Reilly MM. Clinical implications of genetic advances in Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(10):562-71.

Rossor AM, Evans MR, Reilly MM. A practical approach to the genetic neuropathies. *Pract Neurol*. 2015;15(3):187-98.

Rudinik-Schöneborn S, Röhrig D, Nicholson G, Zerres K. Pregnancy and deliveries in Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *Neurology*. 1993;43(10):2011-6.

Saporta MA, Katona I, Lewis RA, Masse S, Shy ME, Li J. Shortened internodal length of dermal myelinated nerve fibres in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain*. 2009;132(Pt 12):3263-73.

Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, Feely SM, Siskind CE, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol*. 2011;69(1):22-33.

Sax TW, Rosenbaum RB. Neuromuscular disorders in pregnancy. *Muscle Nerve*. 2006 Nov;34(5):559-71. Review.

Scherer SS, Wrabetz L. Molecular mechanisms of inherited demyelinating neuropathies. *Glia*. 2008;56(14):1578-89.

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

Sheth S, Francies K, Siskind CE, Feely SM, Lewis RA, Shy ME. Diabetes mellitus exacerbates motor and sensory impairment in CMT1A. *J Peripher Nerv Syst*. 2008;13(4):299-304.

Shy M, 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 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005, 1623-58.

Silander K, Meretoja P, Nelis E, Timmerman V, Van Broeckhoven C, Aula P et al. A de novo duplication in 17p11.2 and a novel mutation in the *Po* gene in two Déjérine-Sottas syndrome patients. *Hum Mutat*. 1996;8(4):304-10.

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

Smith AG. Charcot-Marie-tooth disease. *Arch Neurol*. 2001;58(6):1014-6.

Smith TW, Bhawan J, Keller RB, DeGirolami U. Charcot-Marie-Tooth disease associated with hypertrophic neuropathy: a neuropathologic study of two cases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1980;39(4):420-40.

Snipes GJ, Suter U, Welcher AA, Shooter EM. Characterization of a novel peripheral nervous system myelin protein (PMP-22/SR13). *J Cell Biol*. 1992;117(1):225-38.

Sturtz FG, Chazot G, Vandenberghe AJ. Charcot-Marie-Tooth disease from first description to genetic localization of mutations. *J Hist Neurosci*. 1992;1(1):47-58.

Swan E, Fuerst DR, Shy ME. *Neurology*. 2007;68:873.

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

Thobert G. Regional changes in structure and function of adrenergic nerves in guinea-pig uterus during pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. Supplement*. 1978;79:1-32.

Thomas PK, Calne DB. Motor nerve conduction velocity in peroneal muscular atrophy: evidence for genetic heterogeneity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974;37(1):68-75.

Thomas PK, Marques W Jr, Davis MB, Sweeney MG, King RH, Bradley JL et al. The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication. *Brain*. 1997;120(Pt 3):465-78.

Timmerman V, Raeymaekers P, De Jonghe P, De Winter G, Swerts L, Jacobs K et al. Assignment of the Charcot-Marie-Tooth neuropathy type I (CMT Ia) gene to 17p11.2-p12. *Am J Hum Genet*. 1990;47:680-5.

Timmerman V, Strickland AV, Züchner S. Genetics of Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease within the frame of the human genome project success. *Genes (Basel)*. 2014;5(1):13-32.

Ursino G, Alberti MA, 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 1A. *Neuromuscul Disord*. 2013;23(11):902-6.

Valentijn LJ, Baas F, Zorn I, Hensels GW, de Visser M, Bolhuis PA. Alternatively sized duplication in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Hum Mol Genet*. 1993;2(12):2143-6.

Vance JM, Nicholson GA, Yamaoka LH, Stajich J, Stewart CS, Speer MC et al. Linkage of Charcot-Marie-Tooth neuropathy type Ia to chromosome 17. *Exp Neurol*. 1989;104(2):186-9.

Vance JM, Barker D, Yamaoka LH, Stajich JM, Loprest L, Hung WY et al. Localization of Charcot-Marie-Tooth disease type 1a (CMT1A) to chromosome 17p11.2. *Genomics*. 1991;9(4):623-8.

Verhagen WI, Huygen PL, Gabreëls-Festen AA, Engelhart M, van Mierlo PJ, van Engelen BG. Sensorineural hearing impairment in patients with Pmp22 duplication, deletion, and frameshift mutations. *Otol Neurotol*. 2005;26(3):405-14.

Verhamme C, de Haan RJ, Vermeulen M, Baas F, de Visser M, van Schaik IN. Oral high dose ascorbic acid treatment for one year in young CMT1A patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II trial. *BMC Med*. 2009;7:70.

Verhamme C, King RH, ten Asbroek AL, Muddle JR, Nourallah M, Wolterman R et al. Myelin and axon pathology in a long-term study of PMP22-overexpressing mice. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011;70(5):386-98.

Verhoeven K, Villanova M, Rossi A, Malandrini A, De Jonghe P, Timmerman V: Localization of the gene for the intermediate form of Charcot-Marie-Tooth to chromosome 10q24.1-q25.1. *Am J Hum Genet.* 2001;69(4):889-94.

Videler AJ, Beelen A, van Schaik IN, de Visser M, Nollet F. Manual dexterity in hereditary motor and sensory neuropathy type 1a: severity of limitations and feasibility and reliability of two assessment instruments. *J Rehabil Med.* 2008;40(2):132-6.

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.

Webster HD. The geometry of peripheral myelin sheaths during their formation and growth in rat sciatic nerves. *J Cell Biol.* 1971;48(2):348-67.

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

Yiu EM, Burns J, Ryan MM, Ouvrier RA. Neurophysiologic abnormalities in children with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *J Peripher Nerv Syst.* 2008;13(3):236-41.

Yoshikawa H, Nishimura T, Nakatsuji Y, Fujimura H, Himoro M, Hayasaka K et al. Elevated expression of messenger RNA for peripheral myelin protein 22 in biopsied peripheral nerves of patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Ann Neurol.* 1994;35(4):445-50.

Rudnik-Schöneborn S, Röhrig D, Nicholson G, Zerres K. Pregnancy and delivery in Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *Neurology.* 1993;43(10):2011-6.

Zhang F, Seeman P, Liu P, Weternan MA, Gonzaga-Jauregui C, Towne CF et al. Mechanisms for nonrecurrent genomic rearrangements associated with CMT1A or HNPP: rare CNVs as a cause for missing heritability. *Am J Hum Genet.* 2010;86(6):892-903.

Züchner, S. Peripheral neuropathies: Whole genome sequencing identifies causal variants in CMT. *Nat. Rev. Neurol.* 2010;6(8):424-5.

8. Apêndices

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“Influência da gravidez sobre a neuropatia de pacientes com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A”

- 1- Tenho conhecimento de que sou afetada pela neuropatia sensitivo-motora hereditária tipo 1ª ou doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A. Esta doença se caracteriza por alteração da força muscular e da sensibilidade, que são lentamente progressivos, além de algumas alterações ósteo-articulares, tais como pés-cavos.
- 2- Trata-se de uma doença genética, que pode passar do pai ou mãe afetado para os filhos, sendo a chance disto acontecer de 50%, ou seja, cada filho (a) de um pai (ou mãe) afetado tem 1 chance em 2 de também desenvolver a doença.
- 3- Fui informada que algumas mulheres com a doença de Charcot - Marie-Tooth relataram ter tido mudanças em sua doença. Estas informações, no entanto, não foram devidamente investigadas.
- 4- Por isso, fui convidada a responder a dois questionários, durante as minhas consultas de rotina no ambulatório de Neurogenética, sobre mudanças que eu tenha percebido em meu quadro clínico durante a gestação.
- 5- Também responderei a perguntas sobre as consequências da neuropatia sobre minha qualidade de vida.
- 6- Autorizo, também, que os dados contidos em meu prontuário do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, referentes à minha neuropatia, sejam utilizados na pesquisa.
- 7- Fui devidamente informada de que não serei submetida a qualquer procedimento extra por causa desta pesquisa.
- 8- Também fui devidamente informada de que em nenhum momento serei identificada ou minha identidade será revelada.
- 9- Minha participação nesta pesquisa é voluntária e não tem qualquer implicação com meu seguimento no Ambulatório de Neurogenética do HCFMRP –USP. A qualquer momento posso pedir esclarecimentos sobre a pesquisa aos pesquisadores envolvidos e, se assim desejar, me retirar da mesma.

A partir do exposto, eu, _____ (nome por extenso do paciente) concordo em participar da pesquisa “Influência da gravidez sobre a neuropatia de pacientes com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A”

Assinatura da paciente

Assinatura do pesquisador

Data : ____/____/____

Pesquisadores responsáveis:

- Dra. Rita de Cássia Carvalho Leal (médica neurologista e pós-graduanda do Departamento de Neurociências)
- Dr. Wilson Marques Júnior (Docente do Departamento de Neurociências e responsável pelo Ambulatório de Neurogenética do HC - FMRP-USP)

Telefones para contato: (16) 3602-2391 ou (16)3602-2616

APÊNDICE B

QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DAS REPERCUSSÕES DA GRAVIDEZ SOBRE A NEUROPATIA DE PACIENTES COM CMT1A

1- Data: _____

2- Idade da paciente: _____

3- Início subjetivo da doença (idade em que a fraqueza ou sintomas sensitivos se tornaram aparentes): _____

4- Quantas gestações ocorreram (inclusive abortos e gestações c/ natimortos) e a idade em que ocorreu cada gestação? quantos quilos você ganhou em cada gestação? houve intercorrências clínicas ou obstétricas durante a(s) gravidez(es)?

5- Durante a(s) gravidez (es) houve alteração dos sintomas da neuropatia?

(____) Não (____) Sim

Se mais de uma gestação, especificar o que ocorreu em cada uma delas:

6- Se sim, Houve.(____) Melhora (____) Piora

A- Força muscular: inalterada? melhora? piora?

Se houve alteração, ocorreu em qual função e em que cronologia?

B- sensibilidade: Inalterado? Melhora? Piora?

Houve aparecimento de sintomas positivos () piora dos sintomas negativos? em que segmentos corporais? em que cronologia?

C- Equilíbrio: Inalterado? (____) / Melhora? (____) Piora? (____)

D- Marcha: Inalterado? (____) / Melhora? (____) / Piora? (____)
Cronologia?

E- Quedas? Inalterado? Melhora? Piora?

F- Câibras? Inalterado? Melhora? Piora?

G- Respiração? Inalterado? Melhora? Piora?

H- Como evoluíram as alterações após o parto?

APÊNDICE C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“Influência da gravidez sobre a neuropatia de pacientes com a doença de charcot-marie-Tooth tipo 1A”

- 1- Tenho conhecimento de que sou afetado pela neuropatia sensitivo-motora hereditária tipo 1 A ou doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A. Esta doença se caracteriza por alteração da força muscular e da sensibilidade, que são lentamente progressivos, além de algumas alterações ósteo-articulares, tais como pés-cavos.
- 2- Trata-se de uma doença genética, que pode passar do pai ou mãe afetado para os filhos, sendo a chance disto acontecer de 50%, ou seja, cada filho (a) de um pai (ou mãe) afetado tem 1 chance em 2 de também desenvolver a doença.
- 3- Fui informado que algumas mulheres com a doença de Charcot – Marie-Tooth relataram ter tido mudanças em sua doença. Estas informações, no entanto, não foram devidamente investigadas.
- 4- Autorizo que os dados contidos em meu prontuário do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, referentes à minha neuropatia, obtidos nesta consulta e em consultas anteriores, sejam utilizados na pesquisa.
- 5- Fui devidamente informado de que não serei submetida a qualquer procedimento extra por causa desta pesquisa.
- 6- Também fui devidamente informado de que em nenhum momento serei identificado ou minha identidade será revelada.
- 7- Minha participação nesta pesquisa é voluntária e não tem qualquer implicação com meu seguimento no Ambulatório de Neurogenética do HCFMRP –USP. Foi-me assegurado que, mesmo não participando da pesquisa, não terei nenhum prejuízo da qualidade da assistência a mim prestada.
- 8- A qualquer momento posso pedir esclarecimentos sobre a pesquisa aos pesquisadores envolvidos e, se assim desejar, me retirar da mesma.

