

Neuropatias Periféricas

Classificação das Neuropatias Periféricas:

- Velocidade de instalação
 - Aguda (menos de 1 semana)
 - Subaguda (menos de 1 mês)
 - Crônica (mais de 1 mês)
- Tipo de fibra nervosa envolvida
 - Motora
 - Sensitiva
 - Autonômica
 - Mista
- Tamanho da fibra nervosa envolvida
 - Grossa
 - Fina
 - Mista
- Distribuição
 - Proximal
 - Distal
 - Difusa
- Padrão
 - Mononeuropatia (lesão focal)
 - Mononeuropatia múltipla (lesão multifocal)
 - Polineuropatia (lesões simétricas, distais, bilaterais)
- Patologia
 - Degeneração axonal centrípeta (lesão metabólica do neurônio) – recuperação lenta.
 - Desmielinização segmentar – recuperação rápida.
 - Mista
 - Degeneração Waleriana (interrupção focal do axônio) – recuperação lenta.

Clínica:

- Perda de sensibilidade ou de força.
- Descrever a queixa no prontuário com as próprias palavras do paciente.
- Lesões de fibras grossas (ex: polineuropatias desmielinizantes imunomediadas) causam perda de sensibilidade sem dor e diminuição da sensibilidade tátil e vibratória, bem como fraqueza.
- Lesões de fibras finas causam diminuição das sensações de tato, picada de alfinete e de temperatura, sendo frequentemente dolorosa (disestesia em queimação – fibras C; disestesia em agulhada – fibras A delta) e restritas à área de perda sensitiva.
- Lesões de raízes ou grandes troncos nervosos causa dor aguda e profundo, mal localizada (Ex: neuropatias de plexos, ciática).

Neurofisiologia:

- Sistema nervoso periférico consiste nos nervos cranianos (menos o olfatório e óptico), as raízes nervosas, os gânglios da raiz dorsal, troncos nervosos periféricos e suas ramificações terminais e o sistema nervoso autônomo periférico.
- Os axônios dos nervos periféricos efetivam o transporte rápido anterógrado (400 mm/dia) de vesículas e proteínas pelos neurotúbulos, com mediação pela proteína motora molecular cinesina.
- Os axônios dos nervos periféricos efetivam o transporte rápido retrógrado (200mm/dia) de lisossomos, material reciclado de membrana e substância exógenas (herpes vírus, toxina tetânica, etc.)
- Os axônios dos nervos periféricos efetivam o transporte lento anterógrado (0,2 a 3 mm/dia) de material de neurofilamentos e neurotúbulos.
- Os axônios de grande diâmetro são mielinizados e incluem os nervos motores e as fibras sensitivas A que são responsáveis pelo tato, vibração e propriocepção.
- Os axônios de diâmetro pequeno são mielinizados ou não-mielinizados (responsáveis pelas sensações de dor e temperatura).
- As neuropatias periféricas podem ser doenças da mielina (PDIA, PDIC) ou dos axônios (vincristina).
- As neuronopatias afetam os corpos celulares dos neurônios motores, sensitivos ou autonômicos (ex: herpes-zoster, neuropatias motoras hereditárias e disautonomia familiar).
- A destruição axonal (axonopatia) resulta em degradação rápida da mielina, sem perda das células de Schwann, o que permite a regeneração axonal. (Ex: diabetes, uremia, drogas, toxinas ambientais).
- A lesão primária do corpo celular do neurônio por distúrbios nutricionais, metabólicos ou tóxicos, com diminuição da síntese proteica e falência do suprimento para as partes mais distais do axônio, causa fraqueza ou perda sensitiva distal (em meia e luva), pois a degeneração axonal assume um sentido distal – proximal. Como os nervos nos MMII são mais longos que os nervos nos MMSS, os sintomas começam tipicamente nos pés. A atrofia muscular tende a ser mais intensa nas lesões axonais. Nas neuropatias desmielinizantes a atrofia muscular é mais por desuso.
- A destruição da mielina (mielinopatia) causa alentecimento ou bloqueio da condução axonal dos impulsos, estando íntegra a anatomia do axônio. (Ex: PDIA, PDIC).
- A polineuropatia diabética afeta 50% dos diabéticos. O sorbitol metabolizado a partir da glicose pela aldose-redutase se acumula nos nervos periféricos levando a depleção de Na⁺/K⁺ ATPase, em especial nos nodos de Ranvier, comprometendo assim a condução saltatória. A hiperglicemia causa glicosilação não-enzimática das proteínas estruturais (tubulina e neurofilamentos), levando a transporte axonal anormal e atrofia axonal distal. Também causa lesões microangiopáticas.

