

# Neuropatia Tóxica - a Propósito de dois Casos Clínicos

## *Toxic Neuropathy: Reporting two Clinical Cases*

Irina Peixoto<sup>(1)</sup> | Énio Pestana<sup>(2)</sup> | Filipe Carvalho<sup>(3)</sup> | Ana Maria Torres<sup>(4)</sup> | Anabela Pereira<sup>(5)</sup>

### Resumo

A *neuropatia periférica* é um problema clínico frequente, resultante da lesão de nervo(s) periférico(s). A etiologia tóxica é uma causa menos comum, comparativamente com as causas metabólicas, inflamatórias e hereditárias. Incluem-se neste grupo agentes químicos, de uso industrial e agrícola, metais pesados, e os fármacos. De uma maneira geral, a abordagem terapêutica das Neuropatias Tóxicas consiste na eliminação do agente agressor, no alívio da sintomatologia algica e na prevenção e tratamento das sequelas, justificando por isso, a referenciação para o Serviço de Medicina Física e de Reabilitação.

Os autores apresentam dois casos clínicos e uma revisão bibliográfica relativa à fisiopatologia, abordagem clínica e tratamento das Neuropatias Tóxicas.

**Palavras-chave:** Neuropatias Periféricas/induzidas quimicamente; Reabilitação.

### Abstract

*Peripheral neuropathy is a common clinical problem, resulting from peripheral nerve injury. The toxic etiology is a less common cause, comparative with metabolic, inflammatory and hereditary. Included in this group the chemical, industrial and agricultural agents, heavy metals, and medication. In general, therapeutic approach of toxic neuropathies consists on removal of the causal agent, relieving pain, prevention and treatment of sequelae and therefore it s important to refer to Physical Medicine and Rehabilitation.*

*The authors present two clinical cases and a literature review of the pathophysiology, clinical management and treatment of toxic neuropathies.*

**Keywords:** *Peripheral Nervous System Disease/chemically induced; Peripheral Nervous System Disease/ rehabilitation.*

### Introdução

A *neuropatia periférica* é um problema clínico frequente, tendo uma prevalência estimada de 2-8% em população global. Define um quadro clínico, geralmente rico, com alterações motoras, sensitivas e/ou autonómicas, resultantes da lesão de nervo(s) periférico(s). O envolvimento de vários nervos, com distribuição geralmente simétrica, caracteriza a polineuropatia<sup>1</sup>.

Os nervos periféricos podem ser revestidos por uma bainha de mielina, da responsabilidade das células de

Schwann, enquanto outros são não mielinizados<sup>2</sup>. A lesão nervosa pode afetar predominantemente a mielina ou o axónio, sendo a recuperação, geralmente, mais rápida no primeiro caso, através de fenómenos de remielinização, e mais lenta nas lesões axonais, por estar na dependência do crescimento axonal. As *neuropatias tóxicas* podem ainda cursar com um tipo de lesão mais grave, geralmente irreversível, em que surge apoptose celular, habitualmente no gânglio da raiz dorsal (ganglionopatia)<sup>3-5</sup>.

Uma pormenorizada avaliação clínica, eletrofisiológica e anatomopatológica deverá permitir classificar a

(1) Assistente Eventual de Medicina Física e de Reabilitação; Serviço de MFR; Centro Hospitalar Tondela-Viseu; Portugal.

(2) Interno Complementar de MFR; Serviço de MFR do Centro Hospitalar de Lisboa Norte/Hospital Santa Maria; Lisboa; Portugal

(3) Assistente Hospitalar; Serviço de Reabilitação Geral de adultos; Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro- Rovisco Pais; Tocha; Portugal.

(4) Assistente Eventual; Serviço de MFR; Centro Hospitalar Tondela-Viseu; Portugal.

(5) Directora do Serviço de Reabilitação Geral de adultos; Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro- Rovisco Pais; Tocha; Portugal.

E-mail: irinapeixoto@gmail.com

Data de receção - Janeiro/2012

Data de aprovação para publicação - Julho/2012

neuropatia (fibras envolvidas, padrão espacial e temporal), e desta forma orientar o estudo etiológico, nem sempre fácil<sup>6</sup>. Mesmo com a realização de uma adequada investigação, uma elevada percentagem de casos permanece sem diagnóstico etiológico.

