

POLINEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR BENZONIDAZOL NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS

CARLOS ROBERTO DEFARIA *

SEBASTIAO EURICO DE MELO-SOUZA **

ANIS RASSI **

Vários estudos neurofisiológicos recentes têm mostrado de forma inequívoca a existência de desnervação motora em pacientes com doença de Chagas aguda e crônica^{3,4,6,9}. Os achados indicam o corno anterior da medula como o mais provável sítio da lesão primária. Evidências neurofisiológicas que comprovam o envolvimento dos nervos periféricos ainda não foram publicadas, embora vários pacientes apresentem quadro clínico sugestivo de neuropatia periférica e mesmo alguns achados, não conclusivos, demonstrem discreta redução da amplitude de potenciais sensitivos ou da velocidade de condução nervosa sensitiva⁵. Recentemente, pelo método de fibra desfiada ("teasing fibre") foi demonstrada a existência de desmielinização segmentar e degeneração walleriana em fibras nervosas do nervo ciático e do plexo braquial em 100% dos comundongos experimentalmente infectados pelo *T. Cruzi*, que sobreviveram à fase aguda da infecção¹.

Considerando que várias drogas testadas no tratamento da doença de Chagas são neurotóxicas, decidimos estender nossas pesquisas a pacientes chagásicos virgens de tratamento (VT) e acompanhar do ponto de vista clínico e eletromiográfico o comportamento do sistema nervoso desses pacientes sob ação do benzonidazol. Os pacientes foram observados de 1977 a 1978, sendo controlados por um dos autores (A.R.), examinados neurologicamente por outro (S.E.M-S) e eletrofisiologicamente pelo terceiro (C.R.DeF.) e fez parte de avaliação do benzonidazol⁸, que estava sendo testado antes de sua comercialização, que ocorreu em 1981. A observação de A. Rassi de possíveis efeitos neurotóxicos ensejou este estudo prospectivo.

MATERIAL E MÉTODOS

O material constou de 53 pacientes em forma crônica da moléstia de Chagas, VT com imunofluorescência e xenodiagnóstico positivos para a doença: 25 eram homens e 28 mulheres, com idades compreendidas entre 20 e 56 anos (média $38,72 \pm 8,24$). Estes pacientes foram divididos em quatro grupos de acordo com esquema terapêutico: esquema I, 5 mg/Kg/dia durante 30 dias; esquema II, 5 mg/Kg/dia durante 60 dias; esquema

Trabalho realizado no Instituto de Neurologia de Goiânia: * Chefe do Departamento de Neurofisiologia Clínica do Instituto de Neurologia de Goiânia; ** Professor Adjunto de Clínica Médica da Universidade Federal de Goiás. Os resultados preliminares foram apresentados no Congresso Internacional sobre Doença de Chagas (Rio de Janeiro, 1979).

III, 3 mg/Kg/dia durante 90 dias; esquema IV, 10 mg/Kg/dia durante 10 dias + 3 mg/Kg/dia durante 50 dias.

Todos os pacientes foram avaliados clínica e eletromiograficamente, incluindo estudo das velocidades de condução nervosa motora e sensitiva, amplitude dos potenciais sensitivos e contagem de unidades motoras (UM). Estes testes neurofisiológicos foram feitos com equipamento composto de: osciloscópio Tektronix de 3 canais, com memória de tela e persistência variável com ganho de até $5\mu\text{V/divisão}$, resposta de frequência de 0 a 1 MHz; estimulador Dual High Voltage Stimulator-Devices Type 3070; Averager Neurolog ML 750-Devices; digitimer D-100, Devices. As velocidades de condução nervosa foram medidas com eletrodos de superfície sempre no sentido ortodrômico (5). Os eletrodos dos troncos nervosos para estímulo ou registro foram discos de prata de 0,5 cm de diâmetro, separados por 2 cm de distância. Os eletrodos musculares foram placas de prata de 6 cm x 0,4 cm, com espessura de 0,2 mm. A técnica de contagem de UM foi a de McComas & Col (7). Foram estudadas as fibras sensitivas dos nervos mediano e ulnar, as fibras motoras dos nervos mediano, ulnar e peroneal e foram contadas as unidades motoras dos músculos abductor pollicis brevis (APB), abductor digiti minimi (ADM) e extensor digitorum brevis (EDB).