Exame Físico:

- Caracteriza uma Síndrome do Neurônio Motor Inferior, com os seguintes achados:
 - ✓ Paralisias → Segmentar, assimétrica, interessando o grupo muscular inervado pelos neurônios lesados. O grau da fraqueza é proporcional ao número de motoneurônios alfa afetados.

- ✓ Hipotonia → Aumento da passividade e da extensibilidade muscular por interrupção do arco-reflexo.
- ✓ Arreflexia profunda → Por perda das fibras aferentes dos fusos musculares e desnervação das fibras musculares intrafusais.
- ✓ Fasciculações → Pela degeneração e regeneração simultâneas nos músculos comprometidos, com evolução crônica.
- ✓ Atrofia → Ocorre na musculatura comprometida, com instalação mais ou menos precoce, sendo mais importante nas axonopatias.
- ✓ Sensibilidade → Comprometimento sensitivo em “bota e luva” na porção distal acometendo mais membros inferiores que superiores. Na maioria das polineuropatias todas as modalidades sensitivas (táctil, térmica, dolorosa, vibratória e cineticopostural), estão comprometidas. Se houver hipoestesia térmica e dolorosa com preservação da sensibilidade táctil, vibratória e cineticopostural isto indica lesão de axônios mielínicos finos e amielínicos. A lesão das grandes fibras mielínicas causa perda sensitiva táctil, com preservação da térmica e dolorosa. A lesão parcial de um nervo periférico ou durante a sua recuperação causa os seguintes fenômenos: Parestesia → queimação ou formigamento. Hiperestesia → resposta desagradável a um estímulo não nocivo. Hiperpatia → resposta dolorosa e desagradável a um estímulo nocivo.
- ✓ Ataxia sensitiva → Resulta da deafferentação proprioceptiva quando da perda de fibras grossa. Ocorrem movimentos pseudo-atetóticos nos dedos se os membros superiores são mantidos estendidos com os olhos fechados.
- ✓ Alterações tróficas e deformidades → Atrofia por desnervação é o mais comum. Podem ocorrer deformidades em pés, mãos e coluna. Mal perfurante plantar. Juntas de Charcot. Pele atrófica, adelgaçada, lisa e brilhante. Unhas curvas e rígidas. Tecido subcutâneo espessado.
- ✓ Alterações autonômicas → Anidrose e hipotensão ortostática são as manifestações mais freqüentes. Podem ocorrer pupilas médias, pequenas ou arreativas, falta de lágrimas e saliva, impotência sexual, incontinência urinária e fecal, dilatação do esôfago e cólon.

As neuropatias periféricas

1. Mononeuropatia (envolvimento focal de tronco nervoso único, por trauma ou compressão; ex: neuropatia ulnar, do mediano).
2. Mononeuropatia Múltipla (envolvimento simultâneo ou seqüencial de troncos nervosos individuais e não contíguos).
 - a) Axonal (ex: Vasculites)
 - b) Desmielinizante com bloqueio de condução focal (ex: Diabetes)
 - c) Mista
3. Polineuropatias:
 - a) Axonal:
 1. Aguda = Evolui em dias (ex: Porfíria, intoxicação por tálio)
 2. Subaguda = Evolui em semanas a meses (ex: toxinas, doenças sistêmicas).
 3. Crônica = Evolui em anos (rever a história familiar, examinar membros da família).
 - b) Desmielinizante:

1. Lentificação uniforme e crônica = revisar história familiar, examinar membros da família.
 2. Lentificação não uniforme e com bloqueio de condução =
se agudo → Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Aguda (Sd. de Guillain Barré); se crônico → Polineuropatia Desmielinizante inflamatória Crônica.
- c) Mista

Neuropatias periféricas com componente sensitivo em que predominam sintomas motores:

- Guillain-Barré
- Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica
- Paraproteinemias
- Neuropatia Motora Multifocal
- Porfíria
- HIV
- Polineuropatia do doente crítico
- Metais pesados (tálio, arsênico e chumbo)

Neuropatias periféricas com disestesia, queimação e dor:

- Neuropatia relacionada ao álcool
- Neuropatia diabética
- Neuropatia urêmica
- Neuralgia do trigêmio
- Herpes zoster
- Amiloidose
- Neuropatia relacionada ao HIV
- Infiltração tumoral
- Vasculite
- Hipotireoidismo
- Arsênico e tálio
- Terapia com vincristina

Neuropatias com disfunção autonômica significativa:

- Diabetes
- Neuropatia autonômica do HIV
- Guillain-Barré
- Amiloidose
- Porfíria
- Vincristina
- Pandisautonomia aguda
- Neuropatia autonômica paraneoplásica

Abordagem Clínica:

- É uma polineuropatia sensitivo-motora simétrica ou mononeuropatia múltipla?

