

Diretrizes para abordagem diagnóstica das neuropatias em serviço de referência em doenças neuromusculares

Guidelines for the diagnosis of neuropathies in a Reference Center for Neuromuscular diseases

Evandro Penteado Villar Félix¹, Acary de Souza Bulle Oliveira²

RESUMO

As neuropatias, frequentemente, desafiam os neurologistas devido aos variados diagnósticos etiológicos. Na maioria dos casos exigem dispendiosos recursos financeiros e de tempo aplicados ao diagnóstico, bem como na escolha de uma abordagem terapêutica eficaz, podendo ocasionar grandes prejuízos à qualidade de vida dos pacientes. Neste artigo, fornecemos uma visão da abordagem diagnóstica aplicada no Setor de Investigação e Tratamento de Doenças Neuromusculares da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), com o intuito de direcionarmos o raciocínio clínico, com base nos aspectos clínicos e anatômicos individuais de cada paciente.

Unitermos. Polineuropatias, Diagnóstico Diferencial, Etiologia, Neurofisiologia.

Citação. Félix EPV, Oliveira ASB. Diretrizes para abordagem diagnóstica das neuropatias em serviço de referência em doenças neuromusculares.

ABSTRACT

The neuropathies, frequently, are a challenge to the neurologists due to various etiological diagnosis. In most cases it demands expensive resources and time applied to the diagnosis, as well as in the choice of an effective therapy, with consequent damage to the quality of life of the patients. In this article, we provide an overview of the diagnostic approach applied in the Division of Investigation and Treatment of Neuromuscular Disease of the Federal University of São Paulo (UNIFESP), with intention to direct the clinical reasoning, based on anatomical and clinical aspects of individual patients.

Keywords. Polineuropathies, Differential Diagnosis, Etiology, Neurophysiology.

Citation. Félix EPV, Oliveira ASB. Guidelines for the diagnosis of neuropathies in a Reference Center for Neuromuscular diseases.

Trabalho realizado no Setor de Investigação e Tratamento de Doenças Neuromusculares da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo-SP, Brasil.

1. Neurologista. Médico do Setor de Investigação e Tratamento de Doenças Neuromusculares da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo-SP, Brasil.
2. Neurologista, Doutor, Professor Afiliado da Disciplina de Neurologia do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia e Chefe do Setor de Investigação e Tratamento de Doenças Neuromusculares da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo-SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Dr. Evandro PV Felix
R Jaci, 54/63/bloco A
Tel: (11) 5575-9950.
CEP 04140-080, São Paulo-SP, Brasil.
E-mail: epvfelix@yahoo.com.br.

Artigo de Revisão
Recebido em: 03/03/2008
Revisado em: 04/03/2008 a 02/10/2008
Aceito em: 03/10/2008
Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

As neuropatias são desordens comuns relacionadas a muitas enfermidades sistêmicas ou próprias do Sistema Nervoso Periférico (SNP), que podem associar-se a disfunções do Sistema Nervoso Central (SNC). Do ponto de vista anatômico, o SNP pode ser envolvido em qualquer uma das partes que o compõe, desde a raiz nervosa até as porções mais distais dos ramos terminais dos axônios. Seu acometimento pode estar presente em todas as faixas etárias, sendo maior nas idades mais avançadas, com uma prevalência de 2,4% até 8% ou 10% na população geral^{1,2}.

Podem manifestar-se sem grandes comprometimentos das atividades de vida diária dos indivíduos, mas, muitas vezes, são extremamente debilitantes, não apenas pelos déficits motores, mas, também, pelas alterações sensitivas e autonômicas.

O diagnóstico síndrome na maioria das vezes, não traz grande dificuldade para o neurologista minimamente familiarizado com as neuropatias. Já o diagnóstico etiológico assume um desafio em cerca de 20% a 30% dos casos, mesmo aos mais experientes especialistas, em centros especializados, onde a realização de exames morfológicos é feita com as técnicas mais apuradas³.

Não existe uma rotina específica para a investigação das neuropatias, portanto cada médico pode desenvolver sua abordagem diagnóstica. Acredita-se que a maneira mais correta deve levar em consideração o padrão de acometimento clínico e anatômico, direcionando a investigação necessária.