RESULTADOS

Antes do tratamento — Os pacientes apresentaram nos exames pré-tratamento os resultados que se seguem. Exame neurológico — normal, 23 pacientes (45%); dor discreta, incomodativa, profunda nos membros inferiores, 11 pacientes (20%); reflexos abolidos ou assimétricos nos membros inferiores, sem queixas subjetivas, 4 pacientes (7%); dor discreta, incomodativa, profunda nos membros inferiores + assimetria ou abolição de reflexos nos membros inferiores, 15 pacientes (28%). Exame neurofisiológico — APB (53 pacientes): normal 17 (32%), levemente reduzido 2, moderadamente reduzido 20, gravemente reduzido 14; ADM (49 pacientes): normal 35 (71,5%), levemente reduzido 7, moderadamente reduzido 6, gravemente reduzido 1; EDB (47 pacientes): normal 27 (57,5%), levemente reduzido 10, moderadamente reduzido 9, gravemente reduzido 1. As velocidades de condução nervosa motora e sensitiva, bem como a amplitude de potenciais sensitivos (membros superiores) foram normais em todos os pacientes examinados: nervo mediano (motor, 53 pacientes; sensitivo, 48 pacientes), nervo ulnar (motor, 49 pacientes; sensitivo, 47 pacientes), nervo peroneal (motor, 49 pacientes). A tabela 1 reflete o comportamento dos pacientes tratados em relação aos exames pré-tratamento. A perda de UM não é assinalada em relação ao número normal, mas, sim, em relação ao número do exame anterior. Referimos esta perda com I para casos inalterados, R para perdas discretas, RR para perdas moderadas e RRR para perdas acentuadas.

Após tratamento — Dos 53 pacientes pré-selecionados, 24 não foram tratados ou não fizeram controle pós-tratamento. Dos 29 pacientes tratados, os exames de controle revelaram os dados que seguem. Exame neurológico — normal, 13 (44%); dor discreta, incomodativa, profunda de membros inferiores, 16 (55%); reflexos abolidos ou assimétricos em membros inferiores, 7 (24%). Exame neurofisiológico — Dezoito dentre os pacientes tratados apresentavam número de UM reduzido no músculo APB no exame prévio, e 12 destes tiveram esta redução de UM aumentada pelo benzonidazol. Dos 11 pacientes com número de unidades motoras normal, apenas três apresentaram redução das unidades do músculo APB após o tratamento. O músculo ADM não apresentou

alterações significativas com o tratamento. O músculo EDB apresentou redução em 2 de 6 pacientes, dos quais apenas dois tinham número normal no exame prévio (Tabela 1). O benzonidazol provocou redução na velocidade de condução nervosa sensitiva em apenas 4 dos 29 pacientes tratados (Tabela 1).

Um paciente foi submetido pela segunda vez ao esquema terapêutico, tendo desenvolvido polineuropatia periférica grave, com quadro clínico exuberante e acentuada desnervação sensitivo-motora, acompanhada de fibrilação e queda da velocidade de condução nervosa.

