

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

CATARINA ANDRADE GARCEZ

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR EM INDIVÍDUOS
COM A DOENÇA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 2

ARACAJU

2014

CATARINA ANDRADE GARCEZ

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR EM INDIVÍDUOS
COM A DOENÇA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 2**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, na área de Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Antunes de Souza Araújo

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

ARACAJU

2014

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

G215a Garcez, Catarina Andrade
Avaliação da função pulmonar em indivíduos com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 / Catarina Andrade Garcez, orientador, Adriano Antunes de Souza Araújo, co-orientador Eduardo Luis de Aquino Neves. -- Aracaju, 2014.
000 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Núcleo de pós-Graduação em Medicina, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Universidade Federal de Sergipe, 2014.

1. Charcot-Marie-Tooth. 2. Testes funcionais dos pulmões. 3. Doenças neuromusculares. 4. Qualidade de vida. 5. Fisioterapia. 6. Neurologia. I. Araújo, Adriano Antunes de Souza, orient., II. Neves, Eduardo Luis de Aquino, co-orient. III. Título.

CDU 615.8:616.72/.74

CATARINA ANDRADE GARCEZ

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR EM
INDIVÍDUOS COM A DOENÇA DE CHARCOT-MARIE-
TOOTH TIPO 2**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, na área de Ciências da Saúde.

Aprovada em: ____/____/____

Orientador: Prof. Dr. Adriano Antunes de Souza Araújo

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

1º Examinador

2º Examinador

PARECER

DEDICATÓRIA

À Deus e a minha família, em especial, meus pais e ao meu esposo que, em todos os momentos, apoiaram as minhas decisões.

AGRADECIMENTOS

À Deus, presente em todos os momentos da minha vida, obrigada pela força e por tantas alegrias recebidas.

Aos meus queridos pais. Agradeço por todo o carinho, dedicação e amor incondicional. Obrigada pelos ensinamentos, se hoje cheguei até aqui devo isso a vocês. Muitíssimo obrigada!

As minhas filhas Clara e Sofia que foram os maiores presentes que Deus me deu durante essa jornada.

Ao meu esposo e companheiro de todas as horas, por todo amor, paciência e compreensão nos momentos de estress.

Ao meu irmão por todo apoio, amor, companheirismo e cuidado.

A minha família, vocês são meu porto seguro, obrigada pela imensa torcida e incentivo durante todo o tempo.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Adriano Antunes e Dr. Eduardo Aquino, por sempre valorizarem meu trabalho e me iniciarem no caminho do conhecimento científico com sabedoria e ética. Vocês serão meus exemplos na futura trajetória acadêmica.

A Universidade Federal de Sergipe e a todos os professores do Núcleo de Pós-Graduação em Medicina (NPGME) por tornarem este sonho realidade.

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

As colegas de turma, em especial a Géssica e Cynthia pelas conversas e conselhos.

Às minhas companheiras de viagem a Tobias Barreto, Rejane, Paula, Lidiane, Cynthia e Iandra. Foram muitas histórias que ficarão guardadas com muito carinho em meu coração.

A todos os colegas do LEFT- UFS. Sinto-me privilegiada em conviver com pessoa tão competentes.

Catarina Andrade GARCEZ. Avaliação da função pulmonar em indivíduos com a doença de Charcot- Marie-Tooth tipo 2. Dissertação de Mestrado – NPGME, Universidade Federal de Sergipe.

RESUMO

A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é a neuropatia periférica hereditária mais prevalente em todo mundo e caracteriza-se pela fraqueza muscular, atrofia e hipoestesia distal dos membros podendo estar associada à hipotonia, diminuição dos reflexos profundos e, nas formas mais graves e tardias, alterações respiratórias. *Objetivos:* avaliar as possíveis alterações respiratórias em indivíduos de uma família multigeracional do interior do estado de Sergipe com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2. *Método:* foram realizadas a espirometria, a manovacuometria e o questionário de avaliação de dispneia (MRC). Além disso, foi avaliada a qualidade de vida dos indivíduos da pesquisa utilizando o questionário *Short-Form 36 (SF-36)*. Foram incluídos na pesquisa 20 indivíduos no grupo controle (GC) e 18 no grupo com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 (GCMT2). *Resultados:* em relação à idade não foi observada diferença significativa entre os grupos. Através da espirometria verificou-se diferença significativa entre os grupos nos quesitos VEF1, CVF e FEF25%-75% tanto no momento pré como no momento pós-broncodilatador. Na avaliação da força muscular a medida de pressão expiratória máxima (PE_{máx}) demonstrou estar precocemente reduzida em indivíduos com doença de CMT. A presença de sinais piramidais não influenciou no padrão respiratório embora o tamanho da amostra possa ter influenciado os resultados. A qualidade de vida não demonstrou ter influência naqueles indivíduos com pior desempenho na avaliação das pressões respiratórias. *Conclusão:* A espirometria e a manovacuometria, por não serem invasivas e serem de fácil execução, devem ser indicadas em pacientes com doença de CMT que apresentam pontuação elevada no CMTNS.

Palavras-chave: Charcot-Marie-Tooth tipo 2, teste de função respiratória, qualidade de vida.

Lista de Figuras

CAPÍTULO III

Figura 1	Representação esquemática do grupo controle e do grupo com a doença de Charcot-Marie-Tooth selecionados para a pesquisa.	22
Figura 2	Heredograma da Família com a doença de Charcot-Marrie-Tooth tipo 2 – Tobias Barreto –SE.	23
Figura 3	Realização do exame de espirometria de pacientes com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2.	26

CAPÍTULO IV

Figura 4	Realização do exame de manovacuometria de pacientes com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2.	27
Figura 5	Diferença entre as médias dos grupos controle e com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo2 quanto a força muscular inspiratória (PI _{máx}) e força muscular expiratória (PE _{máx}).	33
Figura 6	Diferença entre as médias dos grupos controle e com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo2 quanto ao volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), capacidade vital forçada (CVF), Índice de Tiffeneau (VEF1/CVF) e fluxo expiratório forçado 25%-75%.	34
Figura 7	Correlação entre o escore da escala CMTNS a força muscular inspiratória (PI _{máx}) do grupo com a doença de CMT2	35
Figura 8	Correlação entre o escore da escala CMTNS e a força muscular expiratória do grupo com a doença de CMT2	37
Figura 9	Correlação entre o escore da escala CMTNS e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) do grupo com a doença de CMT2.	38
Figura 10	Correlação entre o escore da escala CMTNS e a capacidade vital forçada (CVF) do grupo com a doença de CMT2.	39

Lista de Tabelas

CAPÍTULO IV

Tabela 1	Identificação geral dos grupos controle (GC) e com a	31
----------	--	----

	doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 (GCMT2) quanto ao gênero, idade e parâmetros antropométricos (peso, altura, IMC e situação nutricional)	
Tabela 2	Sinais Vitais dos indivíduos com CMT-2 e do grupo controle	32
Tabela 3	Avaliação da severidade da progressão da doença de acordo com a <i>Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Scale</i> para os pacientes estudados com a doença de CMT2 (GCMT2) .	35
Tabela 4	Correlação do questionário qualidade de vida SF-36 com a força muscular inspiratória (PI _{máx}) e a força muscular expiratória (PE _{máx}) para os indivíduos estudados com a doença de CMT2 (GCMT2)	40
Tabela 5	Comparação entre as médias da PI _{máx} e PE _{máx} entre os indivíduos do grupo CMT-2 que não apresentavam sinais piramidais.	41
Tabela 6	Comparação entre as médias do PI _{máx} e PE _{máx} entre os grupos com sinais piramidais não mostrou diferença significativa.	41
Tabela 7	Avaliação do grupo com adoença de CMT2 (GCMT2) de acordo com a severidade da progressão da doença e as médias dos valores de PI _{máx} e PE _{máx}	

Lista de Siglas e Abreviações

AD	Autossômica dominante
----	-----------------------

AR	Autossômica recessiva
ATS	American Thorax Association
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CVF	Capacidade Vital Forçada
CMT	Charcot-Marie-Tooth
CMT 1	Charcot-Marie-Tooth 1
CMT 1A	Charcot-Marie-Tooth 1A
CMT 1B	Charcot-Marie-Tooth 1B
CMT 1C	Charcot-Marie-Tooth 1C
CMT 1D	Charcot-Marie-Tooth 1D
CMT 1E	Charcot- Marie- Tooth 1E
CMT 2	Chacot-Marie-Tooth 2
CMT 2A	Chacot-Marie-Tooth 2A
CMT 2B	Chacot-Marie-Tooth 2B
CMT 2C	Chacot-Marie-Tooth 2C
CMT 2D	Chacot-Marie-Tooth 2D
CMT 2E	Chacot-Marie-Tooth 2E
CMT 2K	Charcot-Marie-Tooth 2K
CMT 3	Chacot-Marie-Tooth 3
CMT 4	Chacot-Marie-Tooth 4
CMT 2F	Chacot-Marie-Tooth 2F
CMT 2L	Chacot-Marie-Tooth 2L
CMT 4	Chacot-Marie-Tooth 4
CMTNS	Charcot-Marie-Tooth <i>Neuropathy Scale</i>

CMTX	Charcot-Marie-Tooth ligado ao cromossomo X
Cx32	Conexina 32
D	Direito
DDS	Doença de Déjèrine-Sottas
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNM	Doença Neuromuscular
E	Esquerdo
EGR2	<i>Early growth response protein 2</i>
EGS	Estado geral de saúde
ENMG	Eletroneuromiografia
FEF25%-75%	Fluxo expiratório forçado em 25 a 75 por cento da curva de fluxo expiratório
FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória
GARS	Gene <i>glycyl-RNA</i> t sintetase
GC	Grupo controle
GCMT2	Grupo com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2
IMC	Índice de massa corporal
LE	Limitação por aspectos emocionais
LF	Limitação por aspectos físicos
LITAF	<i>Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-αfactor</i>
MMII	Membros inferiores
MMSS	Membros superiores
MFN2	Mitofusina 2
MRC	<i>Medical Research Council</i>
NDRG1	<i>N-myc downstream-regulated gene 1</i>

NF-L	Neurofilamento-leve
NMH	Neuropatia motora hereditária
NSMH	Neuropatia sensitivo-motora hereditária
NPR	dados não paramétricos
PA	Pressão arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
Pzero ou MPZ	Proteína Mielínica Zero
PI _{máx}	Pressão máxima inspiratória
PE _{máx}	Pressão máxima expiratória
PMP22	Proteína mielínica periférica 22
PR	Dados paramétricos
QV	Qualidade e vida
RAB7A	Proteína endossômica
SF-36	<i>Medical Outcomes Study-36- item Short Form</i>
SM	Saúde mental
SpO ₂	saturação parcial de oxigênio
TRPV4	<i>Transient receptor potential cation channel 4</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
V	Vitalidade
VCM	Velocidade de condução motora
VCN	Velocidade de condução nervosa
VCNM	Velocidade de condução nervosa motora
VEF1	Volume expiratório forçado em 1 segundo
VEF1/CV	Volume expiratório forçado sobre capacidade vital
VEF1/CVF	Volume expiratório forçado sobre capacidade vital forçada.

ANEXOS

ANEXO A	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
ANEXO B	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para menores de 18 anos
ANEXO C	Ficha de Avaliação
ANEXO D	Tabela do escore <i>CMTNS</i> que avalia o grau de severidade da progressão da doença
ANEXO E	Aprovação do Comitê de Ética
ANEXO F	Questionário de qualidade de vida <i>Short-Form 36</i>

SUMÁRIO

CAPÍTULO I – Introdução e Objetivos

1 – Introdução	17
2 – Objetivos	20
2.1 – Objetivo geral	
2.1 – Objetivos específicos	

CAPÍTULO II – Revisão de literatura

3.1 – Histórico, classificação e subtipos da doença	22
3.2 – Prevalência e manifestações clínicas	26
3.3 – Avaliação do envolvimento dos músculos respiratórios	28
3.3.1 – Avaliação da força muscular respiratória	29
3.3.2 – Avaliação da função pulmonar (espirometria)	30
3.4 – Escala de Avaliação de Dispneia	32
3.5 – Qualidade de vida	33
3.6 – O Escore CMTNS	33

CAPÍTULO III – Metodologia

4 – Metodologia	35
4.1 – Casuística e caracterização da amostra	35
4.2 – Critérios de inclusão	36
4.3 – Critérios de exclusão	37
4.4 – Etapas da pesquisa	38
4.4.1 – Ficha de avaliação	39
a) Avaliação antropométrica	39
b) Avaliação dos Sinais Vitais	39
c) Avaliação do MRC	39
4.4.2 – Avaliação da Função Pulmonar por espirometria	40
4.4.3 – Avaliação da Função Pulmonar por manovacuometria	40
4.4.4 – Avaliação da qualidade de vida	41
4.5 – Análise estatística	42
4.6 – Aspectos ético	43

CAPÍTULO IV – Resultados

5.1 – Identificação da amostra	45
5.2 – Sinais Vitais	45
5.3 – Força muscular respiratória	46
5.4 – Espirometria	47
5.5 – Escala para avaliar a severidade da doença	48
5.6 – Questionário MRC	52
 CAPÍTULO V – Discussão	 73
 CAPÍTULO VI – Conclusão e Perspectivas	 80
 CAPÍTULO VII – Referências	 82
 CAPÍTULO VIII – Anexos	 91
 Material Suplementar	 104



1. INTRODUÇÃO

A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é a neuropatia hereditária mais comum no mundo com uma incidência estimada em 1:2.500 pessoas. Abrange um grupo geneticamente heterogêneo de enfermidades que afetam os nervos periféricos, com diferentes padrões de herança, evolução clínica e características eletroneuromiográficas (MERSIYANOVA et al., 2000).

Foi descrita, inicialmente em 1886 por Jean Marie Charcot e Pierre Marrie, na França quando associaram as manifestações clínicas da doença a uma mielopatia. No mesmo período Henry Tooth, na Inglaterra relacionou a doença à disfunção dos nervos, descrevendo uma disfunção caracterizada por atrofia muscular progressiva que se iniciava nos membros inferiores. Desde as primeiras descrições, sua classificação vem sendo modificada e ampliada baseada nos aspectos clínicos, eletrofisiológicos e alterações genéticas (GEMIGNANI, 2001; HARDING, 1980).

A doença de CMT faz parte do grupo das neuropatias hereditárias e, por acometer fibras sensitivas e motoras, também é conhecida como neuropatia sensitivo motora hereditária (NSMH). De acordo com o tipo de padrão de transmissão hereditária a CMT pode ser classificada em: autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao X. O tipo autossômica dominante é o mais frequentemente observado e possui uma prevalência de 80-90% dos casos de CMT (ARNOLD et al., 2005).

Existem dois grandes grupos da doença de CMT de acordo com a natureza primária de lesão das fibras nervosas: forma desmielinizante e forma axonal. Na forma desmielinizante também conhecida com tipo 1 ou CMT1, onde a lesão das fibras nervosas ocorrem na bainha de mielina. Na forma axonal, ou tipo 2, onde a lesão primária encontra-se no axônio. A diferenciação entre esses dois grupos pode ser feita através da avaliação da velocidade de condução motora do nervo mediano, já que fenotipicamente os dois tipos de CMT são indistinguíveis (GEMIGNANI et al., 2000).

A doença de CMT é uma enfermidade de nervos periféricos, em que as alterações motoras prevalecem. Tipicamente, inicia acometendo segmentos distais dos membros inferiores, mas a depender da gravidade do quadro verifica-se paresia em músculos das mãos em segmentos proximais dos membros superiores podendo até atingir nervos proximais a exemplo do nervo frênico, resultando em dificuldade na respiração (NEVES & KOK, 2011). Os pacientes acometidos pela doença de CMT apresentam deformidade nos pés, tais como *pés cavus*, e a atrofia

do terço inferior da perna lhes conferem o aspecto de "garrafa de champagne invertida". O envolvimento dos nervos cranianos é raro, mas há descrições de famílias com paresias de cordas vocais e surdez associada (NEVES & KOK, 2011).

Tendo em vista que segmentos proximais também podem ser acometidos, principalmente, nas formas mais graves e mais tardias da CMT, os distúrbios respiratórios também tem sido relatados nesta doença. A prevalência de distúrbios pulmonares em uma população avaliada por Aboussouan e colaboradores (2007) variou de 0 a 30% e numerosos relatos de casos indicam uma associação entre CMT, disfunção do nervo frênico e diafragma (SEVILLA et al., 2008; ABOUSSOUAN et al., 2007; MUGLIA et al., 2001).

As alterações de nervo frênico, associadas a possíveis alterações da caixa torácica e fraqueza da musculatura respiratória, podem levar a um comprometimento pulmonar do tipo restritivo. Assim como o nervo frênico, o nervo laringeo também pode ser acometido na CMT, aumentando o risco de apnéia do sono (ABOUSSOUAN, 2007). Outras alterações como a síndrome das pernas inquietas e disfunção das cordas vocais, também já foram relatadas em alguns indivíduos com a doença (BOENTERT et al., 2010; ODENA et al., 2009).

A alteração da função pulmonar nas doenças neuromusculares é causada basicamente pela redução da capacidade de expandir a caixa torácica, gerando menor pressão negativa necessária para produzir fluxo inspiratório (PASCHOAL, 2007). Isto caracteriza um padrão restritivo nos testes de função pulmonar e consequente redução das propriedades viscoelásticas do pulmão (PERRIN et al., 2004).

A espirometria é um método que foi criado por Hutchinson em 1846 e é o principal exame na prática clínica para o diagnóstico e a quantificação dos distúrbios ventilatórios funcionais. O teste consiste em medidas da quantidade de ar inspirado e expirado expressa em litros, que avaliam a capacidade pulmonar em mover rapidamente grandes quantidades de ar e serve também para identificar distúrbios das vias aéreas, além de avaliar a evolução e o impacto terapêutico (SOUZA, 2009).

A medida das pressões respiratórias é a forma mais frequentemente utilizada para avaliação de força muscular respiratória e consiste na medida da pressão respiratória estática máxima que é gerada na boca após inspiração e expiração completas caracterizando, respectivamente, a P_{Imáx}(pressão inspiratória máxima) e

a PEmáx (pressão expiratória máxima). A determinação da Plmáxe PEmáxe um método simples, prático e eficaz (SANTA MARIA et al., 2007).

Os testes de função pulmonar e as medidas das pressões respiratórias, a exemplo da espirometria e manovacuometria, são métodos ideais para a avaliação de capacidade respiratória em portadores de doença neuromuscular, visto que além de fácil execução, apresentam boa reprodutibilidade permitindo o acompanhamento destes pacientes após tratamento e podem predizer o risco de falência respiratória (PEREIRA, 1996).

A identificação de uma grande família multigeracional no interior de Sergipe, no município de Tobias Barreto, com quadro clínico e eletrofisiológico compatíveis com CMT2 associado a sinais piramidais vem motivando a realização de estudos sobre os aspectos clínicos e genéticos. Esta família foi inicialmente descrita por NEVES & KOK (2011) e apresenta seis gerações de indivíduos com a doença de CMT tipo 2, sendo provavelmente a maior família já descrita no Brasil, com pelo menos 66 integrantes acometidos pela doença de CMT.