- Polineuropatias → grande número de diagnósticos.
- Mononeuropatias múltiplas → número reduzido de diagnósticos (vasculites, diabetes, neuropatia motora multifocal, crioglobulinemia, hanseníase, doença de Lyme, HIV e sarcoidose).
- É hereditária?
 - Longa evolução.
 - Simetria dos sintomas desde o início.
 - Pés cavus e dedos em martelo.
 - História familiar.
- É adquirida?
 - Pensar em distúrbio metabólico, tóxico-carencial, infeccioso e imuno-mediado.
- Exames bioquímicos:
 - Hemograma
 - Glicemia de jejum
 - Uréia
 - Creatinina
 - Hormônios tireoidianos
 - Fator reumatóide
 - FAN
 - Dosagem de vitamina B12
 - Eletroforese de proteínas
 - Sorologia para hepatites
 - Anti-HIV
- Eletroneuromiografia:
 - Demonstra a se o padrão é desmielinizante ou axonal.
 - Desmielinizante
 - Diminuição da velocidade de condução nervosa.
 - Aumento da latência distal.
 - Bloqueio de condução.
 - Aumento do tempo de latência da onda F.
 - Axonal
 - Importante diminuição da amplitude do potencial.
 - Presença de sinais de desnervação.
- Biópsia de nervo, geralmente o sural.

Neuropatias por distúrbios metabólicos:

- A causa mais freqüente é o diabetes melito, sendo outras causas IRC, insuficiência hepática, hipotireoidismo, acromegalia, polineuropatia do paciente crítica (SIRS).
- Essas neuropatias são geralmente axonais com comprometimento sensitivo-motor.

Neuropatias tóxicocarenciais:

- Drogas:
 - Geralmente distais, simétricas e sensitivo-motoras.
 - Dor é comum.

- A recuperação ocorre em meses e tende a ser incompleta.
- Drogas → amiodarona, cloranfenicol, cloroquina, colchicina, dapsona, zalcitabina, disulfiram, isoniazida, metronidazol, nitrofurantoína, fenitoína, piridoxina, talidomida, sinvastatina.
- Metais:
 - Quadro sistêmico com comprometimento hematológico ou não que acompanha a neuropatia.
 - Deve-se dosar o metal no sangue, urina, cabelo ou unhas.
 - Arsênico → polineuropatia periférica sensitivo-motora, pancitopenia, alterações digestivas (dores abdominais, vômitos, diarreia), alterações cutâneas (hiperqueratose das regiões palmar e plantar, melanose e alopecia, unhas com estrias transversais esbranquiçadas).
 - Chumbo → dor abdominal, anemia, linha plumbica na margem das gengivas (saturnismo), neuropatia predominantemente motora com predileção pelo nervo radial, sendo a lesão axonal.
 - Tálcio → Sintomas gastrintestinais. A neuropatia é sensitivo-motora, distal e dolorosa. Alopecia ocorre após duas a três semanas do início da neuropatia.
- Álcool:
 - Ocorre em 9% dos etilistas.
 - Neuropatia que acomete principalmente os membros inferiores, sensitiva, com hiperestesia dos pés e abolição do reflexo aquileu.
 - Decorrente do efeito tóxico do etanol ou por quadro carencial ou ambos.
- Carenciais:
 - Deficiência de vitamina B1(tiamina) → Causa beribéri, com falência cardíaca, demência, e polineuropatia periférica distal, axonal e sensitiva.
 - Deficiência de vitamina B6 (piridoxina) → Geralmente associada ao uso de isoniazida, que aumenta a excreção de piridoxina.
 - Deficiência de vitamina B12 (cobalamina) → Causa uma polineuropatia leve, sendo o quadro clínico principal a degeneração combinada subaguda de medula (mielopatia com lesão da coluna posterior e lateral).
 - Deficiência de vitamina E → Causa uma síndrome espinocerebelar e arreflexia, ataxia de marcha e de membros e diminuição da sensibilidade vibratória.

Neuropatias Infecciosas:

- Vírus HIV:
 - A neuropatia é uma complicação comum da infecção pelo HIV.
 - Polineuropatia sensório-motora simétrica e distal é a mais comum,, havendo comprometimento primário dos axônios.
 - Polineuropatia inflamatória desmielinizante pode ocorrer precocemente na infecção por HIV, na época da soroconversão,

podendo seguir um curso agudo ou crônico, tendo o LCR hiperproteínoorraquia e pleocitose.