A etiologia tóxica é uma causa menos comum, comparativamente com as causas metabólicas, inflamatórias e hereditárias. A verdadeira incidência das neuropatias tóxicas é desconhecida, mas vários trabalhos apontam valores de 2-4%<sup>7</sup>. Incluem-se neste grupo agentes químicos, de uso industrial e agrícola, metais pesados, e os fármacos, alguns dos quais de uso corrente e administrados nas doses terapêuticas recomendadas<sup>8,9</sup>. Destes são exemplos antibióticos (ex. Nitrofurantoína), anti-neoplásicos (ex. Vincristina), vasodilatadores (ex. perhexidina), e anticonvulsivantes (ex. Fenitoína). Na tabela 1 apresentamos uma lista de substâncias neurotóxicas, que não é exaustiva nem estática, novas revisões serão periodicamente necessárias em consonância com descrições de novas associações<sup>9</sup>.

As características anatomo-fisiológicas do nervo periférico conferem-lhe uma vulnerabilidade superior à do Sistema Nervoso Central, com a maior permeabilidade dos vasos *vasa nervorum* à passagem de substâncias potencialmente neurotóxicas ao nível dos gânglios dorsais<sup>10</sup>. Por outro lado, são vários os fatores propostos como predisponentes para a neurotoxicidade, nos quais se inclui a preexistência de neuropatia de outra causa e fatores genéticos, com repercussão na farmacocinética, claramente documentado com a Isoniazida, ou com a tradução de genes protectores, como o *Slow Wallerian Degeneration gene*, que parece proteger da neuropatia induzida por Vincristina<sup>9,10</sup>.

A documentação da neurotoxicidade de um fármaco é relativamente fácil quando há uma relação temporal estreita e bem definida, como a introdução recente de um novo fármaco ou a alteração da sua dosagem. Porém, na maioria dos casos de Neuropatia Tóxica latrogénica, a sintomatologia tem uma progressão lenta e surge meses ou anos após a administração crónica do fármaco em questão<sup>9,10</sup>.

Têm sido descritos vários mecanismos neurotóxicos, incluindo toxicidade directa pelo princípio ativo ou seu metabolito, défice vitamínico, lesão mitocondrial, disfunção metabólica neuronal, isquemia induzida por vasculite, apoptose e "trigger" imunológico contra a mielina. Muita da investigação atual sobre a neurotoxicidade de fármacos, com o reconhecimento do mecanismo da lesão e a identificação de suplementos com efeitos protetores, em associação com a identificação precoce da neuropatia, têm contribuído para prevenção de algumas situações específicas, nomeadamente na área da oncologia<sup>4,5</sup>.

Tabela 1 - Causas de Neuropatia Tóxica

	Tipo de Neuropatia	Tipo de fibras (predomínio)
<b>Fármacos</b>		
Amiodarona	A>D	SM
Propafenona	A	S
Cloroquina	D	-
Colchicina	A	SM
Digoxina	A	S
Heroína	A	SM
Hidralazina	A	S
Etambutol	A	S
Interferão-Alfa	A	S
Piridoxina	A	S
Dilsufiram	A	SM
Cloranfenicol	A	S
Etionamida	A	S
Etambutol	A	S
Isoniazida	A	S
Metronidazol	A	S
Nitrofurantoína	A	SM
Fenitoína	A	S
Vincristina	A	SM
<b>Tóxicos</b>		
Etanol	A	SM
Botulismo	A	M
Metais pesados	A	Dependente da substância
Organofosforados	A	SM
Mercúrio	A	M
Tetrodotoxina	A	SM
Tálio	A	SM

A: Axonal; D: Desmielinizante; S: Sensitiva; SM: Sensitivomotora  
Tabela traduzida e modificada. In: *Peripheral Neuropathy: Differential Diagnosis and Management. American Family Physician. 2010; 81(7)*

Relativamente à clínica, na maioria dos casos a lesão e a sintomatologia são de predomínio distal, com uma progressão ascendente, e de evolução crónica. Contudo, alguns fármacos podem cursar com um quadro clínico agudo, semelhante à Síndrome de Guillain Barré. Nestes casos o tratamento com imunoglobulina ou plasmaférese é uma opção terapêutica aceitável<sup>4,5</sup>, contrariamente à maioria das neuropatias tóxicas que carecem de tratamento específico eficaz. Os estudos clínicos com fatores de crescimento são promissores, mas o benefício terapêutico foi apenas demonstrado nos modelos animais<sup>11</sup>. De uma maneira geral, a abordagem terapêutica das Neuropatias Tóxicas Periféricas consiste na eliminação do agente agressor, no alívio da sintomatologia álgica e na prevenção e tratamento das sequelas.