Assim como em qualquer outra avaliação clínica, a anamnese completa, o exame físico clínico e o neurológico são as principais ferramentas diagnósticas na maioria dos pacientes sem diagnóstico etiológico, sem a necessidade de propedêutica complementar complexa. Estudos prévios relataram revisões sobre o assunto³⁻⁸. Baseados nestes estudos, principalmente de Dyck et al⁸, objetivou-se a descrição de passos sequenciais na caracterização da doença e investigação laboratorial (Quadro 1).

Passo 1: Tipo de envolvimento - Fibras Nervosas

O nervo periférico é constituído de fibras nervosas mielinizadas e amielínicas envolvidas por tecido conjuntivo, dividido em três compartimentos: endoneuro, perineuro e epineuro. As fibras nervosas são envolvidas no SNP por células de Schwann que produzem bainha de mielina, permitindo assim, uma maior velocidade de condução do impulso nervoso, através do

mecanismo de condução saltatória que se dá nos nodos de Ranvier⁹.

Quadro 1. Aspectos fundamentais na avaliação das neuropatias

1. Tipos de fibras nervosas envolvidas: motora, sensitiva, autonômica.
2. Distribuição do acometimento: aspectos anatômicos.
3. Tempo de evolução: forma de início.
4. Forma de evolução.
5. Avaliação neurofisiológica: eletroneuromiografia, etc.
6. História Familiar.
7. Sintomas associados.
8. Patologias associadas.
9. Exposição às substâncias tóxicas e medicações.
10. Tratamentos realizados e suas respostas.
11. Investigação complementar.

A classificação das fibras nervosas está relacionada basicamente a presença ou não da bainha de mielina, sua espessura e, conseqüentemente, a velocidade de condução do impulso nervoso: A α e A β (fibras mielinizadas grossas e velocidades de condução altas), A δ (fibras mielinizadas finas e velocidades de condução intermediárias) e C (fibras amielínicas com velocidades de condução baixas)¹⁰.

Os sintomas relacionados ao acometimento dos nervos podem relacionar-se ao comprometimento de suas fibras motoras, sensitivas e autonômicas de maneira combinada ou isolada. A caracterização da sintomatologia (Quadro 2) torna-se importante uma vez que podem direcionar ao tipo de neuropatia e, conseqüentemente, à sua etiologia.

Os sintomas sensitivos são, frequentemente, os primeiros observados pelos pacientes, e, com a progressão da doença, passam a queixar-se de sintomas motores. Neuropatias predominantemente motoras nos fazem raciocinar a favor de quadros inflamatórios auto-imunes como as polirradiculoneurites aguda ou crônica, neuropatia motora multifocal (NMM), neuropatia sensitivo motora multifocal desmielinizante adquirida (MADSAM), neuropatia desmielinizante distal simétrica e adquirida (DADS), neuropatia motora axonal aguda (AMSAN), entre outras.

Neuropatias de início, ou exclusivamente, sensitivas estão relacionadas principalmente a distúrbios metabólicos, assim como em algumas neuropatias hereditárias, como as sensitivas e autonômicas e doença de Fabry (fibras finas). As neuropatias sensitivas (ganglionopatias sensitivas) podem estar associadas às síndromes paraneoplásicas, uso de medicações

Quadro 2. Tipo de envolvimento: sintomas
1. Acometimento Motor Sintomas Positivos Fasciculações Câibras Sintomas Negativos Fraqueza Atrofia
2. Acometimento Sensitivo Sintomas Negativos Perda de sensibilidade Fibras grossas Tato Propriocepção Vibratória Fibras finas Dor Temperatura Tato Afetivo* Sintomas Positivos Parestesias Dor neuropática
3. Acometimento Autônômico Hipotensão Postural Gastroparesia Disfunção erétil Disfunções intestinais e urinárias Alterações da sudorese

*Tato afetivo refere-se a uma sensação agradável desencadeada por um estímulo muito leve, melhor exemplificada como “um carinho”, sem propósito localizatório ou discriminativo^{11,12}.

(quimioterápicos), doenças inflamatórias (Síndrome de Sjögren), entre outras. Neuropatias com sintomatologia predominantemente relacionada ao comprometimento de fibras finas (neuropatias de fibras finas, “small fiber neuropathies”) podem nos direcionar para algumas causas específicas como amiloidose familiar progressiva (FAP), síndrome de Sjögren, diabetes melito ou intolerância a glicose, infecção pelo HIV, tóxicos como álcool ou medicamentos (antirretrovirais, por exemplo), entre outras^{4,13}.

