

POLINEUROPATIA PERIFÉRICA ARSENICAL: TRATAMENTO COM PENICILAMINA

DOSAGEM DE ARSÊNICO INORGÂNICO EM NERVO PERIFÉRICO, SANGUE E URINA

ABRÃO ANGHINAH *

HORÁCIO MARTINS CANELAS **

FRANCISCO BASTOS DE JORGE ***

FRANCISCO FORTI ****

O arsênico inorgânico é incluído entre os constituintes normais do organismo humano. Kunke (cit. por Ecker & Kernohan⁴) considera que, em sendo a quantidade de arsênico da ordem de microgramas em um órgão no seu todo, somente quantidades 100 a 1.000 vezes maiores têm valor significativo. Pesquisas por nós realizadas em espécimes de nervos periféricos de indivíduos sem afecções neurológicas¹ confirmam estes achados, isto é, o arsênico só foi encontrado em quantidades indosáveis.

Por outro lado, o tratamento preconizado com o dimercaprol (BAL) vem-se constituindo em assunto controvertido; segundo Jenkins⁹, entretanto, esse quelante é eficaz na prevenção e tratamento da neuropatia arsenical. No que concerne à penicilamina, deve ser destacado que os dados da literatura (Levine¹⁰, Hirschman & col.⁸, Goldberg & col.⁵) somente dizem respeito à sua eficácia no tratamento das intoxicações pelo mercúrio, chumbo, zinco e cobre (doença de Wilson), nada constando a propósito de seu emprego em casos de intoxicações por arsênico.

No caso que aqui registramos de polineuropatia arsenical, dois aspectos merecem destaque e comentários: o primeiro relaciona-se à elevada concentração de arsênico inorgânico encontrada em nervo periférico (nervo maleolar externo) e o segundo refere-se aos bons resultados obtidos mediante o emprego da penicilamina no tratamento desta afecção.

OBSERVAÇÃO

J. B. A., 43 anos, sexo feminino, branca, professora primária (Prontuário n.º 8909), vinda do ambulatório e admitida em 5 de novembro de 1970 referindo que, há 3 meses, devido a problemas familiares, como tentativa de suicídio, ingeriu uma

Trabalho da Clínica Neurológica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo: * Professor Assistente; ** Professor Titular; *** Chefe do Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Medicina de Mogi das Cruzes, SP; **** Médico adido.

