

# MIOPATIA POR PROPOXIFENO

## RELATO DE 2 CASOS COM HISTOQUIMICA DE MUSCULOS

*LINEU CESAR WERNECK \**

*ACIR RACHID \*\**

*JOAO CARLOS A. LOZOVEY \*\*\**

Com o desenvolvimento de novas drogas e o avanço da terapêutica, diversos efeitos colaterais tem sido descritos, onde o principal órgão atingido é o músculo. Esta ação pode ser relacionada com a dose da medicação ou por efeito direto sobre as fibras musculares<sup>32</sup>.

Foram relatados casos que desenvolveram disfunção da junção mioneural sugerindo miastenia com o uso de polymixina<sup>54</sup>, gentamicina<sup>24</sup>, proctolol<sup>57</sup>, penicilamine<sup>11</sup> e lítio<sup>36</sup>. Diversas alterações histológicas podem ocorrer com o uso de diuréticos e hipokalemia<sup>26</sup>, cloroquina<sup>35</sup>, anticonvulsivantes<sup>39</sup> e penicilamina<sup>43</sup>. Outras medicações afetam o sistema muscular com pouca evidência anatomopatológica, como ocorre com corticóides<sup>2</sup>, tosylato de bretilium<sup>8</sup>, ácido epsilon-aminocaproico<sup>3,38</sup>, colchicina<sup>30</sup>, clofibrato<sup>31</sup>, allopurinol<sup>6,14</sup> ou reação por retirada de heroína<sup>45</sup>. Quando existe insuficiência renal, certas drogas alcançam altos níveis séricos e então o músculo é lesado, como acontece com o clofibrato<sup>47</sup>, óleo de amendoim<sup>37</sup> ou polymixina<sup>54</sup>. Intoxicações acidentais, com inseticidas (lindane)<sup>42</sup>, álcool<sup>49</sup> ou combinação de drogas com hipotermia<sup>25</sup>, também podem lesar o músculo. Na terapêutica da dor o abuso e administração continuada de medicação como a meperidina<sup>1,40</sup> e pentazocina<sup>7,27,33,34,52,56</sup>, ocasionaram o relato de diversos casos de fibrose muscular e do tecido celular sub-cutâneo no local das injeções.

Tivemos a oportunidade de examinar dois pacientes que desenvolveram alterações cutâneas e musculares, idênticas às descritas pela pentazocina, mas que utilizavam somente dextro-propoxifeno intramuscular. Como não encontramos nenhuma citação similar na literatura consultada fazemos este relato.

### OBSERVAÇÕES

*Caso 1* — RMR, registro 440946, 43 anos de idade, sexo masculino, cor branca, internado em 13-10-1978. O paciente relata que há 15 anos apresenta gota úrica, com artropatia severa, dolorosa, de joelhos e pés, utilizando indometacina e colchicina.

---

Trabalho realizado nas Disciplinas de Neurologia e Reumatologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná. \* Professor Assistente de Neurologia; \*\* Professor Titular de Reumatologia; \*\*\* Residente de Clínica Médica.

Refere também dores nas articulações coxo-femorais, secundárias à coxartrose. Para combater as dores nos últimos 6 meses, passou a utilizar cloridrato de dextro-propoxifeno 75 mg. seis a oito ampolas intramusculares ao dia, injetadas nas nádegas e coxas. Gradativamente, nos últimos 2-3 meses, notou diminuição da mobilidade dos membros inferiores, com rigidez e dores articulares acompanhadas de edema e infiltração da pele nos mesmos. Este edema foi mais acentuado na ocasião em que chegou a utilizar até 12 ampolas de dextro-propoxifeno.

*Exame físico* — Pressão arterial 130x60 mmHg; Frequência cardíaca 112 bpm; Temperatura 37°C; Peso 62 Kg. Tofo gotoso em hélix e cotovelo direito. Diminuição da mobilidade articular nos cotovelos, joelhos, tornozelos e ausência de abdução de coxas, acompanhadas de dor durante as manobras. Edema duro de coxas, que iniciava na prega inguinal e descia até a perna esquerda, sugerindo intensa infiltração do tecido celular sub-cutâneo e musculatura com aumento da temperatura local. Hipotesia distal para tacto e dor, abaixo dos joelhos.

*Investigação* — ácido úrico 6,8 mg/dl; hematócrito 22%; hemoglobina 7,4 gr/dl; 7900 leucócitos, com 2 eosinófilos, 1 basófilo, 19 linfócitos, 5 monócitos, 4 bastonetes e 69 segmentados. VHS 141 mm na primeira hora. Ferro sérico 52 ug/dl, capacidade de transporte de ferro 198 ug/dl e saturação de ferro 30%. Medula óssea com hipocelularidade, déficit de maturação da eritropoiese e ausência de ferro medular, compatível com anemia sideropênica por doença crônica. Cultura de urina positiva para *Klebsiella* sp. Látex, mucoproteínas, proteína C reativa, títulos de antiestreptolisina O, complemento C3 e C4, creatina fosfoquinase e desidrogenase láctica normais.

Eletromiografia revelou potenciais com duração e voltagem diminuídas, com excesso de polifásicos rápidos, aumento de recrutamento ao esforço e padrão BSAP, com ondas positivas e fibrilações nos músculos quadriceps. Nos músculos tibiais anteriores e extensores comuns dos dedos, presença de fibrilações, fasciculações e ondas positivas. Nos tibiais anteriores a duração e voltagem eram normais, com excesso de polifásicos rápidos, diminuição do recrutamento e nos músculos extensores com m dos dedos não foram registrados potenciais voluntários. Estes resultados foram interpretados como indicando envolvimento muscular primário nos músculos das coxas e denervação nos músculos das pernas.

