



PROJETO DE LEI DE 2011

(Da Sra. Mara Gabrielli)

Dispõe sobre a prioridade epidemiológica no tratamento de doenças neuromusculares com paralisia motora e dá outras providências.

O CONGRESSO NACIONAL DECRETA:

Art. 1º As pessoas acometidas por doenças neuromusculares com paralisia motora receberão prioritariamente dos Sistemas Único de Saúde (SUS) os medicamentos e equipamentos essenciais a sua sobrevivência, inclusive aqueles necessários às comorbidades a elas relacionadas.

§ 1º O rol das doenças neuromusculares com paralisia motora a serem contempladas por esta lei será definido, em ato próprio, pelo Poder Executivo.

§ 2º O Poder Executivo, por meio do Ministério da Saúde, selecionará os medicamentos e equipamentos de que trata o caput, com vistas a orientar sua aquisição pelos gestores do SUS.

§ 3º A seleção a que se refere o § 2º deverá ser revista e republicada anualmente ou sempre que se fizer necessário, para se adequar ao conhecimento científico atualizado e à disponibilidade de novos medicamentos, tecnologias e produtos no mercado.

Art. 2º Os medicamentos e equipamentos que se fizerem necessários aos pacientes de que trata esta Lei poderão ser encaminhados para suas respectivas residências previamente cadastradas junto aos órgãos de saúde competentes, sem qualquer ônus para o usuário.

Parágrafo único. Poderá ser firmado convênio entre a autoridade competente do SUS e os órgãos estaduais ou do Distrito Federal ou municipais da saúde para a entrega prioritária dos medicamentos e equipamentos referidos no caput.



CÂMARA DOS DEPUTADOS
GABINETE DA DEPUTADA MARA GABRILLI – PSDB/SP

Art. 3º Entidades sem fins lucrativos que comprovadamente atuem na área e tenham certificação de entidade beneficente de assistência social nos termos da legislação vigente poderão firmar convênio com a autoridade competente do SUS ou com órgão estadual ou do Distrito Federal ou municipal conveniado com o SUS para entrega de equipamentos e atendimento de pessoas acometidas por doença neuromuscular com paralisia motora.

Art. 4º É assegurado à pessoa acometida por doença neuromuscular com paralisia motora o direito de receber, por escrito, no prazo de até 48 (quarenta e oito) horas a partir da data da sua solicitação, informações acerca da indisponibilidade dos medicamentos e equipamentos por parte da mesma autoridade de saúde.

Art. 5º A União fomentará pesquisas científicas, inclusive aquelas que façam uso de terapia gênica, que tenham por finalidade prevenir, tratar e curar doenças neuromusculares com paralisia motora.

Art. 6º. Esta lei entra em vigor no primeiro dia do exercício financeiro seguinte ao da sua publicação.



JUSTIFICAÇÃO

Este projeto tem por objetivo dar tratamento prioritário às pessoas acometidas por doenças neuromusculares com paralisia motora. São inúmeras as doenças que se enquadram nessa categoria, sendo que a prioridade ora estabelecida serve somente àquelas pessoas cujo estado de saúde coloque em risco sua própria sobrevivência. O foco desta propositura é, então, a proteção da vida através da distribuição de medicamentos e equipamentos de forma prioritária às pessoas com doenças neuromusculares com paralisia motora.

Dentre as diversas formas de doenças neuromusculares com paralisia motora, há um denominador comum que é a dificuldade respiratória, causada pela falta de força da musculatura respiratória,

Na maioria dos doentes neuromusculares, a insuficiência respiratória inicia com diminuição dos volumes pulmonares e fraqueza progressiva dos músculos inspiratórios e expiratórios, seguindo-se as infecções pulmonares, os distúrbios respiratórios durante o sono e, por último, a falência respiratória diurna. O maior problema nas doenças neuromusculares é a hipoventilação, que leva à hipercapnia. Os valores de CO₂ e gasometria devem ser avaliados periodicamente, dependendo das circunstâncias clínicas¹.

No tratamento das fraquezas respiratórias, um dos meios mais eficientes hoje existentes é a utilização de técnicas de *air stacking* e *cough assist*,

*Entretanto, o que realmente faz a diferença é a utilização das técnicas de *air stacking* (exercício de empilhamento de ar com *ambu* ou *ressuscitador manual*), de respiração glossofaríngea (RGF), também conhecida como "respiração de sapo", e de *cough assist* (auxiliar de tosse), que cumpre dupla função nos pacientes*

¹ Dr. Acary, cap.60, p. 753



CÂMARA DOS DEPUTADOS
GABINETE DA DEPUTADA MARA GABRILLI – PSDB/SP

com doença neuromuscular, pois viabiliza a eliminação de secreções traqueobrônquicas e promove a reexpansão pulmonar (empilhamento com cough assist).

O equipamento que contribui para o tratamento respiratório, *BiPAP*, passou a ser distribuído pelo SUS a partir da Portaria 1.531 de 2001, que era restrita aos pacientes com distrofia muscular. Em 2008, o Ministério da Saúde editou a portaria 1.370, que estabeleceu que todo e qualquer paciente com doença neuromuscular tenha o direito a receber o equipamento. Apesar do grande avanço na última década, a luta continua pela liberação de outros equipamentos que contribuam nos estágios mais avançados da doença, como o *Cough Assist* e o ventilador volumétrico.

Cabe ressaltar que o uso desses aparelhos significa efetiva economia aos cofres públicos, visto que os pacientes que os utilizam estariam internados em Unidades de Terapia Intensiva – UTI. Em suma, além de os aparelhos respiratórios garantirem melhor qualidade de vida à pessoa com doença neuromuscular com paralisia motora, visto que ela poderá ser tratada em sua residência, também é gerada grande economia ao erário, vez que o paciente deixa de estar internado em UTI e passa para tratamento residencial.

Não fosse suficiente o fato das doenças neuromusculares apresentarem efetivo comprometimento social das pessoas por ela acometidas, algumas de suas manifestações, como a Esclerose Lateral Amiotrófica, doença neurológica que causa paralisia progressiva em todos os músculos do esqueleto até o ponto de comprometer a fala e a respiração, apresentam aos seus portadores expectativa de vida de três a cinco anos após o aparecimento dos primeiros sintomas da doença. Isso exige do Poder Público a máxima presteza no atendimento dos pacientes assim diagnosticados, justificando, novamente, a necessidade de uma política pública voltada para esse grupo.

No projeto de lei, estabelecemos que caberá ao Poder Executivo definir o rol de doenças neuromusculares que darão causa a prioridade no atendimento pelo Sistema Único de Saúde, levando-se em conta o grau de comprometimento do sujeito acometido pela referida doença.



CÂMARA DOS DEPUTADOS
GABINETE DA DEPUTADA MARA GABRILLI – PSDB/SP

Anexa a esta propositura segue lista de doenças neuromusculares com paralisia motora encaminhada a nós por membros da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo para que os gestores do SUS tenham em mãos material acadêmico com vistas a subsidiá-los na implementação desta lei.

Prevemos no §3º do art. 1º a renovação da lista de medicamentos e equipamentos a serem distribuídos prioritariamente pelo SUS, conforme o conhecimento científico atualizado, a disponibilidade de novos medicamentos, tecnologias e produtos no mercado. Estes são critérios norteadores da ação dos gestores do SUS, facilitando sua ação. Cabe ressaltar que os avanços da medicina, principalmente através do estudo de células-tronco, têm aberto novos leques de tratamento, sendo necessário, portanto, a constante revisão da lista de medicamentos do SUS.

No artigo 2º prevemos a entrega dos medicamentos e equipamentos que se fizerem necessários aos pacientes com doenças neuromusculares com paralisia motora em suas respectivas residências previamente cadastradas junto aos órgãos de saúde competentes. Isto se faz necessário devido à freqüente ausência de mobilidade de pessoas com a referida doença.

Devido à dificuldade em se ajustar os equipamentos às necessidades dos pacientes, muitos deles são atendidos por clínicas ou entidades sem fins lucrativos, que contam com pessoal profissionalizado para realizar os ajustes necessários. O Instituto do Sono e a Associação Brasileira de Distrofia Muscular são dois exemplos de instituições que promovem tal atendimento. Daí a presente propositura prever em seu art. 3º a possibilidade da distribuição de equipamentos ocorrer por meio de convênio firmado com associações sem fins lucrativos que comprovadamente atuem na área e tenham certificação de entidade beneficente de assistência social nos termos da legislação vigente.

No artigo 4º obrigamos as autoridades da saúde a prestarem esclarecimentos sobre a indisponibilidade de determinado equipamento ou medicamento no prazo de 48 horas a partir da solicitação. Este artigo tem o condão de (i) dar eficácia ao princípio constitucional da publicidade, por meio do qual é dever do Estado informar todos os atos de interesse dos administrados; e (ii) dar cumprimento ao art. 3º, inciso I da lei nº 9.784, de 29 de Janeiro de 1999.



No art. 5º determinamos o fomento a pesquisas científicas, inclusive aquelas que façam uso de terapia gênica, que tenham por finalidade prevenir, tratar e curar doenças neuromusculares com paralisia motora. Isto é necessário visto que o aconselhamento genético é uma das formas mais importantes para se evitar a ocorrência de casos nos quais a doença neuromuscular é genética.

Uma das formas mais comuns de doença neuromuscular são as distrofias musculares e dentre estas a Distrofia Muscular de Duchenne e Becker, que ocorrem em 1 a cada 3.500 meninos nascidos². Distrofias musculares são

(...) as doenças musculares primárias, de natureza genética, com herança bem definida, de caráter evolutivo e incurável. É fundamental, portanto, o aconselhamento genético para evitar novos casos em uma mesma família.

O aconselhamento genético e a terapia gênica são as formas hoje reconhecidas para a prevenção de doenças neuromusculares. A autorização para a União fomentar pesquisas nessas áreas mostra-se, portanto, como importante instrumento no combate às doenças neuromusculares.

Ainda, cabe registrar a data de protocolização desta iniciativa. Damos entrada no dia 22 de Junho, um dia após o dia mundial da luta contra a ELA, 21 de Junho. Este dia foi escolhido por ser um solstício – o sol se encontra sobre o Trópico de Câncer sua posição mais ao norte em relação ao Equador. É, portanto, o começo do inverno no hemisfério sul e do verão no hemisfério norte – é um ponto especial de sua posição, um ponto que marca mudanças – e todos os anos a comunidade internacional de ELA/DNM realizam atividades para expressar sua esperança de que este dia seja um ponto especial, um dia simbólico de mudança, na busca da causa, do tratamento e cura desta doença.

Por fim, cumpre registrar que esse projeto passou por longo e transparente processo de elaboração, contando com o apoio de associações de renome internacional envolvidas com o tratamento destas doenças, como a Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica – ABRELA, Associação Brasileira de Distrofia Muscular – ABDIM e o Instituto do Sono. Além

² Idem, p. 18.



CÂMARA DOS DEPUTADOS
GABINETE DA DEPUTADA MARA GABRILLI – PSDB/SP

disso, realizamos consulta pública para dar cumprimento à máxima do movimento das pessoas com deficiência de que não se deve fazer “nada sobre nós, sem nós”. Por último, após a consulta pública, foi realizado um *chat* para que os interessados pudessem debater com a Deputada e sua equipe pontos polêmicos, enviar dúvidas e sugestões. Esse processo inclusivo e democrático serviu ao aperfeiçoamento da propositura que chega agora a sua versão final. Sugerimos aos demais deputados que realizem práticas similares quando estiverem elaborando projetos que sirvam diretamente a algum grupo.