A partir do exposto, eu, _____ (nome por extenso do paciente) concordo em participar da pesquisa “Influência da gravidez sobre a neuropatia de pacientes com a doença de charcot-marie-Tooth tipo 1A”

Assinatura da paciente

Assinatura do pesquisador

Data : ____/____/____

Pesquisadores responsáveis:

- Dra. Rita de Cássia Carvalho Leal (médica neurologista e pós-graduanda do Departamento de Neurociências)
- Dr. Wilson Marques Júnior (Docente do Departamento de Neurociências e responsável pelo Ambulatório de Neurogenética do HC - FMRP-USP)

Telefones para contato: (16) 3602-2391 ou (16)3602-2616

APÊNDICE D

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

Nome: _____

Registro: _____

Telefone: _____

Data de Nascimento: _____

Idade na consulta: _____

Sexo: _____

Cor: Branco () Negro () Pardo ()

Naturalidade: _____

Procedência: _____

Idade de início de deambulação?		
Dificuldade para deambular?		
Dificuldade para se equilibrar?		
Usa órtese e/ou apoio e/ou cadeira de rodas?	SIM	NÃO
Dificuldade de usar zíperes?		
Dificuldade de abrir garrafas?	SIM	NÃO
Dificuldade de usar talheres?		
Sintomas sensitivos positivos?		
Sintomas sensitivos negativos?		
Dor articular?		
Outras patologias conhecidas?		
Cirurgias?		
Etilismo?		
Tabagismo?		
Uso de medicação? Quais?		

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	1/3d#	1/3m#	abdomen	Tronco
Dor										
Tacto										
CP										
Vibr										

Esquerda - Art= artelho; torn= tornozelo; Joel= joelho; *= perna; #= coxa.

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

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

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

Esquerda - Fd= falange distal; Fm= falange média; Fp= falange proximal; *=antebraço; cot= cotovelo; #= braço; Vert= vértex.

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

Direita - Fd= falange distal; Fm= falange média; Fp= falange proximal; *=antebraço; cot= cotovelo; #= braço; Vert= vértex.

Motricidade:

Força muscular:

D	Movimento	E	D	Movimento	E
	Flexão 1 artelho			APB	
	Extensão 1artelho			ID	
	Flexão demais artelhos			Extensão dos dedos	
	Extensão demais artelhos			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 braço pron/sup	
	Flexão da perna			Extensão do braço	
	Extensão do quadril			Rotação lateral	
	Flexão do quadril			Rotação medial	
	Rotação interna			Abdução até 15°	
	Rotação externa			Abdução acima de 15°	
	Abdução perna			Flexão da cabeça	
	Adução da perna			Extensão da cabeça	
	Reto abdominal			Rotação p/ E	
	Obliquos			Rotação p/ D	
	Intercostais				
	Diafragma				

4) Reflexos

Profundos

D	Reflexo	E
	Tornozelo	
	Patelar	
	Estiloradial	
	Bicipital	
	Tricipital	

Superficiais

D	Reflexo	E
	Hoffman	
	Cutâneo-plantar	

5) Nervos cranianos

Anotar se alteração

6) Tremor? Outro movimento involuntário?

7) Pés cavos? Dedos em martelo? Atrofias musculares? Escoliose ou outras alterações em coluna?

APÊNDICE E

Alterações apresentadas por cada paciente em cada gravidez

n	F	IA	G	Idade na	Ganho de	Alterações neurológicas	Evolução	Década de vida de início dos
				Gestação	peso	observadas	após o parto	sintomas da CMT
1	1	58	1	15		Cãibras noturnas a partir do terceiro trimestre.	Melhora completa após o parto.	Primeira
			2	18		Cãibras noturnas a partir do primeiro trimestre.	Melhora completa após o parto.	
2	1	49	1	20		Cãibras.	Não soube informar.	Primeira
3	2	53	1	23		Cãibras a partir do primeiro trimestre.	Não soube informar.	Sexta
			2	26		Cãibras a partir do primeiro trimestre.	Não soube informar.	
			3	27		Cãibras a partir do primeiro trimestre; parestesias em quirodáctilos.	Não soube informar.	
4	3	35	1	25		Parestesias em MMII aos esforços.	Não soube informar.	Primeira
5	4	53	1	21	11	Cãibras noturnas a partir do segundo trimestre; "formigamento" abaixo dos joelho e em mãos.	Melhora completa de todos os sintomas na primeira semana de puerpério.	Primeira
			2	28	18	Cãibras noturnas a partir do segundo trimestre; "formigamento" abaixo dos joelhos e em mãos.	Melhora completa de todos os sintomas meses após o parto.	
6	5	71	1	17		Não houve.		Sexta
			2	19		Não houve.		
			3	21		Cãibras noturnas a partir do primeiro trimestre.	Não soube informar.	
			4	23		Não houve.		
			5	24		Não houve.		

continua

continuação

7	2	51	1	19	20	Cãibras diurnas a partir do terceiro trimestre.	Melhora espontanea logo após o parto.	Primeira
			2	21	10	Idem.	Idem.	
			3	31	10	Idem.	Idem.	
			4	33	10	Idem.	Idem.	
			5	37	10	Idem.	Idem.	
8	6	17	1	15	11	Cãibras a partir do primeiro trimestre; quedas a partir de 27 semanas.	Melhora completa após o parto. Melhora completa após o parto.	Primeira
			2	16	9	Cãibras a partir do primeiro trimestre; dificuldade para deambular e e quedas a partir do primeiro trimestre.	Melhora completa após o parto. Melhora completa. após o parto.	
9	10	25	1	18	5	"Formigamento intenso" em MMII e em MMSS.	Melhora parcial após gravidez.	Primeira
			2	20	5	"Formigamento" em MMII e em MMSS.	Melhora parcial após gravidez.	
10	11	27	1	21	9	Cãibras noturnas.	Melhora completa após gravidez.	Primeira
			2	23	7	Cãibras noturnas.	Melhora completa após gravidez.	
11	12	33	1	15	15	Cãibras a partir do terceiro trimestre.	Melhora completa após gravidez.	Assintomática
			2	20	15	Cãibras a partir do terceiro trimestre.	Melhora completa após gravidez.	
12	13	31	1	28	20	Cãibras noturnas a partir do primeiro trimestre; "formigamentos" em mãos a partir do sexto mês; "formigamento" em pés a partir do oitavo mês.	Melhora logo após o parto. Melhora logo após o parto.	Terceira
			2	31	13	Cãibras noturnas a partir do primeiro trimestre; sintomas sensitivos em 4 membros, a partir do sexto mês e ataxia sensitiva.	Melhora completa após o parto. Piora até 2 meses pós-parto; sete meses após o parto deambulava sozinha.	

continuação

13	14	36	1	32	10	Cãibras noturnas a partir de 20 semanas de gestação; diminuição de força proximal e distal em MMSS a partir de 20 semanas.	Início de melhora de todos os sintomas 24 semanas pós-parto, com fraqueza residual em mãos.	Primeira
14	14	48	1	22	9	Episódios de "doemências" em membro inferior direito.	Melhora completa após parto.	Primeira
			2	25	7	Não houve.		
15	9	41	1	17	10	Cãibras noturnas a partir do primeiro trimestre.	Melhora completa após o parto.	Primeira
			2	26		Cãibras noturnas a partir do primeiro trimestre; "desequilíbrio" e quedas a partir de 4 meses.	Melhora completa de cãibras após o parto, porém não do equilíbrio.	
			3	28	10	Cãibras noturnas a partir do primeiro trimestre.	Melhora completa após o parto.	
16	3	43	1	20		Não houve.		Primeira
			2	24		Não houve.		
			3	38		Cãibras a partir do terceiro trimestre.	Melhora espontânea logo após o parto.	
17	3	48	1	23		Cãibras.	Não soube informar.	Primeira
			2	26	12	Cãibras e quedas.	Não soube informar.	
			3	34	34	Cãibras.	Não soube informar.	
18	15	54	1	15		Não houve.		Primeira
			2	19		Não houve.		
			3	22		Não houve.		
			4	23		Cãibras noturnas a partir do terceiro trimestre.	Melhora completa no pós-parto imediato.	
			5	24		Cãibras noturnas a partir do terceiro trimestre.	Melhora completa no pós-parto imediato.	
			6	27		Cãibras noturnas a partir do terceiro trimestre.	Melhora completa no pós-parto imediato.	
19	6	62	1	17		Cãibras noturnas a partir do terceiro trimestre.	Melhora completa após o parto.	Segunda
			2	19		Cãibras noturnas a partir do terceiro trimestre.	Melhora completa após o parto.	
			3	23		Cãibras noturnas a partir do terceiro trimestre.	Melhora completa após o parto.	
			4	28		Cãibras noturnas a partir do terceiro trimestre.	Melhora completa após o parto.	

continua

continuação

20	7	43	1	20	9	Não houve.		Quarta
			2	30	5	Cãibras noturnas a partir do terceiro trimestre.	Melhora completa após o parto.	
			3	41	8	Cãibras noturnas a partir de 21 semanas; dor em coluna lombar; dificuldade de cortar alimentos e de realizar atividades em que precisava erguer os braços na vigésima nona semana.	Melhora parcial no terceiro trimestre; melhora completa uma semana após, com paracetamol e orientações posturais; retorno à condição anterior à gravidez um ano após a gestação	
21	8	49	1	24	10	Cãibras noturnas; quirodáctilos, principalmente terceiro, latejavam à noite, após o segundo trimestre.	Melhora completa após o parto; Melhora completa após o parto.	Quinta
			2	29	9	Cãibras noturnas; mesmos sintomas sensitivos da primeira gestação.	Melhora completa após o parto. Melhora completa após o parto.	
22	9	26	1	25	34	Cãibras diurnas e noturnas a partir de 16 semanas; dificuldade em movimentos de pinça e adução do polegar a partir de 22 semanas; formigamento em território de V1 à direita a partir de 35 ^a semana de gestação.	Melhora parcial após cesárea; início de melhora um mês após parto e total 4 meses após; melhora completa imediatamente após o parto.	Primeira
23	7	31	1	18	10	Cãibras noturnas a partir do primeiro trimestre.	Melhora completa imediatamente após o parto.	Primeira
			2	21	10	Cãibras noturnas a partir do primeiro trimestre.	Melhora completa imediatamente após o parto.	
			3	28	10	Cãibras noturnas a partir do primeiro trimestre.	Melhora completa imediatamente após o parto.	
25	16	44	1	17	15	Cãibras noturnas a partir do segundo trimestre.	Melhora completa no pós-parto imediato.	Primeira
			2	23	15	Cãibras noturnas a	Melhora completa	

continua

conclusão

						partir do segundo trimestre.	no pós-parto imediato.	
26	17	35	1	20	18	Cãibras noturnas a partir do segundo trimestre.	Início de melhora no terceiro trimestre, e melhora total pós-parto.	Quarta
			2	23	18	Não houve.		
27	6	37	1	20	20	Cãibras noturnas a partir do terceiro trimestre.	Melhora completa após o parto.	Segunda
			2	24	20	Cãibras noturnas a partir do terceiro trimestre e quedas.	Idem.	
			3	28	17	Cãibras noturnas a partir do terceiro trimestre e quedas.	Idem.	
			4	31	13	Cãibras noturnas a partir do terceiro trimestre.	Idem.	
39	6	36	1	20		Não houve alterações.		Primeira
			2	30		Quedas a partir do quinto mês.	Melhora completa após o parto.	
45	18	39	1	23	12	Cãibras noturnas a partir do sexto mês.	Melhora parcial após gravidez.	Primeira
			2	26	30	Cãibras noturnas a partir do sexto mês.	Melhora parcial após gravidez.	
46	19	42	1	30	11	Cãibras noturnas e diurnas a partir do sexto mês; tremores pioraram no sexto mês.	Sem melhora após gravidez	Primeira
			2	34	10	Cãibras noturnas e diurnas a partir do sexto mês.	Sem melhora após gravidez.	