Linfografia no membro inferior esquerdo mostrou fluxo lento, ausência da progressão do contraste para a coxa, com obstrução ao nível dos joelhos. Na perna foi notado fechamento dos canais, estenose segmentar dos canais remanescentes e presença de "dermal back flow" (evidência indireta do fechamento dos canais)\*.

*Biópsia muscular* — Biópsia de músculo quadriceps, processada a fresco após Gomori modificado, hematoxilina-eosina, "oil red O" e PAS. Realizadas histoquímica congelação em nitrogênio líquido, cortada em criostato e submetida a colorações pelo para ATPases, DPNH-diaforase, esterase inespecífica, miofosforilase, fosfatase ácida e alcalina, desidrogenase succínica<sup>15</sup>. Foi encontrada intensa proliferação de tecido conjuntivo, muito maior na região perimisial, em torno dos fascículos musculares e feixes vásculo-nervosos (Fig. 1). Moderada proliferação do tecido conjuntivo na porção

---

\* Linfografia realizada pelo Dr. Elias Abrão, ao qual agradecemos.

endomísiol dos fascículos. Ocasional calcificação no tecido conjuntivo perimisial. Infiltração por linfócitos entre as fibras musculares, no tecido perimisial e endomisial. Nestes últimos, existe acúmulo de linfócitos em torno de pequenos vasos sanguíneos (arteríolas) e ao nível de pequenos capilares distendidos, que sugerem ser linfáticos (Fig. 2). Variação no diâmetro das fibras, sendo algumas atroficas, principalmente as que se situam na periferia dos fascículos musculares, próximas as áreas de proliferação conjuntiva. Ausência de necrose ou alterações estruturais específicas nas fibras musculares. O infiltrado linfocitário entre as fibras não é muito intenso. Nas ATPases, atrofia dos dois tipos de fibras, com o predomínio da atrofia de fibras do tipo II, próximas as áreas de proliferação conjuntiva (Fig. 3). Raríssimas fibras angulares verificadas na DPNH-diaforase e esterase inespecífica. Excesso de atividade na fosfatase alcalina e ácida, ao nível do tecido conjuntivo endo e perimisial (Fig. 4), bem como atividade da fosfatase ácida nas células linfomonocitárias que infiltram a biópsia. "Oil red O" mostrou infiltração de tecido adiposo nas regiões inter fasciculares. PAS com excesso de material PAS positivo no tecido conjuntivo e fibroso. Miofosforilase e desidrogenase succínica normais. A impressão foi de miopatia inflamatória com excesso de proliferação de tecido conjuntivo intersticial.

*Evolução* — O paciente foi tratado com colchicina 0,5 mg de 8-8 horas, indometacina 75 mg/dia e gentamicina 240 mg/dia, sendo suspensa qualquer outra injeção intramuscular e retirado completamente e cloridrato de dextro-propoxifeno. Nas semanas seguintes houve grande redução do edema e da infiltração dos membros inferiores, com diminuição das dores articulares. Recebeu alta e retornou após 3 meses quando foi notado reaparecimento do edema dos membros inferiores e relatou que estava novamente utilizando 3 a 4 ampolas de cloridrato de dextro-propoxifeno ao dia, com injeções intramusculares, evitando os membros inferiores e nádegas (somente injeções nos membros superiores). Foi novamente retirada a droga, sendo prescrito novamente colchicina e indometacina. Alta após algumas semanas, com redução importante do edema e infiltração de membros inferiores.

*Caso 2* — MCSL, registro 444069, 24 anos de idade, sexo feminino, cor branca, internada em 23-06-1978. A paciente relatou que há seis meses surgiram dores lombares e nos membros inferiores, que foram interpretadas como ptose renal o que motivou nefropexia. Permaneceu com a mesma dor e como sequela da cirurgia desenvolveu hipertensão arterial, sendo necessária posterior nefrectomia. Persistiu com a dor lombar e passou a utilizar vitaminas do complexo B e cloridrato de dextro-propoxifeno intramuscular e dexametasona via oral. Há 3 anos, foi submetida a mielografia lombar que revelou hérnia de disco, sendo operada, sem obter qualquer resultado quanto à dor. Nos últimos meses, surgiu gradativamente dificuldade à deambulação, com endurecimento dos membros inferiores e hipotrofia muscular generalizada. Vem utilizando neste último ano 3-4 injeções diárias de cloridrato de dextro-propoxifeno e tomando 4 a 6 cápsulas do mesmo medicamento por via oral. Neste período emagreceu 10 Kg, com ocasional febre e astenia.

*Exame físico* — Pressão arterial 120x70 mmHg; Frequência cardíaca 84 bpm; Temperatura 36,8°C. Hipotrofia muscular generalizada predominando ao nível das cinturas pélvicas e escapulares. Perda acentuada do tecido celular sub-cutâneo, mais evidente nas regiões glúteas. Infiltração do tecido celular sub-cutâneo abaixo das

regiões inguinais e músculos, tomando os membros consistência pétreas nas coxas. Limitação da mobilidade das articulações coxo-femorais e joelhos, acompanhadas de dor durante o movimento. Marcha anserina. Tonus muscular diminuído dos membros superiores e de difícil avaliação nos membros inferiores, pela dor que as manobras provocavam. Sensibilidade e reflexos normais.