### Caso Clínico 1

Doente do sexo masculino, 63 anos, seguido em consulta de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) por artrite reumatóide diagnosticada em 1995. Estava medicado desde há 5 anos com Metotrexato e Leflunomida, apresentando-se clínica e analiticamente controlado. Em inícios de Julho de 2010 inicia quadro de fraqueza muscular, referenciada aos membros inferiores, com evolução progressiva e ascendente, pelo que é admitido no Serviço de Reumatologia, para estudo etiológico. Entre outros antecedentes patológicos pessoais salientam-se cardiopatia isquémica, prótese total da anca esquerda, não cimentada, colocada há cerca de 10 anos, e intervenção neurocirúrgica – hemi-laminectomia L5 direita há 3 anos.

Durante o internamento no Serviço de Reumatologia, efectuou estudo analítico (hemograma, bioquímica, proteinograma eletroforético, provas tiroideias, doseamento de vitamina B12 e ácido fólico) e imagiológico (TC e RM da coluna cervico-dorso-lombar, ecografia abdominal e reno-vesical), que não revelaram alterações compatíveis com a clínica. Foi efectuada biópsia da gordura abdominal para pesquisa de substância amilóide que foi negativa. A avaliação eletrofisiológica apresentou características de polineuropatia sensitivo-motora axonal crónica, com maior compromisso dos segmentos distais dos membros inferiores, de gravidade moderada a esse nível.

Atendendo aos resultados obtidos com os exames complementares de diagnóstico e à neurotoxicidade da Leflunomida, foi estabelecido o diagnóstico etiológico provável de neuropatia tóxica à Leflunomida. Desta

forma iniciou descontinuação do fármaco cerca de um mês e meio após início das queixas, e foi orientado para o Serviço de Medicina Física e de Reabilitação (MFR) dos HUC.

Em finais de Novembro é internado no Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro - Rovisco Pais (CMRRC-RP). Apresentava um quadro neuromotor de tetraparésia com predomínio crural, reflexos tendinosos diminuídos e hipostesia em meia e luva alta, bilateral. Realizava marcha com andariço, por curtas distâncias. Funcionalmente apresentava dificuldade no vestir/despir, nas transferências e na marcha (MIF 107/126).

Iniciou programa de reabilitação integral em regime de internamento (hidrocinesioterapia, estimulação neuromuscular, exercícios isotónicos, TENS, treino de AVD e treino de marcha), tendo alta para o domicílio três meses depois, com favorável recuperação clínica e funcional. Apresentava então discreto défice de força muscular na dorsiflexão da tibiotársica, bilateralmente, e realizava marcha com 2 canadianas por manter dor residual, de características mecânicas, localizada às ancas (MIF de 117/126).

### Caso clínico 2

Doente de sexo masculino, 62 anos, com antecedentes de etilismo crónico, que a 14/09/2010 foi admitido no Serviço de Urgência do Centro Hospitalar Tondela-Viseu, E.P.E., por agitação psicomotora secundária a intoxicação aguda por organofosforados. Foi iniciado tratamento de suporte com atropina e obidoxima de imediato. A deterioração do estado clínico condicionou internamento na Unidade de Cuidados Intensivos, com necessidade de suporte ventilatório, estabelecido do 6º ao 13º dia de internamento. O programa de desmame ventilatório decorreu sem complicações major, tendo sido transferido para o Serviço de Medicina Interna ao 21º dia.

Durante o internamento no Serviço de Medicina Interna, o doente iniciou quadro de défice de força muscular, ascendente, de progressão rápida e dor de características neuropáticas, localizada aos membros inferiores. Funcionalmente apresentava-se com dependência parcial nas AVD e incapacidade para realizar marcha, pelo que foi transferido para o Serviço de MFR, com o diagnóstico eletromiográfico de polineuropatia axonal sensitivo-motora, com maior compromisso motor, grave, concordante com o diagnóstico clínico de polineuropatia tóxica a organofosforados.