Dentre as que apresentam sintomas autonômicos exuberantes devemos sempre investigar a possibilidade de amiloidose, principalmente, a amiloidose familiar progressiva.

Ressalta-se que a grande maioria das doenças irá apresentar, em algum momento da sua evolução, caso não receba ou não haja um tratamento específico, sintomas relacionados aos diversos tipos de fibras existentes e suas respectivas funções (motora, sensitiva e autonômica).

Passo 2: Padrão anatômico de acometimento

O exame neurológico deve ser minucioso com o intuito de definir o padrão anatômico de comprometimento da neuropatia. O SNP pode ser acometido em todas as suas estruturas ou em sítios específicos⁸. Os quadros mais típicos, entre outros, são:

1. Neuropatias: comprometimento do corpo celular do neurônio motor (neuropatias motoras) ou sensitivo (ganglionopatias sensitivas);

2. Radiculopatias: acometimento das raízes sensitivas e/ou motoras de forma isolada ou múltiplas (multirradiculopatia), por exemplo: compressão radicular por hérnia discal, radiculites inflamatórias infecciosas (CMV, etc.), entre outras causas.

3. Plexopatias: plexites inflamatórias/infecciosas, lesões traumáticas etc.

4. Mononeuropatia: acometimento isolado de um único nervo em todas as suas funções, p.ex.: neuropatia dos nervos radial, ulnar no cotovelo, mediano no punho, fibular na cabeça da fíbula, etc.

5. Mononeuropatias múltiplas: progressivo comprometimento de nervos de forma isolada que se somam no tempo, por exemplo: vasculites.

6. Polineuropatias: acometimento, normalmente, simétrico dos nervos, inicialmente, de predomínio distal com progressão ascendente e em gradiente (distal–proximal).

7. Polirradiculopatias: acometimento inicial proximal e distal dos nervos periféricos e suas raízes.

Barohn¹⁴ definiu alguns padrões principais de acometimento relacionando-os a algumas neuropatias mais comuns.

A forma mais comum de acometimento das neuropatias é a de predomínio distal, ascendente (distal para proximal) simétrica. Está, frequentemente, relacionada a doenças metabólicas (diabetes melito, insuficiência renal crônica, entre outras), tóxicas (alcoólica, p. ex), carenciais (vitaminas do complexo B, ácido fólico, etc.) e a maioria das neuropatias hereditárias (p.ex. a neuropatia hereditária sensitivo-motora tipo 1A – Charcot-Marie-Tooth 1A). Um comprometimento proximal e distal inicial, principalmente motor, sugere uma polirradiculoneuropatia (polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica – PDIC, ou aguda – Síndrome de Guillain-Barré). O acometimento assimétrico pode estar associado às vasculites, neuropatias infecciosas (hanseníase), e a neuropatia hereditária sensível à pressão (HNPP, “hereditary neuropathy pressure palsy”).

Passos 3 e 4: Início e Forma de Evolução

Com relação ao início dos sintomas, podem acometer o indivíduo de forma aguda, subaguda ou crônica, apresentando-se de forma monofásica, recorrente ou progressiva^{7,8}.

A grande maioria dos quadros apresenta-se de forma insidiosa, com curso progressivo, especialmente quando relacionadas às doenças metabólicas e às hereditárias. Dentre os casos de início agudo monofásico, a SGB e suas variantes (neuropatia motora axonal aguda, neuropatia axonal sensitiva e motora aguda, Síndrome de Miller-Fischer, pandisautonomia aguda e SGB exclusivamente sensitiva) são os principais diagnósticos, tendo como diagnósticos diferenciais a porfiria aguda intermitente (neuropatia axonal), alguns quadros carenciais (principalmente, na neuropatia aguda por deficiência de vitamina B1 – tiamina: beribéri), além de outras neuropatias que podem ter início agudo com cronificação (PDIC, p.ex)^{7,8}.

