

# Drogas e Sistema Nervoso Periférico

## I - Neuropatias Tóxicas Induzidas por Drogas

Roger Gomes Reis\*

Acary Souza Bulle Oliveira\*\*

### RESUMO

Continuamente aumenta nosso conhecimento sobre os mecanismos patofisiológicos das várias doenças e aumenta o número das drogas que podem ser usadas para tratá-las. Entretanto, muitas das drogas para o tratamento de doenças clínicas, incluindo as neurológicas, podem causar toxicidade sistêmica e disfunção neurológica.

Os autores apresentam uma revisão da toxicidade sobre o sistema nervoso periférico induzida pelas diversas drogas em uso corrente.

### UNITERMOS

Neuropatia periférica, toxicidade, drogas.

Os mecanismos bioquímicos e patofisiológicos da maioria das neuropatias tóxicas permanecem pouco estabelecidos. Representam axonopatias ou neuropatias, havendo poucas drogas de uso clínico que afetam primariamente as células de Schwann e a bainha de mielina.

A **axonopatia distal** é a reação morfológica mais comum do sistema nervoso periférico (SNP) às toxinas. As anormalidades metabólicas iniciam-se nos segmentos mais distais dos axônios periféricos de maior calibre e mais longos, mas o processo tende a ser multifocal e difuso. A progressão das alterações bioquímicas e morfológicas até o corpo celular é multifocal e não num *continuum*; assim, o termo *neuropatia dying back* deve ser apropriadamente substituído por axonopatia distal.

Intoxicações com níveis baixos de exposição, inicialmente, produzem doença subclínica, com sinais e sintomas sutis, e as alterações bioquímicas precedem a degeneração das fibras. Intoxicações com níveis elevados ou aquelas causadas por drogas capazes de interromper bruscamente o transporte axonal rápido resultam em doença clínica aguda ou subaguda. Nesses casos, pode ocorrer precocemente cromatólise dos corpos celulares e a degeneração axonal periférica assemelhar-se à degeneração walleriana, com degradação da bainha de mielina e desmielinização secundária. Contudo, as células de Schwann e suas lâminas basais podem manter-se íntegras e facilitar os fenômenos regenerativos, uma vez removidos os insultos tóxicos. Se o grau de cromatólise é, todavia, muito intenso, os fenômenos regenerativos são impedidos por proliferação astrogliar, e a recuperação clínica pode ser mínima.

Os efeitos tóxicos podem iniciar-se diretamente no corpo celular do neurônio, aplicando-se o termo **neuronopatias**, e estenderem-se periféricamente como degeneração walleriana. A intoxicação com doses excessivas de piridoxina é o paradigma desse tipo de neurotoxicidade. Os neurônios dos gânglios das raízes dorsais e do gânglio de Gasser parecem ser particularmente sensíveis, devido às características próprias dos vasos (maior fenestração) e menor eficiência da barreira hemato-nervosa. O déficit neurológico pode ser permanente, pois à perda celular, segue-se a proliferação glial. Nas neuropatias tóxicas sensitivas, o envolvimento mais intenso da sensibilidade proprioceptiva correlaciona-se, patologicamente, com o maior envolvimento dos corpos celulares das fibras de maior calibre, embora as razões para tal seletividade sejam pouco conhecidas.

\* Médico estagiário do Setor de Doenças Neuromusculares da Disciplina de Neurologia, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Unifesp-EPM.

\*\* Doutor em Neurologia e chefe do Setor de Doenças Neuromusculares da Disciplina de Neurologia, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Unifesp-EPM.

Poucas drogas afetam diretamente as células de Schwann ou a bainha de mielina. A diferenciação com a desmielinização secundária das axonopatias nem sempre é clara, e essa dificuldade pode explicar a natureza “desmielinizante” descrita em muitas das neuropatias tóxicas. Tanto a desmielinização primária quanto a secundária podem envolver a desmielinização paranodal ou internodal e os fenômenos de remielinização. As características mais favoráveis à desmielinização secundária das axonopatias seriam a predominância em axônios de menor calibre e a redução do diâmetro axonal, em internodos prévios, relativamente ao número de lamelas de mielina.