A avaliação do padrão respiratório em indivíduos com a doença de CMT nessa família teve por interesse contribuir para o diagnóstico precoce dos distúrbios ventilatórios, mesmo em pacientes assintomáticos. Nesta perspectiva, o objetivo deste trabalho foi avaliar às alterações espirométricas e a força dos músculos respiratórios em indivíduos de uma família multigeracional com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 de transmissão autossômica dominante.

Considerando a escassez de estudos que relaciona as possíveis alterações na mecânica respiratória e o condicionamento físico dos indivíduos com CMT, considera-se que esse trabalho é algo inovador onde abrem-se novas perspectivas para realização de intervenções fisioterapêuticas que possam beneficiar esses indivíduos minimizando suas incapacidades e mantendo suas habilidades funcionais.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

- Avaliar a função respiratória em indivíduos de uma família multigeracional com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 utilizando os parâmetros referentes à espirometria e a força dos músculos respiratórios.

2.2 Específicos

- Analisar a força muscular inspiratória e expiratória em pacientes portadores de CMT tipo2 pertencentes a uma família multigeracional residente no interior do Estado de Sergipe, por meio das medidas de PImáx e PEmáx;
- Descrever os parâmetros respiratórios obtidos pela espirometria e correlacioná-los com o grupo controle;
- Correlacionar os valores de espirometria e manovacuometria com o escore de avaliação da severidade da doença (CMTNS) no grupo CMT;
- Correlacionar a presença de sinais piramidais e as medidas de PImáx e PEmáx;
- Correlacionar o questionário de qualidade de vida Short-Form 36e as medidas de PImáx e PEmáx.

CAPÍTULO II

Revisão da Literatura

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Histórico e Classificação da doença

A doença de Charcot-Marie-Tooth é historicamente ligada aos três médicos que primeiro identificaram a doença: Jean-Martin-Charcot e Pierre Marie em Paris, na França e Howard Henry Tooth em Cambridge, na Inglaterra, em pacientes que apresentavam fraqueza peroneal distal acompanhada de atrofia muscular (NEWMAN et al., 2007).

A primeira tentativa bem sucedida para classificar melhor a doença foi em 1957, quando Gilliatt e Thomas observaram grave lentificação da velocidade de condução motora nos pacientes com atrofia muscular peroneal. Em 1968, Dyck e Lambert compararam os dados obtidos nas medidas de condução dos seus pacientes e familiares e as alterações vistas nas biópsias de nervos destes pacientes e, a partir daí, dividiram a doença em dois grandes grupos: um que demonstrava redução da velocidade de condução motora do nervo e processo de desmielinização-remielinização no exame histopatológico e um segundo grupo que demonstrava velocidade de condução normal ou levemente reduzida e degeneração neuronal no exame histopatológico (NEVES, 2010).

Em 1980, Harding e Thomas, através de um estudo clínico e neurofisiológico com grande número de pacientes com CMT, puderam identificar dois grandes grupos com a doença de CMT que foram diferenciados por meio do estudo da condução motora do nervo mediano. A partir destes dados, estabeleceram o valor de 38m/s como o limite entre esses dois grupos. Os pacientes que apresentaram valores abaixo de 38m/s e alterações patológicas compatíveis com doença desmielinizante foram denominados de CMT desmielinizante ou tipo 1 e os que apresentavam velocidade de condução motora do nervo mediano acima de 38m/s e alterações compatíveis com degeneração axonal foram denominados de CMT axonal ou tipo 2 (HARDING, 1980).

A classificação atual da doença se dá através do padrão de transmissão hereditária, do tipo de lesão do nervo periférico, e das alterações genético-moleculares, já a classificação dos subtipos de CMT se dá de acordo com a identificação dos loci e genes envolvidos (BURAKGAZI & HOKE, 2010).

De acordo com o tipo de transmissão hereditária, a doença de CMT pode ser de herança autossômica dominante, autossômica recessiva ou autossômica ligada ao X. O tipo de herança autossômica dominante, normalmente, apresenta progressão moderada e manifesta-se em torno da terceira década de vida. O tipo autossômico recessivo manifesta-se na metade da primeira década de vida tendo a pior progressão na segunda década de vida, nessa fase os pacientes apresentam deformidades graves. O tipo ligado ao X manifesta-se na segunda década de vida, possui uma progressão mais grave e as deformidades tornam-se mais evidentes na terceira década de vida (NEVES & KOK, 2011;ARNOLD et al., 2005).

De acordo com o tipo de lesão do nervo periférico a doença de CMT pode ser desmielinizante (CMT1) ou axonal (CMT2). Alguns autores descrevem formas intermediárias de CMT com características axonais e desmielinizantes e velocidade de condução motora do nervo mediano entre 30 e 40m/s(NICHOLSON & MYERS, 2006).

Na forma desmielinizante, a velocidade de condução nervosa é menor que 38 m/s e há hipertrofia de nervos. Na forma axonal CMT2, o dano primário ocorre no axônio e, portanto, a velocidade de condução pode estar normal ou moderadamente reduzida e, geralmente, não existe hipertrofia de nervos. A doença de CMT1 é a mais frequente correspondendo a aproximadamente 60% de todos os casos de CMT. A CMT 2 é a segunda mais frequente atingindo 10 a 15% dos casos. Tanto a CMT1 quanto a CMT2 são geneticamente heterogêneas e a CMT2 apresenta uma maior heterogeneidade genética em relação a CMT1 (NEWMAN, 2007).

Existem também outros tipos de CMT como a CMT3 ou NSMH tipo III e a CMT4. A CMT3, também chamada de doença de Déjèrine-Sottas (DDS) caracteriza-se por alterações eletrofisiológicas mais graves e VCM muito reduzida, geralmente menor que 15 m/s, a biópsia de nervo mostra processo de desmielinização e hipomielinização com hipertrofia de nervos. A CMT4 caracteriza-se por uma neuropatia desmielinizante autossômica recessiva com VCM variando entre 20 e 30 m/s(BERTORINI et al., 2004).

A forma de CMT ligada ao X é desmielinizante dominante e é causada pela mutação do gene GJB1 que codifica a proteína conexina 32 e apresenta velocidade de condução motora (VCM) com valores que variam de 30-40 m/s para homens afetados e 30-50m/s para mulheres afetadas (BARISIC, 2008).

O estudo molecular tem demonstrado uma heterogeneidade genética na doença de CMT e cada um dos principais subtipos de CMT são divididos de acordo com o gene correspondente ou loci gene envolvido. Mais de 53 loci genes têm sido associados a doença de CMT e mais de 36 genes foram identificados com o mapeamento genético desde 1982 (AHMET, 2010). Estudos demonstram que 90% dos casos de CMT são causados por alterações nos principais genes: *Peripheral Protein Mielina22 (PMP22)*, *Conexin-32 (Cx32)*, *Mielina-Protein-Zero (MPZ)* e *Mitofusin-2 (MFN2)* e a frequência de mutações genéticas podem variar consideravelmente entre as diferentes populações (GESS et al., 2013).

A CMT1A é o subtipo mais frequente sendo responsável por cerca de 60-90% dos casos de CMT1. É causada pela duplicação de uma região específica do cromossomo 17, denominada 17p11.2-p12, que gera alteração na produção da proteína 22Kd *Peripheral Myelin Protein- PMP22* (Proteína de Mielina Periférica) formadora da bainha de mielina dos nervos periféricos (LEITE et al, 2010).

A forma CMT1B é causada por mutações na proteína mielínica zero (Pzero ou MPZ) e ocorre em 8,5% das pessoas com CMT1 (DEMATTEIS, 2001; BARISIC, 2008). A forma CMT1C atinge cerca de 0,6 a 1,2% das pessoas com CMT desmielinizante e é causada por mutações no gene *SIMPLE* localizado no cromossomo 16p13.3-p12.41. As características fenotípicas da CMT1C são semelhantes aos da CMT1A (SAPORTA & SHY, 2013).

Mutações no gene *EGR2* localizado no cromossomo 10q21.1-q22.1 formam a CMT1D que pode ser de caráter autossômico dominante ou recessivo. A maioria dos indivíduos que possuem essa forma de CMT apresentam sintomas graves da doença, com desenvolvimento motor atrasado desde a infância. A CMT1E atinge cerca de 1% das pessoas com CMT e é caracterizada por mutações pontuais do gene *PMP22*, o mesmo gene causador da CMT1A. Os indivíduos com CMT1E tendem a ter início dos sintomas mais precocemente que os indivíduos com CMT1A (RUSSO et al., 2011).

No tipo 2 (CMT2) a doença de CMT2A é causada pela mutação do gene *MFN2*, que produz a mitofusina, localizado no cromossomo 1 no locus p35-36 e é a forma de CMT axonal mais prevalente sendo responsável por 20% das CMTS axonais, além de ser a forma mais frequente (atinge cerca 10-30% dos casos de CMT2). A CMT2B é causada pela mutação do gene *RAB7A* e o *locus* para essa

neuropatia axonal foi mapeado no cromossomo 3q13-q22c (BURAKGAZI & HOKE, 2010, ZUCHNER, 2006, DEMATTEIS, 2001).

A CMT2C é causada por mutações no gene TRPV4 (*Transient Receptor Potential Cation Channel 4*) que apresenta como principal característica a paralisia diafragmática e de cordas vocais. Existem também relatos de casos de pacientes com esta forma de CMT que apresentam severa perda auditiva e quadro de incontinência urinária (LANDOURE et al., 2010).

A forma CMT2D é causada pela mutação no gene *glycyl-RNA sintetase* (GARS) do cromossomo 7 no locus p15 e apresenta VCN motora normal. As formas CMT2E, CMT2F, CMT2K e CMT2L são bastante raras (SAPORTA & SHY, 2013; NEVES, 2010).

3.2 Prevalência e Manifestações Clínicas

As neuropatias hereditárias representam 40% das neuropatias diagnosticadas, sendo a CMT a neuropatia sensitivo motor hereditária (NSMH) mais comum no mundo com uma incidência estimada em 1 a cada 2500 pessoas (HERMANN, 2008).

A prevalência de todos os tipos de CMT, no mundo, varia de 20 a 40 casos por 100.000 habitantes. Em países como Itália, Japão e Espanha, a prevalência varia de 10,8 casos para cada 100.000 habitantes, na Itália, 17,5 casos para cada 100.000 habitantes, no Japão e 28,2 casos para cada 100.00 habitantes, na Espanha. Nos Estados Unidos, essa prevalência é bem maior e é estimada em 42 casos a cada 100.000 habitantes (BERCIANO et al., 2012; SILVA, 2007).

Do ponto de vista clínico, as principais formas da doença (CMT1 e CMT2) são similares, porém o comprometimento da CMT2 costuma ser mais brando, com alterações da sensibilidade mais tardias e não cursa com hipertrofia de nervos como é observado na CMT1 (NEVES & KOK, 2011). Durante o exame físico, observa-se quadro de fraqueza iniciada em segmentos distais dos membros inferiores, geralmente com início da primeira até a terceira década de vida. Nos primeiros anos da doença, a evolução é lenta e imperceptível e os segmentos dos pés são os primeiros e mais gravemente afetados (HARDING & THOMAS, 1980).

Nos pés, os principais sinais apresentados são *pés cavose* e dedos em martelo. Os músculos dos pés também são afetados e em particular, a fraqueza dos

dorsiflexores do tornozelo é a primeira manifestação da doença. Portanto, a paresia do músculo extensor curto dos dedos e a paresia do músculo tibial anterior são sinais precocemente encontrados durante o exame físico (FAVÉRO et al., 2010; NEVES & KOK, 2011).

O acometimento das extremidades superiores surge posteriormente e é caracterizado por atrofia dos músculos interósseos das mãos e das regiões tenar e hipotenar dificultando atividades que exijam motricidade fina. Em alguns casos, os antebraços também podem ser atingidos (PADUA, 2008). Deformidades da coluna vertebral também podem ser vistas nesses indivíduos e a maioria dessas deformidades incluem a escoliose e cifoescoliose (ABOUSSOUAN et al., 2007).

As alterações sensitivas estão presentes e, quando ocorrem, costumam ser: dores, cãibras, parestesias e discreta hipoestesia distal (tátil, dolorosa, e/ou vibratória). A ocorrência de dor neuropática não é comum nos indivíduos com CMT, embora CARTER et al, 1998, tenham observado a ocorrência de dor neuropática em até 71% dos pacientes em seus estudos (FAVÉRO et al., 2010; GEMIGNANI et al., 2004).

Pacientes com CMT tipo 2 possuem uma evolução mais lenta e menos severa da doença com sintomas predominantemente em membros inferiores e envolvimento dos membros superiores. Contudo, em alguns casos devido a mutações, o tipo 2 tem progressão mais rápida e severa podendo apresentar sintomas como alterações das cordas vocais e paralisia do diafragma (ABOUSSOUAN et al., 2007).

Embora o início das manifestações clínicas possam ocorrer em qualquer idade, habitualmente a doença se manifesta entre a primeira e terceira década de vida, apresentando uma evolução lenta e progressiva. Mesmo entre integrantes da mesma família, a doença de CMT pode evoluir de forma diferente, caracterizando a conhecida variabilidade intrafamiliar. Assim, pode-se encontrar indivíduos que possuem a forma mais grave da doença que apresentam já na infância e adolescência, incapacidade para deambular, fraqueza dos músculos proximais e distais e distúrbios pulmonares, enquanto outros demonstram apenas sinais de acometimento distal em membros inferiores (NEVES & KOK, 2011).

A primeira documentação clínica e fisiológica de fraqueza diafragmática foi apresentada por CHAN et al em 1987, que relataram dois irmãos com CMT tipo 1 e diabetes mellitus que tiveram prejuízo diafragmático grave. No ano seguinte,

LAROCHE et al., 1988 descreveram dois pacientes com a doença de CMT que tinham evidência de fraqueza grave do diafragma confirmada através do estudo da condução do nervo frênico. Em 1990, HARDIE et al., relataram seis séries de caso de pacientes com CMT onde a fraqueza diafragmática foi bastante comum, principalmente, nos casos mais graves e avançados da doença. De lá pra cá, numerosos relatos de casos indicam uma associação entre CMT, disfunção do nervo frênico e diafragma (NATHANSON et al., 1989; GOTO & HURFORD, 1994; ABOSSOUAN et al., 2007).

Existem outras teorias que explicam os problemas respiratórios encontrados na CMT além do envolvimento direto do nervo frênico. Alguns fatores como disfunção das cordas vocais, disfunção do sistema nervoso autônomo e a disfunção do diafragma em conjunto com as anormalidades de outros músculos respiratórios e deformidades estruturais da coluna vertebral podem impactar significativamente na função pulmonar dos indivíduos com a doença de CMT (MAGGI et al., 2011; HORACEK et al., 2012).

Nas doenças neuromusculares o comprometimento dos grupos musculares respiratórios traz, como consequências a hipoventilação associada à retenção de muco brônquico podendo evoluir para atelectasia e predisposição à infecções respiratórias de repetição. O grau de disfunção muscular respiratória varia entre as diversas doenças neuromusculares e podem causar sintomas que vão desde a dispneia aos esforços até o desconforto respiratório grave (ISHIBASHI et al., 2010).

A progressão das complicações respiratórias para insuficiência respiratória crônica nos doentes neuromusculares surge em geral como consequência direta de dois principais fatores: fraqueza e fadiga dos músculos respiratórios (inspiratórios, expiratórios) e a incapacidade de manter as vias aéreas livres de secreções. Os pacientes com doença neuromuscular apresentam fraqueza dos músculos estriados esqueléticos, antes dos músculos respiratórios portanto, na maioria dos pacientes com doença neuromuscular, o comprometimento respiratório raramente é a queixa principal ou o sintoma primário (PASCHOAL et al., 2007).

O comprometimento respiratório, quando presente na CMT é um evento que se correlaciona com maior gravidade da doença e, em alguns casos, com a redução da expectativa de vida. Na mutação do gene GDAPI, por exemplo, os pacientes apresentam comprometimento do nervo laríngeo recorrente e da musculatura respiratória. Esse comprometimento causa paralisia das cordas vocais que torna

esses pacientes mais suscetíveis à episódios de broncoaspiração, causando muitas vezes pneumonia e consequente insuficiência respiratória aguda que podem levar ao óbito (STOJKOVIC et al., 2004; SEVILLA et al., 2008).

3.3 Avaliação do Envolvimento dos Músculos Respiratórios

O monitoramento da função pulmonar é utilizado para determinar a gravidade, as consequências funcionais e o progresso de diversas disfunções pulmonares. Avaliações da força muscular respiratória e do volumes e capacidades pulmonares são recursos frequentemente utilizados para esse fim (GIBSON et al., 2002).

3.3.1 Avaliação da força muscular respiratória

A força muscular respiratória é medida avaliando-se a pressão respiratória estática máxima que é gerada na boca após inspiração e expiração completas caracterizando, respectivamente, a PImáx e a PEmáx. Um dos métodos mais utilizados para avaliar a força da musculatura respiratória é através da utilização do manovacuômetro, que avalia as pressões máximas, mensura as pressões negativas geradas na fase inspiratória (PImáx) e as pressões positivas geradas na fase expiratória (PEmáx) exercidas pelos músculos ventilatórios (PRESTO, 2005).

As principais indicações para avaliar a força da musculatura respiratória são: insuficiência respiratória, auxílio no desmame e determinação do treinamento muscular. Assim, as medidas de pressões máximas refletem em um índice global da força muscular respiratória e precisam ser interpretados em relação aos volumes pulmonares (SANTA MARIA et al., 2007).

A mensuração das pressões respiratórias dependem da colaboração e compreensão do paciente. Para que o exame seja realizado de forma adequada, o profissional que estiver realizando o exame deve observar cuidadosamente a presença de vazamentos. A postura adotada também influencia nos resultados, logo recomenda-se que as mensurações sejam feitas sempre na mesma posição. (SOUZA, 2002). O máximo de esforço para realização da técnica adequada são fundamentais para a qualidade do exame. Pacientes que não apresentam uma boa vedação no bocal, por exemplo, apresentam valores de PImáx e PEmáx reduzidos

devido a alterações nos volumes pulmonares, ao invés da disfunção muscular respiratória propriamente dita (PEREIRA, 1996).

Para aferir a $P_{lm\acute{a}x}$ solicita-se ao indivíduo expirar até alcançar o volume residual. Após isso, o indivíduo deve realizar um esforço inspiratório máximo através de um bucal e esse esforço deve durar pelo menos um segundo. O nariz deve estar sempre ocluído com um clipe nasal. Como o exame é cansativo, proporciona-se ao indivíduo entre cada manobra um intervalo de repouso que varia de 30 s até um minuto (BLACK E HYATT, 1969; NEDER, 1999).