APÊNDICE F

Tabela 1 - Número e percentual de pacientes com dificuldades em realizar atividades relacionadas aos MMII nos grupos H e M

Atividades	Grupos				
	H (N)	H (%)	M (N)	M (%)	p
Dificuldade em deambular	10	47,6%	23	50%	0,86
Dificuldade em equilibrar-se	10	47,6%	21	46,7%	0,80
Necessidade de órtese	4	19%	5	10,86%	0,45
Necessidade de suporte	2	9,5%	1	2,2%	0,23

Tabela 2 - Número e percentual de pacientes com limitações em realizar atividades relacionadas aos MMII nos grupos H, MSF e MCF

Atividades	Grupos						
	H (N)	H (%)	MSF (N)	MSF (%)	MCF (N)	MCF (%)	p
Dificuldade em deambular	10	47,6%	6	37,5%	17	56,7%	0,47
Dificuldade em equilibrar-se	10	47,6%	5	31,25%	16	53,3%	0,50
Necessidade de órtese	4	19%	2	13,3%	3	10%	0,74
Necessidade de suporte	2	9,5%	1	6,3%	0	0	0,32

Tabela 3 - Número e percentual de pacientes com limitações em realizar atividades relacionadas aos MMII nos grupos Hid, MSFid e MCFid

Atividades	Grupos						
	Hid(N)	Hid (%)	MSFid (N)	MSFid (%)	MCFid (N)	MCFid (%)	p
Dificuldade em deambular	7	46,7%	6	37,5%	13	65%	0,24
Dificuldade em equilibrar-se	7	46,7%	5	33,3%	9	45%	0,71
Necessidade de órtese	2	13,3%	2	13,3%	2	10%	1
Necessidade de suporte	1	6,6%	1	6,25%	0	0	0,51

Tabela 4 - Número e percentual de pacientes com dificuldades em realizar atividades relacionadas aos MMII nos grupos MSP e MCP

Atividades	Grupos				p
	MSP (N)	MSP (%)	MCP (N)	MCP (%)	
Dificuldade em deambular	6	50%	11	61,11%	0,55
Dificuldade em equilibrar-se	5	41,67%	11	61,11%	0,29
Necessidade de órtese	1	8,3%	2	11,1%	1
Necessidade de suporte	0	0	0	0	1

Tabela 5 - Número e percentual de pacientes com sintomas sensitivos positivos, sensitivos negativos e dor articular nos grupos H e M

Sintomas	Grupos				p
	H (N)	H (%)	M (N)	M (%)	
Sintomas sensitivos positivos	8	38,1%	15	32,6%	0,66
Sintomas sensitivos negativos	7	33,3%	15	32,6%	0,95
Dores articulares	6	28,6%	21	45,7%	0,19

H= Homem; M= Mulher.

Tabela 6 - Número e percentual de pacientes com sintomas sensitivos positivos, sensitivos negativos e dor articular nos grupos H, MCF e MSF

Sintomas	Grupos						p
	H (N)	H (%)	MSF (N)	MSF (%)	MCF (N)	MCF (%)	
Sintomas sensitivos positivos	8	38,1%	5	31,3%	10	33,3%	0,90
Sintomas sensitivos negativos	7	33,3%	6	37,5%	9	30%	0,87
Dores articulares	6	28,6%	7	43,75%	14	46,7%	0,41

Tabela 7 - Número e percentual de pacientes com sintomas sensitivos positivos, sensitivos negativos e dor articular nos grupos Hid, MSFid e MCFid

Sintomas	Grupos						p
	Hid (N)	Hid (%)	MSFid (N)	MSFid (%)	MCFid (N)	MCFid (%)	
Sintomas sensitivos positivos	5	33,3%	5	31,25%	6	30%	0,98
Sintomas sensitivos negativos	5	33,3%	6	37,5%	7	35%	0,97
Dores articulares	5	33,3%	7	43,75%	11	55%	0,44

Tabela 8 - Número e percentual de pacientes com sintomas sensitivos positivos, sensitivos negativos e dor articular nos grupos MSP e MCP

Sintomas	Grupos				p
	MSP(N)	MSP (%)	MCP (N)	MCP (%)	
Sintomas sensitivos positivos	5	41,7%	5	27,80%	0,46
Sintomas sensitivos negativos	4	33,3%	5	27,8%	1
Dores articulares	5	41,67%	9	50%	0,65

Tabela 9 - Medidas de tendência central e de dispersão das pontuações atribuídas ao comprometimento da sensibilidade tátil

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	64	1,23	0,94	0	1	1	2	4		
H	19	1,37	1,16	0	1	1	2	4		
M	45	1,18	0,83	0	1	1	1	4	MW	0,60
H	19	1,37	1,16	0	1	1	2	4		
MSF	15	1,20	0,94	0	1	1	1	4		
MCF	30	1,17	0,79	0	1	1	1,25	4	KW	0,87
Todosid	48	1,17	0,83	0	1	1	1	4		
Hid	13	1,23	1,01	0	1	1	1,50	4		
MSFid	15	1,20	0,94	0	1	1	1	4		
MCFid	20	1,10	0,64	0	1	1	1,75	4	KW	0,99
MSP	12	1,25	1,05	0	1	1	1	4		
MCP	18	1,11	0,58	0	1	1	1,25	2	MW	1

Tabela 10 - Somatório de valores de MRC atribuídos aos músculos proximais dos membros superiores

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	21	39,71	1,20	32	40	40	40	40		
H	21	40	0	40	40	40	40	40		
M	46	39,59	1,43	32	40	40	40	40	MW	0,119
H	21	40	0	40	40	40	40	40		
MSF	16	39,75	1	36	40	40	40	40		
MCF	30	39,50	1,63	32	40	40	40	40	KW	0,208
Todosid	51	39,92	0,56	36	40	40	40	40		
Hid	15	40	0	40	40	40	40	40		
MSFid	16	39,75	1	36	40	40	40	40		
MCFid	20	40	0	40	40	40	40	40	KW	0,939
MSP	12	39,08	2,31	32	40	39,25	40	40		
MCP	18	39,78	0,94	36	40	40	40	40	MW	0,142

Tabela 11 - Somatório de valores de MRC atribuídos aos músculos distais dos membros inferiores

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	32,16	8,69	3	30	34	38	40		
H	21	32,57	10,26	3	30	36	40	40		
M	46	31,98	7,99	4	30	34	38	40	MW	0,198
H	21	32,57	10,26	3	30	36	40	40		
MSF	16	31,50	10	4	26,50	35	38,75	40		
MCF	30	32,23	6,87	14	30,75	34	36	40	KW	0,392
Todosid	51	32,69	8,14	4	32	34	38	40		
Hid	15	33,80	8,27	12	34	36	40	40		
MSFid	16	31,50	10,01	4	26,50	35	38,75	40		
MCFid	20	32,80	6,53	16	32	34	37,50	40	KW	0,495
MSP	12	30,50	9,07	14	22,5	33	37,50	40		
MCP	18	33,39	4,87	21	32	34	36	40	MW	0,549

Tabela 12 - Valores de MRC atribuídos à flexão do punho direito

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	4,77	0,42	4	5	5	5	5		
H	21	4,90	0,30	4	5	5	5	5		
M	46	4,72	0,45	4	4	5	5	5	MW	0,09
H	21	4,90	0,30	4	5	5	5	5		
MSF	16	4,75	0,44	4	4,25	5	5	5		
MCF	30	4,70	0,46	4	4	5	5	5	KW	0,221
Todosid	51	4,82	0,38	4	5	5	5	5		
Hid	15	4,93	0,25	4	5	5	5	5		
MSFid	16	4,75	0,44	4	4,25	5	5	5		
MCFid	20	4,80	0,41	4	5	5	5	5	KW	0,664
MSP	12	4,75	0,452	4	4,25	5	5	5		
MCP	18	4,67	0,485	4	4	5	5	5	MW	0,631

Tabela 13 - Valores de MRC atribuídos à flexão do punho esquerdo

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	4,79	0,40	4	5	5	5	5		
H	21	4,90	0,30	4	5	5	5	5		
M	46	4,74	0,44	4	4	5	5	5	MW	0,125
H	21	4,90	0,30	4	5	5	5	5		
MSF	16	4,81	0,40	4	5	5	5	5		
MCF	30	4,70	0,46	4	4	5	5	5	KW	0,208
Todosid	51	4,82	0,38	4	5	5	5	5		
Hid	15	4,93	0,25	4	5	5	5	5		
MSFid	16	4,81	0,40	4	5	5	5	5		
MCFid	20	4,75	0,55	4	5	5	5	5	KW	0,652
MSP	12	4,67	0,492	4	4	5	5	5		
MCP	18	4,72	0,461	4	4	5	5	5	MW	0,749

Tabela 14 - Valores de MRC atribuídos à extensão do punho direito

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	4,83	0,37	4	5	5	5	5		
H	21	4,90	0,30	4	5	5	5	5		
M	46	4,80	0,40	4	5	5	5	5	MW	0,307
H	21	4,90	0,30	4	5	5	5	5		
MSF	16	4,87	0,34	4	5	5	5	5		
MCF	30	4,77	0,43	4	4,75	5	5	5	KW	0,382
Todosid	51	4,82	0,38	4	5	5	5	5		
Hid	15	4,93	0,25	4	5	5	5	5		
MSFid	16	4,87	0,34	4	5	5	5	5		
MCFid	20	4,70	0,47	4	4	5	5	5	KW	0,460
MSP	12	4,67	0,492	4	4	5	5	5		
MCP	18	4,83	0,383	4	5	5	5	5	MW	0,299

Tabela 15 - Valores de MRC atribuídos à extensão do punho esquerdo

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	4,79	0,40	4	5	5	5	5		
H	21	4,86	0,35	4	5	5	5	5		
M	46	4,76	0,43	4	4,75	5	5	5	MW	0,372
H	21	4,86	0,35	4	5	5	5	5		
MSF	16	4,81	0,40	4	5	5	5	5		
MCF	30	4,73	0,45	4	4	5	5	5	KW	0,553
Todosid	51	4,76	0,42	4	5	5	5	5		
Hid	15	4,86	0,35	4	5	5	5	5		
MSFid	16	4,81	0,40	4	5	5	5	5		
MCFid	20	4,65	0,49	4	4	5	5	5	KW	0,289
MSP	12	4,67	0,492	4	4	5	5	5		
MCP	18	4,78	0,428	4	4,75	5	5	5	MW	0,507

Tabela 16 - Valores de MRC atribuídos à flexão do braço direito

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	4,92	0,26	4	5	5	5	5		
H	21	5	0	5	5	5	5	5		
M	46	4,89	0,31	4	5	5	5	5	MW	0,119
H	21	5	0	5	5	5	5	5		
MSF	16	4,93	0,25	4	5	5	5	5		
MCF	30	4,87	0,34	4	5	5	5	5	KW	0,204
Todosid	51	4,96	0,19	4	5	5	5	5		
Hid	15	5	0	5	5	5	5	5		
MSFid	16	4,93	0,25	4	5	5	5	5		
MCFid	20	4,95	0,22	4	5	5	5	5	KW	0,951
MSP	12	4,83	0,389	4	5	5	5	5		
MCP	18	4,89	0,323	4	5	5	5	5	MW	0,666

Tabela 17 - Valores de MRC atribuídos à flexão do braço esquerdo

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	4,92	0,26	4	5	5	5	5		
H	21	5	0	5	5	5	5	5		
M	46	4,89	0,31	4	5	5	5	5	MW	0,119
H	21	5	0	5	5	5	5	5		
MSF	16	4,93	0,25	4	5	5	5	5		
MCF	30	4,87	0,34	4	5	5	5	5	KW	0,204
Todosid	51	4,96	0,19	4	5	5	5	5		
Hid	15	5	0	5	5	5	5	5		
MSFid	16	4,93	0,25	4	5	5	5	5		
MCFid	20	4,95	0,22	4	5	5	5	5	KW	0,951
MSP	12	4,83	0,389	4	5	5	5	5		
MCP	18	4,89	0,323	4	5	5	5	5	MW	0,666

Tabela 18 - Valores de MRC atribuídos à extensão do braço direito

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	4,92	0,26	4	5	5	5	5		
H	21	5	0	5	5	5	5	5		
M	46	4,89	0,31	4	5	5	5	5	MW	0,119
H	21	5	0	5	5	5	5	5		
MSF	16	4,94	0,25	4	5	5	5	5		
MCF	30	4,87	0,34	4	5	5	5	5	KW	0,204
Todosid	51	4,98	0,14	4	5	5	5	5		
Hid	15	5	0	5	5	5	5	5		
MSFid	16	4,93	0,25	4	5	5	5	5		
MCFid	20	5	0	5	5	5	5	5	KW	0,951
MSP	12	4,75	0,452	4	4,25	5	5	5		
MCP	18	4,94	0,236	4	5	5	5	5	MW	0,131

Tabela 19 - Valores de MRC atribuídos à extensão do braço esquerdo

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	4,92	0,26	4	5	5	5	5		
H	21	5	0	5	5	5	5	5		
M	46	4,89	0,31	4	5	5	5	5	MW	0,119
H	21	5	0	5	5	5	5	5		
MSF	16	4,93	0,25	4	5	5	5	5		
MCF	30	4,87	0,34	4	5	5	5	5	KW	0,204
Todosid	51	4,98	0,14	4	5	5	5	5		
Hid	15	5	0	5	5	5	5	5		
MSFid	16	4,93	0,25	4	5	5	5	5		
MCFid	20	5	0	5	5	5	5	5	KW	0,951
MSP	12	4,75	0,452	4	4,25	5	5	5		
MCP	18	4,94	0,236	4	5	5	5	5	MW	0,131