Clínica e patologicamente, as neuropatias tóxicas induzidas por drogas de uso terapêutico são classificadas como se segue (Tabela 1):

- Neuropatias axonais sensitivo-motoras ou de predomínio sensitivo
- Neuropatias axonais de predomínio motor
- Neuronopatias sensitivas
- Neuropatias desmielinizantes sensitivo-motoras ou de predomínio motor

## **NEUROPATIAS AXONAIS SENSITIVO-MOTORAS OU DE PREDOMÍNIO SENSITIVO**

### **Amitriptilina<sup>1</sup>**

Casos isolados de polineuropatia sensitivo-motora ou de predomínio sensitivo, de tipo axonal (pelo estudo eletroneuromiográfico), seguiram-se à ingestão de doses maciças.

### **Cloranfenicol<sup>2</sup>**

Pode, raramente, causar neurite óptica e polineuropatia de predomínio sensitivo, especialmente em crianças, desaparecendo com a suspensão do tratamento.

### **Cloroquina<sup>3,4,5</sup>**

Esse composto 4-aminoquinolínico e seus derivados causam principalmente miotoxicidade. Permanece em

**TABELA 1**

**Neuropatias tóxicas induzidas por drogas de uso terapêutico – classificação clínica e patológica**

I – Neuropatias axonais sensitivo-motoras ou de predomínio sensitivo:

Amitriptilina	Isoniazida
Cloranfenicol	Lítio
Cloroquina	Metronidazol
Colchicina	Nitrofurantoína
Dissulfiram	Nucleosídeos anti-retrovirais
Docetaxel	Ouro
Etambutol	Paclitaxel
Fenitoína	Vincristina e alcalóides da <i>Vinca</i>

II – Neuropatias axonais de predomínio motor:

Dapsona	Vincristina e alcalóides da <i>Vinca</i>
Dissulfiram	Ouro
Nitrofurantoína	

III – Neuronopatias sensitivas:

Cisplatina	Talidomida
Piridoxina	

IV – Neuropatias desmielinizantes sensitivo-motoras ou de predomínio motor:

Amiodarona	Perexileno
Citosina arabinosídeo	

uso no tratamento da malária e em certas condições reumatológicas ou dermatológicas como o lúpus discóide. Um componente neuropático menos intenso é comum na sua neurotoxicidade. Cardiomiotoxicidade pode ser outra manifestação. Paresia de predomínio proximal e, nos casos de exposição muito prolongada, dos músculos do tronco, extensores cervicais e faciais, associa-se precocemente com arreflexia, embora o envolvimento sensitivo seja clinicamente mínimo. Os achados eletroneuromiográficos mostram, associadamente ao componente miopático, uma redução leve do número de unidades motoras e potenciais polifásicos de duração aumentada nos músculos distais. A principal alteração patológica é muscular. Biópsias de nervo sural têm demonstrado achados aparentemente díspares, evidenciando primariamente a degeneração axonal ou a desmielinização segmentar e a remielinização. Inclusões laminares densas, semelhantes àquelas observadas na neurotoxicidade pela amiodarona, são encontradas nas células perineurais, nos perícitos capilares e nas células de Schwann.

### **Colchicina<sup>6,7</sup>**

A colchicina, assim com os alcalóides da *Vinca*, liga-se à tubulina e interfere no transporte axonal. A neurotoxicidade é também menos importante que os efeitos sobre o músculo e é facilitada pela presença de insuficiência renal. Predominam achados sensitivos leves e hiporreflexia distal, embora nos casos de exposição muito crônica some-se a esse quadro, a atrofia distal, principalmente dos membros inferiores. Biópsias de nervo sural têm consistentemente mostrado degeneração axonal, predominando nas fibras de grosso calibre.

