



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

LIDIANE CARINE LIMA SANTOS BARRETO

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, SOCIODEMOGRÁFICO E PSICOSSOCIAL DA
DOENÇA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

ARACAJU

2016

LIDIANE CARINE LIMA SANTOS BARRETO

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, SOCIODEMOGRÁFICO E PSICOSSOCIAL DA
DOENÇA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Antunes de Souza Araújo

Co-orientador: Prof. Dr. Eduardo Luís de Aquino Neves

ARACAJU

2016

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

B273p Barreto, Lidianne Carine Lima Santos
Perfil epidemiológico, sociodemográfico e psicossocial da
doença de Charcot-Marie-Tooth / Lidianne Carine Lima
Santos Barreto ; orientador Adriano Antunes de Souza
Araújo. – Aracaju, 2016.
96 f. : il.

Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade
Federal de Sergipe, 2016.

1. Charcot-Marie-Tooth, Doença de. 2. Neuropatia -
Epidemiologia. 3. Saúde pública - Sergipe. I. Araújo,
Adriano Antunes de Souza, orient. II. Título.

CDU 616.8-009.11(813.7)

LIDIANE CARINE LIMA SANTOS BARRETO

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, SOCIODEMOGRÁFICO E PSICOSSOCIAL DA
DOENÇA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade Federal de
Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau
de Doutor em Ciências da Saúde.

Aprovada em: ____/____/____

Orientador: Prof. Dr. Adriano Antunes de Souza Araújo

Co-orientador: Prof. Dr. Eduardo Luís de Aquino Neves

1ª Examinadora: Profa. Dra. Rosana de Souza Siqueira Barreto

2º Examinador: Prof. Dr. Diogo Costa Garção

3º Examinador: Prof. Dr. Marco Antonio Prado Nunes

PARECER

DEDICATÓRIA

A Deus, que iluminou o meu caminho durante esta
caminhada.

Aos meus pais, irmãos, marido e filha que, com
muito carinho e apoio, não mediram esforços para
que eu chegasse até esta etapa de
minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, presente em todos os momentos da minha vida, obrigada pela força, iluminação e muitas alegrias recebidas.

Aos meus pais, Sebastião e Lindinalva, por todo carinho e dedicação. Amo muito vocês!

Ao meu marido Fabrício, pessoa com quem amo partilhar a vida. Obrigada pela paciência, pelo incentivo, pela força e, principalmente, pelo carinho. Valeu a pena todo sofrimento, todas as renúncias. Esta vitória é nossa!

Sem falar da minha filha querida, Cecília, obrigada pelos sorrisos e abraços espontâneos. Amor incondicional.

A minha família, em especial aos meus irmãos, Van e Danilo, e respectivas cunhadas, vocês são meu porto seguro, obrigada pela imensa torcida e pelo incentivo durante todo o tempo.

Ao meu sogro (*in memoriam*), à minha sogra, a Greyce e Luiza, que torceram pelo meu sucesso. Obrigada pelo carinho, amor e palavras de conforto, com certeza ganhei mais uma família.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Adriano Antunes de Souza Araújo e ao meu coorientador, Prof. Dr. Eduardo Luís de Aquino Neves, obrigada pela dedicação, competência e amizade, durante toda a realização desta pesquisa. Seus ensinamentos estarão presentes por toda a minha vida.

A Gabriel, pela parceria e pelo companheirismo nas inúmeras viagens.

Às amigas companheiras de longa jornada: Paula, Catarina, Iandra e Cynthia, que com muita lealdade enfrentaram comigo esse período de obstáculos, alegrias, tristezas, lágrimas, sorrisos, derrotas e enfim: Vitória!

A Jô e todo o pessoal de Tobias Barreto, Itabaianinha e Pedrinhas. Fico até sem palavras para agradecer o quanto foram importantes em toda a minha trajetória, obrigada pela acolhida e por todo o carinho recebido.

À Universidade Federal de Sergipe (UFS) e a todos os professores do Núcleo de Pós-Graduação em Ciências da Saúde por tornar este sonho realidade.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de estudos de Doutorado.

A todos os colegas do Laboratório de Ensaios Farmacêuticos e Toxicidade (LEFT). Sinto-me privilegiada em conviver com pessoas tão competentes.

*“Que os nossos esforços desafiem as impossibilidades ...
Lembraí-vos de que as grandes proezas da história foram
conquistas do que parecia impossível”
(Charlie Chaplin)*

RESUMO

Perfil Epidemiológico, Sociodemográfico e Psicossocial da Doença de Charcot-Marie-Tooth. BARRETO, Lidianie Carine Lima Santos. 2016.

A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é a afecção neurológica geneticamente determinada mais comum em todo o mundo. Caracteriza-se por provocar degeneração lenta e progressiva dos nervos periféricos, acarretando fraqueza e atrofia dos músculos distais dos membros. CMT é classificada em dois subgrupos principais: CMT tipo 1 (CMT1), forma desmielinizante e CMT tipo 2 (CMT2), forma axonal. O primeiro objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática sobre a prevalência da doença de CMT no mundo e o segundo foi avaliar o perfil epidemiológico, sociodemográfico e psicossocial de famílias com a doença de CMT no Estado de Sergipe, Brasil. **Métodos:** pesquisa sistemática na literatura foi realizada, utilizando como base de dados a MEDLINE-PubMed, Web of Science, Scopus e CINAHL (janeiro de 1990 a maio de 2015). Além disso, foi realizado estudo epidemiológico descritivo, observacional e transversal, por meio de entrevista e avaliação clínica de pacientes, grupo com a doença CMT (GCMT), e familiares não afetados, denominados de grupo controle (GC), nos municípios de Tobias Barreto, Pedrinhas e Itabaianinha- SE. A coleta de dados incluiu avaliação das características sociodemográficas, parâmetros antropométricos, hábitos de vida, condições clínicas, comorbidades, saúde mental (níveis de ansiedade e depressão), padrão de comportamento sexual feminino e perfis ginecológicos e obstétricos. **Resultados:** no artigo 1, doze estudos foram incluídos na revisão sistemática, cuja prevalência de CMT variou de 9,7/ 100.000 habitantes, na Sérvia, para 82,3/ 100.000, na Noruega. A frequência dos principais subtipos nos países variou de 37,6% a 84% CMT1 é de 12% para 35,9% CMT2. No artigo 2, foram entrevistados 90 indivíduos de seis famílias com CMT; a prevalência de CMT em Sergipe foi de 62/ 100.000 habitantes; a prevalência CMT1 foi de 37/ 100.000 habitantes e CMT2 foi de 25/ 100.000. A maioria apresentou início do surgimento dos sinais e sintomas na infância. Houve maior índice de analfabetismo entre os afetados, com diferença significativa entre os grupos GCMT (19,5%) e GC (6%). Foram observados elevados níveis de ansiedade e depressão. Verificou-se alteração na atividade sexual em 47% das mulheres, das quais 88% relataram o uso de preservativo raramente ou nunca; os métodos contraceptivos mais utilizados foram os anticoncepcionais orais e injetáveis; em relação à fecundidade, o GC apresentou média de 1,93 filho, enquanto o GCMT obteve média de 2,47 filhos. **Conclusão:** os resultados revelam as lacunas que ainda existem no conhecimento epidemiológico de CMT em todo o mundo. A alta prevalência de CMT em Sergipe, o elevado índice de analfabetismo entre os indivíduos que apresentam os sinais e sintomas de CMT e o ciclo reprodutivo das mulheres CMT mais curto indicam o impacto da doença no Estado. São necessárias pesquisas futuras com foco em características epidemiológicas de CMT em diferentes nações e grupos étnicos.

Palavras-chave: doença de Charcot-Marie-Tooth, epidemiologia, prevalência e saúde pública.

ABSTRACT

Epidemiologic Profile, Sociodemographic and Psychosocial of Charcot-Marie-Tooth disease.
BARRETO, Lidiane Carine Lima Santos. 2016.

Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease is the most common genetically determined neurological condition in the world. It is characterized by a slow and progressive degeneration of the peripheral nerves, leading to weakness and atrophy of distal limb muscles. CMT is classified in two main subgroups: CMT type 1 (CMT1), demyelinating form, and CMT type 2 (CMT2), axonal form. The first objective of this study was to conduct a systematic review of the prevalence of CMT disease in the world and the second was to evaluate the epidemiological, socio-demographic and psychosocial profile of families with CMT disease in the State of Sergipe, Brazil. **Methods:** a systematic survey of the literature was carried out using the following databases: MEDLINE-PubMed, Web of Science, Scopus and CINAHL (January 1990 to May 2015). Apart from this, a descriptive, observational and cross-sectional epidemiological study was carried out by means of interview and clinical evaluation of patients with the disease (CMT Group or CMTG) and non-affected family members called the control group (CG) in the municipalities of Tobias Barreto, Pedrinhas and Itabaianinha - SE. The collection of data included evaluation of socio-demographic characteristics, anthropometric measurements, lifestyle, clinical conditions, co-morbidities, mental health (levels of anxiety and depression), standards of feminine sexual behavior and gynecological and obstetric profiles. **Results:** in article 1, 12 studies were included in the systematic review, where the prevalence of CMT varied from 9.7/ 100,000 inhabitants in Serbia to 82.3/ 100,000 in Norway. The frequency of the main subtypes in the countries varied from 37.6% to 84% for CMT1 and from 12% to 35.9% for CMT2. In article 2, 90 individuals from 6 families with CMT were interviewed; the prevalence of CMT in Sergipe was of 62/ 100,000 inhabitants; the prevalence of CMT1 was of 37/ 100,000 inhabitants and of CMT2 was of 25/ 100,000. The majority presented the onset of signs and symptoms in childhood. There was a greater incidence of illiteracy among those affected, with a significant difference between the groups CMTG (19.5%) and CG (6%). Elevated levels of anxiety and depression were observed. Changes in sexual activity were observed in 47% of the women. Of these, 88% related to rarely or never use condoms; the most used contraceptive methods were oral and injectable contraceptives; as to fertility, the CG had on average 1.93 children, while the CMTG had on average 2.47 children. **Conclusion:** the results reveal the gaps, which still exist in the epidemiological knowledge of CMT across the world. The high prevalence of CMT in Sergipe, the elevated index of illiteracy among the individuals presenting signs and symptoms of CMT and the shorter reproductive cycle of women with CMT indicate the impact of the disease in the state. Future research is needed with a focus on the epidemiological characteristics of CMT in different nations and ethnic groups.

Key-words: Charcot-Marie-Tooth disease, epidemiology, prevalence and public health.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO II

- Figura 1 Imagens obtidas durante a inspeção de pacientes com a 21
doença de Charcot-Marie-Tooth. Hipotrofia de mãos (a); Pé
cavo (b).

CAPÍTULO IV

- Figura 1 Flow diagram of selection of CMT disease incidence and 40
prevalence studies during the period January 1, 1990–May 31,
2015.

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO IV

Table 1	Quality assessment scores of CMT disease incidence and prevalence studies	41
Table 2	Details of included studies	42
Table 3	Genetic epidemiology of CMT in the general population	47

CAPÍTULO V

Tabela 1	Distribuição das famílias entre o grupo dos indivíduos que apresentam os sinais e sintomas da doença de Charcot-Marie-Tooth (GCMT) e o grupo dos indivíduos dos que não apresentam sinais e sintomas, grupo controle (GC), segundo características sociodemográficas - municípios de Itabaianinha, Pedrinhas e Tobias Barreto, SE , 2013-2015.	66
Tabela 2	Distribuição das famílias entre o grupo dos indivíduos que apresentam os sinais e sintomas da doença de Charcot-Marie-Tooth (GCMT) e o grupo dos indivíduos dos que não apresentam sinais e sintomas, grupo controle (GC), segundo investigação das co-morbidades - municípios de Itabaianinha, Pedrinhas e Tobias Barreto, SE , 2013-2015.	67
Tabela 3	Distribuição das famílias com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1 e tipo 2, segundo avaliação clínica - municípios de Itabaianinha, Pedrinhas e Tobias Barreto, SE , 2013-2015.	68
Tabela 4	Distribuição das famílias entre o grupo dos indivíduos que apresentam os sinais e sintomas da doença de Charcot-Marie-Tooth (GCMT) e o grupo dos indivíduos dos que não apresentam sinais e sintomas, grupo controle (GC), segundo características da saúde mental - municípios de Itabaianinha, Pedrinhas e Tobias Barreto, SE , 2013-2015.	69

Tabela 5	Distribuição das famílias entre o grupo dos indivíduos que apresentam os sinais e sintomas da doença de Charcot-Marie-Tooth (GCMT) e o grupo dos indivíduos dos que não apresentam sinais e sintomas, grupo controle (GC), segundo características do padrão de comportamento sexual feminino e perfis ginecológicos e obstétricos - municípios de Itabaianinha, Pedrinhas e Tobias Barreto, SE, 2013-2015	70
----------	--	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

BAI	Inventário de Ansiedade de Beck
BDI	Inventário de Depressão de Beck
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
<i>CINAHL</i>	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
CMT	Charcot-Marie-Tooth
CMT1	Charcot-Marie-Tooth tipo 1
CMT 2	Charcot-Marie-Tooth tipo 2
<i>CMTNS</i>	<i>Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Scale</i>
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
GC	Grupo controle
GCMT	Grupo com a doença de Charcot-Marie-Tooth
<i>HMSN</i>	<i>Hereditary Motor and Sensory Neuropathy</i>
<i>HMSN I</i>	<i>type I Hereditary Motor and Sensory Neuropathy</i>
<i>HNPP</i>	<i>Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
<i>Medline-PubMed</i>	<i>National Library of Medicine</i>
NHSM	Neuropatia Hereditária Sensorial e Motora
OMS	Organização Mundial da Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UFS	Universidade Federal de Sergipe

SUMÁRIO

CAPÍTULO I.....	14
1. INTRODUÇÃO.....	15
CAPÍTULO II.....	18
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	19
2.1 A doença de Charcot-Marie-Tooth.....	19
2.1.1 Prevalência.....	20
2.1.2 Manifestações clínicas.....	20
2.2 A pesquisa epidemiológica.....	21
2.3 Histórico dos estudos sobre a doença CMT em Sergipe.....	21
2.4 Histórico da colonização em Sergipe.....	22
CAPÍTULO III	24
3. OBJETIVOS	25
3.1 Objetivo Geral.....	25
3.2 Objetivos Específicos.....	25
CAPÍTULO IV.....	26
4. RESULTADOS Artigo 1- Epidemiologic study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review.....	27
4.1 Abstract.....	27
4.2 Introduction.....	28
4.3 Methods.....	29
4.4 Results.....	31
4.5 Discussion.....	32
4.6 Conclusion.....	36
References.....	37
CAPÍTULO V.....	48
5. RESULTADOS Artigo 2- Perfil epidemiológico, sociodemográfico e psicossocial de grandes famílias com a doença de Charcot-Marie-Tooth no Estado de Sergipe – Brasil...	49
5.1 Resumo.....	49
5.2 Introdução.....	50
5.3 Metodologia.....	51
5.4 Resultados.....	55

5.5 Discussão.....	57
5.6 Conclusão.....	61
Referências.....	62
Anexo.....	66
CAPÍTULO VI.....	72
6. CONCLUSÃO.....	73
CAPÍTULO VII - REFERÊNCIAS	
CAPÍTULO VIII – APÊNDICES	
Apêndice 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido	
Apêndice 2 – Avaliação das características sócio-demográficas	
Apêndice 3 – Parâmetros antropométricos e hábitos de vida	
Apêndice 4 – Avaliação das condições clínicas e co-morbididades	
Apêndice 5 – Avaliação dos níveis de ansiedade e depressão	
Apêndice 6 – Avaliação do padrão de comportamento sexual	
Apêndice 7 – Heredograma 1- Família CMT1-(1)	
Apêndice 8 – Heredograma 2 - Família CMT1-(2)	
Apêndice 9 – Heredograma 3 - Família CMT1-(3)	
Apêndice 10 – Heredograma 4 – Família CMT1-(4) (Pedrinhas)	
Apêndice 11 – Heredograma 5 – Família CMT2- (1) (Tobias Barreto)	
Apêndice 12 – Heredograma 6 – Família CMT2-(2) (Itabaianinha)	

CAPÍTULO I

Introdução

1. INTRODUÇÃO

A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é a afecção neurológica geneticamente determinada mais comum em todo o mundo, afeta um em cada 2.500 indivíduos (DON, 2007; PAREYSON et al., 2006; PAZZAGLIA et al., 2010). Foi, inicialmente, descrita por Jean M. Charcot e Pierre Marie, em Paris, e Tooth, em Londres, em 1886, a qual foi denominada de “atrofia muscular fibular” (CHARCOT, MARIE, 1886; TOOTH, 1886).

A doença CMT também é conhecida como Neuropatia Hereditária Sensitiva e Motora (NHSM). Até agora, aproximadamente, 45 genes causadores foram identificados (CORDEIRO et al., 2014). Nas fases iniciais e nos casos mais brandos, as alterações motoras são percebidas em músculos distais inervados pelos fibulares, isto porque a degeneração na doença CMT é comprimento-dependente. Durante exame físico, observa-se quadro de fraqueza muscular iniciada em segmentos distais dos membros inferiores, geralmente com início da primeira até a terceira década de vida. A evolução é lenta e pode ser quase imperceptível nos primeiros anos da doença (HARDING; THOMAS, 1980; NEVES, 2011).

O fenótipo típico CMT inclui redução ou abolição dos reflexos tendinosos, perda de sensibilidade distal e anormalidades esqueléticas, como pés cavos, dedo em martelo e escoliose (THOMAS et al., 1997; MARQUES et al., 2005; PATZKO; SHY, 2012). No entanto, a heterogeneidade clínica existe, seja para a mesma mutação, família ou para gêmeos idênticos (MARQUES et al., 1999). Fatores genéticos e não-genéticos devem, portanto, estar envolvidos. Em alguns casos, os pacientes evoluem com maior severidade da doença, resultam em uso de cadeira de rodas e apresentam quadro de insuficiência respiratória, mas a maioria dos pacientes desenvolve doença de progressão lenta compatível com a vida produtiva, embora a qualidade de vida seja quase sempre comprometida (CORDEIRO et al., 2014).