Diante do exposto, conto com a colaboração dos nobres pares para a aprovar a presente propositura.

Sala das Sessões, em de Junho de 2011.

MARA GABRILLI

Deputada Federal – PSDB/SP



Anexo 1

ROL DE DOENÇAS NEUROMUSCULARES

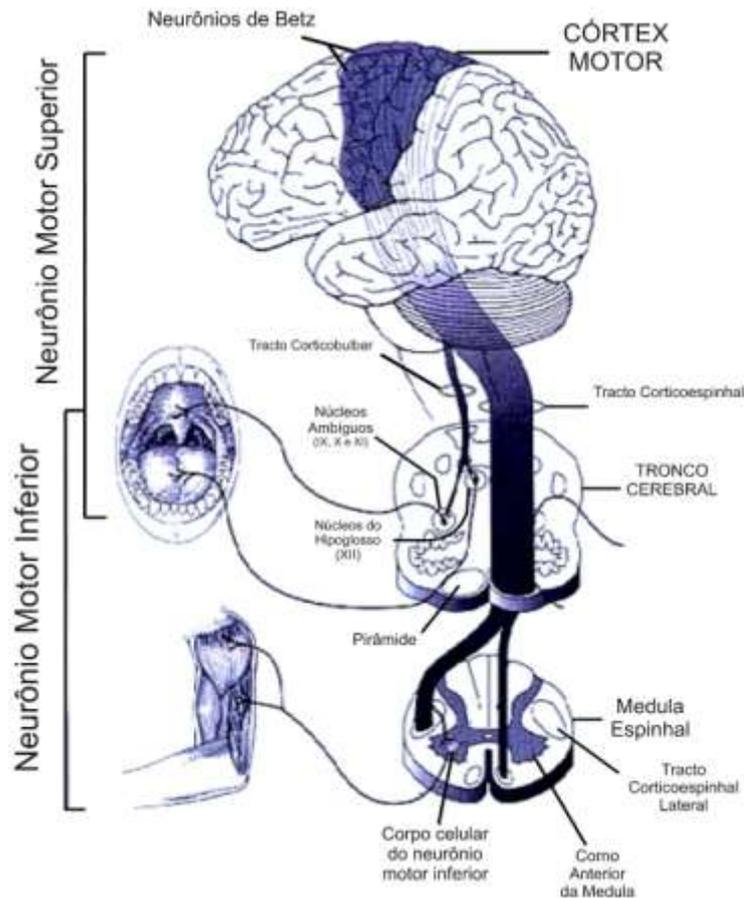
A classificação sistemática e estatística das doenças neurológicas datam do início do século XIX. Entretanto, somente, em 1946, na Conferência Internacional de Saúde, em Nova York, com a preparação da sexta revisão da Lista Internacional de Doenças e Causas de Óbitos, é que as doenças neuromusculares tiveram uma atenção mais detalhada.

Dentre as doenças catalogadas, destaca-se o capítulo das doenças neuromusculares (DNM), especialmente, por muitas apresentarem comprometimento motor grave e incapacitante.

As doenças neuromusculares representam um grupo grande de afecções que comprometem a unidade motora, ou seja, ou o corpo celular do neurônio motor inferior, o seu prolongamento, a junção neuromuscular ou o tecido muscular esquelético.

Para a classificação das inúmeras doenças neuromusculares é útil seguir a rota anatômica do neurônio motor inferior, possibilitando assim, a identificação e o diagnóstico das principais doenças específicas em cada sítio topográfico primário.

Figura 1: VIA MOTORA



Fonte: Interactive Atlas of Human Anatomy – Frank H. Netter – modificado por Roberto Dias B. Pereira.

A. NEURONOPATIA MOTORA:

O espectro das enfermidades que comprometem o corpo celular do neurônio motor, denominadas de neuronopatias motoras, é muito grande e muito importante por suas particularidades clínicas.

As várias formas de apresentação podem ser distinguidas de acordo com as características genéticas (herança autossômica dominante, herança autossômica recessiva, herança ligada ao X), com a forma de instalação (aguda, insidiosa), com a idade de início dos sintomas (neonatal, infância, adolescência, idade adulta), com a velocidade de progressão (lentamente progressiva, estabilização clínica, rapidamente progressiva) com a predileção de comprometimento motor (assimétrica, simétrica, proximal, distal, membros superiores, membros inferiores, região bulbar), sintomas e sinais associados. O estudo eletro-neuromiográfico é fundamental para a caracterização clínica. O desenvolvimento de exames de DNA tem permitido caracterizar sob maneira mais definida certas doenças, propiciando melhor entendimento da fisiopatologia.

As principais enfermidades relacionadas são:



CÂMARA DOS DEPUTADOS
GABINETE DA DEPUTADA MARA GABRILLI – PSDB/SP

- **POLIOMIELITE ANTERIOR AGUDA**, doença viral já erradicada em nosso país, compromete o NMI estabelecendo déficit motor que predomina nos membros inferiores, geralmente de forma assimétrica. Os pacientes vitimados pela poliomielite, quando submetidos a programa intenso de reabilitação apresentam uma importante melhora funcional.
- **SÍNDROME PÓS POLIOMIELITE (SPP)** é caracterizada pela presença de nova fraqueza muscular, anos após a infecção aguda pelo vírus da poliomielite, e de estabilização clínica, estando relacionada com a degeneração das unidades motoras sobreviventes, talvez por “overuse” (supertreinamento). O diagnóstico de SPP é feito por exclusão. Requer diferenciação com outras doenças neurológicas, ortopédicas ou psiquiátricas, que podem apresentar quadro semelhante.
- **ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL (AME)** refere-se a doenças puras do NMI, de causa genética, e com grande heterogeneidade clínica. Encontra-se implícito, nesta definição, que não há comprometimento do NMS ou da sensibilidade (Tabela 1).



Tabela 1 – Classificação Genética das Atrofias Musculares Espinhas (AME)

| HERANÇA FUNÇÃO DO GENE | IDADE DO SURTO | DISTRIBUIÇÃO | GENÉTICA | |
|---------------------------|----------------------|--------------------------|-------------|---------------------------------|
| RECESSIVA RNA/RNP | nascimento / adulto | proximal | SMN | metabolismo |
| transcricional | nascimento/ infantil | distal / diafragma | IGHMBP2 | regulação |
| | infantil / adulto | distal / diafragma | crom 11q13 | |
| DOMINANTE caperone | adulto | distal (MMII>SS) | HSP | B1 ou B8 |
| syntetase | adulto | distal (MMSS>II) | GARS | glycyl tRNA |
| endoplasmático | adulto | distal (MMSS=II) | BSCL2 | retículo |
| vesicular | infância | distal | senataxina | RNA helicase |
| | adulto | proximal>distal | VAPB | tráfego |
| | adulto | distal+ paresia vocal | dinactina | transporte axonal retrogrado |
| | adulto | distal+ paresia vocal | crom 2p14 | |
| CROM X | infância | distal (MMII>SS) | Xq 13.1-q21 | |

MMII: membros inferiores
SS: superiores
II: inferiores

As formas mais conhecidas de AME são as de herança autossômica recessiva, com *locus* gênico mapeado no cromossomo 5q 11-2-13.3 (SMA 5q), relacionado com a proteína SMN (*survival motor neuron* – gene da sobrevivência neuronal). Tem basicamente três formas distintas de manifestação clínica, dependendo da sua gravidade:

TIPO I OU FATAL - Doença de Werdnig - Hoffmann. Clinicamente, manifesta-se com hipotonia neonatal, fraqueza muscular intensa, incluindo musculatura da deglutição e da respiração, com óbito geralmente antes de um ano de idade, especialmente decorrente de problemas respiratórios. O diagnóstico diferencial é feito com as enfermidades que apresentam hipotonia na infância, porém a gravidade do quadro, o comprometimento da musculatura respiratória e da inervada pelos nervos cranianos bulbares (musculatura bulbar) e, por vezes, as fasciculações da língua permitem forte suspeita clínica.

TIPO II - Intermediária. Usualmente manifesta-se na metade do primeiro ano de vida com fraqueza muscular generalizada. A maioria das crianças é capaz de mover os membros e de adquirir marcha. Sobrevivência até a adolescência é regra. O prognóstico é dependente do grau



de fraqueza intercostal e do déficit respiratório. O diagnóstico diferencial com as distrofias musculares da infância é, por vezes, difícil. Dado importante, porém, é a pseudo-hipertrofia, rara nos casos de AME.

TIPO III - Doença de Kugelberg Welander. Notada, geralmente, entre 5 e 15 anos, embora possa iniciar-se mais precocemente e tem evolução mais favorável. Em alguns pacientes, observa-se até certa melhora motora, presumivelmente como resultado de reinervação compensatória do músculo. Por outro lado, certos pacientes apresentam piora motora inesperada, freqüentemente entre oito e dez anos de idade, com perda da marcha, que também não é infreqüente após problema incidental como trauma, fratura ou até cirurgia.

Mais recentemente, outras formas de AME têm sido relatadas, merecendo destaque:

AME TIPO IV OU DO ADULTO: é geneticamente mais heterogênea, sendo descritas formas de herança autossômica recessiva, autossômica dominante e recessiva ligada ao X. A maioria dos pacientes desenvolve manifestações clínicas ao redor dos 30 anos, com fraqueza muscular predominando nas porções proximais dos membros inferiores, sob forma simétrica. Fasciculações da língua e tremor das mãos são raramente vistos.

AME COM INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA: refere-se a uma forma peculiar de AME, de herança autossômica recessiva (cromossomo 11), com mutação no gene IGHMBP2, ocasionando fraqueza muscular distal, precocemente, associada a fraqueza muscular diafragmática, com óbito antes dos 6 meses de vida.

AME DISTAL: o grupo de pacientes que apresentam-se com fraqueza muscular simétrica e distal em ambos os MMSS e MMII é geneticamente heterogêneo. Há descrições de formas autossômico dominante e autossômico recessiva. A progressão clínica é variável. O principal diagnóstico diferencial a ser feito é com a Neuropatia Motora Hereditária (Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 – CMT 2). Na CMT 2, fraqueza muscular, ataxia e tremor são mais proeminentes e os potenciais de ação sensitivo são anormais ou ausentes.

AMIOTROFIA MONOMÉLICA DOS MEMBROS representa uma desordem heterogênea caracterizada pela presença de atrofia neurogênica em um membro, superior ou inferior. Compromete mais frequentemente pessoas do sexo masculino, com sintomas iniciais na segunda ou terceira décadas, com progressão vagarosa. Não há comprometimento associado do NMS, da sensibilidade, do cerebelo e dos sistemas extrapiramidais.

Hirayama foi o primeiro a descrever a apresentação clínica de atrofia muscular e fraqueza das mãos e antebraços, propondo o termo atrofia muscular juvenil de extremidade superior unilateral. Mais tarde, encontrando associação com comprometimento contralateral em 1/3 dos pacientes, ele mudou o termo para atrofia muscular espinhal juvenil de extremidade superior distal. Embora predomine a fraqueza muscular nos músculos distais, pode haver comprometimento de músculos proximais, como bíceps e tríceps.