### **Dissulfiram<sup>8,9</sup>**

A maioria dos casos descritos deve-se ao uso prolongado e acima da dose usual de 200 mg/dia. Predominam sinais e sintomas sensitivos, com paresia distal leve. Foi descrito o envolvimento seletivo de fibras de grande calibre, mas nos casos crônicos, há o comprometimento tanto de axônios amielínicos quanto mielinizados. A metabolização da droga produz dissulfídeo de carbono, o qual parece ser o principal responsável por sua neurotoxicidade, havendo semelhanças clínicas e patológicas (a deposição de neurofilamentos) com a neuropatia produzida por aquela substância. A degeneração axonal representa o achado histopatológico mais comum, com acúmulo neurofilamentar. Foram descritos casos isolados de desmielinização segmentar com envolvimento clínico predominantemente motor.

### **Etambutol<sup>10</sup>**

Idade avançada e doses acima de 20 mg/kg/dia parecem ser os principais fatores predisponentes à sua leve neurotoxicidade periférica, sendo mais comum a neuropatia óptica. Predominam sinais e sintomas sensitivos que afetam, preferencialmente, a sensibilidade proprioceptiva.

### **Fenitoína<sup>11,12</sup>**

Produz polineuropatia após uso prolongado, geralmente superior a cinco anos, e usualmente com níveis séricos mantidos acima do nível terapêutico. A polineuropatia é leve, com arreflexia, parestesias e déficit sensitivo discreto ao exame clínico objetivo, que afeta principalmente a sensibilidade profunda. Ramirez *et al.*<sup>12</sup> reportaram os achados de biópsias do nervo sural em um caso com uso superior a 30 anos e encontraram degeneração axonal com desmielinização segmentar secundária.

### **Hidralazina<sup>13</sup>**

Raramente causa polineuropatia e os casos descritos caracterizam-se por síndrome sensitivo-motora reversível com a suspensão da droga. Não há modelos animais e são poucos os estudos morfológicos detalhados. A neuropatia desenvolve-se com o uso prolongado e sugere-se que seu efeito tóxico esteja relacionado à deficiência de piridoxina. À semelhança da isoniazida e de outros compostos carbonílicos, combina-se com o piridoxal fosfato para formar hidrazonas estáveis e é, assim, inibidora da piridoxal-cinase.

### **Isoniazida<sup>14,15,16</sup>**

Seus efeitos neurotóxicos sobre o SNP devem-se à sua interferência sobre o metabolismo da piridoxina. A droga inibe a piridoxal-cinase, enzima que fosforiliza o precursor piridoxal, tornando-o uma coenzima ativa. Parece ainda combinar-se à piridoxina, formando isonicotinil-hidrazina e aumentando sua eliminação. É metabolizada principalmente por acetilação hepática e alguns indivíduos são, por herança autossômica recessiva, acetiladores lentos da droga e estão mais suscetíveis à sua neurotoxicidade. Idade avançada e desnutrição são outros fatores de risco. A despeito desses, a toxicidade é dose-dependente, ocorrendo em cerca de 2% dos pacientes recebendo doses acima de 3 a 5 mg/kg/dia e, geralmente, após 6 meses de uso. Os

sintomas iniciais mais comuns são parestesias distais nos membros inferiores, embora possam iniciar-se pelos superiores. O acometimento das modalidades de sensibilidade superficial é mais intenso. Mialgias e câimbras são bastante comuns e seu aparecimento usualmente prenuncia o desenvolvimento de arreflexia e fraqueza. Se a droga não é interrompida nessa fase, segue-se atrofia distal.

Biópsias de nervo sural mostram degeneração de axônios amielinizados e mielínicos. O evento primário que desencadeia a neuropatia é especulativo, pois o papel das enzimas dependentes do piridoxal fosfato no metabolismo axonal é pouco conhecido.

### **Lítio**<sup>17</sup>

Os casos descritos de polineuropatia pelo lítio ocorreram com concentração sérica acima de 2,0 mEq/l, causados ou por ingestão de doses altas ou desencadeados por fatores farmacocinéticos adversos, como insuficiência renal ou uso de drogas que interfiram em sua eliminação, entre as quais os diuréticos tiazídicos e a indometacina. Não parece causar neurotoxicidade periférica em doses terapêuticas usuais. O quadro é de uma polineuropatia axonal sensitivo-motora de gravidade variável e dependente da dose, reversível em semanas, sendo mais grave a toxicidade sobre o sistema nervoso central.