As formas mais comuns da doença de CMT são classificadas como tipos 1 e 2. A tipo 1 é causado por uma alteração na mielina (forma desmielinizante) e a tipo 2, por uma axonopatia primária (forma axonal) (NEWMAN et al., 2007; VINCI, 2003). Testes eletrofisiológicos do nervo demonstram que a velocidade de condução está lentificada em pacientes tipo 1, devido à disfunção na bainha de mielina dos nervos. No tipo 2, a velocidade de condução está normal. Cerca de dois terços dos pacientes com a doença de CMT são do tipo 1 e um terço, do tipo 2. A doença de CMT tipo 3 foi associada à Doença de Dejerine-

Sottas, forma de neuropatia periférica hereditária grave em suas manifestações clínicas, com velocidade de condução nervosa extremamente reduzida (BEALS; NICKISCH, 2008).

Em termos gerais, saúde pública refere-se a ações coletivas, visando melhorar a saúde das populações. A epidemiologia, uma das ferramentas para avaliar a saúde pública, é utilizada de várias formas. Os estudos de prevalência são os estudos descritivos populacionais mais amplamente difundidos e publicados em epidemiologia. Neste tipo de delineamento, também conhecido como estudo transversal ou de corte-transversal, obtém-se a frequência de ocorrência dos eventos de saúde em uma população, em um ponto no tempo ou em curto espaço de tempo. Estudos de prevalência são frequentemente usados para planejamento em saúde pública e como etapa inicial (linha de base) para avaliar Programas de Controle. São também utilizados na seleção de participantes para outros estudos, como caso-controle, coorte e ensaios clínicos (BONITA; BEAGLEHOLE; KJELLSTRÖM, 2010).

Este estudo faz parte de uma linha de pesquisa que visa realizar estudos epidemiológicos, clínicos e genéticos em grandes famílias de pacientes com a doença de Charcot-Marie-Tooth, no interior do Estado de Sergipe, Brasil. As pesquisas foram iniciadas pelo neurologista Prof. Dr. Eduardo Luis de Aquino Neves, que vem realizando avaliação clínica, neurofisiológica e genética de famílias CMT, em especial de uma família com CMT2, no município de Tobias Barreto-SE, Brasil. Nestes estudos foram observadas a presença de sinais de liberação piramidal em quase 45% dos pacientes. A forma de transmissão autossômica dominante foi estabelecida, e a idade de início variou bastante entre as gerações, sugerindo a presença de fenômeno de antecipação. O estudo genético realizado pelo grupo de pesquisa demonstrou tratar-se de gene não conhecido, portanto uma nova forma de CMT axonal associada a sinais piramidais. Além disso, foram identificados pacientes com várias formas de sequelas decorrentes da progressão da doença. Outras famílias CMT também têm sido estudadas nesta região.

Ao considerar fato de não existir registros de prevalência da doença na América Latina, de ser o primeiro estudo epidemiológico realizado no Brasil e da presença de uma grande família multigeracional com vários indivíduos com a doença de CMT tipo 2, a maior descrita no Brasil, este estudo justifica-se pela necessidade de identificação de um perfil epidemiológico da doença no Estado de Sergipe, com início no município de Tobias Barreto-SE, em seguida com a investigação de casos da doença em regiões circunvizinhas. Considera-se que este estudo é inovador, no qual se abrem novas perspectivas para realização de adoção de medidas de saúde pública, a fim de beneficiar os indivíduos com a doença de CMT, tendo em vista as limitações físicas e o impacto na qualidade de vida.

Nesta perspectiva, o primeiro objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática sobre a prevalência da doença de CMT no mundo e o segundo foi investigar o perfil epidemiológico, sociodemográfico e psicossocial de famílias com a doença de Charcot-Marie-Tooth, no interior do Estado de Sergipe, sendo que a família do município de Tobias Barreto-SE, foi descoberta por Neves e Kok (2011). No entanto, as famílias de Pedrinhas e Itabaianinha foram mapeadas e descritas pela primeira vez na literatura.

CAPÍTULO II

Fundamentação Teórica

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 A doença de Charcot-Marie-Tooth

A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) faz parte do grupo das neuropatias hereditárias de acometimento sensitivo e motor (NHSM), apresentando diferentes padrões de herança, evolução clínica e características eletroneuromiográficas (LEEUWESTEIJN et al., 2009; VIEIRA et al., 2008). Foi inicialmente descrita por Jean M. Charcot e Pierre Marrie, em Paris, França, e Howard H. Tooth, em Cambridge, Inglaterra, em 1886, sendo denominada de “atrofia muscular fibular” (CHARCOT, MARIE, 1886; TOOTH, 1886).

Sendo a neuropatia geneticamente determinada mais prevalente em crianças e adultos com prevalência estimada em 1:2.500 (DON et al., 2007), a doença de Charcot-Marie-Tooth caracteriza-se por provocar degeneração lenta e progressiva dos nervos periféricos, acarretando atrofia e fraqueza dos músculos distais dos membros (COLOMBAN et al., 2014). Muitas vezes, causam deformidades das mãos e dos pés, além de alterações da sensibilidade e dos reflexos tendinosos (VINCI et al., 2005).

Há dois grandes grupos de CMT, de acordo com o dano primário que os genes alterados acabam por determinar: CMT tipo 1, forma desmielinizante e, CMT tipo 2, forma axonal (GEMIGNANI; MARBINI, 2001). A diferenciação entre estes dois grupos é realizada através da avaliação da velocidade de condução motora do nervo mediano, que pode estar acima ou abaixo de 38 m/s, segundo estudo eletroneuromiográfico, visto que fenotipicamente são indistinguíveis (CROSBIE et al., 2008; NEWMAN et al., 2007; VINCI, 2003).

A doença de CMT tipo 1 (CMT1) caracteriza-se pela ocorrência de uma diminuição da velocidade de condução motora do nervo mediano, podendo haver hipertrofia do nervo, enquanto que na CMT do tipo 2 (CMT2), a velocidade de condução é considerada normal, havendo, portanto, um dano axonal (NEVES, 2011).

O quadro clínico se inicia entre a primeira e a terceira décadas de vida e costuma causar sequelas, como atrofias em mãos e pernas, retrações tendíneas, alterações articulares, posturais e da marcha, desvios de coluna e dores nociceptivas (SILVA et al., 2007). Os pacientes com CMT são mais suscetíveis a entorses do tornozelo, dores, alterações do equilíbrio, deformidades, como dedos em martelo, pés cavos ou cavo-varos e pés caídos, devido à fraqueza da musculatura distal dos membros inferiores, com consequente alteração da marcha (RAMOS, 2006).

2.1.1 Prevalência de CMT

As neuropatias hereditárias representam 40% das neuropatias diagnosticadas, sendo a doença de CMT a mais comum, responsável por 80 a 90% dos casos (HERMANN, 2008). No mundo, existem poucos estudos epidemiológicos de CMT. A prevalência de todos os tipos de CMT variou de 9,7/100.000 habitantes, na Sérvia, a 82,3/100.000, na Noruega (MLADENOVIC et al., 2011; BRAATHEN et al., 2011). Na Itália, a prevalência é de 17,5/100.000 habitantes e estudo no Japão revelou prevalência de 10,8/100.000 (MOROCUTTI et al., 2002; KURIHARA et al., 2002). Estudo preliminar revela que não há registros de estudos epidemiológicos de prevalência na América Latina, inclusive no Brasil (BARRETO et al., 2016).

2.1.2 Manifestações clínicas

O processo degenerativo axonal explica o fenótipo típico da doença de CMT. Perda de massa muscular, fraqueza e perda sensorial, com progressão distal-proximal, é a forma mais comum da doença (PAZZAGLIA et al., 2010; BANCHS et al., 2008).

O início da doença ocorre geralmente nas duas primeiras décadas de vida e mostra lenta progressão ao longo de décadas. Sintomas motores começam a partir dos pés que, em particular, levam à fraqueza dos dorsiflexores do tornozelo, primeira manifestação clínica da doença de CMT, contribuindo para deformidades que se desenvolvem com arcos elevados, dedos em martelo, fraqueza da musculatura intrínseca, déficit funcional e entorse de tornozelo, devido à facilidade em tropeçar (BURNS et al., 2009; LEEUWESTEIJN et al., 2009). Posteriormente, as mãos podem ser também atingidas e, em seguida, os antebraços (PADUA et al., 2008).

A perda sensitiva também se inicia em segmentos distais, principalmente envolvendo os pés e as mãos, com diminuição da sensação de vibração, tato e dor. A perda sensitiva pode causar úlceras de pressão nos pés. Por outro lado, a perda sensorial proprioceptiva pode causar ataxia sensorial (BELLONE et al., 2002).

Outros sintomas e sinais comuns são tremores nas mãos, câibras musculares, calosidades nos pés e acrocianose (MILLER; MCALISTER, 2009; PAREYSON; MARCHESI, 2009). A severidade dos sintomas associados com a doença é extremamente variada, mesmo em grau de parentesco próximo com o mesmo tipo de CMT (REDMOND et al., 2008).

Na Figura 1(A), pode ser observado o acometimento distal de membros superiores com redução do trofismo muscular nas mãos, enquanto na Figura 1(B), o aumento do arco longitudinal medial, denominado “pé cavo”.

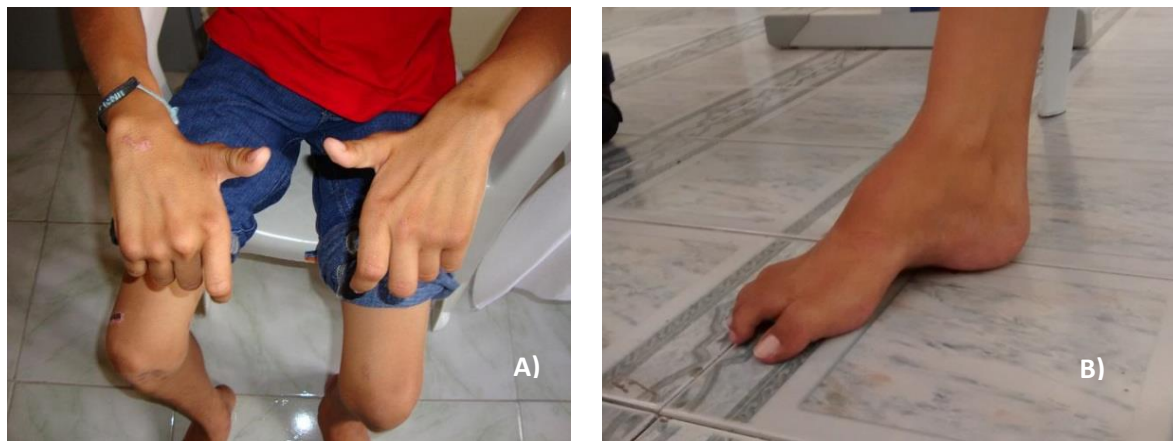


Figura 1: Imagens obtidas durante a inspeção de pacientes com a doença de Charcot-Marie-Tooth. Atrofia de mãos (A); Pé cavo (B).

Fonte: o autor (2013).

2.2. A pesquisa epidemiológica

A pesquisa epidemiológica é baseada na coleta sistemática de informações sobre eventos ligados à saúde em uma população definida e na quantificação desses eventos. Estes estudos objetivam descrever frequência, distribuição, padrão e tendência temporal de eventos ligados à saúde em populações específicas. Nos últimos anos, a pesquisa epidemiológica vem sendo impulsionada como resultado de políticas que, efetivamente, incentivaram a consolidação de programas de formação de pesquisadores e, devido à orientação para pesquisas envolvendo problemas de saúde de grande importância social e a sua compreensão, foi construída a partir do papel central que ocupam os determinantes políticos, sociais, econômicos e culturais (BLOCH; COUTINHO, 2002).

2.3 Histórico dos estudos sobre a doença CMT em Sergipe

As pesquisas no Estado de Sergipe, Brasil, foram iniciadas em 2003, pelo neurologista Prof. Dr. Eduardo Luis de Aquino Neves, que vem realizando avaliação clínica,

neurofisiológica e genética de famílias CMT. Com a descoberta da grande família CMT2 multigeracional no município de Tobias Barreto-SE, foi concluída a primeira Tese de doutorado (NEVES 2011), assim como o primeiro artigo científico publicado em 2011 intitulado “Clinical and neurophysiological investigation of a large family with dominant Charcot-Marie-Tooth type 2 disease with pyramidal signs” (NEVES; KOK, 2011).

A partir de então, novas linhas de pesquisas foram iniciadas com uma equipe multidisciplinar na Universidade Federal de Sergipe (UFS), em pacientes com Charcot-Marie-Tooth tipo 2, sob orientação do Prof. PhD Adriano Antunes de Souza Araújo e coorientação do Prof. Dr. Eduardo Luís de Aquino Neves, dentre elas quatro dissertações de mestrado concluídas, com temas que incluem avaliação podiátrica e qualidade de vida (SANTOS, 2010). Saúde oral, disfunção temporomandibular e performance mastigatória (REZENDE, 2010). Avaliação da força muscular respiratória e função pulmonar (GARCEZ, 2013) e estudo a respeito do padrão do sono (SOUZA, 2013).

Atualmente, existem quatro teses de doutorado em andamento. Porém, este é o primeiro estudo epidemiológico do Estado de Sergipe e que inclui outras famílias com a doença CMT, não apenas do tipo 2, como também do tipo 1. Este fato contribui para o surgimento de novas pesquisas na área, além de ser sugestivo que estas informações possam auxiliar no planejamento de adoção de políticas públicas, a fim de otimizar a qualidade de vida desta população. Como resultado das pesquisas, quatro artigos foram publicados (REZENDE et al., 2013; SOUZA et al., 2015; GARCEZ et al., 2015; BARRETO et al., 2016).

2.4 Histórico da colonização em Sergipe

Estudos preliminares apontam para o grande número de publicações na literatura sobre os casos de CMT na Europa (BARRETO et al., 2016). O pressuposto básico do qual parte o presente estudo é o de que a trajetória do processo migratório de europeus na colonização do nordeste brasileiro deve ser compreendida, a fim de identificar e problematizar a imigração no Estado de Sergipe.

O Brasil, assim como grande parte das Américas, exerceu forte atração aos fluxos migratórios no século XIX, que partiam, sobretudo, de países europeus mergulhados em crises econômicas e políticas (ENNES, 2011). No que diz respeito à imigração nos Estados do Nordeste, ainda que haja poucos estudos, alguns identificaram a presença de italianos em Pernambuco (ANDRADE, 1992), e de galegos (BACELAR, 1994) espanhóis (BACELAR,

1992), alemães (MENEZES, 2006; RABELO, 2008), portugueses (GANDON, 2010) e japoneses, na Bahia (MAEKAWA, 1995).

Os estrangeiros primeiro vieram para Estados vizinhos, como Pernambuco e Bahia, para depois se instalarem em Sergipe. Entretanto, a criação de um porto em Aracaju explica a presença de holandeses, franceses, escoceses e ingleses que se instalaram na segunda metade do século XIX, para trabalharem em atividades portuárias. Outros estrangeiros, como italianos, portugueses e judeus, instalaram-se em Aracaju e desenvolveram atividades econômicas ligadas ao comércio, o que permitiu que alguns destes estrangeiros desfrutassem no início do século XX de boas condições econômicas e sociais. Também no interior do Estado, a participação de estrangeiros revelou-se importante, em destaque na economia, indústria e comércio local, nas atividades de importação e exportação no Estado de Sergipe (ENNES, 2011).

Segundo informações colhidas de antigos moradores durante a investigação dos casos de CMT, no interior do Estado de Sergipe, sugere-se que houve imigração italiana na região. No entanto, são necessárias pesquisas futuras, busca por documentos, para melhor elucidação dos relatos.

CAPÍTULO III

Objetivos

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Avaliar o perfil epidemiológico, sociodemográfico e psicossocial de grandes famílias com a doença de Charcot-Marie-Tooth, no Estado de Sergipe-Brasil.

3.2 Objetivos Específicos

- Revisar de forma sistemática a prevalência da doença de Charcot-Marie-Tooth no mundo;
- Estimar a prevalência da doença CMT em Sergipe;
- Avaliar as características sociodemográficas de membros de famílias CMT;
- Conhecer as condições de saúde física e mental;
- Investigar o padrão de comportamento sexual feminino.

CAPÍTULO IV

Resultados

Artigo 1

Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease:

A Systematic Review

Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review

Estudo Epidemiológico da doença de Charcot-Marie-Tooth: Uma Revisão Sistemática

Lidiane Carine Lima Santos Barreto, Eduardo Luis de Aquino Neves, Jullyana de Souza Siqueira Quintans, Paula Santos Nunes, Iandra Maria Pinheiro de França Costa, Catarina Andrade Garcez, Fernanda Santos Oliveira, Cynthia Coelho Souza, Gabriel Mattos Goes, Adriano Antunes de Souza Araújo.

Núcleo de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe (UFS), Rua Cláudio Batista S/N Bairro Sanatório, Aracaju, SE , Brazil.

Abstract

Background: Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) is the most common inherited neuropathy. CMT is classified into 2 main subgroups: CMT type 1 (CMT1; demyelinating form) and CMT type 2 (CMT2; axonal form). The objectives of this study were to systematically review and assess the quality of studies reporting the incidence and/or prevalence of CMT worldwide. **Summary:** A total of 802 studies were initially identified, with only 12 meeting the inclusion criteria. CMT prevalence was reported in 10 studies and ranged from 9.7/100,000 in Serbia to 82.3/100,000 in Norway. The frequency of the main subtypes varied from 37.6 to 84% for CMT1 and from 12 to 35.9% for CMT2; the country with the lowest prevalence of CMT1 was Norway, and the country with the highest prevalence of CMT1 was Iceland; on the other hand, CMT2 was least prevalent in the United Kingdom and most prevalent in Norway. **Key Messages:** This review reveals the gaps that still exist in the epidemiological knowledge of CMT around the world. Published studies are of varying quality and utilise different methodologies, thus precluding a robust conclusion. Additional research focusing on epidemiological features of CMT in different nations and different ethnic groups is needed.

Key Words: Charcot-Marie-Tooth disease, Epidemiology, Prevalence, Public health.