Tabela 20 - Valores de MRC atribuídos à flexão e à extensão dos ombros

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	4,98	0,12	4	5	5	5	5		
H	21	5	0	5	5	5	5	5		
M	46	4,98	0,14	4	5	5	5	5	MW	0,50
H	21	5	0	5	5	5	5	5		
MSF	16	5	0	5	5	5	5	5		
MCF	30	4,97	0,18	4	5	5	5	5	KW	0,54
Todosid	51	5	0	5	5	5	5	5		
MSP	12	4,92	0,29	4	5	5	5	5		
MCP	18	5	0	5	5	5	5	5	MW	0,22

Tabela 21 - Valores de MRC atribuídos à flexão do halux direito

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	4,03	1,31	0	4	4	5	5		
H	21	4,05	1,53	0	4	5	5	5		
M	46	4,02	1,22	0	4	4	5	5	MW	0,44
H	21	4,05	1,53	0	4	5	5	5		
MSF	16	4,18	1,22	0	4	4	5	5		
MCF	30	3,93	1,23	0	4	4	5	5	KW	0,56
Todosid	51	4,11	1,29	0	4	4	5	5		
Hid	15	4,13	1,40	0	4	5	5	5		
MSFid	16	4,18	1,22	0	4	4	5	5		
MCFid	20	4,05	1,31	0	4	4	5	5	KW	0,92
MSP	12	3,75	1,21	2	2,25	4	5	5		
MCP	18	4	1,28	0	4	4	5	5	MW	0,51

Tabela 22 - Valores de MRC atribuídos à flexão do halux esquerdo

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	3,95	1,47	0	4	4	5	5		
H	21	4	1,54	0	4	5	5	5		
M	46	3,93	1,45	0	4	4	5	5	MW	0,59
H	21	4	1,54	0	4	5	5	5		
MSF	16	3,93	1,61	0	4	4	5	5		
MCF	30	3,93	1,38	0	4	4	5	5	KW	0,83
Todosid	51	4,05	1,39	0	4	4	5	5		
Hid	15	4,06	1,43	0	4	5	5	5		
MSFid	16	3,93	1,61	0	4	4	5	5		
MCFid	20	4,15	1,22	0	4	4	5	5	KW	0,96
MSP	12	3,67	1,55	0	2,5	4	5	5		
MCP	18	4,11	1,27	0	4	4	5	5	MW	0,40

Tabela 23 - Valores de MRC atribuídos à extensão do halux direito

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	3,52	1,42	0	3	4	4	5		
H	21	3,62	1,62	0	3	4	5	5		
M	46	3,48	1,34	0	2,75	4	4	5	MW	0,30
H	21	3,62	1,62	0	3	4	5	5		
MSF	16	3,56	1,59	0	3,25	4	4,75	5		
MCF	30	3,43	1,22	0	2	4	4	5	KW	0,43
Todosid	51	3,62	1,35	0	3	4	4	5		
Hid	15	3,80	1,42	0	4	4	5	5		
MSFid	16	3,56	1,59	0	3,25	4	4,75	5		
MCFid	20	3,55	1,14	1	2,25	4	4	5	KW	0,62
MSP	12	3,25	1,48	0	2	4	4	5		
MCP	18	3,56	1,04	1	3,50	4	4	5	MW	0,66

Tabela 24 - Valores de MRC atribuídos à extensão do halux esquerdo

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	3,41	1,52	0	2	4	4	5		
H	21	3,57	1,60	0	3	4	5	5		
M	46	3,35	1,51	0	2	4	4	5	MW	0,33
H	21	3,57	1,59	0	3	4	5	5		
MSF	16	3,31	1,81	0	2,25	4	4,75	5		
MCF	30	3,37	1,35	0	2	4	4	5	KW	0,57
Todosid	51	3,49	1,50	0	3	4	4	5		
Hid	15	3,73	1,38	0	4	4	5	5		
MSFid	16	3,31	1,81	0	2,25	4	4,75	5		
MCFid	20	3,45	1,35	0	2,25	4	4	5	KW	0,74
MSP	12	3,08	1,73	0	2	4	4	5		
MCP	18	3,56	1,04	1	3,5	4	4	5	MW	0,58

Tabela 25 - Valores de MRC atribuídos à flexão dorsal do pé direito

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	3,98	1,21	0	4	4	5	5		
H	21	4,05	1,24	1	4	4	5	5		
M	46	3,96	1,21	0	4	4	5	5	MW	0,52
H	21	4,05	1,24	1	4	4	5	5		
MSF	16	3,81	1,72	0	3,25	4,5	5	5		
MCF	30	4,03	0,85	2	4	4	5	5	KW	0,67
Todosid	51	4,02	1,20	0	4	4	5	5		
Hid	15	4,20	1,01	2	4	4	5	5		
MSFid	16	3,81	1,72	0	3,25	4,5	5	5		
MCFid	20	4,05	0,82	2	4	4	4,75	5	KW	0,69
MSP	12	4	1,04	2	4	4	5	5		
MCP	18	4,06	0,73	2	4	4	4,25	5	MW	0,81

Tabela 26 - Valores de MRC atribuídos à flexão dorsal do pé esquerdo

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	3,97	1,25	0	4	4	5	5		
H	21	4,00	1,38	0	4	4	5	5	MW	0,53
M	46	3,96	1,21	0	4	4	5	5		
H	21	4,00	1,38	0	4	4	5	5	KW	0,67
MSF	16	3,81	1,72	0	3,25	4,5	5	5		
MCF	30	4,03	0,85	2	4	4	5	5		
Todosid	51	4,02	1,20	0	4	4	5	5		
Hid	15	4,20	1,01	2	4	4	5	5	KW	0,69
MSFid	16	3,81	1,72	0	3,25	4,5	5	5		
MCFid	20	4,05	0,82	2	4	4	4,75	5		
MSP	12	4	1,04	2	4	4	5	5	MW	0,81
MCP	18	4,06	0,73	2	4	4	4,25	5		

Tabela 27 - Valores de MRC atribuídos à flexão plantar do pé direito

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	4,61	0,69	2	4	5	5	5		
H	21	4,66	0,73	2	4,50	5	5	5		
M	46	4,59	0,68	2	4	5	5	5	MW	0,48
H	21	4,66	0,73	2	4,50	5	5	5		
MSF	16	4,50	0,81	2	4	5	5	5		
MCF	30	4,63	0,61	3	4	5	5	5	KW	0,78
Todosid	51	4,64	0,62	2	4	5	5	5		
Hid	15	4,80	0,41	4	5	5	5	5		
MSFid	16	4,50	0,81	2	4	5	5	5		
MCFid	20	4,65	0,58	2	4	5	5	5	KW	0,66
MSP	12	4,50	0,80	3	4	5	5	5		
MCP	18	4,72	0,46	4	4	5	5	5	MW	0,56

Tabela 28 - Valores de MRC atribuídos à flexão plantar do pé esquerdo

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	4,56	0,85	0	4	5	5	5		
H	21	4,57	1,12	0	4,50	5	5	5		
M	46	4,56	0,72	2	4	5	5	5	MW	0,56
H	21	4,57	1,12	0	4,50	5	5	5		
MSF	16	4,50	0,81	2	4	5	5	5		
MCF	30	4,60	0,67	3	4	5	5	5	KW	0,79
Todosid	51	4,64	0,62	2	4	5	5	5		
Hid	15	4,80	0,41	4	5	5	5	5		
MSFid	16	4,50	0,81	2	4	5	5	5		
MCFid	20	4,65	0,58	3	4	5	5	5	KW	0,66
MSP	12	4,50	0,80	3	4	5	5	5		
MCP	18	4,67	0,56	3	4	5	5	5	MW	0,63

Tabela 29 - Valores de MRC atribuídos à flexão da perna direita

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	4,82	0,39	4	5	5	5	5		
H	21	4,90	0,30	4	5	5	5	5		
M	46	4,78	0,42	4	5	5	5	5	MW	0,23
H	21	4,90	0,30	4	5	5	5	5		
MSF	16	4,81	0,40	4	5	5	5	5		
MCF	30	4,77	0,43	4	4,75	5	5	5	KW	0,70
Todosid	51	4,82	0,38	4	5	5	5	5		
Hid	15	4,93	0,25	4	5	5	5	5		
MSFid	16	4,81	0,40	4	5	5	5	5		
MCFid	20	4,75	0,44	4	4,25	5	5	5	KW	0,65
MSP	12	4,75	0,45	4	4,25	5	5	5		
MCP	18	4,78	0,43	4	4,75	5	5	5	MW	0,91

Tabela 30 - Valores de MRC atribuídos à flexão da perna esquerda

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	4,80	0,39	4	5	5	5	5		
H	21	4,90	0,30	4	5	5	5	5		
M	46	4,76	0,43	4	4,75	5	5	5	MW	0,17
H	21	4,90	0,30	4	5	5	5	5		
MSF	16	4,81	0,40	4	5	5	5	5		
MCF	30	4,73	0,45	4	4	5	5	5	KW	0,32
Todosid	51	4,82	0,38	4	5	5	5	5		
Hid	15	4,93	0,25	4	5	5	5	5		
MSFid	16	4,81	0,40	4	5	5	5	5		
MCFid	20	4,75	0,44	4	4,25	5	5	5	KW	0,65
MSP	12	4,67	0,49	4	4	5	5	5		
MCP	18	4,78	0,42	4	4,75	5	5	5	MW	0,51

Tabela 31 - Valores de MRC atribuídos à extensão do quadril

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	4,95	0,20	4	5	5	5	5		
H	21	5	0	5	5	5	5	5		
M	46	4,93	0,25	4	5	5	5	5	MW	0,23
H	21	5	0	5	5	5	5	5		
MSF	16	4,93	0,25	4	5	5	5	5		
MCF	30	4,93	0,25	4	5	5	5	5	KW	0,49
Todosid	51	4,96	0,19	4	5	5	5	5		
Hid	15	5	0	5	5	5	5	5		
MSFid	16	4,93	0,25	4	5	5	5	5		
MCFid	20	4,95	0,22	4	5	5	5	5	KW	0,95
MSP	12	4,92	0,29	4	5	5	5	5		
MCP	18	4,94	0,24	4	5	5	5	5	MW	0,77

Tabela 32 - Valores de MRC atribuídos à extensão da perna direita

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	4,91	0,29	4	5	5	5	5		
H	21	4,90	0,30	4	5	5	5	5		
M	46	4,91	0,28	4	5	5	5	5	MW	0,96
H	21	4,90	0,30	4	5	5	5	5		
MSF	16	4,94	0,25	4	5	5	5	5		
MCF	30	4,90	0,30	4	5	5	5	5	KW	0,91
Todosid	51	4,92	0,27	4	5	5	5	5		
Hid	15	4,93	0,26	4	5	5	5	5		
MSFid	16	4,94	0,25	4	5	5	5	5		
MCFid	20	4,90	0,30	4	5	5	5	5	KW	0,90
MSP	12	4,75	0,45	4	4,25	5	5	5		
MCP	18	5	0	5	5	5	5	5	MW	0,028

Tabela 33 - Valores de MRC atribuídos à extensão da perna esquerda

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	4,92	0,26	4	5	5	5	5		
H	21	4,90	0,30	4	5	5	5	5		
M	46	4,93	0,25	4	5	5	5	5	MW	0,67
H	21	4,90	0,30	4	5	5	5	5		
MSF	16	5	0	5	5	5	5	5		
MCF	30	4,90	0,30	4	5	5	5	5	KW	0,43
Todosid	51	4,94	0,23	4	5	5	5	5		
Hid	15	4,93	0,25	4	5	5	5	5		
MSFid	16	5	0	5	5	5	5	5		
MCFid	20	4,90	0,30	4	5	5	5	5	KW	0,45
MSP	12	4,75	0,45	4	4,25	5	5	5		
MCP	18	5	0	5	5	5	5	5	MW	0,028

Tabela 34 - Número e percentual de pacientes com marcha escarvante, sinal de Romberg, alteração na avaliação da posição segmentar do halux e tremor nos grupos H e M

Alterações:	Grupos				p
	H (N)	H (%)	M (N)	M (%)	
marcha escarvante	4	19%	8	17,40%	1
posição segmentar do halux	5	23,8%	6	13%	0,30
presença de sinal de Romberg	11	52,40%	18	39,10%	0,31
tremor	10	47,6%	14	30,40%	0,17

Tabela 35 - Número e percentual de pacientes com marcha escarvante, sinal de Romberg, alteração na avaliação da posição segmentar do halux e tremor nos grupos H, MSF e MCF

Alterações	Grupos						p
	H (N)	H (%)	MSF (N)	MSF (%)	MCF (N)	MCF (%)	
marcha escarvante	4	19%	3	18,75%	5	16,7%	1
em posição segmentar do halux	5	23,8%	2	12,50%	4	13,30%	0,59
presença de sinal de Romberg	11	52,40%	6	37,50%	12	40%	0,63
tremor	10	47,6%	4	25%	10	33,30%	0,33