### **Metronidazol**<sup>18,19</sup>

Parestesias e disestesias dolorosas iniciam o quadro de uma polineuropatia de predomínio sensitivo. A maioria dos casos seguiu-se ao uso prolongado e parenteral para tratamento de infecções anaeróbicas graves. Biópsias de nervo sural mostraram degeneração axonal com desmielinização segmentar secundária que afeta, principalmente, as fibras de grosso calibre.

### **Nitrofurantoína**<sup>20,21</sup>

Embora a polineuropatia ocorra em indivíduos previamente saudáveis, a insuficiência renal, a idade avançada e a polineuropatia diabética subclínica são importantes fatores predisponentes à sua neurotoxicidade periférica. O mecanismo permanece especulativo, mas parece estar relacionado à capacidade dos nitrofuranos em inibir a oxidação do piruvato.

A maioria dos casos segue-se ao uso prolongado, como na quimioprofilaxia de infecções do trato urinário, mas pode manifestar-se já na primeira semana de trata-

mento. O início pode, portanto, ser agudo. A síndrome clínica é, na maioria das vezes, sensitivo-motora, mas há casos de predomínio motor. Os achados neurofisiológicos indicam axonopatia. Os estudos em modelos animais e os achados em um caso necropsiado confirmam degeneração axonal de grau variável e, às vezes, associando-se à cromatólise nos gânglios das raízes dorsais e corno anterior.

### **Nucleosídeos anti-retrovirais**<sup>22,23,24,25,26</sup>

A neurotoxicidade periférica é freqüentemente dose-limitante, causando neuropatia de predomínio sensitivo e, usualmente, de instalação subaguda. Nos estágios precoces, ocorrem sintomas disestésicos e dolorosos importantes, com poucos achados objetivos ao exame clínico. Nos estágios seguintes, tornam-se evidentes a arreflexia e a hipoestesia distal e simétrica, predominantemente proprioceptiva. As manifestações motoras são mais leves, tardias e, usualmente, não progressivas.

O risco e a gravidade aumentam com a duração do tratamento, insuficiência renal, uso concomitante de drogas nefrotóxicas, contagem baixa de linfócitos CD4 e a polineuropatia preexistente.

Com a estavudina (2'3'dideidro-2'3'dideoximidina – d4T) e a zalcitabina (2'3'dideoxicitidina – ddC), a neuropatia é precoce (8 a 10 semanas) e desenvolve-se em 15% a 30% dos pacientes recebendo os esquemas terapêuticos usuais. A didanosina (2'3'dideoxi-inosina – ddI) parece ser menos neurotóxica e a neuropatia é mais tardia, surgindo após 3 a 6 meses de tratamento e com doses elevadas (acima de 750 mg/dia).

### **Ouro**<sup>27,28</sup>

A neuropatia periférica é clinicamente incomum, predominando a toxicidade renal e cutânea. Sua neurotoxicidade não parece ser dose-dependente.

O início é usualmente subagudo, com disestesias dolorosas e parestesias em distribuição distal e associada com mialgias difusas e, caracteristicamente, mioquimias generalizadas. Com o uso continuado, surgem hipoestesia, mais para as modalidades de sensibilidade superficial, e atrofia distal. Biópsias de nervo sural têm evidenciado degeneração axonal com fenômenos de desmielinização secundários. O mecanismo patogênico é desconhecido e não há modelos animais. As suposições iniciais de mecanismos imunomediados não se confirmaram com os achados morfológicos, não havendo descrição de vasculite ou infiltrado inflamatório endo ou perineural.

### **Paclitaxel e docetaxel**<sup>29</sup>

São compostos diterpenóides com núcleo taxano como estrutura básica. O paclitaxel foi introduzido no tratamento de carcinoma refratário de ovário e, atualmente, ele e seu derivado docetaxel são utilizados no tratamento de tumores de pulmão, esôfago e cabeça/pescoço. O principal efeito tóxico é sobre a medula óssea. Contudo, o uso concomitante de fatores de crescimento mielóides permitiu o emprego de doses maiores que 200 mg/m<sup>2</sup>. Nessas doses, a neurotoxicidade passou a ser o efeito adverso dose-limitante.