Pela gravidade clínica e a precária evolução neurológica e funcional, o doente foi referenciado para Centro de Medicina de Reabilitação (CMRRC-RP). Foi admitido a 14/12/2010, apresentando quadro neuromotor de tetraparésia, com força muscular globalmente grau 4 nos membros superiores, força muscular proximal nos membros inferiores grau 2 e 1, esquerdo e direito respetivamente, e plegia distal dos membros inferiores. Apresentava também hipostesia com padrão em luva e meia, incluindo perturbação da sensibilidade palestésica nos membros inferiores, em meia, bilateralmente; ROT's globalmente vivos e simétricos, exceto arreflexia dos aquilianos. Da avaliação funcional há a referir dependência parcial nas AVD, exceto na alimentação, necessitava de ajuda mínima nas transferências e deslocava-se em cadeira de rodas conduzida por terceira pessoa (MIF 88/126).

Cumpriu programa de reabilitação integral em internamento, por equipa especializada pluriprofissional [terapêutica farmacológica, prevenção de sequelas de imobilidade, estimulação neuromuscular, crioterapia em pontos motores, mobilização articular, polissegmentar passiva e ativa-assistida, treino de AVD (banho, vestir e despir), treino de autonomia em cadeira de rodas, acompanhamento psicológico e apoio social]. Aos 5 meses de internamento a favorável progressão neurológica (sensibilidade, superficial e profunda, e força muscular) traduziu-se em paralela evolução funcional. A destacar: ganho de força muscular a nível dos membros inferiores, grau 4 na extensão e flexão das coxofemorais e dos joelhos e grau 1 na dorsiflexão das tibiotársicas. Apresenta-se com independência nas AVD e deambula com duas AFO e andarilho rodado, por curtas distâncias (MIF 114/126).

## Discussão

Os autores apresentam dois casos clínicos de Neuropatia Tóxica, graves, com relevante grau de incapacidade. O primeiro caso clínico descreve uma neuropatia secundária a um fármaco usado em doses terapêuticas para controlo da doença de base - artrite reumatóide - e o segundo caso clínico é consequência de uma intoxicação aguda por um composto químico de uso agrícola - organofosforado. Ambos necessitaram de internamento em Centro de Medicina de Reabilitação.

O estudo eletrofisiológico documentou, nos dois casos, alterações compatíveis com Polineuropatia Axonal Sensitivo-Motora, de predomínio distal, o que está de

acordo com o tipo de lesão mais vulgarmente descrito nas neuropatias induzidas por tóxicos<sup>5,7</sup>.

São vários os fármacos identificados como indutores de neuropatia, geralmente com efeito dose-dependente e cumulativo, pelo que as manifestações clínicas podem surgir meses a anos após a introdução do fármaco. O reconhecimento da alta incidência de neuropatias iatrogénicas, com destaque para os agentes dos esquemas de quimioterapia, justifica a avaliação clínica periódica dos doentes de risco. No caso 1, a investigação precoce e a suspensão da Leflunomida, foram primordiais na recuperação neurológica. Bonnel et Graham<sup>12</sup> sugerem que a interrupção precoce da Leflunomida (30 dias após o início da clínica) tem relevância na recuperação total dos défices, evolução objetivada no caso clínico apresentado. O mecanismo da lesão não está claramente definido, mas os estudos-casos apontam para alterações do tipo vasculite. A idade avançada (> 60 anos), diabetes Mellitus e a polimedicação são considerados prováveis fatores de risco, igualmente documentado com outros fármacos indutores de neuropatia.