Muitos pacientes com atrofia muscular unilateral restrita nos membros inferiores têm sido descritos na Índia, com somente poucos casos descritos no ocidente. A maioria dos



indivíduos descritos é constituída por homens. A atrofia muscular é mais evidente, com comprometimento motor pouco incapacitante.

AME COM MUTAÇÃO NO GENE VAPB: descrita no Brasil (Nishimura et al, 2004), caracteriza-se clinicamente por início dos sintomas entre os 25-40 anos, com progressão variável. Predominam os sinais e sintomas de comprometimento do NMI, sobretudo nas porções proximais dos membros, podendo associar-se tremor e insuficiência respiratória. Alguns pacientes apresentam sinais de comprometimento do NMS, justificando-se a descrição original como uma variante de ELA (ELA tipo 8). Mutações no gene da Vesícula associada à membrana da Proteína – Associada à proteína B (VAPB – Vesicle Associated Membrane Protein-Associated Protein B) tem sido implicada como fator causal. Vesícula associada às proteínas de membrana formam complexos intracelulares que promovem a fusão e o transporte de vesículas citoplasmáticas.

SÍNDROME DE FAZIO-LONDE (Paralisia bulbar progressiva infantil): trata-se de uma rara forma de AME caracterizada por diminuição do número de neurônios motores craniais com subsequente perda de neurônios motores na medula cervical. Ocorre nas crianças entre as idades de 1 e 12 anos, com estridor laríngeo, paralisia palatina, fraqueza facial e disfagia. Oftalmoplegia também é reportada. A expectativa de vida é dependente da função respiratória.

- **DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR (DNM)** é termo genérico, freqüentemente utilizado para incluir síndromes clínicas, dependendo do sítio de comprometimento primário dos neurônios motores, alterações morfológicas, padrão de herança, achados eletrofisiológicos, e anormalidades bioquímicas e imunológicas. Incluem-se neste grupo a Esclerose Lateral Amiotrófica, esclerose lateral primária, paralisia bulbar progressiva e atrofia muscular progressiva.

Esclerose lateral amiotrófica (ELA): caracteriza-se por paralisia progressiva marcada por sinais de comprometimento do NMS (clônus e sinal de Babinski) e do NMI (atrofia e fasciculações). É a forma mais comum de doença do neurônio motor e, freqüentemente, o termo ELA é utilizado indistintamente para as outras formas de DNM. Clinicamente, verifica-se que afeta mais o sexo masculino do que o feminino (2:1), mais brancos do que negros, instala-se na sexta ou sétima décadas, com evolução progressiva, incurável, e óbito em torno de 36 meses após o início dos primeiros sintomas, geralmente por falência respiratória. Existem raros casos que sobreviveram mais de dez anos e outros que faleceram em menos de um ano. Cerca de 5 a 10% de todos os casos de ELA são representados por uma forma familiar, com herança autossômica dominante a mais freqüente.

Paralisia bulbar progressiva (PBP) caracteriza-se por comprometimento predominante da musculatura de inervação bulbar, com ou sem envolvimento do NMS. Disartria e disfagia são os sintomas predominantes, seguidos de fraqueza, atrofia e fasciculações da língua. Envolvimento moderado da musculatura do pescoço pode ser encontrado. Sinais de comprometimento do NMS e labilidade emocional podem estar presentes.

Esclerose lateral primária (ELP) caracteriza-se por surto insidioso, de evolução lenta, sem sinais e sintomas de envolvimento de qualquer outra parte do sistema nervoso, além dos tratos corticobulbar e corticoespinal.



Atrofia muscular progressiva (AMP) é doença pura do NMI, de causa ainda não identificada; é incomum, representando cerca de 5 a 20% dos casos de DNM. Manifesta-se clinicamente com fraqueza, atrofia e fasciculações, geralmente de início nos membros superiores, envolvendo, progressivamente, membros inferiores e região bulbar. Os reflexos profundos são abolidos. A progressão da doença pode ser rápida como na ELA, ou mais lenta, com períodos de estabilização clínica.

Outras enfermidades que comprometem o Neurônio Motor Inferior que merecem destaque são:

- **DOENÇA DE KENNEDY:** Também chamada atrofia bulbo espinhal ligada ao cromossomo X, apresenta uma mutação no gene codificador do receptor de androgênio, com triplicação e expansão de nucleotídeos (CAG). Ocorre em aproximadamente em 1 a 40 000 indivíduos, sendo mais comum em asiáticos e caucasianos. Trata-se de uma desordem degenerativa, lentamente progressiva, acometendo homens na idade de 30 a 60 anos.
- **SÍNDROME DE BROWN-VIALETTO-VAN LAERE:** é caracterizada pela presença de paralisia de nervos motores craniais, associada à surdez neurosensorial, geralmente de início na primeira ou segunda década. Na evolução, podem aparecer uma variedade de outros sinais e sintomas, incluindo-se ataxia, atrofia óptica, retinite pigmentosa, epilepsia e comprometimento autonômico.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS: as neuronopatias primárias devem ser diferenciadas de outras condições clínicas adquiridas, que apresentam orientações clínicas e terapêuticas totalmente distintas.

- **NEURONOPATIA MOTORA POR BLOQUEIO DE CONDUÇÃO:** Trata-se de uma enfermidade imunomediada, caracterizada por fraqueza lentamente progressiva, assimétrica, de início, geralmente, nas porções distais dos membros, sendo que 80% dos pacientes apresentam os primeiros sintomas entre 40 e 50 anos. O seu diagnóstico é baseado em estudo eletroneuromiográfico com demonstração da presença do bloqueio de condução motora, fora dos locais usuais de compressão dos nervos, representando a falência da propagação do impulso através do axônio intacto no estudo da condução motora.

Constitui cerca de 3,6 % das polineuropatias inflamatórias, com perda motora por agressão de anticorpos contra constituintes da bainha de mielina

- **OUTRAS NEUROPATIAS DESMIELINIZANTES IMUNOMEDIADAS** podem ser confundidas com as neuronopatias motoras. Entretanto, nestas enfermidades têm envolvimento sensitivo associado. Neuropatias com anticorpos Anti-MAG (glicoproteína associada à mielínica) caracteristicamente apresentam-se com fraqueza muscular distal e com perda sensitiva. Neuropatias com anticorpos anti-sulfatídeo e síndrome de GALOP têm envolvimento sensitivo puro. Síndrome de POEMS (polineuropatia, organomegalia, proteína M e lesões na pele) pode produzir fraqueza muscular incapacitante, acompanhada por perda sensitiva proeminente e sinais sistêmicos.



- **NEURONOPATIAS PARANEOPLÁSICAS:** refere-se a um grupo de enfermidades caracterizadas clinicamente por neuropatia motora de evolução subaguda, com fraqueza assimétrica de predomínio dos membros inferiores, relacionadas com um tumor. As principais descrições, embora raras, relacionam-se aos linfomas, como a doença de Hodgkin, que apresenta curso agressivo de predomínio nos MMII, durante a fase de remissão ou irradiação. Por outro lado, podemos ter curso lentamente progressivo com remissão após alguns meses, sendo demonstrada degeneração das células do corno anterior da medula e alguns tractos sensitivos. O envolvimento do neurônio motor inferior tem sido relacionado com síndromes paraneoplásicas com presença de anticorpos anti-Hu associados a encefalomielite, assim como, quadros típicos de ELA, apresentam-se associados ao carcinoma de pequenas células pulmonar (oat cell) e carcinoma de rim.
- **SÍNDROME DO NEURÔNIO MOTOR INFERIOR POR IRRADIAÇÃO:** trata-se de uma síndrome rara de complicação tardia de irradiação da medula espinhal, principalmente na região para-aórtica por tumores testiculares malignos ou linfoma. Aparece cerca de meses a anos após a irradiação, com paraparesia flácida, geralmente assimétrica, com arreflexia e fasciculações. Exame de ressonância magnética da coluna não mostra alterações medulares.
- **DEFICIÊNCIA HEXOSAMINIDASE A E B:** *deficiência de beta hexosaminidase A e B, também chamada de doença de Tay-Sachs e Sandhoff, é um grave distúrbio degenerativo causado pelo acúmulo, nos lisossomos dos neurônios, do gangliosídeo GM2 degradado por esta enzima. Apresenta 03 formas (infantil, juvenil e adulta), sendo variável o início das alterações clínicas, assim como a gravidade que é dependente da atividade residual, de cada indivíduo, para degradação do gangliosídeo. O quadro clínico varia entre membros de famílias e inclui degeneração espinocerebelar, doença do neurônio motor e síndromes cerebelares puras. Há mutação pelo menos em 01 dos 03 genes recessivos, HexA, HexB e GM2, que codificam as unidades enzimáticas catalisadoras do gangliosídeo GM2. Doentes adultos com deficiência de hexosaminidase A (Hex A) podem ter manifestações clínicas semelhantes à esclerose lateral amiotrófica (ELA). Mutações no hexosaminidase A (HEXA) gene são comuns na população judaica Ashkenazi..*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS SUGERIDAS

Eisen A.A. & Shaw P (ed). in Motor Neuron Disorders and Related Diseases, Vol 82 – 3rd series – Elsevier, 2007, 434 páginas.

Ferraz M.E.M.R.; Zanuteli E.; Oliveira A.S.B; Gabbai A.A.. Atrofia Muscular Progressiva: estudo clínico e laboratorial em onze pacientes. Arquivos de Neuropsiquiatria, 2004, 62 (1): 119-126.

Müller R. Progressive motor neuron disease in adults. A clinical study with special reference to the course of the disease. Acta Psychat Neurol 1952;27:137-156.



CÂMARA DOS DEPUTADOS
GABINETE DA DEPUTADA MARA GABRILLI – PSDB/SP

Nishimura AL; Mitne-Neto M; Silva HC; Oliveira JR; Vainzof M; Zatz M. A novel locus for late onset amyotrophic lateral sclerosis / motor neurone disease variant at 20q13. *J Med Genet*, 2004, 41: 315-320

Thomas PK. Separating motor neuron diseases from pure motor neuropathies. Clinical clues and definitions. In: Rowland, L. P. ed. - *Advances in neurology*. Vol. 56: Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases. New York, Raven Press, 1991, p.381-384,.

Van den Berg-Vos R.M.; Van den Berg L.H.; Visser J; Franssen H.; Wokke J.H.J. The spectrum of lower motor neuron diseases. *J Neurol*, 2003, 250: 1279-1292.

Zanoteli E; Peres A.B.A.; Oliveira A.S.B.; Gabbai A.A.. *Biologia molecular nas doenças do neurônio motor*. *Neurociências*, 2004, 12 (1): 24-29.



