

Pneumopatia Secundária ao uso de Amiodarona

Henrique Chiguelo IWACE⁽¹⁾ Elias Esber KANAAN⁽²⁾ Cézar Augusto SANTOS⁽³⁾ Arnaldo Moreira da SILVA⁽⁴⁾
Petrônio Rangel SALVADOR JÚNIOR⁽⁵⁾ Marcelo Carrijo FRANCO⁽⁶⁾ Oswaldo Tadeu GRECO⁽⁷⁾

Reblampa 78024-421

Iwace HC, Kanaan EE, Santos CA, Silva AM, Salvador Júnior PR, Franco MC, Greco OT. Pneumopatia secundária ao uso de amiodarona. Reblampa 2006; 19(4): 244-251.

RESUMO: A amiodarona, droga amplamente utilizada, sobretudo em arritmias cardíacas, não está isenta de efeitos colaterais. Ainda que pouco freqüente e com poucos casos descritos na literatura, a pneumopatia secundária ao seu uso tem incidência estimada em 5 a 7%, a depender da dose utilizada. Doses superiores a 400mg/dia estão associadas ao aumento do número de casos. As manifestações clínicas podem variar de afecção subaguda a quadro agudo com evolução progressiva, rápida e fatal. Este estudo relata dois casos de pacientes assistidas no Serviço de Eletrofisiologia e Marcapasso do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia que apresentaram comprometimento pulmonar decorrentes do uso de amiodarona.

DESCRITORES: amiodarona, toxicidade pulmonar, pneumopatia secundária.

INTRODUÇÃO

A amiodarona é um derivado benzofurânico, inicialmente utilizado como vasodilatador periférico, principalmente coronariano, com efeito antianginoso. Classificada como droga anfifílica, atualmente vem sendo usada como antiarrítmico. Pode provocar diversos efeitos adversos, tais como depósitos corneanos, alterações tireoidianas e hepáticas, neurotoxicidade, alterações dermatológicas e toxicidade pulmonar. Esta última foi descrita pela primeira vez em 1980 por Rotmensch¹, estimando-se que ocorra em 5 a 7% dos usuários do fármaco, segundo Martin e Rosenow².

O risco para tais efeitos é variável e dose-dependente, sendo que a dose total acumulada é mais

importante que a dose diária³. O risco é maior com doses iguais ou superiores a 400 mg/dia ou com doses baixas acumuladas por períodos extensos⁴. Concentrações séricas entre 1 a 2,5 mg/dl são suficientes para a supressão da maioria das arritmias, sendo grande o risco tóxico acima dos 3,5 mg/dl. Recentemente, alguns autores^{5,6} têm relatado casos de toxicidade aguda, mesmo com doses cumulativas baixas durante algumas semanas.

A meia-vida da amiodarona é de 40 a 70⁷ dias, um período longo que contribui para que a droga se acumule nos tecidos periféricos e crie um reservatório capaz de manter os níveis séricos terapêuticos. A excreção da amiodarona e de seu principal metabólito,

(1) Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia.

(2) Professor Chefe do Serviço de Eletrofisiologia e Marcapasso do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

(3) Cirurgião torácico do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

(4) Patologista Chefe do Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

(5) Médico Assistente do Serviço de Eletrofisiologia e Marcapasso do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

(6) Médico Residente do Instituto de Moléstias Cardiovasculares (IMC) de São José do Rio Preto.

(7) Cardiologista Chefe do Departamento Científico e do Setor de Marcapasso do IMC.

Endereço para correspondência: Rua Coronel Antônio Alves Pereira, 871. CEP 38400-104. Uberlândia – MG. Brasil. E-mail: henriqueci@yahoo.com.br
Trabalho recebido em 10/2006 e publicado em 12/2006.

o n-desetilamiodarona, ocorre predominantemente pela via biliar, sendo que a eliminação renal é praticamente desprezível, o que torna desnecessário o ajuste da dose na disfunção renal⁸.