Exercem seu efeito neurotóxico unindo-se à subunidade β da tubulina dos microtúbulos e promovendo agregação desordenada destes.

Os sintomas são predominantemente sensitivos, aparecendo atrofia apenas nas fases tardias. Todas as modalidades sensitivas são afetadas. O dano axonal torna-se cumulativo com o tratamento continuado. Em modelos animais, além de degeneração axonal de fibras mielinizadas e amielínicas, ocorre cromatólise nos gânglios das raízes dorsais.

## **NEUROPATIAS AXONAIS DE PREDOMÍNIO MOTOR**

### **Vincristina e alcalóides da Vinca**<sup>30,31,32,33</sup>

A vimblastina é a menos neurotóxica do grupo. A vincristina é uniformemente neurotóxica, enquanto a vindesina e a vinorelbina exibem neurotoxicidade intermediária.

A atividade biológica desses antimetabólitos deve-se à capacidade de ligarem-se à tubulina, causando bloqueio da sua polimerização em microtúbulos e, assim, interrompendo o fuso mitótico em metáfase.

Todos os estudos em modelos animais mostram desarranjo do transporte axonal rápido, mas não há explicação satisfatória para o maior envolvimento dos axônios motores. As biópsias de nervo sural mostram degeneração axonal, com desmielinização pouco importante. Na microscopia eletrônica, observa-se o acúmulo neurofilamentar e de cristais microtubulares. As alterações semelhantes são também vistas nos motoneurônios do corno anterior, e um certo grau de neuropatia é um acompanhante independente da axonopatia distal.

Os primeiros sintomas são disestesias dolorosas distais, predominando nos membros superiores e, ocasionalmente, na distribuição do trigêmeo. A perda sensitiva objetiva ao exame clínico surge, em média, 6 semanas após o início dos sintomas. Segue-se a arreflexia distal, que deve indicar suspensão ou redução da dose,

antes que se torne manifesto o comprometimento motor. Na forma estabelecida, as manifestações motoras são as predominantes. O padrão de atrofia é característico, acometendo principalmente os músculos distais dos membros superiores e aqueles supridos pelo nervo radial. Ocasionalmente, ocorre paralisia de corda vocal e dos músculos oculares extrínsecos. O grau de recuperação é variável e depende da fase em que a droga é suspensa.

### **Dapsona**<sup>34,35</sup>

Essa sulfobenzamina causa uma polineuropatia axonal de predomínio motor com envolvimento sensitivo mínimo e associada com o uso crônico, superior a 6 meses, geralmente no tratamento de condições dermatológicas como a dermatite herpetiforme, acne cística e pioderma gangrenoso. A neurotoxicidade é provavelmente relacionada à eficiência de sua inativação por acetilação, assim como para a isoniazida. Não há modelos animais. Doses mais baixas, como as usadas no tratamento da Hanseníase e da pneumocistose, menos frequentemente associam-se com neurotoxicidade clínica.

## **NEUROPATIAS SENSITIVAS**

### **Cisplatina**<sup>36,37,38</sup>

A neurotoxicidade usualmente requer doses cumulativas acima de 500 mg/m<sup>2</sup> e manifesta-se por acometimento preferencial da sensibilidade proprioceptiva, às vezes grave e envolvendo tanto as extremidades como o tronco e com movimentos pseudo-atetóides. A sensibilidade térmico-dolorosa é preservada ou minimamente afetada, assim como os axônios motores. Sintomas disautonômicos são comuns, principalmente gastrintestinais. O grau de recuperação depende da dose, assim, quanto maior a dose, menor a probabilidade de recuperação. Alguns pacientes tornam-se incapazes de deambular devido à grave ataxia sensitiva. O quadro pode ser indistinguível da neuropatia sensorial paraneoplásica.