Tabela 36 - Número e percentual de pacientes com marcha escarvante, sinal de Romberg, alteração na avaliação da posição segmentar do halux e tremor nos grupos Hid, MSFid e MCFid

Alterações:	Grupos						p
	Hid (N)	Hid (%)	MSFid (N)	MSFid (%)	MCFid (N)	MCFid (%)	
marcha escarvante	2	13,33%	3	18,75%	4	20%	0,90
em posição segmentar do halux	3	20%	2	12,50%	3	15%	0,84
presença de sinal de Romberg	9	60%	6	37,50%	7	35%	0,29
tremor	7	46,67%	4	25%	8	40%	0,47

Tabela 37 - Número e percentual de pacientes com marcha escarvante, sinal de Romberg, alteração na avaliação da posição segmentar do halux e tremor nos grupos MSP e MCP

Alterações:	Grupos				p
	MSP (N)	MSP (%)	MCP (N)	MCP (%)	
marcha escarvante	3	25%	2	11,1%	0,62
em posição segmentar do halux	2	16,67%	2	11,1%	0,66
presença de sinal de Romberg	4	33,3%	8	44,4%	0,71
tremor	3	25%	7	38,9%	0,69

Tabela 38 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do CMAP do nervo ulnar esquerdo (miliVolts)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	55	5,02	1,71	0	4	5,30	6,20	8,10		
H	20	4,98	1,68	0	4,01	5,32	6,00	7,80		
M	35	5,05	1,75	0,47	4,00	5,30	6,40	8,10	MW	0,766
H	20	4,98	1,68	0	4,01	5,32	6,00	7,80		
MSF	14	4,87	1,53	1,24	3,95	5,11	5,95	7,11		
MCF	21	5,17	1,90	0,47	4,19	5,49	6,44	8,10	KW	0,628
Todosid	43	5,30	1,36	1,24	4,39	5,40	6,20	8,10		
Hid	15	5,29	1,21	3,13	4,25	5,47	6,04	7,80		
MSFid	14	4,87	1,53	1,24	3,95	5,11	5,95	7,11		
MCFid	14	5,73	1,27	3,88	4,69	5,61	6,71	8,10	KW	0,345
MSP	10	5,34	1,60	1,70	4,29	5,82	6,50	7,00		
MCP	11	5,03	2,21	0,47	3,88	5,30	6,29	8,10	MW	0,622

Tabela 39 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes do CMAP do nervo ulnar do membro superior não-dominante (miliVolts)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	56	5,07	1,73	0	4,21	5,32	6,27	8,10		
H	20	5,23	1,79	0	4,23	5,48	6,50	7,80		
M	36	4,98	1,72	0,47	4,05	5,20	6,24	8,10	MW	0,55
H	20	5,23	1,79	0	4,23	5,48	6,50	7,80		
MSF	14	4,75	1,46	1,24	3,95	4,98	5,62	7,11		
MCF	22	5,12	1,88	0,47	4,12	5,40	6,42	8,10	KW	0,49
Todosid	42	5,40	1,38	1,24	4,47	5,48	6,40	8,10		
Hid	14	5,74	1,23	3,73	4,51	5,81	6,70	7,80		
MSFid	14	4,75	1,46	1,24	3,95	4,98	5,62	7,11		
MCFid	14	5,72	1,30	3,74	4,69	5,61	6,71	8,10	KW	0,14
MSP	9	5,27	1,72	1,70	4,06	5,90	6,55	7,00		
MCP	13	5,02	2,04	0,47	4,04	5,30	6,19	8,10	MW	0,64

Tabela 40 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes dos CMAPs dos nervos medianos direitos (miliVolts)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	65	5,59	2,59	0,12	3,77	5,90	7,10	11,60		
H	21	5,52	2,63	0,12	3,98	6,40	7,35	9,60		
M	44	5,62	2,61	0,47	3,66	5,75	6,88	11,60	MW	0,74
H	21	5,53	2,64	0	3,99	6,40	7,35	10,00		
MSF	16	6,21	3,28	1	3,58	6,00	8,58	12,00		
MCF	28	5,29	2,13	0	3,66	5,60	6,74	9,000	KW	0,63
Todosid	50	6,11	2,39	0,66	4,85	6,10	7,63	11,60		
Hid	15	5,98	2,25	1	4,50	6,70	7,50	9,60		
MSFid	16	6,21	3,28	0,66	3,57	6,00	8,57	11,60		
MCFid	19	6,12	1,62	2,47	5,30	6,10	6,90	9,10	KW	0,14
MSP	11	5,53	2,14	3,00	3,40	5,30	6,90	9,00		
MCP	17	5,13	2,18	0	3,78	5,90	6,50	8,00	MW	0,85

Tabela 41 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes dos CMAPs dos nervos medianos esquerdos (miliVolts)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	55	6,04	2,33	0,025	4,94	6	7,60	10,60		
H	20	6,05	2,68	0,02	4,12	6,15	7,96	10,10		
M	35	6,04	2,15	0,10	5,12	6,00	7,50	10,60	MW	0,85
H	20	6,05	2,68	0,02	4,12	6,15	7,96	10,10		
MSF	14	6,49	2,31	0,80	5,40	6,20	8,12	10,60		
MCF	21	5,74	2,03	0,10	5,01	5,80	7,15	9,10	KW	0,48
Todosid	43	6,64	1,95	0,80	5,50	6,20	8,10	10,60		
Hid	15	6,79	2,15	3,48	4,60	6,80	8,70	10,10		
MSFid	14	6,49	2,31	0,80	5,40	6,20	8,12	10,60		
MCFid	14	6,64	1,36	4,90	5,62	6,02	7,97	9,10	KW	0,96
MSP	10	6,10	1,64	3,40	5,33	5,85	6,69	9,10		
MCP	11	5,412	2,36	0,10	3,70	5,27	7,50	8,20	MW	0,57

Tabela 42 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes dos CMAPs dos nervos medianos dominantes (miliVolts)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	62	5,57	2,52	0,13	3,88	5,95	6,92	11,60		
H	19	5,76	2,44	0,13	4,50	6,40	7,50	9,60		
M	43	5,48	2,58	0,47	3,55	5,60	6,81	11,60	MW	0,37
H	19	5,76	2,44	0,13	4,50	6,40	7,50	9,60		
MSF	16	5,99	3,22	0,66	3,57	5,70	8,15	11,60		
MCF	27	5,18	2,12	0,47	3,55	5,60	6,40	9,10	KW	0,52
Todosid	48	5,99	2,40	0,66	4,75	6,02	7,42	11,60		
Hid	14	5,95	2,32	1,00	4,24	6,35	7,60	9,60		
MSFid	16	5,99	3,22	0,66	3,57	5,70	8,15	11,60		
MCFid	18	6,01	1,63	2,47	5,22	6,02	6,67	9,10	KW	0,94
MSP	11	5,48	2,13	3,00	3,40	5,30	6,90	9,00		
MCP	16	4,98	2,16	0	3,66	5,75	6,35	8,00	MW	0,86

Tabela 43 - Medidas de tendência central e de dispersão das amplitudes dos CMAPs dos nervos medianos não-dominantes (miliVolts)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	54	6,20	2,36	0,02	5,11	6,25	7,94	10,60		
H	19	6,29	2,73	0,02	4,32	6,80	8,09	10,10		
M	35	6,15	2,18	0,10	5,20	6,00	7,90	10,60	MW	0,55
H	19	6,29	2,73	0,02	4,32	6,80	8,09	10,10		
MSF	14	6,74	2,34	0,80	5,80	6,35	8,32	10,60		
MCF	21	5,76	2,03	0,10	5,01	5,80	7,15	9,10	KW	0,29
Todosid	42	6,86	1,92	0,80	5,77	6,80	8,20	10,60		
Hid	14	7,16	2,04	3,48	5,65	7,25	8,90	10,10		
MSFid	14	6,74	2,34	0,80	5,80	6,35	8,32	10,60		
MCFid	14	6,68	1,33	4,90	5,62	6,39	7,97	9,10	KW	0,62
MSP	9	6,21	1,71	3,40	5,26	5,90	7,59	9,10		
MCP	12	5,43	2,25	0,10	4,00	5,48	7,32	8,20	MW	0,49

Tabela 44 - Medidas de tendência central e de dispersão das velocidades de condução do nervo ulnar direito (m/s)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	64	20,31	5,34	11,90	16,50	20,30	22,80	37,40		
H	20	20,99	4,88	13,10	16,15	21,50	24,87	28,00		
M	44	20,00	5,56	11,90	16,50	19,75	21,95	37,40	MW	0,19
H	20	20,99	4,88	13,10	16,15	21,50	24,87	28,00		
MSF	16	19,34	5,20	13,50	14,97	18,15	21,95	32,80		
MCF	28	20,38	5,82	11,90	16,95	19,85	22,00	37,40	KW	0,37
Todosid	50	20,49	5,73	11,90	15,92	20,35	24,32	37,40		
Hid	15	21,03	5,02	13,10	15,40	21,70	25	27,90		
MSFid	16	19,34	5,20	13,50	14,98	18,15	21,95	32,80		
MCFid	19	21,03	6,75	11,90	16,90	19,90	24,40	37,40	KW	0,47
MSP	11	21,06	6,04	13,60	18,80	20,40	23,00	36,30		
MCP	17	19,94	5,81	11,90	16,70	18,90	21,80	37,40	MW	0,49

Tabela 45 - Medidas de tendência central e de dispersão das velocidades de condução do nervo ulnar esquerdo (m/s)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	53	20,53	5,42	12	16,20	19,50	23,95	36,30		
H	19	20,94	4,68	13	16,20	20,90	24,20	28,40		
M	34	20,31	5,85	12	16,20	18,75	23,38	36,30	MW	0,40
H	19	20,94	4,68	13	16,20	20,90	24,20	28,40		
MSF	14	20,74	5,52	14,40	16,00	18,95	26,10	32,10		
MCF	20	20,01	6,20	12	16,20	18,75	22,15	36,30	KW	0,58
Todosid	43	20,86	5,74	12	16,30	19,50	24	36,30		
Hid	15	20,83	4,92	13	16,20	20,90	24,20	28,40		
MSFid	14	20,74	5,52	14,40	16,00	18,95	26,10	32,10		
MCFid	14	21,01	7,06	12	16,28	19,20	23,38	36,30	KW	0,93
MSP	9	20,81	6,28	14	16,30	19,70	23,55	34,90		
MCP	11	19,35	6,35	12	16,20	16,60	21,40	36,30	MW	0,54

Tabela 46 - Medidas de tendência central e de dispersão dos valores de *CMT-NS version two*

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	53	11,22	6,19	2	6,50	11	15	29		
H	19	11	6,96	2	5	11	15	26		
M	34	11,35	5,82	2	7,75	10,50	15	29	MW	0,64
H	19	11	6,96	2	5	11	15	26		
MSF	12	9,83	5,54	4	6,25	8,50	12,5	24		
MCF	22	12,18	5,93	2	8,75	11,50	16	29	KW	0,35
Todosid	34	9,52	4,80	2	5,75	9	12,25	24		
Hid	12	9,17	4,26	4	5,25	8	13,50	16		
MSFid	12	9,83	5,54	4	6,25	8,50	12,50	24		
MCFid	10	9,60	4,95	2	4,75	10,50	12,25	19	KW	0,97
MSP	10	13,20	7,21	4	8	12,50	16,75	29		
MCP	12	11,33	4,79	2	8,25	10,50	15,75	19	MW	0,60

Tabela 47 - Medidas de tendência central e de dispersão dos valores de *CMT-SS version two*

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	2,19	1,98	0	1	2	4	8		
H	21	1,71	1,98	0	0	2	2,5	7		
M	46	2,39	1,98	0	1	2	4	8	MW	0,14
H	21	1,71	1,98	0	0	2	2,5	7		
MSF	16	2,25	1,91	0	1	2	3,75	6		
MCF	30	2,50	2,03	0	1	2	4	8	KW	0,30
Todosid	51	2,15	1,91	0	2	4	7	7		
Hid	15	1,66	2,06	0	0	2	2	7		
MSFid	16	2,25	1,91	0	1	2	3,75	6		
MCFid	20	2,45	1,82	0	1	2	4	6	KW	0,33
MSP	12	2,67	2,57	0	0,25	2	4	8		
MCP	18	2,39	1,65	0	1	2	4	6	MW	0,96

Tabela 48 - Medidas de tendência central e de dispersão dos valores de *CMT-ES version two*