Passo 5: Aspectos Eletrofisiológicos

Sem dúvida alguma, os exames eletrofisiológicos, principalmente a eletroneuromiografia (ENMG), têm um papel fundamental no diagnóstico da maioria dos casos de neuropatia. A ENMG deve ser interpretada na luz dos aspectos clínicos e anatômicos de acometimento, como uma extensão do exame neurológico, levando-se em conta suas limitações. Obtém-se informações importantes quanto ao aspecto fisiopatológico determinando, muitas vezes, a direção na investigação da neuropatia, assim como, descarta outros possíveis diagnósticos diferenciais (doenças do neurônio motor, doenças da junção neuromuscular, miopatias etc.). Define-se também o padrão anatômico de acometimento, como descrito previamente, e quais fibras nervosas estão acometidas (sensitiva, motora ou ambas)¹⁵.

As características dos achados na ENMG permitem definir se o padrão da neuropatia é axonal ou desmielinizante^{15,16}. Nas neuropatias axonais as amplitudes dos potenciais sensitivos ou motores estão diminuídos, com pouca ou nenhuma alteração das latências distais e velocidades de condução. Nas desmielinizantes podemos observar diminuições importantes das velocidades de condução, prolongamento das latências distais, bloqueios de condução motora, dispersão temporal do potencial motor e prolongamento das latências das ondas F ou sua persistência diminuída. Quando há desnervação muscular, seja nas neuropatias axonais primárias ou mesmo secundárias à desmielinização in-

tenso, podemos observar sinais de desnervação ativa (aguda), como fibrilações, ondas agudas positivas, ou desnervação crônica com potenciais de unidade motora (MUAP) polifásicos, amplitudes e durações aumentadas, e diminuição do recrutamento dos MUAP e fasciculações.

A ENMG não é um método adequado para avaliação das fibras nervosas sensitivas finas, pois pode apresentar-se normal quando há um comprometimento exclusivo das mesmas.

A figura 1 resume as etiologias mais frequentes de acordo com o padrão eletrofisiológico, tempo de instalação e comprometimento anatômico.

Passo 6: História Familiar

Desde a descrição da doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT)^{17,18} em 1889 e, principalmente, com a evolução técnica no diagnóstico molecular, as neuropatias hereditárias têm-se tornado algumas das principais causas de neuropatia em todo o mundo. Acredita-se que muitos dos pacientes com neuropatias com diagnóstico etiológico indefinido, na verdade, possuam causa hereditária. Trata-se de um grande grupo de enfermidades com padrões fenotípicos e herança genética diversas. Tem uma prevalência aproximada de 40 / 100 000, e o tipo mais comum, a forma CMT 1A com padrão de herança autossômica dominante, corresponde a 70% das neuropatias hereditárias sensitivo-motora (NHSM)¹⁹.

Desta maneira, a história familiar é primordial na avaliação dos pacientes com neuropatia, questionando-os sobre familiares acometidos, consanguinidade, e na definição do padrão de herança genética: autossômica dominante, recessiva ou ligada ao cromossomo X. Casos isolados geneticamente determinados (p.ex., mutações, deleções novas, etc.) podem ocorrer, e se deve avaliar seus familiares mesmo que não aparentem apresentar sinais de neuropatia. Deve-se direcionar a análise genética para a forma de neuropatia hereditária mais provável, correlacionando-se ao padrão eletrofisiológico (axonal ou desmielinizante)^{19,20}. Uma descrição minuciosa das neuropatias hereditárias foge do escopo deste artigo.

Passos 7 e 8: Sintomas e Patologias Associadas – Uso de Medicamentos e Exposição às Substâncias Tóxicas

Juntamente com as causas hereditárias, dentre as principais etiologias das neuropatias estão as relacionados ao diabetes melito, a insuficiência renal crônica,