A $P_{Em\acute{a}x}$ é medida a partir da posição de inspiração máxima, através da Capacidade Pulmonar Total (CPT) mas também pode ser medida a partir do final de uma inspiração normal. O indivíduo inspira até alcançar a capacidade pulmonar total e, em seguida, efetua um esforço expiratório máximo. Tanto na $P_{lm\acute{a}x}$ quanto na $P_{Em\acute{a}x}$ são feitas 3 medidas, considerando-se o maior valor obtido daqueles que apresentarem variação menor que 20%. Os valores de normalidade para $P_{lm\acute{a}x}$ é em torno de - 80 cmH_2O para homens e - 60 cmH_2O para mulheres. Para $P_{Em\acute{a}x}$ são considerados valores de normalidade de 150 cmH_2O para homens e 120 cmH_2O para mulheres (POLKEY & GREEN, 1995).

Em diversas situações patológicas podem ocorrer alterações na força contrátil dos músculos respiratórios que, dependendo da intensidade e quantidade da perda, podem ser classificadas em fraqueza, fadiga ou falência muscular respiratória. A classificação dos comprometimentos da força muscular respiratória em adultos jovens é dada como: fraqueza muscular respiratória, quando os valores de $P_{lm\acute{a}x}$ encontrarem-se entre -70 a -45 cmH_2O ; fadiga muscular respiratória, -40 a -25 cmH_2O e falência muscular respiratória onde apresentam valores iguais ou inferiores a -20 cmH_2O (AZEREDO, 2002).

A perda da força da musculatura respiratória leva à ineficácia da tosse e a hipoventilação. Atelectasias, pneumonias e insuficiência respiratória, inicialmente durante o sono e depois, mesmo na vigília, são as complicações esperadas nesta situação. As medidas das pressões respiratórias máximas pode auxiliar na avaliação da capacidade de proteção das vias aéreas (por exemplo, capacidade de gerar tosse adequada), prever o sucesso ou não do desmame da ventilação mecânica, avaliar a gravidade e a progressão da fraqueza neuromuscular em diversas condições (PEREIRA, 2004).

3.3.2 Avaliação da função pulmonar (espirometria)

A espirometria, também conhecida como prova de função pulmonar é a medida do ar que entra e sai dos pulmões e pode ser realizada durante a respiração lenta ou durante manobras expiratórias forçadas. É uma técnica extremamente fidedigna que permite o diagnóstico e a quantificação dos distúrbios ventilatórios. Estes incluem as principais medidas: capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), fluxo expiratório forçado em 25 a 75% da curva de fluxo expiratório (FEF 25%-75%) e suas relações (VEF1/CV e VEF1/CVF)(PEREIRA, 1996).

O VEF1 (volume expiratório forçado em um segundo) é a mais importante das variáveis espirométricas para caracterização da limitação do fluxo nas doenças. A capacidade vital forçada (CVF) é definida como o volume de ar que pode ser maximamente exalado após uma inspiração completa. A relação VEF1/CVF é chamado de Índice de Tiffeneau e é um índice extremamente importante para detecção inicial de obstrução leve de vias aéreas. A relação do volume compreendido entre os pontos da curva correspondentes a 25% e a 75% da CVF e o tempo necessário para exalar esse volume é denominada fluxo expiratório forçado 25-75% (FEF 25%-75%) e essa medida também é útil na quantificação dos distúrbios obstrutivos(MARTINEZ et al, 2000).

Entre as anormalidades possíveis de serem identificadas por meio da espirometria, enquadram-se os padrões obstrutivos, restritivo ou a combinação de ambos, chamado de padrão misto. No padrão restritivo as alterações são de redução de todos os volumes estáticos, porém não há necessariamente diminuição de fluxo, nem da razão VEF1/CVF. O parâmetro que melhor indica uma restrição é a capacidade vital diminuída (COSTA et al., 2010). A doença pulmonar restritiva é caracterizada pela incapacidade de expandir completamente a parede torácica. Ela pode ser causada ou por razões pulmonares intrínsecas como por exemplo fibrose pulmonar, ou por razões músculo-esqueléticas como na cifoescoliose ou por doenças neuromusculares (RODRIGUES et al, 2008).

No padrão obstrutivo ocorrem alterações do fluxo expiratório, pois o ar inspirado apresenta dificuldade de ser expirado. As medidas que melhor representam a presença de uma obstrução são: VEF1 e a razão VEF1/CVF ou Índice de Tiffeneau, esses parâmetros em caso de obstrução encontram-se diminuídos e

nesse caso a capacidade vital (CV) poderá permanecer normal segundo as normas estabelecidas pela *American Thoracic Society* (ATS).

Mediante testes espirométricos pré e pós broncodilatador pode-se identificar se o quadro de obstrução pulmonar é reversível ou irreversível. Portanto, o broncodilatador é utilizado nos testes espirométricos com a finalidade de averiguar o componente de broncoespasmo envolvido na obstrução das vias aéreas. Geralmente são empregados β -2 adrenérgicos, sob forma de spray e a resposta das vias aéreas à ação do broncodilatador inalado é avaliada em termos de percentagem de variação dos valores de VEF1 pós uso do broncodilatador em relação ao seu valor antes do uso da droga. Os valores obtidos com a espirometria são interpretados através da comparação com valores estudados em amostra selecionada de uma determinada população de referência (PEREIRA,1996).

Estes valores são baseados em modelos de regressão linear que permitem a formulação de equações para idade, sexo, peso e altura. Independente das medidas obtidas por meio da espirometria, há uma estimativa percentual entre os diversos volumes e capacidades pulmonares, baseadas em valores de normalidade. No Brasil, valores previstos para os diversos parâmetros foram estipulados em estudos realizados por Pereira e colaboradores (1996), sendo os valores obtidos, semelhantes aos do estudo realizado nos EUA por Dockery e colaboradores(1985) (PEREIRA,1996).

Para que a espirometria seja utilizada com confiabilidade, há necessidade de certas condições básicas como compreensão e colaboração do paciente; conhecimento técnico de quem realiza o teste, voz de comando e espirômetros calibrados e certificados. Qualquer que seja a marca, modelo ou tipo de espirômetro, deverá sempre seguir os padrões de qualidade aprovados pela *American Thoracic Society* (ATS) (PEREIRA, 1996).

3.4 Escala de Avaliação de Dispneia

A dispneia é um dos sintomas mais comuns e incapacitantes para pacientes com doenças crônicas do pulmão, do coração, metabólicas ou psicogênicas. Deve-se esclarecer, portanto, que a sensação descrita pelo paciente corresponde realmente à dificuldade respiratória e não à fadiga ou debilidade geral e podem não estar relacionadas à idade (MARTINEZ et al, 2000).

A escala Medical Research Council (MRC) (Anexo C) também validada em língua portuguesa, foi utilizada para a avaliação da sensação de dispnéia durante as atividades de vida diária. A escala é composta por apenas cinco itens, dentre os quais o paciente escolhe o item que corresponde à limitação causada pela dispnéia em sua vida diária. O paciente relata seu grau subjetivo de dispnéia escolhendo um valor entre 1 e 5: 1 (só sofre de falta de ar durante exercícios intensos), 2 (sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve), 3 (anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando andando devagar), 4 (para para respirar depois de andar menos de 100 m ou após alguns minutos) e 5 (sente tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou sente falta de ar quando está se vestindo) (KOVELIS et al., 2008).

3.5 Qualidade de Vida

A avaliação da qualidade de vida vem sendo valorizada dentro da área da saúde como um desfecho importante. Os questionários de avaliação da qualidade de vida visam mensurar através da auto-percepção o impacto da doença na vida do paciente, possibilitando criar indicadores da severidade e progressão da doença e prever a influência dos tratamentos sobre a condição da mesma (FLECK, et al., 2000). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) qualidade de vida é definida como: "a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura, sistemas de valores nos quais ele vive em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações".

Entre os instrumentos de avaliação da qualidade de vida, destaca-se o *Medical Outcomes Study-36- item Short Form* (SF-36) que é um instrumento genérico multidimensional, válido e confiável no estudo da qualidade de vida na doença de CMT devido aos déficits funcionais relacionados à incapacidade que a doença pode causar (CROSBIE, et al., 2008; PADUA, et al.; 2008; REDMOND, et al., 2008).

As propriedades de validade, reprodutibilidade e sensibilidade para detectar mudanças de saúde do SF-36 já foram testadas e comprovadas nas mais distintas condições de saúde. O instrumento é de fácil compreensão e precisão, os quais aliados à sua brevidade de administração, garantiram a popularidade do

questionário nas diversas áreas de pesquisa e clínica, em vários países (WARE et al., 1992).

A utilização do SF-36 traz algumas outras vantagens como fornece muitas informações, detecta diferenças entre vários aspectos do estado de saúde, permite comparações com outras intervenções e doenças e seus resultados podem ser comparados com escores de uma população geral (ABLA, 2002).

3.6 O Escore CMTNS

Uma das formas de avaliar o grau de severidade da doença é através do escore direcionado para Charcot-Marie-Tooth. O CMTNS, Charcot-Marie-Tooth *neuropathy score*, descrito por SHY et al., 2005 (Apêndice 1). O escore é composto por sintomas sensitivos e motores, em membros inferiores e superiores, questionados ao portador de CMT; alterações sensitivas e motoras em membros inferiores e superiores observadas durante exame físico; e alterações da neurocondução de nervos sensitivos e motores obtidos durante eletroneuromiografia. A cada alteração observada em um desses domínios, é atribuída uma pontuação, sendo o máximo de 36 pontos para aqueles que apresentam maior gravidade da doença de CMT. De acordo com a pontuação do CMTNS, os pacientes abaixo de 10 pontos seriam classificados como leves, entre 11 e 20 pontos seriam os moderados e acima de 21 pontos os casos considerados graves (SHY et al., 2005).

O CMTNS procura avaliar a perda axonal que a doença determina com o passar do tempo, tanto em segmentos distais quanto proximais nos membros inferiores e superiores. A reunião de dados que incluem sintomas e sinais clínicos sensitivos e motores vistos no exame em membros inferiores e superiores, associada aos dados da neurocondução sensitiva e motora do nervo mediano ou ulnar, é uma boa estratégia para avaliar a perda axonal tanto nas formas desmielinizantes como nas formas axonais (NEVES, 2011).

Nos indivíduos desse estudo, os dados do grau de severidade da doença, o CMTNS, foram utilizados com base no trabalho publicado por NEVES & KOK, 2011 que estudou a mesma população.

CAPÍTULO III

Metodologia

4. METODOLOGIA

4.1 Casuística e Caracterização da amostra

O estudo foi de caráter observacional e transversal. Os dados coletados foram obtidos na Associação dos Portadores de Charcot-Marie-Tooth no município de Tobias Barreto-SE, entre o segundo semestre de 2012 e o primeiro semestre de 2013. O estudo de prova de função pulmonar, que incluiu a espirometria e a manovacuometria, foi realizado na Clínica Pulmão e Coração Clínica Especializada LTDA, certificada pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), localizada na Rua Moacir Rabelo Leite, 84, Bairro São José no município de Aracaju-Se, sob a supervisão do Dr. Saulo Maia Dávila Melo.

Os sujeitos foram informados sobre a pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo A e B) conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

As variáveis analisadas inicialmente foram: idade, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), gênero, frequência respiratória (FR), frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), saturação parcial de oxigênio (SpO₂), ausculta pulmonar, capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), índice de Tiffeneau (VEF1/CVF), fluxo expiratório forçado 25-75% (FEF25-75%), pressão inspiratória máxima (PI_{máx}) e pressão expiratória máxima (PE_{máx}).

4.2 Critérios de inclusão

Participaram do estudo 18 indivíduos apresentando a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 comprovada através de quadro clínico compatível e eletroneuromiografia. Os dados clínicos e eletrofisiológicos destes indivíduos já foram previamente publicados por Neves e Kok em 2011. Foram estudados indivíduos do sexo masculino e feminino, faixa etária entre 11 e 79 anos, sendo todos da mesma família multigeracional que apresentam neuropatia transmitida com um padrão de herança autossômico dominante. Essa família reside no município de Tobias Barreto, situado a 180 km de Aracaju, Sergipe, que tem população estimada em 57 mil habitantes.

Para comparação dos resultados avaliou-se 20 indivíduos do grupo controle não pertencente a família em estudo, voluntários saudáveis, de sexo masculino e feminino e sem manifestações clínicas compatíveis com a doença de Charcot-Marie-Tooth. Todos os indivíduos participantes da pesquisa possuíam nível de cognição e cooperatividade suficientes para responder aos questionários e realizarem os testes para obtenção das variáveis pesquisadas

4.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos da pesquisa indivíduos portadores de qualquer doença pulmonar aguda ou crônica, hipertensão arterial grave ou mal controlada, insuficiência cardíaca, doença renal crônica, doença sistêmica grave, diabetes mellitus, fumantes ativos, etilistas, gestantes, indivíduos com história de trauma ou cirurgia torácica e aqueles indivíduos com incapacidade de realizar os testes preconizados nesse estudo.

Participaram da pesquisa os indivíduos que realizaram todas as etapas da pesquisa que compreende: assinatura do TCLE, preenchimento da ficha de identificação, avaliação antropométrica, avaliação da escala de dispneia MRC, avaliação dos sinais vitais e a realização dos exames de manovacuometria e espirometria pré e pós broncodilatador.

A representação esquemática de todos os participantes da pesquisa encontra-se abaixo (Figura 1).

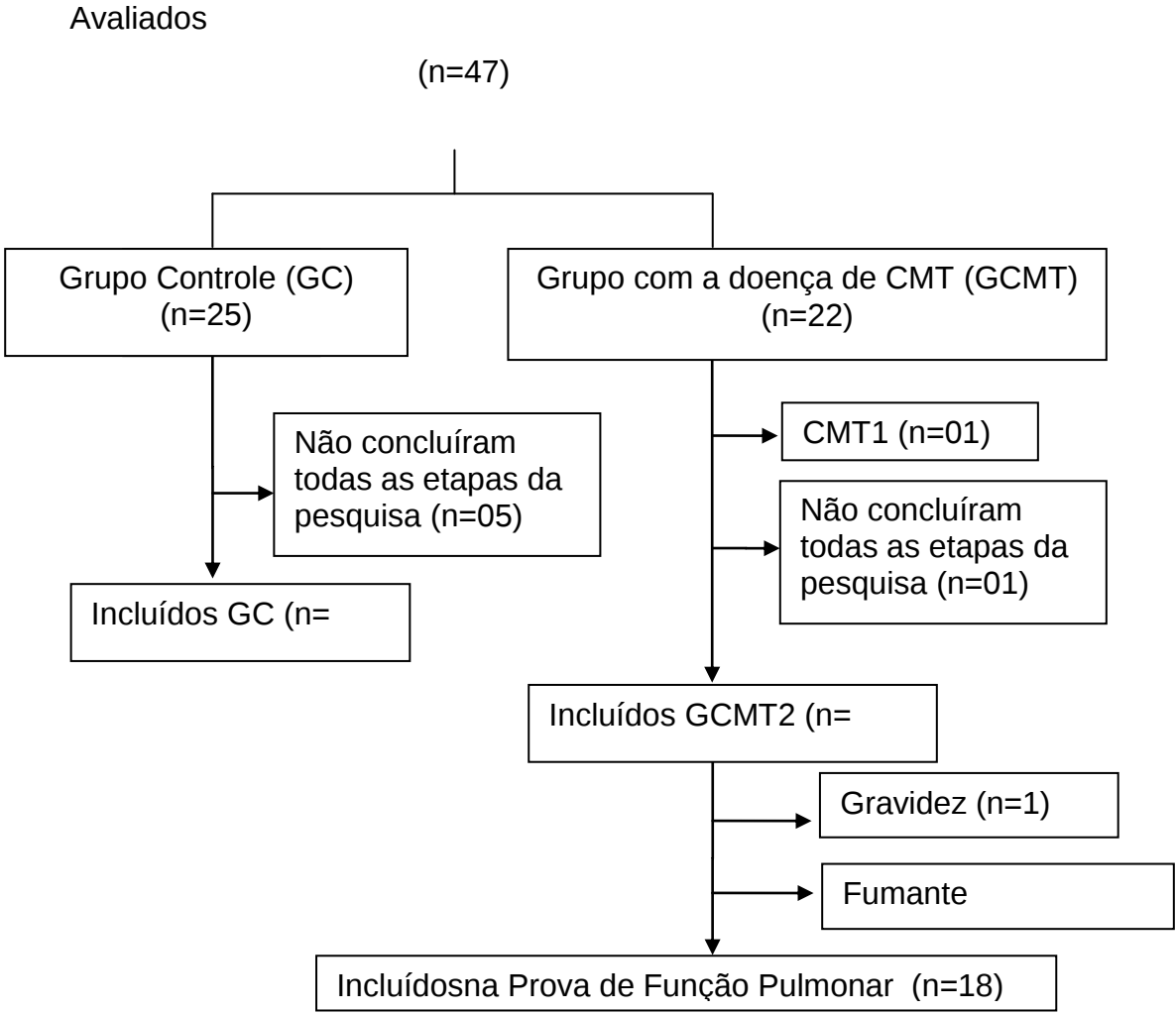


Figura 1: Representação esquemática do grupo controle e do grupo com a doença de Charcot-Marie-Tooth selecionados para a pesquisa.

A Figura 2 mostra o heredograma da família em Tobias Barreto-SE, identificando os indivíduos com a neuropatia.

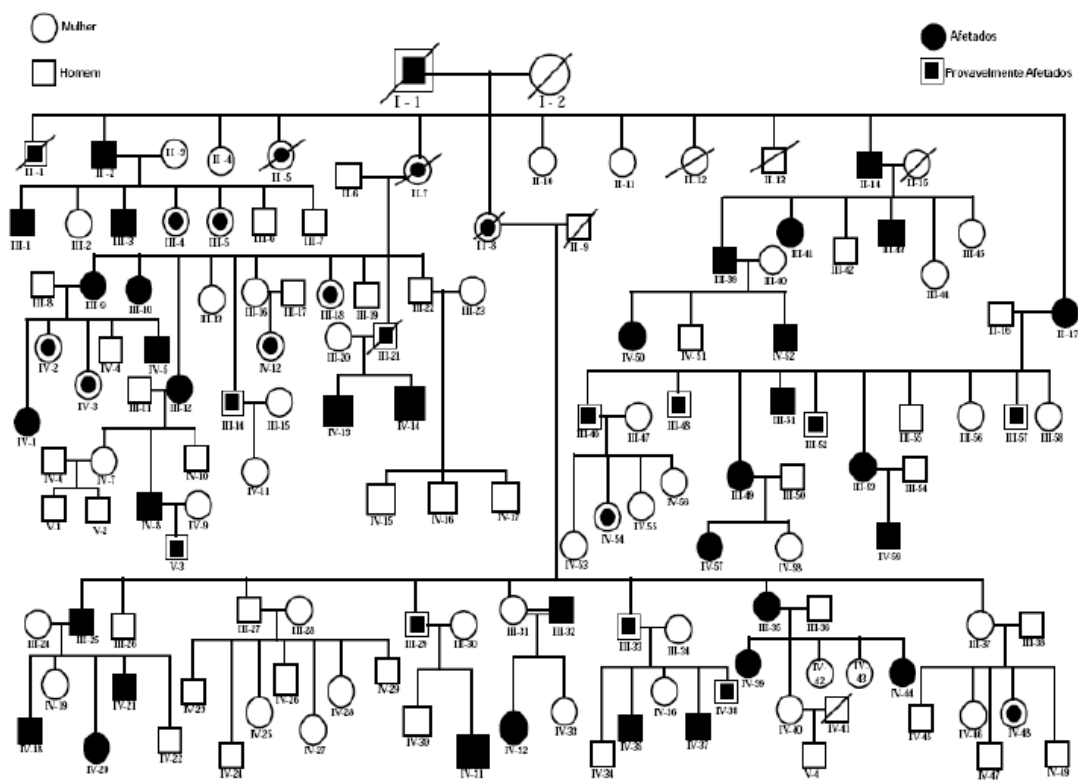


Figura 2: Heredograma da Família com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 – Tobias Barreto-SE.

