

Neuropatias Periféricas

Conceitos Gerais

A neuropatia periférica é a disfunção de um ou mais nervos periféricos, que é o segmento de um nervo distal ao plexo ou à raiz. Isso engloba vários síndromes, caracterizados por diferentes graus de comprometimento sensorial, dor, fraqueza e atrofia muscular, redução ou ausência dos reflexos tendinosos profundos e sintomas vasomotores, isolados ou em associação. A classificação das neuropatias baseia-se na história e no exame físico. A eletroneuromiografia (EMG) e estudos de condução nervosa ajudam a localizar a lesão e determinar se a fisiopatologia é primariamente axonal (etiologia em geral metabólica) ou desmielinizante (etiologia em geral autoimune). O tratamento direciona-se primariamente à causa.

Classificação

1. Mononeuropatia → Envolvimento focal de um único tronco nervoso, por trauma ou compressão; Ex: Sd. do Túnel do Carpo, Paralisia Facial Periférica.
2. Mononeuropatia Múltipla → Envolvimento ≥ 2 nervos distintos em áreas separadas.
 - a) Axonal (ex: Diabetes).
 - b) Desmielinizante com bloqueio de condução focal (ex: Vasculites).
 - c) Mista
3. Polineuropatias:
 - a) Axonal:
 1. Aguda → Evolui em dias (ex: Porfíria, intoxicação por tálcio)
 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

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, quando necessário, geralmente é do nervo sural.**

Exame Físico:

As Neuropatias Periféricas caracterizam uma Síndrome do Neurônio Motor Inferior, com os seguintes achados:

- **Fraqueza Muscular** → 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 cinetico-postural), estão comprometidas. Se houver hipoestesia térmica e dolorosa com preservação da sensibilidade táctil, vibratória e cinetico-postural 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 grossas. 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, adelgada, 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.

Neuropatias por Distúrbios Metabólicos

- A causa mais freqüente é o diabetes melito, sendo outras causas IRC, insuficiência hepática, hipotireoidismo, acromegalia, polineuropatia do paciente crítico (Sd. Resposta Inflamatória Sistêmica).
- 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 plúmbica 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

Hanseníase:

- Causado pelo *Mycobacterium leprae*.
- É a causa mais freqüentes de neuropatia periférica infecciosa 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.

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 hiperproteinorraquia 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.

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.

Sepse:

- Seps e falência de múltiplos órgãos podem causar a polineuropatia da doença crítica, que causa acentuada fraqueza.

Neuropatias Imunomediadas

Sd. Guillain-Barré (SGB)

- SGB é uma Polirradiculoneuropatia Aguda autoimune, geralmente ascendente, sendo a principal causa de paralisia flácida aguda.
- Incidência anual → 0,6/100.000 (crianças) e 2,7/100.000 (adultos > 80 anos).
- Risco durante a vida → < 1/1000
- Incapacidade severa → 20%
- Mortalidade (mesmo com imunoterapia) → 5%

Fatores de Risco

- Infecções ou outros eventos imunogênicos, com intervalo de 1 a 4 semanas (70% dos casos)
 - *Campilobacter jejuni* (25 a 50% dos casos).
 - Citomegalovírus, Epstein-Barr, Influenza A.
 - COVID-19.
- Vacinas.
- Idade avançada.

Patologia

- Ocorre infiltração linfocítica de nervos periféricos e raízes nervosas, com consequente destruição da bainha de mielina e/ou axônio.

Evolução

- 3 fases:
 - Instalação do quadro neurológico (7 a 10 dias).
 - Nadir (4 semanas).
 - Resolução da sintomatologia (2 a 4 semanas pós nadir).

Diagnóstico Laboratorial

- Eletroneuromiografia:
 - Reflexo H ausente e ondas F prolongadas ou ausentes (achado mais precoce).
 - Bloqueio de condução (80% dos casos).
 - Latências distais ↑ em até 3 vezes.
- LCR:
 - ↑ Proteínas (após a primeira semana).
 - 5 ou menos leucócitos mononucleares/mm³.

Variantes da Sd. Guillain-Barré

- Variante desmielinizante clássica (VDC ou AIDP em inglês).
- Variantes axonais:
 - Neuropatia Axonal Motora Aguda (NAMA ou AMAN em inglês).
 - Neuropatia Axonal Sensório-Motora Aguda (NASMA ou AMSAN em inglês).
- Síndrome de Miller-Fischer.
- Síndrome de sobreposição de Guillain-Barré e Miller-Fischer.
- Variante paraparética.
- Variante faríngea-braquial.
- Diplegia facial.
- Variante sensitiva pura.
- Variante disautônômica pura (pan-disautonomia).

Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Aguda (AIDP)

- Apresentação mais comum.
- Reflexos tendíneos profundos diminuídos ou ausentes em 90% dos casos.
- Fraqueza muscular progressiva e simétrica:
 - Paresia até paralisia.
 - Início quase sempre em MMII.
 - Pode se iniciar em MMSS ou face em 10% dos casos.
 - Evolução com fraqueza em MMII + MMSS (nadir → 4 semanas).
 - Paralisia facial periférica e fraqueza orofaríngea ocorrem em 50% dos casos.
 - Insuficiência respiratória ocorre em 10 a 30% dos casos.
 - Sintomas sensoriais leves em 80% dos casos.
 - Disautonomia em 38 a 70% dos casos (hiponatremia – SIADH; Arritmias).

Variantes Axonais

- Associadas a infecção por *Campilobacter jejuni*.

- Autoanticorpo IgG para GM1 e GD1a.
- Neuropatia Axonal Motora Aguda (NAMA):
 - Fraqueza sem sinais ou sintomas sensoriais.
 - Mais comum em crianças durante o verão.
 - Mais comum no norte da China.
- Neuropatia Axonal Sensório-Motora Aguda (NASMA):
 - Sinais e sintomas sensitivos e motores.
 - Evolução mais agressiva do que a NMAA.

Sd. Miller-Fischer (1956)

- Autoanticorpo IgG para GQ1b e GT1a.
- Força muscular geralmente normal.
- Tríade → Oftalmoplegia + Arreflexia + Ataxia.
- Pode ocorrer ptose, paralisia facial ou fraqueza orofaríngea.
- A maioria dos pacientes se recupera em 1 a 2 meses, mesmo sem tratamento.
- Quando associado a Encefalite de Tronco Cerebral → Encefalite de Bickerstaff (redução transitória do nível de consciência).

Tratamento

- Imunoglobulina → 2g/kg em 5 dias (0.4g/kg/dia) ou 1g/kg em 2 dias (1g/kg/dia).
- Plasmaferese.

Polirradiculoneuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica (PIDC)

- PIDC foi inicialmente descrita em por Eichhorst (1890), sendo que o termo PDIC foi cunhado por Peter Dyck (1975). PIDC é uma neuropatia autoimune do sistema nervoso periférico, podendo evoluir com fraqueza progressiva e comprometimento sensitivo em membros e tronco.

Epidemiologia

- Incidência → 0,15 a 10,6 casos/100.000/ano.
- Prevalência → 0,67 a 10,3 casos/100.000.
- Início dos sintomas entre 48 e 60 anos.
- Compromete mais homens e adultos idosos.
- Curso progressivo → 14,5%
- Curso recorrente → 71%
- Curso monofásico → 14,5%
- Início agudo, simulando SGB → 5 a 16%

Fatores de Risco

- Não existem fatores de risco reconhecidos.
- Pode haver associação com:
 - Doenças metabólicas → Diabetes, deficiência de vitamina B12.
 - Doenças da tireóide → Hipo e hipertireoidismo.
 - Doenças Infecciosas → Hepatite B e C, HIV, borreliose.

- Doenças hematológicas → Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS), linfomas, mielomas, Macroglobulinemia de Waldenström.
- Doenças autoimunes ou inflamatórias → Doença de Crohn, Retocolite Ulcerativa Idiopática, Sarcoidose, Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Patologia

- Ataque autoimune da bainha de mielina dos nervos periféricos.

Clínica

- Apresentação Clássica (> 68% dos casos):
 - Sintomas simétricos, comprometendo tanto segmentos proximais quanto distais de membros superiores e inferiores, que progridem por mais de 2 meses.
- Apresentação Atípica (Variantes):
 - Sintomas assimétricos, com predominância em segmentos distais ou proximais de membros superiores ou inferiores, que progridem em menos de 2 meses.

PIDC Clássica:

- Déficit motor, distal e proximal, simétrico, evoluindo de forma progressiva ou em surto-remissão por um período de, pelo menos, 2 meses.
- Déficits sensitivos são predominantemente distais (bota e luva) e afetam mais intensamente as modalidades relacionadas com as fibras mielinizadas como palestesia e propriocepção, podendo ocasionar ataxia sensitiva.
- Paresia facial, oftalmoparesia e fraqueza bulbar → 15% dos pacientes.
- Hipo ou arreflexia difusa.
- ENMG → Evidências de desmielinização.
- LCR → Dissociação albumino-citológica.
- RNM → Hipertrofia e/ou impregnação de raízes nervosas.
- Imunoglobulina → 2g/kg em 2 a 5 dias consecutivos.
- Imunoglobulina subcutânea → dose total de 0,4 a 1,2g/kg em 1 a 2 dias a cada 1 a 6 semanas por 24 a 48 semanas.
- Corticosteróides → Prednisolona 60mg/dia.
- Plasmaferese → 5 – 10 sessões em dias alternados em 2 a 4 semanas (recomendação fraca).