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	56	7,16	4,98	0	4	6,5	10	22		
H	19	6,63	5,82	0	2	6	9	21		
M	37	7,43	4,56	1	4	7	10	22	MW	0,34
H	19	6,63	5,82	0	2	6	9	21		
MSF	13	6,38	4,35	1	3,50	5	9,50	17		
MCF	24	8	4,66	1	4,25	7	10,75	22	KW	0,33
Todosid	39	6,10	3,85	0	3	6	8	17		
Hid	14	5,21	3,16	0	2	5,50	7,25	11		
MSFid	13	6,38	4,35	1	3,50	5	9,5	17		
MCFid	12	6,83	4,13	1	3,25	7	10	14	KW	0,64
MSP	11	8,82	6,06	1	4	9	13	22		
MCP	13	7,30	3,14	2	5	7	10	13	MW	0,68

Tabela 49 - Medidas de tendência central e de dispersão dos valores do item “*sensory symptoms*” do *CMT-NS version two*

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	0,59	0,92	0	0	0	1	4		
H	21	0,33	0,48	0	0	0	1	1		
M	46	0,72	1,04	1	0	0	1	4	MW	0,22
H	21	0,33	0,48	0	0	0	1	1		
MSF	16	0,56	0,62	0	0	0,5	1	2		
MCF	30	0,80	1,21	0	0	0	1	4	KW	0,46
Todosid	51	0,53	0,75	0	0	0	1	3		
Hid	15	0,27	0,45	0	0	0	1	1		
MSFid	16	0,56	0,62	0	0	0,5	1	2		
MCFid	20	0,79	0,98	0	0	0	1	3	KW	0,32
MSP	12	1,16	1,64	0	0	0	2,75	4		
MCP	18	0,55	0,78	0	0	0	1	3	MW	0,62

Tabela 50 - Medidas de tendência central e de dispersão dos valores do item “*motor symptoms (legs)*” do *CMT-NS version two*

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	0,95	0,91	0	0	1	2	3		
H	21	1	1,09	0	0	1	2	3		
M	46	0,93	0,82	0	0	1	2	3	MW	1
H	21	1	1,09	0	0	1	2	3		
MSF	16	1,06	0,90	0	0	1	2	3		
MCF	30	0,87	0,77	0	0	1	1,25	2	KW	0,84
Todosid	51	1,02	0,88	0	0	1	2	3		
Hid	15	1	1,07	0	0	1	2	3		
MSFid	16	1,06	0,90	0	0	1	2	3		
MCFid	20	1	0,72	0	0,25	1	1,75	2	KW	0,97
MSP	12	0,91	0,90	0	0	1	2	2		
MCP	18	0,83	0,71	0	0	1	1	2	MW	0,86

Tabela 51 - Medidas de tendência central e de dispersão dos valores do item “*pinprick sensibility*” do *CMT-NS version two*

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	1,35	1,02	0	1	1	2	4		
H	21	1,57	1,20	0	1	1	2	4		
M	46	1,26	0,92	0	1	1	2	4	MW	0,29
H	21	1,57	1,20	0	1	1	2	4		
MSF	16	1,19	0,98	0	1	1	1,75	4		
MCF	30	1,30	0,91	0	1	1	2	4	KW	0,52
Todosid	51	1,27	0,89	0	1	1	2	4		
Hid	15	1,40	0,91	0	1	1	2	4		
MSFid	16	1,19	0,98	0	1	1	1,75	4		
MCFid	20	1,25	0,85	0	1	1	1,75	4	KW	0,68
MSP	12	1,33	1,07	0	1	1	2	4		
MCP	18	1,28	0,82	0	1	1	1,25	4	MW	0,92

Tabela 52 - Medidas de tendência central e de dispersão dos valores do item “vibration” do *CMT-NS version two*

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	54	1,55	1,27	0	0	1	3	4		
H	19	1,63	1,30	0	1	1	3	4		
M	35	1,51	1,26	0	0	1	3	4	MW	0,76
H	19	1,63	1,30	0	1	1	3	4		
MSF	13	1	1,08	0	0	1	1,50	3		
MCF	22	1,82	1,29	0	0	2	3	4	KW	0,18
Todosid	34	1,17	1,11	0	0	1	2	3		
Hid	12	1,33	0,88	0	1	1	2	3		
MSFid	13	1	1,08	0	0	1	1,50	3		
MCFid	9	1,22	1,48	0	0	0	3	3	KW	0,65
MSP	11	1,91	1,44	0	0	2	3	4		
MCP	11	1,73	1,19	0	1	2	3	3	MW	0,73

Tabela 53 - Medidas de tendência central e de dispersão dos valores do item “*strenght (legs)*” do *CMT-NS version two*

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	67	0,97	1	0	0	1	1	4		
H	21	0,90	1,09	0	0	1	1	4		
M	46	1	0,96	0	0	1	1	4	MW	0,52
H	21	0,90	1,09	0	0	1	1	4		
MSF	16	0,94	1,12	0	0	1	1,75	4		
MCF	30	1,03	0,89	0	0	1	1	3	KW	0,66
Todosid	51	0,90	0,90	0	0	1	1	4		
Hid	15	0,80	0,86	0	0	1	1	3		
MSFid	16	0,94	1,12	0	0	1	1,75	4		
MCFid	20	0,95	0,76	0	0,25	1	1	3	KW	0,76
MSP	12	1,08	1,08	0	0	1	1,75	3		
MCP	18	1	0,76	0	0,75	1	1	3	MW	0,94

Tabela 54 - Medidas de tendência central e de dispersão das velocidades de condução do nervo ulnar do membro superior dominante (m/s)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	62	20,41	5,23	11,90	16,50	20,30	23,00	37,40		
H	19	21,47	4,42	13,90	18,40	21,70	24,50	28,00		
M	43	19,94	5,53	11,90	16,50	19,50	22,10	37,40	MW	0,09
H	19	21,47	4,42	13,90	18,40	21,70	24,50	28,00		
MSF	16	19,30	5,19	13,50	14,97	18,25	21,95	32,80		
MCF	27	20,32	5,79	11,90	16,90	19,80	22,20	37,40	KW	0,20
Todosid	48	20,62	5,60	11,90	16,20	20,15	24,20	37,40		
Hid	14	21,68	4,37	14,10	17,80	21,75	24,77	27,90		
MSFid	16	19,30	5,19	13,50	14,97	18,25	21,95	32,80		
MCFid	18	20,97	6,77	11,90	16,35	19,80	24,45	37,40	KW	0,27
MSP	11	20,93	5,69	13,60	18,80	20,40	23,00	34,90		
MCP	16	19,89	6,00	11,90	16,60	18,75	22,00	37,40	MW	0,45

Tabela 55 - Medidas de tendência central e de dispersão das velocidades de condução do nervo ulnar do membro superior não-dominante (m/s)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	54	20,44	5,57	12	16,20	19,45	24,05	36,30		
H	19	20,91	4,84	13	16,20	20,90	24,90	28,40		
M	35	20,18	5,98	12	16,20	18,70	23,20	36,30	MW	0,36
H	19	20,91	4,84	13	16,20	20,90	24,90	28,40		
MSF	14	20,79	5,52	14,40	16	19,25	26,10	32,10		
MCF	21	19,78	6,37	12	16,20	18,70	21,90	36,30	KW	0,47
Todosid	43	20,89	5,88	12	16,30	19,70	24,20	36,30		
Hid	15	20,79	5,12	13	16,20	20,90	25	28,40		
MSFid	14	20,79	5,52	14,40	16	19,25	26,10	32,10		
MCFid	14	21,11	7,28	12	16,28	19,20	23,38	36,30	KW	0,94
MSP	9	20,97	5,12	13	16,20	20,90	25	28,40		
MCP	12	18,89	6,26	12	16,20	16,45	21,17	36,30	MW	0,35

Tabela 56 - Medidas de tendência central e de dispersão das velocidades de condução do nervo mediano direito (m/s)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	65	20,48	5,03	11,10	16,70	20,50	23	36,10		
H	21	20,78	4,64	11,10	17,20	21,40	24,90	28,20		
M	44	20,34	5,25	12,70	16,60	19,95	22,77	36,10	MW	0,34
H	21	20,78	4,64	11,10	17,20	21,40	24,90	28,20		
MSF	16	20,14	5,13	13,40	15,97	20,60	22,62	34,30		
MCF	28	20,45	5,41	12,70	16,95	19,80	22,77	36,10	KW	0,63
Todosid	50	20,68	5,28	12,70	16,45	20,55	22,95	36,10		
Hid	15	20,71	4,40	13,60	16,30	20,80	24,40	28,20		
MSFid	16	20,14	5,13	13,40	15,98	20,60	22,62	34,30		
MCFid	19	21,13	6,21	12,70	18,20	20	23,10	36,10	KW	0,85
MSP	11	21,20	5,72	14,10	16,50	19,90	23,40	35,20		
MCP	17	19,97	5,32	12,70	17,00	19,60	22,05	36,10	MW	0,52

Tabela 57 - Medidas de tendência central e de dispersão velocidades de condução do nervo mediano esquerdo (m/s)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	54	21,17	5,53	12,80	17,32	20,75	24,20	38,60		
H	19	21,18	4,85	13,40	16,70	20,80	25,40	29,70		
M	35	21,17	5,94	12,80	17,40	20,70	23,60	38,60	MW	0,69
H	19	21,18	4,85	13,40	16,70	20,80	25,40	29,70		
MSF	14	21,29	6,35	12,80	16,55	21,15	24,78	36,90		
MCF	21	21,09	5,82	13,40	18	20,50	22,40	38,60	KW	0,90
Todosid	43	21,43	5,84	12,80	17,10	20,80	24,70	38,60		
Hid	15	21,14	4,77	13,40	16,70	21,90	25,40	27,60		
MSFid	14	21,29	6,35	12,80	16,55	21,15	24,78	36,90		
MCFid	14	21,89	6,73	13,40	18,23	20,60	22,97	38,60	KW	0,94
MSP	9	21,68	7,21	14,10	16,50	20,70	23	38,60		
MCP	12	20,65	4,82	13,40	17,70	20	22,07	32,80	MW	0,64

Tabela 58 - Medidas de tendência central e de dispersão das velocidades de condução do nervo mediano do membro superior dominante (m/s)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	62	20,77	5,11	12,70	17,05	20,55	23,17	38,60		
H	19	21,57	3,94	13,60	19,10	21,70	25,40	27,60		
M	43	20,42	5,56	12,70	16,50	20	22,90	38,60	MW	0,11
H	19	21,57	3,94	13,60	19,10	21,70	25,40	27,60		
MSF	16	20,15	5,13	13,40	15,98	20,65	22,62	34,30		
MCF	27	20,59	5,89	12,70	16,90	19,70	22,90	38,60	KW	0,28
Todosid	48	20,87	5,52	12,70	16,85	20,55	23,05	38,60		
Hid	14	21,08	4,16	13,60	18,20	21,25	24,65	27,60		
MSFid	16	20,15	5,13	13,40	15,98	20,65	22,62	34,30		
MCFid	18	21,37	6,86	12,70	17,72	20,05	23,60	38,60	KW	0,70
MSP	11	21,42	6,66	14,10	16,50	20,30	23,40	38,60		
MCP	16	20,02	5,46	12,70	17,25	18,95	22,22	36,10	MW	0,57

Tabela 59 - Medidas de tendência central e de dispersão das velocidades de condução do nervo mediano do membro superior não-dominante (m/s)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	53	21,27	5,29	12,80	17,65	20,70	24,30	36,90		
H	18	21,68	4,60	13,60	17,82	21,35	25,55	29,70		
M	35	21,05	5,67	12,80	17,32	20,60	22,70	36,90	MW	0,45
H	18	21,68	4,60	13,60	17,82	21,35	25,55	29,70		
MSF	14	21,28	6,35	12,80	16,55	21,10	24,78	36,90		
MCF	21	20,91	5,33	13,40	18,00	20,50	22,40	35,20	KW	0,74
Todosid	42	21,56	5,56	12,80	17,70	21,15	24,82	36,90		
Hid	14	21,79	4,42	13,60	17,82	22,45	25,55	28,20		
MSFid	14	21,28	6,35	12,80	16,55	21,10	24,78	36,90		
MCFid	14	21,61	6,13	13,40	18,23	20,60	22,97	35,20	KW	0,78
MSP	9	21,26	6,24	14,10	16,50	20,70	23	35,20		
MCP	12	20,65	4,82	13,40	17,70	20	22,07	32,80	MW	0,64