Fonte: (NEVES, 2011).

4.4Etapas da pesquisa

Inicialmente os indivíduos responderam uma ficha de avaliação clínica que continha itens de identificação do paciente (nome, idade, escore, sexo profissão, nível de escolaridade, endereço e telefone). Em seguida, na mesma ficha, os indivíduos foram interrogados sobre o histórico de doenças pulmonares, tabagismo, presença de co-morbidades, dispneia, tosse, dor torácica, utilização de medicamentos e prática de atividade física (Anexo C). Posteriormente, foram submetidos a avaliação antropométrica e foi realizado o cálculo do IMC. Em seguida, foi aplicada a escala de avaliação de dispnéia MRC - *Medical Research Council*(Anexo C).

Após a realização da entrevista, foram verificados os sinais vitais e ausculta pulmonar desses indivíduos e, por fim os indivíduos foram encaminhados aos exames de Manovacuometria e Espirometria.

4.4.1 Ficha de Avaliação clínica

A ficha continha dados pessoais tais como nome, gênero, data de nascimento, idade, endereço, telefone, número de identificação correspondente ao heredograma da família com CMT2 e o escore CMTNS (Anexo D). Também foram incluídos na ficha de identificação o grau de escolaridade, profissão e investigação clínica sobre o histórico de doenças pulmonares, tabagismo, presença de co-morbidades, dispnéia, tosse, dor torácica, utilização de medicamentos e prática de atividade física (Anexo C).

a) Avaliação Antropométrica

A avaliação física iniciou-se através do levantamento dos dados antropométricos com a verificação do peso em quilos e altura em metros utilizando uma balança antropométrica mecânica modelo 110 da marca Welmy. Estes dados contribuíram para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) e para caracterizar o perfil dos indivíduos participantes da pesquisa.

b) Avaliação dos Sinais Vitais

Foi realizada a verificação dos sinais vitais como pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e saturação parcial de oxigênio através da oximetria de pulso. O oxímetro de pulso utilizado foi o Onyx da marca Nonin.

c) Avaliação da Dispneia

Foi aplicada a escala de avaliação de dispnéia MRC - *Medical Research Council* (Anexo C). A partir daí, os indivíduos foram encaminhados para realizar os exames de Manovacuometria e Espirometria.

4.4.2 Avaliação da Função Pulmonar por Espirometria

A espirometria foi realizada de acordo com as normas da *American Thoracic Society* (ATS) e do Consenso Brasileiro sobre Espirometria, utilizando um espirômetro computadorizado (modelo Microlab-3500; Micro Medical Ltd., Kent, Inglaterra). O exame foi realizado sempre por um mesmo avaliador. Antes do procedimento o paciente foi colocado em repouso por 5 a 10 min, em seguida foi orientado quanto a sua postura: sentado, lombar apoiada, cadeia cinética fechada, joelhos e quadris a 90°, coluna ereta e com o clipe nasal. O procedimento foi realizado cuidadosamente visando evitar vazamentos em torno da peça bucal. Em seguida, o espirômetro foi acoplado na boca do paciente por um bucal. O exame foi repetido no mínimo por três vezes seguidas.

Posteriormente, foi administrado o broncodilatador *Aerolin® Spray Sulfato de salbutamol*, 100 mcg, e após 15 a 20 minutos de repouso o exame foi repetido seguindo os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade exigidos pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Os resultados da espirometria foram expressos em litros e em porcentagem dos valores da normalidade calculados através da equação de Hankinson e colaboradores, 1999.



Figura 3:Imagens obtidas durante a realização do exame de espirometria de pacientes com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 selecionados para a pesquisa.

4.4.3 Avaliação da Função Pulmonar por Manovacuometria

O teste mais utilizado para avaliar força dos músculos respiratórios consiste nas medidas da PImáx e da PEmáx. Este teste é feito pela manovacuometria que é um aparelho que tem como finalidade medir pressões positivas (manômetro) e pressões negativas (vacuômetro) (SOUZA, 2002). A PImáx e da PEmáx também foram obtidas pelo mesmo avaliador com a utilização do manovacuômetro digital MicroRPM da marca MicroMedical®.

A medição das pressões expiratória e inspiratória máxima obedeceu o protocolo proposto por Neder e colaboradores, 1999. A PEmáx foi realizada solicitando que o indivíduo insuflasse os pulmões até capacidade pulmonar total e posteriormente realizasse uma expiração forçada sustentando a pressão máxima por aproximadamente 2 segundos. A PImáx foi realizada solicitando que indivíduo exalasse todo volume pulmonar até volume residual e posteriormente realizasse um esforço inspiratório máximo sustentando a pressão por aproximadamente 2 segundos. Todas as medidas foram realizadas com o paciente sentado, lombar apoiada, cadeia cinética fechada, joelhos e quadris a 90° e coluna ereta. Os participantes realizaram três manobras reproduzíveis, cada uma mantida por ao menos 1 segundo, até que três esforços tecnicamente corretos fossem realizados. Durante a análise de dados, o valor mais elevado foi registrado.



Figura 4: Imagem obtida durante a realização do exame de manovacuometria de pacientes com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 selecionados para a pesquisa.

4.4.4 Avaliação da Qualidade de vida

O SF-36 (Anexo F) foi desenvolvido por WARE e SHERBOURNE (1992) e validado no Brasil por CICONELLI (1997), é um questionário multidimensional composto por 36 itens reunidos em oito dimensões, descritos a seguir: 1) Capacidade Funcional (CF) (questão 3): que avaliam tanto a presença quanto a amplitude das limitações relacionadas à capacidade física; 2) Estado Geral de Saúde (EGS) (questões 1 e 11) para a avaliação da saúde em geral; 3) Saúde mental (SM) (questão 9, itens b, c, d, f, h) que incluem as principais dimensões de avaliação de saúde mental e bem estar psicológico, como a felicidade, a tranquilidade e as alterações do comportamento ou descontrole emocional, como a depressão, o nervosismo e o desânimo. 4) Limitação por Aspectos físicos (LF) (questão 4): são abordadas limitações no tipo ou quantidade de tempo de dedicação ao trabalho ou outras atividades, ou seja, quanto estas limitações físicas dificultam outras atividades diárias regulares do indivíduo e o seu trabalho. 5) Vitalidade (V) (questão 9, itens a, e, g, i): apresenta questões que consideram o nível de energia, vigor, vontade e fadiga como esgotamento e cansaço. 6) Limitação por Aspectos emocionais (LE) (questão 5): composta são abordadas limitações no tipo ou quantidade de tempo de dedicação ao trabalho ou em outras atividades, devido a problemas emocionais, como a depressão e a ansiedade. 7) Aspectos sociais (AS) (questões 6 e 10): analisa a integração do indivíduo em atividades sociais e define diferentes níveis de atividade social (família, amigos, vizinhos ou

grupos). 8) Dor (questões 7 e 8): avalia a intensidade e a interferência nas atividades de vida diária do indivíduo. Além das oito dimensões citadas acima, o SF-36 inclui uma questão de avaliação comparativa entre as condições de saúde atual e aquelas de um ano atrás. Esta questão não participa da análise geral da escala (questão 2).

A avaliação dos resultados é feita mediante a atribuição de escores para cada questão, os quais são transformados numa escala de zero a 100, onde zero corresponde a uma pior qualidade de vida, e 100, a uma melhor qualidade de vida. Cada domínio é analisado separadamente (CICONELLI, 1997)

O SF-36 foi padronizado para aplicação sob as formas autoadministrável, administração tradicional por entrevistador e administração por telefone. A aplicação do questionário nesses indivíduos do estudo foi realizado sobre a forma de entrevista.

4.5 Análise estatística

Esse estudo compreendeu a utilização de estatística descritiva e analítica. A estatística descritiva foi utilizada para tabulação dos dados, elaboração gráfica e apresentação dos resultados. A análise estatística de comparação entre médias e estudos de correlação foram precedidas pelo teste de normalidade por Shapiro-Wilk, utilizando um nível de significância de 95% ($p < 0.05$) de confiança. De acordo com o resultados da normalidade foram utilizados o teste t de Student ou Mann-Whitney, Anova ou Kruskal-Wallis e para as correlações o teste de Pearson ou Spearman. As análises foram realizadas utilizando o programa Origin 8.1 prefixando-se o nível de significância em 95% ($p < 0.05$), sendo todos os valores apresentados como média $\pm$ desvio-padrão da média.

4.6 Aspectos Éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Sergipe. Os participantes receberam e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, conforme Portaria 196/96. CAAE: 022599012.8.00000058 (Anexo E).

CAPÍTULO IV

Resultados

5. RESULTADOS

5.1 Identificação da amostra

Foram estudados 20 indivíduos no grupo controle (GC), sendo 45% do gênero masculino e 55% do gênero feminino. O Grupo CMT2 (GCMT2) compreendeu 18 indivíduos sendo 55,5% do gênero masculino e 44,5% do gênero feminino. A média e o desvio-padrão da idade dos grupos foram, respectivamente, $30,6 \pm 11,9$ anos e $31,8 \pm 19,2$ anos, para os grupos GC e GCMT2. Não houve diferença significativa entre as médias das idades ($p=0,8163$) para o teste T de Student.

A Tabela 1 mostra a identificação geral dos pacientes como descrito anteriormente apresentando os dados referentes ao gênero, idade e parâmetros antropométricos (peso, altura, IMC e situação nutricional).

Tabela 1: Identificação geral dos pacientes dos grupos controle (GC, n=18) e com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo2 (GCMT2, n=20) quanto ao gênero, idade e parâmetros antropométricos (peso, altura, IMC).

Variáveis	GC	GCMT2	p
-----------	----	-------	---

Gênero			
Masculino	09 (45%)	10 (55,5%)	
Feminino	11 (55%)	08 (44,5%)	
Idade (anos)	30,60± 11,9	31,8 ± 19,20	0,8163
Peso (Kg)	72,2 ± 14,10	51,61 ± 8,90	0,0013
Altura (m)	1,66 ± 0,07	1,57 ± 0,07	< 0,001
IMC	25,63 ± 4,02	20,74 ± 3,70	0,0004

Os parâmetros antropométricos mostraram uma média de 72,2 ± 14,1 Kg para o GC e 51,61 ± 8,90 Kg para o peso do grupo com CMT2 (p= 0,0013) Em relação a altura foi observada uma média de 1,66 ± 0,07 m para o GC e 1,57 ± 0,07 m para o grupo CMT2 (p< 0,001). O índice de massa corporal (IMC) mostrou uma média de 25,63 ± 4,02 Kg/cm² no GC e 20,74 ± 3,70 Kg/cm² no grupo com CMT2 (p= 0,0004).

5.2 Sinais Vitais

Na Tabela 2 visualiza-se dados inerentes aos sinais vitais dos indivíduos dos dois grupos. A média e o desvio-padrão da pressão arterial sistólica (PAS) não apresentou diferença significativa entre os grupos controle e CMT2 (p= 0,3331), sendo as médias iguais a 115,5 ± 13,2 mmHg e 111,2 ± 13,2 mmHg, respectivamente (Tabela 2). A média da pressão arterial diastólica (PAD) do grupo controle (GC) foi de 74,2 ± 9,4 mmHg e do grupo CMT2 de 72,22 ± 13,08 mmHg e também não apresenta diferença significativa entre os mesmos (p = 0,5853) utilizando o teste T de Student.

Em relação aos outros sinais vitais como frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e saturação parcial de oxigênio (SpO₂) também não se observou diferença significativa entre os grupos (FC- 75,0 ± 8,6 bpm - GC e 72,22 bpm ± 13,08 - GCMT2, FR- 15,5 ± 2,7 ipm - GC e 16,94 ± 3,81 ipm - GCMT2 e SpO₂-98,0% ± 0,82 - GC e 97,4% ± 1,33) (Tabela 2).

Tabela 2: Sinais Vitais dos indivíduos com CMT-2 e do grupo controle.

Variável	GC	CMT2	P
PAS (mmHg)	115,5±13,2	111,27±13,22	0,3331 ^{pr}

PAD (mmHg)	74,2±9,4	72,22±13,08	0,5853 ^{pr}
FC (bpm)	75,0±8,6	80,33±14,17	0,1822 ^{pr}
FR (ipm)	15,5±2,7	16,94±3,81	0,1851 ^{npr}
SpO2 (%)	98,1±0,82	97,44±1,33	0,1398 ^{npr}

^{pr} Teste t – dados paramétricos

^{npr} Teste de Mann-Whitney – dados não-paramétricos

5.3 Força Muscular Respiratória

A média da pressão muscular inspiratória (PImáx) do GC foi $107,1 \pm 40,17$ e do GCMT2 foi $60,11 \pm 21,93$ cmH₂O. Já a média da pressão muscular expiratória (PEmáx) do GC foi $118,70 \pm 34,27$ cmH₂O e do GCMT2 foi $85,72 \pm 30,25$, mostrando diferença significativa entre as médias dos grupos tanto para a pressão muscular inspiratória quanto para a expiratória, com valor de $p < 0,0001$ e $p=0,0034$ (Teste t independente), respectivamente, sendo estes dados avaliados como paramétricos. A Figura 5 mostra as diferenças entre as médias dos grupos.

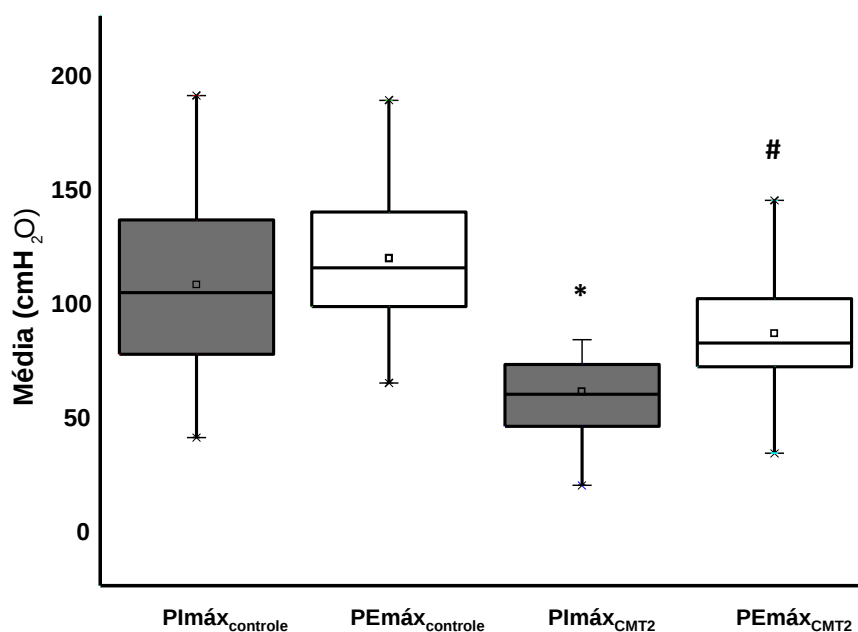


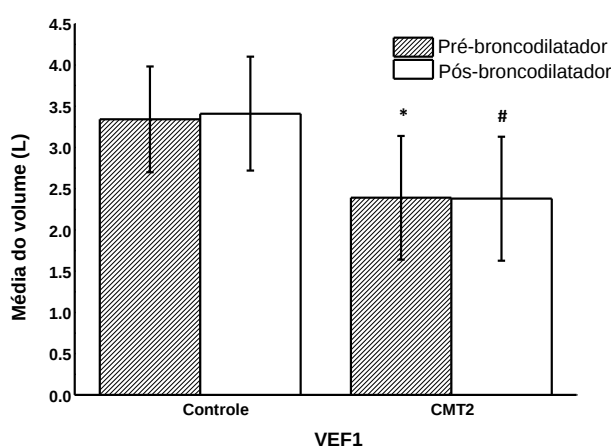
Figura5: Diferença entre as médias dos grupos controle (GC, n=18) e com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo2 (GCMT2, n=20) quanto a força muscular inspiratória (PImáx) e força muscular expiratória (PEmáx)

5.4 Espirometria

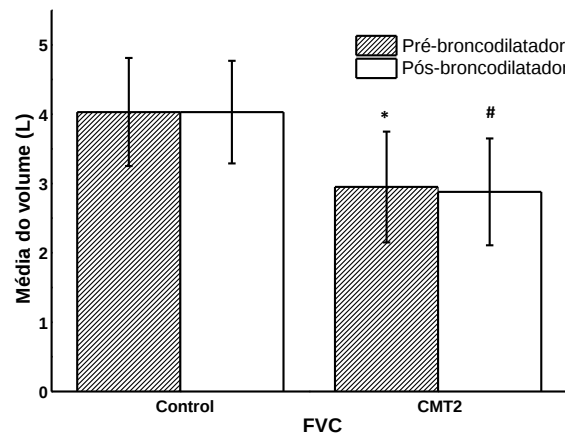
Na avaliação pré-broncodilatador observou-se diferença significativa entre os parâmetros da espirometria VEF1 ($p < 0,0002$) e CVF ($p < 0,0002$), quando comparados os grupos GCMT2 e o controle, apresentado esses dados uma distribuição paramétrica. A análise da FEF25%-75% também apresentou diferença significativa entre os grupos ($p = 0,0017$), no entanto a distribuição dos dados mostra-se não-paramétrica. Por outro lado não se observou diferença significativa entre os dois grupos na relação VEF1/CVF (Índice de Tiffeneau) que apresentou $p = 0,3815^{pr}$.

Durante o momento pós-broncodilatador a análise dos grupos não mostrou diferença significativa entre os parâmetros da espirometria VEF1($p < 0,0001^{pr}$), CVF($p < 0,0001^{pr}$) e FEF25%-75% ($p < 0,0001^{pr}$) quando comparadas as médias do grupo CMT e o grupo controle. Da mesma forma que a avaliação pré-broncodilatador, não foram observadas diferenças significativas na relação VEF1/CVF (índice de Tiffeneau) que apresentou $p = 0,2137^{pr}$.