Após uma dose endovenosa, o início da ação ocorre em duas ou três horas. Doses orais necessitam de dois a três dias ou mais para demonstrar eficácia clínica, o que requerer doses iniciais de ataque.

Assim como outras drogas anfífilas, a amiodarona induz o acúmulo de fosfolípidos em certas células e tecidos-alvo, fenômeno esse conhecido como fosfolipidose, decorrente da alteração no metabolismo dos fosfolípidos. No tecido pulmonar, esse acúmulo ocorre principalmente em macrófagos alveolares, células endoteliais, pneumócitos tipo II, células intersticiais e fibroblastos⁹.

Vários são os mecanismos responsáveis pela toxicidade pulmonar, sendo conhecidos três até o momento: toxicidade direta ao parênquima pulmonar, mecanismos imunológicos e ação de radicais superóxidos liberados pela amiodarona. A lesão pulmonar resulta possivelmente da combinação desses mecanismos, embora cada um deles, isoladamente, possa gerar alguma lesão.

O diagnóstico da pneumopatia por amiodarona depende da correlação entre a história de uso do medicamento e os quadros clínico, radiológico e anatomopatológico, excluídas outras causas.

Este estudo relata dois casos de pacientes assistidas no Serviço de Eletrofisiologia e Marcapasso do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia que apresentaram manifestações pulmonares decorrentes do uso de amiodarona.

RELATO DOS CASOS

Caso 1

Paciente do sexo feminino, de cor branca, 51 anos e quadro clínico de astenia, hiporexia, dispnéia aos médios esforços e tosse seca por seis meses.

Seus antecedentes morbidos incluíam bócio colóide multinodular, tratado com tireoidectomia há 21 anos e com iodo radioativo há nove anos. Além disso, apresentava miocardiopatia chagásica crônica com bloqueio de ramo direito, diagnosticada há 11 anos, que havia evoluído para bloqueio atrioventricular total (BAVT) que exigiu o implante de marcapasso definitivo de dupla-câmara, realizado há 28 meses, e de cardioversor-desfibrilador automático implantável (CDI), por apresentar episódios freqüentes de taquicardia ventricular sustentada (TVS), mal tolerada. Nos últimos cinco anos, vinha recebendo losartan, espirolactona e amiodarona, em doses de 400 mg/dia.

Ao exame físico, apresentava bom estado geral, afebril, pressão arterial de 100/70 mmHg, freqüências cardíaca de 68 bpm e respiratória de 18 movimentos/min. À ausculta pulmonar, constatou-se murmúrio vesicular diminuído em todo o tórax e estertores crepitantes na base do pulmão direito.

A radiografia simples do tórax revelou infiltrado interstício-alveolar bilateral, predominantemente na base do pulmão direito (figura 1). A tomografia computadorizada evidenciou aumento da área cardíaca, derrame pleural à direita, opacidades reticulares associadas a espessamento dos septos interalveolares e processo intersticial no lobo inferior esquerdo com nódulo justapleural (figura 2).