*Investigação* — Hematócrito 26%, hemoglobina 7,8 gr/dl, 11700 leucócitos mm<sup>3</sup>, com 6 eosinófilos, 22 linfócitos, 4 mononucleares atípicos, 2 monócitos, 17 bastonetes e 49 segmentados. VHS 125 mm na primeira hora. Ferro sérico 74 ug/dl, capacidade de transporte de ferro 240 ug/dl e saturação 31%. Latéx, fatores antinucleares, mucoproteínas, proteína C reativa, creatinofosfokinase, desidrogenase láctica, transaminase oxaloacética, transaminase glutâmico pirúvica e aldolase normais. Imunoglobulina IgG 2850 mg/dl. Radiografia de coluna lombar com ausência de processos espinhais de L3 a L5.

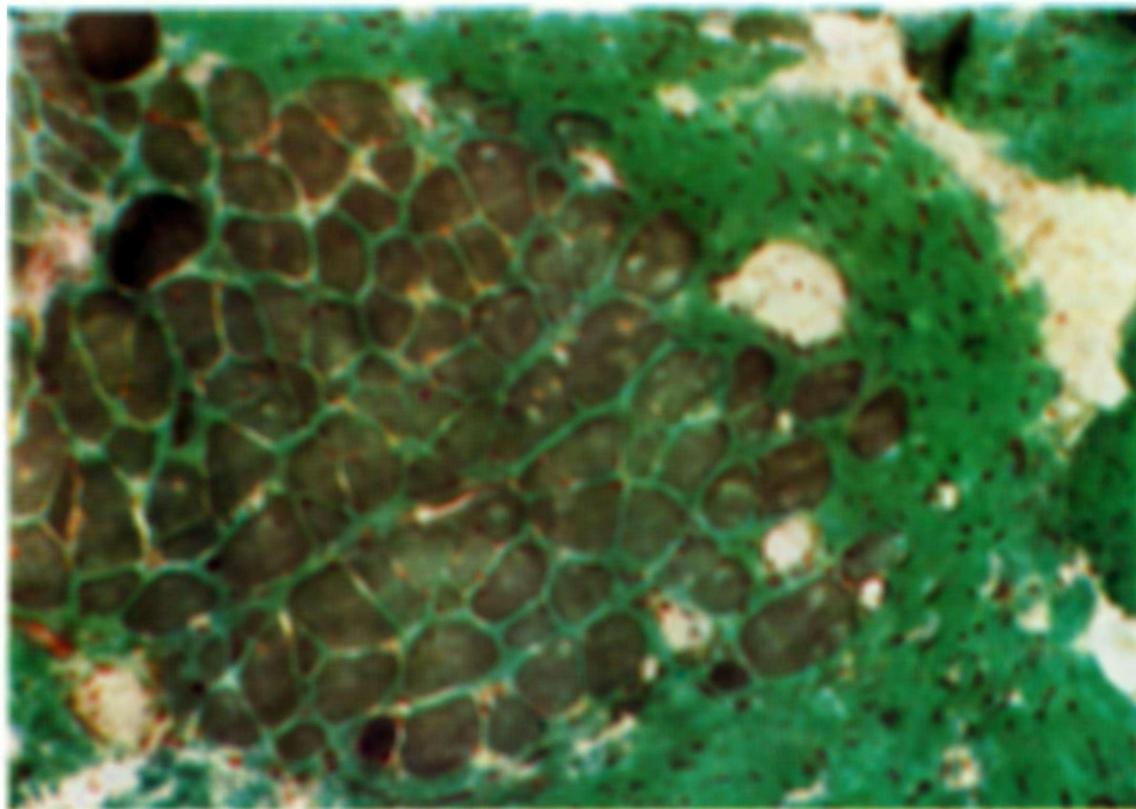
Eletromiografia revelou potenciais com voltagem aumentada, excesso de polifásicos longos e recrutamento ao esforço diminuído nos músculos primeiro interósseo dorsal da mão, tibial anterior e gastrocnêmio, com ausência de potenciais no quadríceps, tanto em repouso como durante tentativas de movimento. Velocidade de condução nervosa motora no nervo peroneiro foi normal.

*Biópsia muscular* — Processada como o caso 1. Foi encontrado aumento do tecido conjuntivo endomisial, principalmente nas áreas peri-capilares. As arteríolas localizadas entre as fibras musculares, apresentavam parede espessada, com acúmulo de células linfomononucleares em sua periferia. Raras fibras angulares. Ocasionais massas sarcoplásmicas, sugerindo acúmulo de mitocôndrias. ATPases normais. DPNH-diaforase e esterase inespecífica, mostrando raras fibras angulares escuras. A DPNH-diaforase e Desidrogenase succínica, mostram acúmulo de formazan nos locais indicados anteriormente pelo Gomori modificado e confirmam a hipótese de acúmulo de mitocôndrias. Na fosfatase alcalina, existia grande atividade no tecido conjuntivo endomisial, principalmente nas áreas peri-capilares. Estes achados se repetem na fosfatase ácida, mas em menor intensidade. Miofosforilase, "oil red O", PAS normais. Em um segundo fragmento, somente foi encontrado tecido conjuntivo fibroso, com infiltração de tecido adiposo, ocasional área de calcificação e atividade aumentada das fosfatases (ácida e alcalina).