colher de arsênico em pó; cerca de uma hora após começou a vomitar líquido amarelado e a evacuar fezes pastosas e sanguinolentas; atendida por um médico, foi tratada e melhorou; 3 dias após passou a sentir tonturas e, segundo seu médico, a pressão baixou, motivo pelo qual foi internada em Hospital de Piraju (SP), onde foi medicada com vitaminas; cerca de 5 dias após começou a sentir formigamentos nos pés e mãos, que se acentuavam à noite; as sensações parestésicas foram-se agravando, acrescidas de fraqueza nos pés e mãos, sendo que, no 15.^o dia, tinha dificuldade para ficar em pé e não conseguia andar; nesta ocasião notou espessamento e descamação da pele de todo o corpo com exceção da face; decorridos 22 dias, notou que as pernas e os braços estavam mais finos; foi então transferida para a Santa Casa de Campinas (SP), onde foram feitos exames de líquido cefalorraqueano e sangue; tratada com vitaminas e exercícios durante 20 dias, recebeu alta inalterada. Permaneceu em casa tomando vitaminas e fazendo exercícios até que procurou este Hospital. *Exame físico geral* — Pressão arterial 130x90 mm/HG; pulso 112 bat./minuto; frequência respiratória 20 mov./min.; bom estado geral, hidratada, mucosas coradas, unhas com estrias horizontais (leuconiquia) de Aldrich-Mees; hiperqueratose e descamação da pele da planta dos pés e palma das mãos. *Exame físico especial* — Fígado palpável a três dedos do rebordo costal, mole e indolor; no restante, nada mais foi encontrado digno de registro. *Exame neurológico* — Discreta labilidade de humor e tono afetivo um pouco aumentado; linguagem conservada; mãos pêndulas e pés caídos; paralisia flácida nos quatro membros com predomínio distal; reflexos miotáticos abolidos nos quatro membros; r. axiais da face vivos; r. cutâneo-abdominais presentes; r. cutaneoplantar não obtido; r. palmoventral presente bilateralmente; anestesia táctil e hipoestesia termodolorosa em bota e em luva, apalestesia nos pés e mãos, hipopalestesia nas tíbias e hiperalgesia à compressão das massas musculares; hipotrofia muscular nos braços e coxas; amiotrofias nas pernas, antebraços, mãos e pés; nervos cranianos sem alterações. *Exames complementares* — *Líquido cefalorraqueano*: punção lombar; pressão inicial 15 e final 8; límpido e incolor, 0,3 leucócitos/mm³; proteínas 50 mg/100 ml; cloretos 699 mg/100 ml; glicose 73 mg/100 ml; reações de Pandy e Nonne opalescentes, restante normal. *Eletromiografia* dos músculos tibiais anteriores, quadríceps femurais, abductor do hálux esquerdo, flexores superficiais dos dedos, bíceps braquial esquerdo, deltóide esquerdo e primeiro interosseo da mão esquerda revelando quadro sugestivo de polineuropatia periférica de predomínio distal e mais acentuado nos membros inferiores. *Exame de urina tipo I, dosagem de mucoproteínas do soro, reações do timol (turvação e floculação) e de Weltmann, hemossedimentação, dosagem de bilirrubinas no soro, transaminases glutâmico-oxalacética e glutâmico-pirúvica no soro, dosagem de glicose no sangue, controle global de eritrócitos, dosagem de uréia e creatinina no sangue, reações sorológicas para sífilis, exame parasitológico de fezes e proteinograma do soro sangüíneo*, todos normais. *Dosagem do arsênico inorgânico pelo método de Kynsley-Schaffert: na urina*, 80 micro-grama/100 ml; no soro, 36,2 micro-grama/100 ml; no sangue total, 80,9 micro-grama/100 ml e no nervo periférico, 1,48 mg/100 g (peso seco) e 0,49 mg/100 g (peso fresco).

EVOLUÇÃO E TRATAMENTO

Medicada com analgésicos e vitaminas, a paciente foi avaliada do ponto de vista da capacidade motora e foi traçado programa cinesiterápico visando à recuperação dos movimentos e da força muscular. Em 07-12-70 foi iniciada terapêutica com penicilamina * por via oral (2 cápsulas de 250 mg de 6 em 6 horas — 2g/dia) durante 7 dias (dose total de 14g). Concomitantemente, a quantidade de arsênico inorgânico foi dosada na urina de 24 horas (Quadro 1).

* *Cuprimine*, Merck Sharp & Dohme.

Amostra	Data (1970)	Arsênico inorgânico (micro grama/100 ml)
Anterior ao tratamento	27-11	80,0
1	08-12	90,1
2	11-12	80,3
3	12-12	140,5
4	13-12	150,2

Quadro 1 — Quantidade de arsênico inorgânico em urina de 24 horas antes e após tratamento com penicilamina (segundo este método os valores normais na urina variam de 5 a 21 micro-grama/100 ml).

A paciente melhorou progressivamente e, por ocasião da alta, em 16-01-71, o exame revelou regressão acentuada dos distúrbios da sensibilidade, permanecendo com hipoestesia em luva no membro superior direito e em bota no membro inferior direito; no setor motor as melhoras foram acentuadas, pois a paciente conseguia alimentar-se à custa de seus próprios meios e deambulava com apoio.

COMENTARIOS

Segundo Jenkins⁹, o homem, em determinadas circunstâncias, está em contato com o arsênico e, portanto, sujeito a se intoxicar lenta e progressivamente. Dentre as fontes mais freqüentes de intoxicação são citados os produtos farmacêuticos utilizados no tratamento de determinadas afecções, a contaminação de frutas e legumes, o contato com inseticidas, rodenticidas e tintas. Em nosso meio a incidência dessa intoxicação tem caráter endêmico em áreas rurais.