B. LESÕES DO PLEXO

LESÕES DO PLEXO BRAQUIAL

As lesões do plexo braquial usualmente são subdivididas de acordo com o sítio topográfico de comprometimento, em proximal ou distal, tendo a clavícula como um limite anatômico de grande importância. As lesões do plexo braquial supraclaviculares, geralmente, são subdivididas em pré-gangliônica (supragangliônica, intradural) e pós-gangliônica (infragangliônica, extradural, extraforaminal). As lesões supraclaviculares também são subdivididas em “plexo superior” (comprometimento dos ramos ventrais de C5 e C6) e “plexo inferior” (comprometimento dos ramos ventrais de C8 e T1); C7 representa o “divisor de águas” entre os dois tipos de paralisia e, normalmente, não é afetado em nenhuma das duas lesões. As lesões podem ser parciais (incompletas) ou totais (completas). A distinção é importante, pois a maioria das lesões com evolução desfavorável ocorre em lesões completas e que persistem por mais de 2 a 3 meses.

Como a extremidade superior recebe suas vias motoras e sensitivas inteiramente do plexo braquial, as lesões do plexo braquial podem representar uma grande variedade de apresentação clínica, dependendo da porção do seu comprometimento. Na paralisia do plexo braquial, os ramos ventrais de vários nervos espinais que suprem os plexos são lesados. Contêm tanto fibras motoras quanto fibras sensitivas, resultando em combinação de distúrbios motores e sensitivos. A paralisia resultante é sempre flácida. Na lesão completa do plexo braquial observa-se não comprometimento dos músculos rombóide e serrátil anterior, uma vez que eles são inervados por nervos que saem diretamente de raízes, proximais ao plexo.

CAUSAS DE LESÃO DE PLEXO BRAQUIAL QUE ENVOLVEM PORÇÕES ESPECÍFICAS ANATÔMICAS

Plexo supraclavicular

Plexo superior (C5 e C6)

Amiotrofia neurálgica
Lesão por tração incompleta

Paralisia obstétrica

Paralisia pós-anestésica clássica
Síndrome de Burner

Plexo inferior (C8 e T1)

Esternotomia

Metástase

Síndrome do desfiladeiro

Síndrome de Pancoast

torácico

Plexo infraclavicular

Induzida por irradiação
Lesão por arma de fogo
Lesões neurovasculares



Luxação de ombro
Procedimentos ortopédicos
Pós-arteriografia
Pós- bloqueio anestésico de braquial

Lesão total do plexo

Irradiação
Lesão neurovascular
Lesão por tração
Lesão traumática
Metástase
Paralisia pós-anestésica

CAUSAS DE LESÃO DE PLEXO BRAQUIAL

Fechada

Amiotrofia neurálgica

Irradiação
Lesão por tração
 Lesão por avulsão
 Paralisia obstétrica

Neoplásica
 Primária
 Secundária

Ortopédica relacionada
Pós-operatória indireta
 Torácica

Síndrome de Burner (queimação)
Síndrome do desfiladeiro torácico

Aberta

Agulhas e cânulas

Ferimento por arma de fogo
Lacerações
Neurovascular
Pós-operatória direta
Cirurgia de síndrome do desfiladeiro torácico
Cirurgia ortopédica

PLEXOPATIAS CUJA INCIDÊNCIA É SIGNIFICANTEMENTE AFETADA POR SEXO E IDADE

Predominantemente no sexo masculino

Acidente automobilístico / motocicleta
Acidente industrial
Arma de fogo
Esternotomia
Lesões por guerra
Síndrome de Burner
Síndrome de Pancoast



Predominantemente no sexo feminino

Induzida por irradiação
Síndrome do desfiladeiro torácico
Tumoral: neurofibroma

Predominantemente ou unicamente em jovens

Arma de fogo
Lesões por guerra
Síndrome de Burner
Síndrome do desfiladeiro torácico
Tração grave
Trauma obstétrico

Predominantemente em idosos

Esternotomia
Induzida por irradiação
Luxação de ombro
Tumoral: infiltração; metastática

LESÕES DO PLEXO LOMBOSSACRAL

O plexo lombossacral situa-se protegido na profundidade da pelve e, por isso, sua lesão é menos comum do que a do plexo braquial, situado mais na superfície (mais exposto às lesões). A maioria das lesões do plexo lombossacral está relacionada com comprometimento dentro da bacia, Isto protege o plexo lombossacral de traumas diretos, sendo afetado em condições de grande gravidade.

O diagnóstico clínico de lesão do plexo lombossacral depende da demonstração de um padrão definido de fraqueza muscular, alteração sensitiva e alteração dos reflexos que não podem ser explicadas por uma lesão restrita à raiz nervosa ou ao nevo periférico. Não surpreendentemente, muitas lesões do plexo são anatomicamente restritas em seus estágios iniciais, sendo difícil o seu diagnóstico topográfico exato. Ainda, o plexo, a raiz e o nervo periférico podem ser envolvidos, simultaneamente, por um mesmo processo patológico.

Lesão do plexo lombar (T12-L4):

A perda do nervo femoral é a manifestação clínica mais importante desta lesão, havendo comprometimento dos músculos flexores do quadril, músculos extensores do joelho e músculos rotadores da coxa. A sensibilidade da região ântero-medial da coxa e da perna é comprometida. As fibras simpáticas do membro inferior, que se originam na medula lombar e se estendem pelo plexo lombar, também perdem a sua função, ocasionando: aumento da temperatura da pele do pé (vasodilatação pela perda do tônus simpático) e anidrose da região plantar (ausência de secreção de suor por perda da inervação simpática das glândulas sudoríparas).



Lesão do plexo sacral (L5-S4):

O comprometimento do nervo ciático, com seus dois troncos principais, o nervo tibial e o nervo fibular, igualmente afetados, representa o achado clínico mais importante desta lesão. Há perda de função dos músculos flexores plantares (nervo tibial – dificuldade para andar sobre os dedos dos pés) e dos músculos extensores dos pés e dos dedos (nervo fibular – marcha com pé caído, onde o paciente tem que elevar o joelho de forma exagerada para que o pé caído não se arraste no chão). Distúrbio de sensibilidade ocorre na face posterior da coxa, da perna e do pé. A lesão do nervo glúteo superior também tem importância clínica, pois ele inerva os músculos glúteos médio e mínimo, importantes na estabilização da bacia durante a marcha. Em caso de perda de função destes músculos, a pelve se inclina em direção ao membro oscilante, tendo como consequência a marcha anserina (gingante).

CAUSAS DE LESÃO DO PLEXO LOMBOSSACRO

| | |
|---------------------------------------|---|
| Drogas | Plexite lombossacral idiopática |
| Heroína | Trauma |
| Hemorragia retroperitoneal | Fratura pélvica |
| Hemofilia | Complicações de cirurgia |
| Anticoagulante | Ortopédica |
| Ruptura de aneurisma de aorta | Ginecológica |
| Hereditária | Obstétrica |
| Amiotrofia neurálgica hereditária | Tumores abdominais ou pélvicos |
| Infecção | Bexiga, cólon, ovário, próstata, reto, útero, |
| Abscesso do músculo psoas | Endometriose |
| Borhelia burgdorferi (Doença de Lyme) | Linfoma |
| Herpes simples tipo II | Leucemia |
| Herpes zoster | Vasculite |
| Tuberculose de vértebra | |
| Injeção intra-arterial | |
| Irradiação | |
| Neuropatia diabética proximal | |

INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

A investigação laboratorial para as lesões que acometem o plexo lombossacral deve incluir:

- Eletroneuromiografia
- Tomografia Computadorizada
 - Abdominal
 - Pélvica
- Ressonância Magnética
 - Coluna lombar
 - Plexo lombossacral
- Líquido Cefalorraquiano



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Electromyography and Neuromuscular Disorders. Clinical-Electrophysiologic Correlations
David C. Preston e Barbara E. Shapiro (eds). Butterworth-Heinemann, 1998.

Neurology and General Medicine. Michael J. Aminoff (ed). Second edition (Churchill Livingstone), 1995.

Neuromuscular Case Studies. Bertorini TE. Elsevier, 2008.

Peripheral Neuropathy. Peter James Dick e P. K. Thomas (eds). Third edition (W.B. Saunders), 1993.

Prometheus. Atlas de anatomia. Michael Schunke; Erik Schulte; Udo Schumacher; markus Voll; Karl Wesker (eds). Guanabara Koogan, 2006



C. NEUROPATIAS

As neuropatias podem ser classificadas de acordo com o envolvimento principal, axonal ou desmielinizante, assim como de acordo com a forma de instalação clínica, podendo ser aguda, sub-aguda ou crônica. Se um único nervo é envolvido caracteriza-se uma mononeuropatia. O comprometimento de vários nervos de forma assimétrica e em tempos diferentes refere-se à mononeuropatia múltipla. O termo polineuropatia periférica é reservado para o envolvimento de vários nervos de forma simétrica e ao mesmo tempo. As manifestações clínicas podem ser motoras, sensitivas ou autonômicas, com sintomatologia predominantemente distal.

Anormalidades na sensibilidade podem ser caracterizadas por perversão, aumento ou perda da sensação. Parestesia refere-se a queixa de alteração sensitiva. Disestesia é a mudança na interpretação do estímulo, ou seja, um estímulo táctil causando sensação dolorosa. Hiperestesia refere-se ao aumento da sensibilidade ao estímulo, geralmente de qualidade desagradável. Hipoestesia é a diminuição da sensibilidade ao tacto ou a estímulo doloroso.

As formas de mononeuropatia múltipla e polineuropatia podem apresentar clinicamente com incapacitação física.

- **MONONEUROPATIA MÚLTIPLA**

As principais causas são hanseníase, vasculites, diabetes e sarcoidose.

- **POLINEUROPATIA PERIFÉRICA**

- **AXONAL AGUDA**

A porfiria aguda intermitente, doença autossômica dominante resultante da atividade deficiente da enzima hidroximetilbilane do grupo heme da hemoglobina, é o principal exemplo. É uma das raras neuropatias em que o déficit motor pode predominar nas porções proximais dos membros. Associam-se dores abdominais e comprometimento autonômico.

- **AXONAL SUBAGUDA**



Dentre as principais causas destacam-se os agentes tóxicos e medicamentosos, desnutrição, uremia, diabetes, doenças reumatológicas (Lupus Eritematoso Sistêmico, Artrite Reumatóide), hipotireoidismo, AIDS, sarcoidose e síndromes paraneoplásicas.

- AXONAL CRÔNICA

Destacam-se dentre as causas diabetes, desnutrição, uremia, paraproteinemia e Neuropatia Hereditária Sensitivo Motora do Tipo II.

- DESMIELINIZANTE UNIFORME

Dentre os principais representantes destacam-se a Neuropatia Hereditária Sensitivo Motora do Tipo I (Doença de Charcot Marie Tooth) e Tipo III (Doença de Dejerine Sottas), Doença de Refsum, Doença de Krabbe e leucodistrofia metacromática.

- DESMIELINIZANTE NÃO UNIFORME AGUDA

Síndrome de Guillain-Barré (SGB). A SGB assume importância vital no capítulo das doenças neuromusculares devido às suas particularidades clínicas, pela possibilidade de reversibilidade e recuperação completa e, principalmente, pelos cuidados que devem ser dispensados em Unidade de Terapia Intensiva. Clinicamente, manifesta-se com quadro de déficit motor simétrico, de instalação aguda, geralmente após um evento infeccioso (IVAS, GECA) ou até mesmo vacinação, de caráter progressivo e ascendente e com arreflexia. Frequentemente, há envolvimento associado de nervos cranianos, especialmente o nervo facial. Cerca de 20% dos casos necessitam de tratamento em UTI devido ao comprometimento respiratório. O prognóstico, em geral é bom, com reversibilidade completa do comprometimento neurológico em aproximadamente 60% dos afetados, mas sequelas motoras não são infrequentes, eventualmente causando incapacidade física.