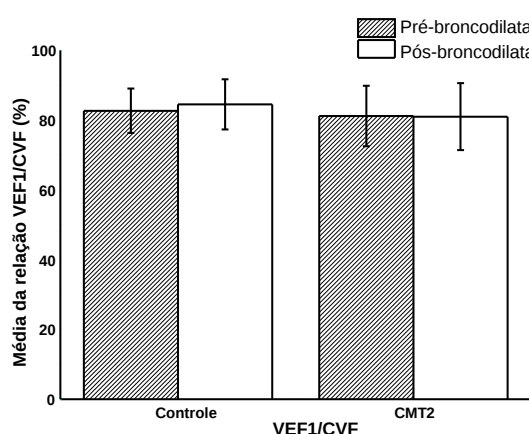
Portanto, foram observadas diferenças significativas entre os grupos para os parâmetros VEF1, CVF e FEF25-75% tanto no momento Pré Broncodilatador quanto no momento Pós Brocodilatador (Figura 6).



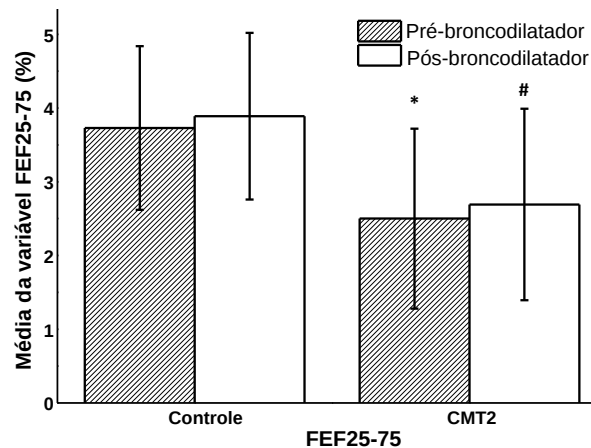
a)



b)



c)



d)

Figura6: Diferença entre as médias dos grupos controle (GC, n=18) e com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo2 (GCMT2, n=20) quanto ao volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), capacidade vital forçada (CVF), Índice de Tiffeneau (VEF1/CVF) e fluxo expiratório forçado 25%-75%.

5.5 Avaliação da severidade da doença

A média do score dos pacientes com CMT2 foi de $14,68 \pm 6,44$, destes 27,7% foram classificados como grau leve, 38,8% como grau moderado, 22,2% como graves e 11,3% não foram avaliados pelo neurologista, não sendo possível portanto determinar o grau de severidade da doença dos mesmos como mostra a Tabela 3.

Tabela 3: Avaliação da severidade da progressão da doença de acordo com a *Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Scale* para os 18 pacientes estudados com a doença de CMT2 (GCMT2).

Variáveis	Classificação	Frequência
Severidade	Leve	(27,7%)
	Moderada	(38,8%)
	Grave	(22,2%)
	Score não determinado	(11,3%)
Média do Score Total	$14,68 \pm 6,44$	-

Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Scale (CMTNS) (SHY, 2004) extraído de Neves, 2011. Escore direcionado para CMT e avalia a severidade da doença: ≤ 10 – leve; 11 a 20 – moderada; ≥ 21 grave.

A Figura 7 mostra o diagrama de dispersão correspondente a severidade da doença e a força muscular respiratória (P_{ímáx}) ($r=-0,5818$).

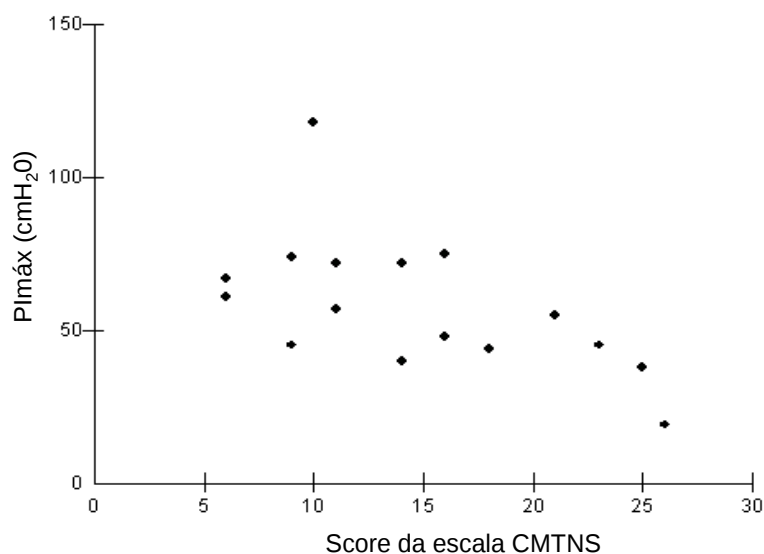


Figura 7: Correlação entre o escore da escala CMTNS e a força muscular inspiratória do grupo com a doença de CMT2 (GCMT2), onde cada ponto corresponde a um indivíduo.

A Figura 8 mostra o diagrama de dispersão correspondente a severidade da doença e a força muscular expiratória (PE_{máx}) ($r= -0,5090$).

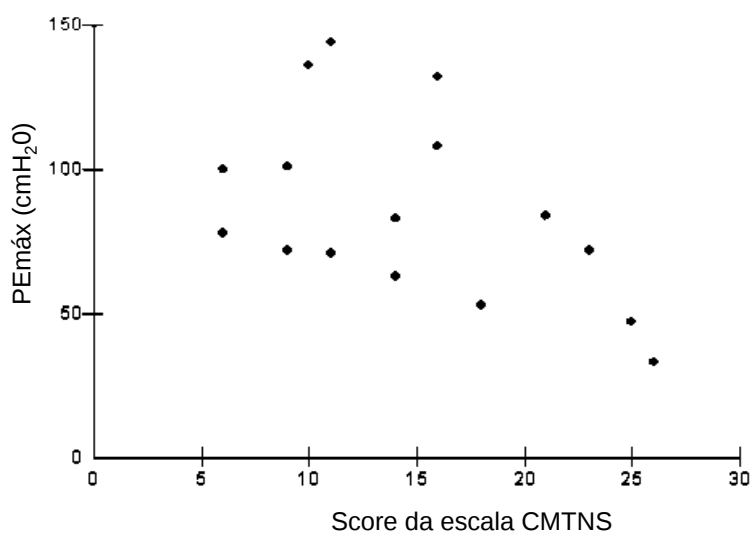


Figura 8: Correlação entre o escore da escala CMTNS e a força muscular expiratória do grupo com a doença de CMT2 (GCMT2), onde cada ponto corresponde a um indivíduo.

A Figura 9 mostra o diagrama de dispersão correspondente a severidade da doença e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) ($r = -0,3011$).

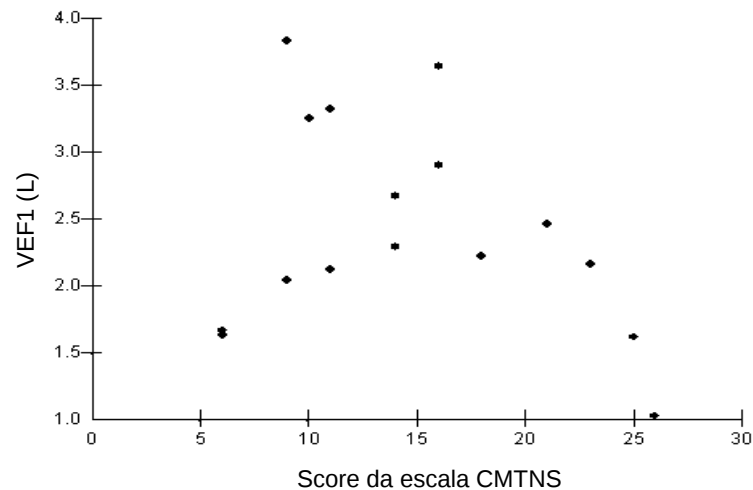


Figura 9: Correlação entre o escore da escala CMTNS e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) do grupo com a doença de CMT2 (GCMT2), onde cada ponto corresponde a um indivíduo.

A Figura 10 mostra o diagrama de dispersão correspondente a severidade da doença e a capacidade vital forçada (CVF) ($r = -0,3011$).

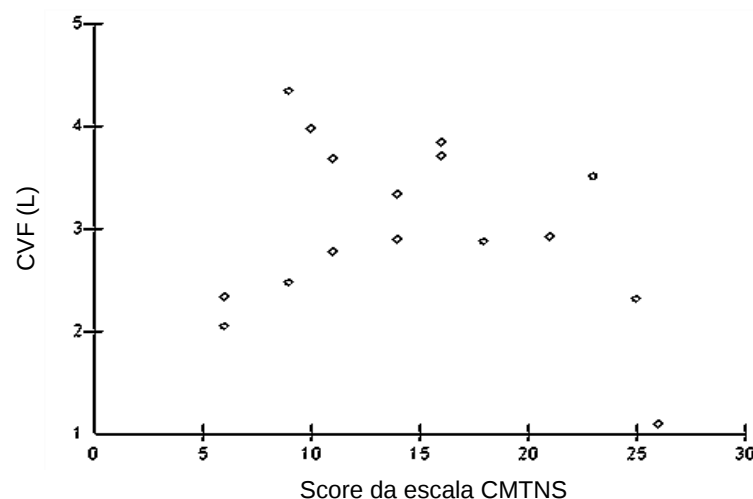


Figura 10: Correlação entre o escore da escala CMTNS e a capacidade vital forçada (CVF) do grupo com a doença de CMT2 (GCMT2), onde cada ponto corresponde a um indivíduo.

5.6 Questionário MRC

De acordo com dados obtidos através do questionário Medical Research Council (MRC), como descrito no Quadro 1, a dispneia a exercícios intensos esteve presente em 78,2 % do GC e em 100% dos indivíduos do grupo CMT.

Quadro 1: Questionário MRC dos grupos controle (GC) e com a doença de Charcot-Marie-Tooth (GCMT).

	GC (%)	CMT-2 (%)
Não sai de casa devido a dispneia (5)	0	0
Parar pra respirar após caminhar 100 metros ou alguns min no plano (4)	0	16,6
Anda mais lentamente que pessoas da mesma idade devido a dispneia ou para pra respirar andando normalmente no plano (3)	4	16,6
Dispneia andando rápido no plano ou subindo aclives leves (2)	0	27,7
Dispneia a exercícios intensos (1)	78,2	100

5.7 Questionário de qualidade de vida *Short Form-36*

A tabela 4 apresenta a correlação dos domínios do questionário qualidade de vida SF-36 e as pressões musculares. As variáveis Limitações por aspectos físicos e Estado Geral de Saúde apresentam correlação regular. As demais variáveis apresentam correlação fraca.

Tabela 4: Correlação do questionário qualidade de vida SF-36 com a força muscular inspiratória (P_{Imáx}) e a força muscular expiratória (P_{Emáx}) para os indivíduos estudados com a doença de CMT2 (GCMT2).

	P _{Imáx}		P _{Emáx}	
	r	p	r	p
Capacidade Funcional	0,3012 ^{pr}	0,2752 ^{pr}	0,1749 ^{pr}	0,5331 ^{pr}
Limitação por aspectos físicos	0,4286 ^{np}	0,110 ^{pr}	0,1266 ^{npr}	0,6530 ^{npr}
Dor	0,3647 ^{npr}	0,1813 ^{npr}	-0,2119 ^{pr}	0,4483 ^{pr}
Estado Geral de Saúde	-0,2569 ^{npr}	0,3552 ^{npr}	0,3379 ^{pr}	0,2415 ^{pr}
Vitalidade	-0,0505 ^{pr}	0,8582 ^{pr}	-0,0326 ^{pr}	0,9273 ^{pr}

Aspectos sociais	0,3438 ^{npr}	0,2095 ^{npr}	0,0333 ^{npr}	0,9062 ^{npr}
Limitações por aspectos emocionais	-0,2077 ^{npr}	0,4576 ^{npr}	-0,0510 ^{npr}	0,8569 ^{npr}
Saúde mental	0,0385 ^{pr}	0,8918 ^{pr}	-0,1897 ^{pr}	0,4982 ^{pr}

A Tabela 5 apresenta os valores das médias da PImáx e PEmáx dos indivíduos do grupo CMT2 que não apresentaram sinais piramidais.

Tabela 5: Força muscular do Grupo CMT2 sem sinais piramidais.

Paciente	Pimáx (cmH ₂ O)	Pemáx (cmH ₂ O)	Score
1 - III-25	75	132	16
4 - III-53	83	80	-
6- III-39	118	136	10
9- III-49	61	100	6
10- IV-8	48	108	16
11- V-3	69	86	-
12- II-14	44	53	18
18- III-41	55	84	21
Média	69,12	97,37	14,50
D.p.	23,78	27,74	5,50

A Tabela 6 apresenta os valores entre as médias do PImáx e PEmáx entre os grupos com sinais piramidais.

Tabela 6: Força muscular do Grupo CMT-2 com sinais piramidais

Paciente	PImáx (cmH ₂ O)	PEmáx (cmH ₂ O)	Score
2 - IV-39	67	78	6
3 - IV-59	74	101	9
5- IV-52	72	83	14
7- IV-50	72	71	11
8- IV-57	40	63	14
13- IV-18	57	144	11
14- III-10	19	33	26
15- IV-32	45	72	9
16- IV-13	38	47	25
17- IV-14	45	72	23
Média	60,11	85,72	14,68
D.p.	21,93	30,25	6,44

A Tabela 7 apresenta a comparação entre as médias de PImáx e PEmáx dos indivíduos do grupo CMT estratificados pelo escore de severidade da doença (CMTNS).

Tabela 7:Avaliação do grupo com adoença de CMT2 (GCMT2) de acordo com a severidade da progressão da doença e as médias dos valores de PImáx e PEmáx

Variáveis	Classificação	Fr	Média (d.p.)	PImáx (cmH ₂ O)	PEmáx (cmH ₂ O)
Severidade	Leve	(27,7%)	8,0±2,6	73,0±27,3	97,4±25,1
	Moderada	(38,8%)	14,2±1,8	58,2±14,7	89,1±29,3
	Grave	(22,2%)	23,7±2,2	39,2±15,1	59.0±23,1
	Score não determinado	(11,3%)	-	-	-
Média do Score Total	14,68 ± 6,44				

CAPÍTULO V

Discussão

6. DISCUSSÃO

A doença de Charcot-Marie-Tooth é uma neuropatia hereditária que acomete inicialmente fibras sensitivas e motoras de segmentos distais dos membros inferiores. Segue um curso de evolução sempre de distal para proximal e pode comprometer músculos que estão envolvidos na respiração. Relatos de falência respiratória precoce têm sido observados, principalmente, nos casos de CMT2C por comprometimento do nervo frênico. Nas outras formas de CMT, a insuficiência respiratória ocorre apenas de forma esporádica e nas fases mais tardias da doença. No entanto, alguns autores têm descrito alterações da função pulmonar mesmo em indivíduos assintomáticos e, principalmente, nas formas desmielinizantes da doença (NATHANSON et al, 1989; HARDIE et al, 1990; CARTER et al, 1992; ABOUSSOUAN et al, 2007).

Neste estudo foram realizados testes que identificam a presença de distúrbios pulmonares e avaliam a força dos músculos respiratórios em indivíduos com a doença de CMT de forma axonal e pertencentes a uma mesma família. Os dados do

questionário qualidade de vida SF-36 e o escore que avalia a severidade da doença também foram correlacionados com as alterações respiratórias dos indivíduos dessa família.

A maioria dos trabalhos que investigaram função pulmonar em Charcot-Marie-Tooth avaliou indivíduos com a forma desmielinizante da doença já que, a forma axonal da doença corresponde a apenas 27% de todos os casos de CMT (MUGLIA et al, 2001). No entanto, ainda não se sabe se há uma maior predisposição da forma desmielinizante em relação a forma axonal para desenvolver falência respiratória.

Diversos estudos relatam que a disfunção respiratória não ocorre de forma significativa na maioria dos casos de CMT porém, quando presente, a disfunção respiratória pode estar associada ao acometimento do nervo frênico e comprometimento do diafragma. Além da disfunção do nervo frênico, as anormalidades da caixa torácica podem contribuir para um processo restritivo pulmonar que podem levar a insuficiência respiratória aguda (HARDIE et al.,1990; TAKAKURA et al., 2002; ABOUSOUAN et al., 2007).

Neste estudo, durante a avaliação antropométrica e de sinais vitais observou-se que apenas o IMC apresentou diferença significativa entre os grupos estudados. Possivelmente a redução do IMC no grupo CMT2 seja influenciada pela hipotrofia muscular presente nos indivíduos com a doença de CMT.

Durante a avaliação dos sinais vitais, não observou-se alterações significativas em relação a saturação parcial de oxigênio, frequência cardíaca, frequência respiratória e pressões arteriais sistólicas e diastólicas entre os grupos. Embora, AKIBA et al., (1996) a submeterem cinco pacientes com CMT tipo 1 a estudo de condução do nervo frênico, dos cinco pacientes estudados, quatro pacientes apresentaram aumento da latência do nervo frênico e, dois pacientes apresentaram hipoventilação alveolar diurna, apneia central do sono e queda da saturação parcial de oxigênio.

Em relação ao auto-relato sobre a presença de dispnéia aos exercícios intensos através da escala *Medical Research Council* (MRC). No grupo CMT2, todos os indivíduos relataram presença de dispneia aos exercícios intensos. Isso pode ser explicado pela fraqueza dos músculos respiratórios ou pela pouca mobilidade, geralmente presente nos portadores de doenças neuromusculares, levando a um quadro de descondicionamento e de fadiga muscular respiratória (MUSTAFA & MOXHAN, 2001).

MHANDI et al., 2008 relataram que a fadiga excessiva e a intolerância aos exercícios são queixas comuns em indivíduos com Doença de Charcot- Marie-Tooth e que essas queixas podem ser devido a falta de condicionamento físico desses indivíduos. Nesse mesmo estudo, eles sugerem que seja realizado o treinamento dos músculos inspiratórios, a fim de prevenir a falência respiratória precoce bem como potencializar a qualidade de vida desses indivíduos.

Os dados da avaliação da força muscular inspiratória e expiratória obtidos através da manovacuometria dos indivíduos estudados demonstraram alterações significativas tanto na força muscular inspiratória (PImáx) quanto na força muscular expiratória (PEmáx) entre os grupos GCMT2 e GC.

Os dados desse estudo estão de acordo com os achados de alguns autores como CHAN, 1987 que relatou o primeiro caso de fraqueza diafragmática severa em dois irmãos com Charcot-Marie-Tooth tipo 1, EICHACKER et al, 1988 que avaliou uma coorte de 10 pacientes com CMT tipo 1, que não apresentavam queixas respiratórias, mas a fraqueza muscular estava presente nesses indivíduos e SAGLIOCCO e cols (2003) que realizaram um estudo com 10 indivíduos com CMT tipo 1 e tipo 2 e que a PEmáx apresentou-se reduzida em 100% dos indivíduos. Vale ressaltar que, este estudo avaliou indivíduos com CMT apenas do tipo 2 e de uma única família e verificou que a fraqueza muscular respiratória também esta presente nos indivíduos dessa família.

Neste estudo, além dos valores das pressões inspiratórias os valores das pressões expiratórias também demonstraram-se reduzidos e, possivelmente a redução da força muscular expiratória seja a alteração respiratória primeiramente encontrada em indivíduos com CMT. Um das hipóteses para justificar essa alteração é porque, enquanto a pressão muscular inspiratória é gerada principalmente pela ação do diafragma, a pressão expiratória forçada ocorre pela ação dos músculos intercostais externos e abdominais, principalmente, o reto abdominal e, provavelmente, a fraqueza do músculo reto abdominal, que é ocasionada pelo acometimento de fibras nervosas tóraco-abdominais T7-T12, ocorre antes do acometimento do nervo frênico nesta forma de CMT.