Na admissão, foram solicitados alguns exames

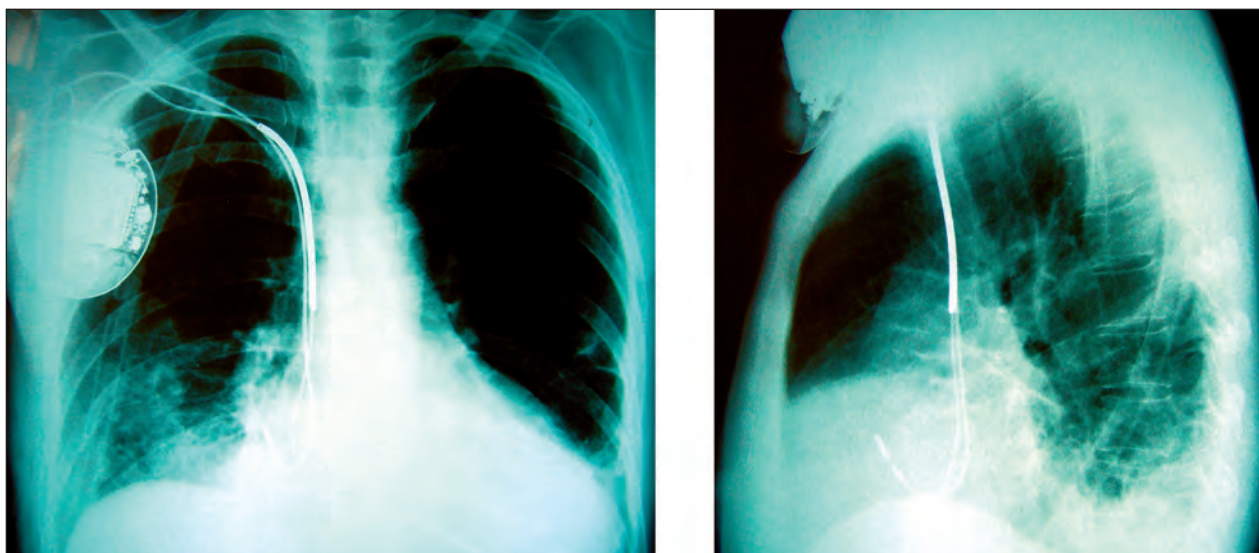


Figura 1 - Radiografia simples de tórax (AP e perfil) evidenciando a presença de infiltrado interstício-alveolar bilateral com predomínio na base pulmonar à direita.

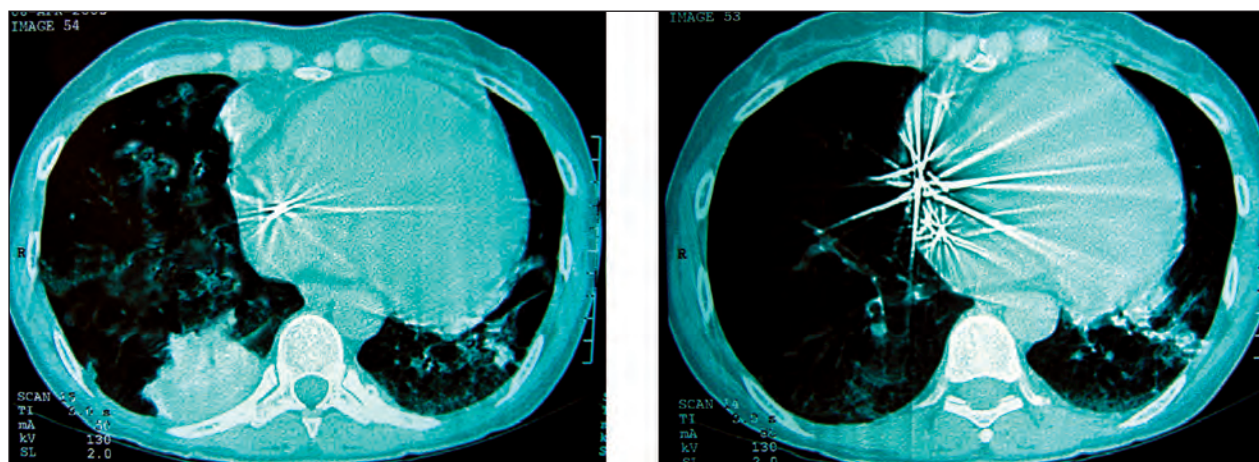


Figura 2 - TC de tórax evidenciando opacidades reticulares e espessamento de septos interlobulares. Derrame pleural à direita e pequenos nódulos esparsos.

laboratoriais (tabela I) que evidenciaram anemia microcítica e hipocrômica, além de leucocitose discreta, com predomínio de neutrófilos segmentados. O exame microbiológico direto e a cultura para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) e fungos, em aspirado e lavado brônquicos, foram negativos.