Introduction

Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) was first described in 1886 by Charcot and Marie in Paris, and Tooth in London, and was referred to as ‘peroneal muscular atrophy’ [1, 2]. It is part of a clinically and genetically heterogeneous group of hereditary motor and sensory neuropathies with a prevalence of 1/2,500 people; it is the most frequently inherited neuropathy and one of the most common neurogenetic disorders [3, 4].

The main clinical features of this disorder are typically childhood onset, familial occurrence, slowly progressive weakness, and muscular atrophy affecting the feet and legs; later on, the hands may also be affected, and additional clinical features may then include depression of tendon reflexes and slight to moderate distal sensory impairment [1–4].

The classification of CMT type 1 (CMT1), CMT type 2 (CMT2), and intermediate CMT is on the basis of median motor nerve conduction velocity: CMT1, <38 m/s; CMT2, >38 m/s; and intermediate CMT, 25–45 m/s [5–7].

The prevalence of CMT has been studied in western Norway, and 3 hereditary types were distinguished in the area: autosomal dominant CMT with an estimated prevalence of 36/100,000 X-linked recessive CMT with a prevalence of 3.6/100,000; and autosomal recessive CMT with a prevalence of 1.4/100,000 [3]. Furthermore, more than 40 CMT genes have been currently identified [8].

Few epidemiologic studies have reported the prevalence of CMT in the world. The apparent discrepancy in the results of the various prevalence studies may be caused by differences in methodology, including case identification. According to their importance, a systematic review of the literature was performed in order to analyse and

synthetize the literature on epidemiologic studies, regarding the distribution of this disease among the worldwide population (countries and regions).

Methods

The current systematic review was performed in accordance with the guidelines for transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses (PRISMA statement) [5].

Search Strategy

Four databases (Internet sources) were used to search for appropriate papers that fulfilled the purpose of this study. These included the National Library of Medicine (Medline-PubMed), Web of Science, Scopus, and Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) using different combinations of the following keywords: CMT disease, epidemiology, prevalence, public health, and cross-sectional studies. The databases were searched for studies conducted in the period from January 1990 to May 2015. The structured search strategy was designed to identify any published document that evaluated epidemiological studies on CMT disease. Additional papers were included in our study after analyses of all references from the selected articles. We did not contact the investigators, nor did we try to identify unpublished data.

Study Selection

All electronic search titles, selected abstracts, and full-text articles were independently reviewed by a minimum of 2 reviewers (L.C.L.S.B., P.S.N., I.M.P.F.C., and C.A.G.). Disagreements over inclusion/exclusion criteria were resolved by reaching a consensus. The following inclusion criteria were applied: epidemiological studies of

CMT in different countries or global regions, and reported prevalence and/or frequency data of the disease and its most frequent CMT subtypes in the population. Exclusion criteria were as follows: inappropriate diagnoses, incomprehensive case ascertainment, review articles, meta-analyses, abstracts, conference proceedings, editorials/letters, and case reports. An exception was made for the article by Foley et al. [9], although it was in the form of a letter, due to the lack of epidemiological studies, which were consistent with the inclusion criteria available in the literature.

Quality Assessment

Each of the 2 reviewers independently completed a quality review for each study to assess the study eligibility for inclusion. The quality of the studies was evaluated using an assessment tool designed specifically for this study based on a scoring system suggested by Boyle [10] (table 1). The quality of studies was scored based on a scoring system composed of 8 questions. For studies based solely on registries, the reviewers were asked to mark 'yes' for questions 3, 4, 5, and 6. For studies using multiple sources of ascertainment, the reviewers were asked to mark 'not applicable' for question 4, and quality was thus scored out of 7. A score of 8/8 or 7/7 was considered high quality, while a score of 1/8 or 1/7 was considered low quality. A third reviewer was consulted in cases for which there was a lack of consensus between the primary reviewers.

Data Extraction

Data were extracted by one reviewer using standardised forms and were checked by a second reviewer. Extracted information included data regarding setting, source (authors, year), objective and study design, country, population denominator, affected individuals/families, timescale (prevalence date), case ascertainment method, diagnostic

method, outcome (prevalence per 100,000 population), prevalence of CMT1 and CMT2 subtypes, and potential bias/methodological limitations.

Results

In the literature search, we found 1,158 titles. After excluding 301 duplicate articles and 57 review articles, we proceeded with the reading of 802 titles and abstracts; these included 567 articles on PubMed; 117 on Scopus; 86 on Web of Science and 32 on CINAHL. Thirty articles were selected for full reading. After the assessment of articles not shown in full; duplicates; case studies; articles not in English, Spanish, or Portuguese; and articles with objectives that were not relevant to this study, 12 remaining articles were finally selected (fig.1).

The most common types of studies were epidemiological and they reported the prevalence and frequency of the genetic subtypes; 4 were retrospective, 3 were prospective, 3 were transversal, 1 was a cohort study, and 1 was a cross-sectional community-based study (table 2). The longest time interval investigated was 27 years (1960– 1987), in the retrospective study of Mostacciuolo et al. [11]. A high level of heterogeneity among studies precluded a firm conclusion.

The selected studies were performed in different countries, including Cyprus, Egypt, England, Germany, Iceland, Italy (2), Japan, Norway, Serbia, Sweden and the United Kingdom. The studies were conducted between 1991 and 2013. The number of participants per study varied widely, ranging from 5 to 776 individuals with CMT and from 1 to 275 families (table 3).

The most commonly used diagnostic tools were family history, neurological and neurophysiological investigations, and molecular genetic investigations. Ten studies

assessed the prevalence of CMT, with reported rates ranging from 9.7/100,000 in Serbia to 82.3/100,000 in Norway (table 3).

The frequency of the main CMT subtypes in countries varied from 37.6 to 84% for CMT1 and from 12 to 35.9% for CMT2; CMT1 was least prevalent in Norway and most prevalent in Iceland; on the other hand, CMT2 had the lowest prevalence in the United Kingdom and the highest prevalence in Norway. A disproportion in the CMT1/CMT2 relationship was observed in different countries; for example, Iceland, which had the greatest difference, had a CMT1 to CMT2 ratio of 5:1, while Norway had the most homogenous sample with a 1:1 ratio. Among the included studies, only 3 did not report information on CMT1 and CMT2 subtypes; Kandil et al. [12] performed a study on various peripheral neuropathies in Egypt, Kurihara et al. [13] reported data on CMT prevalence in the general population, and Mostacciuolo et al. [11] presented only CMT1 data.

Regarding the different strategies for collecting epidemiological data, the studies used self-administered questionnaires, and clinical and electrophysiological data analysis in retrospective, prospective, and databases studies. Note that self-administered questionnaires and interviews are common ways to obtain morbidity information, frequency of symptoms, and prevalence of variables.

Discussion

Although there is a growing interest in CMT research, epidemiological studies of this disease are still scarce, and knowledge of CMT epidemiology in different parts of the world remains extremely limited.

It is difficult to assess the prevalence of CMT due to a wide variation of clinical symptoms and the different forms of the disease [14]. These difficulties account for the high variability in the prevalence rates reported in epidemiological studies. The problem with estimating minimal prevalence in chronic disorders is to identify all the patients in the general population/geographical region. According to Mladenovic et al. [15], CMT prevalence varies in different populations and different regions within countries.

In our review, we found articles from several countries, but most studies were performed in European countries. This is probably due to the fact that there are major centers for CMT diagnostics in Europe.

Regarding the types of studies included in this review, it seems that the retrospective study was the most predominant, which is due to the fact that the review of medical records is a widely used method of data collection, despite certain limitations [16]. Prior knowledge about certain characteristics of what is being observed introduces distortions in the record of an event, and years later, for the conduction of a historical cohort study, verification may aggravate these distortions for the same reasons [17].

Regarding epidemiological studies, most have investigated the prevalence of general CMT; most of the remaining studies have investigated the prevalence of CMT1, the most common subtype of the disease [18]. Prevalence studies evaluating only CMT2 are rare. Patients and families affected by CMT2 may be more difficult to identify than those affected by CMT1. The age of onset for CMT1 is often during the younger years, while that for CMT2 is often during the older years. The presence of other hereditary neuropathies is more frequent with advancing age, and CMT may thus be more difficult to discern from other neuropathies.

The clinical diagnosis of peripheral neuropathies can be difficult [19]. However, in relation to diagnostic methods used in studies, neurophysiological findings and

family history with multiple affected individuals can further support the diagnosis of CMT, which is the most common inherited neuropathy [20]. The systematic screening of multiple close relatives is important [21, 22].

According to Gudmundsson et al. [21], there have recently been major advances in understanding the genetics of CMT. Genetic testing is helpful in subdividing CMT, but this is not a prerequisite for the diagnosis of CMT. DNA abnormalities are not known to exist for some forms of CMT, or corresponding tests are not commercially available. Gess et al. [22] reported that the genetic heterogeneity of CMT is enormous, and over 40 genes have been shown to cause CMT. Thus, it is important to design rational diagnostic procedures, including the evaluation of the most common causative genes. In particular, the most common genes and their cumulative rates in CMT are of interest.

When analysing the prevalence of CMT (9.37– 20.1/100,000), it can be inferred that the lower prevalence rate (9.37/100,000) was reported in an older study [11], in which the only diagnostic methods were nerve biopsies and electromyography; this was also a retrospective study. The second study with the lowest prevalence was also a retrospective study [15], and diagnosis was confirmed only by clinical and CMT diagnosis established according to European CMT Consortium criteria.

In addition to this difference in the diagnostic method used in each study, another factor that may have changed the prevalence reported in each study is that some affected individuals may have mild or no symptoms. This presents a problem in identifying cases of CMT, and most prevalence studies have included a number of individuals with few or no symptoms that were only discovered when seemingly unaffected family members were studied. This may explain the somewhat higher prevalence found in some studies [21].

In the study by Braathen et al. [23], a meticulous effort was made to include all people with CMT in eastern Akershus County, Norway; perhaps that is the reason why their study reported the highest prevalence of CMT (82.3/100,000).

Gudmundsson et al. [21] also reported a high prevalence of CMT in Iceland (12/100,000 population), and improved methods were discussed when comparing another Icelandic study performed in the 1960s, with a reported CMT prevalence of 1.6/100,000.

Regarding the prevalence of CMT subtypes (CMT1 and CMT2), a majority of studies found through genetic testing that CMT1 was more prevalent than CMT2; in most studies, the duplication of chromosome 17p11.2 occurred more frequently, indicating a diagnosis of CMT1 [14, 15, 22].

The only study that found that CMT2 was more prevalent than CMT1 was from Braathen et al. [23], but there was a relatively small difference (CMT2, 49.4% and CMT1, 48.2%). The authors found an equal distribution of CMT1 and CMT2 in the general Norwegian population, and this was in contrast to previous studies based on clinical populations, which found that CMT1 was significantly more frequent than CMT2.

According to Sackett [24], the different neurophysiological distribution in the general and clinical populations are probably caused by ascertainment differences, as selection bias is more pronounced in clinical populations than in the general population. Thus, Braathen et al. [23] reported that it is likely that their results are more representative than the results from clinical populations, reinforcing this statement by the fact that the ratio between the total number of affected people and the total number of families was similar for both CMT1 and CMT2 (2.3: 1 and 2.1: 1, respectively).

Conclusion

In conclusion, most studies were performed in European countries, and this is probably due to the fact that there are major centers for CMT diagnostics in Europe. Also, the most widely used diagnostic method was surveying family history with multiple affected individuals, and the survey was further associated with other methods, since the systematic screening of multiple close relatives is important. The prevalence of CMT varied in different populations and different regions within countries, as did the relative frequency of subtypes CMT1 and CMT2. However, most studies found that CMT1 is the most prevalent subtype of CMT. However, the retrospective nature of these studies might contribute to biases in data collection. Future studies using uniform diagnostic criteria and longitudinal follow-up can help identify temporal trends and geographic variations of the epidemiologic features of CMT in different regions of the world.

This review reveals the gaps that still exist in the epidemiological knowledge of CMT in the world. Published studies are of varying quality and utilize different methodologies, thus precluding a robust conclusion. Future research focusing on epidemiological features of CMT in different nations and different ethnic groups is therefore needed.

Acknowledgments and Funding

We would like to thank the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/CNPq/Brazil and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de

Sergipe/FAPITEC-SE for the financial support. We would like to thank Editage (www.editage.com.br) for their English language editing services.

References

- 1 Charcot JM, Marie P: Sur une form particulie're d'atrophie musculaire progressive, souvent familiale, debutant par les pieds et les jambes, et atteignant plus tard les mains. *Rev Med (Paris)* 1886;6:97–138.
- 2 Tooth HH: *The Peroneal Type of Progressive Muscular Atrophy*. London, H.K. Lewis, 1886.
- 3 Skre H: Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet* 1974; 6:98–118.
- 4 Martyn CN, Hughes RA: Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:310–318.
- 5 Dyck PJ, Lambert EH: Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol* 1968;18:603– 618.
- 6 Davis CJ, Bradley WG, Madrid R: The peroneal muscular atrophy syndrome: clinical, genetic, electrophysiological and nerve biopsy studies. *J Genet Hum* 1978;274:775–780.
- 7 Harding AE, Thomas PK: The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980;103:259– 280.
- 8 Høyer H, Braathen GJ, Busk ØL, et al: Genetic diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease in a population by next-generation sequencing. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 210401.

- 9 Foley C, Schofield I, Egton G, et al: Charcot-Marie-Tooth disease in Northern England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:572– 573.
- 10 Boyle MH: Guidelines for evaluating prevalence studies. *Evid Based Mental Health* 1998; 1:37–39.
- 11 Mostacciuolo ML, Micaglio G, Fardin P, et al: Genetic epidemiology of hereditary motor sensory neuropathies (type I). *Am J Med Gen- et* 1991;39:479–481.
- 12 Kandil MR, Darwish ES, Khedr EM, et al: A community-based epidemiological study of peripheral neuropathies in Assiut, Egypt. *Neurol Res* 2012;34:960–966.
- 13 Kurihara S, Adachi Y, Wada K, et al: An epidemiological genetic study of Charcot-Marie- Tooth disease in western Japan. *Neuroepidemiology* 2002;21:246–250.
- 14 Holmberg BH, Holmgren G, Nelis E, et al: Charcot-Marie-Tooth disease in northern Sweden: pedigree analysis and the presence of the duplication in chromosome 17p11.2. *J Med Genet* 1994;31:435–441.
- 15 Mladenovic J, Milic Rasic V, Keckarevic Markovic M, et al: Epidemiology of Charcot-Marie-Tooth disease in the population of Belgrade, Serbia. *Neuroepidemiology* 2011;36:177–182.
- 16 Mendes W, Travassos C, Martins M, et al: Review of studies on the assessment of adverse events in hospitals. *Rev Bras Epidemiol* 2005; 8:393–406.
- 17 Reichenheim ME, Moraes CL: Pillars for assessing validity in epidemiological studies. *Rev Bras Epidemiol* 1998;1:131–148.
- 18 Mostacciuolo ML, Schiavon F, Angelini C, et al: Frequency of duplication at 17p11.2 in families of northeast Italy with Charcot-Marie-Tooth disease type I. *Neuroepidemiology* 1995;14:49–53.

- 19 Boerkoel CF, Takashima H, Garcia CA, et al: Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol* 2002;51:190–201.
- 20 Dyck PJ, Karnes JL, Windebank AJ, et al: Minimal pathologic expression of a mutant gene for hereditary motor and sensory neuropathy. *Mayo Clin Proc* 1983;58:419–425.
- 21 Gudmundsson B, Olafsson E, Jakobsson F, et al: Prevalence of symptomatic Charcot-Marie-Tooth disease in Iceland: a study of a well- defined population. *Neuroepidemiology* 2010;34:13–17.
- 22 Gess B, Schirmacher A, Boentert M, et al: Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes in a German neuromuscular center population. *Neuromuscul Disord* 2013;23:647–651.
- 23 Braathen GJ, Sand JC, Lobato A, et al: Genetic epidemiology of Charcot-Marie-Tooth in the general population. *Eur J Neurol* 2011;18: 39–48.
- 24 Sackett DL: Bias in analytic research. *J Chronic Dis* 1979;32:51–63.
- 25 MacMillan JC, Harper PS: The Charcot-Marie-Tooth syndrome: clinical aspects from a population study in South Wales, UK. *Clin Genet* 1994;45:128–134.
- 26 Morocutti C, Colazza GB, Soldati G, et al: Charcot-Marie-Tooth disease in Molise, a central-southern region of Italy: an epidemiological study. *Neuroepidemiology* 2002;21: 241–245.
- 27 Nicolaou P, Zamba-Papanicolaou E, Koutsou P, et al: Charcot-Marie-Tooth disease in Cyprus: epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Neuroepidemiology* 2010;35: 171–177.