Variantes da PIDC (PIDC Atípica)

- Forma Exclusivamente Sensitiva.
- Forma Exclusivamente Motora – *Neuropatia Motora Multifocal (NMM)*.
- Forma multifocal assimétrica - *Multifocal Acquired Demyelinating Sensory And Motor Neuropathy (MADSAM)* ou Sd. Lewis-Sumner
- Forma distal - *Distal Acquired Demyelinating Symmetric Neuropathy (DADS)*.

PIDC Forma Exclusivamente Sensitiva (5 a 35%)

- Polirradiculopatia sensitiva desmielinizante crônica.

- Costuma se iniciar nos MMII, mas pode estar restrito aos MMSS, aos 4 membros ou na face e no tronco.
- Ataxia sensitiva proeminente.
- Hiporreflexia difusa.
- Idade antes dos 55 anos
- Potenciais evocados somatossensitivos ausentes.
- LCR → Dissociação albumino-citológica.
- Conduta → Imunoglobulina.

PIDC Forma Exclusivamente Motora (7 a 10%)

- Manifestações clínicas puramente motoras com déficit simétrico proximal e distal, porém com predomínio distal, predominando em MMII, mas também podendo comprometer os 4 membros ou os MMSS isoladamente.
- Geralmente ocorre em pacientes mais jovens (> 20 anos).
- ENMG → Bloqueio de condução.
- Conduta → Imunoglobulina.

PIDC Forma Multifocal Assimétrica (6 a 15%)

- *Multifocal Acquired Demyelinating Sensory And Motor Neuropathy* (MADSAM) ou Sd. Lewis-Sumner
- Início insidioso e progressivo de fraqueza e parestesia assimétrica de membros superiores.
- Pode ocorrer envolvimento da pares cranianos (óptico, oculomotor, trigêmeo e facial).
- Diagnóstico diferencial com mononeuropatia múltipla, como a neuropatia da Doença de Hansen.
- 50% dos casos evolui para PDIC típica.
- ENMG → Bloqueio de condução multifocal.
- LCR → Dissociação albumino – citológica.
- RNM → Aumento da intensidade do sinal e calibre do plexo braquial.
- Conduta → Imunoglobulina; Corticosteroíde (resposta rápida).

PIDC Forma Distal (7 a 15%)

- *Distal Acquired Demyelinating Symmetric Neuropathy* (DADS).
- Déficit predominantemente sensitivo distal e simétrico em MMII, causando hipoestesia e ataxia sensitiva por lesão de fibras grossas.
- Manifestações clínicas motoras em grau variável.
- Reflexos profundos hipoativos ou ausentes.
- Presença de IgM monoclonal correspondendo a anticorpos contra glicoproteína associada a mielina (anti-MAG) → Sem resposta a corticosteroides ou imunoglobulina (talvez ao Rituximab).
- LCR → Dissociação albumino – citológica ou normal.
- ENMG → Desmielinização + Latências motoras e sensorias extremamente prolongadas + Ausência de bloqueio de condução.

Neuropatia Motora Multifocal (NMM)

Clínica

- Início com fraqueza assimétrica distal de membros superiores, com câimbras e fasciculações, sem perda sensorial.
- Atrofia muscular tem desenvolvimento tardio.
- Pares cranianos, musculatura bulbar e respiratória são poupados.
- Hipo ou arreflexia nos segmentos comprometidos.
- Não ocorrem sinais de lesão de NMS.
- Diagnóstico diferencial importante com Doenças do Neurônio Motor.

Patologia

- Bloqueio parcial da condução motora mediado por anticorpo anti-GM1 (30 – 80% dos pacientes) no nódulo de Ranvier.

Exames Complementares

- ENMG → Bloqueio de condução multifocal em nervos motores.
- LCR → Dissociação albumino-citológica.
- RNM → Aumento da intensidade do sinal e calibre do plexo braquial.
- Anticorpo IgM policlonal contra gangliosídeo GM-1 (anti-GM1), em 50% dos casos.

Tratamento

- Imunoglobulina e, eventualmente, Ciclofosfamida. Corticosteróide pode piorar o quadro.

Fontes Consultadas

- AULER JÚNIOR, J. O. C; YU, LUIS. Neurologia. 1. ed. Editora Atheneu, 2021.
- CONTINUUM (AAN) – Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders. v. 26, n. 5, 2020.
- GAGLIARDI, R. J; TAKAYANAGUI, O. M. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. 2. ed. Editora GEN Guanabara-Koogan, 2019.