O exame histopatológico de fragmentos pulmonares obtidos por biópsia a “céu aberto” (figuras 3, 4 e 5) mostrou: alvéolos preenchidos por macrófagos espumosos, fibrina e/ou rolhas de tecido conjuntivo jovem; septos interalveolares espessados em decorrência de fibrose, infiltrado linfoplasmohistiocitário, neutrofílico e eosinofílico; hiperplasia de pneumócitos tipo II; áreas irregulares de necrose, circundadas por histiócitos em paliçada e contendo neutrófilos e eosinófilos,

além dos restos teciduais necróticos; áreas de fibrose representadas por tecido conjuntivo jovem permeado por leucócitos mononucleares, neutrófilos e grande quantidade de eosinófilos; fibrose de feixes broncovasculares e vasos sanguíneos com parede espessada e permeada por eosinófilos.

A correlação entre os quadros histológico, clínico, laboratorial e de imagem, na vigência do uso do medicamento em questão, permitiu o diagnóstico de pneumopatia secundária ao uso de amiodarona. Sua substituição pelo sotalolol, na dose de 160 mg/dia, produziu melhora significativa do quadro clínico nos dias subsequentes, confirmando-se assim o diagnóstico, e a paciente pode a ser acompanhada ambulatorialmente.

TABELA I
EXAMES LABORATORIAIS NA ADMISSÃO

Hemácias: 4,57 milhões/mm ³	Eosinófilos: 7%	TSH: 1,0 mU/L
Hemoglobina: 10,3 g/dl	Basófilos: 0	T3 Total: 82,0 mcg/dl
Hematócrito: 31,7%	Plaquetas: 502.000/mm ³	T4 Livre: 1,8 mcg/dl
Leucócitos: 11.800/mm ³	Uréia: 23.1 mg/dl	
Neutrófilos: 72%	Creatinina: 0.9 mg/dl	
Linfócitos: 15%	Na ⁺ : 137,5 mEq/L	
Monócitos: 6%	K ⁺ : 4,5 mEq/L	

TABELA II
EXAMES LABORATORIAIS NA ADMISSÃO

Hemácias: 4,23 milhões/mm ³	Eosinófilos: 1%	TSH: 2,47 mU/L
Hemoglobina: 8,4 g/dl	Basófilos: 0	T4 total: 7,5 mcg/dl
Hematócrito: 27,2%	Plaquetas: 358000/mm ³	
Leucócitos: 14.800/mm ³	Uréia: 29,3 mg/dl	
Neutrófilos: 80%	Creatinina: 0,8 mg/dl	
Linfócitos: 15%	Na ⁺ : 129 mEq/L	
Monócitos: 4%	K ⁺ : 4,6 mEq/L	

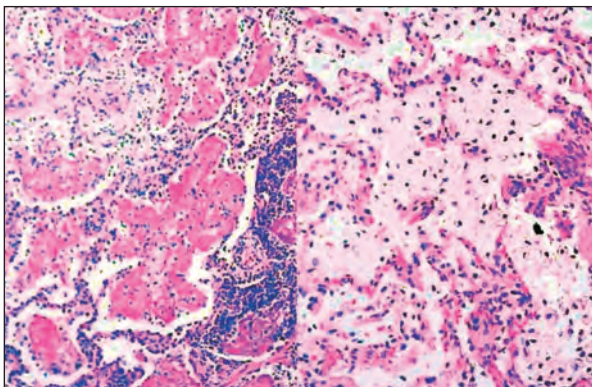


Figura 3 - Septos interalveolares espessados, com infiltrado mononuclear, e alvéolos preenchidos por fibrina e revestidos por pneumócitos tipo II (à esquerda); alvéolos preenchidos por macrófagos espumosos (à direita). H&E, aumento original de 50x.