No segundo caso as hipóteses diagnósticas colocadas incluíam uma neuropatia secundária ao etilismo crónico, uma neuromiopia dos cuidados intensivos ou uma neuropatia tóxica secundária aos organofosforados. Porém a evolução rápida após um intervalo livre de sintomatologia e o resultado da eletroneuromiografia colocou como mais plausível a hipótese de uma neuropatia tardia a organofosforados. A intoxicação por organofosforados pode causar 4 síndromes neurológicas: Síndrome colinérgica, Síndrome intermediária, Polineuropatia tardia e Perturbações neuropsiquiátricas<sup>13</sup>. A polineuropatia tardia a organofosforados pensa-se resultar da inibição superior a 70% da atividade da esterase alvo neuropática (NTE) nos nervos. A perda de atividade de NTE proporciona um desequilíbrio na homeostase fosfolipídica da membrana celular e na função do retículo endoplasmático, incluindo o transporte axonal e a interação glial-axonal, resultando em edema e degeneração distal dos nervos dos membros e da medula<sup>14</sup>. O tratamento desta entidade é meramente sintomático, sendo controverso o papel preventivo do uso de Atropina, Obidoxima e Diazepam numa fase aguda.

A referência para o Serviço de MFR em regime de internamento justifica-se, pois possibilita um programa de reabilitação abrangente e integral, sendo a atuação baseada em estratégias para a promoção da recuperação neurológica mediante exercícios de mobilização articular, exercícios de fortalecimento

muscular, hidrocinesibalneoterapia, reeducação sensorial; de prevenção de complicações como contraturas musculotendinosas e úlceras cutâneas; e possibilitar uma (re)integração socioprofissional promovendo a máxima independência funcional (treino de AVD, treino de marcha, adaptação de produtos de apoio, e adaptações ergonômicas). O programa de reabilitação deve ser concordante com a evolução neurológica e funcional, exigindo reavaliações periódicas frequentes, e reajuste dos objetivos terapêuticos. É igualmente importante complementar o tratamento, perante queixas algícas, através de medidas farmacológicas e agentes físicos, nomeadamente o TENS<sup>15</sup>.

## Conclusão

Os autores apresentam estes dois casos com evolução clínica distinta após descontinuação do tóxico identificado, ambos com necessidade e benefício da atuação terapêutica orientada por Serviço de MFR em regime de internamento, individualizada, concordante com a evolução neurológica e funcional dos doentes.

## Referências / References:

- Carvalho M, Evangelista T, Conceição I. Doenças Neuromusculares. In: Neurologia. Lisboa: Lidel; 2006. p.101-33.
- Hend A, Muhammad F, Minal B, Arshad M, Mounzer K. Peripheral Neuropathy: Differential Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2010; 81(7): 887-92.
- Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP. Distúrbios da sensibilidade somática. In: Neurologia Clínica. 5ª ed. São Paulo: Artemed; 2005. p.255-76.
- Peltier AC, Russell JW. Recent advances in drug-induced neuropathies. Curr Opin Neurol. 2002; 15: 633-38.
- Peltier AC, Russell JW. Advances in Understanding drug-induced neuropathies. Drug Safety. 2006; 29 (1): 23-30.
- Guimarães J, Silveira F. Abordagem diagnóstica das Neuropatias Periféricas. Acta Med Port. 2008; 21: 83-8.
- Weimer LH, Sachdev N. Update on Medication-Induced Peripheral Neuropathy. Curr Neurol Neurosc Rep. 2009; 9: 69-75.
- Jonathan SR. Toxic Neuropathy. 2011. [consultado 2011 Out 5]. Disponível em: <http://www.emedicine.medscape.com/>.
- Argov Z, Mastaglia F. Drug-induced peripheral neuropathies. Br Med J. 1979; 1: 663-6.
- Weimer LH. Medication-Induced Neuropathy. Curr Neurol Neurosc Rep. 2003; 3: 86-92.
- Umapathi T, Chaudhry V. Toxic Neuropathy. Curr Opin Neurol. 2005; 18: 574-80.
- Kho LK, Kermode AG. Leflunomide-induced peripheral neuropathy. J Clin Neurosci. 2007; 14: 179-181.
- Jokanovic M, Kosanovic M. Neurotoxic effects in patients poisoned with organophosphorus pesticides. Environ Toxicol Pharmacol. 2010; 29: 195-201.
- Glynn P. A mechanism for organophosphate-induced delayed neuropathy. Toxicol Lett. 2006; 162: 94-7.
- Thomas MA, Fast F, Bach JR. Reabilitação de Pacientes com Doença da Unidade Motora. In: Tratado de Medicina de Reabilitação. 3ª ed. Brasília: Manole; 2002. p.1623-52.