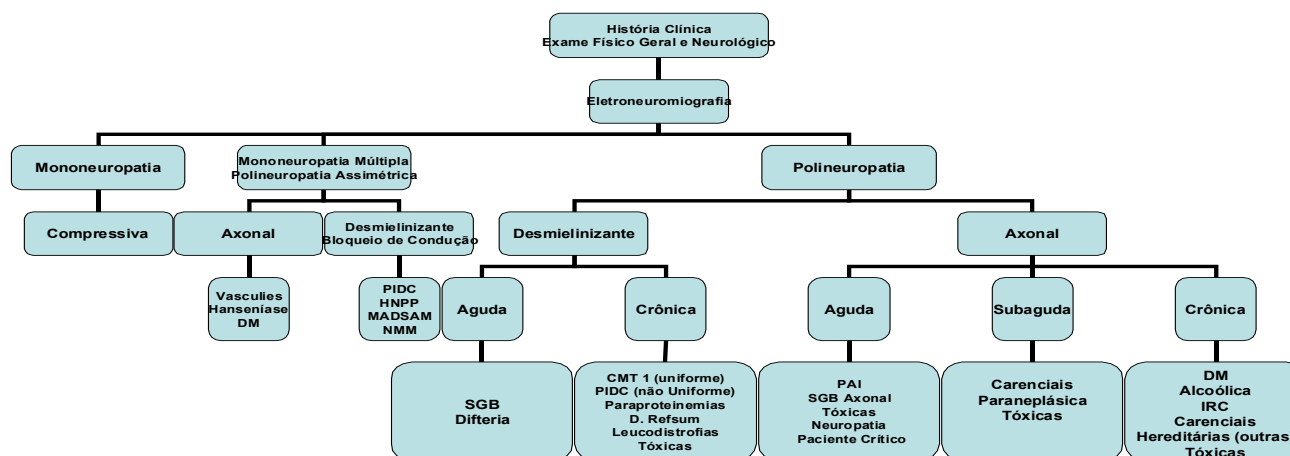


Figura 1. Organograma referente às etiologias mais frequentes de acordo com seu padrão eletrofisiológico, tempo de instalação e padrão anatômico de comprometimento.

o alcoolismo (por efeito tóxico ou levando a um quadro carencial) e a hanseníase. Muitas outras doenças sistêmicas também podem cursar com um comprometimento do SNP.

Da mesma maneira algumas medicações (p.ex., nitrofurantoína, amiodarona, isoniazida, quimioterápicos, etc) e exposição às substâncias tóxicas como arsênico, chumbo, entre outras, podem desencadear uma neuropatia²¹.

Deste modo, a anamnese completa, verificando a utilização de medicações e hábitos de vida, devem ser incansavelmente pesquisadas, a fim de excluir quaisquer diagnósticos diferenciais.

Passo 9: Tratamentos realizados e respostas a eles

Muitos pacientes chegam à consulta ambulatorial já tendo passado por muitos outros serviços e tratados com diversos tipos de medicações. Muitas vezes, chegam num estágio de evolução da doença extremamente avançado, com dificuldade, por exemplo, para se determinar através do exame eletrofisiológico se a neuropatia é primariamente axonal ou desmielinizante.

Os tratamentos e suas respostas, as informações a respeito do tempo de administração (o necessário?) e as suas dosagens (adequadas?) podem ser de extrema ajuda na avaliação destes pacientes. Alguns deles

podem ter recebido um curso de tratamento com corticosteróide ou imunossuppressores, e a sua resposta, mesmo que parcial, pode favorecer um diagnóstico de PIDC, ou de outra neuropatia imune mediada, por exemplo.

Passo 10: Investigação Complementar

Após a correta determinação do padrão clínico, anatômico, associado aos achados eletrofisiológicos, e realizadas as hipóteses diagnósticas (sindrômica, topográfica e etiológica), inicia-se a investigação complementar com a solicitação de exames que devem ser adequados para cada caso, ou seja, individualizados, para a determinação do diagnóstico definitivo^{4,6}. Dividimos aqui os exames complementares em exames laboratoriais gerais e específicos.

Os exames gerais representam investigações sobre doenças sistêmicas que por ventura possam levar a um comprometimento neuropático, e entre os principais temos: hemograma, VHS, glicemia de jejum e teste de tolerância à glicose (TTG), hormônios tireoidianos (TSH e T4 livre), dosagem de vitamina B12 e ácido fólico, marcadores de doenças reumatológicas, sorologias (HIV, hepatites B e C, etc), marcadores tumorais e exames de imagem para investigação de síndromes paraneoplásicas, funções hepática e renal, marcadores de doenças hematológicas (p.ex. dosagem de

imunoglobulinas IgG, IgA, IgM, imunoeletroforese de proteínas, proteinúria de Bence Jones, etc)⁶.