- DESMIELINIZANTE NÃO UNIFORME CRÔNICA



O principal representante é a Polirradiculoneurite Desmielinizante Inflamatória Crônica que diferencia-se da SGB por apresentar início mais insidioso e curso mais progressivo. Frequentemente, a fraqueza muscular chega a seu ápice após 2 meses do início dos sintomas, com curso progressivo ou do tipo surto-remissão. É uma doença de natureza auto-imune com formação de anticorpo anti-mielina. Pode evoluir com piora progressiva, podendo ocasionar incapacitação física, mesmo a despeito com tratamento com corticosteróide, imunossupressor, plasmaférese ou imunoglobulina.

- DESMIELINIZANTE UNIFORME CRÔNICA

Os principais representantes são as neuropatias hereditárias sensitivo-motora tipo I (Doença de Charcot Marie Tooth) e do tipo III (Doença de Dejerine Sottas). A Doença de Charcot Marie Tooth é a forma de neuropatia hereditária mais comum do adulto, caracterizando-se clinicamente por atrofia característica dos membros inferiores tipo pernas de cegonha.

Esquema diagnóstico das diferentes formas de neuropatias.



EMG – Eletroneuromiografia
PAN – Periarterite nodosa
AR - Artrite reumatóide
LES – Lúpus eritematoso sistêmico



CS - CHURG-STRAUSS

PDIC – Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica

SGB - Síndrome de Guillain-Barré

HNPP - Neuropatia hereditária sensível à pressão

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

LCR – Líquido cefalorraquiano

CMT– Charcot-Marie-Tooth

DS - Dejerine-Sottas

AF – Antecedente Familiar

Fonte: Oliveira ASB, Pereira RDB. Fisiologia Musculotendínea e Movimento. In: Cohen M, Schor N. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP-EPM: Medicina do Esporte. 1ª ed. São Paulo: Manole. 2008. p.28.

MONONEUROPATIA MÚLTIPLA: herpes zoster, diabetes, poliarterite nodosa, artrite reumatóide, lupus eritematoso sistêmico, trauma, tumor, HIV, hipotireoidismo, porfíria, isquemia, etc.

POLINEUROPATIA: metabólica (diabetes, hipotireoidismo, amiloidose, Doença de Fabry), uremia, carencial (beribéri, pelagra), tóxica (álcool, organofosforado), medicamentosa (isoniazida, cloranfenicol, flagil, vincristina), infecciosa (HIV, tuberculose), inflamatória (S. de Guillain-Barré), tumoral (mieloma, linfoma).

NEUROPATIAS DE CAUSA GENÉTICA

Neuropatia porfírica: é, na maioria das vezes, neuropatia periférica aguda de predomínio motor, comumente associada a agudização do quadro porfírico com dor abdominal, vômitos, taquicardia e também quadro confusional e convulsões. O quadro agudo é quase sempre precipitado por drogas, especialmente barbitúricos, pílulas anticoncepcionais e álcool. A neuropatia afeta primeiramente os membros superiores, sendo os membros inferiores menos acometidos. Há lista enorme de agentes desencadeadores de crises, destacando-se álcool, sulfa, fenitoína.

Neuropatia da amiloidose familiar: a mais importante das amiloidoses familiares é do tipo português ou doença de Corino de Andrade, a qual apresenta herança autossômica dominante. A doença tem início insidioso entre 25 e 35 anos de idade, com hiperestesia e disestesias nos membros inferiores. Em seguida, instala-se o malperfurante plantar e há dificuldade à marcha. O sistema nervoso autônomo está intensamente comprometido. Essa é uma das características da moléstia, produzindo impotência sexual, hipotensão postural e diarreia. A sensibilidade superficial está bastante comprometida em comparação com a profunda, que se mantém quase normal. A evolução é progressiva e fatal após 10 a 20 anos do início. O diagnóstico é feito demonstrando-se a presença de amiloide em vários tecidos, como mucosa retal, pele e nervos periféricos. As fibras amilóides são derivadas predominantemente de formas mutantes de proteína plasmática, transtiretina (TTR), com substituição de valina por metionina na posição 30. Não existe medicação específica comprovadamente eficaz para a moléstia. Transplante de fígado estabiliza o quadro clínico.

Neuropatias hereditárias sensitivo-motora (Charcot-Marie-Tooth)



Atrofia muscular peroneira e variantes (doença de Charcot-Marie-Tooth - CMT) é grupo heterogêneo de neuropatias periféricas hereditárias, geralmente de herança autossômica dominante, caracterizadas por comprometimento lentamente progressivo. Os sintomas iniciam-se na infância ou na adolescência. Os músculos intrínsecos dos pés e os músculos peroneais são os primeiros a enfraquecerem, levando as pernas a parecerem garrafas de champagne invertidas. Com o progredir da doença surge atrofia dos músculos intrínsecos das mãos e os músculos dos membros inferiores abaixo dos joelhos quase desaparecem. Os reflexos tendinosos estão diminuídos ou abolidos, principalmente nos membros inferiores. O comprometimento da sensibilidade é muito discreto e é raro o comprometimento do sistema nervoso autônomo. Baseando-se no quadro clínico, na análise de condução elétrica e em critérios histopatológicos, CMT é subdividida em dois tipos:

- **CMT 1**, caracteriza-se por velocidade de condução do nervo mediano inferior a 38 m/s e neuropatia hipertrófica desmielinizante;
- **CMT 2** é caracterizada por velocidade de condução normal ou discretamente diminuída, associada com axonopatia.

Muitos locos gênicos têm sido associados com o fenótipo CMT1. CMT1A, a forma mais freqüente, está relacionada com duplicação de 1.5-megabase no cromossomo 17p11.2-12, responsável pela expressão do gene PMP22 (gene 22 da proteína mielínica periférica). CMT 1B foi mapeada no cromossomo 1q21-23, relacionado com a proteína P0. CMTX1, exibindo herança recessiva ligada ao X, está associada com mutações codificando o gene para conexina 32.

Neuropatias hereditárias autonômico – sensitiva

São raras e apresentam-se predominantemente por mal-perfurantes plantares indolores. Como o quadro é inicialmente só sensitivo, sem alterações tróficas, é difícil, às vezes, caracterizar a organicidade das manifestações, mesmo porque a eletroneuromiografia pode estar normal. Existem dois tipos descritos: tipo 1 de herança autossômica dominante e o tipo 2, de herança autossômica recessiva. Os reflexos tendinosos estão diminuídos ou ausentes, a força muscular e o trofismo muscular são preservados. Não há medicação específica.

NEUROPATIAS ADQUIRIDAS

Em nosso meio, a causa mais comum de polineuropatia periférica é a hanseníase, seguindo-se em freqüência o alcoolismo e o diabetes.

É preciso salientar também que cerca de 40% das neuropatias periféricas crônicas que ocorrem após a quinta década da vida permanecem sem diagnóstico.

HANSENÍASE: o quadro neurológico da hanseníase varia conforme a sua polaridade.

Forma tuberculóide: o quadro neurológico apresenta-se como mononeuropatia ou como mononeuropatia múltipla, sendo os nervos mais afetados o ulnar, o radial, o peroneal, o mediano e o retroauricular. O nervo à palpação está espessado e bastante doloroso. O quadro inicia-se com dor, hipostesia e parestesias no território do nervo comprometido, evoluindo para fraqueza muscular, atrofia e, finalmente, destruição irreversível dos axônios acometidos. É fundamental fazer o diagnóstico nos estádios iniciais da mononeuropatia ou mononeuropatia múltipla para preservar-se a integridade do nervo, mesmo que não haja, ainda, qualquer lesão de pele que indique o diagnóstico da hanseníase.



Forma virchoviana: o comprometimento dos nervos apresenta-se como polineuropatia sensitiva distal e simétrica. As regiões mais frias do corpo (orelhas, face dorsal das mãos e dos pés, face dorso-medial dos antebraços e face anterolateral das pernas) são primeiramente acometidas, sendo que nos estádios finais a sensibilidade térmico-dolorosa está ausente em praticamente todo o corpo, com exceção da pele que recobre a coluna vertebral.

Formas dimorfa e indeterminada: o quadro clínico pode apresentar-se sob os mais variados matizes, havendo desde aqueles próximos ao do pólo tuberculóide até casos próximos ao do pólo virchoviano.

DIABETES MELITO: a neuropatia diabética desenvolve-se em cerca de 50% dos pacientes com diabetes, especialmente naqueles de história longa e descontrole mantido da glicemia (maior que 180 mg/dL). Deve-se ressaltar que a neuropatia pode-se desenvolver mesmo em indivíduos apresentando uma intolerância à glicose. A neuropatia pode apresentar-se sob várias formas: polineuropatia sensitiva e/ou motora e/ou autonômica, mononeuropatia (principalmente de nervos cranianos) e mononeuropatia múltipla. A forma mais comum é a polineuropatia sensitiva distal e simétrica, que geralmente acompanha o diabetes declarado, porém, pode surgir como primeiro sinal da doença. Fraqueza muscular não é comum. A sensibilidade superficial está comprometida distalmente, sendo, porém, dores, parestesias e sensação de queimação nos pés as queixas principais. Quadros mais graves mostram também comprometimento da sensibilidade profunda e mal-perfurante plantar. A neuropatia autonômica isolada é rara, estando freqüentemente associada com os quadros descritos, e manifesta-se principalmente por impotência sexual. Outros distúrbios vegetativos, como comprometimento esfíncteriano, hipotensão postural e diarreia não são freqüentes. As polineuropatias diabéticas motoras puras são mais raras.

ALCOOLISMO: é polineuropatia sensitivo-motora distal e simétrica de início insidioso, que ocorre em pacientes alcoólatras e acomete os membros inferiores mais do que os superiores. O quadro sensitivo, além de mostrar comprometimento das sensibilidades superficial (mais intensa) e profunda, apresenta também dores e parestesias que predominam nos membros inferiores.

PARANEOPLÁSICA: diversos tipos de neoplasias malignas podem produzir polineuropatias por efeito à distância. Carcinomas dos pulmões, das mamas, dos ovários, mielomas, linfomas e linfossarcomas são os tipos que mais freqüentemente produzem neuropatias periféricas. É importante salientar que muitas vezes os linfomas e linfossarcomas comprometem o sistema nervoso periférico por infiltração direta dos nervos, sendo, então, processo metastático e não paraneoplásico. Existem dois tipos principais de polineuropatias paraneoplásicas, a neuropatia sensitiva e a neuropatia sensitivo-motora. A neuropatia sensitiva caracteriza-se por comprometimento intenso da sensibilidade profunda, levando a ataxia sensitiva e movimentos pseudo-atetósicos das mãos. Geralmente, precede de alguns meses a alguns anos o diagnóstico da neoplasia. O início costuma ser subagudo, com perda completa das sensibilidades cinético-postural e palestésica nos quatro membros, tanto proximal quanto distal. Os membros superiores são mais acometidos que os inferiores e pode-se encontrar comprometimento discreto da sensibilidade superficial em bota e luva. Os reflexos tendinosos estão todos ausentes. Fraqueza e atrofia muscular ocorrem nos estádios finais da doença. Esta neuropatia sensitiva também pode existir não associada a neoplasias, ficando a etiologia a ser



determinada. A polineuropatia sensitivo-motora é a mais comum e manifesta-se de modo insidioso, geralmente, após a neoplasia ter sido detectada. O quadro clínico apresenta-se com comprometimento dos membros inferiores mais intenso do que os superiores, com discreta fraqueza muscular distal, hiporreflexia tendinosa e comprometimento das sensibilidades em bota e luva.