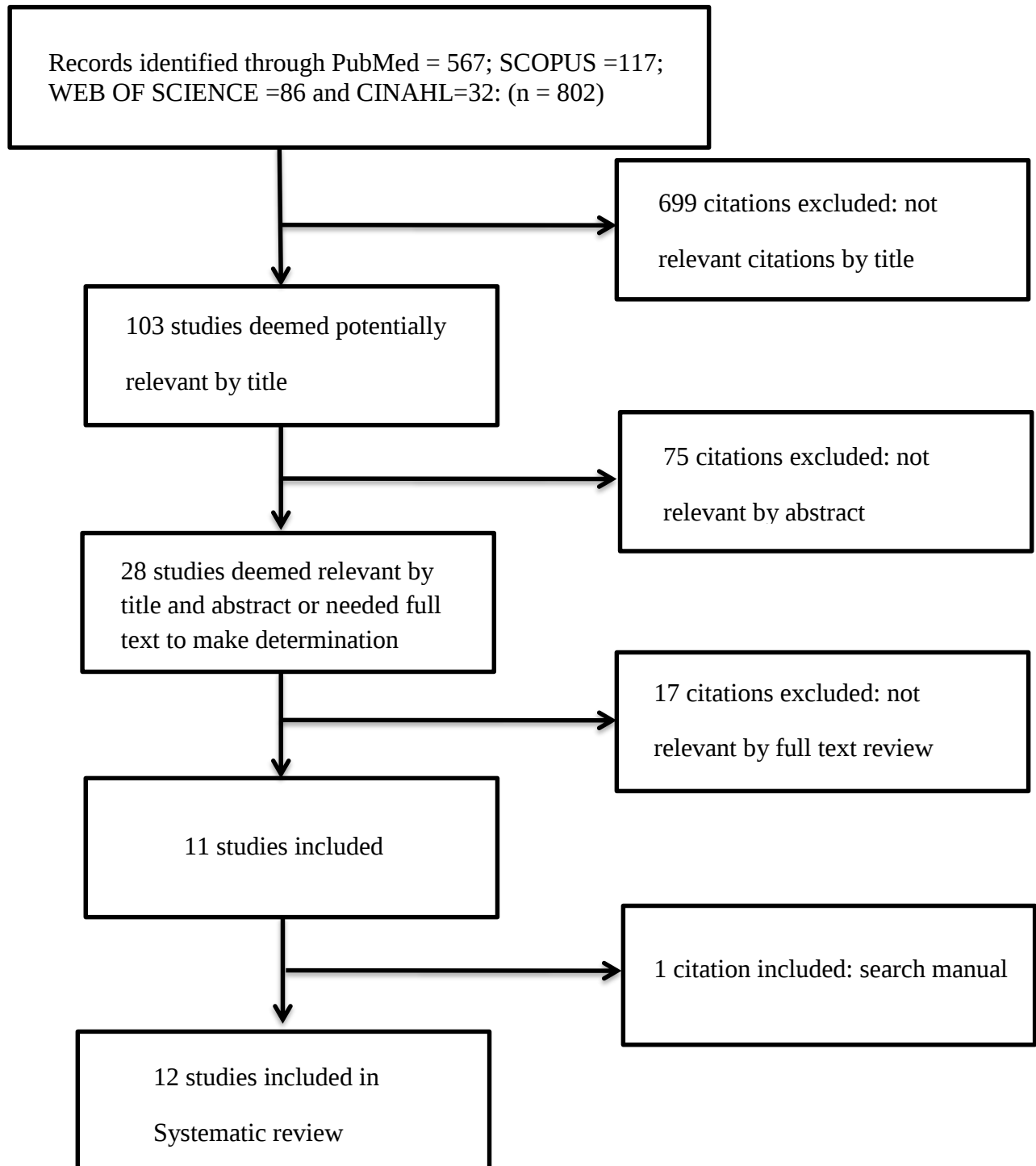


Fig.1. Flow diagram of selection of CMT disease incidence and prevalence studies within January 1, 1990–May 31, 2015.

Table 1: Quality assessment scores of Charcot-Marie-Tooth Disease incidence and prevalence studies

Study (year)	Q1 Target population described?	Q2 Cases from entire population/ probability sampling?	Q3 Response rate > 70%?	Q4 Nonresponders clearly described?	Q5 Sample representative of population?	Q6 Data collection methods standardized?	Q7 Validated criteria to assess disease?	Q8 Were estimates given with confidence intervals?	Total score
Braathen et al. (2011)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	8/8
Holmberg et al. (1994)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	7/8
MacMillan and Harper (1994)	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	6/8
Morocutti et al. (2002)	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No	5/8
Nicolaou et al. (2010)	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	6/8
Kandil et al. (2012)	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	7/8
Guðmundsson et al. (2010)	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	7/8
Foley et al. (2012)	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	7/8
Kurihara et al. (2002)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	7/8
Mladenovic et al. (2011)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	8/8
Gess et al. (2013)	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	6/8
Mostacciuolo et al. (1991)	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes	5/8

Table 2: Details of included studies

Author/Year/ Country	Objective/ Design of the study	Population/ denominator	Timescale	Case ascertainment method	Diagnostic method	Outcome	Potential bias/ methodological limitations
Braathen et al. (2011) Norway	Population based study of prevalence and gene frequencies of different CMT genotypes. Retrospective study	Eastern Akershus County, Norway Population of 297.539	Frequency estimated 1990 - 2005	Institute of Medical Genetics, University of Oslo Akershus University Hospital. Geneticist/neurologist records classified clinically, neurophysiologically and genetically.	Clinical information, median motor conduction velocity and DNA confirmed diagnoses	Prevalence of CMT 82.3/ 100 000 Women: 1/1130 Men: 1/1313 CMT1: 37.6% CMT2: 35.9%	None identified
Foley et al. (2012) England	Population based study of prevalence all types of CMT Prospective study	Northern England 2.99 million people with 259 500 in Newcastle upon Tyne (2001 UK Census)	Prevalence estimated on September 1, 2010 Period: 1995- 2010	The neurogenetics clinical service, the molecular diagnostic service and the clinical neurophysiology service.	Clinical presentation, positive family history, electrophysiological studies and molecular genetic testing.	Prevalence CMT of 11.8/100 000 196 men/ 156 women	Underestimate due to the insidious nature and variable penetrance of the disease.
Gess et al. (2013) German	Population based study of frequencies of mutations in CMT genes from large patient cohorts	German cohort of 776 patients	Period 2004 - 2012	German neuromuscular center.	Analysed patient histories, electrophysiological and genetic testing	Frequency of CMT subtypes CMT1: 60% CMT2: 26% HNPP: 14%	It's not all known CMT genes were tested in all patients.

Table 2. (continued)

Author/Year/ Country	Objective/ Design of the study	Population/ denominator	Timescale	Case ascertainment method	Diagnostic method	Outcome	Potential bias/ methodological limitations
Guðmundsson et al. (2010) Iceland	Population based study of prevalence and clinical spectrum of CMT Retrospective study	Iceland population of 307.672	Prevalence estimated on January 1, 2007 Period 1983-2006	Based on information from all practicing neurologists, both neurophysiology laboratories and the only neurology department in the country	Clinical features and neurophysiological testing. DNA testing was regarded as confirmatory	Prevalence of CMT: 12/100,000. CMT1: 10/100,000 and CMT2: 2/100,000	None identified
Holmberg et al. (1994) Sweden	Population based epidemiological and clinical study. Transversal study	Norrbottn and Vasterbotten, northern Sweden Population of 518.742	Prevalence estimated on December 31, 1991 Period 1988-1991	Departments of Internal Medicine, Geriatrics, Pediatrics and Orthopedics in the hospitals of the region and to the Health Care Stations.	Family history and pedigree analysis and DNA analysis. CMT type 1 or 2 on the basis of median motor nerve conduction velocity, electromyography	Prevalence of CMT: 20.1/100 000 CMT1 : 16.2/100.000	None identified
Kandil et al. (2012) Egypt	Population based study of prevalence, patterns, and predictors of peripheral neuropathies. Cross-sectional community-based study	Council, Assiut The sample size was 42 223 urban: 13 288 rural: 28 935 (Office, 1995)	Prevalence estimated on December 31, 1997. Period: 1 January 1997 - 31 December 1997	Four rural study sites : northeast, northwest, southeast and southwest of the governorate. Four urban areas were selected within Assiut itself	Neurological examination, routine laboratory tests, neurophysiology, and neuroimaging (magnetic resonance).	Prevalence peripheral neuropathy of 3181/100 000. HSMN: 12/100 000	Alcoholic neuropathy was not recorded. Nutritional causes of neuropathy may have been underestimated.

Table 2. (continued)

Author/Year/ Country	Objective/ Design of the study	Population/ denominator	Timescale	Case ascertainment method	Diagnostic method	Outcome	Potential bias/ methodological limitations
Kurihara et al. (2002) Japan	Population based study of prevalence and genetic features of CMT Transversal study	Yonago and Sakaiminato, in the Tottori in western Japan population of 176,086 (2000 national census)	Prevalence estimated on April 2000	Departments of Neurology, Child Neurology and Orthopedics of Tottori University. Questionnaires were sent to other hospitals, clinics and health facilities. Non-responders were interviewed directly by phone	Electrophysiological and pathological studies were performed using a standard protocol. Genomic DNA.	Prevalence of CMT 10.8/100,000	Wide clinical variation and several mildly affected phenotypes. Underestimated in Japan.
MacMillan and Harper (1994) United Kingdom	Population based study of the clinical and genetic characteristics of type I HMSN I adult population. Prospective study	Glamorgan, South Wales population of 939.3 Adult: 742.1 (Digest of Welsh Statistics 1989)	Prevalence estimated on June 1, 1988. Period May 1989 - June 1991	Department of Neurology, University Hospital of Wales, Cardiff. Department of Neurophysiology, University Hospital of Wales	Standard clinical, electrophysiological and, where available, histological criteria	Prevalence of CMT: 18.1/100,000 CMT1: 10.9/100,000 CMT2: 2.7/100,000	Not available on the penetrance in childhood

Table 2. (continued)

Author/Year/ Country	Objective/ Design of the study	Population/ denominator	Timescale	Case ascertainment method	Diagnostic method	Outcome	Potential bias/ methodological limitations
Mladenovic et al. (2011) Serbia	Population based study of prevalence and 15-year survival in CMT disease Retrospective study	Belgrade , Serbia population of 1.576.124 (2002 national census)	1 January 1988 - 31 December 2007	Belgrade neurological institutions. Two neurologists	Clinical and CMT diagnosis established according to European CMT Consortium criteria	Prevalence of CMT: 9.7/100,000 CMT1: 7.1/100,000 CMT2: 2.3/100,000. 15-year survival: 85.6 ± 7.8%	Underestimation for lack of a protocol official
Morocutti et al. (2002) Italy	Population based study of prevalence of CMT and to determine the relative percentage of subtypes. Prospective study	Molise, a central- southern region of Italy. Population of 332,155	Prevalence estimated on December 31, 1999 Period March 1998 - June 2000	All the practicing neurologists and neurophysiologists of the county and obtained their collaboration	Neurological and electroneurographic evaluation and bio-molecular analysis.	Prevalence of CMT 17.5/100,000.	None identified
Mostacciuolo et al. (1991) Italy	Population based study the realistic estimate of the prevalence of HMSN I. Retrospective study	Padua and Rovigo of Veneto northeast Italy Population of 1.067,130	Prevalence estimated year 1987 Period 1960 - 1987	Neurology departments of all the general hospitals of 2 contiguous provinces and Regional Center for Neuromuscular Disorders of Padua University	Nerve biopsies and EMGs	Prevalence of HMSN I 9.37/100,000	Underestimated

Table 2. (continued)

Author/Year/ Country	Objective/ Design of the study	Population/ denominator	Timescale	Case ascertainment method	Diagnostic method	Outcome	Potential bias/ methodological limitations
Nicolaou et al. (2010) Cyprus	Population based study of epidemiological, clinical and genetic characteristics of CMT. Transversal study	Cyprus 794.000 (official government estimate)	Prevalence estimated on January 15, 2009	The clinical and neurogenetic data bases of the Cyprus Institute of Neurology and Genetics	Based on Standard motor and sensory nerve conduction studies were performed on all available family members.	Prevalence of CMT: 16/100,000. CMT1: 52%, CMT2: 33% CMT intermediate: 15%	None identified

HMSN = Hereditary Motor and Sensory Neuropathy; HNPP = Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies; HMSN I = Type I Hereditary Motor and Sensory Neuropathy.

Table 3: Neurophysiological classification of Charcot-Marie-Tooth (CMT) in studies of clinic population from countries.

Country	Affected individuals (N)	Families (N)	CMT Prevalence/ 100 000 Population	CMT1 % (Prevalence/ 100 000) (N)	CMT2 % (Prevalence/ 100 000) (N)	other % (N)
Egypt	5	-	12	-	-	-
England	352	275	11.8	56,7 (-) (126)	17,6 (-) (39)	25,8 (57)
German	776 (*589)	-	-	60 (-) (355)	26 (-) (151)	14 (HNPP: 83)
Iceland	37	18	12	84 (10) (31)	16 (2) (6)	-
Italy	58	13	17.5	64 (-) (37)	25 (-) (15)	1 (6)
Italy	100	30	-	- (9.37) (100)	-	-
Japan	19	11	10.8	-	-	-
Norway	245	116	82.3	37,6 (-) (92)	35,9 (-) (88)	2,9 (Intermediate CMT: 7) 23,6 (Unknown neurophysiological phenotype: 58)
Serbia	161	-	9.7	73 (7.1) (119)	23 (2.3) (37)	4 (5)
Sweden	104	52	20.1	81 (16.2) (84)	15 (-) (16)	4 (4)
Cyprus		33	16	52 (-) (18 families)	33 (-) (11 families)	15 (Intermediate CMT: 4 families)
United Kingdom	133	49	18.1	56 (10.9) (69)	12 (2.7) (15)	31 (CMT3:1; CMT5:7; Spinal CMT:9; Not classified:22)
Total	1.990	597				

*589 patients with sufficient nerve conduction studies

CAPÍTULO V

Resultados

Artigo 2

**Perfil epidemiológico, sociodemográfico e
psicossocial de grandes famílias com a doença de
Charcot-Marie-Tooth no Estado de Sergipe- Brasil**

Perfil epidemiológico, sociodemográfico e psicossocial de grandes famílias com a doença de Charcot-Marie-Tooth no Estado de Sergipe - Brasil

Lidiane Carine Lima Santos Barreto, Paula Santos Nunes, Iandra Maria Pinheiro de França Costa, Catarina Andrade Garcez, Cynthia Coelho Souza, Gabriel Mattos Goes, Eduardo Luiz de Aquino Neves, Adriano Antunes de Souza Araújo*

*Núcleo de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe-UFS, Rua Cláudio Batista S/N Bairro Sanatório, CEP 49.060-100, Aracaju-SE, Brasil.

Resumo

A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é a afecção neurológica geneticamente determinada mais comum em todo o mundo. Caracteriza-se por provocar degeneração lenta e progressiva dos nervos periféricos, acarretando atrofia e fraqueza dos músculos distais dos membros. CMT é classificada em 2 subgrupos principais: CMT tipo 1 (CMT1), forma desmielinizante e CMT tipo 2 (CMT2), forma axonal. O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil epidemiológico, sociodemográfico e psicossocial de grandes famílias com a doença CMT, no Estado de Sergipe, Brasil. **Métodos:** estudo descritivo, observacional e transversal, por meio de entrevista e avaliação clínica de pacientes, grupo com a doença CMT (GCMT) e familiares não afetados, chamados de grupo controle (GC), nos municípios de Tobias Barreto, Pedrinhas e Itabaianinha- SE. A coleta de dados incluiu avaliação das características sociodemográficas, parâmetros antropométricos, hábitos de vida, condições clínicas, comorbidades, saúde mental (níveis de ansiedade e depressão), padrão de comportamento sexual feminino e perfis ginecológicos e obstétricos. **Resultados:** foram entrevistados 90 indivíduos de seis famílias com CMT (4 CMT1 e 2 CMT2). A prevalência de CMT em Sergipe foi de 62/ 100.000 habitantes; a prevalência CMT1 foi de 37/ 100.000 habitantes e CMT2 foi de 25/ 100.000. A maioria apresentou início do surgimento dos sinais e sintomas na infância. Houve maior índice de analfabetismo entre os afetados, diferença significativa entre os grupos GCMT (19,5%) e GC (6%). Foram observados elevados níveis de ansiedade e depressão nos dois grupos. Verificou-se alteração na atividade sexual em 46% das mulheres GCMT, dentre as causas referidas, destacou-se a mudança na aparência e o cansaço físico. O uso de preservativo raramente ou nunca foi relatado em 88% dos casos. Os métodos contraceptivos mais utilizados foram os anticoncepcionais orais e injetáveis. Em relação à taxa de fecundidade, o GC apresentou média de 1,93 filho, enquanto o GCMT, a média foi de 2,47 filhos. **Conclusão:** o estudo demonstra a alta prevalência de CMT no Estado de Sergipe, Brasil. Observou-se, ainda, a influência da doença CMT no desenvolvimento psicossocial e no comportamento sexual feminino.

Palavras-chave: doença de Charcot-Marie-Tooth, epidemiologia, prevalência e saúde pública.

Introdução

A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é a afecção neurológica geneticamente determinada mais comum em todo o mundo, com incidência de 1: 2.500 indivíduos (PAREYSON, 2006; PAZZAGLIA, 2010). Foi inicialmente descrita em 1886 por Charcot e Marie, na França, e Tooth, na Inglaterra, sendo denominada como “atrofia muscular fibular” (CHARCOT; MARIE, 1886; TOOTH, 1886).

A doença de CMT é uma neuropatia periférica hereditária, cujas alterações motoras prevalecem. Durante exame físico, observa-se quadro de fraqueza iniciada em segmentos distais dos membros inferiores, geralmente com início entre a primeira e a terceira décadas de vida. A evolução é lenta e pode ser quase imperceptível nos primeiros anos da doença (NEVES, 2011). As formas mais comuns da doença de CMT são classificadas como tipos 1 e 2. A tipo 1 é a forma desmielinizante e a tipo 2, forma axonal (NEWMAN, 2007; VINCI, 2003). Cerca de dois terços dos pacientes com a doença de CMT são do tipo 1 e um terço do tipo 2 (BEALS, 2008). Tanto fatores genéticos quanto fatores ambientais influenciam na expressão da doença (GOUVEA et al., 2010).

Neves e Kok, em 2011, descreveram pela primeira vez uma família multigeracional com a doença de Charcot-Marie-Tooth no interior do Estado de Sergipe-Brasil, no município de Tobias Barreto, os quais realizaram avaliação clínica, neurofisiológica e genética. Neste estudo, foi observada a presença de sinais de liberação piramidal em quase 45% dos pacientes. A forma de transmissão autossômica dominante foi estabelecida e a idade de início de surgimento dos sinais e sintomas variou entre as gerações (NEVES; KOK, 2011).

Desde então, estudos foram realizados com essa família específica, sendo eles: saúde oral, disfunção temporomandibular e desempenho mastigatório (REZENDE et al., 2013); padrão do sono (SOUZA et al., 2015) e avaliação da força muscular respiratória e função

pulmonar em pacientes com Charcot-Marie-Tooth tipo 2 (GARCEZ et al., 2015). Outras grandes famílias CMT vêm sendo identificadas na região.

Não há dados epidemiológicos de CMT na América Latina, inclusive no Brasil, em que não se conhece a incidência e a prevalência de CMT. As pesquisas e publicações predominam em países europeus (BARRETO et al., 2016). Porém, os autores têm estimado prevalência elevada de CMT no Estado de Sergipe.