Dentre os exames específicos, relacionamos aqueles diretamente ligados a enfermidades do sistema nervoso, como por exemplo: LCR, biópsias de nervo e de pele, Ressonância Magnética de nervos ou plexo, marcadores imunológicos específicos para neuropatias (anti-GM1 – Neuropatia Motora Multifocal, anti-MAG – polirradiculoneurite inflamatória crônica, anti-Hu – síndromes paraneoplásicas, anti-Gd1b – síndrome de Miller-Fisher, etc), análise de DNA para neuropatias hereditárias (CMT 1A, Neuropatia Hereditária Sensível à Pressão – HNPP, amiloidose familiar progressiva, etc) e dosagens de atividades enzimáticas (deficiência de alfa-galactosidase A – Doença de Fabry, dosagem de ácido fitânico – Doença de Refsum, dosagem de porfobilinogênio urinário – Porfiria Aguda Intermitente, etc)^{4,6}.

A biópsia de nervo está indicada para casos muito específicos de neuropatia com etiologia indefinida. No entanto, quando bem utilizada, é uma ferramenta diagnóstica extremamente valiosa, mas que deve ser realizada em centros com experiência na análise do material^{22,23}. Alguns estudos mostram resultados entre 40% a 50%^{24,25} na definição da etiologia. Nos casos de suspeita de vasculite, a biópsia conjunta de nervo e músculo parece ter um resultado superior ao de nervo isoladamente²⁶, porém estudos recentes sugerem que isto seria necessário apenas quando o nervo fibular superficial fosse biopsiado, conjuntamente com o músculo peroneo breve, mas caso o nervo escolhido fosse o nervo sural, a biópsia muscular seria desnecessária²⁷. É importante salientar que o nervo escolhido deve estar comprometido clinicamente e na ENMG.

Em nosso serviço, assim como na literatura²⁸⁻³¹, a biópsia pode ser útil em alguns casos específicos, como por exemplo: 1) neuropatias crônicas idiopáticas progressivas, 2) mononeuropatias múltiplas e polineuropatias assimétricas (vasculites, p.ex.), 3) suspeita de neuropatia infecciosa (hanseníase, p.ex.), 4) suspeita de neoplasias, 5) diagnóstico diferencial das PIDC sem definição por outros meios, 6) algumas neuropatias de depósito (amiloidose, leucodistrofias – sem diagnóstico genético definido). Deve-se considerar que a biópsia de nervo não é um exame de rotina, e deverá ser realizada apenas quando todas as demais investigações diagnósticas estiverem esgotadas.

A biópsia de pele vem ganhando a cada dia uma importância maior na avaliação, principalmente, das neuropatias de fibras finas, com medida da densidade de fibras intra-epidérmicas (DFIE).

No entanto, não têm valor quanto à investigação etiológica, apenas na determinação ou não de comprometimento destas fibras, e na possibilidade de quantificação do acometimento, podendo ser uma ferramenta útil para acompanhamento do tratamento de formas específicas, por exemplo, neuropatia desencadeada por drogas em pacientes com AIDS^{32,33}.

CONCLUSÃO

As neuropatias de forma isolada ou associadas a outras doenças são das principais queixas tanto para o neurologista quanto para médicos de quaisquer outras especialidades. Muitas vezes são verdadeiros desafios diagnósticos quanto às suas etiologias. Deve-se, então, avaliar o paciente de forma organizada, objetivando-se uma adequada padronização do comprometimento da neuropatia periférica, evitando-se investigações desnecessárias, dispendiosas em recursos e tempo, atingindo-se, então, um diagnóstico etiológico que permita o tratamento e orientações adequadas, o mais precocemente possível.