- Polirradiculopatia lombossacral ocorre tardiamente na infecção por HIV, estando associado a infecções oportunistas, principalmente pelo citomegalovírus.
 - Mononeuropatia múltipla pode ocorrer, com o comprometimento de nervos cranianos e periféricos, com fraqueza e perda sensorial. Pode estar associado à neoplasia, infecção (CMV) ou vasculopatia.
 - Mononeuropatia simples pode ocorrer de forma aguda no início da infecção pelo HIV, com melhora espontânea, sendo provavelmente de causa vascular.
 - Neuropatia autonômica pode ocorrer tardiamente no curso da infecção pelo HIV.
- Hanseníase:
- Causado pelo *Mycobacterium leprae*.
 - É uma das causas mais frequentes de neuropatia periférica em todo o mundo.
 - O *M. leprae* afeta a pele e os nervos periféricos porque o seu crescimento é facilitado pelas temperaturas mais frias presentes na superfície corporal.
 - Na lepra tuberculóide a resposta imunológica é adequada, confinando a infecção em um ou mais segmentos da pele e de seus nervos cutâneos e subcutâneos associados, com presença de uma mácula ou pápula hipopigmentada e com comprometimento sensitivo para dor e temperatura. Os déficits sensitivos ocorrem na distribuição dos nervos digitais, sural, radial e auricular posterior. Os achados motores se relacionam com o nervo ulnar ou fibular. Os nervos envolvidos estão geralmente espessados.
 - A lepra lepromatosa é um distúrbio mais disseminado, apresentando uma polineuropatia sensorial primária simétrica, com envolvimento desproporcional das sensibilidades dolorosa e térmica. O envolvimento do corpo se faz nas orelhas, nariz, face, superfícies dorsais das mãos, antebraços, pés e região lateral das pernas. Normalmente os reflexos tendíneos estão poupados. Pode ocorrer reabsorção digital, úlceras tróficas, cianose e anidrose de mãos e pés.
- Doença de Lyme:
- Causado pela *Borrelia burgdorferi*, transmitida por carrapato.
 - A neuropatia ocorre na disseminação precoce (2 a 10 semanas após a erupção cutânea ao redor da picada) e tardia (mais de um ano após a erupção cutânea), podendo ser acometido os nervos cranianos (nervo facial em 50% dos casos) e as raízes espinais, com dor de distribuição radicular que evolui com fraqueza muscular.
- Varicela-Zoster:

- Ocorre uma ganglionite inflamatória e necrótica com a reativação do vírus da Varicela-Zoster.
- Pode haver fraqueza no miótomo correspondente (30% dos pacientes).
- Difteria:
 - Causada pelo *Corynebacterium diphtheriae*, que infecta os tecidos do trato respiratório superior e produz uma toxina que causa desmielinização dos nervos periféricos.
 - 1 mês após a infecção os pacientes desenvolvem uma neuropatia craniana motora com comprometimento proeminente da acomodação ocular, havendo preservação do reflexo pupilar.
 - Os músculos extraoculares e da face, o palato, a faringe e o diafragma também podem ser afetados.
 - A recuperação costuma ocorrer após várias semanas.
- Sarcoidose:
 - Causa mais comumente mononeuropatia, com envolvimento em especial do VII par craniano.
 - Polineuropatia ocorre raramente.
- Sepse:
 - Sepses e falência de múltiplos órgãos podem causar a polineuropatia da doença crítica, que causa acentuada fraqueza.

Neuropatias Imuno-mediadas:

- Polirradiculoneurite Aguda (PRNA) – Sd. Guillain-Barré:
 - Déficit motor progressivo geralmente ascendente e de instalação aguda com arreflexia, tendo ou não alteração sensitiva.
 - Em 2/3 dos casos existe antecedente de infecção, cirurgia ou vacinação.
 - O grau máximo de incapacidade ocorre entre 1 a 4 semanas do início do quadro, sendo sucedido por uma fase de platô de 2 a 4 semanas, com subsequente recuperação em poucos meses.
 - O LCR apresenta dissociação albumino-citológica, com celularidade normal e aumento da proteinorraquia, que ocorre após 1 semana de evolução da doença.
 - O HIV, na fase de soroconversão, pode causar uma Sd. de Guillain-Barré onde o LCR apresenta pleocitose.
 - 15 a 30% dos pacientes necessitam de assistência ventilatória.
 - 15% dos pacientes podem evoluir com déficit funcional persistente.
 - 3 a 8% dos pacientes evoluem para óbito.
 - 50% dos pacientes apresentam disfunção autonômica.
 - A forma desmielinizante da doença é a mais comum, podendo ocorrer formas axonais de pior prognóstico (neuropatia axonal sensitivo-motora aguda e neuropatia axonal motora aguda).
 - A Sd. de Miller-Fisher é uma variante da PRNA sendo caracterizada por oftalmoplegia, ataxia e arreflexia, com ausência de fraqueza muscular importante.