ASSOCIADAS ÀS DOENÇAS DO COLÁGENO E VASCULITES: as doenças do colágeno e vasculites podem produzir vários tipos de neuropatias periféricas, sendo a mais comum delas a mononeuropatia múltipla. Entre as colagenopatias, aquelas que mais freqüentemente estão associadas a neuropatias periféricas são a periarterite nodosa (PAN) e a artrite reumatóide (AR), muito embora o lúpus eritematoso sistêmico, a esclerodermia, a arterite de células gigantes, a granulomatose de Wegener e outras também possam produzi-las. A PAN produz caracteristicamente mononeuropatia múltipla que se inicia com dor e disestesias na região dos nervos afetados, evoluindo em horas, ou dias, para fraqueza muscular e perda da sensibilidade nos mesmos territórios. As outras colagenopatias também podem produzir mononeuropatias múltiplas, sendo que a esclerodermia produz mais freqüentemente polineuropatia sensitivo-motora distal e a AR pode produzir qualquer tipo de neuropatia periférica. O tratamento consiste no controle da moléstia base, com uso de corticosteróide e/ou de drogas imunossupressoras (ciclofosfamida).

MEDICAMENTOSAS: inúmeros medicamentos podem causar neuropatias periféricas de vários tipos. Citaremos algumas das mais importantes.

| Neuropatias tóxicas induzidas por drogas de uso terapêutico | |
|--|--|
| Classificação clínica e patológica | |
| I – Neuropatias axonais sensitivo-motoras ou de predomínio sensitivo: | |
| Amiodarona | Isoniazida |
| Amitriptilina | Lítio |
| Clofibrato | Metronidazol |
| Cloranfenicol | Metisergida |
| Cloroquina | Nitrofurantoína |
| Colchicina | Nucleosídios anti-retrovirais |
| Dissulfiram | Ouro |
| Docetaxel | Paclitaxel |
| Etambutol | Podofilina |
| Ergotamina | Propiltiouracil |
| Estatina | Talidomida |
| Fenitoína | Vincristina e alcalóides da <i>Vinca</i> |
| II – Neuropatias axonais de predomínio motor: | |
| Anfotericina B | Nitrofurantoína |
| Dapsona | Vincristina e alcalóides da <i>Vinca</i> |
| Dissulfiram | Ouro |
| III – Neuronopatias sensitivas: | |
| Cisplatina | Talidomida |
| Piridoxina | |



IV – Neuropatias desmielinizantes sensitivo-motoras ou de predomínio motor:
Amiodarona Perexileno

Neuropatias tóxicas induzidas por drogas de uso terapêutico
Classificação clínica e patológica

I – Neuropatias axonais sensitivo-motoras ou de predomínio sensitivo:

| | |
|---------------|--|
| Amiodarona | Isoniazida |
| Amitriptilina | Lítio |
| Clofibrato | Metronidazol |
| Cloranfenicol | Metisergida |
| Cloroquina | Nitrofurantoína |
| Colchicina | Nucleosídios anti-retrovirais |
| Dissulfiram | Ouro |
| Docetaxel | Paclitaxel |
| Etambutol | Podofilina |
| Ergotamina | Propiltiouracil |
| Estatina | Talidomida |
| Fenitoína | Vincristina e alcalóides da <i>Vinca</i> |

II – Neuropatias axonais de predomínio motor:

| | |
|----------------|--|
| Anfotericina B | Nitrofurantoína |
| Dapsona | Vincristina e alcalóides da <i>Vinca</i> |
| Dissulfiram | Ouro |

III – Neuropatias sensitivas:

| | |
|------------|------------|
| Cisplatina | Talidomida |
| Piridoxina | |

IV – Neuropatias desmielinizantes sensitivo-motoras ou de predomínio motor:

| | |
|-----------------------|------------|
| Amiodarona | Perexileno |
| Citosina arabinosídeo | |

REIS, RG; OLIVEIRA, ASB. – Drogas e Sistema Nervoso Periférico. Rev. Neurociência, 1999, 7 (3): 109.



D. DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

Dentre as doenças que afetam a junção neuromuscular, devem-se destacar:

SÍNDROME DE EATON-LAMBERT (síndrome miastênica): é forma especial, rara, associada em 50% dos casos a carcinoma de células pequenas do pulmão. O defeito primário encontra-se no neurônio pré-sináptico, com redução do número de “quanta” de acetilcolina liberado pelo impulso nervoso, ocasionado pela presença de anticorpos anticanais de cálcio voltagem-dependente nos terminais nervosos. A fraqueza na síndrome de Eaton-Lambert (ao contrário da miastenia) é maior nas cinturas escapular e pélvica e no tronco, sendo mais raro o comprometimento dos músculos inervados pelos nervos cranianos. A fraqueza aparece com exercícios, porém, por vezes, os primeiros movimentos desencadeiam aumento temporário da força muscular. Os reflexos tendinosos estão hipoativos ou abolidos. A eletroneuromiografia é muito importante para o diagnóstico e para o diagnóstico diferencial com miastenia grave. Caracteristicamente, há aumento na amplitude do potencial de ação muscular, seguindo-se contração voluntária máxima. Alguns pacientes melhoram da fraqueza com o uso de drogas anticolinesterásicas, e outros se beneficiam somente com o uso de guanidina 125 mg VO três a seis vezes ao dia.

BOTULISMO: é uma intoxicação conseqüente a uma exotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, uma bactéria anaeróbica gram-positiva que pode contaminar os alimentos. A toxina botulínica é um bloqueador pré-sináptico poderoso da liberação da acetilcolina. A síndrome clínica caracteriza-se por uma fraqueza muscular progressiva, normalmente iniciando-se nos músculos extra-oculares e faríngeos, e a seguir se generalizando. A terapêutica com anti-toxina (trivalente – A, B, E) deve ser iniciada tão breve quanto possível. A manutenção da função respiratória é o aspecto de maior importância no tratamento nos casos graves de botulismo.

- **MIASTENIA GRAVE**

CONGÊNITA

AUTOIMUNE ADQUIRIDA (MGAA): a MGAA é caracterizada por fadiga anormal após atividade muscular repetitiva ou mantida e por melhora após repouso. O pico de maior incidência ocorre em adultos jovens, afetando mais o sexo feminino. Geralmente, os sintomas iniciam-se na musculatura ocular extrínseca, na região de inervação bulbar, ou nos músculos dos membros e tronco. Em cerca de 50% dos pacientes, os olhos são inicialmente envolvidos, seja através de ptose palpebral, geralmente assimétrica, ou através de diplopia



CÂMARA DOS DEPUTADOS
GABINETE DA DEPUTADA MARA GABRILLI – PSDB/SP

decorrente de paresia da musculatura ocular extrínseca. Caracteristicamente, o comprometimento desta musculatura pode alternar de um lado para outro em exames sucessivos. O envolvimento da musculatura bulbar caracteriza-se por dificuldade para mastigar, engolir e falar. Os músculos respiratórios são freqüentemente envolvidos, particularmente quando a doença encontra-se em estágio avançado. Os sintomas miastênicos são minimizados com a utilização de inibidores da acetil colinesterase (Prostigmine[®] ou Mestinon[®]). Por tratar-se de doença autoimune, com formação de anticorpo anti-receptor de acetilcolina na membrana muscular, fazendo parte do arsenal terapêutico destaca-se o uso de corticosteróide, ou de outras drogas imunossupressoras. A timectomia, ainda não aceita universalmente, é usualmente reservada para os casos com comprometimento generalizado, especialmente em jovens e com doença mais recente, ou nos pacientes com timoma confirmado por estudos de neuroimagem. Dentre as complicações destacam-se limitação para a realização de atividades de vida diária, crises miastênicas (episódios de insuficiência respiratória, com necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva e suporte respiratório).



- **E. MIOPATIAS**

As miopatias apresentam-se, na maioria das vezes, com fraqueza muscular de predomínio proximal, com alteração no padrão da marcha (báscula de bacia), quedas ao solo e dificuldade para se levantar ("levantar miopático").

- DISTROFIA MUSCULAR

A expressão distrofia muscular está reservada para as doenças musculares primárias, de natureza genética com herança bem definida, de caráter evolutivo e incurável.

- DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE (DMD) e BECKER (DMB)

São as formas de distrofia muscular mais comuns, ocorrendo um caso em cada 3 500 meninos nascidos vivos, sendo que 2/3 dos filhos afetados são de mães portadoras do gene que leva a manifestação da doença. Tratam-se de doenças de herança recessiva ligada ao X, alélicas, estando o gene afetado no braço curto, na posição Xp21. Este gene é responsável pela síntese de uma proteína de membrana denominada distrofina que se encontra ausente na DMD e presente, mas em quantidades menores que o normal, na DMB. Na DMD os primeiros sintomas são detectados no início da marcha, o que chama a atenção dos pais devido às quedas frequentes e à dificuldade para se levantar. O progresso constante da doença leva a criança a ser confinada em cadeira de rodas por volta dos 12 anos de idade. O óbito ocorre em consequência do comprometimento da musculatura respiratória e cardíaca por volta dos 18 anos de vida. Já a DMB apresenta um caráter mais benigno quando comparado com a evolução da DMD, com perda da marcha após os 18 anos de idade.

- DISTROFIA CINTURA-MEMBROS (DCM)

O termo distrofia cintura-membros foi originariamente usado para incluir aqueles pacientes com fraqueza muscular de distribuição nas cinturas, com envolvimento predominante dos músculos proximais dos membros. Atualmente, tem-se verificado que



CÂMARA DOS DEPUTADOS
GABINETE DA DEPUTADA MARA GABRILLI – PSDB/SP

representam um número de diferentes afecções com herança autossômica e variados locus gênicos. a intensidade dos sintomas pode variar bastante. Alguns casos têm início precoce e progressão rápida, enquanto outros podem apresentar início mais tardio com evolução mais lenta, permitindo a marcha até na idade adulta. A investigação detalhada é necessária para a diferenciar a DCM das outras formas de distrofia e de miopatia. A biopsia muscular revela um padrão distrófico, com variação no calibre das fibras, presença de fibras hipertróficas, muitas com segmentação no seu interior. A aplicação de novas técnicas em biologia molecular tem permitido diagnosticar e diferenciar os diferentes tipos de DCM. A identificação dos diferentes genes e proteínas nas DCM tem permitido um melhor entendimento da inter-relação do sarcômero, da membrana muscular e do contacto célula - célula.