A degeneração de axônios mielinizados é encontrada nas biópsias de nervo sural; a degeneração dos neurônios dos gânglios dorsais, das colunas laterais e dos gânglios autonômicos foi descrita em necropsias e em modelos animais.

### **Piridoxina**<sup>39, 40</sup>

O uso de megadoses, por via oral ou parenteral, causa uma síndrome clínica de neuropatia sensitiva de

instalação aguda, enquanto que o uso de doses menores e por tempo prolongado causa uma axonopatia sensitiva distal progressiva. A gravidade depende, portanto, da dose e do tempo de exposição. Com o consumo de doses abaixo de 1.000 mg/dia, os sintomas iniciam-se em 12 meses ou mais; com doses acima de 2.000 mg/dia, em semanas a meses. O déficit sensitivo é caracteristicamente intenso, acompanhado por arreflexia global, e preservando ou poupando completamente a sensibilidade térmico-dolorosa.

A base da neurotoxicidade e a predileção pelos neurônios dos gânglios das raízes dorsais não são conhecidas. A piridoxina é rapidamente fosforilada no fígado em piridoxal fosfato, a coenzima ativa e essencial em diversas reações de transaminação e descarboxilação. Doses elevadas podem exceder a capacidade fosforilativa hepática e resultar em níveis séricos elevados de piridoxina, que poderiam ser diretamente neurotóxicos ou competir com o piridoxal fosfato, causando uma deficiência relativa do metabólito ativo. Em diversos modelos animais, a cromatólise e a necrose nos gânglios dorsais são acompanhadas por degeneração centrífuga dos axônios periféricos e centrais.

### **Talidomida<sup>41</sup>**

A droga foi introduzida na Europa no início da década de 60, como hipnótico, e sua neurotoxicidade e teratogenicidade ficaram estabelecidas desde o início. Permanece em uso nas formas reacionais da hanseníase e no lúpus discóide. O quadro inicia-se com parestesias e hipoestesia térmico-dolorosa distais, com menor envolvimento da artrestesia e palestesia. O acometimento motor é tardio e exige uso prolongado; curiosamente, pode afetar preferencialmente os axônios motores de menor comprimento, causando fraqueza mais proximal que distal e mais dos membros superiores que dos inferiores. Um estudo de necropsia mostrou degeneração dos axônios de pequeno calibre e alterações degenerativas nos gânglios dorsais, o que pode explicar a recuperação lenta e incompleta das manifestações sensitivas.

## **NEUROPATIAS DESMIELINIZANTES SENSITIVO-MOTORAS OU DE PREDOMÍNIO MOTOR**

### **Amiodarona<sup>42,43,44</sup>**

É um composto benzofurano com propriedades catiônicas anfifílicas que tem a capacidade de penetrar

em lisossomos e unir-se de forma irreversível aos lípidos polares.

A polineuropatia sensitivo-motora ou de predomínio motor é uma complicação do seu uso crônico; a neuropatia óptica é também comum. Os achados em biópsias de nervo sural são conflitantes, tendo-se descrito primariamente degeneração axonal, desmielinização segmentar ou uma combinação de ambas. Por mecanismos desconhecidos, a fisiopatologia de sua neurotoxicidade não é uniforme. Jacobs *et al.*<sup>42</sup> encontraram, em modelos animais, acúmulo lipídico em lisossomas nos gânglios autonômicos, no plexo mioentérico e nas células de Schwann de axônios mielinizados e não-mielinizados. A biópsia de nervo sural em dois pacientes mostrou desmielinização segmentar com perda axonal mínima. A droga parece ter alta afinidade pela esfingomielinase lisossômica das células de Schwann e interferir com a manutenção da bainha de mielina.

### **Citosina arabinosídeo (ara-C)<sup>45</sup>**

A neuropatia periférica é um evento raro nas doses usuais. Os poucos casos descritos seguiram-se ao uso de doses elevadas. Predominam as toxicidades ocular, cerebral e cerebelar. Há descrições de síndrome sensitivo-motora ou predominantemente motora e de biópsias com desmielinização segmentar e degeneração axonal.