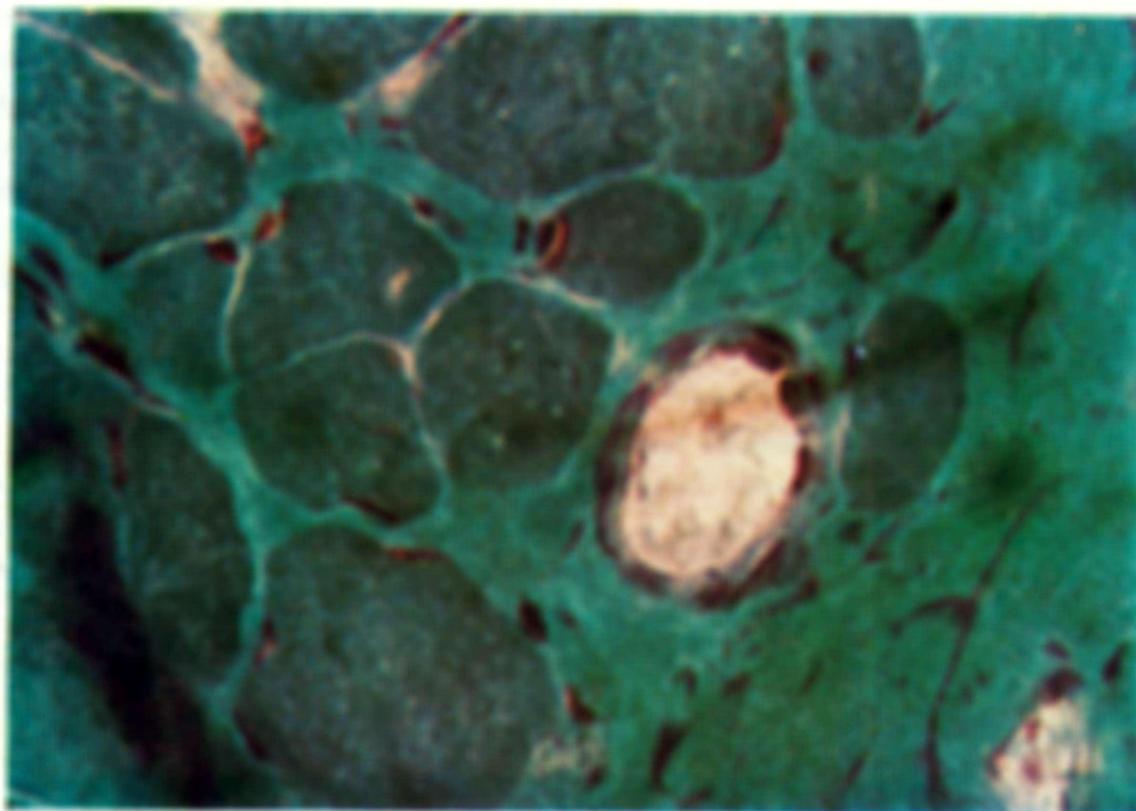
*Evolução* — Retirado o cloridrato de dextro-propoxifeno e prescrito sulindac, clonazepam, AAS e prednisona 40 mg/dia, reduzindo consideravelmente a infiltração do tecido celular sub-cutâneo nos membros inferiores, com boa melhora do quadro articular, mas ficando com aspecto "Cushingóide". Após 8 meses, retornou o edema dos membros inferiores, com endurecimento muscular e referiu que estava novamente utilizando o cloridrato de dextro-propoxifeno 3-4 injeções ao dia, nas coxas e braços. Havia suspenso o corticosteroide.

#### COMENTARIOS

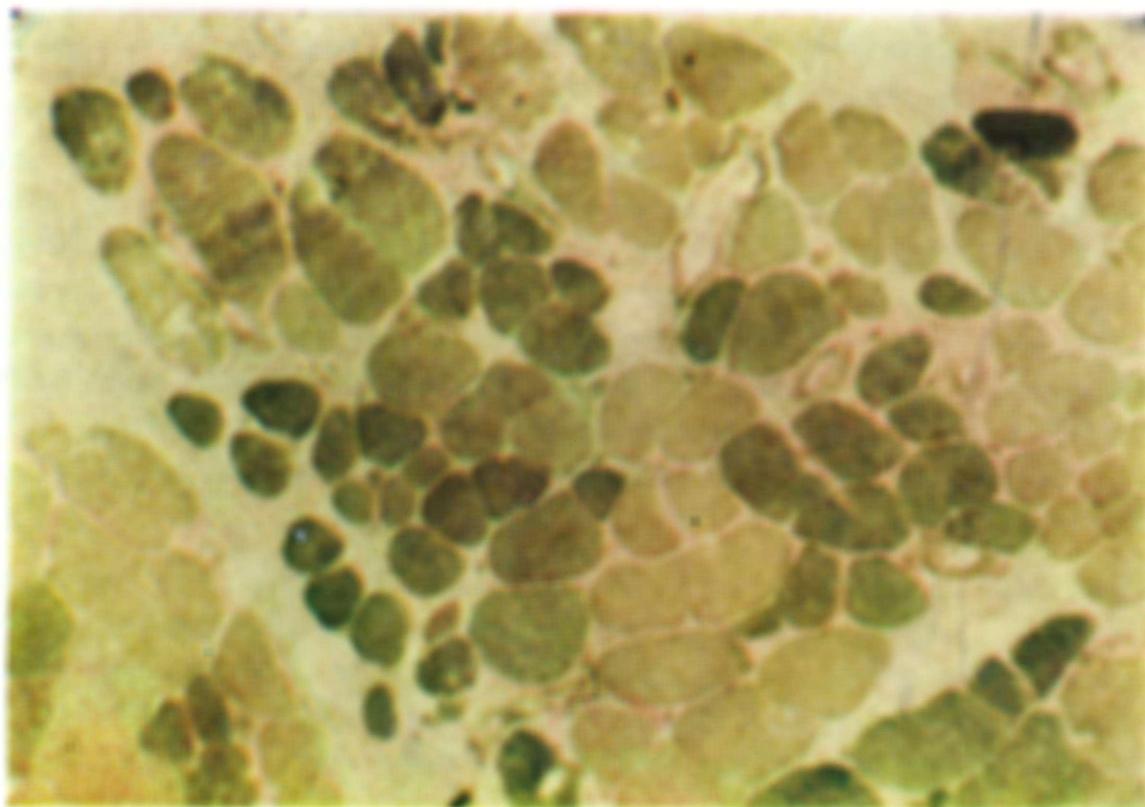
Para verificar a toxidez das novas drogas são comumente realizados estudos experimentais comprovando a ação local (difenilhidantoína<sup>51</sup>) ou sistêmica