- O tratamento é feito com imunoglobulina (0,4g/kg/dia/5dias) ou plasmaférese.
- Polirradiculoneurite Crônica:
 - É clinicamente semelhante à Síndrome de Guillain-Barré, exceto por ter instalação insidiosa e evolução lenta ou um curso caracterizado por recaídas.
 - Raramente evolui para insuficiência respiratória.
 - O envolvimento sensitivo é freqüente, com hipoestesia em “bota ou luva” e comprometimento da sensibilidade profunda.
 - Existe arreflexia generalizada.
 - O estudo do LCR evidencia dissociação albumino-citológica, com celularidade normal e aumento da proteinorraquia.
 - O estudo eletrofisiológico evidencia uma neuropatia desmielinizante com degeneração axonal sobreposta.
 - Existe resposta terapêutica ao uso de corticosteróides, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, plasmaférese e imunoglobulina.
- Neuropatias associadas à paraproteínas:
 - Existe a presença de uma ou mais proteínas monoclonais circulantes (IgA, IgG ou IgM).
 - A maioria das gamopatias ocorre em associação com uma gamopatia monoclonal benigna de causa indeterminada (MGUS).
 - Em alguns pacientes a neuropatia está associada ao mieloma múltiplo, mieloma osteosclerótico (Sd. POEMS), amiloidose sistêmica, macroglobulinemia ou linfoma.
- Neuropatias Vasculíticas:
 - Ocorre o envolvimento dos vasos nutritores do nervo, por inflamação.
 - A apresentação neuropática mais comum é mononeuropatia múltipla, podendo também ocorrer polineuropatia ou mononeuropatia isolada.
 - Inicia-se com manifestações sensitivas para depois haver envolvimento motor.
 - Vasculite necrotizante sistêmica (poliarterite nodosa, angeíte e Sd. Churg-Strauss) causa neuropatia em 50% dos pacientes, sendo o mais comum mononeuropatia múltipla.
 - Granulomatose de Wegner causa mononeuropatia múltipla em 30% dos casos.
 - Artrite reumatóide produz neuropatia compressiva, com envolvimento predominante do N. Mediano, em 45% dos pacientes. Em 30% dos pacientes ocorre polineuropatia sensório-motora distal.
 - LES causa neuropatia em 20% dos pacientes, sendo que a polineuropatia sensório-motora simétrica e distal é o mais comum.
 - Sd. de Sjögren causa neuropatia em 20% dos pacientes. , sendo o mais comum polineuropatia sensório-motora simétrica e distal,

podendo ocorrer também neuropatia compressiva, em especial do nervo mediano.

- Esclerose sistêmica progressiva e doença mista do tecido conjuntivo podem causar mononeuropatia craniana, por compressão, envolvendo principalmente o nervo trigêmeo.
 - O diagnóstico definitivo depende de biópsia, que demonstra infiltrado inflamatório perivascular ou intramural, focos de necrose fibrinóide na parede do vaso e fibrose ou oclusão da luz. O vaso epineural é o local mais comumente comprometido.
 - 10 a 30% dos pacientes com neuropatia vasculítica não tem evidência de vasculite sistêmica, tendo eles evolução mais benigna.
- Neuropatias Paraneoplásicas:
- Existe envolvimento do sistema nervoso periférico na presença de uma neoplasia em 5,5 a 44 % dos casos.
 - Os tumores mais relacionados às PNP são os de pequenas células do pulmão, linfoproliferativos e do aparelho digestivo.
 - LCR → pleocitose linfocítica e aumento de proteínas.
 - Anticorpo anti-Hu (anticorpo contra antígeno nuclear neuronal) acompanha polineuropatia com manifestações de mielite.
 - Anticorpos contra a proteína p-23 de nervo periférico relacionam-se a polineuropatias por linfoma.
 - Anticorpo anti-Trotter indica polineuropatia paralinfomatosa da doença de Hodgkin.
 - Anticorpo anti-Yo (anticorpo anti-célula de Purkinje), acompanha polineuropatia com manifestações cerebelares.
 - Anticorpos anti-sulfatídeo nas ganglionites.
 - Anticorpo anti-acetilcolinesterase nas disfunções autonômicas.