### **SUMMARY**

#### **Peripheral nervous system drug induced toxicity**

Each year more is learned about the mechanisms responsible for clinical diseases and the ways in which drugs can be used to treat them.

However, many drugs prescribed for treatment of clinical and neurologic disorders cause neurologic dysfunction and systemic toxicity.

The authors presented a revision of peripheral nervous system drug induced toxicity.

### **KEYWORDS**

Peripheral neuropathy, toxicity, drugs.

### **Referências**

1. Le Witt PA, Forno LS. Peripheral neuropathy following amitriptyline overdose. *Muscle Nerve*, 8:723-724, 1985.
2. Ramilo O, Kinane BT, McCracken GH. Chloramphenicol neurotoxicity. *Pediatr Infect J*, 7:358-359, 1988.
3. Whisnatt JP, Estes ML, Kierland RR, Lambert EH. Chloroquine neuromyopathy. *Proc Mayo Clin*, 38:501-509, 1963.
4. Estes ML, Ewing-Wilson D, Chou SM, Mitsumoto H, Hanson M *et al.* Chloroquine neuromyotoxicity – clinical and pathologic perspective. *Am J Med*, 82:447-455, 1987.
5. Tegner R, Tomé FMS, Godou P. Morphological study of peripheral nerve changes induced by chloroquine treatment. *Acta Neuropathol*, 75:253-268, 1988.