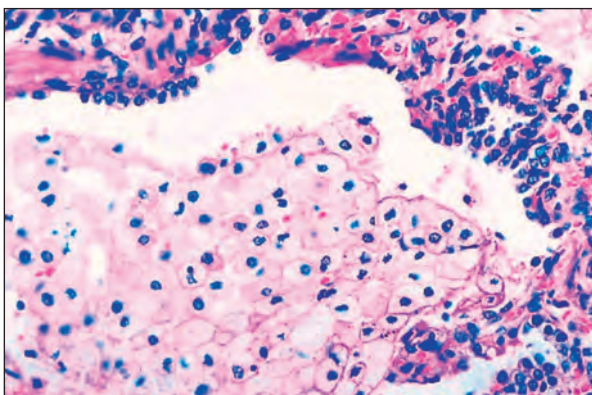


Figura 4 - Alvéolo preenchido por macrófagos espumosos e revestido por pneumócitos tipo II; septo interalveolar espessado, com infiltrado mononuclear. H& E, aumento original de 100x.

Caso 2

Paciente do sexo feminino, branca, com de 48 anos de idade, vinha apresentando tosse seca, dispnéia aos médios esforços, edema moderado de membros inferiores, astenia, intolerância ao calor e sonolência há 20 dias.

Era portadora de cardiopatia chagásica crônica, diagnosticada há 11 anos, que havia evoluído para insuficiência cardíaca e arritmia ventricular complexa há seis e, posteriormente, para taquicardia ventricular sustentada (TVS), mal tolerada, exigindo implante de CDI, ocorrido dois anos e oito meses antes. Nos últimos quatro anos, vinha sendo tratada com mexiletina na dose de 100 mg/dia, paroxetina 30 mg/dia, carvedilol 25 mg/dia e amiodarona 400 mg/dia.

Ao exame físico, constatou-se: bom estado geral, temperatura corporal normal, mucosas discretamente hipocoradas, fígado palpável 10 cm abaixo do rebordo

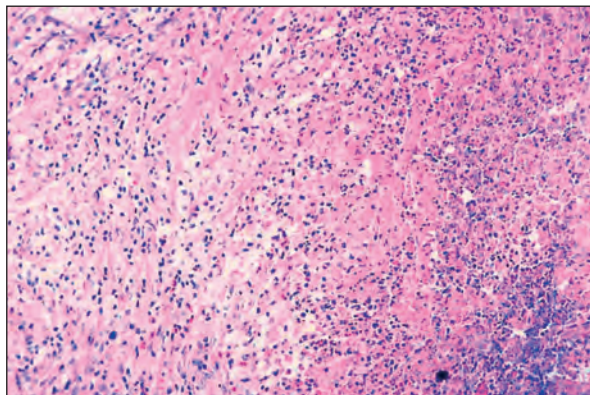


Figura 5 - Área de fibrose com infiltrado mononuclear e eosinofílico (à esquerda) e extensa necrose (à direita). H&E, aumento original de 50x.

costal direito, perfusão periférica regular, pressão arterial de 100/60 mmHg, frequência cardíaca de 64 bpm, frequência respiratória de 26 irpm, bulhas arritmicas e normofonéticas com sopro sistólico no foco mitral, características de insuficiência mitral. A ausculta pulmonar revelou murmúrio vesicular diminuído difusamente e estertores crepitantes do terço médio às bases pulmonares, sendo mais importantes à direita.

A radiografia simples de tórax mostrou alterações bilaterais, com leve predomínio do lado direito, de padrão infiltrativo, do tipo interstício-alveolar, com áreas de consolidação (figura 6).

Os exames laboratoriais realizados na admissão mostraram anemia microcítica e hipocrômica e leucocitose, com neutrofilia e predomínio de segmentados. O exame microbiológico direto e a cultura para BAAR e fungos, em aspirado e lavado brônquicos, foram negativos.

O exame histopatológico de um fragmento pulmonar obtido por biópsia a "céu aberto" mostrou quadro semelhante ao anterior. Os dados acima descritos permitiram estabelecer o diagnóstico de pneumopatia secundária ao uso de amiodarona. A substituição da mesma pelo sotalol, na dose de 240 mg/dia, produziu melhora do quadro clínico, confirmando o diagnóstico e permitindo a alta hospitalar para acompanhamento ambulatorial.