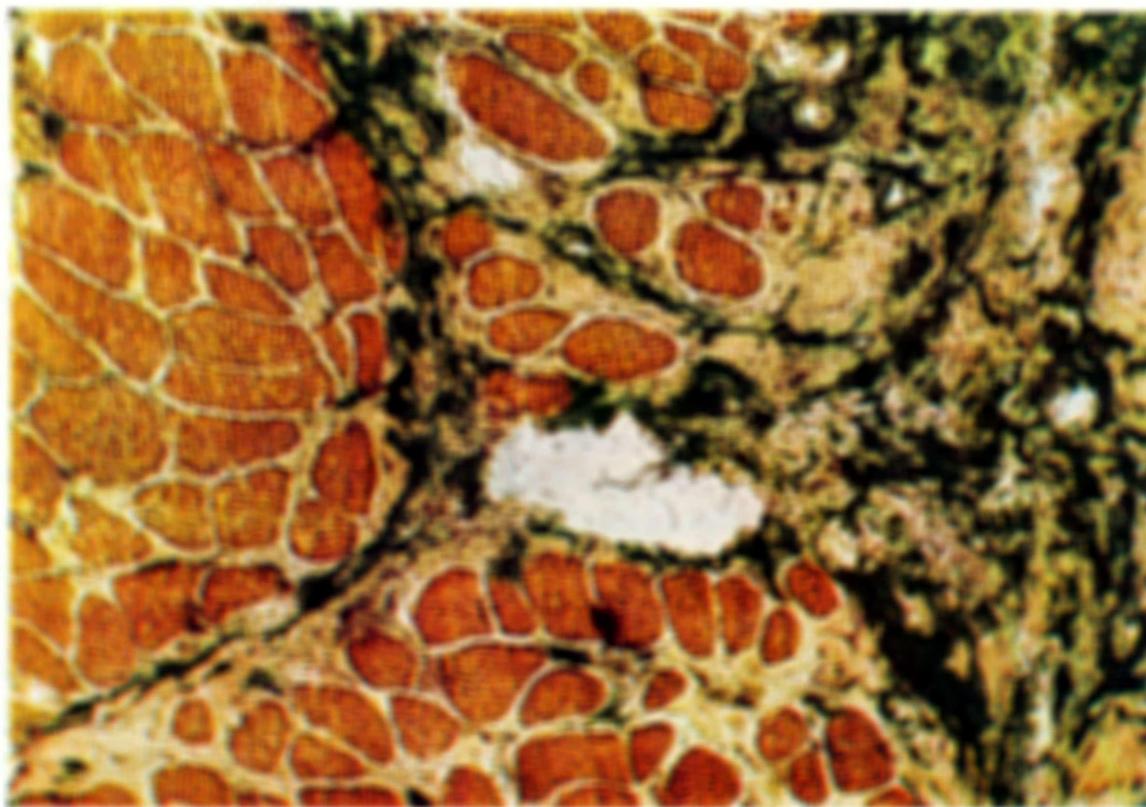
*Fig. 1 — Caso R.M.R. Biópsia muscular, revelando proliferação do tecido conjuntivo endomisial e perimisial, envolvendo os fascículos musculares. (Gomori modificado, 100x).*



*Fig. 2 — Caso R.M.R. Biópsia muscular, com proliferação de tecido conjuntivo endomisial e perimisial, com capilar distendido, sugerindo ser vaso linfático. (Gomori modificado, 400x).*



*Fig. 3 — Caso R.M.R. Biopsia muscular, demonstrando variação do diâmetro das fibras, com predomínio de atrofia de fibras do tipo II. (ATPase pH 9,4, 100x).*



*Fig. 4 — Caso R.M.R. Biopsia muscular, com grande atividade da fosfatase alcalina no tecido conjuntivo perimisial e endomisial no local da fibrose muscular. (fosfatase alcalina, 100x)*

(paraoxon<sup>55</sup>, plasmocide<sup>5</sup>, inibidores da acetilcolinesterase<sup>18,19</sup> venenos de ofídios<sup>44</sup> ou mesmo deficiência de iodo<sup>48</sup>).

Experimentalmente foi demonstrado que o traumatismo muscular ocasiona hemorragia, necrose de fibras, fagocitose com infiltrado inflamatório, atrofia e regeneração de fibras<sup>16,17,21,23</sup>. Este traumatismo pode ser discreto: massagens vigorosas, percussão do músculo com um martelo de pesquisa de reflexos com força acima do normal<sup>23</sup>, agulhas de injeções<sup>16,21</sup> ou agulhas de acupuntura<sup>17</sup>. Experimentalmente foi demonstrada drenagem linfática anormal, com infiltração de linfócitos nos capilares e vasos sanguíneos proliferação do tecido conjuntivo em torno das fibras musculares próximas ao centro de fibrose<sup>21</sup>, quando o músculo era traumatizado com uma agulha de injeção.