Nesta perspectiva, o objetivo deste estudo foi de investigar o perfil epidemiológico, sociodemográfico e psicossocial de grandes famílias com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1 e 2, no Estado de Sergipe- Brasil, inicialmente no município de Tobias Barreto, partindo para busca em regiões circunvizinhas, Itabaianinha e Pedrinhas.

Metodologia

Casuística

Trata-se de estudo descritivo, observacional e transversal, que utilizou os recursos técnicos da abordagem quantitativa, objetivando produzir levantamento epidemiológico, sociodemográfico e psicossocial de grandes famílias com a doença Charcot-Marie-Tooth tipos 1 e 2, nos municípios de Tobias Barreto, Pedrinhas e Itabaianinha, no sul de Sergipe, Brasil. A escolha desta região se deu em função da identificação inicial de uma grande família multigeracional que apresenta neuropatia transmitida com um padrão de herança autossômico dominante compatível com Charcot-Marie-Tooth tipo 2 (NEVES, 2011).

Os dados foram coletados inicialmente na Associação dos pacientes com a doença de CMT, no município de Tobias Barreto-SE, a partir de então foi realizado rastreamento de famílias CMT, com informações colhidas dos entrevistados e de um neurologista referência no diagnóstico da doença no Estado de Sergipe, foram descobertas famílias CMT nos

municípios vizinhos, Itabaianinha e Pedrinhas, nestes lugares a coleta de dados foi realizada nas próprias residências das famílias CMT e em Unidades Básicas de Saúde dos municípios. Houve agendamento prévio das datas de coleta entre janeiro de 2013 e agosto de 2015.

População do estudo

A população do estudo incluiu 90 indivíduos de seis famílias com a doença de CMT, sendo 46 indivíduos de quatro famílias com a doença de CMT do tipo 1 e 44 indivíduos de duas famílias do tipo 2.

Aspectos éticos

A pesquisa foi submetida à apreciação do Comitê de Ética da Universidade Federal de Sergipe (CEP-UFS), aprovada conforme CAAE: 05596112.0.0000.0058. Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), sendo garantido o anonimato e o direito de desistência em qualquer fase da pesquisa.

Instrumentos para coleta de dados

1. Avaliação das características sociodemográficas

Foi utilizado questionário como instrumento de coleta de dados, contendo questões estruturadas, abordando aspectos socioeconômicos e caracterização dos participantes do estudo. As variáveis avaliadas foram: idade, gênero, cor da pele, grau de escolaridade, atividade profissional, renda pessoal, renda familiar, estado civil e investigação da presença de casamento consanguíneo, pois se trata de doença genética.

2. Parâmetros antropométricos e hábitos de vida

O IMC foi analisado por meio de pontos de corte para magreza, eutrofia, sobrepeso e obesidade das Curvas da Organização Mundial da Saúde - OMS - (2007). Para avaliação dos hábitos de vida relacionados à saúde, foram avaliados tabagismo, uso de drogas ilícitas e etilismo, sendo estes considerados um critério de exclusão da pesquisa. Também foram excluídos da pesquisa os indivíduos com a doença CMT diabéticos, devido à possibilidade de neuropatia diabética.

3. Avaliação das condições clínicas e comorbidades

Durante a avaliação clínica dos indivíduos, foi aferida a pressão sistólica e diastólica, investigou-se o tipo de CMT, a presença e a idade de início dos sinais e sintomas da doença CMT, assim como foram registrados dos sintomáticos os valores do escore que avalia a severidade da doença, de acordo com a *Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Scale (CMTNS)* (SHY, 2005), através de exame clínico e estudo eletroneuromiográfico.

Avaliou-se a presença de comorbidades, como gastrite, hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica, asma, diabetes, cálculo renal, cálculo na vesícula e por doenças osteomioarticulares.

4. Avaliação da saúde mental

Dois instrumentos foram utilizados para avaliação da saúde mental:

4.1) Níveis de ansiedade – Inventário Beck de Ansiedade (BAI). Este foi proposto por Beck para medir os sintomas comuns de ansiedade (BECK, 1961; CUNHA, 1997). O inventário consta de uma lista de 21 sintomas com quatro alternativas cada um, em ordem crescente do nível de ansiedade. Esse instrumento foi validado, no Brasil, por Cunha (1999).

A classificação brasileira foi realizada com cinco mil casos, propondo os seguintes resultados: 0 a 9 – mínimo; 10 a 16 – leve; 17 a 29 – moderado; e 30 a 63 – grave (CUNHA, 1999).

4.2) Níveis de depressão – Inventário de Beck para Depressão (BDI). Este foi proposto por Beck, por constituir forma objetiva para medir as manifestações comportamentais da depressão (BECK, 1961; CUNHA, 1997). O inventário utilizado na pesquisa compreende 21 categorias de sintomas e atividades, com quatro alternativas cada um, em ordem crescente do nível de depressão. O paciente deveria escolher a que lhe parecesse mais apropriada. A soma dos escores identifica o nível de depressão. O instrumento também foi validado por Cunha (1999). A classificação brasileira foi realizada com cinco mil casos, propondo o seguinte resultado: 0 a 11 – mínimo; 12 a 19 – leve; 20 a 35 – moderado; e 36 a 63 – grave (CUNHA, 1999).

5. Avaliação do padrão de comportamento sexual feminino e perfis ginecológicos e obstétricos

Foi aplicado formulário específico em mulheres para avaliar o padrão de comportamento sexual (atividade sexual), número de parceiros, utilização e frequência do uso de preservativos; perfil ginecológico: idade da menarca e da menopausa, ciclo menstrual (duração, quantidade do fluxo e intervalos), alterações vaginais (presença de corrimentos e sangramentos), Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST). Foram avaliados ainda dados sobre antecedentes obstétricos, cujas variáveis compreenderam: número de gestações, idade da primeira gestação, número de filhos, presença e tipo de aborto.

Análise estatística

Este estudo compreendeu a utilização de estatística descritiva e analítica. A estatística descritiva é utilizada para tabulação dos dados, elaboração gráfica e apresentação dos

resultados. A comparação entre os grupos, como a comparação entre gêneros, faixa etária, entre outras, foram realizadas pelo programa Origin 6.2, prefixando-se o nível de significância em 95% ($p < 0.05$), sendo os valores apresentados como média $\pm$ desvio-padrão da média. Para comparação entre grupos, a normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk e posterior aplicação dos testes de comparação.

Para o cálculo da prevalência de CMT, foi utilizada a seguinte fórmula:

$$\text{Prevalência} = \frac{\text{Nº de casos conhecidos da doença em um determinado período} \times 100.000}{\text{População durante o mesmo período}}$$

Resultados

Ao todo, 417 indivíduos foram mapeados de seis famílias CMT, 90 foram entrevistados, sendo 46 indivíduos de quatro famílias com CMT tipo 1 e 44 de duas famílias com CMT tipo 2. A prevalência de CMT Geral no Estado de Sergipe, incluindo todos os subtipos da doença, foi de 62/ 100.000 habitantes. A prevalência CMT1 foi de 37/ 100.000 habitantes e a prevalência CMT2 foi de 25/ 100.000 habitantes.

Os entrevistados foram divididos em dois grupos, o primeiro formado por 57 (63%) dos indivíduos que apresentavam sinais e sintomas da doença CMT (GCMT) e o segundo grupo, formado por 33 (37%) dos indivíduos das famílias que não apresentaram sinais e sintomas da doença, denominados de grupo controle (GC).

A idade variou de 11 a 82 anos no GCMT ($40,29 \pm 18,29$) e de 11 a 65 anos ($32,66 \pm 13,79$) no GC. Foi observada diferença significativa entre os grupos GC e GCMT, no que se refere ao grau de escolaridade, sobretudo no número de analfabetos e analfabetos funcionais que correspondeu a 11 (19,5%), no GCMT, enquanto no GC foi verificado em dois

(6%). O percentual de inativos, pessoas que não exercem atividade profissional, foi maior entre os indivíduos que apresentam os sinais e sintomas da doença CMT, cerca de 47%, comparados a 27% no GC (TABELA 1).

A renda pessoal referida foi entre 1 e 2 salários mínimos, em 36 (63%) dos indivíduos do GCMT, e de até um salário mínimo, em 18 (55%) dos indivíduos do GC, enquanto a renda familiar média referida prevaleceu até um salário mínimo em ambos os grupos, sendo que 23 (40%), no GCMT, e cerca de 15 (46%), no GC.

Quanto ao estado civil, prevaleceu o número de indivíduos casados em ambos os grupos, 23 (40%), no GCMT, e 16 (49%), no GC. Com relação aos casos de casamento consanguíneos nas famílias, foi verificado em quatro (11%) do GCMT e em apenas um (6%) no GC. Os resultados revelaram homogeneidade nos grupos, quando se tratou de situação nutricional, 27 (48%) dos indivíduos do GCMT e 14 (43%) dos indivíduos do GC pertenceram a classe dos eutróficos, ou seja, dos que estavam com o IMC adequado.

As patologias coexistentes mais citadas foram a gastrite e as doenças osteomioarticulares, sobretudo as dores nas costas. Entre os indivíduos afetados, foi observado que a maioria apresentou o início do surgimento dos sinais e sintomas na infância e em relação ao grau de severidade da doença, avaliado através do escore *CMTNS*, a maior parte, 8 (80%) dos indivíduos CMT1 e 6 (43%) CMT2, apresentou classificação moderada.

Com relação à saúde mental, foram observados traços de ansiedade, classificados como de intensidade leve a moderada, em 29 (52%) dos indivíduos do GCMT e, em 15 (47%), dos indivíduos do GC. Enquanto sinais de depressão de intensidade leve a grave, em 20 (36%) dos indivíduos do GCMT, e, em 13 (40%), dos indivíduos do GC.

Sobre a avaliação do comportamento sexual feminino das famílias foi observado que cerca de 11 (46%) das mulheres do GCMT e 8 (50%) das mulheres do GC relataram apresentar alteração na atividade sexual. As causas mais citadas entre os dois grupos para

alterações foram falta de desejo, ansiedade e diminuição da lubrificação vaginal. Apenas as mulheres do GCMT referiram alteração por mudança na aparência física.

A idade da menarca variou de 10 a 17 anos em ambos os grupos, com média de 13,29 anos entre as mulheres do GCMT e de 13,56 anos nas mulheres do GC. Em contrapartida, a menopausa variou de 35 a 51 anos nas mulheres do GCMT, com média de 44,85 anos. A variação no GC foi de 44 a 53 anos, média de 48,4 anos.

Com relação ao número de parceiros sexuais, embora a maioria das mulheres de ambos os grupos relatarem ter tido relação sexual apenas com um único parceiro, 16 (67%) GCMT e 9 (57%) GC, as mulheres do GCMT tiveram maior percentual das que nunca tiveram relação sexual, 5 (21%) GCMT contra uma mulher (6%) no GC. Foi observada baixa adesão quanto ao uso de preservativos, 15 (79%) das mulheres do GCMT e 10 (67%) das mulheres do GC relataram nunca fazer uso dos mesmos. Entre os contraceptivos mais utilizados, houve destaque para os anticoncepcionais orais e injetáveis.

A média da idade da primeira gestação foi de $22,66 \pm 4,68$ anos, nas mulheres do GCMT, e de $19,53 \pm 4,11$ anos, nas mulheres do GC. Quanto ao número de filhos, a média foi de $2,47 \pm 2,37$ filhos entre as mulheres do GCMT e de $1,93 \pm 1,52$ filhos entre as mulheres do GC.

Discussão

Em geral, houve diferença significativa no perfil epidemiológico, sociodemográfico e psicossocial entre os indivíduos que apresentaram os sinais e sintomas da doença CMT (GCMT) e os que não apresentaram sinais e sintomas, o grupo controle (GC). A forma CMT desmielinizante ou tipo 1 representou 51% de todos casos de CMT na população estudada da região Sul do Estado de Sergipe - Brasil, que é consideravelmente inferior à média descrita

em estudos CMT no exterior (aprox. 65%). Enquanto a forma CMT axonal, ou tipo 2, representou 48% dos casos, considerado mais elevado que a média em estudos CMT no exterior (aprox. 21%) (GESS et al., 2013; FOLEY et al., 2012; MLADENOVIC et al., 2011; GUDMONDSSON et al., 2010; HOLMBERG et al., 1994; MAC MILLAN; HARPER, 1994).

Não existem dados de prevalência sobre a doença CMT no Brasil, este estudo é pioneiro e revelou que a prevalência de CMT Geral na região Sul do Estado de Sergipe, incluindo todos os subtipos da doença, foi de 62/ 100.000 habitantes. A prevalência CMT1 foi de 37/ 100.000 habitantes e a prevalência CMT2 foi de 25/ 100.000 habitantes. Pode-se considerar uma alta prevalência de CMT comparados com os dados encontrados em países como Egito (12/100.000), Inglaterra (11,8/100.000), Islândia (12/100.000), Itália (17,5/100.000), Japão (10,8/100.000), Suécia (20,1/100.000) e Reino Unido (18,1/100.000).

Um dos motivos que sugere a alta prevalência da doença CMT em Sergipe seria o efeito fundador, o qual refere-se à baixa variabilidade presente em populações que foram colonizadas por um restrito número de imigrantes e, conseqüentemente, com uma restrita variação genética. Outro motivo seria o endocruzamento, que acarreta aumento de genótipos homozigotos recessivos, prejudicando a variabilidade da população (RALLS et al., 1979).

A população do estudo revelou baixo nível educacional, sobretudo no grupo de indivíduos com sinais e sintomas da doença, havendo diferença significativa entre os grupos GCMT (19,5%) e GC (6%), sendo maior índice de analfabetismo entre os afetados. Este dado sugere que a doença pode interferir na vida escolar dos pacientes CMT. Embora as capacidades cognitivas e intelectuais estejam preservadas, as alterações motoras, as quais incluem disfunção na marcha e, conseqüentemente, dificuldade na acessibilidade à escola, assim como fatores emocionais possam ter influência na evasão escolar.

Em relação à saúde mental, em Sergipe, foi observado que 36% dos indivíduos do GCMT apresentaram sintomas depressivos. Pfeiffer et al. (2001) observaram sintomas de depressão em 18% dos pacientes CMT, enquanto Kalkman et al. (2007) relataram a presença de sintomas de depressão em 16,4% dos pacientes com Neuropatia Hereditária Sensitivo Motora Tipo I, além disso, verificou a presença de pelo menos um transtorno psiquiátrico na vida, em 34% dos pacientes CMT, e os transtornos psiquiátricos mais comuns foram depressão e fobias. A depressão é fator que pode ser em grande parte resultado do estresse adicional da vida causada pela deficiência (PHILLIPS et al., 1999).

Padua et al. (2008), em estudo sobre qualidade de vida, incapacidade e depressão, não observaram relação entre os achados clínicos da doença CMT com a depressão. Assim como Pfeiffer et al. (2001) e Vinci et al. (2009) não relataram qualquer diferença significativa entre pacientes CMT e grupo controle (CORDEIRO et al., 2014), dados que corroboram com este estudo.

Quanto à ansiedade em pacientes com CMT, foram encontrados ansiedade generalizada, fobias, transtorno de estresse pós-traumático e pânico. Kalkman et al. (2007) verificaram a presença de sintomas de ansiedade em 19,2% dos casos de CMT, enquanto em Sergipe, foi observado percentual de 52% de sintomas de ansiedade entre os indivíduos do GCMT. Foi encontrado alto percentual de sintomas de ansiedade nos dois grupos. Na literatura, foram encontrados resultados discrepantes, diferenças metodológicas e no tamanho da amostra entre os estudos. Há escassez de estudos sobre a ansiedade comparada a outras doenças neuromusculares (CORDEIRO et al., 2014; KALKMAN et al., 2007; PHILLIPS et al., 2009; VINCI et al., 2009).

Há escassez de estudos mais aprofundados sobre a sexualidade na população de mulheres com CMT, apenas um artigo sobre a sexualidade CMT feminina foi encontrado na literatura (GARGIULO et al., 2013). A doença CMT compromete os nervos periféricos e

altera o aspecto físico. Desta forma, a sexualidade dos indivíduos com essa condição é susceptível de ser afetada por fatores médicos e/ ou psicológicos (VINCI et al., 2007; ARNOLD et al., 2005). Neste estudo, a atividade sexual estava alterada em 46% das mulheres do GCMT e 50% das mulheres do GC, e os motivos das alterações mais referidos foram falta de libido, diminuição da lubrificação vaginal e ansiedade. Apenas as mulheres GCMT apresentaram motivos como mudança de aparência, cansaço, incontinência urinária e morte do parceiro.

A menarca pode motivar a realização de práticas sexuais cada vez mais precoces e, conseqüentemente, constituir-se fator de risco para doenças sexualmente transmissíveis. No Brasil, a idade média da menarca é de 12,2 anos, em mulheres CMT de Sergipe, a média foi de 13,29 anos; e, no GC, a média da menarca foi de 13,59 anos. Sabe-se que a menarca é influenciada por condições étnicas, socioeconômicas, ambientais, nutricionais, endócrinas e genéticas (RIGON et al., 2010).

Quanto à idade da menopausa, nos Estados Unidos, a média é de 51 anos, no Brasil, a idade varia entre 48 e 50 anos, enquanto nas mulheres CMT de Sergipe, a média foi de 44,85 anos; e no GC, a média foi de 48,4 anos. Fatores como baixo nível socioeconômico, tabagismo e peso baixo podem antecipar a menopausa (ALVES et al., 2013; MS, 2008; PEDRO et al., 2003).

Foi verificada falta de adesão ao uso de preservativos, cerca de 83,5% das mulheres entrevistadas usavam às vezes ou nunca. A confiança no parceiro fixo contribui para o não uso do preservativo (SOUSA et al., 2011). Com relação à fecundidade, no Brasil, segundo o Censo 2010, as mulheres tinham em média 1,9 filho, dado que corrobora com o resultado encontrado no GC, o qual apresentou média de 1,93 filho, no entanto a fecundidade foi maior entre as mulheres que apresentaram os sinais e sintomas da doença. Para GCMT, a média foi de 2,47 filhos.

Conclusão

Os dados epidemiológicos e de prevalência indicam o peso da doença no Estado de Sergipe, Brasil, e podem ser utilizados para orientar a atribuição de recursos para o manejo clínico e a pesquisa de novas terapias.