CARTER et al, 1998 encontrou alteração da condução do nervo frênico em 22 de 23 indivíduos estudados com CMT1. Entretanto, estas alterações não se correlacionaram com os valores de função pulmonar nem com a presença de sintomas respiratórios. Talvez, uma boa estratégia para avaliar pacientes com CMT

seja, ao invés do estudo da condução do nervo frênico, o estudo dos músculos abdominais através da eletroneuromiografia de superfície e a avaliação da força muscular respiratória através das pressões musculares.

Durante o exame de espirometria observou-se diferença significativa entre o GCMT2 e GC não só nos parâmetros referentes a capacidade vital forçada como também, para o volume forçado no primeiro segundo (VEF1) e fluxo expiratório forçado (FEF25%-75%). Essas alterações, ainda que discretas confirmam a alteração da performance respiratória causada pela doença de CMT nos indivíduos dessa família. Não houve alteração do Índice de Tiffeneau nem significativa melhora após o uso do broncodilatador nos dois grupos, sugerindo não haver padrão obstrutivo.

GOTO & HURFORD, 1994 relataram que em um estudo de campo com 200 pacientes com CMT que não apresentavam sintomas respiratórios, 15 pacientes apresentaram alterações na prova de função pulmonar principalmente, na capacidade vital forçada (CVF) e nas pressões musculares inspiratórias e expiratórias (PI_{máx} e PE_{máx}).

Um outro estudo de coorte com dez pacientes com CMT mostraram que embora os parâmetros da prova de função pulmonar (CVF e VEF1) estivessem preservados a força muscular respiratória apresentou-se reduzida na maioria dos pacientes estudados e, além disso esses pacientes não apresentaram queixas respiratórias enfatizando que a fraqueza dos músculos respiratórios pode existir mesmo em pacientes assintomáticos (EICHACKER et al.,1988).

O escore CMTNS foi utilizado como forma de avaliar o grau de severidade da doença. O estudo demonstrou que 27,7% dos indivíduos apresentavam grau leve de severidade da doença, 38,8% grau moderado e 22,2% alto grau de severidade da doença. Ao correlacionar o escore e a força muscular inspiratória observamos uma correlação moderada entre essas variáveis demonstrando que quanto mais alto o grau de severidade da doença menor é a força muscular inspiratória desses indivíduos. Este achado já era esperado, tendo em vista que quanto mais alta a pontuação do escore, maior o comprometimento de segmentos proximais e, os indivíduos que já apresentam comprometimento de segmentos proximais, ou seja uma pontuação maior no escore CMTNS, devemos esperar uma redução das pressões respiratórias.

A fraqueza muscular inspiratória também já foi verificada em outros estudos com doenças neuromusculares de caráter progressivo, incluindo paciente com CMT, sendo considerada um importante fator no desenvolvimento da insuficiência respiratória (DRISCOLL & SKINNER, 2008). Porém, essa é a primeira vez que se estabelece uma correlação entre o escore de severidade da doença e os valores das pressões respiratórias e da espirometria.

Portanto, a avaliação das pressões respiratórias devem ser realizadas sempre que os pacientes com CMT obtiverem mais de 20 pontos no escore de severidade da doença e, é importante ressaltar que, esses pacientes tem indicação de serem encaminhados pelo neurologista para realizarem os exames de manovacuometria e espirometria.

ABOUSSOUAN et al, (2007) relatou que embora as alterações respiratórias e de cordas vocais sejam mais frequentes na CMT2C, essas alterações também podem ser encontradas em outros tipos da doença de CMT. Além disso, CHEN et al, (2010) ao avaliar uma família com Charcot-Marie-Tooth tipo 2C causada pela mutação do gene TRPV4 evidenciou que a paresia de cordas vocais variou de ausente a grave mesmo em pacientes assintomáticos. Apesar da avaliação das disfunções de cordas vocais não ter sido o objeto de estudo nesta pesquisa, alterações na voz foram observadas em alguns indivíduos desta família sugerindo que seja realizada uma investigação direcionada para as cordas vocais nesses indivíduos.

A presença de piramidalismo, com sinal de Babinski e hiperreflexia, sem espasticidade, tem sido descrita em várias outras famílias com CMT (HARDING & THOMAS, 1980). Nessa família, NEVES & KOK, 2011 observaram a presença do piramidalismo em 47% dos indivíduos da família e observaram também que esses indivíduos apresentaram uma pior evolução clínica e neurofisiológica que pode ser explicada não só pelo acometimento do sistema nervoso central, responsável pelo piramidalismo, mas também porque esses indivíduos apresentaram uma progressão mais acentuada da doença.

Embora haja a possibilidade de que o acometimento do sistema nervoso central possa interferir negativamente no padrão respiratório, neste estudo não observou-se influência da presença de sinais piramidais nos resultados da espirometria e manovacuometria. O pequeno número de indivíduos da amostra também pode ter dificultado a análise.

O SF-36 é um instrumento genérico de avaliação da qualidade de vida, de fácil administração e compreensão que apresenta um escore de 0 a 100 pontos, no qual zero corresponde ao pior e 100 ao melhor estado geral de saúde. Embora, nesse estudo não tenha sido observado uma correlação direta entre a qualidade de vida e os valores de força muscular inspiratória e expiratória. SANTOS, 2012 ao estudar a mesma população verificou que apenas os domínios capacidade funcional e limitação por aspectos físicos tiveram diferença significativa em relação ao grupo controle.

MORÉLOT-PANZINI et al, 2009 relatam que biopsia no nervo e estudos eletromiográficos da musculatura respiratória seriam necessários para confirmar a presença de fraqueza dos músculos respiratórios na doença de CMT. Embora esses exames não tenham sido realizados nos indivíduos do estudo, verificou-se que a realização da prova de função pulmonar completa foi capaz de identificar se os indivíduos com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 apresentavam comprometimento da musculatura respiratória. Portanto, por não ser uma técnica tão invasiva quanto a biopsia de nervo e eletroneuromiografia, a aplicação da metodologia utilizada neste estudo deve também ser a mais indicada na avaliação e acompanhamento do padrão respiratório em pacientes com CMT.

Além disso, os resultados desse estudo mostram que os pacientes com CMT, embora não demonstrem sinais clínicos de comprometimento respiratório avançado, podem estar apresentando alterações respiratórias subclínicas. É importante ressaltar que na doença de CMT o comprometimento respiratório pode se instalar de forma silenciosa e insidiosa sem apresentar os sinais clínicos mais característicos.

Após o conhecimento do funcionamento dessa biomecânica respiratória nos indivíduos com a doença de CMT, os sintomas respiratórios podem ser prevenidos ou reduzidos através de um esquema de treinamento muscular respiratório efetivo e específico que podem ser realizados por fisioterapeutas. Portanto, é de extrema importância a realização de uma avaliação cuidadosa e a verificação dos problemas mecânicos e de parede torácica nesses indivíduos.

CAPÍTULO VI

Conclusão e Perspectivas

7. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Este estudo teve por objetivo a avaliação das alterações respiratórias em uma população específica de indivíduos com a doença de Charcot-Marie-Tooth na forma axonal associada a sinais piramidais. Através dos testes de avaliação das pressões respiratórias e da prova de função pulmonar podemos concluir que:

- Os indivíduos com a doença de CMT quando comparados com o grupo controle, apresentaram redução dos valores de VF1, CVF, PImáx e PEmáx quando realizaram a espirometria e a manovacuometria.
- Na avaliação da força muscular a medida de pressão expiratória máxima (PEmáx) demonstrou estar precocemente reduzida em indivíduos com doença de CMT.
- Quando os indivíduos foram estratificados de acordo com o grau de severidade da doença, avaliada pelo score CMTNS, observamos que os indivíduos com

pontuação maior apresentaram uma tendência a pior desempenho na avaliação das pressões respiratórias e na espirometria.

- Presença de sinais piramidais não influenciou no padrão respiratório embora o tamanho da amostra possa ter influenciado os resultados.
- A qualidade de vida não demonstrou ter sido influenciada naqueles indivíduos com pior desempenho na avaliação das pressões respiratórias.
- A espirometria e a manovacuometria, por não serem invasivas e serem de fácil execução, devem ser indicadas em pacientes com doença de CMT que apresentam pontuação elevada no CMTNS.

Tendo em vista que, em fase inicial, medidas terapêuticas possam melhorar a qualidade de vida destes pacientes e que trata-se de uma doença hereditária muito frequente porém pouco estudada do ponto de vista respiratório, pretende-se, mais adiante, a realização de intervenções preventivas e de reabilitação pulmonar para esses indivíduos com o intuito de melhorar a funcionalidade e promover uma melhor qualidade de vida para esses indivíduos. Os dados desse estudo sugerem a investigação da força do músculo reto abdominal através da eletromiografia talvez seja uma boa estratégia para avaliar pacientes com Charcot-Marie-Tooth tipo 2.

CAPÍTULO VII

Referências

8. REFERÊNCIAS

ABLA, L.E.F. *Qualidade de vida e auto-estima em pacientes submetidas a mastoplastia de aumento*. Tese de Doutorado. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2002.

ABOUSSOUAN, L.S.; LEWIS, R.A.; SHY, M. *Disorders of Pulmonary Function, Sleep, and Upper Airway in Charcot-Marie-Tooth Disease*. *Lung*, vol 185, n 1, 2007.

ARNOLD, A.; McENTAGART, M.; YOUNGER, D.S. *Psychosocial Issues That Face Patients With Charcot-Marie-Tooth Disease: The Role of Genetic Counseling*. *Journal of Genetic Counseling*, vol 14, n 4, 2005.

AKIBA, Y.; KIMURA, T.; KITAOKA, T.; TOYOSHIMA, E.; FUJIUCHI, S.; OSANAI, S.; NAKANO, H.; OHSAKI, Y.; YAHARA, O.; KIKUCHI, K. *Respiratory disorders in type-1 hereditary motor and sensory neuropathy*. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.vol 34, n 8, pg 850-5,1996.

AZEREDO, C. A.C. *Técnicas para o desmame no ventilador mecânico*. São Paulo, Manole,2002.

BLACK, L.F.; HYATT, R.E. *Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex*. American Review of Respiratory Disease, 1969.

BARISIC, N. et al. *Charcot-Marie-Tooth Disease: A Clinico-genetic Confrontation*. Annals of Human Genetics. vol 72, p 416–441, 2008.

BERCIANO, J.; SEVILLA, T.; CASANOVAS, C.; SIVERA, R.; VILCHEZ, J.J.; INFANTE, J.; RAMÓN, C.; PELAYO-NEGRO, A.L.*Guía diagnóstica en el paciente con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth*. Neurologia, vol 27, n 3, pg 169-178, 2012.

BERTORINI, T.; NARAYANASWAMI, P.; RASCHED, H. *Charcot-Marie-Tooth disease (hereditary motor sensory neuropathies) and hereditary sensory and autonomic neuropathies*. Neurologist,vol 10, p 327-37, 2004.

BOENTERT, M.; DZIEWAS, R.; HEIDBREDER, A.; HAPPE, S.; KLEFFNER, I.; EVERS, S.; YOUNG, P. *Fatigue, reduced sleep quality and restless legs syndrome in Charcot-Marie-Tooth disease: a web-based survey*. J. N. vol 257, pg 646-652,2010.

BURAKGAZI, A. Z.; HOKE, A. *Respiratory muscle weakness in peripheral neuropathies*.Journal of the Peripheral Nervous System,vol 15, pg 307-313, 2010.

CARTER, G.T.; KILMER, D.D.; BONEKAT, H.W.; LIEBERMAN, J.S.; FOWLER, W.M. *Evaluation of phrenic nerve and pulmonary function in hereditary motor and sensory neuropathy, type I*. Muscle and Nerve, 1992 15(4) pages 459-62.

CARTER, G.T.; JENSEN, M.P.; GALER, B.S.; KRAFT, G.H.; CRABTREE, L.D.; BEARDSLEY, R.M.; ABRESCH, R.T.; BIRD, T.D. *Neuropathic pain in Charcot-Marie-Tooth disease*. Arch. Phys Med Rehabil. vol 79, pg 1560–4,1998.

CICONELLI, R.M. *Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida do medical outcomes study 36-item short-form health survey (SF-36)*. (Tese Doutorado – Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM). São Paulo, 1997.

CROSBIE, J.; BURNS, J.; OUVRIER, R.A. *Pressure characteristics in painful pes cavus feet resulting from Charcot–Marie–Tooth disease*. Gait & Posture. v 28, p 545–551, 2008.

CHAN C.K.; MOHSENIN, V.; LOKE, J.; VIRGULTO, J.; SIPSKI, M.L. *Diaphragmatic dysfunction in siblings with hereditary motor and sensory neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease)*. Chest 91:567–570, 1987.

CHEN, D.H.; SUL, Y.; WEISS, M.; HILLEL, H.; LIPE, H.; WOLFF, A.J.; MATSUSHITA, M.; RASKIND, W.; BIRD, T.A. *CMT2C with vocal cord paresis associated with short stature and mutations in the TRPV4 gene*. Neurology. vol 75, 2010.

COSTA, D., GONÇALVES, H.A., LIMA, L.P., IKE, D., CANCELLIERO, K.M., MONTEBELO, M.I.L. *Novos valores de referência para pressões respiratórias máximas na população brasileira*. J. Bras. Pneumol. Vol 36, n 3, pg 306-312,2010.

DEMATTEIS, M.; PEPIN, J. L.; JEANMART, M.; DESCHAUX, C.; LABARRE-VILA A; LEVY, P. *Charcot-Marie-Tooth disease and sleep apnoea syndrome: a family study*. Lancet, vol 357, pg 267-72, 2001.

DRISCOLL, S.D., SKINNER, J. *Musculoskeletal complications of neuromuscular disease in children*. Phys Med Rehabil Clin N Am, vol 19, pg 163–194, 2008.

DOCKERY, D.W.; WARE, J.H.; FERRIS, Jr.B.G.; GLICKSBERG, D.S.; FAY, M.E. *Distribution of forced spirometric volumes in one second and forced vital capacity in health, white, adult never smokers in six U.S. cities*. Am Rev Respir Dis. vol 131, pg 511-520, 1985.

EICHACKER, P.Q.; SIPIRO, A.; SHERMAN, M.; LAZAR, E.; REICHEL, J.; DODICK, F. *Respiratory muscle dysfunction in hereditary motor sensory neuropathy, type I*. Arch Intern Med, vol 148, pg 1739-41, 1988.

FÁVERO, R.A.; POLESE, J.C.; OLIVEIRA, S.G. *Análise da Marcha e funcionalidade na doença de Charcot- Marie-Tooth : relato de caso*. Rev. Neurocienc. Vol 18, n 1, pg 44-49, 2010.

FLECK, M.P.A et al. *Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-BREF"*. Rev Saúde Pública, vol 34, p178-83, 2000.

GIBSON, J.; WHITELOW, W.; SIAFAKAS, N. *Tests of overall respiratory function*. Am J. Respir. Crit. Care Med, vol 166, pg 521-526, 2002.

GOTO, T.; HURFORD, W.E. *Postoperative acute respiratory failure following thoracotomy in a patient with Charcot-Marie-Tooth Disease*. J.Clin.Anesth vol 6, pg 434-436, 1994.

GEMIGNANI, F.; MELLI, G.; ALFIERI, S.; INGLESE, C.; MARBINI, A. *Sensory manifestations in Charcot- Marie-Tooth disease*. J Peripher Nerv Syst, vol 9, n 1, pag. 7-14, 2004.

GEMIGNANI, F.; MARBINI, A. *Charcot Marie Tooth disease (CMT): distinctive phenotypic and genotypic features in CMT type 2*. Journal of Neurological Sciences, vol 184, pg 1-9, 2000.

GEISS, B.; SCHIRMACHER, A.; BOENTERT, M.; YONG, P. *Charcot-Marie-Tooth disease: Frequency of genetic subtypes in German neuromuscular center*. Neuromuscular disorders, vol 23, pg 647-65, 2013.

HANKINSON, J.L.; ODENCRANTZ, J.R.; FEDAN, K.B. *Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population*. Am J Respir Crit Care Med. Vol 159, n 1, pg 179-87, 1999.

HARDIE, R.; HARDING, A.E.; HIRSCH, N.; GELDER, C.; MACRAE, A.D.; THOMAS, P.K. Diaphragmatic weakness in hereditary motor and sensory neuropathy. J Neurol. Neurosurg Psychiatry 1990 53(4) pags: 348-50.

HARDING, A.E.; THOMAS, P.K. *The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II*. Brain, vol 103, pg 259-280, 1980.

HERRMANN, D.N. *Experimental Therapeutics in Hereditary Neuropathies: The Past, the Present, and the Future*. The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, vol 5, pg 507–515, 2008.

HORACEK, O et al. *Pulmonary function in patients with hereditary motor and sensory neuropathy: A comparison of patients with and without spinal deformity*. Neuromusc. Disord, 2012.

ISHIBASHI, R.A.S.; MAURÍCIO, K.C.; FÁVERO, F.M.; QUADROS, A.A.J.; OLIVEIRA, A.S.B.; FONTES, S.V. *Predictive factors for respiratory failure in Guillain-Barré syndrome*. Rev Neurocienc, vol 18, n 1, pg 87-94, 2010.

KALRA, M.; AMIN, R.S. *Pulmonary management of the patient with muscular dystrophy*. Pediatr Ann, vol 34, n 7, pg 539-45, 2005.

KOVELIS, D.; SEGRETTI, N.O.; PROBST, V.S.; LAREAU, S.C.; BRUNETTO, A.F.; PITTA, F. *Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease*. J Bras. Pneumol., vol 34, n 12, pg 1008-18, 2008.

LANDOURE G.; ZDEBIK, A. A.; MARTINEZ, T.L., et al. *Mutations in TRPV4 cause Charcot-Marie-Tooth disease type 2C*. Nat Genet, vol 42, n 2, pg 170–4, 2010.

LEITE, H. L.; BATISTA, A.C.; CORRÊA, C.L. *Hydrotherapy associated to kinesiotherapy in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease: case report* Rev.Neurocienc, 2010.

MAGGI, G.; BRAGADIN, M.; PADUA, L.; FIORINA, E.; BELLONE, E.; GRANDIS, M.; RENI, L.; BENNICELLI, A.; GROSSO, M.; SAPORITI, R.; SCORSONE, D.; ZUCCARINO, R.; CRIMI, E.; SCHENONE, A. *Outcome measures and rehabilitation treatment in patients affected by Charcot- Marie-Tooth neuropathy: a pilot study.* Am J Phys Med Rehabil, vol 90, pg 628-37, 2011.

MARTINEZ, J.A.B.; PADUA, A.I. & TERRA FILHO, J. *Dispneia.* Medicina, Ribeirão Preto, vol 37, pg 199-207, 2004.