COMENTARIOS

O propósito deste trabalho foi avaliar a ação do benzonidazol sobre o sistema nervoso periférico, independente de sua ação tripanosomicida. Sinais clínicos de polineuropatia periférica e sua comprovação pelos achados neurofisiológicos foram encontrados em pacientes de todos os grupos, variando em intensidade e proporção, de acordo com o esquema terapêutico utilizado. As alterações clínicas caracterizam-se em sua maioria, por manifestações subjetivas de dor e parestesias, com raros casos de redução objetiva da sensibilidade superficial. Neurofisiologicamente o achado positivo mais comum foi a redução do número de UM aparentemente agravando o quadro dos pacientes já comprometidos. O grupo 2 foi o que apresentou danos mais graves, tanto em relação ao número de pacientes quanto à intensidade de alterações, tendo 44% dos pacientes apresentado polineuropatia clínica e 78%, perda de unidades motoras. O grupo 3 apresentou alterações clínicas em 14% dos pacientes e alterações neurofisiológicas em 43%, tendo sido o segundo em importância. Os grupos 1 e 4 apresentaram reduzido número de alterações neurofisiológicas (33% e 25% respectivamente) e o grupo 1 teve alguma sintomatologia clínica em 11% dos pacientes. A velocidade de condução nervosa sensitiva estava reduzida em 14% dos pacientes (4 pacientes), sendo três dos grupos 2 e 3 (10%) e um do grupo 4.

Estes achados evidenciam ser o benzonidazol produto neurotóxico para o homem, provocando polineuropatia periférica dose-dependente, possivelmente com efeito cumulativo. As lesões dos nervos periféricos são provavelmente do tipo axonal ou por desmielinização segmentar de pequena quantidade de fibras finas como evidencia a desnervação motora importante, com preservação da velocidade de condução nervosa motora. Esses dados sugerem também a possibilidade de lesão de células do corno anterior da medula, provavelmente agravando aqueles pacientes já parcialmente afetados pela própria tripanosomíase (Tabela 1). Discreta desmielinização de fibras sensitivas é evidenciada pela redução da velocidade de condução nervosa sensitiva. Também pode-se tratar do comprometimento de fibras finas sem repercussão na velocidade de condução nervosa global do nervo como ocorre na neuropatia diabética sensitiva². Essas suposições são encorajadas pelos achados da paciente M.P.M. que, durante o segundo tratamento com benzonidazol, desenvolveu polineuropatia periférica grave, com quadro clínico exuberante e grosseiras alterações das velocidades de condução nervosa sensitiva e motora, além de acentuada desnervação motora com evidente atividade espontânea ao EMG de agulha.

Pacientes		Eletromiografia				Resultados em % de pacientes		
Grupo	Nome	Nº de UM		VCNS		Red. de UM	Red. VCNS	PNP clínica
		APB	EDB	MED	ULN			
I	AFT	I	I	N	N			
Benzonidazol	IRS	R	I	N	N			
Total	ILS	RRR	I	N	N			
150mg/Kg	JL	I	I	N	N			
	JRS	I		N	N			
	LF	I		N	N			
	LMF	RR		N	N			
	LBP	I		N	N			
	MRS	I		N	N	33%	0%	11%
II	JAV	RRR	RR	R	R			
Benzonidazol	JN	RR		N	N			
Total	LAV	RRR	I	R	R			
300mg/Kg	MRA	RRR	I	N	N			
	NLR	RRR	I	N	N			
	RFS	R	I	N	N			
	RMA	I	RR	N	N			
	IOM	R	I	N	N			
	AAR	I	I	N	N	78%	22%	44%
III	APS	RRR	I	R	R			
Benzonidazol	DCM	I	I	N	N			
Total	GRC	I	I	N	N			
270mgK/g	ODS	N	I	N	N			
	FOL	RR	I	N	N			
	MBG	I		N	N			
	FSM	RRR		N	N	43%	14%	14%
IV	EGR	I		N	N			
Benzonidazol	JNS	RRR		R	N			
Total	UPN	I		N	N			
250mg/Kg	GGG	I	I	N	N	25%	25%	0%