6. Kuncel RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogowski MA *et al.* Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med*, 316:1562-1568, 1981.
7. Riggs JE, Schochet SS, Gutmann L. Chronic human colchicine neuropathy and myopathy. *Arc Neurol*, 43:521-527, 1986.
8. Ansbacher LE, Bosch EP, Concilla PA. Dissulfiram neuropathy – a neurofilamentous distal axonopathy. *Neurology*, 32:424-428, 1982.
9. Nukada H, Pollock M. Dissulfiram neuropathy – a morphometric study of sural nerve. *J Neurol Sci*, 51:60, 1981.
10. Nair US, Le Brun M, Kass I. Peripheral neuropathy associated with ethambutol. *Chest*, 77:98-100, 1980.
11. Swift TR, Gross JA, Ward C, Crout BO. Peripheral neuropathy in epileptic patients. *Neurology*, 31:826-831, 1981.
12. Ramirez JA, Mendell JR, Warnolts R, Griggs RC. Phenytoin neuropathy – structural changes in the sural nerve. *Ann Neurol*, 19:162-167, 1986.
13. Raskin DM, Fischman PA. Pyridoxine – deficiency neuropathy due to hydralazine. *N Engl J Med*, 273:1182-1187, 1965.
14. Ochoa J. Isoniazid neuropathy in man – quantitative electronmicroscope study. *Brain*, 93:831-846, 1970.
15. Jacobs JM, Miller RH, Whittle A, Cavanagh JB. Studies on the early changes of acute isoniazid neuropathy in the rat. *Act Neuropathol*, 47:85-96, 1979.
16. Schlaepfer WW, Hager H. Ultrastructural studies of INH-induced neuropathy in rats. *Am J Pathol*, 45:423-434, 1964.
17. Pamphlett RS, Mackenzie RA. Severe peripheral neuropathy due to lithium intoxication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 45:656-661, 1982.
18. Bradley WG, Bennett RK, Good P. Metronidazole neuropathy. *Br Med J*, 2:610-611, 1977.
19. Coxon A, Pallis CA. Metronidazole neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 39:403-505, 1976.
20. Lhermitte R, Fardeau M, Chedru F. Polynevrites au cours de traitements par la nitrofurantoïne. *Presse Med*. 71:767-774, 1963.
21. Yannikas C, Pollard JD, MacLeod JG. Nitrofurantoin neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil*, 11:400-405, 1981.
22. Browne MJ, Mayer KH, Chaffre SBB, Dudley MN, Posner MR *et al.* 2'3'didehydro-2'3'dideoxymytidine – d4T – in patients with AIDS or AIDS-related complex – a phase I trial. *J Infect Dis*, 167:21-29, 1993.
23. Whittington R, Brogden RN. Zalcitabine – A review of its pharmacology and clinical potential in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Drugs*, 4:656-683, 1992.
24. Liebman HA, Cooley TP. Didanosine in treatment of AIDS or AIDS-related complex – a critical appraisal of the dose and frequency of administration. *Clin Infect Dis*, 16:550-558, 1993.
25. Schaumberg HH. ddC neuropathy – a study of 52 patients. *Neurology*, 40(suppl):428, 1990.
26. Dubinski RM. Reversible axonal neuropathy from the treatment of AIDS and related disorders with 2'3'dideoxycytidine (ddC). *Muscle Nerve*, 12:856-860, 1989.
27. Katrak SM, Pollock M, O'Brien CP. Clinical and morphological features of gold neuropathy. *Brain*, 103:671-693, 1980.
28. Walsh JC. Gold neuropathy. *Neurology*, 20:455-458, 1970.
29. Masurowsky EB, Peterson ER, Crain SM. Morphologic alterations in dorsal root ganglia neurons and supporting cell of organotypic mouse spinal cord ganglion cultures exposed to Taxol. *J Natl Cancer Inst*, 86:18-24, 1994.
30. Guihenec P, Ginet J, Grouleau JY, Rojouan J. Early phase of vincristine neuropathy in man. *J Neurol Sci*, 45:355-366, 1980.
31. Casey EB, Jellefe AM, LeQuesne PM, Millett YL. Vincristine neuropathy – clinical and electrophysiological observations. *Brain*, 96:69-86, 1973.
32. McLeod JG, Penny R. Vincristine neuropathy – An electrophysiologic and histological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 32:297-312, 1969.
33. Sahenk Z, Brady ST, Mendell JR. Studies on the pathogenesis of vincristine-induced neuropathy. *Muscle Nerve*, 10:80-89, 1987.
34. Ahrens EM, Meckler RJ, Callen JP. Dapsone-induced peripheral neuropathy. *Int J Dermatol*, 25:314-316, 1986.
35. Gutmann L, Martin JD, Welton W. Dapsone motor neuropathy – an axonal disease. *Neurology*, 26:514-516, 1976.
36. Roelfs RI, Hrushesky W, Rogin J, Rosenberg L. Peripheral sensory neuropathy and cisplatin chemotherapy. *Neurology*, 34:934-938, 1984.
37. Riggs JE, Ashraf M, Snyder RD, Gutmann L. Prospective nerve conduction studies in cisplatin therapy. *Ann Neurol*, 23:92-94, 1984.
38. Thompson SW, Davis LE, Kornfeldt M. Cisplatin neuropathy – clinical, electrophysiological, morphologic and toxicologic studies. *Cancer*, 54:1269-127, 1984.
39. Parry GJ, Bredesen DE. Sensory neuropathy with low-dose pyridoxine. *Neurology*, 35:1466-1468, 1985.
40. Schaumberg H, Kaplan J, Windebrand A, Vick N, Reimuss S *et al.* Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. *N Engl J Med*, 309:445-458, 1983.
41. Langueny A, Rommel A, Vignolli B, Taub A. Thalidomide neuropathy – an electrophysiologic study. *Muscle Nerve*, 9:837-844, 1986.
42. Jacobs JM, Costa-Jussá FR. The pathology of amiodarone neurotoxicity I – Experimental studies with reference to changes in other tissues. *Brain*, 108:735-752, 1985.
43. Jacobs JM, Costa-Jussá FR. The pathology of amiodarone neurotoxicity II – Peripheral neuropathy in man. *Brain*, 108:753-769, 1985.
44. Fraser AG, McQueen INF, Watt AH. Peripheral neuropathy in long term high-dose amiodarone therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 48:576-578, 1985.
45. Borgeat A, deMuralt B, Stadler M. Peripheral neuropathy with high-dose ara-C therapy. *Cancer*, 58:852-854, 1986.

**Endereço para correspondência:**

Acary Souza Bulle Oliveira  
 Unifesp-EPM – Disciplina de Neurologia  
 Rua Botucatu, 740 – Vila Clementino  
 04023-900 – São Paulo, SP