MERSIYANOVA, I.V.; ISMAILOV, S.M.; POLYAKOV, A.V. *Screening for mutations in the peripheral myelin genes PMP22, MPZ and Cx32 (GJB1) in Russian Charcot-Marie-Tooth neuropathy patients.* Hum Mutat, vol 15, pg 340–347, 2000.

MHANDI, LHASSAN E.L.; MILLET, GUILLAUME Y.; CALMELS, PAUL, et al. *Benefits of interval-training on fatigue and functional capacities in Charcot-Marie-Tooth disease.* Muscle Nerve, vol 37, pg 601–610, 2008.

MORÉLOT-PANZINI, C.; FOURNIER, E.; DONZEL-RAYNAUD, C.; DUBOURG, O.; WILLER, J.C.; SIMILOWSKI, T. *Conduction velocity of the human phrenic nerve in the neck.* Journal of Electromyography and Kinesiology. vol 19, n 1, pag 122-130, 2009.

MUSTFA, N.; MOXHAM, J. *Respiratory muscle assessment in motor neurone disease.* London, 2001.

MUGLIA, M., ZAPPIA, M., TIMMERMAN, V., VALENTINO, P., GABRIELE, A.L., CONFORTI, F.L., DE JONGHE, P., RAGNO, M., MAZZEI, R., SABATELLI, M., NICOLLETI, G., PATITUCCI, A.M., OLIVERI, R.L., BONO, F., GAMBARDELLA, A

Clinical and genetic study of a large Charcot-Marie-Tooth type 2° family from southern Italy. Neurology, vol 56, pg 100-103, 2001.

NATHANSON, BN; Yu DG; Chan CK *Respiratory muscle weakness in Charcot-Marie-Tooth disease. A field study.* Arch Intern Med, vol 149, pg 1389–1391.1989.

NEDER, J.A.; ANDREONI, S.; LERARIO, M.C.; NERY, L.E.; *Reference values for lung function testes II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation.* Bras J. Med Biol. Res. Vol 32, n 6, pg 719-727, 1999.

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. Neuro-Psiquiatr, São Paulo, vol 69, n 3, 2011.

NEVES, E.L.A. *Investigação clínica, neurofisiológica e genética de doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 de herança dominante.* Tese de doutorado. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 79p, 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, vol 26, pg 120-127, 2007.

NICHOLSON, G.; MYERS, S. *Intermediate forms of Charcot-Marie-Tooth neuropathy: a review.* Neuromolecular Med., vol 8, n1-2, pg 123-30, 2006.

ÓDENA, M.P.; MARIMBALDO, I.P.; OFERIL, J.C.; MATUTE, S.S.; RICO, P.A. *Enfermedad respiratoria y parálisis diafragmática en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.* An Pediatr Barc., vol 72, n 4, pg 267-271, 2010.

PADUA, L. et al. *Natural history of CMT1A including QoL: A 2-year prospective study.* Neuromuscular Disorders; v.18, p.199–203, 2008.

PASCHOAL, I.A.; VILLALBA, W. O.; PEREIRA, M. C. *Chronic respiratory failure in patients with neuromuscular diseases: diagnosis and treatment*. J Bras Pneumol; 33(1):81-92, 2007

PEREIRA, C.A.C. *I Consenso Brasileiro sobre Espirometria*. J Pneumologia; 22: 105-64, 1996.

PEREIRA, C.A.C. *Bases e aplicações clínicas dos testes de função pulmonar* Rev. Bras. Med. Trab., Belo Horizonte; Vol. 2, No 4, p. 317-330, out-dez 2004

PERRIN, C.; UNTERBORN, J.N.; AMBROSIO, C.; HILL, N.S. *Pulmonary Complications of chronic neuromuscular disease and their management*. Muscle Nerve; 29: 5-24, 2004.

POLKEY, M. I., GREEN, M., MOXHAM, J. *Measurement of respiratory muscle strength*. Thorax; 50: 1131-1135, 1995.

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; v.18, p. 619–625, 2008.

RUSSO, M.; LAURA, M.; POLKE, J. M., et al. *Variable phenotypes are associated with PMP22 missense mutations*. Neuromuscular Disorders; 21(2):106-14, 2011.

SAGLIOCCO, L.; ORLANDI, G.; CALABRESE, R. et al. *Electro- diagnostic evidence of phrenic nerve demyelination in Charcot-Marie-Tooth disease 1A*. Am J Phys Med Rehabil; 82:754–75. 2003

SANTA MARIA, N. N.; ZANELLI, E.M.; SILVA, M.B.; ASA, S.K.P.; FÁVERO, F.M.; FUKUJIMA, M.M.; OLIVEIRA, A.S.B.O.; FONTES, S.V. *Testes utilizados para avaliação respiratória nas doenças neuromusculares*. Rev. Neurociências, v.15.n1. 2007

SAPORTA, M. A.; SHY, M.E. *Inherited Peripheral Neuropathies*. Neurol Clin 31 597–619 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2013.01.009> 2013.

SANTOS, LIDIANE CARINE LIMA. *Qualidade de vida e avaliação podiátrica de pacientes com a Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo2*. Dissertação(Mestrado em Ciências da Saúde)- Núcleo de Pós Graduação em Medicina, Pró-Reitoria de Pós Graduação e Pesquisa, Universidade Federal de Sergipe, 2012.

SEVILLA, T.; JAIJO, T.; NAUFFAL, D.; COLLADO, D.; CHUMILLAS, M.J.; VILCHEZ, J.J.; MUELAS,N.; BATALLER, T.; DOMENECH, R.;ESPINÓS, C.; PALAU, F. *Vocal Cord paresis and diaphragmatic dysfunction are severe and frequent symptoms of GDAP1- associated neuropathy*. Brain 131(Pt 11) pags 3051-61, 2008.

SILVA, D.L.; NETO, F.X.P.; NUNES, C.T.A; MATOS, B.M.T.A.B.; PACHECO,A. *Aspectos clínicos otorrinolaringológicos da Doença de Charcot-Marie-Tooth*. Arq.Int.Otorrinolaringo São Paulo, v.11, n.4, p.472-476, 2007.

SHY, M.E. *Charcot-Marie-Tooth disease: an update*. Curr Opin Neurol, v.17, p. 579-85, 2004.

SOUZA, L.B. *Fisioterapia Intensiva*.São Paulo, 2009.

STOJKOVIC, T.; LATOURB, G.; VIET, G.; SEZE, G.; HURTEVENTD, J.F.; VANDENBERGHE, A.; VERMERSH, P. *Vocal cord and diaphragm paralysis, as clinical features of a French family with autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease, associated with a new mutation in the GDAP1 gene*. Neuromuscular Disorders 14, 261–264. doi:10.1016/j.nmd.2004.01.003, 2004.

TAKAKURA, Y.; FURUYA, H.; YAMASHITA, K.; MURAI, H.; ARAKI, T.; KIKUCHI, H.; OHYAGI, Y.; YAMADA, T.; KIRA, J. *A case of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) type 1 complicated by diabetes mellitus (DM) showing bilateral phrenic nerve palsy*. Rinsho Shinkeigaku. Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University.42(4):320-2. Apr. 2002.

WARE, J.E; SHERBOURNE, C.D. *The MOS 36-item short-form health survey*. Med Care,v.30. n.6 p. 473-83,1992.

ZUCHNER, S.; Vance J. M. *Molecular genetics of autosomal- dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease*. Neuromolecular Med. 8(1-2) pags. 63-74, 2006.

ANEXOS

ANEXO A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, abaixo-assinado, autorizo o prof. Dr. Adriano Antunes de Souza Araújo, e sua orientanda Catarina Andrade Garcez a desenvolver a pesquisa abaixo descrita:

1 – Título do Experimento: “Avaliação da função pulmonar em indivíduos com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2”.

2 – Objetivo: Avaliar possíveis alterações respiratórias em indivíduos de uma família multigeracional com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 utilizando os parâmetros referentes à espirometria e a força dos músculos respiratórios.

3 – Descrição dos procedimentos. Os indivíduos serão recrutados na sede da Associação dos portadores de doença de Charcot-Marie-Tooth, localizada na cidade de Tobias Barreto. Posteriormente, serão encaminhados para a Pulmão e Coração Clínica Especializada Ltda, localizada na Rua Moacir Rabelo Leite, 84, Bairro São José no município de Aracaju-Se, onde serão realizadas as entrevistas e os exames espirométricos e de manovacuometria. A espirometria será realizada sempre por um mesmo avaliador. O espirômetro será acoplado na boca do paciente por um bucal. O exame será repetido no mínimo por três vezes seguidas. Posteriormente, será administrado o broncodilatador **Aerolin® Spray Sulfato de salbutamol, 100 mcg e o exame será repetido**. Todas as medidas serão realizadas com o paciente sentado, lombar apoiada, cadeia cinética fechada, joelhos e quadris a 90° e coluna ereta.

4 – Desconfortos e riscos esperados: falta de ar, não adaptação do paciente ao exame, aumento do trabalho respiratório, pode ocorrer cansaço. 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: a avaliação do grau de força muscular respiratória e as alterações na mecânica respiratória nos indivíduos com esta forma de CMT tipo 2 será importante para eleger as melhores opções terapêuticas, podendo evitar a falência respiratória precoce e maximizar a sobrevida destes indivíduos.

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) 99794887, a qualquer momento.

Aracaju, ____ de ____ de 20____.

ASSINATURA DO VOLUNTÁRIO

ASSINATURA DO PESQUISADOR

Pesquisadores:

Prof. Dr. Adriano Antunes de Souza Araújo

Contato: (79) 9192-4545 / adrianoasa7@hotmail.com

Dr. Eduardo Luis de Aquino Neves

Contato: (79) 9982-1466 / eduardoaquinoneves@hotmail.com

Catarina Andrade Garcez

Contato: (79) 9979-4887 / andradecata@hotmail.com

ANEXO B

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
PARA MENORES DE 18 ANOS**

Eu, _____, abaixo-assinado, autorizo o prof. Dr. Adriano Antunes de Souza Araújo, e sua orientanda Catarina Andrade Garcez a desenvolver a pesquisa abaixo descrita com o meu filho, _____.

1 – Título do Experimento: “Avaliação da função pulmonar em indivíduos com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2”

2 – Objetivo: Avaliar possíveis alterações respiratórias em indivíduos de uma família multigeracional com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 utilizando os parâmetros referentes à espirometria e a força dos músculos respiratórios.

3 – Descrição dos procedimentos. Os indivíduos serão recrutados na sede da Associação dos portadores de doença de Charcot-Marie-Tooth, localizada na cidade de Tobias Barreto. Posteriormente, serão encaminhados para a Pulmão e Coração Clínica Especializada Ltda, localizada na Rua Moacir Rabelo Leite, 84, Bairro São José no município de Aracaju-Se, onde serão realizadas as entrevistas e os exames espirométricos e de manovacuometria. A espirometria será realizada sempre por um mesmo avaliador. O espirômetro será acoplado na boca do paciente por um bucal. O exame será repetido no mínimo por três vezes seguidas. Posteriormente, será administrado o broncodilatador **Aerolin® Spray Sulfato de salbutamol, 100 mcg e o exame será repetido**. Todas as medidas serão realizadas com o paciente sentado, lombar apoiada, cadeia cinética fechada, joelhos e quadris a 90° e coluna ereta.

4 – Desconfortos e riscos esperados: falta de ar, não adaptação do paciente ao exame, aumento do trabalho respiratório, pode ocorrer cansaço. Foi 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: a avaliação do grau de força muscular respiratória e as alterações na mecânica respiratória nos indivíduos com esta forma de CMT tipo 2 será importante para eleger as melhores opções terapêuticas, podendo evitar a falência respiratória precoce e maximizar a sobrevida destes indivíduos.

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) 99794887, a qualquer momento.

Aracaju, ____ de ____ de 20____.

ASSINATURA DO RESPONSÁVEL

ASSINATURA DO PESQUISADOR

Pesquisadores:

Prof. Dr. Adriano Antunes de Souza Araújo

Contato: (79) 9192-4545 / adrianoasa7@hotmail.com

Dr. Eduardo Luis de Aquino Neves

Contato: (79) 9982-1466 / eduardoaquinoneves@hotmail.com

Catarina Andrade Garcez

Contato: (79) 9979-4887 / andradecata@hotmail.com

ANEXO C

Ficha de documentação dos resultados

1. Identificação

Nome:

Data de Nascimento:

Idade:

Profissão:

Endereço :

Tel :

Sexo: (0) Masculino (1) Feminino

Raça : (0) Branco (1) Não Branco

Escolaridade: (0) Analfabeto (1) Fundamental (2) Médio (3) Superior

2. Avaliação Clínica

Co-morbidades associadas: Não (0) Sim (1) Qual?

Medicações em uso: Não (0) Sim (1) Qual?

Dispnéia: Não (0) Sim (1) Como?

Tosse: Não (0) Sim (1) Há quanto tempo?

Catarro: Não (0) Sim (1)

Dor torácica: Não (0) Sim (1)

Patologia Pulmonar Prévia: Não (0) Sim (1) Qual ?

Prática Atividade Física: Não (0) Sim (1) Qual ?

Tabagismo: Nunca Fumei (0) Fumante Passivo (1) Residência ? Trabalho ?

Ausculata Pulmonar:

Pressão Arterial : mmHg

Frequência Cardíaca : bpm

Frequência Respiratória : ipm

SpO2: %

Peso: Kg

Altura: cm

IMC: Kg/m²

Pressão Muscular Respiratória P_{emáx}: cmH₂O

P_{imáx}: cmH₂O

3. Questionário de Avaliação de Dispnéia (MRC)

() 1 – Dispnéia a exercícios intensos.

() 2 – Dispnéia andando rápido no plano ou subindo aclives leves.

() 3 – Anda mais lentamente que pessoas da mesma idade devido a dispnéia ou para pra respirar andando normalmente no plano.

() 4 – Para para respirar após caminhar 100 metros ou alguns minutos no plano.

() 5 – Não sai de casa devido a dispnéia.

ANEXO D

TABELA DO ESCORE CMTNS QUE AVALIA O GRAU DE SEVERIDADE DA PROGRESSÃO DA DOENÇA

PACIENTE ID	IDADE	ESCORE	TEMPO DE INÍCIO CMT
II - 14	75	18	35 anos
III - 10	48	26	36 anos
III - 14	36	22	22 anos
III - 25	47	16	17 anos
III - 35	41	12	11 anos
III - 41	45	21	37 anos
III - 49	43	6	6 anos
IV - 5	18	13	5 anos
IV - 8	28	16	19 anos
IV - 13	13	25	8 anos
IV - 14	12	23	5 anos
IV - 18	19	11	Nega sintomas
IV - 20	13	12	
IV - 32	16	9	6 anos
IV - 39	7	6	1 ano
IV - 44	11	17	5 anos
IV - 50	13	11	7 anos
IV - 52	11	14	3 anos
IV - 54	20	10	13 anos
IV - 57	14	14	2 anos
IV - 59	10	9	5 anos

Fonte: NEVES (2011)

ANEXO E
Comitê

Saúde
Ministério da Saúde

Plataforma
Brasil

Público
Pesquisador
Alterar Meus Dados

Cadastros

Você está em: Pesquisador > Gerir Pesquisa

GERIR PESQUISA

Para cadastrar um novo projeto, clique aqui: [Nova Submissão](#)
Para cadastrar projetos aprovados anteriores à Plataforma Brasil, clique aqui: [Projeto anterior](#)

Projetos de Pesquisa:

Título da Pesquisa:
Número CAAE:

Pesquisador Responsável:
Última Modificação:
Tipo de Submissão:

Palavra-chave:

Situação da Pesquisa

☒ Marcar Todas
☒ Aprovado
☒ Em Apreciação Ética
☒ Em Edição
☒ Em Recepção e Validação Documental

☒ Não Aprovado
☒ Pendente
☒ Recurso Não Aprovado na CONEP
☒ Recurso Não Aprovado no CEP

☒ Recurso Submetido ao CEP
☒ Recurso Submetido à CONEP
☒ Retirado

Buscar Projeto de Pesquisa
Limpar

Projeto de Pesquisa:

Tipo	Número CAAE	Título da Pesquisa	Pesquisador Responsável	Versão	Última Modificação	Situação	Gestão da Pesquisa
P	02259012.8.0000.0058	ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES ESPIROMÉTRICAS E DA FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA EM INDIVÍDUOS COM A(...)	Catarina Andrade Garcez	3	29/11/2012	Aprovado	
E	02259012.8.0000.0058	ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES ESPIROMÉTRICAS E DA FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA EM INDIVÍDUOS COM A(...)	Catarina Andrade Garcez	4		Em Edição	

ANEXO F

QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SHORT FORM-36 (SF-36)

1 - Em geral você diria que sua saúde é:

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

2 - Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8 - Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

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

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

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6

e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

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

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

11 - O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes	Definitivamente falso
--	----------------------------	--------------------------------	---------	---------------------	-----------------------

				falso	
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

RUPO (CHARCOT-MARIE)

Tabela 1. Caracterização social da amostra de pacientes portadores de CMT-2

Paciente	I.Hered.	Escolaridade	Profissão	Co-Morbidade	Medicações em uso	Dispneia aos esforços	Tosse	Dor Toracica	Patologia Pulmonar Previa	Tabagismo	Pratica Atividade Física
1	III-25	Analfabeto	Caçador	Não	Analgésico	Não	Não	Não	Não	Ex fumante >37 anos	Sim
2	IV-39	Fundamental	Estudante	Não	Nenhuma	Sim	Não	Não	Não	Nunca	Sim (na escola)
3	IV-59	Médio	Estudante	Não	Nenhuma	Não	Não	Não	Não	Nunca	Sim (na escola)
4	III-53	Fundamental	Do Lar	Não	Nenhuma	Não	Não	Não	Não	Nunca	Sim
5	IV-52	Médio	Estudante	Ronco	Nenhuma	Não	Sim	Não	Não	Nunca	Sim
6	III-39	Médio	Lavrador	Não	Nenhuma	Não	Não	Não	Não	Ex fumante >22 anos	Não
7	IV-50	Médio	T.Enfermagem	Renite Alérgic	Nenhuma	Não	Não	Não	Renite	Nunca	Não
8	IV-57	Médio	Estudante	Depressão	Nenhuma	Sim	Não	Não	Renite	Nunca	Não
9	III-49	Analfabeto	Do Lar	Não	AINH	Sim	Não	Não	Não	Nunca	Não
10	IV-8	Fundamental	Cabeleleiro	Alergia	Nenhuma	Sim	Sim	Não	Alergia	Nunca	Não
11		Fundamental	Estudante	Não	Nenhuma	Não	Não	Não	Não	Nunca	Sim
12	II-14	Analfabeto	Aposentado	Depressão	Ansiolítico	Não	Não	Não	Não	Nunca	Não
13	IV-18	Fundamental	Vendedor	Não	Nenhuma	Não	Não	Não	Não	Nunca	Sim
14	III-10	Analfabeto	Do Lar	Não	Nenhuma	Sim	Não	Sim	Não	Nunca	Não
15	IV-32	Médio	Estudante	Não	Nenhuma	Sim	Não	Não	Não	Nunca	Não
16	IV-13	Médio	Estudante	Não	Nenhuma	Sim	Não	Não	Não	Nunca	Não
17	IV-14	Médio	Estudante	Não	Nenhuma	Sim	Não	Não	Não	Nunca	Não
18	III-41	Médio	Comerciante	Não	Nenhuma	Não	Não	Não	Não	Nunca	Não

Tabela 2. Caracterização da Amostra e Escore do grupo CMT-2.