O resultado da agressão muscular em condições iatrogênicas ou mesmo de origem congênita, como a fibrose progressiva idiopática do músculo quadricéps<sup>9,50</sup>, podem originar fibrose muscular. Nos últimos anos, a literatura tem registrado diversos casos de fibrose muscular importante em pacientes viciados em narcóticos, como a meperidina<sup>1,40</sup> ou pentazocina<sup>7,27,33,34,52,56</sup>.

Nos casos em que a pentazocina e a meperidina foram implicadas, existia intensa fibrose muscular, que ia desde o tecido celular sub-cutâneo, envolvendo fáscia e músculo, e que penetrava entre os fascículos musculares, determinando contraturas e posições especiais, originando o chamado "arm levitation sign"<sup>34</sup>. A causa dessa fibrose pode ser múltipla, sendo atualmente responsabilizado o número excessivo de injeções, traumatismos produzidos pelas agulhas hipodérmicas<sup>7,52</sup>, ação da própria droga<sup>27,33</sup> ou fragmentos das agulhas que se quebram dentro do músculo<sup>1</sup>. Não devemos esquecer que diluentes como o fenol, pH muito ácido ou dificuldades na solubilidade podem determinar irritação no tecido muscular injetado. Essa irritação, além de ocasionar lesão direta das fibras musculares propicia o aparecimento de fibrose à custa da proliferação do tecido conjuntivo que engloba filetes nervosos intramusculares e vasos sanguíneos<sup>34</sup>.

Desde o lançamento do dextro-propoxifeno no mercado<sup>41</sup> foram se acumulando relatos de complicações, algumas de grande repercussão clínica. Assim foi relatado vício e habituação<sup>10,28</sup>, coma e edema agudo de pulmão<sup>4,20,22,53</sup>, depressão respiratória<sup>4,22,53</sup>, hepatopatia<sup>12,29</sup>, celulite no local da injeção<sup>53</sup>, necrose na ponta dos dedos por injeção intra arterial acidental<sup>46</sup>, hemólise e coagulação intravascular<sup>20</sup>, dolorimento no local das injeções<sup>20</sup>, bem como interação com outras drogas produzindo sintomas como cefaléia, tontura, náuseas e ataxia<sup>13,22</sup>.

Nos presentes casos verificamos que as alterações musculares são idênticas às descritas com o uso de pentazocina, com excesso de fibrose muscular, dilatação dos capilares linfáticos e proliferação acentuada do tecido conjuntivo, que infiltra os músculos e tecido celular sub-cutâneo distantes dos locais das injeções, a partir dos feixes vículo-nervosos<sup>34</sup>. Em determinadas áreas, foram encontrados restos de substâncias cristalizadas, que acreditamos ser o próprio propoxifeno. Prova indireta de relação causa-efeito, foi o desaparecimento dos sintomas

quando o propoxifeno foi suspenso e a auto medicação determinando o recrudescimento dos sintomas.

Acreditamos que na produção dos sintomas dos nossos pacientes entravam diversos fatores, como o traumatismo repetido pelas agulhas hipodérmicas, constante introdução do propoxifeno intramuscular, irritação pelo propoxifeno, dificuldades na drenagem linfática regional, fibrose muscular e do tecido celular sub-cutâneo distante, a partir das áreas de tecido perivascular e linfáticos.

#### RESUMO

São relatados os casos de dois pacientes sofredores de dores crônicas (um com gota e outro com lombalgia), que desenvolveram o vício pelo dextro-propoxifeno, administrado por via intramuscular. Isto determinou alterações importantes na musculatura onde eram aplicado as injeções, com endurecimento da pele, edema e diminuição da mobilidade do membro afetado. A investigação revelou miopatia crônica, com intensa fibrose do tecido conjuntivo perimisial e endomisial, com infiltração por células linfomonocitárias; havia também atrofia de fibras musculares nas regiões próximas e fibrose com atividade muito aumentada para a fosfatase alcalina no local das lesões. Eletromiografia em um dos casos sugeria denervação e, no outro, envolvimento muscular primário. A retirada da medicação determinou regressão dos sintomas e sinais, mas o retorno de ambos os pacientes ao hábito, fez recrudescer o processo. São discutidos os achados clínico-patológicos comparando com outras medicação e agressões físicas que acometendo o tecido muscular, acabam levando o musculo à fibrose. Possivelmente as injeções intramusculares repetidas, a irritação pelo cloridrato de dextro-propoxifeno e a redução da drenagem linfática sejam as causas dos sintomas e alterações patológicas.

#### SUMMARY

*Propoxyphene myopathy: report of two cases with muscle histochemistry.*

The cases of a 43 years old-man with gout and a 24 years-old woman with severe back pain who developed dextro-propoxyphene addiction during pain treatment are reported. They had severe edema and fibrosis of skin, subcutaneous tissue and muscle involving the upper and lower limbs. ESR was elevated, CPK and LDH were normal. EMG in proximal muscles showed decreased duration and voltage of potentials, excess of short polyphasics and increased recruitment (BSAP), with positive waves and fibrillations; distal muscles had fasciculations, fibrillations, positive waves, normal voluntary potentials, decreased recruitment. Lymphography indicate delayed progression of contrast media and obstruction in the thighs. Muscle biopsy on fresh-frozen section and histochemistry showed extensive connective tissue proliferation with intense acid and alkaline phosphatase activity in the perimisial and endomisial area, infiltration of lymphocytes near and around small vessels and capillaries. There

was perifascicular and type II fiber atrophy. After discharge the patients returned to propoxyphene addiction and the symptoms who subsided during drug withdrawal come back again. New admission, new drug withdrawal and they were discharged free of symptoms. Possibly the repeated needles trauma, irritation by the propoxyphene and impairment of lymphatics drainage were the cause of symptoms and pathologic changes.

