

## IATROGENIA

### A IMPORTANCIA DO DIAGNÓSTICO CLÍNICO

#### MIOPATIA INDUZIDA POR CLOFIBRATE

J. M. GODOY \* — DENISE H. NICARETTA \*\* — S. L. BALASSIANO \*\*\*  
M. SKACEL \*\*\*\*

---

**RESUMO** — Os autores descrevem o caso de uma enferma que apresentou síndrome polimiosite símile durante tratamento de hipercolesterolemia com clofibrate. Com a suspensão da medicação, os sinais e sintomas de acometimento muscular desapareceram por completo. Os autores chamam a atenção para a importância das miopatias iatrogênicas no diagnóstico diferencial de pacientes com doenças do sistema neuromuscular.

**PALAVRAS CHAVE:** iatrogenia, miopatia, clofibrate.

**Iatrogeny: the importance of clinical diagnosis. Clofibrate induced myopathy.**

**SUMMARY** — The authors describe the neurological manifestations of a female patient with hypercholesterolemia who developed myopathy in the course of her treatment with clofibrate. After the drug was tapered off, the neurological signs and symptoms disappeared. Therefore, attention is called for the importance of the differential diagnosis of iatrogenic myopathies with polymyositis.

**KEY WORDS:** iatrogeny, myopathy, clofibrate.

---

Nos últimos anos, o avanço crescente da indústria farmacêutica trouxe inúmeros benefícios para o tratamento de centenas de enfermidades. Todavia, de forma concomitante, os efeitos indesejáveis de várias drogas propiciaram o nascimento de uma «nova especialidade médica». A iatrogenia tem sido, na grande maioria das vezes, deixada em segundo plano, quando da formulação de hipóteses diagnósticas. A má qualidade do ensino médico em muitas faculdades talvez tenha papel importante para explicar tal comportamento. É fundamental, para todos os que exercem a ciência médica, conhecer em detalhes não só o mecanismo de ação e os efeitos colaterais das drogas prescritas mas, também, as possíveis interações farmacológicas e seus efeitos colaterais. Vários órgãos e sistemas são particularmente vulneráveis aos efeitos deletérios de medicamentos. O sistema neuromuscular não constitui exceção. Mialgia, quadro clínico sugestivo de miopatia aguda ou subaguda, síndrome miastênica e, mesmo, polimiosite símile são descritos como secundários ao uso de fármacos diversos<sup>1,6</sup>. Na Tabela 1 são enumeradas algumas drogas miotóxicas.

Em nosso estudo é apresentado o caso de paciente com quadro clínico extremamente similar ao da polimiosite, induzido pelo clofibrate.

---

\* Professor Adjunto de Neurologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ);  
\*\* Pós-graduanda em Neurologia, UERJ; \*\*\* Professor Assistente de Neurologia, UERJ;  
\*\*\*\* Professor Auxiliar de Neurologia, UERJ.

## OBSERVAÇÃO

UL, paciente com 69 anos de idade, do sexo feminino, de raça branca, natural da cidade do Rio de Janeiro (Brasil), casada, prendas domésticas. A paciente compareceu à consulta queixando-se de fraqueza muscular na cintura escapular e no pescoço há cerca de dois meses. Segundo ela, havia certo grau de dificuldade para pentear os cabelos. Tal queixa se acentuou nos últimos 30 dias acrescida de dor em ambos ombros, constante, de média intensidade e que tornava a fraqueza mais acentuada. A fraqueza mantinha-se constante durante todo o dia, não havendo períodos de melhora espontânea, ou mesmo após o repouso. Foi tratada, por facultativo, com vitamina B12 parenteral e anti-inflamatórios não esteróides sem resultado favorável. Não havia história de diplopia, disfagia, modificação do timbre vocal ou fraqueza muscular em qualquer outro território além do anteriormente descrito. A paciente era portadora de úlcera péptica tratada com anti-ácidos de contato (hidróxido de alumínio e magnésio) há cerca de 15 meses. Fez uso de cimetidina há 18 meses atrás, durante três meses. Dislipidemia diagnosticada há três anos. Em uso de clofibrate (3000 mg/dia) desde aquela época. Negava uso de tabaco ou álcool. Não havia história familiar e a história fisiológica não mostrava qualquer dado digno de nota. O exame clínico-neurológico demonstrava: paciente algo deprimida com seu quadro clínico; temperatura axilar 36°C; mucosas coradas; tireóide anatômica sem aumento global ou presença de nódulos; aparelhos cardiovascular, respiratório e urinário sem anormalidades; abdome indolor à palpação, sem visceromegalias; nervos cranianos íntegros; força muscular grau 3 nos músculos proximais de ambos membros superiores, grau 4 nos extensores do pescoço e grau 5 nos demais territórios; reflexos, tônus muscular e sensibilidades objetivas sem alterações; coordenação prejudicada nas provas «index-naso» em ambos lados; coordenação normal nos quirodáctilos, tronco e membros inferiores; ausência de amiotrofias, miofasciculações ou sinais indicativos de lesão radicular; dor à palpação dos músculos da cintura escapular em ambos lados, sem eritema, edema ou calor no local. Tendo em vista o uso crônico de clofibrate, optamos pela seguinte conduta: (a) suspensão imediata da droga; (b) reavaliação da paciente em 30 dias. Na consulta seguinte, a enferma compareceu alegando total desaparecimento dos sintomas, retomando suas atividades após 20 dias de suspensão do clofibrate. O exame clínico-neurológico era inteiramente normal.