O baixo nível educacional das famílias CMT foi evidente, com destaque para o alto percentual de analfabetos entre os indivíduos que apresentaram os sinais e sintomas da doença CMT. Este dado sugere que a doença pode interferir na vida escolar dos pacientes CMT, embora as capacidades cognitivas e intelectuais estejam preservadas, as alterações motoras e/ou fatores emocionais podem contribuir para a evasão escolar.

Além do conhecimento sobre o impacto da doença CMT na qualidade de vida, os resultados sugerem a presença de níveis elevados de sintomas de ansiedade e depressão na população CMT de Sergipe, comparados com estudos da literatura.

Achados apontam para a importância de incluir a avaliação da disfunção sexual em mulheres com CMT e fornecer terapia sexual ou aconselhamento a estas pacientes.

São necessárias pesquisas futuras com foco em características epidemiológicas da doença CMT, em diferentes nações e grupos étnicos.

Referências

- Arnold A, Mc Entagart M, Younger DS. Psychosocial issues that face patients with Charcot-Marie-Tooth disease: The role of genetic counseling. *J Genet Couns* 2005;4:307–18.
- Beals, T.C.; Nickisch, F. Charcot-Marie-Tooth Disease and the Cavovarus Foot. *Foot Ankle Clinics N Am* 2008;13:259–274.
- BECK, A.T. et al. Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*. 1961; 4:53-63.
- Braathen GJ, Sand JC, Lobato A, et al. Genetic epidemiology of Charcot-Marie-Tooth in the general population. *Eur J Neurol*. 2011; 18(1):39–48.
- Charcot JM, Marie P. Sur une form particulie`re d'atrophie musculaire progressive, souvent familiale, debutant par les pieds et les jambes, et atteignant plus tard les mains. *Rev Me´d (Paris)* 1886; 6: 97–138.
- Cordeiro JL, Marques W, Hallak JE, Osório FL. Charcot-Marie-Tooth disease, psychiatric indicators and quality of life: a systematic review. *ASN Neuro*. 2014;27;6(3):185-92.
- Cunha JA. Generalidades sobre a versão brasileira do BDI, BAI, BHS e BSI. *Anais do 7º Encontro Nacional sobre Testes Psicológicos. 1º Congresso Ibero-Americano de Avaliação Psicológica*. Porto Alegre, 1997;135-9.
- Cunha JA. Estudos dos pontos de corte do BDI e BAI na versão em português. *8º Congresso Nacional de Avaliação Psicológica*. Poster 78, Porto Alegre, 1999.
- Garcez C.A.; Neves E.L.A.; Melo S.M.A.; Nunes P.S.; Barreto L.C.L.; Costa I.M.P.; Souza C.C.; Rezende R.L.; Araújo A.A.S. Evaluation of Respiratory Muscle Strength and Pulmonary Function in Patients with Charcot-Marie-Tooth Disease Type 2. *Eur Neurol* 2015;74:310-314.
- Gargiulo P, Vinci P, Navarro-Cremades F, Rellini AH. Sexual functioning in women with mild and severe symptoms of Charcot-Marie-Tooth disease. *J Sex Med*. 2013;10(7):1800-6.

Gouvea SP, Borghetti VHS, Bueno KC, Genari AB, Lourenço CM, Sobreira C, Barreira AA, Marques W. Compound Charcot-Marie-Tooth disease may determine unusual and milder phenotypes. *Neurogenetics*. 2010;11:135–138.

Kalkman JS, Schillings ML, Zwarts MJ, Van Engelen BGM, Bleijenberg G. Psychiatric disorders appear equally in patients with myotonic dystrophy, facioscapulohumeral dystrophy, and hereditary motor and sensory neuropathy type I. *Acta Neurol Scand* 2007;115:265–270.

Mladenovic J, Milic Rasic V, Keckarevic Markovic M, et al. Epidemiology of Charcot-Marie-Tooth disease in the population of Belgrade, Serbia. *Neuroepidemiology*. 2011; 36(3):177–82.

Neves, E.L.A; Kok, F. Clinical and neurophysiological investigation of a large family with dominant Charcot-Marie-Tooth type 2 disease with pyramidal signs. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69(3):424-430.

Newman, C.J.; Walsh, M.; O’Sullivan, R.; Jenkinson, A.; Bennett, D.; Lynch, B.; O’Brien, T. The characteristics of gait in Charcot-Marie-Tooth disease types I and II. *Gait & Posture* 2007;26:120–127.

Pareyson, D.; Schenone, A.; Fabrizi, G.M.; Santoro, L.; Padua, L.; Quattrone, A.; Vita, G.; Gemignani, F.; Visioli, F.; Solari, A. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-term ascorbic acid treatment in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL): The study protocol [EudraCT no.: 2006-000032-27]. *Pharmacological Research* 2006;54:436–441.

Pazzaglia, C; Vollono, C; Ferraro, D; Viridis, D; Lupi, V; Pera, D; Tonali P; Padua, L; Valeriani, M. Mechanisms of neuropathic pain in patients with Charcot-Marie-Tooth 1 A: A laser-evoked potential study. *International Association for the Study of Pain. Elsevier*. 2010;149:379–385.

Pfeiffer G, Wicklein EM, Ratusinski T, Schmitt L, Kunze K. Disability and quality of life in Charcot–Marie–Tooth disease type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:548–50.

Pinheiro CD, Castilho SD. Tendência secular da idade da menarca e índice de massa corporal em adolescentes de bom nível socioeconômico. *Anais do XVI Encontro de Iniciação Científica e I Encontro de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação da PUC-Campinas*, 2011.

Ralls, K., Brugger, K., Ballou, J. Inbreeding and Juvenile Mortality in Small Populations of Ungulates. *Science* 1979;206:1101-03.

Rezende, R.L.; Bonjardim, L.R.; Neves E.L.A.; Santos, C.L.S.; Nunes, P.S.; Garcez, C.A.; Souza, C.C.; Araújo, A.A.S.. Oral health, temporomandibular disorder, and masticatory performance in patients with Charcot-Marie-Tooth type 2. *Scientific World Journal* 2013;425651.

Rigon F, et al.. Update on age at menarche in Italy: toward the leveling off of the secular trend. *Journal of Adolescent Health* 2010;46:238-44.

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

Souza, C.C.; Hirotsu, C.; Neves, E.L.A.; Santos, L.C.L.; Costa, I.M.P.F.; Garcez, C.A.; Nunes, P.S.; Araújo, A.A.S. Sleep Pattern in Charcot-Marie-Tooth Disease Type 2: Report of Family Case Series. *J Clin Sleep Med* 2015;11(3):205-11.

Tooth HH. The Peroneal Type of Progressive Muscular Atrophy. London: H. K. Lewis, 1886.

Vinci, P. Gait rehabilitation in a patient affected with Charcot-Marie-Tooth disease associated with pyramidal and cerebellar features and blindness. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:762-5.

Vinci P, Gargiulo P, Panunzi M, Baldini L. Psychological distress in patients with Charcot–Marie–Tooth disease. *Eur J Phys Rehabil Med* 2009;45:385–389.

Vinci P, Navarro-Cremades F, and Rellini AH. Sexual functioning in women with mild and severe symptoms of Charcot-Marie-Tooth Disease. *J Sex Med* 2013;10:1800–1806.

Vinci P, Serrao M, Millul MD, Deidda A, De Santis F, Capici S, Martini D, Pierelli F, Santilli V. Quality of life in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology* 2005;65:922–4.

Anexo

Tabela 1: Distribuição das famílias entre o grupo dos indivíduos que apresentam os sinais e sintomas da doença de Charcot-Marie-Tooth (GCMT) e o grupo dos indivíduos dos que não apresentam sinais e sintomas, grupo controle (GC), segundo características sociodemográficas - municípios de Itabaianinha, Pedrinhas e Tobias Barreto, SE , 2013-2015.

Variáveis		GCMT f (%)	GC f (%)	p
Gênero				
	Feminino	29 (51%)	21 (64%)	0,340
	Masculino	28 (49%)	12 (36%)	
Escolaridade				
	Analfabeto	5 (9%)	0	0,023*
	Analfabeto funcional	6 (10,5%)	2 (6%)	
	Ensino fundamental incompleto	21 (37%)	17 (52%)	
	Ensino fundamental completo	2 (3%)	3 (9%)	
	Ensino médio incompleto	6 (10,5%)	8 (24%)	
	Ensino médio completo	12 (21%)	1 (3%)	
	Ensino superior incompleto	1 (2%)	2 (6%)	
	Ensino superior completo	4 (7%)	0	
Atividade profissional				
	Ativo	30 (53%)	24 (73%)	0,099
	Inativo	27 (47%)	9 (27%)	
Renda pessoal (sal min)				
	< 1	18 (32%)	18 (55%)	0,084
	1,0 – 2,0	36 (63%)	13 (39%)	
	> 2,0	3 (5%)	2 (6%)	
Renda familiar (sal min)				
	0,0 - 1,0	23 (40%)	15 (46%)	0,446
	1,1 - 2,0	9 (16%)	7 (21%)	
	2,1 - 3,0	8 (14%)	1 (3%)	
	> 3,0	6 (11%)	2 (6%)	
	Não soube responder	11 (19%)	8 (24%)	
Estado civil				
	Solteiro	22 (39%)	15 (45%)	0,314
	Casado	23 (40%)	16 (49%)	
	Separado	7 (12%)	2 (6%)	
	Viúvo	5 (9%)	0	
Casamento consanguíneo				
	Sim	4 (11%)	1 (6%)	0,651
	Não	31 (89%)	17 (94%)	

Tabela 2: Distribuição das famílias entre o grupo dos indivíduos que apresentam os sinais e sintomas da doença de Charcot-Marie-Tooth (GCMT) e o grupo dos indivíduos dos que não apresentam sinais e sintomas, grupo controle (GC), segundo investigação das co-morbididades - municípios de Itabaianinha, Pedrinhas e Tobias Barreto, SE , 2013-2015.

Variáveis		GCMT f (%)	GC f (%)	p
Gastrite	Não	44 (77%)	23 (70%)	0,593
	Sim	13 (23%)	10 (30%)	
Hipercolesterolemia	Não	49 (86%)	29 (88%)	0,534
	Sim	8 (14%)	4 (12%)	
Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)	Não	51 (90%)	30 (90%)	0,567
	Sim	6 (10%)	3 (10%)	
Asma	Não	54 (95%)	33 (100%)	0,296
	Sim	3 (5%)	0	
Diabetes	Não	53 (95%)	32 (97%)	0,648
	Sim	4 (5%)	1 (3%)	
Cálculo renal	Não	54 (95%)	32 (97%)	0,532
	Sim	3 (5%)	1 (3%)	
Cálculo na vesícula	Não	53 (95%)	32 (97%)	0,648
	Sim	4 (5%)	1 (3%)	
Doenças osteomioarticulares	Não	44 (77%)	24 (73%)	0,825
	Sim	13 (23%)	9 (7%)	

Tabela 3 - Distribuição das famílias com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1 e tipo 2, segundo avaliação clínica - municípios de Itabaianinha, Pedrinhas e Tobias Barreto, SE , 2013-2015.

Variáveis	CMT1 f (%)	CMT2 f (%)	p
Número de entrevistados	46 (51%)	44 (48%)	
Presença de Sinais e sintomas			
Sim	30 (65%)	24 (55%)	0,084
Não	10 (22%)	20 (45%)	
Não confirmado/ Provavelmente afetado	6 (13%)	0	
Início do surgimento dos sintomas			
Infância	16 (53%)	12 (50%)	0,274
Adolescência	2 (7%)	6 (25%)	
Fase Adulta	5 (17%)	5 (21%)	
Não soube responder	7 (23%)	1 (4%)	
Número de indivíduos afetados que tem Score <i>CMTNS</i> *	7 (15%)	14 (32%)	
Média do Score <i>CMTNS</i> *	14,57	14,35	
Classificação do Score <i>CMTNS</i> *			
Leve	0	5 (36%)	0,040
Moderado	7 (100%)	6 (43%)	
Grave	0	3 (21%)	

**Charcot- Marie-Tooth Neuropathy Scale (CMTNS)* (SHY, 2004). Escore direcionado para CMT que avalia a severidade da doença: < 10 – leve; 11 a 20 – moderada; > 21 grave.

Tabela 4: Distribuição das famílias entre o grupo dos indivíduos que apresentam os sinais e sintomas da doença de Charcot-Marie-Tooth (GCMT) e o grupo dos indivíduos dos que não apresentam sinais e sintomas, grupo controle (GC),, segundo características da saúde mental - municípios de Itabaianinha, Pedrinhas e Tobias Barreto, SE , 2013-2015.

Variáveis	GCMT f (%)	GC f (%)	P
Número de entrevistados	56	32	-
Ansiedade			
Mínimo	27 (48%)	17 (53%)	0,695
Leve	14 (25%)	9 (28%)	
Moderado	15 (27%)	6 (19%)	
Grave	0	0	
Média geral escore ansiedade (média/dp)	13.28± 9.08	12.68±7.92	-
Depressão			
Mínimo	36 (64%)	19 (60%)	0,893
Leve	13 (23%)	8 (25%)	
Moderado	4 (7%)	2 (6%)	
Grave	3 (6%)	3 (9%)	
Média geral escore depressão (média/dp)	9.39±8.37	11.87±12.01	-

Tabela 5: Distribuição das famílias entre o grupo dos indivíduos que apresentam os sinais e sintomas da doença de Charcot-Marie-Tooth (GCMT) e o grupo dos indivíduos dos que não apresentam sinais e sintomas, grupo controle (GC), segundo características do padrão de comportamento sexual feminino e perfis ginecológicos e obstétricos - municípios de Itabaianinha, Pedrinhas e Tobias Barreto, SE, 2013-2015

Variáveis	GCMT f (%)	GC f (%)	P
Número de entrevistados	24	16	-
Atividade sexual			
Nunca	3 (13%)	1 (6%)	0,811
Sem alterações	10 (41%)	7 (44%)	
Alterada	11 (46%)	8 (50%)	
Alterada por motivo de:			
Falta de desejo	4 (36%)	3 (37%)	0,798
Mudança na aparência	2 (18%)	0	
Diminuição da lubrificação vaginal	2 (18%)	3 (37%)	
Ansiedade	3 (27%)	2 (25%)	
Cansaço/fraqueza física	1 (9%)	0	
Incontinência urinária	1 (9%)	0	
Morte do parceiro	1 (9%)	0	
Outros	3 (27%)	3 (37%)	
Variação da idade menarca	10-17	10-17	-
Média da idade da Menarca (anos)	13,29	13,56	
Variação da idade Menopausa	35-51	44-53	-
Média da idade do início da Menopausa (anos)	44,85	48,4	
Duração do período menstrual (dias)	3-10	3-8	-
	5,12	4,6	
Quantidade do fluxo menstrual			
Pequena	4 (22%)	3 (23%)	0,006*
Média	13 (72%)	3 (23%)	
Grande	1 (6%)	7 (54%)	
Intervalos do ciclo menstrual			
Regular	13 (72%)	8 (62%)	0,701
Irregular	5 (28%)	5 (38%)	
Presença de corrimento			
Não	20 (83%)	14 (88%)	0,544
Sim	4 (17%)	2 (12%)	
Presença de sangramentos			
Não	20 (83%)	15 (94%)	0,631
Sim	4 (17%)	1 (6%)	
DST			
Não	24 (100%)	16 (100%)	-
Sim	0	0	
Número de parceiros			
0	5 (21%)	1 (6%)	0,439
1	16 (67%)	9 (57%)	
2	1 (4%)	3 (19%)	
3	1 (4%)	1 (6%)	
4	0	1 (6%)	
≥5	1(4%)	1 (6%)	

Média do número de parceiros sexuais		1.70	1.68	-
Uso de preservativos				
	Usa sempre	2 (10.5%)	2 (13%)	0,691
	Às vezes	2 (10.5%)	3 (20%)	
	Nunca usa	15 (79%)	10 (67%)	
Preservativos e/ou contraceptivos mais utilizados				0,561
	Camisinha	4 (50%)	5 (55%)	
	Anticoncepcionais (oral ou injetável)	5 (62%)	6 (66%)	
	DIU	1 (12%)	0	
Média de gestações		2.62±2.93	2.43±1.86	-
Média da idade da primeira gestação		22.66±4.68	19.53±4.11	-
Média do número de filhos		2.47±2.37	1.93±1.52	-
Aborto				
	Não	16 (80%)	11 (73%)	0,472
	Sim	4 (20%)	4 (27%)	

CAPÍTULO VI

Conclusão

6. CONCLUSÃO

Os resultados revelaram lacunas que ainda existem acerca do conhecimento epidemiológico de CMT em todo o mundo. Os dados epidemiológicos e de prevalência indicam o impacto da doença no Estado de Sergipe e podem ser utilizados para orientar a atribuição de recursos para o manejo clínico e a pesquisa de novas terapias.

O baixo nível educacional das famílias CMT foi evidente, com destaque para o alto percentual de analfabetos entre os indivíduos que apresentam os sinais e sintomas da doença CMT. Este dado sugere que a doença pode interferir na vida escolar dos pacientes CMT, embora as capacidades cognitivas e intelectuais estejam preservadas, as alterações motoras e/ou fatores emocionais podem contribuir a evasão escolar.

Além do conhecimento sobre o impacto da doença CMT na qualidade de vida, os resultados sugerem a presença de níveis elevados de sintomas de ansiedade e depressão na população CMT de Sergipe, comparados com estudos da literatura.

Achados apontam para a importância de incluir a avaliação da disfunção sexual em mulheres com CMT e a importância de fornecer terapia sexual ou aconselhamento a estas pacientes. Além disso, o ciclo reprodutivo das mulheres CMT foi verificado como sendo mais curto, visto que a menarca ocorre em média mais tardiamente, enquanto que a menopausa se apresentou de forma precoce em mulheres com os sinais e sintomas da doença, comparadas a média de brasileiras.

São necessárias pesquisas futuras com foco em características epidemiológicas da CMT, em diferentes nações e grupos étnicos.