#### REFERENCIAS

1. ABERFELD, D. C.; BIENESTOCK, II.; SHAPIRO, M. S.; NAMBA, T. & GROB, D. — Diffuse myopathy related to meperidine addiction in a mother and daughter. *Arch. Neurol. (Chicago)* 19:384, 1968.
2. ASKARI, A.; VIGNOS, P. J. & MODKOWITZ, R. W. — Steroid myopathy in connective tissue disease. *Am. J. Med.* 61:485, 1976.
3. BENNET, J. — Myopathy from E-aminocaproic acid: a second case. *Postgrad. Med. J.* 48:440, 1972.
4. BOGARTS, L. J. & MILLER, W. C. — Pulmonary edema associated with propoxyphene intoxication. *J.A.M.A.* 215:259, 1971.
5. BOWDEN, D. H. & GOYER, R. A. — Drug-induced muscle necrosis with massive taurinuria. *Arch. Pathol.* 74:137, 1962.
6. BOWKER, C. H. & TURMER, P. — Myopathy after allopurinol. *Lancet* 1:365, 1977.
7. BURNHAM, H. A. — Pentazocine-induced fibrous myopathy. *J.A.M.A.* 234:913, 1975.
8. CAMPBELL, E. D. R. & MONTUSCHI, E. — Muscle weakness caused by bretilium tosylate. *Lancet* 2:789, 1960.
9. CHIU, S. S.; FURUYA, K.; ARAT, T.; NAKAGAWA, M. IIDA, M. — Congenital contracture of the quadriceps muscle. *J. Bone Joint Surg.* 56-A:1054, 1974.
10. CLAGHORN, J. L. & SCHOOLAR, J. C. — Propoxyphene hydrochloride: a drug of abuse. *J.A.M.A.* 196:1089, 1966.
11. CZLONKOWSKA, A. — Myasthenia syndrome during penicillamine treatment. *British Med. J.* 1:726, 1975.
12. DAIKOS, E. K. & KOSMIDIS, J. C. — Propoxyphene Jaundice. *J.A.M.A.* 238:835, 1975.
13. DAM, M.; KRISTENSEN, C. B.; HANSEN, B. S. & CHRISTIANSEN, J. — Interaction between carbamazepine and propoxyphene in man. *Acta Neurol. Scandinav.* 56:603, 1977.
14. DUBOWITZ, V. Allopurinol in Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1:248, 1977.
15. DUBOWITZ, V. & BROOKE, M. — *Muscle Biopsy: A Modern Approach*, W. R. Saunders Co. Ltd., Philadelphia, 1973.
16. ENGEL, W. K. — Focal myopathic changes produced by electromyographic and hypodermic needles: "Needle myopathy". *Arch Neurol. (Chicago)* 16:509, 1967.

17. ENGEL, W. K. & ZEE, D. S. — Acupuncture myopathy: remembrance of things passe. *N. Engl. J. Med.* 291:801, 1974.
18. FENICHEL, G. M.; DETTBARN, W. D. & NEWMAN, T. M. — An experimental myopathy secondary to excessive acetylcholine release. *Neurology (Minneapolis)* 24:41, 1974.
19. FENICHEL, G. M.; KLIBER, W. B.; OLSON, W. H. & DETTBARN, W. D. — Chronic inhibition of cholinesterase as a cause of myopathy. *Neurology (Minneapolis)* 22:1026, 1972.
20. GISCH, H. P.; WANDS, J.; YEUNG, J. & DAVIS, P. J. — Pulmonary edema and disseminated intravascular coagulation after intravenous abuse of d-propoxyphene. *South. Med. J.* 65:493, 1972.
21. GRAY, J. E. — Local histologic changes following long-term intramuscular injections. *Arch. Path.* 84:522, 1967.
22. GUSTAFSON, A. & GUSTAFSON, B. — Acute poisoning with dextropropoxyphene. *Acta Med. Scand.* 200:241, 1976.
23. HATAWAY, P. W.; DHAL, D. S. & ENGEL, W. K. — Myopathic changes produced by local trauma. *Arch. Neurol (Chicago)* 21:355, 1969.
24. HOLTZMAN, J. L. — Gentamicin and neuromuscular blockade. *Ann. Int. Med.* 84:55, 1976.
25. JEANMET, A.; GUYONNADU, C.; DUWOOS, H.; NOUVEAU, L.; GOULLE, J. P. & LAINE, G. — Souffrance myocardique et musculaire au cours d'une intoxication medicamenteuse. *Coeur et-medicine Interne (Paris)* 17:151, 1978.
26. JENSEN, O. B.; MOSDAL, C. & RESKE-NIELSEN, S. — Hypokalemic myopathy during treatment with diuretics. *Acta Neurol. Scand.* 55:465, 1977.
27. JOONG, S.; ROLLINS, J. L. & LEWIS, I. Pentazocine-induced fibrous myopathy. *J.A.M.A.* 231:271, 1975.
28. KIPLINGER, G. F. & NICKANDER, R. — Pharmacologic basis for use of propoxyphene. *J.A.M.A.*, 216:289, 1971.
29. KLEIN, N. C. & MAGIDA, M. E. — Propoxyphene hepatotoxicity. *Dig. Dis.* 16:467, 1971.
30. KONTOS, H. A. — Myopathy associated with chronic colchicine toxicity. *N. Engl. J. Med.* 266:38, 1962.
31. LANGER, T. & LEVY, R. I. — Acute muscular syndrome associated with administration of clorofibrate. *N. Engl. J. Med.* 279:856, 1968.
32. LANE, R. J. M. & MASTAGLIA, F. L. — Drug-induced myopathies in man. *Lancet* 2:562, 1978.
33. LATEUR, B. J. & HALLIDAY, W. R. — Pentazocine fibrous myopathy: report of two cases and literature review. *Phys. Med. Rehabil.* 59:394, 1978.
34. LEVIN, B. E. & ENGEL, W. K. — Iatrogenic muscle fibrosis: arm levitation as an initial sign. *J.A.M.A.* 234:621, 1975.