Tabela 1 — Fármacos potencialmente miotóxicos.

Acido épsilon-amino-capróico	Hormônio tireoidiano
Adriamicina	L-dopa
Amiodarona	Lovastatina
Carbonato de lítio	Metronidazol
Cimetidina	Nifedipina
Clofibrate	Penicilina
Cloroquina	Procainamida
Colchicina	Rifampicina
D-penicilamina	Salbutamol
Emetina	Vincristina
Esteróides	Zidovudine
Etretinato	5-azacitidina

## COMENTARIOS

O clofibrate é droga utilizada no tratamento das hiperlipidemias desde o final da década de 60. Já em 1968, Langer & Levy<sup>7</sup> apresentaram os primeiros casos de miotoxicidade induzida pelo fármaco. A partir de então, inúmeros relatos têm sido efetuados no mesmo sentido<sup>2-4,9-13</sup>.

Mialgia e fraqueza muscular de predomínio proximal têm sido descritas em praticamente todos os enfermos<sup>6,11</sup>. Elevação nos níveis séricos de CK pode ser observada em todos os pacientes com sintomas musculares<sup>14</sup>. Todavia, existem relatos de pessoas em uso da substância, sem miopatia clínica, com elevação sérica da enzima em questão<sup>11</sup>. Mioglobulinúria pode ocorrer, eventualmente<sup>13</sup>. A eletromiografia (EMG), bem como a biópsia muscular, acusam resultados variáveis: ora normais, ora com padrão indicativo de miopatia<sup>3,6,7,11,15</sup>.

A fisiopatologia da lesão muscular produzida pelo medicamento parece estar intimamente ligada à diminuição da atividade da enzima carnitina acetil-transferase mitocondrial<sup>8</sup>. Paul & Adibi<sup>8</sup>, concluíram que o comprometimento na oxidação da glicose e dos ácidos graxos no tecido muscular pode ser fator importante no desenvolvimento de síndrome muscular, em enfermos usando clofibrate. A presença no sangue, em maior concentração, da forma livre da droga parece precipitar os sintomas miopáticos de maneira mais precoce, visto que grande quantidade do fármaco liga-se à albumina e a miopatia é mais comumente observada em pessoas com hipoalbuminemia<sup>2,9</sup>.

Nossa paciente apresentava quadro clínico praticamente indistinguível de polimiosite. Levando-se em conta os dados da literatura (elevação do nível de CK e possíveis alterações miopáticas na EMG) a enferma talvez viesse a preencher os critérios diagnósticos de polimiosite provável<sup>5</sup>. Sabedores dos efeitos colaterais do clofibrate, optamos pela conduta expectante, dispensando a realização de exames complementares. Com o retorno da enferma, 30 dias mais tarde, pudemos constatar que, realmente, tratava-se de caso típico de miopatia induzida pelo uso crônico de clofibrate.

Conforme destacamos no início deste estudo, o conhecimento detalhado da farmacologia das drogas por nós utilizadas constitui pré-requisito fundamental. Sem tal conhecimento, provavelmente, a paciente seria submetida, desnecessariamente, a dosagem sérica de CK, EMG e, mesmo, a exames mais invasivos como biópsia muscular.

#### REFERÊNCIAS

1. Argov Z, Mastaglia FL. Drug-induced neuromuscular disorders in man. In Walton J (ed): Disorders of Voluntary Muscle. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1988, p 981-1014.
2. Bridgman JF, Rosen SM, Thorp JM. Complications during clofibrate treatment of nephrotic-syndrome hyperlipoproteinemia. *Lancet* 1972, 2:506-509.
3. Gabriel R, Pearce JMS. Clofibrate-induced myopathy and neuropathy. *Lancet* 1976, 2:906.
4. Geltner D, Shapiro M, Chaco M. Reversible myopathy induced by clofibrate. *Postgrad Med J* 1975, 51:184-185.
5. Kingston WJ, Moxley RT. Inflammatory myopathies. *Neurol Clin* 1988, 545-561.
6. Kuncel RW, Wiggins WW. Toxic myopathies. *Neurol Clin* 1988, 6:593-619.
7. Langer T, Levy RI. Acute muscular syndrome associated with administration of clofibrate. *N Engl J Med* 1968, 279:856-898.
8. Paul HS, Adibi SA. Paradoxical effects of clofibrate on liver and muscle metabolism in rats. *J Clin Invest* 1979, 64:405-412.
9. Pierides AM, Alvarez-Ude F, Kerr DNS, Skillen AW. Clofibrate-induced muscle damage in patients with chronic renal failure. *Lancet* 1975, 2:1279.
10. Rumpf KW, Albers R, Scheler F. Clofibrate-induced myopathy syndrome. *Lancet* 1976, 1:249-250.
11. Rush P, Baron M, Kapusta M. — Clofibrate myopathy: a case report and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1986, 15:226-229.
12. Sekowski I, Samuel P. Clofibrate-induced acute muscular syndrome. *Am J Cardiol* 1972, 30:572-574.
13. Smals AGH, Beex LVAM, Kloppenborg PWC. Clofibrate-induced muscle damage with myoglobinuria and cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1977, 296:942.
14. Smith AF, Macfie WG, Oliver MF. Clofibrate, serum enzymes and muscle pain. *Br Med J* 1970, 2:86-88.
15. Vester JW, Sabeh G, Danoswki TS. No muscle damage from clofibrate. *N Engl J Med* 1969, 280:110-111.