CAPÍTULO VII

Referências

7. REFERÊNCIAS

- ANDRADE, M. C. **A Itália no Nordeste: contribuição italiana no Nordeste do Brasil**. Recife: Fundação Joaquim Nabuco, 1992.
- BACELAR, J. A. **A presença espanhola na Bahia: os galegos no paraíso tropical**. Salvador: UFBA, 1992.
- BANCHS, I.; CASASNOVAS, C.; MONTERO, J.; MARTÍNEZ-MATOS, J.A.; VOLPINI, V. **Two Spanish families with Charcot–Marie–Tooth type 2A: Clinical, electrophysiological and molecular findings**. *Neuromuscular Disorders* 18, p. 974–978, 2008.
- BARRETO, L.C.L.S.; NEVES, E.L.A.; QUINTANS, J.S.S.; NUNES, P.S.; COSTA, I.M.P.F; GARCEZ, C.A.; OLIVEIRA, F.S.; SOUZA, C.C.; GOES, G.M.; ARAÚJO, A.A.S. **Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review**. *Neuroepidemiology* 2016;46:157–165.
- BEALS, T.C.; NICKISCH, F. **Charcot-Marie-Tooth Disease and the Cavovarus Foot**. *Foot Ankle Clinics N Am* 13, p. 259–274, 2008.
- BELLONE E. ; RODOLICO, C.; TOSCANO, A.; MARIA, E.; CASSANDRINI, D.; PIZZUTI, A.; PIGULLO, S.; MAZZEO, A.; MACAIONE, V.; GIRLANDA, P.; VITA G.; AJMAR, F.; MANDICH, P. **A family with autosomal dominant mutilating neuropathy not linked to either Charcot–Marie–Tooth disease type 2B (CMT2B) or hereditary sensory neuropathy type I (HSN I) loci**. *Neuromuscular Disorders* 12, p. 286–291, 2002.
- BERCIANO, J.; SEVILLA, T. ; CASASNOVAS, C.; SIVERA, R.; VÍLCHEZ, J.J.; INFANTE, J.; RAMÓN, C.; PELAYO-NEGRO, A.L. e I. Illa. **Guía diagnóstica en el paciente con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth**. *Neurologia*. 2011. doi:10.1016/j.nrl.2011.04.015.
- BLOCH, K.V; COUTINHO, E.S.F. Fundamentos da pesquisa epidemiológica. In: MEDRONHO, R. A. et al (Coords). **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2002.
- BURNS, J.; RAYMOND, J.; OUVRIER, R. **Feasibility of foot and ankle strength training in childhood Charcot-Marie-Tooth disease**. *Neuromuscular Disorders* 19:818–821, 2009.
- CORDEIRO, J.L.; MARQUES, W.; HALLAK, J.E.; OSÓRIO, F.L. **Charcot-Marie-Tooth disease, psychiatric indicators and quality of life: a systematic review**. *ASN Neuro*; 27;6(3):185-92, 2014.

ENNES, M. A. **A Imigração estrangeira em Sergipe (1875 – 1930).** História (São Paulo) 2011;30(2);312-334.

GANDON, T. R. d'A. **Portugueses na Bahia na Segunda Metade do Século XIX - Emigração e Comércio.** Salvador: UNEB, 2010.

HARDING, A.E; THOMAS, P.K. **Hereditary distal spinal muscular atrophy.** J Neurol Sci 45: 337-48, 1980.

LEEUWESTEIJN, A.E.E.P.M.; VISSER, E.; LOUWERENS, J.W.K. **Flexible cavovarus feet in Charcot-Marie-Tooth disease treated with first ray proximal dorsiflexion osteotomy combined with soft tissue surgery: A short-term to mid-term outcome study.** Foot Ankle Surg, doi:10.1016/j.fas.2009.10.002, 2009.

MAEKAWA, L. **Os japoneses na Bahia.** Salvador: Santa Helena 1995.

MARANHO, D.A.C.; VOLPON, J.B. **Pé cavo adquirido na Doença de Charcot-Marie-Tooth.** Rev Bras Ortop.;44(6):479-86, 2009.

MARQUES, W.J.; FREITAS, M.R.; OLIVEIRA, A.S.B.; CALIA, L.; MELO, A.; LUCENA, R.; ROCHA, V.; BARREIRA, A.A. **17p duplicated Charcot-Marie-Tooth 1A: characteristics of a new population.** J Neurol 252:972–979, 2005.

MENEZES, A. M. **Utopia, imigração e a Colônia de Una, Bahia no contexto histórico.** Textos de História, Brasília, 2006;16(2);35-78.

MILLER, J.R.; MCALISTER, J.E. **Charcot-Marie-Tooth Type 1A with a Pes Planovalgus Foot Type: A Case Report.** The Journal of Foot & Ankle Surgery 48(2):208–214, 2009.

NEVES, ELA. **Investigação clínica, neurofisiológica e genética de doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 de herança dominante.**[Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 79p, 2011.

NEVES, ELA; KOK, F. **Clinical and neurophysiological investigation of a large family with dominant Charcot-Marie-Tooth type 2 disease with pyramidal signs.** Arq. Neuro-Psiquiatr., vol.69, no.3, São Paulo, June 2011.

NEWMAN, C.J.; WALSH, M.; O'SULLIVAN, R.; JENKINSON, A.; BENNETT, D.; LYNCH, B.; O'BRIEN, T. **The characteristics of gait in Charcot-Marie-Tooth disease types I and II.** Gait & Posture 26, 120–127, 2007.

PADUA, L.; PAREYSON, D.; APRILE, I.; CAVALLARO, T.; QUATTRONE, A.; RIZZUTO, N.; VITA, G.; TONALI, P.; SCHENONE, A. **Natural history of CMT1A including QoL: A 2-year prospective study.** Neuromuscular Disorders 18, 199–203, 2008.

PAREYSON, D.; MARCHESI, C. **Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease.** Lancet Neurology, 8: 654–67, 2009.

PAREYSON, D.; SCHENONE, A.; FABRIZI, G.M.; SANTORO, L.; PADUA, L.; QUATTRONE, A.; VITA, G.; GEMIGNANI, F.; VISIOLI, F.; SOLARI, A. **A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-term ascorbic acid treatment in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL): The study protocol [EudraCT no.: 2006-000032-27].** Pharmacological Research 54, 436–441, 2006.

PATZKO, A.; SHY, M.E. **Charcot-Marie-Tooth disease and related genetic neuropathies.** Continuum Lifelong Learning Neurol. 18:39–59, 2012.

PAZZAGLIA, C; VOLLONO, C; FERRARO, D; VIRDIS, D; LUPI, V; PERA, DL; TONALI P; PADUA, L; VALERIANI, M. **Mechanisms of neuropathic pain in patients with Charcot-Marie-Tooth 1 A: A laser-evoked potential study.** International Association for the Study of Pain. Elsevier. 149, 379–385, 2010.

RABELO, E. **Sobre aspectos socioculturais da comunidade de imigrantes alemães em Salvador.** Encontro de Estudos Multidisciplinares em Cultura. 28 a 30 de maio de 2008. Salvador: UFBA.

RAMOS, M.G. **Avaliação neurológica e podiátrica nos pacientes com Charcot-Marie Tooth,** Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo. 2006.

REDMOND, A.C.; BURNS, J.; OUVRIER, R.A. **Factors that influence health-related quality of life in Australian adults with Charcot-Marie-Tooth disease.** Neuromuscular Disorders 18, 619–625, 2008.

RETANA, P.F.; POGGIO, D. **Charcot-Marie-Tooth syndrome: Orthopaedic considerations**. Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología. 55 (2): 151-157, 2011.

REZENDE, R. L. S. **Caracterização orofacial e avaliação funcional do sistema mastigatório em portadores de Charcot-Marie-Tooth 2**. Dissertação de Mestrado – Núcleo de Pós Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe, Sergipe, 158f, 2012.

SANTOS, L. C. L. **Qualidade de vida e avaliação podiátrica de pacientes com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2**. Dissertação de Mestrado – Núcleo de Pós Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe, Sergipe, 2012.

SILVA, D.L.; NETO, F.X.P.; NUNES, C.T.A.; MATOS, A.B.T.M.B.; MATOS, L.T.M.B.; PACHECO, A. **Aspectos Clínicos Otorrinolaringológicos da Doença de Charcot-Marie-Tooth**. Arq. Int. Otorrinolaringologia. São Paulo, 11(4): 472-476, 2007.

SOUZA, C. C. **Avaliação do padrão do sono em uma família com a doença de Charcot- Marie- Toth associada à sinais piramidais**. Dissertação de Mestrado – Núcleo de Pós Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe, Sergipe, 2014.

THOMAS, P.K.; MARQUES, W. JR; DAVIS, M.; SWEENEY, M.G.; KING, R.H.; BRADLEY, J.L.; MUDDLE, J.R.; TYSON, J.; MALCOLM, S.; HARDING, A.E. **The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication**. Brain 120:465-478, 1997.

TOOTH, H.H. **The Peroneal Type of Progressive Muscular Atrophy**. London: H. K. Lewis, 1886.

VIEIRA, T.H.F.; AIRES, R.D.; MENDONÇA, V.A.; CORRÊA, C.L. **Reabilitação física de um paciente com a doença de Charcot-Marie-Tooth: relato de caso**. Revista Neurociencia, 2008.

VINCI, P. **Gait rehabilitation in a patient affected with Charcot-Marie-Tooth disease associated with pyramidal and cerebellar features and blindness**. Arch Phys Med Rehabil 84:762-5, 2003.

VINCI, P.; SERRAO, M.; MILLUL, A.; DEIDDA, A.; SANTIS, F.; CAPICI, S.; MARTINI, D.; PIERELLI, F.; SANTILLI, V. **Quality of life in patients with Charcot-Marie-Tooth disease**. Neurology 65:922-924, 2005.

CAPÍTULO VIII

Apêndice

APÊNDICE 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____, abaixo-assinado, autorizo o Prof. Dr. Adriano Antunes de Souza Araújo, o Prof. Dr. Eduardo Luis de Aquino Neves, e a orientanda Lidiane Carine Lima Santos Barreto a desenvolver a pesquisa abaixo descrita:

1- Título do Experimento: “Perfil epidemiológico, sociodemográfico e psicossocial de indivíduos com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipos 1 e 2”.

2- Objetivo: realizar um levantamento epidemiológico dos casos de Charcot-Marie-Tooth tipos 1 e 2 de famílias da região sul do estado de Sergipe- Brasil.

3- Descrição dos procedimentos. Os indivíduos serão recrutados em seus municípios de origem, seja em Associações, Postos de Saúde ou nas próprias residências, onde serão realizadas as entrevistas e a avaliação antropométrica e da pressão arterial. A entrevista e a avaliação da pressão arterial (PA) serão mensurados pelo mesmo examinador em todos os voluntários, esta última pela técnica indireta auscultatória, seguindo os seguintes parâmetros: Medida feita após 5 minutos de repouso, em membro superior direito, 2 cm acima da fossa antecubital, com paciente sentado, com braço apoiado e ao nível do coração, duas medidas consecutivas, utilização de esfigmomanômetro da marca BD.

4- Desconfortos e riscos esperados: constrangimento ou inibição diante de alguma pergunta dos questionários. “Formigamento” no braço D durante a aferição da pressão arterial. Fui devidamente informado dos riscos acima descritos e de qualquer risco não descrito, não previsível, porém que possa ocorrer em virtude da pesquisa, sendo de inteira responsabilidade dos pesquisadores.

5- Benefícios esperados: descrever a frequência, distribuição, padrão e tendência temporal de eventos ligados à saúde nos indivíduos com estas formas de CMT. Impulsionar medidas de políticas públicas que incentivem a consolidação de programas envolvendo problemas de saúde de grande importância social e a sua compreensão.

6- Informações: os participantes têm a garantia de que receberão respostas a qualquer pergunta e esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos assuntos relacionados à pesquisa. Também o pesquisador supracitado assume o compromisso de fornecer informações atualizadas obtidas durante a realização do estudo.

7- Retirada do consentimento: o voluntário tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, não acarretando nenhum dano ao voluntário.

8- Aspecto Legal: elaborado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres humanos, atendendo à Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério de Saúde - Brasília – DF.

9- Confiabilidade: os voluntários terão direito à privacidade. A identidade do participante não será divulgada. Porém, os voluntários assinarão o termo de consentimento para que os resultados obtidos possam ser apresentados em congressos e publicações.

10- Quanto à indenização: não há danos previsíveis decorrentes da pesquisa, mesmo assim fica prevista indenização, caso se faça necessária.

ATENÇÃO: a participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Em caso de dúvidas quanto aos seus direitos, não hesite em solicitar esclarecimentos a cobrar através do telefone do pesquisador (079) 99999-9990, a qualquer momento.

Município de _____, _____ de _____ de 20__.

ASSINATURA DO VOLUNTÁRIO

ASSINATURA DO PESQUISADOR

APÊNDICE 2

FICHA PARA COLETA DE DADOS

Avaliação das características sócio-demográficas

N° do heredograma			Data da avaliação: / /
Situação no heredograma	Afetado		Início dos sinais e sintomas: _____ anos
	Provavelmente afetado		
	Não afetado		
1. Nome			
Nome do pai			
Nome da mãe			
2. Endereço			
3. Contato (tel / cel / email)			
4. Data de nascimento			5. Idade: anos
5. Sexo	Feminino		
	Masculino		
6. Cor da pele	Branco		
	Pardo		
	Negro		
7. Grau de escolaridade	Analfabeto		
	Analfabeto funcional (assina o nome)		
	Ensino fundamenal incompleto		
	Ensino fundamental completo		
	Ensino médio incompleto		
	Ensino médio completo		
	Ensino superior incompleto		
	Ensino superior completo		
8. Profissão	Não tem		
	Do lar		
	Estudante		
	Outra, qual:		
9. Atividade profissional	Ativo		
	Inativo por:		
	Estudante		
	Afastado por:		
	Aposentador por:		
10. Tempo de atividade profissional			
11. Renda pessoal		Salários mínimos	
12. Renda total		Salários mínimos	
13. Estado Civil	Casado		
	Solteiro		
	Separado		
	Viúvo		
Casamento consaguineo	Sim	Não	

APÊNDICE 3

FICHA PARA COLETA DE DADOS

Avaliação dos parâmetros antropométricos e hábitos de vida

1. Parâmetros antropométricos	Peso (Kg)	
	Altura (m)	
	IMC	
2. Pressão arterial (PA) mmHg	_____ X _____ mmHg	
3. Uso de tabaco:	Nunca fumou	
	Fuma atualmente	
	Ex-fumante	
4. Uso de drogas	Não	
	Sim	
	Tipo	
5. Etilismo	Não	
	Sim	
	Socialmente	

APÊNDICE 4

FICHA PARA COLETA DE DADOS

Avaliação das condições clínicas e co-morbididades

ATENÇÃO! Na próxima pergunta, para cada situação de doença, marque sim ou não. Sempre que marcar SIM, pergunte qual a idade na época em que o médico o informou, PELA PRIMEIRA VEZ, que o entrevistado teve ou tem a condição ou doença.

1. Relato de gastrite	Sim	com _____ anos de idade
	Não	
2. Colesterol alto	Sim	com _____ anos de idade
	Não	
3. Relato de hipertensão Arterial	Sim	com _____ anos de idade
	Não	
4. Asma brônquica	Sim	com _____ anos de idade
	Não	
5. Diabetes	Sim	com _____ anos de idade
	Não	
6. Cálculo renal	Sim	com _____ anos de idade
	Não	
7. Cálculo na vesícula	Sim	com _____ anos de idade
	Não	
8. LER (lesão de esforço repetitivo, tendinite/sinovite)?	Sim	com _____ anos de idade
	Não	
9. Outra co-morbidade	Qual _____	

APÊNDICE 5

FICHA PARA COLETA DE DADOS

Avaliação das condições físicas de saúde e mental

Escala de Depressão de Beck (BDI)

1. 0 Não me sinto triste.
1 Eu me sinto triste.
2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.
3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
2. 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
2 Acho que nada tenho a esperar.
3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
3. 0 Não me sinto um fracasso.
1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.
4. 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.
1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
2 Não encontro um prazer real em mais nada.
3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
5. 0 Não me sinto especialmente culpado.
1 Eu me sinto culpado às vezes.
2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
3 Eu me sinto sempre culpado.
6. 0 Não acho que esteja sendo punido.
1 Acho que posso ser punido.
2 Creio que vou ser punido.
3 Acho que estou sendo punido.
7. 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
1 Estou decepcionado comigo mesmo.
2 Estou enojado de mim.
3 Eu me odeio.
8. 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
1 Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.
2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
9. 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.

1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
2 Gostaria de me matar.
3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.
10. 0 Não choro mais que o habitual.
1 Choro mais agora do que costumava.
2 Agora, choro o tempo todo.
3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.
11. 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.
1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.
2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.
12. 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.
1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
13. 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.
1 Adio minhas decisões mais do que costumava.
2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
3 Não consigo mais tomar decisões.
14. 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
3 Considero-me feio.
15. 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
3 Não consigo fazer nenhum trabalho.
16. 0 Durmo tão bem quanto de hábito.
1 Não durmo tão bem quanto costumava.
2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.
17. 0 Não fico mais cansado que de hábito.
1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
18. 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.
1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
2 Meu apetite está muito pior agora.
3 Não tenho mais nenhum apetite.

19. 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.
1 Perdi mais de 2,5 Kg.
2 Perdi mais de 5,0 Kg.
3 Perdi mais de 7,5 Kg.
Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: SIM () NÃO ()
20. 0 Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.
1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.
2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.
3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.
21. 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
1 Estou menos interessado por sexo que costumava.
2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
3 Perdi completamente o interesse por sexo.