35. LHERMITE, F.; MARTEAU, R.; CHEDRU, F.; MALLECOURT, J.; ESTRADE, G.; GODET-GUILLAIN, J. & CHEVALLAY, M. — Neuromyopathie à la chloroquine. *Nouvelle Presse médicale* 6:3205, 1977.
36. LIPPMANN, S.L. — Lithium: potassium gradient, muscle weakness and the EKG. *Nerv. Syst.* 38:53, 1977.
37. LINN, K. L. — Acute rhabdomyolysis and acute renal failure after intravenous self-administration of peanut oil. *British Med. J.* 2:385, 1975.
38. MacKAY, A. R.; SANG, U. H. & WEINSTEIN, P. R. — Myopathy associated with epsilon-aminocaproic acid therapy. *J. Neurosurg.* 49:597, 1978.
39. MARSDEN, C. D.; REYNOLDS, E. H.; PARSON, V.; HARRIS, R. & DUCHEN, L. Myopathy associated with anticonvulsant osteomalacia. *Br. Med. J.* 2:526, 1973.
40. MASTAGLIA, F. L.; GARDNER-MEDWIN, D. & HUDGSON, P. — Muscle fibrosis and contracture in a pethidine addict. *British Med. J.* 2:532, 1971.
41. MILLER, R. R.; FEINGOLD, A. & PAXINOS, J. — Propoxyphene hydrochloride: a critical review. *J.A.M.A.* 213:996, 1970.
42. MUNK, Z. M. & MANTEL, A. — Acute lindane poisoning with development of muscle necrosis. *Can. Med. Assoc. J.* 117:1050, 1977.
43. NISHIKAI, M.; FUNATSU, Y. & HOMMA, M. — Monoclonal gammopathy penicillamine-induced polymyositis and systemic sclerosis. *Arch. Dermatol.* 110:253, 1974.
44. OWNBY, C. L.; CAMERON, D. & TU, A. T. — Isolation of myotoxic component from rattlesnake (*Crotalus viridis viridis*) venom. *Am. J. Path.* 85:149, 1976.
45. PASTAN, R. S.; SILVERMAN, S. L. & GOLDEMBERG, D. L. — A musculoskeletal syndrome in intravenous heroin users. *Ann. Int. Med.* 87:22, 1977.
46. PEARLMAN, H. S.; WOLLOWICK, B. S. & ALVAREZ, E. V. — Intra-arterial injection of propoxyphene into brachial artery. *J.A.M.A.* 214:2055, 1970.
47. PIEDIRES, A. M.; ALVAREZ-UDE, F. & KERR, D. N. S. — Cloribrate-induced muscle damage in patients with chronic renal failure. *Lancet* 2:1279, 1975.
48. ROSMAN, N. P.; SCHAPIRO, M. B. & HADDOW, J. E. — Muscle weakness caused by and iodine-deficient diet: investigation of a nutritional myopathy. *J. Neuro-pathol. Exp. Neurol.* 37:192, 1978.
49. RUBIN, E.; KATZ, A. M. LIEBER, C.S.; STEIN, E. P. & PUSKIN, S. — Muscle damage produced by chronic alcohol consumption. *Am. J. Pathol.* 83:499, 1976.
50. SAUNDERS, F. P.; HOEFNAGEL, D. & STAPLES, O. S. — Progressive fibrosis of the quadriceps muscles. *J. Bone Joint Surg.* 47-A:380, 1965.
51. SERRANO, E. E. & WILDER, B. J. — Intramuscular administration of diphenylhydantoin. *Arch. Neurol. (Chicago)* 31:276, 1974.
52. STEINER, J. C.; WINKELMAN, A. C. & de JESUS, P. V. — Pentazocine induced myopathy. *Neurol. (Chicago)* 28:408, 1973.
53. TENNANT, F. S. — Complications of propoxyphene abuse. *Arch. Intern. Med* 123:191, 1973.

54. VANHAEVERBEEK, M.; ECTORS, M.; VANHAELST, L. & FRANKEN, L. — Myopathy caused by polymyxin E: functional disorders of the cell membrane. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 37:1343, 1974.
55. WECKER, L. & DETBARN, W. D. — Paraoxon-induced myopathy: muscle specificity and acetylcholine involvement. *Exp. Neurol.* 51:291, 1976.
56. WINFIELD, J. B.; GREER, K. — Cutaneous complications of parenteral pentazocine. *South Med. J.* 67:292, 1974.
57. WISLICKI, L. — Myasthenic syndrome during treatment with practolol. *British Med. J.* 2:237, 1976.

*Disciplina de Neurologia, Departamento de Clínica Médica Universidade Federal do Paraná — Hospital de Clínicas — Rua General Carneiro 180, 13º andar — 80009 Curitiba, PR. — Brasil.*