REFERÊNCIAS

1. Martyn CN, Hughes RAC. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:310-18.
2. The Italian General Practitioner Study Group. Chronic symmetric symptomatic polyneuropathy in the elderly: a field screening investigation in two Italian regions. I. Prevalence and general characteristics of the sample. *Neurology* 1995;45:1832-6.
3. Vallat JM, Magy L. Neuropathies Périphériques: généralités. *EMC. Neurologie* 2005;2:175-81.
4. Créange A. Diagnostic des neuropathies sensitives acquises. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160:363-70.
5. Rosenberg NR, Portegies P, Visser M, Vermeulen M. Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2001;71:205-9.
6. Hughes RAC. Peripheral neuropathy. *BMJ* 2002;324:466-9.
7. Bromberg MB. An Approach to the Evaluation of Peripheral Neuropathies. *Semin Neurol* 2005;25:153-9.
8. Dyck PJ, Dyck JB, Grant IA, Fealey RD. Ten steps in characterizing and diagnosing patients with peripheral neuropathy. *Neurology* 1996;47:10-7.
9. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (Eds). Principles of neural science. 4th edition. New York: Mc-Graw-Hill, 2000, p.19-35.
10. Manzano GM, Giuliano LMP, Nóbrega JAM. A brief historical note on the classification of nerve fibers. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:117-9.
11. Olausson H, Lamarre Y, Backlund H, Morin C, Wallin BG, Starck G, et al. Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex. *Nat Neurosci* 2002;5:900-4.
12. Vallbo AB, Olausson H, Wessberg J. Unmyelinated afferents constitute a second system coding tactile stimuli of the human hairy skin. *J Neurophysiol* 1999;81:2753-63.
13. Lacomis D. Small-Fiber Neuropathy. *Muscle Nerve* 2002;26:173-88.
14. Barohn RJ. Approach to peripheral neuropathy and neuronopathy. *Semin Neurol* 1998;18:7.
15. Nóbrega JAM, Manzano GM. Eletro-neuromiografia. In: Manual de Eletro-neuromiografia e Potenciais Evocados Cerebrais Para a Prática Clínica. São Paulo: Atheneu, 2007, p.9-49.
16. Brown WF, Bolton CF, Aminoff MJ (Eds). *Neuromuscular Function*

- and Disease – Basic, Clinical, and Electrodiagnostic Aspects. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002, p.1017-262.
17. Charcot J, Marie P. Sue une forme particulière d'atrophie musculaire progressive souvent familial debutant par lés pieds et lés jamber et atteignant plus tard lés mains. *Rev Med* 1886;6:97.
18. Tooth H. The Peroneal Type of Progressive Muscular Atrophy. London: Lewis, 1886.
19. Shy ME, Lupski JR, Chance PF, Klein CJ, Dyck PJ. Hereditary Motor and Sensory Neuropathies: An Overview of Clinical, Genetic, Electrophysiologic, and Pathologic Features. In: Dyck JP, Thomas PK (ed). *Peripheral Neuropathy* 4rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005, p.1623-58.
20. Jani-Acsadi A, Krajewski K, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth Neuropathies: Diagnosis and Manegement. *Semin Neurol* 2008;28:185-94.
21. Reis RG, Oliveira ASB. Drogas e Sistema Nervoso Periférico. *Rev Neurol* 1999; 7:109.
22. Vital C, Vallat JM. Nerve biopsy is still very useful: a personal view. *J Periph Nerv Sys* 2008;13:103-4.
23. Said G. Indications and value of nerve biopsy. *Muscle Nerve* 1999;22:1617-9.
24. Argov Z, Steiner I, Soffer D. The yeld of sural nerve biopsy in the evaluation of peripheral neuropathies. *Acta Neurol Scand* 1989;79:243-5.
25. Deprez M, Ceuterick-de Groote C, Gollogly L, Reznik M, Martin JJ. Clinical and neuropathological parameters affecting the diagnostic yield of nerve biopsy. *J Neuromus Disord* 2000;10:92-8.
26. Vital C, Vital A, Canron MH, Jaffre A, Viillard JF, Ragnaud JM, et al. Combined nerve and muscle biopsy in the diagnosis of vasculitic neuropathy. A 16-year retrospective study of 202 cases. *J Periph Nervous Sys* 2006;11:20-9.
27. Bennett DLH, Groves M, Blake J, Holton JL, King RHM, Orrell RW, et al. The use of nerve and muscle biopsy in the diagnosis of vasculitis: a 5 year retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2008;79:1376-81.
28. Vrancken AFJE, Jansen GH, Notermans NC, Wokke JHJ, Said G. Progressive idiopathic axonal neuropathy. A comparative clinical and histopathological study with vasculitic neuropathy. *J Neurol* 2004;251:269-78.
29. Vallat JM, Tabaraud F, Magy L, Tornay F, Bernet-Bernardy P, Macian F, et al. Diagnostic value of nerve biopsy for atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: evaluation of eigh cases. *Muscle Nerve* 2003;27:478-85.
30. Said G. Indications and Usefulness of nerve biopsy. *Arch Neurol* 2002;59:1532-5.
31. Schröder JM. Recommendations for the examination of peripheral nerve biopsies. *Virchows Arch* 1998; 432:199-205.
32. Lauria G, Devigili G. Skin biopsy as a diagnostic tool in peripheral neuropathy. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;10:546-57.
33. Sommer C, Lauria G. Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy. *Lancet Neurol* 2007;7:632-43.