Tabela 60 - Medidas de tendência central e de dispersão das latências mínimas das ondas F do nervo ulnar direito (milissegundos)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	63	67,20	17,19	35,40	55,25	66,10	77,90	112		
H	20	66,97	15,68	41,50	57,25	62,50	77,57	112,0		
M	43	67,30	18,02	35,40	55,00	67,10	79,20	105,6	MW	0,95
H	20	66,97	15,68	41,50	57,25	62,50	77,57	112,0		
MSF	16	70,51	17,48	41,50	56,36	67,25	88,62	98,60		
MCF	27	65,39	18,39	35,40	54,60	59,70	76,20	105,60	KW	0,59
Todosid	50	66,84	16,74	35,40	55,51	66,45	78,23	105,60		
Hid	15	65,29	12,97	41,50	57,20	61,70	77,90	82,60		
MSFid	16	70,51	17,48	41,50	56,36	67,25	88,63	98,60		
MCFid	19	64,98	18,98	35,40	55	59,70	75,80	105,60	KW	0,59
MSP	11	61,60	18,86	35,40	46,40	55,25	75,80	95,60		
MCP	16	68,00	18,20	37,50	55,87	63,70	76,57	105,60	MW	0,30

Tabela 61 - Medidas de tendência central e de dispersão das latências mínimas das ondas F do nervo ulnar esquerdo (milissegundos)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	49	62,50	13,13	34,70	52,45	61,30	73,95	92,15		
H	18	62,47	11,60	50,30	53,08	57,38	75,26	82,80		
M	31	62,53	14,13	34,70	51,70	61,50	73,50	92,15	MW	1
H	18	62,47	11,60	50,30	53,08	57,38	75,26	82,80		
MSF	13	66,47	15,15	43,45	54,65	62	77,40	92,15		
MCF	18	59,68	13,03	34,70	51,44	57,98	68,29	84,35	KW	0,60
Todosid	40	62,57	13,42	34,70	52,33	61,75	73,16	92,15		
Hid	14	62,77	11,52	50,30	53,08	59,88	75,26	82,80		
MSFid	13	66,47	15,15	43,45	54,65	62	77,40	92,15		
MCFid	13	58,45	13,29	34,70	51,08	58,95	66,95	84,35	KW	0,58
MSP	8	58,03	13,49	39,95	50,89	53,10	65,78	84,35		
MCP	10	61	13,22	34,70	51,44	62,43	70,46	80,20	MW	0,50

Tabela 62 - Medidas de tendência central e de dispersão das latências mínimas das ondas F do nervo ulnar do membro superior dominante (milissegundos)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	60	67,61	16,98	37,50	55,34	65,55	77,60	112		
H	18	67,83	14,72	52,70	57,35	62,50	76,92	112,00		
M	42	67,50	18,02	37,50	54,90	66,45	79,35	105,60	MW	0,87
H	18	67,83	14,72	52,70	57,35	62,50	76,92	112,00		
MSF	16	71,03	17,27	41,50	57,85	67,25	88,62	98,60		
MCF	26	65,34	18,46	37,50	54,00	59,45	76,32	105,60	KW	0,42
Todosid	47	67,34	16,45	37,50	55,60	66	77,90	105,60		
Hid	13	66,22	10,86	52,70	57,30	61,70	77,25	82,60		
MSFid	16	71,03	17,27	41,50	57,85	67,25	88,63	98,60		
MCFid	18	64,87	19,11	37,50	54,30	58,98	76,02	105,60	KW	0,58
MSP	11	61,67	18,16	39,95	6,40	55,25	75,80	95,60		
MCP	15	68,03	18,84	37,50	55,60	59,70	76,70	105,60	MW	0,31

Tabela 63 - Medidas de tendência central e de dispersão das latências mínimas das ondas F do nervo ulnar do membro superior não-dominante (milissegundos)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	49	62,57	13,62	34,70	51,95	59,50	74,05	92,15		
H	18	63,17	12,56	48,70	52,78	57,38	77,19	82,80		
M	31	62,23	14,64	34,39	51,70	61,50	71,10	92,15	MW	0,90
H	18	63,17	12,56	48,70	52,78	57,38	77,19	82,80		
MSF	13	65,83	15,24	43,45	53,02	62	77,4	92,15		
MCF	18	59,63	13,59	34,70	51,44	57,98	68,96	84,35	KW	0,67
Todosid	40	62,65	14,01	34,70	51,83	61,75	73,72	92,15		
Hid	14	63,67	12,74	48,70	52,48	59,88	81,45	77,14		
MSFid	13	65,83	15,24	43,45	53,02	62	77,4	92,15		
MCFid	13	58,38	14,06	34,70	51,08	58,95	68,35	84,35	KW	0,62
MSP	8	57,92	14,76	35,40	0,89	53,10	68,10	84,35		
MCP	10	61	13,22	34,70	51,44	62,43	71,46	80,20	MW	0,62

Tabela 64 - Medidas de tendência central e de dispersão das latências mínimas das ondas F do nervo mediano direito (milissegundos)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	63	63,63	15,19	35,65	53,50	58,30	76,10	97,80		
H	20	66,79	16,98	46,70	53,65	58,55	83,25	97,80		
M	43	62,17	14,25	35,65	52,30	58,30	74,90	92,00	MW	0,51
H	20	66,79	16,98	46,70	53,65	58,55	83,25	97,80		
MSF	15	65,60	14,26	37,70	57,20	59,45	80,30	92,00		
MCF	28	60,33	14,17	35,65	50,18	56,95	72,58	86,40	KW	0,26
Todosid	49	63,21	15,02	35,65	54,15	58,30	74,55	97,50		
Hid	15	67,83	16,71	46,70	54,10	61,20	85	97,50		
MSFid	15	65,60	14,26	37,70	57,20	59,45	80,30	92		
MCFid	19	57,69	13,09	35,65	49,45	56,30	70,30	80,30	KW	0,13
MSP	11	58,31	14,72	36,20	48,40	56,40	70,30	86,40		
MCP	17	61,63	14,09	35,70	51,35	57,50	75,50	81,60	MW	0,41

Tabela 65 - Medidas de tendência central e de dispersão das latências mínimas das ondas F do nervo mediano esquerdo (milissegundos)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	51	62,40	15,60	34,80	50,65	59,50	73,90	96,60		
H	17	62,20	13,69	47,95	51,65	58,20	73,40	87,80		
M	34	62,50	16,67	34,80	49,17	59,97	74,90	96,60	MW	1
H	17	62,50	13,69	47,95	51,65	58,20	73,40	87,80		
MSF	14	65,58	17,93	36,20	52,56	60,40	81,46	96,60		
MCF	20	60,35	15,83	34,80	48,16	59,72	71,95	92,15	KW	0,68
Todosid	42	61,46	15,44	34,80	50,60	59,65	70,85	96,60		
Hid	14	61,66	12,79	47,95	51,90	56,85	70	85,20		
MSFid	14	65,58	17,93	36,20	52,56	60,40	81,46	96,60		
MCFid	14	57,16	15,12	34,80	46,34	59,72	65,20	92,15	KW	0,44
MSP	9	57,52	16,18	38,80	45,58	49,30	71,40	87,50		
MCP	11	62,66	15,94	34,80	53	60,15	77,90	92,15	MW	0,40

Tabela 66 - Medidas de tendência central e de dispersão das latências mínimas das ondas F do nervo mediano do membro superior dominante (milissegundos)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	61	63,51	14,82	35,65	52,90	58,30	76,15	97,80		
H	19	66,02	16,07	50,50	53,50	56,60	83,50	97,80		
M	42	62,37	14,28	35,65	52,10	58,52	75,20	92,00	MW	0,58
H	19	66,02	16,07	50,50	53,50	56,60	83,50	97,80		
MSF	15	65,53	14,30	37,70	57,10	59,45	80,30	92,00		
MCF	27	60,63	14,23	35,65	50,10	57,50	72,90	86,40	KW	0,30
Todosid	47	63,04	14,52	35,65	54,10	58,30	76,20	92,80		
Hid	14	66,86	15,46	50,45	53,50	58,90	83,88	92,80		
MSFid	15	65,53	14,30	37,70	57,10	59,45	80,30	92		
MCFid	18	57,99	13,21	35,65	49,19	56,90	70,56	80,30	KW	0,16
MSP	11	58,54	14,35	38,80	48,40	56,40	70,30	86,40		
MCP	16	62,06	14,44	35,70	50,88	58,12	75,80	81,60	MW	0,37

Tabela 67 - Medidas de tendência central e de dispersão das latências mínimas das ondas F do nervo mediano do membro superior não-dominante (milissegundos)

Grupo	N	Média	DP	Mínimo	Percentis			Máximo	Teste	p
					25	50	75			
Todos	51	62,97	16,58	34,80	50,65	59,50	77,90	97,50		
H	17	64	16,63	46,70	51,65	58,20	82,70	97,50		
M	34	62,46	16,78	34,80	49,17	59,97	74,90	96,60	MW	0,86
H	17	64	16,63	46,70	51,65	58,20	82,70	97,50		
MSF	14	65,65	17,90	36,20	52,56	60,40	81,46	96,60		
MCF	20	60,22	16,03	34,80	48,16	59,72	71,95	92,15	KW	0,70
Todosid	42	62,16	16,68	34,80	59,19	59,65	72,85	97,50		
Hid	14	63,84	16,59	46,70	51,90	56,85	81,45	97,50		
MSFid	14	65,65	17,90	36,20	52,56	60,40	81,46	96,60		
MCFid	14	56,97	15,38	34,80	46,34	59,72	65,20	92,15	KW	0,47
MSP	9	57,23	16,57	36,20	45,58	49,30	71,40	87,50		
MCP	11	62,66	15,94	34,80	53	60,15	77,90	92,15	MW	0,40

8. Anexos

ANEXO A

COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

Ribeirão Preto, 30 de março de 2011

Ofício nº 1106/2011
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **“RELAÇÃO DA GRAVIDEZ SOBRE A NEUROPATIA DE PACIENTES COM A DOENÇA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 1A”** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 320ª Reunião Ordinária realizada em 28/03/2011 e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 1193/2011.

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.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

RITA DE CÁSSIA CARVALHO LEAL

PROF. DR. WILSON MARQUES JÚNIOR (Orientador)

Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

ANEXO B

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) [†]	None	Trips, catches toes, slaps feet Shoe inserts	Ankle support or stabilization (AFOs) Foot surgery [‡]	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 [§]	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	Normal	Reduced at great toe	Reduced at ankle	Reduced at knee (tibial tuberosity)	Absent at knee and ankle
Strength (legs)	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)	Normal	4+, 4, or 4- on intrinsic muscles ^{**} hand	≤3 on intrinsic Hand muscles ^{**}	≤5 on wrist extensors	Weak above elbow
Ulnar CMAP (median)	≥6 mV (≥4 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

[†]Uses 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).

[‡]See written instructions for details of eligible foot surgery.

[§]Abnormal if patient says it is definitely decreased compared to a normal reference point.

^{||}Use Rydel-Seiffer tuning fork. Definition of normal: ≥5.

Limb strength scores refer to MRC grade.

^{**}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 C

SF 36 - Short Form Health Survey - 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	5	5

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

7- 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

8- 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

9- 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

10- 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

11- 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 de Publicação

Does pregnancy change the natural history of CMT1A neuropathy?

Rita de Cassia C. Leal, Juliana B. S. Algemiro, Vanessa D. Marques, Patricia Toscano, Charles M. Lourenço, Wilson M. 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

The Charcot-Marie-Tooth type 1A (CMT1A) associated with 17p11.2 duplication (CMT1Adup) is the most common hereditary neuropathy. Daily administration of progesterone resulted in more progressive clinical neuropathy of transgenic rats over-expressing PMP22. There are reports of women with CMT who had worsening of their neurological status during pregnancy. The aim of this study was to investigate the influence of pregnancy in CMT1Adup neuropathy and its natural history. Women with CMT1A answered questions about neurological signs and symptoms during their past and present pregnancies. CMT NS and SF 36 scores and data collected from clinical and electrophysiological evaluations of these patients, of women who didn't have child and of men were compared. Five patients were prospectively evaluated during pregnancies. Fifty-one patients answered questions about 130 pregnancies. Twenty-nine patients (56%) reported worsening of their neurological symptoms during 62 pregnancies: twenty-three women had painful cramps, three, reported progressive weakness, two patients had sensitive ataxia, six patients had positive sensory symptoms. Some of these patients had more than one kind of symptoms. Comparison between men and women showed some significant differences: CMT NS item about upper limbs symptoms; strength of right and left first dorsal interosseus muscle (ID), strength of right and left abductor pollicis brevis (APB), strength of right and left flexors of the hip, CMAP of right ulnar nerve in millivolts; SF-36 had significant difference in the following items: limitations due to emotional problems, general health, mental health, social functioning, pain and vitality, in which female had worst scores. When comparison between men, women who had child and women who didn't had child was made, data regarding strength of right and left APB, strength of right and left flexors of the hip, amplitude of right CMAP and the same items of SF-36, except pain and general health, continued to have significant differences between men and women, but not between women who had child and women who didn't had child. There was no difference between data of women who got worst during their pregnancy and women who didn't. CMT worsening during pregnancy has previously been described. Some of these patients recovered their previous status after delivery, while others did not. Several explanations have been proposed for this deterioration. In our series, five patients had deterioration during pregnancy. It seems that pregnancy may affect CMT patients in different ways. There were also some differences between men and women, but no significant worsening was found in the neurological status of women that had been pregnant. A larger prospective study should be conducted to better understand the effects of pregnancy on CMT.