Escala de Ansiedade de Beck (BAI)

	0	1	2	3
	AUSENTE	SUAVE, não me incomoda muito	MODERADO, é desagradável, mas consigo suportar	SEVERO, quase não consigo suportar
1. Dormência ou Formigamento				
2. Sensações de calor				
3. Tremor nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo de acontecimentos ruins				
6. Confuso ou delirante				
7. Coração batendo forte e rápido				
8. Inseguro (a)				
9. Apavorado (a)				
10. Nervoso (a)				
11. Sensação de Sufocamento				
12. Tremor nas mãos				
13. Trêmulo (a)				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				

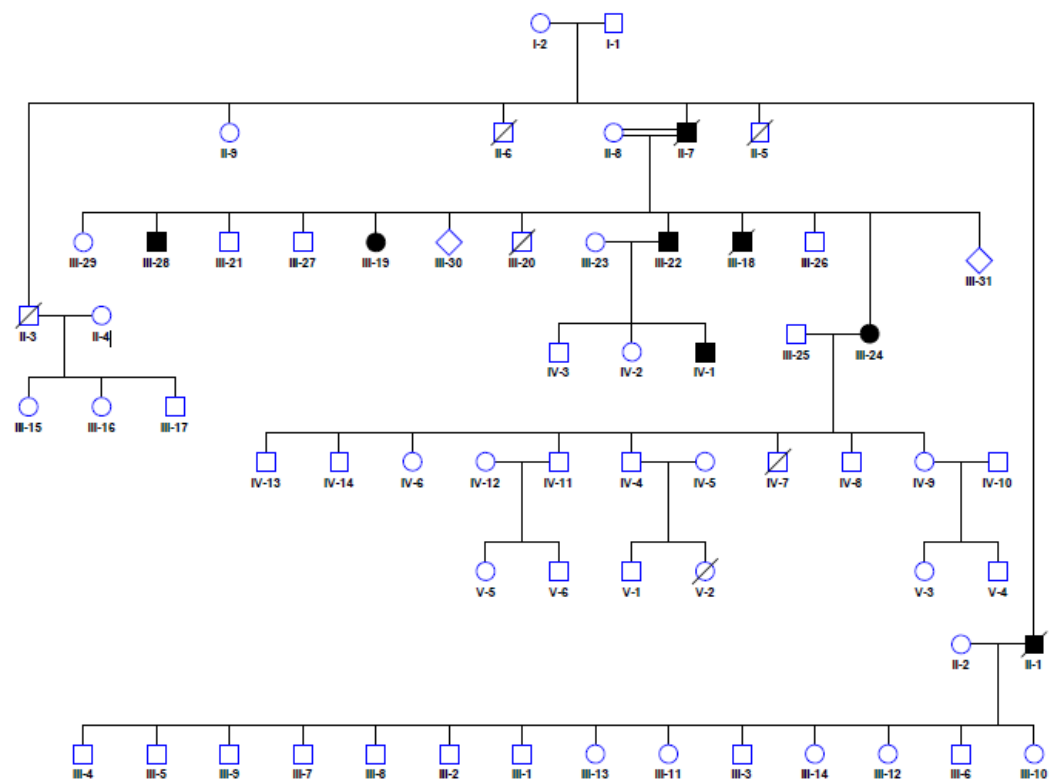
APÊNDICE 6

FICHA PARA COLETA DE DADOS Avaliação do padrão de comportamento sexual

Padrão Sexual – Reprodutivo

1. Atividade Sexual	Sem alteração		
	Alterado por:		
	DST		
	Gestação		
	Câncer		
	Dor		
	Sangramento		
	Culpa		
	Separação		
	Ansiedade		
	Falta de desejo		
	Incontinência urinária		
	Mudança de aparência		
	Diminuição da lubrificação vaginal		
	Doença do sistema genital e do útero		
Outros			
2. Menarca (anos)			
3. Menopausa (anos)			
4. Ciclo menstrual	Duração (dias)		
	Quantidade do fluxo		
	Pequena		
	Média		
	Grande		
	Intervalos		
	Regular		
Irregular			
Alterações vaginais			
5. Corrimento	Sim		
	Não		
6. Sangramento	Sim		
	Não		
	Tempo de duração		
7. DST	Sim		
	Não		
	Qual ?		
8. Número de parceiros			
9. Uso de preservativos	Usa sempre		
	Usa às vezes		
	Não usa		
10. Se faz uso de preservativo, qual(is) tipo(s)?			
Antecedentes obstétricos			
11. Número de gestações			
12. Qual a idade da primeira gestação?			
13. Número de filhos:		Tem, quantidade:	
		Não tem filhos	
14. Já sofreu algum aborto?		Sim	
		Não	
15. Se já sofreu aborto, este foi de que maneira?		Espontâneo	
		Intencional	

APÊNDICE 7 HEREDOGRAMA 1 - Família CMT1-(1)



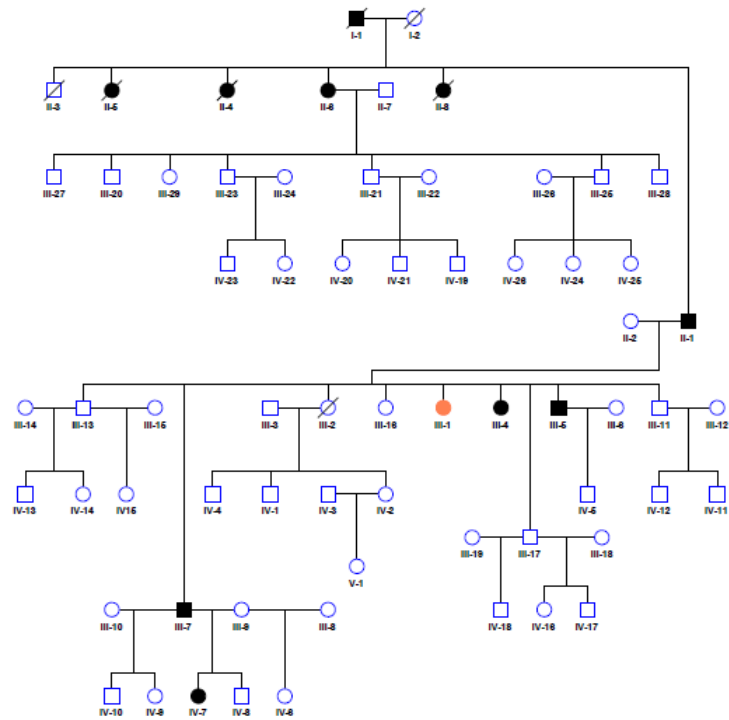
Total
N= 62

Afetados
N= 8

Entrevistados
N = 8

APÊNDICE 8

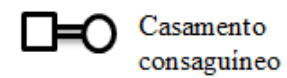
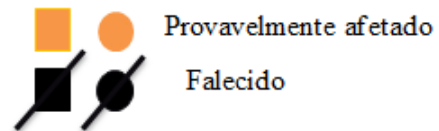
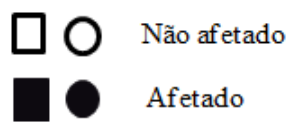
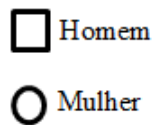
HEREDOGRAMA 2 - Família CMT1-(2)



Total
N= 65

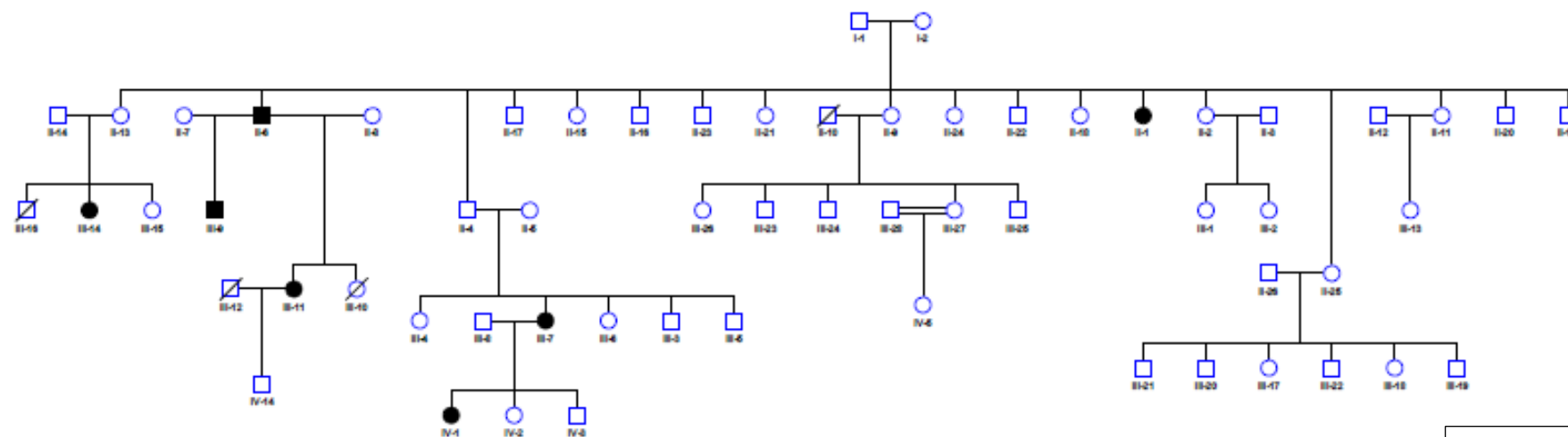
Afetados
N= 11

Entrevistados
N = 12



APÊNDICE 9

HEREDOGRAMA 3 - Família CMT1-(3)



□ Homem

○ Mulher

□ ○ Não afetado

■ ● Afetado

■ ● Provavelmente afetado
 ■ ● Falecido

□ ○ Casamento consanguíneo

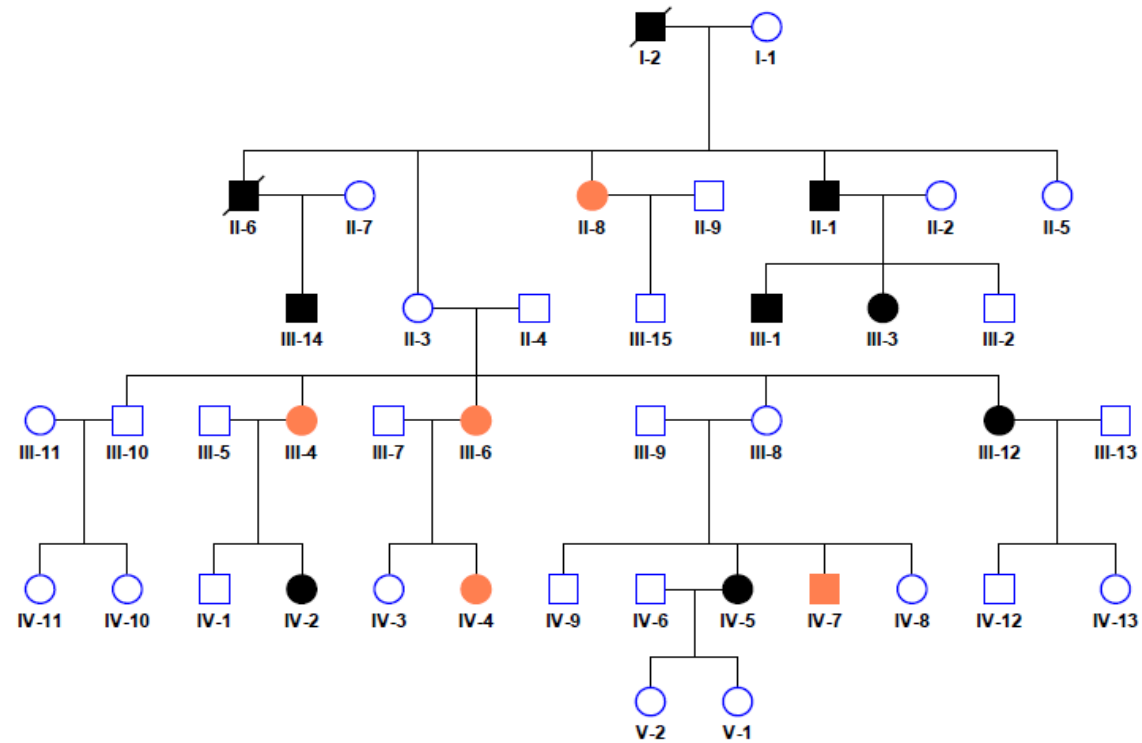
Total
N= 61

Afetados
N= 7

Entrevistados
N = 13

APÊNDICE 10

HEREDOGRAMA 4 – Família CMT1-(4) (Pedrinhas)



Total
N= 41

Afetados
N= 14

Entrevistados
N = 13

□ Homem
○ Mulher

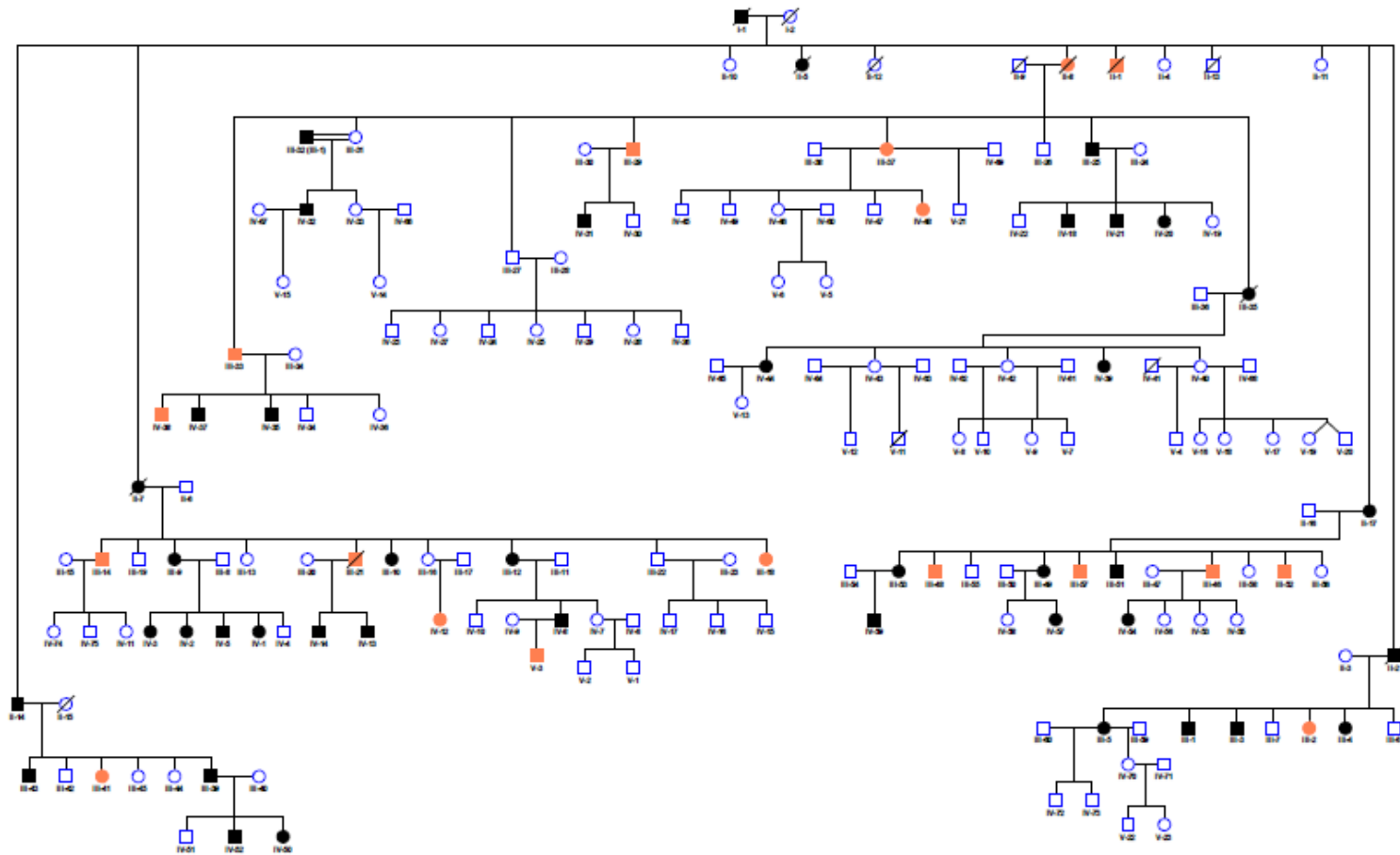
□ ○ Não afetado
■ ● Afetado

■ ● Provavelmente afetado
■ ● Falecido

□=○ Casamento consanguíneo

APÊNDICE 11

HEREDOGRAMA 5 – Família CMT2- (1) (Tobias Barreto)



□ Homem

○ Mulher



Não afetado



Afetado



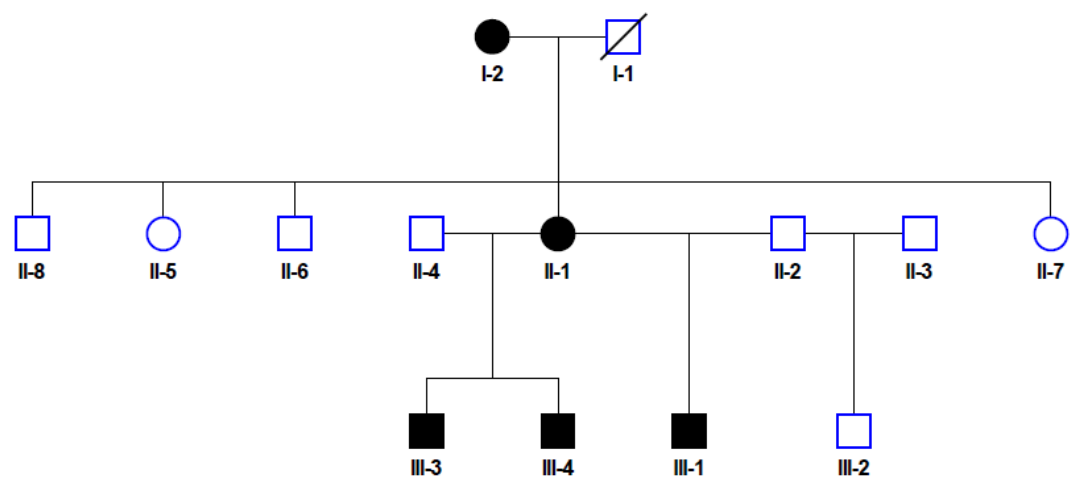
Provavelmente afetado

Falecido



Casamento consanguíneo

APÊNDICE 12
HEREDOGRAMA 6 – Família CMT2-(2) (Itabaianinha)



Total
N= 14

Afetados
N= 5

Entrevistados
N = 5

□ Homem
 ○ Mulher

□ ○ Não afetado
 ■ ● Afetado

■ ● Provavelmente afetado
~~■ ●~~ Falecido

□=○ Casamento
consanguíneo