AUTOSSÔMICA RECESSIVA

| | | | | |
|----|---------|-----|-----------------------|-----|
| 2A | 1991 = | 15q | calpaína 3 | 25% |
| 2B | 1994 = | 2p | disferlina | 29% |
| 2C | 1992 = | 13q | γ SG | 8% |
| 2D | 1993 = | 17q | α SG (ADALINA) | 13% |
| 2E | 1995 = | 4q | β SG | 4% |
| 2F | 1996* = | 5q | δ SG | 8% |
| 2G | 1997* = | 17q | teletonina | 8% |
| 2H | 1998 = | 9q | ? | 1% |
| 2I | 2000 = | 19q | Pt 1 relac fukutina | |



Fig. 6.3.1 – Distrofia Cintura-Membros: os diferentes tipos estão relacionados com as proteínas estruturais da membrana muscular esquelética.

6.4 - DISTROFIA MUSCULAR CONGÊNITA (DMC)

Doença de herança autossômica recessiva, caracteriza-se clinicamente pela presença de hipotonia neonatal, atraso no desenvolvimento motor, associada a contraturas articulares progressivas. O quadro clínico tende a ficar estável, mas alguns pacientes apresentam piora lenta e progressiva. Podem ocorrer comprometimento respiratório e da deglutição. A biopsia muscular revela a presença de fibras atroficas, arredondadas, circundadas por tecido conectivo, muitas com importantes alterações na sua arquitetura interna. Por constituírem o principal fator limitante na maioria dos casos, as contraturas devem ser tratadas através da fisioterapia com movimentos passivos, da utilização de talas, ou ainda com cirurgias corretivas.

- **DISTROFIA FACE ESCÁPULO-UMERAL(DFEU)**

A distrofia fásquio-escápulo-umeral é a terceira forma mais comum de doença muscular hereditária, afetando aproximadamente 1 em 20.000 pessoas. Trata-se de miopatia com herança autossômica dominante (HAD), com idade variável de início, mas usualmente podendo ser detectada no início da adolescência. Na forma clássica, a fraqueza inicia-se concomitantemente na face e na cintura escapular, com os músculos periescapulares e os bíceps braquiais mais intensamente comprometidos. A fraqueza da musculatura facial inicia-se insidiosamente, havendo dificuldade para assobiar e para sugar, antes de fraqueza dos orbiculares dos olhos. Fraqueza da cintura pélvica ocorre tardiamente, mas é precoce o comprometimento dos músculos dorsiflexores dos pés, levando à marcha característica, do tipo miopática e escarvante. Não há pseudo-hipertrofia, e a fraqueza da musculatura periescapular leva à escápula alada bilateral. A evolução é bastante lenta, havendo expectativa de vida quase normal. O diagnóstico clínico é baseado no padrão de envolvimento muscular e o diagnóstico definitivo é realizado com análise do DNA (deleção em 4q35), teste genético que possui cerca de 98% de sensibilidade.

- **DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS**



A DM de Emery-Dreifuss (DMED) possui duas formas genéticas distintas: ligada ao X (Xq28 com alteração na proteína emerina) ou de herança autossômico dominante - HAD - (1q21.2-q21.3 com alteração no gene laminina A/C).. Ainda não é clara a relação entre o defeito protéico e o fenótipo. Clinicamente, apresenta-se com a tríade de contraturas de instalação precoce, fraqueza muscular lentamente progressiva e defeitos de condução cardíaca e/ou arritmias. Idade de início da manifestação clínica, gravidade e progressão do comprometimento muscular e cardíaco apresentam grande variabilidade inter e intrafamiliar. Em geral, as contraturas musculares instalam-se nas primeiras duas décadas, seguidas de atrofia e fraqueza muscular. Comprometimento cardíaco frequentemente inicia-se após a segunda década de vida, sem correlação direta entre o comprometimento motor e o cardíaco. Morte súbita pode ser a primeira manifestação da enfermidade, especialmente na forma de HAD. O diagnóstico é feito com a clínica e a biopsia de músculo e, principalmente, por análise molecular. O diagnóstico de DMED-ligada ao X é realizado na imunodeteção da emerina (ausente em 95% dos pacientes) e no teste molecular do gene de DMED. O diagnóstico de DMED de HAD é baseado em testes genéticos de laminina. Considerando-se que o principal fator limitante para os pacientes com DMED é o comprometimento cardiológico, com bloqueio de condução, ocasionando quadros sincopais e até morte súbita, é fundamental um acompanhamento cardiológico frequente. Recomenda-se, em situações de risco, o implante de marcapasso e de desfibrilador cardíaco. Para as portadoras da forma de DMED ligada ao X, frequentemente assintomáticas, deve-se realizar acompanhamento cardiológico frequente devido ao risco de desenvolvimento de comprometimento cardíaco.

- **DISTROFIA MUSCULAR OCULOFARÍNGEA (DOF)**

Distrofia muscular oculofaríngea é uma doença autossômica dominante caracterizada pela presença de disfagia, com início na quinta década da vida. Há ptose palpebral bilateral e comprometimento importante da musculatura inervada pelo trigêmeo e pelos pares bulbares. A disfagia é proeminente, especialmente para líquidos, e, nos estádios finais da moléstia, a alimentação e a hidratação só podem ser feitas por sonda gástrica. Com o progredir da doença, existe comprometimento da musculatura da cintura. A doença tem sido mapeada no cromossomo 14q11.2, com expansão variável de repetições (GCN) de trinucleotídeos codificando para alanina no primeiro exon da PABPN1 (polyadenylation binding protein nuclear 1). O tratamento com fonoaudiólogo deve ser feito o mais precoce e constantemente possível. Há melhora funcional do escape nasal durante a fala com elevadores palatais (*palatal lift*). Orientações dietéticas são fundamentais, objetivando-se evitar microaspirações e broncopneumonia. A correção cirúrgica da ptose palpebral só deverá ser efetuada quando houver comprometimento funcional da visão, devido às inúmeras complicações que podem suceder, especialmente úlcera de córnea. Cirurgia é contra-indicada nos indivíduos com oftalmoplegia grave, síndrome do olho seco ou função débil dos orbiculares.

- SÍNDROMES MIOTÔNICAS



A característica comum de todas as miotonias é a dificuldade para o relaxamento do músculo esquelético após um estado de contração muscular.

- MIOTONIA CONGÊNITA (DOENÇA DE THOMSEN)

Trata-se de doença geralmente com herança autossômica dominante, caracterizada pela presença de miotonia, sobretudo nas mãos e hipertrofia muscular, freqüentemente. A miotonia limita a atividade física embora não estabeleça paresia verdadeira.

- DISTROFIA MIOTÔNICA (DOENÇA DE STEINERT)

Esta condição, de herança autossômica dominante, é a forma mais comum de distrofia muscular da idade adulta, com prevalência de 5 por 100 000. Caracteriza-se pela presença de miotonia, associada a paresia, sobretudo em musculatura distal, atrofia dos músculos temporais, masseterianos e esternocleidomastóideos, além de calvície, catarata, bloqueio cardíaco, atrofia gonadal e baixo grau de inteligência. A anormalidade molecular básica consiste em uma expansão instável do DNA com repetição das trincas, associada com o gene para uma proteína-kinase. Quanto maior a repetição das trincas, mais exuberante a manifestação da doença. Pode-se manifestar desde o nascimento, sendo, nestas situações, mais grave.

- MIOPATIAS CONGÊNITAS



Sob a denominação de miopatias congênicas incluem-se várias doenças musculares primárias que apresentam em comum hipotonia neonatal, atraso no desenvolvimento motor, mas com comprometimento não progressivo, permitindo até melhora na função motora com o passar do tempo.

O diagnóstico somente poderá ser efetuado após a realização de biopsia muscular. Dependendo das alterações específicas encontradas na biopsia, podemos distinguir Miopatia Central Core, Nematínica, Centronuclear e a Desproporção Congênita de Fibras, que são os principais representantes.

A miopatia central core assume grande importância neste capítulo devido à sua associação com a hipertermia maligna. Recomenda-se, portanto, para todas as situações de hipotonia neonatal cuidado em procedimentos anestésicos, especialmente com o uso de succinil colina e de halotano.

- MIOPATIAS METABÓLICAS

Qualquer alteração no aporte energético para o músculo esquelético acarreta dano para a função motora. Reserva-se a denominação glicogenose para a alteração no metabolismo da glicose, com subsequente acúmulo de glicogênio na fibra muscular; de lipidose para o acúmulo de triglicéride e de mitocondriopatia quando há modificação na ação da mitocôndria. O diagnóstico é confirmado através da biopsia muscular com a demonstração do acúmulo destes substratos, ou pela identificação de alterações na mitocôndria.

– GLICOGENOSE

Até o momento, há 9 defeitos enzimáticos que afetam o tecido muscular esquelético, isoladamente ou em associação com outros tecidos ¹². A apresentação clínica das diferentes glicogenoses pode se dar com hipotonia ou fraqueza muscular (Tipo II ou Doença de Pompe; Tipo III ou Doença de Forbes-Cori), ou com intolerância ao exercício, "cãibras", fadiga e mioglobulinúria (Tipo V ou Doença de Mc Ardle; Tipo VII ou Doença de Tarui). A doença de Pompe manifesta-se ainda com cardiomegalia e com hepatomegalia e, por isso, tem pior prognóstico.



A doença de McArdle está relacionada com a deficiência da enzima miofosforilase que é responsável pela quebra das pontes entre as moléculas de glicose do glicogênio. Um defeito nesta enzima impede que o paciente utilize o glicogênio como fonte de energia durante a realização de exercício pesado ou intenso. Clinicamente, caracteriza-se por intolerância e dor aos exercícios, sobretudo nos músculos mais utilizados para aquela determinada função, seguindo-se, muitas vezes, de estado de contração muscular mantido, mas sem atividade elétrica (contratura). A contratura e a dor são indicativas de lesão muscular e, ocasionalmente, franca mioglobínúria pode ser produzida. Recomenda-se que o paciente evite os exercícios que necessitem de um grande aporte de glicogênio para a sua realização. A sintomatologia pode ser minimizada com uso de frutose, mel, isoproterenol sublingual ou com uso de Coenzima Q10.

– LIPIDOSE

O metabolismo dos lipídeos, também complexo, é fundamental para a manutenção da atividade física. A carnitina, enzima presente na membrana interna da mitocôndria com função de carreador de ácido graxo de cadeia longa para o interior desta, assume grande importância neste metabolismo. A sua deficiência, causada por diminuição da síntese, por anormalidade na degradação, ou por transporte inadequado, causa fraqueza muscular que pode ser generalizada. Para o tratamento há necessidade da reposição oral ou endovenosa da carnitina.

– MITOCONDRIOPATIAS

Anormalidade mitocondrial é característica de uma grande variedade de síndromes clínicas, geralmente com envolvimento preferencial do tecido muscular esquelético e do cérebro. Clinicamente são doenças heterogêneas, manifestando-se sob as mais diferentes formas: intolerância ao exercício; câibras; parestesia da musculatura proximal; paralisia progressiva da musculatura ocular extrínseca; manifestações multi-sistêmicas (Síndrome de Kearns Sayre - oftalmoplegia externa progressiva, retinopatia pigmentosa, bloqueio cardíaco e dissociação proteínica no exame de líquido cefalorraquiano; MERRF - epilepsia mioclônica com ragged red fiber; MELAS - encefalopatia mitocondrial, acidose láctica, e episódios de AVC-like).