Os primeiros sintomas nas intoxicações lentas estão na dependência do tempo e duração do contato, bem como da quantidade de arsênico acumulada. Por outro lado, na intoxicação aguda, que ocorre acidentalmente quando da prática de homicídio ou suicídio, a sintomatologia se instalada de imediato.

Os recursos atuais, que permitem o pronto atendimento e a correção dos distúrbios hidrelectrolíticos de pacientes com intoxicação aguda, trouxeram como consequência a diminuição da mortalidade e o acréscimo relativo da incidência de neuropatias arsenicais.

Referências de Grzycki & Kobusowna⁶ e de Ecker & Kernohan⁴ indicam que o arsênico e seus compostos têm acesso às células nervosas do cérebro e medula espinal. Estes últimos autores encontraram grande quantidade de arsênico (0,18 a 0,23 mg/100g de tecido fresco) em encéfalos de pacientes com paralisia geral progressiva tratados com arsenicais.

Segundo estes mesmos autores, as células endoteliais dos capilares são responsáveis pela fagocitose inicial do arsênico; numa segunda etapa o arsênico é fagocitado pelas células da microglia. A quantidade de grânulos

fagocitados é diretamente proporcional à quantidade e duração de penetração do tóxico no organismo. As lesões dos neurônios decorrem da ação do arsênico sobre as lipoproteínas e os ácidos nucléicos. A morfologia celular se altera, surgindo cariopcnose, cromatólise e cariólise. Por outro lado, as modificações metabólicas promovem degeneração gordurosa do protoplasma e destruição das células endoteliais, responsáveis por diapedese, hemorragias punctiformes e edema do sistema nervoso central; na fase final foram observados focos de desmielinização e necrose. Estudos bioquímicos realizados por Cohen³ e Chhuttani & col.² demonstraram que o arsênico bloqueia as enzimas dos radicais sulfidril ou arsenoceptores, inativando o sistema oxidase-piruvato; acreditam estes investigadores que o arsênico reage com grupos tiois essenciais, sendo que a inativação de um dos principais componentes dos piruvatos seria o responsável pelo bloqueio do sistema alfa-glutarase-oxidase. Este mecanismo permite explicar o encontro de quantidades elevadas de piruvato em soro de pacientes com intoxicação arsenical.

Diante de tais dados, a par da concentração elevada de arsênico em nervo periférico do caso acima descrito, pode-se supor que o arsênico atua diretamente nas estruturas que compõem o sistema nervoso periférico; a patologia é provavelmente semelhante àquela do sistema nervoso central, ou seja, fagocitose do arsênico por células endoteliais dos vasa nervorum, diapedese, focos hemorrágicos e desmielinização. Estes fatos, entretanto, necessitam ser ainda comprovados.

No que concerne à terapêutica, a partir da segunda grande guerra os quadros de intoxicação por arsênico (constituíntes de gases conhecidos como "lewisite") passaram a ser combatidos com o dimercaprol. Muito embora este tratamento constitua assunto controvertido, Jenkins⁹, Chhuttani & col.² e, mais recentemente, Poeck¹¹ admitem que este quelante é eficaz não só na prevenção como no tratamento da neuropatia arsenical.

Segundo Harvey⁷, a penicilamina (beta-beta-dimetil-cisteína) — produto de degradação da penicilina que pode ser preparado mediante a hidrólise da penicilina e da qual somente o isômero D tem indicação em terapêutica clínica — além de atuar como quelante do cobre (doença de Wilson), promove a excreção de mercúrio (Hirschman & col.⁸) e do chumbo (Goldberg & col.⁵), aumentando sua concentração na urina.

No caso presente observou-se que a excreção urinária de arsênico, embora já estivesse grandemente aumentada no período de controle, apresentou nítido incremento com a instituição do tratamento pela penicilamina. Assim, antes do tratamento, a concentração urinária de arsênico inorgânico era de 80,0 micrograma/100 ml e, após uma dose total de 14 g de penicilamina administrada durante 7 dias, a excreção passou a ser de 150,2 micrograma/100 ml, havendo, portanto, um incremento de 88%. Ao mesmo tempo houve regressão acentuada dos distúrbios da sensibilidade e melhora da motricidade, permitindo à paciente alimentar-se à custa de seus próprios meios e deambular com apoio.