Keywords: Charcot- Marie Tooth tipo 1 A, pregnancy, natural history, CMT1A

Introduction

Charcot-Marie-Tooth type 1A (CMT1A) associated with 17p11.2 duplication (CMT1Adup) is the most common hereditary neuropathy. Although substantial improvement of the knowledge of its pathophysiology, there is still no effective treatment available for it. Thus there is a considerable interest in factors that change its evolution. Several authors suggest potential gender differences in the experimental model of CMT1A [1] and in CMT1A patients [2,3]. Daily administration of progesterone resulted in more progressive clinical neuropathy in transgenic rats over-expressing peripheral myelin protein 22(PMP22)[4]. Some clinical reports describe worsening of the clinical status of pregnant CMT patients [5, 6, 7]. The aim of this study was, therefore, to investigate the influence of pregnancy in CMT1Adup neuropathy and its natural history.

Patients and Methods

Women with CMT1Adup followed at the Neurogenetics outpatient clinic, School of Medicine of Ribeirão Preto, answered a systematized questionnaire about their neurological signs and symptoms during their past and present pregnancies. Then, CMT-NS and SF-36 scores, and data collected from clinical and electrophysiological evaluations of these patients were compared to those of CMT women who did not have child and CMT men. Strength was measured according to Medical Research Council. The same person (RCCL) evaluated all patients. Patients with acquired neuropathies or with diseases that could cause neuropathy were excluded. Statistical analysis was made with the Software SPSS.

Pregnant CMT1 patients were followed clinically and electrophysiologically, during their gestation and *puerperium*, according to their availability to attend our CMT Clinics. In each visit, patients had their CMT neuropathy score version 2(CMTNS), and its subscores CMT symptoms score (CMTSS) and CMT examination score (CMTES), calculated.

This study was approved by our Ethics Committee.

Results

From March 2011 to June 2014 fifty-one patients answered the systematized questionnaire about 130 pregnancies. Twenty-nine patients (56%) reported worsening of their neurological status during 62 pregnancies. Twenty-three had painful cramps, three reported progressive weakness, two patients complained of a sensory ataxia, six developed positive sensory symptoms. Some of them developed more than one manifestation.

The following significant differences were observed between men and all women: upper limb symptoms item in CMT-NS (women $0,76 \pm 0,79$, men: $0,38 \pm 0,80$, $p = 0,025$); strength of right first dorsal interosseous (FID) muscle (men: $4,05 \pm 0,865$; women: $3,7 \pm 0,78$; $p = 0,031$); strength of left FID (men: $4,05 \pm 0,865$, women: $3,72 \pm 0,77$, $p = 0,037$); strength of right *abductor pollicis brevis* (APB) muscle (men: $4,24 \pm 0,094$, women: $3,80 \pm 0,77$, $p = 0,012$); strength of left APB (men: $4,24 \pm 0,944$; women: $3,76 \pm 0,87$, $p = 0,008$); strength of right flexors of the hip (men: $4,95 \pm 0,21$, women: $4,78 \pm 0,47$, $p=0,14$); strength of left flexors of the hip (men: $5,00 \pm 0,00$, women: $4,65 \pm 0,48$, $p=0,002$); CMAP of right ulnar nerve (men: $6,02 \pm 2,1$; women: $4,63 \pm 1,77$. $p= 0,007$). SF-36 had significant difference in the following items: limitations due to emotional problems, general health, mental health, social functioning, pain and vitality, in which female had worse scores. When comparing men, women who had child and women who did not had child, data regarding strength of right and left APB, strength of right and left flexors of the hip, amplitude of right CMAP and the same items of SF-36, except pain and general health, continued to have significant differences between men and women, but not between women who had child and women who did not had child. There was no difference between data of women who got worst during their pregnancy and women who did not.

Five patients with PMP22 duplication were prospectively evaluated in the study. One patient, who did not have molecular diagnosis until the end of this study, was also followed.

Case 1

A 32-year-old woman was referred due to progressive lower limbs pins and needles beginning in the 4th month of her second pregnancy. After a few weeks, her upper limbs became involved and, at the end of the gestation, she was unable to walk without support. After the labor, she continued to worsen, but then she stabilized within two months, when her CMTSS was 10, her CMTES was 18. Nerve conduction studies were performed at another hospital immediately one month after delivery. Three months after the first evaluation, she noticed significant improvement: she could walk without help, and her balance was preserved, her CMTNS was 11 (CMTSS= 0; CMTES= 8).

Case 2

This 41-year-old woman, attended our CMT Clinics to her annual evaluation, when she was in the 29th week of her third pregnancy. She complained of painful cramps, about 15 times a day, more frequently at night, in the previous two months, low back pain, difficulty in cutting food and making arm abductions all the week before this visit. Exams collected a month earlier showed: TSH - 0,197 (reference values: 0,4 - 4,0); free T4 - 0,7 (reference values: 0,9 - 1,8). Since then, she was evaluated monthly. The low back pain improved, but cramps were present up to the 34th week. There were no changes regarding arms complaints. CMTNS, in the 32th week was 8 (CMTSS=1; CMTES= 5). We saw her 45 days after delivery. She had put on 8 kg during her gestation. She was still having some painful cramps, but not as frequently, and she still had difficulty in cutting food. Her CMTNS was 10 (CMTSS= 1; CMTES= 7), TSH, free T3, free T4 and total T4 were analysed monthly during this period. TSH and free T4 levels remained low, while total T4 levels were normal and free T3 levels were high. Three months after the delivery, all these exams presented normal levels and she received the diagnosis of gestacional thyrotoxicosis.

Case 3

This 16-year-old woman, was first evaluated when she was in the 16th week of her second pregnancy. Some women in her family, with CMT1A diagnosis, had

presented deterioration of their neuropathy during gestations. Her CMTNS in this visit was 15 (CMTSS = 3; CMTES = 12). A second evaluation was made thirteen weeks afterwards, when she complained of having falls and cramps at night. She could not remember exactly when they had begun. CMTNS had no alteration. A month after the delivery she did not have new symptoms and her CMTNS was 13 (CMTSS= 3; CMTES= 9). She put on 10 kg during gestation. Two years subsequently her CMT-NS was 7 (CMTSS = 2; CMTES = 4).

Case 4

Patient 4, a 32-year-old woman, was followed during the two previous years at CMT clinics, where she attended in the 11th week of her first pregnancy. She reported worsening of lower limbs weakness, more frequent stumbles, and hands pricking. CMT NS was 8 (CMTSS = 2; CMTES = 5). These complaints persisted thereafter, but there was no increases in her CMTNS. The delivered happened at the 36th week of pregnancy and she gained 13 kg during the gestation. One month after labor, she complained of deterioration of upper limbs pain, proximal upper limbs and right leg weakness, and difficulties with buttons. At examination, right patellar tendon reflex was 1/4; right aquileo, 1/4; left aquileo, 1/4; others tendon reflexes were absent; response to plantar stimulation was normal. Her MRI showed a high signal at thoracic spinal cord (T8-T9). She improved spontaneously. A nerve conduction study made after the delivery and her CMTNS did not show any worsening.

Case 5

Patient 6, a 29 year-old woman, was referred to CMT clinics when she was in the 30th week of her first pregnancy. She, her sister and her brother have calf muscles atrophy, *pes cavus* and hammer toes. She was also diagnosed with hyperthyroidism at the age of ten. In this first evaluation, she complained of lower limbs and hands weakness and pricking since the third month of pregnancy. Her CMTNS was 25 (CMTSS= 11; CMTES= 22). Although she was restricted to wheelchair, she refused further investigation. Seventeen days later she remained restricted to wheelchair and also had dyspnea. Her CMTNS was 27 (CMTSS = 11;

CMTES = 25). Nerve conduction study was performed, and showed temporal dispersion at the upper limbs nerves. The patient was evaluated again three months after delivery, with significant improvement. She still needed bilateral assistance, but could stand up alone for some minutes. CMT SS was 10 and her CMTES was 18.

Discussion

CMT worsening during pregnancy has previously been described [5, 6, 7]. Some of these patients recovered their previous status after delivery, while others did not. In 1993, Zerres et al. retrospectively studied the influence of pregnancy and delivery on the neurological symptoms of 21 CMT1 patients during 45 pregnancies. Eight (38%) of 21 patients reported exacerbation of their disease in at least one pregnancy. Worsening was temporary in 1/3 of patients and persisted in the remaining 2/3 [8].

Several explanations have been proposed for deterioration in pregnancy. Inflammatory neuropathy has been identified in pregnant women [9]. Pollock et al [7] proposed that metabolic abnormalities induced by pregnancy could be more prominent in CMT1 patients due to abnormalities in the amount of mucopolysaccharides and collagen in the basal membrane of the perineurium and endoneurium. Thorbert et al [10] proposed that deterioration could result from axonal degeneration induced by the uterine adrenergic nerves. It is also possible that, during pregnancy, the high levels of progesterone, a regulator of the expression of the myelin proteins PMP22 and MPZ [1], could potentially raise PMP22 protein expression, increasing the dose effect caused by the 17p duplication and leading to the deterioration of the neuropathy.

Neither of the above possibilities has been confirmed to date, and there are even doubts about the influences of pregnancy on the natural history of patients with CMT1. Swan et al. [8] reviewed the data (CMT-NS and Neuropathy Impairment Score) of 44 previously pregnant women with CMT1A, 15 women with CMT1A who had never been pregnant and 47 men with CMT1A. They did not

find any evidence that gender, pregnancy or plasma progesterone levels could contribute to the severity of neuropathy in women with CMT1A.

Conclusion

Four women reported worsening of their neuropathy manifestations in pregnancy. Patient three did not have new complains, but her evolution demonstrated worsening that was not noticed by herself. A significant clinical and neurophysiological deterioration was seen in two cases (patients 1 and 6). In case six, there was an associated inflammatory neuropathy. Although in case one it was not possible to exclude the same cause of deterioration of patient six, we are not sure about the nature of this worsening. A systemic disorder caused the observed worsening in patient 2. Patient four may have presented an inflammatory spinal cord disease. Although this is a small sample, it seems that pregnancy may affect CMT patients in different ways. A larger prospective study should be conducted to better understand the effects of pregnancy on CMT. In this series there was some differences between men and women, but no significant worsening was found in the neurological status of women that had been pregnant.

References

- [1] Caruso D, Scurati S, Roglio I, Nobbio L, Schenone A, Melcangi RC. Neuroactive steroid levels in a transgenic rat model of CMT1A neuropathy. *J Mol Neurosci* Mar 2008; 34:249-53.
- [2] 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)1 patients: Italian multicentre study. *Neurol Sci* Dec 2006; 27:417-23.
- [3] 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 1A. *J Peripher Nerv Syst* Mar 2008;13:64-70.

-
- [4] Sereda MW, H Gerd Meyer zu, S Ueli, U Naureen, N Klaus-Armin. Therapeutic administration of progesterone antagonista in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT-1 A). *Nature Medicine* 2003; 12:1533-17.
 - [5] Bellina JH, Deming B. Charcot-Marie-Tooth disease and pregnancy: report of a case. *J La State Med Soc* 1973;125:393-5.
 - [6] Gastaut JL, Benaim J, Livet MO, Philip N. Charcot Marie Tooth disease: exacerbation in pregnancy (in French). *Rev Neurologie (Paris)* 2000; 156:890-1.
 - [7] Pollok M, Nukada H, Kriechevsky M. Exacerbation of Charcot-Marie-Tooth disease in pregnancy. *Neurology* 1982; 32:1311-131.
 - [8] Rudinik – Schöneborn S, Röhrig D, Nicholson G, Zerres K. Pregnancy and deliveries in Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *Neurology* 1993; 43:2011-6.
 - [9] Kuller JA, Katz VL, McCoy MC, Hansen WF. Pregnancy complicated by Guillain-Barré syndrome. *Southern Medical Journal* 1995; 88:987-9.
 - [10] Thorbert G. Regional changes in structure and function of adrenergic nerves in guinea-pig uterus during pregnancy. *Acta Obstet Scand* 1978; 51:167-76.
 - [11] Swan E, Fuerst DR, Shy ME. *Neurology* 2007; 68:873.