DISCUSSÃO

A amiodarona é uma droga amplamente utilizada no tratamento de arritmias cardíacas, tanto nas supra-ventriculares quanto nas ventriculares. Apesar de ser considerada segura e eficaz, gera diversos efeitos colaterais, dos quais os mais importantes são os pulmonares.

A pneumopatia secundária ao uso da amiodarona é considerada incomum, com incidência de 5 a 7%

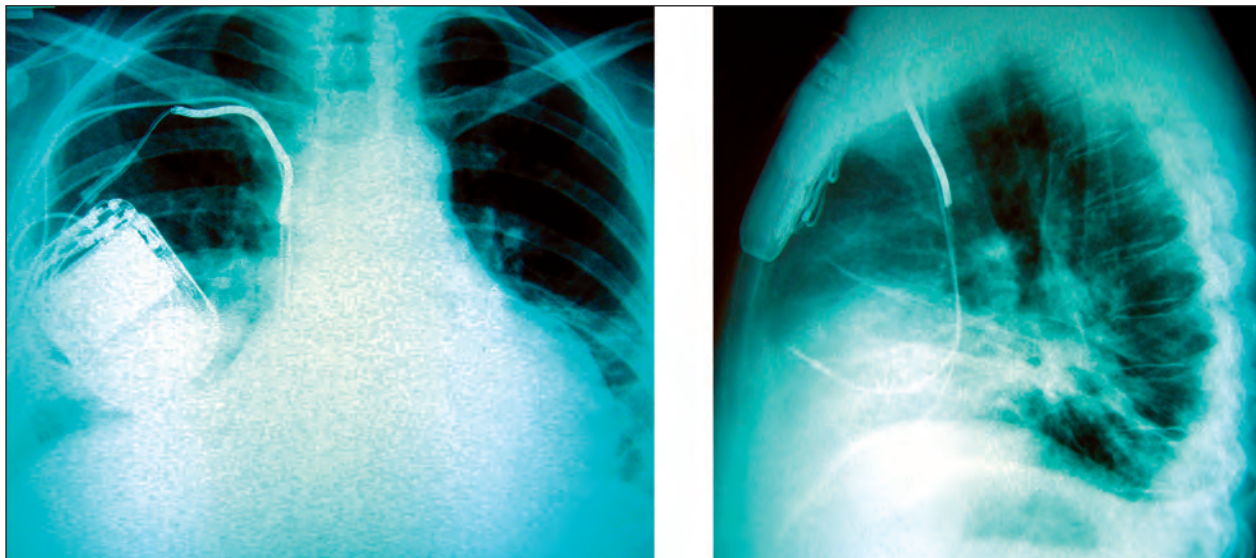


Figura 6 - Radiografia simples de tórax (AP e perfil) evidenciando infiltrado interstício-alveolar bilateral, predominantemente na base direita.

e mortalidade de 10 a 20%, de acordo com Martin e Rosenow².

O quadro clínico clássico é característico, na maioria das vezes insidioso, com ou sem febre baixa, tosse seca persistente, dispnéia progressiva e astenia³. No exame físico, é comum a presença de estertoração, principalmente nas bases pulmonares¹⁰. A radiografia simples de tórax mostra infiltrado intersticial ou, com maior frequência, interstício-alveolar, de distribuição variável, com predominância nas bases, e áreas de consolidação em alguns casos. Contudo, tais achados são inespecíficos, podendo ser encontrados em outras situações, e assim não definem o diagnóstico.

No diagnóstico diferencial, deve-se descartar a insuficiência cardíaca congestiva, a pneumonia infecciosa e a embolia pulmonar. A existência de cardiopatia prévia induz a um diagnóstico inicial de insuficiência cardíaca descompensada.