Embora nossa experiência se restrinja a um caso apenas, consideramos digno de registro o encontro de quantidades excessivas de arsênico inorgânico em nervo periférico e na urina da paciente, bem como o aumento da excreção urinária deste metal, logo após o início do tratamento com a penicilamina.

RESUMO

Os autores registram caso de paciente na qual, após intoxicação aguda por arsênico inorgânico, instalou-se quadro de polineuropatia periférica. Foram verificadas altas concentrações de arsênico no nervo periférico estudado (1,48 mg/100 g peso seco, e 0,49 mg/100 g peso fresco) e na urina. Antes do tratamento com penicilamina a quantidade de arsênico excretada na urina era de 80,0 micro/100 ml; após 7 dias de tratamento a excreção passou a ser de 150,2 micrograma/100 ml. Estes resultados bioquímicos foram acompanhados de progressiva melhora clínica.

SUMMARY

Arsenical peripheral polyneuropathy: treatment with penicillamine and determination of the concentrations of inorganic arsenic in peripheral nerve, blood, and urine. A case report.

Report of a case of acute intoxication by inorganic arsenic with a picture of peripheral polyneuropathy. High concentrations of arsenic were found in the peripheral nerve studied (1.48 mg/100 g fresh tissue; 0.40 mg/100 g dry tissue) blood and urine. Before the treatment with penicillamine the urinary concentration of arsenic was 80.0 micrograms/100 ml; 7 days after the onset of treatment the excretion increased to 150.2 micrograms/100 ml. Improvement of the clinical conditions was parallel to these biochemical results.

REFERÊNCIAS

1. ANGHINAH, A.; DE JORGE, F. B.; FORTI, F. & FERRARI, A. F. — Arsênico em nervos periféricos normais no homem. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 31:304, 1973.
2. CHHUTTAMI, P. N.; CHAWLA, L. S. & SHARMA, T. D. — Arsenical neuropathy. Neurology (Minneapolis) 17:269, 1967.
3. COHEN, M. M. — Toxic neuropathy. In Vinken, P. J. & Bruyn, G. W.: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier, Amsterdam, vol. 7, pp. 513-514, 1970.
4. ECKER, S. D. & KERNOHAN, J. W. — Arsenic as a possible cause of subacute encephalomyelitis. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 45:24, 1971.
5. GOLDBERG, A.; SMITH, J. A. & LOCHHEAD, A. C. — Treatment of lead-poisoning with oral penicillamine. Brit. med. J. i: 1270, 1963.
6. GRZYCKI, S. & KOBUSOWNA, B. — Histophysiological effects of arsenic and its derivatives on the central nervous system, and particularly on the third element of the central nervous system. J. Neuropath. exp. Neurol. 10: 325, 1951.
7. HARVEY, S. C. — Heavy metals. In Goodman, L. S. & Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. MacMillan, New York, ed. 4, 1971, pp. 958-965.

8. HIRCHMAN, S. Z.; FEINGOLD, M. & BOYLON, G. — Mercury in house paint as a cause of acrodynia: effect of therapy with N-acetyl-DL-penicillamine. *New. Engl. J. Med.* 269:889, 1963.
9. JENKINS, R. B. — Inorganic arsenic and the nervous system. *Brain.* 29: 479, 1966.
10. LEVINE, W. G. — Heavy metal antagonists. *In* Goodman, L. S. & Gilman, A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Fourth ed., MacMillan, New York, 1971, p. 953.
11. POECK, K. — Krankheiten des peripheren Nervensystems. *In* *Neurologie.* Springer Verlag, Berlin, 1972, pág. 456.

Clinica Neurológica — Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo — Caixa Postal 3461 — 01000 São Paulo, SP — Brasil.