Paciente	I.Hered.	Score	Idade	Sexo	Peso (kg)	Altura (m)	IMC
1	III 25	16	52	M	66.0	1.56	27.1
2	IV 39	6	14	F	38.0	1.46	17.8
3	IV 59	9	15	M	59.0	1.70	20.4
4	III 53	-	36	F	55.0	1.51	24.1
5	IV 52	14	16	M	49.0	1.68	17.3
6	III 39	10	47	M	65.0	1.60	25.3
7	IV 50	11	18	F	55.0	1.59	21.8
8	IV 57	14	19	F	49.0	1.54	20.6
9	III 49	6	49	F	52.0	1.41	26.1
10	IV 8	16	33	M	52.0	1.71	17.7
11	-	-	11	M	34.0	1.51	14.9
12	II 14	18	79	M	52.0	1.56	21.3
13	IV 18	11	23	M	58.0	1.58	23.2
14	III 10	26	55	F	45.0	1.58	18.0
15	IV 32	9	21	F	42.0	1.55	17.4
16	IV 13	25	18	M	48.0	1.64	17.8
17	IV 14	23	17	M	46.0	1.65	16.8
18	III 41	21	50	F	64.0	1.60	25.0
Média	-	14.6	31.8	-	51.6	1.57	20.7
d.p.	-	6.44	19.2	-	8.90	0.07	3.70

Tabela 3. Sinais Vitais dos pacientes portadores de CMT-2.

Paciente	I.Hered.	Ausculata P.	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (bpm)	FR (ipm)	SpO2 (%)
1	III 25	Normal	140	100	99	16	95
2	IV 39	Normal	90	60	76	24	98
3	IV 59	Normal	111	70	66	21	99
4	III 53	Normal	100	60	60	19	99
5	IV 52	Normal	111	70	67	18	97
6	III 39	Normal	130	90	99	10	97
7	IV 50	Normal	120	70	99	10	99
8	IV 57	Normal	111	60	90	14	98
9	III 49	Normal	120	80	78	18	99
10	IV 8	Normal	100	60	70	20	98
11		Normal	90	50	78	19	97
12	II 14	Normal	120	80	55	20	95
13	IV 18	Normal	120	80	78	16	98
14	III 10	Normal	100	70	85	18	95
15	IV 32	Normal	100	60	72	12	98
16	IV 13	Normal	110	80	104	20	97
17	IV 14	Normal	120	70	84	16	98
18	III 41	Normal	110	90	86	14	97
Média	-	-	111.27	72.22	80.33	16.94	97.44
d.p.	-	-	13.22	13.08	14.17	3.81	1.33

Tabela 4. Força muscular do Grupo CMT-2

Paciente	Pimáx (cmH ₂ O)	Pemáx (cmH ₂ O)	Score
1 - III-25	75	132	16
2 - IV-39	67	78	6
3 - IV-59	74	101	9
4 - III-53	83	80	-
5- IV-52	72	83	14
6- III-39	118	136	10
7- IV-50	72	71	11
8- IV-57	40	63	14
9- III-49	61	100	6
10- IV-8	48	108	16
11- V-3	69	86	-
12- II-14	44	53	18
13- IV-18	57	144	11
14- III-10	19	33	26
15- IV-32	45	72	9
16- IV-13	38	47	25
17- IV-14	45	72	23
18- III-41	55	84	21
Média	60.1	85.7	14.6
D.p.	21.9	30.2	6.4

Tabela 5. Resultados da espirometria (Pré-Broncodilatador) grupo CMT-2

N	VEF1 (Litro)	Teórico	CVF (Litro)	Teórico	VEF6	PFE	VEF1/CV F (%)	VEF1/VEF 6	FEF25-75 (%)	FEF25- 75/CVF	VVM
1	2.90	3.18	3.71	3.82	3.66	4.27	78	79	2.71	73	109
2	1.66	2.30	2.04	2.45	2.04	2.37	81	81	1.55	76	62
3	3.83	3.79	4.34	3.94	4.34	4.91	88	88	4.09	94	144
4	1.98	2.64	2.42	3.14	2.40	3.06	82	83	2.23	92	74
5	2.67	3.56	3.33	3.74	3.33	3.77	80	-	2.47	74	100
6	3.25	3.42	3.97	4.13	3.93	9.02	82	83	3.27	82	122
7	2.12	2.90	2.77	3.18	2.73	2.54	77	78	2.00	72	80
8	2.29	2.72	2.89	3.01	2.83	3.85	79	81	2.27	79	86
9	1.63	2.08	2.33	2.45	2.26	2.98	70	72	1.08	46	61
10	3.64	4.13	3.84	4.98	3.77	7.95	95	97	6.09	159	137
11	2.38	2.40	2.71	2.65	2.71	3.78	88	88	2.44	90	89
12	2.22	2.49	2.87	3.26	2.81	4.21	77	79	1.96	68	83
13	3.32	3.73	3.68	4.08	3.68	6.49	90	90	3.93	107	125
14	1.02	2.48	1.09	3.11	1.09	1.93	94	94	1.17	107	38
15	2.04	3.09	2.47	3.57	2.45	3.44	83	83	2.02	82	77
16	1.61	3.5	2.31	3.72	2.31	2.13	70	70	1.44	62	60
17	2.16	3.48	3.50	3.64	3.50	2.64	62	62	1.61	46	81
18	2.46	2.67	2.92	3.24	2.89	5.4	84	85	2.83	97	92
Média	2.39	3.03	2.95	3.00	2.94	4.15	81.17	81.94	2.50	83.66	90.00
d.p.	0.75	0.59	0.80	0.59	0.80	1.97	8.68	8.64	1.22	25.59	28.42

Tabela 6. Resultados da espirometria (Pós-Broncodilatador) grupo CMT-2

N	VEF1	Teórico	CVF	Teórico	VEF6	PFE	VEF1/CVF	VEF1/VEF6	FEF25-75	FEF25-75/CVF	VVM
1	2.84	3.15	3.53	3.79	3.53	3.84	80	80	2.89	82	107
2	1.90	2.28	2.33	2.47	2.33	2.04	82	82	1.89	81	71
3	3.32	3.77	3.65	4.28	3.65	3.93	88	88	4.09	94	144
4	2.07	2.65	2.56	3.12	2.49	4.41	81	83	1.99	78	78
5	2.67	3.56	3.60	3.71	3.60	3.72	74	74	2.32	64	100
6	3.30	3.43	3.93	4.13	3.86	9.12	84	85	3.57	91	124
7	2.63	2.89	2.74	3.18	2.74	4.18	96	96	3.61	132	99
8	2.24	2.73	2.45	3.02	2.45	2.97	79	81	3.61	132	99
9	1.73	2.08	2.07	2.43	2.04	4.66	84	85	1.84	89	65
10	3.73	4.14	3.92	4.96	3.89	8.10	95	96	6.01	153	140
11	2.18	2.39	2.63	2.65	2.63	2.99	83	83	2.14	81	82
12	2.23	2.47	2.57	3.25	2.57	4.68	87	87	2.68	104	84
13	3.18	3.74	3.60	4.09	3.60	5.10	88	88	3.57	99	119
14	0.90	2.50	1.33	3.09	1.20	1.15	68	75	0.65	49	34
16	1.20	3.52	1.75	3.72	1.75	1.50	69	69	1.01	58	45
17	1.95	3.48	3.34	3.63	3.34	2.94	58	58	1.34	40	73
18	2.45	2.66	3.01	3.27	2.92	5.06	81	84	2.59	86	92
Média	2.38	3.02	2.88	3.45	2.85	4.14	81.00	82.00	2.69	89.00	91.52
d.p.	0.75	0.61	0.77	0.67	0.78	2.05	9.59	9.27	1.30	29.62	30.21

Obs: A paciente 15 não executou o exame.

Tabela 7 Questionário MRC - Grupo CMT

Paciente Índice MRC	Não sai de casa devido a dispnéia (5)	Parar pra respirar após caminhar 100 metros ou alguns min no plano (4)	Anda mais lentamente que pessoas da mesma idade devido a dispnéia ou para pra respirar andando normalmente no plano (3)	Dispnéia andando rápido no plano ou subindo aclives leves (2)	Dispnéia a exercícios intensos (1)
1					X
2				X	X
3					X
4					X
5					X
6					X
7					X
8		X	X	X	X
9		X	X	X	X
10				X	X
11					X
12					X
13					X
14		X	X	X	X
15					X
16					X
17					X
18					X

Tabela 8. Avaliação da qualidade de vida dos pacientes com a doença de Charcot-Marie –Tooth tipo 2 do Município de Tobias Barreto utilizando questionário *Short-form 36* (SF-36).

Paciente	CF	LF	Dor	EGS	V	AS	LE	SM	Pimáx (cmH20)	Pemáx (cmH20)	Score
IV-50	90	100	100	67	50	100	66.6	40	72	71	11

IV-39	40	25	51	22	35	62.5	33.3	64	67	78	6
IV-32	35	25	20	42	60	62.5	33.3	36	45	72	9
IV-13	55	25	84	70	55	62.5	100	88	38	47	25
IV-52	75	100	100	62.5	65	100	66.6	80	72	83	14
III-25	50	00	41	62	60	62.5	00	12	75	132	16
IV-14	65	75	72	72.5	60	100	33.3	12	45	72	23
IV-57	30	00	00	15	35	12.5	08	36	40	63	14
III-49	65	00	30	12	15	37.5	00	20	61	100	6
III-10	45	00	84	72	55	100	66.66	60	19	33	26
IV-8	50	25	51	32	45	87.5	100	96	48	108	16
V-3	95	100	100	67	95	100	100	92	69	86	-
II-14	15	00	100	77	75	75	00	96	44	53	18
IV-59	35	25	100	67.5	80	100	66.66	92	74	101	9
III-53	35	50	100	37	15	100	00	76	83	80	-

Tabela 9. Força muscular do Grupo CMT-2 sem sinais piramidais

Paciente	Pimáx (cmH ₂ O)	Pemáx (cmH ₂ O)	Score
----------	-------------------------------	-------------------------------	-------

1 - III-25	75	132	16
4 - III-53	83	80	-
6- III-39	118	136	10
9- III-49	61	100	6
10- IV-8	48	108	16
11- V-3	69	86	-
12- II-14	44	53	18
18- III-41	55	84	21
Média	69.12	97.37	14.50
D.p.	23.78	27.74	5.50

Tabela 10. Força muscular do Grupo CMT-2 com sinais piramidais

Paciente	Pímáx (cmH₂O)	Pemáx (cmH₂O)	Score
2 - IV-39	67	78	6
3 - IV-59	74	101	9
5- IV-52	72	83	14

7- IV-50	72	71	11
8- IV-57	40	63	14
13- IV-18	57	144	11
14- III-10	19	33	26
15- IV-32	45	72	9
16- IV-13	38	47	25
17- IV-14	45	72	23
Média	60.11	85.72	14.68
D.p.	21.93	30.25	6.44

GRUPO (Controle)

Tabela 1. Caracterização social da amostra de indivíduos sem a doença de CMT

Paciente	Escolaridade	Profissão	Co-Morbidade	Uso Medicamento	Dispnea ao esforço	Tosse	Dor Toracica	Patologia Pulmonar Previa	Tabagismo	Pratica Atividade Física
1	Superior Incompleto	Estudante	Ronco	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim

2	Superior Incompleto	Estudante	Renite	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
3	Superior Completo	F. Público	HAS,DM,DISL	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
4	Superior Completo	Advogada	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
5	Superior Est.	Estudante	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
6	Superior Estudante	Estudante	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
7	Superior Estudante	Estudante	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
8	Superior Completo	Aposentada	Ansiedade, ronco	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
9	Superior Estudante	Estudante	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
10	Superior Estudante	Estudante	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
11	Superior incompleto	Estudante	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim
12	Superior incompleto	Estudante	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
13	Superior incompleto	Estudante	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
14	Analfabeto	Do lar	Osteoporose	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
15	Superior Completo	Estudante	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
16	Superior Estudante	Estudante	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
17	Superior	Agropec.	Ronco	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
18	Estudante Superior	Estudante	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
19	Estudante	Estudante	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
20	Médio	TecEnfe.	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim

Tabela 2. Caracterização da Amostra e Score do grupo controle.

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Peso (Kg)	Altura (m)	IMC Kg/m2
01	24	M	91.0	1.79	24.43
02	23	F	57.0	1.65	20.95
03	48	F	96.0	1.68	34.04
04	26	F	81.0	1.71	27.70
05	23	F	50.0	1.57	20.32
06	22	M	86.0	1.80	26.59
07	25	F	56.0	1.52	24.04
08	53	F	65.0	1.60	24.34
09	19	M	87.0	1.75	28.43
10	25	M	75.0	1.65	27.57
11	23	F	57.0	1.65	20.95
12	23	F	72.0	1.72	24.40
13	27	F	48.0	1.59	19.24
14	55	F	69.0	1.57	28.04
15	29	F	74.0	1.67	26.61
16	25	M	76.0	1.72	25.76
17	47	M	91.0	1.63	34.33
18	25	M	71.0	1.73	23.72
19	22	M	63.0	1.66	22.86
20	48	M	79.0	1.67	28.32
Média	30.6	-	72.2	1.66	25.63
d.p.	11.9	-	14.1	0.07	4.02

Tabela 3. Sinais vitais do grupo controle.

Paciente	Ausculta P.	PA (mmHg)	PA	FC	FR (ipm)	SpO2 (%)
----------	-------------	-----------	----	----	----------	----------

			(mmHg)	(bpm)		
1	Normal	130	80	60	16	97
2	Normal	110	80	65	16	99
3	Normal	130	80	82	24	97
4	Normal	120	80	80	18	99
5	Normal	110	60	80	17	98
6	Normal	110	75	64	15	98
7	Normal	90	60	84	12	98
8	Normal	140	80	78	16	99
9	Normal	120	60	67	17	99
10	Normal	120	80	84	14	98
11	Normal	100	70	76	12	98
12	Normal	105	75	78	17	99
13	Normal	110	70	64	12	99
14	Normal	130	80	73	14	96
15	Normal	95	60	80	16	99
16	Normal	100	60	62	16	98
17	Normal	130	85	78	14	97
18	Normal	120	80	76	12	98
19	Normal	120	80	78	16	98
20	Normal	120	90	92	16	98
Média	-	115.5	74.2	75.0	15.5	98.1
d.p.	-	13.2	9.4	8.6	2.7	0.82

Tabela 4. Força muscular do Grupo controle.

Paciente	Pímáx	Pemáx
	(cmH20)	(cmH20)

1	190	178
2	80	64
3	82	113
4	133	104
5	73	86
6	120	188
7	132	101
8	54	88
9	119	134
10	88	116
11	67	103
12	70	106
13	40	94
14	82	70
15	87	118
16	138	126
17	167	144
18	132	174
19	138	151
20	150	116
Média	107.10	118.70
d.p.	40.17	34.27

Tabela 5. Resultados da espirometria (Pré-Broncodilatador) grupo controle

N	VEF1	CVF	VEF6	PFE	VEF1/ CVF	VEF1/V EF6	FEF25- 75	FEF25- 75/CVF	VVM
1	4.21	5.68	5.58	9.93	74	75	3.19	56	158
2	3.06	3.22	3.22	7.00	95	95	4.77	148	115
3	2.19	2.65	2.53	5.10	83	87	2.64	100	82
4	4.14	4.64	4.57	7.55	89	91	5.16	111	155
5	3.05	3.32	3.32	7.04	92	92	4.27	129	114
6	4.29	5.02	4.89	10.01	85	88	5.76	115	161
7	3.12	3.80	3.71	7.43	82	84	3.63	96	117
8	2.40	3.16	3.01	4.24	76	80	2.16	68	90
9	4.58	5.12	5.12	9.32	89	89	5.61	110	172
10	3.57	4.43	4.43	7.05	81	81	3.66	83	134
11	2.84	3.59	3.59	4.44	79	79	2.58	72	107
12	3.55	3.90	3.87	7.74	91	92	4.41	113	133
13	2.92	3.12	3.12	5.41	94	94	3.61	116	110
14	2.75	3.83	3.69	5.94	72	76	1.96	51	103
15	2.88	3.70	3.65	5.38	78	79	2.58	70	108
16	3.59	4.50	4.50	8.64	80	80	3.40	76	135
17	3.02	3.70	3.61	8.49	82	84	4.15	112	113
18	3.69	4.87	-	9.47	76	-	3.15	65	138
19	3.95	4.47	-	8.10	88	-	4.93	110	148
20	3.18	3.98	-	8.46	80	-	3.15	79	119
Média	3.34	4.03	3.90	7.33	82.68	85.05	3.73	94.00	125.6
d.p.	0.64	0.78	0.82	1.78	6.36	6.44	1.11	26.28	24.37

Tabela 6. Resultados da espirometria (Pós-Broncodilatador) grupo controle.

N	VEF1	CVF	VEF6	PFE	VEF1/CV F	VEF1/VE F6	FEF25- 75	FEF25- 75/CVF	VVM
1	4.44	5.56	5.53	9.38	80	80	4.01	72	167
2	3.16	3.26	3.26	7.27	97	97	4.04	124	119
3	2.18	2.81	2.67	4.83	78	82	2.67	95	82
4	4.25	4.57	4.46	7.70	93	95	5.92	130	159
5	2.94	3.26	3.19	7.08	90	92	4.39	135	110
6	4.25	4.93	4.80	10.87	86	89	5.34	108	159
7	3.22	3.76	3.66	7.37	86	88	4.06	108	121
8	2.42	3.22	3.05	5.19	75	79	2.17	67	91
9	4.72	5.14	5.14	9.68	92	92	6.15	120	177
10	3.57	4.45	4.44	7.18	80	80	3.51	79	134
11	2.92	3.63	3.63	4.64	80	80	2.76	76	110
12	3.66	3.94	3.94	7.57	93	93	4.50	114	137
13	3.03	3.21	3.21	5.30	94	94	4.16	130	114
14	2.71	3.86	3.65	6.24	70	74	1.96	51	102
15	2.92	3.87	3.77	6.77	75	77	2.41	62	110
16	3.71	4.39	4.39	8.66	85	85	4.11	94	139
17	2.94	3.49	3.40	8.37	84	86	3.50	100	110
18	4.08	4.89	9.66	-	83	-	3.81	78	153
19	3.91	4.53	8.80	-	86	-	4.65	103	147
20	3.30	3.98	9.88	-	83	-	3.72	93	124
Média	3.41	4.03	4.72	7.30	84.50	86.05	3.89	96.95	128.25
d.p.	0.69	0.74	2.16	1.75	7.192	7.06	1.13	24.57	26.02