Tabela 1 — Controle eletroclínico pós-tratamento: Para pacientes indicados (iniciais do nome) e distribuídos segundo grupos (I, que recebeu 150mg/Kg, II 300mg/Kg, III 270mg/Kg, IV 250mg/Kg) em relação aos achados antes do tratamento por Benzonidazol, indicam-se: os aspectos eletromiográficos quanto ao número de unidades motoras (UM) inalterado (I), discretamente reduzido (menos de 20%) R, moderadamente reduzido (até 40%) RR e acentuadamente reduzido (além de 40%) RRR nos músculos Abductor Policis Brevis (APB) e Extensor Digitorum Brevis (EDB) e a velocidade de condução sensitiva (VCNS) conforme fosse normal (N) ou reduzida (R) para os nervos mediano (MED) e ulnar (ULN). Os resultados em % indicam a quantidade de pacientes que apresentaram perda de unidades motoras (UM), redução na velocidade de condução nervosa sensitiva (VCNS) e instalação de polineuropatia periférica (PNP) clinicamente constatada, em relação ao estado do paciente antes do tratamento.

A suspensão da droga sucedeu acentuada melhora clínica e normalização das velocidades de condução nervosa, na maioria dos pacientes, embora alguns deles permanecessem com sequelas após vários meses de uso da droga. Esses pacientes estão sendo reavaliados quanto aos dados referentes à evolução a longo prazo.

RESUMO

O estudo evolutivo de pacientes na fase crônica da doença de Chagas, feito antes e após o tratamento experimental com benzonidazol, evidenciou ser esta droga tóxica para o sistema nervoso periférico, dose dependente, com possível efeito cumulativo em vários pacientes. A polineuropatia foi predominantemente do tipo axonal e mais severa nos pacientes já com evidências neurofisiológicas de desnervação periférica antes do tratamento.

SUMMARY

Peripheral polineuropathy induced by benzonidazol in the treatment of Chagas' disease.

Neurophysiological examination before and after the administration of benzonidazol, has shown peripheral polineuropathy induced by this drug in most of the patients treated for chronic Chagas' disease. The polineuropathy was mostly axonal and it was dose dependent being more severe in patients who had desnerivation of skeletal muscles before receiving the drug.

REFERÊNCIAS

1. BARREIRA, A.A.; SAID, G. & KRETTLI, A.V. — Multifocal demyelinating lesions of peripheral nerves in experimental chronic Chagas' disease. *Trans. royal Soc. trop. Med. Hyg.* 5: 751, 1981.
2. BROWN, M.I.; MARTINS, J.R. & ASBURY, A.K. — Painful diabetic neuropathy. *Arch. Neurol.* 3: 164, 1976.
3. DeFARIA, C.R.; MELO-SOUZA, S.E. de & RASSI, A. — Motor denervation in Chagas' disease. Abstracts IV th International Congress on Neuromuscular Diseases, Montreal, 1970, abstract 147.
4. DeFARIA, C.R.; MELO-SOUZA, S.E. de & RASSI, A. — Evidências eletromiográficas de desnervação motora em pacientes na fase crônica da doença de Chagas. *Rev. goiana Med.* 25: 125, 1979.
5. DeFARIA, C.R.; MELO-SOUZA, S.E. de; RASSI, A. — Estudo neurofisiológico na doença de Chagas. *Rev. goiana Med.* 28: 3, 1982.
6. DeFARIA, C.R.; MELO-SOUZA, S.E. de; RASSI, A. & LIMA, A.F. — Evidências eletromiográficas de desnervação motora em pacientes na fase aguda da doença de Chagas. *Rev. goiana Med.* 25: 153, 1979.
7. McCOMAS, A.J.; FAWCET, P.R.W.; CAMPBELL, M.J. & SICA, R.E.P. — Electrophysiological estimation of the number of motor units within a human muscle. *J. Neurol. Neurosurg & Psychiat.* 34: 121, 1971.
8. MELO-SOUZA, S.E. de; DeFARIA, C.R.; RASSI, A. & LIMA, A.F. — Polineuropatia com benzonidazol no tratamento da doença de Chagas. *Anais do Congresso Internacional sobre Doença de Chagas.* Rio de Janeiro, 1979, resumo, pg. 146.
9. PAGANO, M.A.; ARISTIMUÑO, G.C.; COLOMBI, A. & SICA, R.E.P. — Electromyographical findings in human chronic Chagas's disease. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 36: 316, 1978.