O diagnóstico é realizado através da biopsia muscular com o encontro das fibras "ragged-red fiber", caracterizadas pela coloração avermelhada na região sub-sarcolemal das fibras musculares quando coradas pelo tricrômio de Gomori.

• **DESORDENS DE HIPEREXCITABILIDADE NEURONAL:**

Dor muscular, rigidez e câibra são sintomas frequentemente vistos em doenças neuromusculares. O diagnóstico diferencial destes sintomas é grande e inclui doenças sistêmicas, doenças neurológicas envolvendo os sistemas piramidal, extrapiramidal e doenças neuromusculares. (TABELA 1). As doenças neuromusculares que se manifestam com rigidez muscular, câibra e dor como sintomas predominantes são referidas como “síndrome de hiperexcitabilidade neuromuscular”. Elas incluem doenças com comprometimento no sistema nervoso central (por ex, Stiff Person – síndrome da pessoa rígida), nos nervos (neuromiotonia – síndrome de Isaacs e sua variante Síndrome de Morvan) e no músculo esquelético (síndrome de câibra / fasciculação, canalopatias, miopatias metabólicas).

TABELA 1: DESORDENS ASSOCIADAS COM DOR MUSCULAR, RIGIDEZ E CÂIBRA.

| |
|---|
| Disfunção do trato córtico espinhal |
| Transtorno extrapiramidal |
| Doença de Parkinson e parkinsonismo |
| Paralisia supranuclear progressiva |
| Distonia |
| Doenças nas células do corno anterior |
| Síndrome da pessoa rígida e variantes |
| Mielopatias: trauma; isquemia; espondilose; neoplasia; malformação arteriovenosa |
| Toxinas: tétano; veneno de aranha; estricnina |
| Doenças dos nervos |
| Tetania: hipocalcemia; hipomagnesemia; alcalose |
| Neuromiotonia |
| Câibras: pós-exercício; desidratação; depleção de sais; gestação; doença do neurônio motor/esclerose lateral amiotrófica; neuropatias |
| Doenças dos músculos |
| Miotonia: miotonia congênita; distrofia miotônica; paramiotonia congênita; Síndrome de Schwartz-Jampel; tóxica (clorofenoxiacético – agente laranja). |
| Metabólicas: deficiência de miofosforilase ou de fosfofrutoquinase ou de fosforilase b quinase |
| Síndrome muscular de rippling (associada com mutações na caveolina-3) |
| Síndrome de Brody (deficiência de sarcoplasmic reticulum calcium-ATPase) |
| Doenças hereditárias com contraturas: distrofia muscular de Emery-Dreifuss; |



síndrome da espinha rígida

Doenças adquiridas: miopatia inflamatória; hipotireoidismo; doença de Addison

Contraturas: contratura isquêmica de Wolkman

- PARALISIA PERIÓDICA

Este grupo de doenças é caracterizado por surtos de paralisia flácida, com tendência à remissão em horas. Diferentes tipos têm sido descritos e a classificação depende do valor sérico do potássio.

As paralisias periódicas hipocalêmicas podem ser de origem primária, ou secundária. A primária é adquirida sob forma de herança autossômica dominante e os surtos iniciam-se, geralmente, na 2ª década de vida. Incidem, especialmente, no período da manhã, tendo como maiores fatores desencadeadores a ingestão maior de carboidratos e a realização de exercícios físicos intensos horas antes. A fraqueza é generalizada, costuma poupar a musculatura respiratória e pode durar horas ou até 2 ou 3 dias. O tratamento é feito através da reposição de KCl, por via oral (preferencial), ou endovenosa.

As paralisias periódicas hipercalêmicas também podem ser primárias ou secundárias. Na primária, de herança autossômica dominante, os surtos são geralmente provocados pelo frio ou por jejum prolongado e duram de alguns minutos a dias. Em muitos casos há associação com miotonia. O tratamento, quando necessário, é feito com administração endovenosa de gluconato de cálcio e de glicose. Diuréticos como a acetazolamida e a hidroclorotiazida têm produzido benefícios como agentes preventivos de novos surtos.

- **SÍNDROME DA PESSOA RÍGIDA:** é caracterizada clinicamente com rigidez e contração em musculatura axial; progressão lenta da contração para musculatura proximal dos membros; deformidade fixa da coluna; presença de espasmos precipitados por estímulo externo; estado mental normal; achados normais nos nervos motores e sensitivos; Eletroneuromiografia com atividade motora contínua com morfologia normal, especialmente nos músculos paravertebrais e atividade motora contínua nos músculos antagonistas, abolida durante sono, anestesia geral, bloqueio do nervo periférico.

- MIOPATIAS ADQUIRIDAS



- MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS

Há um número grande de doenças consideradas como de origem inflamatória. Em algumas, a causa é conhecida (vírus, bactéria, protozoário, fungo), enquanto que em outras, não há um agente etiológico específico, podendo ter uma base autoimune.

- POLIMIOSITE / DERMATOMIOSITE

São doenças de causa autoimune que envolvem o tecido muscular esquelético. Na dermatomiosite, associadamente há envolvimento da pele. O diagnóstico é baseado em características clínicas, suportado por exames subsidiários como elevação sérica da CK e biopsia muscular com processo inflamatório e necrose. O tratamento é feito com uso de corticosteróides, ou com imunossuppressores.

- MIOPATIAS ENDÓCRINAS

O comprometimento muscular é relativamente freqüente em doenças endócrinas, na maioria das vezes de maneira incidental e até imperceptível clinicamente, outras vezes com envolvimento predominantemente muscular, permitindo assim o diagnóstico subjacente da enfermidade.

– HIPERTIROIDISMO

Pode se manifestar através de 4 diferentes síndromes clínicas: miopatia tirotóxica com fraqueza muscular crônica predominantemente proximal; miastenia; paralisia periódica, quadro muito similar ao da paralisia periódica hipocalêmica; e oftalmoplegia exoftálmica.

– HIPOTIROIDISMO

Pode produzir fraqueza, câibra, dor e rigidez, além de miotonia, reversíveis com o tratamento de reposição hormonal.

- MIOPATIAS TÓXICAS



O comprometimento muscular relacionado com uso de certas medicações ou drogas, não é eventual. A miopatia **alcoólica**, de natureza crônica, caracterizada por fraqueza muscular proximal é relativamente freqüente, mas raramente é limitante para as atividades de vida diária. Entretanto, a miopatia alcoólica aguda, caracterizada pela presença de dor e edema nos membros inferiores ou, às vezes, por fraqueza generalizada decorrente da rbdomiólise, é mais grave. O tratamento deve ser instituído, o mais rapidamente possível, devido ao risco de desenvolvimento de mioglobínúria e de insuficiência renal aguda.

- RABDOMIÓLISE / MIOGLOBINÚRIA

A presença de mioglobina na urina reflete necrose muscular de natureza aguda, com comprometimento grave da membrana da célula muscular. Mioglobínúria é meramente um sintoma e as causas são inúmeras: metabólica (glicogenose, lipidose); tóxica (álcool, heroína, anfotericina B); inflamatória (polimiosite/dermatomiosite); traumática ou isquêmica). O seu reconhecimento é fundamental devido ao risco de desenvolvimento de insuficiência renal. As principais causas de rbdomiólise / mioglobínúria estão representadas na tabela, a seguir:

| RABDOMIÓLISE / MIOGLOBINÚRIA | |
|--|-------------------------------------|
| CAUSAS GENÉTICAS | TÓXICA |
| Glicogenoses | Toxinas |
| - tipo V (def. fosforilase) (D. McArdle) | - cobra, aranha, escorpião |
| - tipo VII (def. fosfofrutoquinase) (D. Tarui) | Drogas |
| | - álcool |
| | - medicamentos |
| Lipidoses | Transtorno Hidroeletrólítico |
| - def. carnitina palmitil transferase | - hipo/hipercalcemia |
| | - hipernatremia |
| | - hipofosfatemia |
| Mitocondrial | - hiperosmolaridade |
| - def. de desidrogenase acil-CoA | - acidose metabólica |
| - def. citocromo C-oxidase | - intoxicação hídrica |
| - def. de coenzima-Q | |
| | INFECCIOSA |
| Deficiência de Mioadenilato de Aminase | Viral |
| | - influenza, coxsackie, herpes, HIV |
| Hipertermia Maligna | Bacteriana |



CAUSAS ESPORÁDICAS

Exercício / Atividade Muscular

- militar, levantador de peso, maratonista
- estado de mal epiléptico
- distonia prolongada, tétano
- agitação psicomotora
- choque elétrico

Aumento da Temperatura Corporal

- em associação com exercício
- intermação
- hipertermia maligna
- síndrome neuroléptica maligna

Isquemia

- trombose, embolia
- anemia falciforme

Trauma

- esmagamento

- estafilococo, legionela
- Rickettsia

MIOPATIAS PRIMÁRIAS

- Poliomiosite
- Dermatomiosite

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

ADAMS, R. Pathological reaction of the skeletal muscle fibre in man. In Disorders of Voluntary Muscle, 3d edition, Churchill Livingstone, 1974: 168-233)



CÂMARA DOS DEPUTADOS
GABINETE DA DEPUTADA MARA GABRILLI – PSDB/SP

ADAMS, RD; DENNY-BROWN, D; PEARSON, CM. Inflammatory Diseases. In ADAMS, RD; DENNY-BROWN, D; PEARSON, CM (eds). HOEBER, PB; 1953: 284-353

BANKER, BQ IN ENGEL, AG; FRANZINI-ARMSTRONG, C; eds. Myology - Basic and Clinical, 2ª ed, vol 2.. McGraw-Hill, 1994.

BRADLEY, WG. The limb-girdle syndrome. In VINKEN, PJ; BRUYN, GW; eds. Handbook of clinical neurology. Vol 40. Diseases of muscle. Part I. Amsterdam: North-Holland Publ, 1979: 433-69.

BUSHBY, KM. Diagnostic criteria of the limb-girdle muscular dystrophies: report of the ENMC consortium on limb-girdle dystrophies. Neuromuscular Disorders, 1995, 5: 71-74 e 337-343

KAKULAS, BA; ADAMS, RD. Inflammatory diseases (myositis), 4ed, Harper & Row Publishers, Philadelphia, 1985: 460-540

MASTAGLIA, FL; WALTON, JN. Inflammatory myopathies. In Skeletal Muscle Pathology. Mastaglia FL; Walton JN. Churchill Livingstone, 1982: 360-392

MASTAGLIA, FL; OJEDA, VJ. Inflammatory myopathies. Ann Neurol, 1985, 17: 215-227).

PALLIS, CA; LEWIS, PD. Involvement of human muscle by parasites. In Walton J(ed): Disorders of Voluntary Muscle, ed 4, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1981: 569-584).

RICHARD, I et al. A diagnostic fluorescent marker kit for six limb girdle muscular dystrophies. Neuromuscular Disorders, 1999 (9): 555-563.

SHIELDS Jr, RW. Limb girdle syndromes In Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. Myology - Basic and Clinical, 2ª ed, vol 2.. McGraw-Hill, 1994:1258-1274.

WATT, G; SAISON, S; HONGSAKUL, K; SAKOLVAREE, Y; CHAICUMPA, W. J Infect Dis, 2000, 182 (1): 3714