Apesar da sintomatologia característica e dos achados radiográficos comuns, o diagnóstico definitivo carece de outros métodos para confirmação. O exame anatomopatológico, associado aos quadros clínico e radiológico, é considerado o melhor método para confirmação do diagnóstico. O quadro histopatológico caracteriza-se, como nos casos aqui relatados, pela presença na luz alveolar de macrófagos com citoplasma espumoso, associada a aspectos típicos de dano alveolar difuso, com espessamento de septos interalveolares por edema, infiltrado mononuclear, fibrose e hiperplasia de pneumócitos tipo II, que podem estar alterados como os macrófagos espumosos, como resultado do acúmulo de fosfolípidos, decorrente das alterações no metabolismo lipídico que a amiodarona induz no citoplasma dessas células.

O lavado bronco-alveolar permite a coleta de material para pesquisa direta e cultura de diversos microorganismos. Os resultados negativos, nos casos aqui relatados, tornaram a etiologia infecciosa pouco provável.

A TC de tórax demonstra alterações intersticiais ou, mais frequentemente, interstício-alveolares. Os focos com densidade aumentada são resultantes do alto conteúdo de iodo da molécula de amiodarona, que é incorporada principalmente pelos pneumócitos tipo II¹¹. As principais alterações são: opacidades lineares ou reticulares com espessamento septal bilateral, consolidações densas, atenuações em vidro fosco, formação de nódulos ou massas pulmonares, derrame pleural (pouco freqüente) e fibrose em casos mais avançados¹². Embora a TC possa ser útil na definição do diagnóstico, em função de seu alto custo, sua realização deve ser considerada criteriosamente, sobretudo em serviços públicos.

Outros exames complementares podem ser utilizados para enriquecer a documentação do quadro, mas são inespecíficos e isoladamente não trazem benefícios à conduta médica. As provas de função pulmonar revelam padrão ventilatório do tipo restritivo.

Os testes de difusão de monóxido de carbono (DCO), utilizados com frequência no passado, com a justificativa de que a redução dos valores era induzida pela queda na complacência pulmonar provocada pelo espessamento dos septos, são contestáveis como meio de diagnóstico de toxicidade pulmonar, pois podem apresentar valores reduzidos mesmo em pacientes saudáveis, como demonstrado por Adams e colaboradores em 1986¹³.

O tratamento indicado consiste na suspensão da

e melhorar a função pulmonar, possibilitando a continuidade do tratamento com esta droga.

Em 1983, Dantas et al.¹⁴ descreveram na literatura o caso de um indivíduo que apresentou comprometimento pulmonar difuso ao fazer uso de amiodarona na dose de 800 mg/dia por quatro meses. O tratamento consistiu na redução da dose para 200 mg/dia, com restabelecimento do quadro clínico e radiológico após seis meses. Nos casos aqui relatados, houve a necessidade de introduzir outro antiarrítmico (sotalol), já que era grande o risco de desencadeamento de taquicardias ventriculares pela doença de base.

Permanece controversa a utilização de corticosteróides, preconizada em alguns serviços quando há queda progressiva da função pulmonar. Nos casos aqui relatados, não se administraram corticosteróides, prevenido assim a reativação da disfunção pulmonar que pode se instalar com a retirada da droga.

A evolução das pacientes ocorreu de maneira satisfatória. Com a suspensão da amiodarona, houve

melhora crescente do quadro clínico e do padrão radiológico. O sotalol, por sua vez, não se mostrou tão eficaz quanto a amiodarona na prevenção de arritmias. Em consulta ambulatorial realizada após 12 meses, a primeira paciente relatou um episódio de terapia apropriada do CDI (ATP/choque), e a segunda, três episódios de ATP em nove meses. Ao interrogar os aparelhos (CDI) com o programador, foram diagnosticados episódios de TVS coincidindo com os relatos das pacientes, demonstrando dessa forma ATPs apropriadas (Figura 7). Apesar de não prevenir o desencadeamento de arritmias pela doença de base, nos dois casos, a introdução do sotalol conseguiu evitar a morte através da ATP.

Em pacientes que não possuem o CDI, a suspensão da amiodarona aumenta a possibilidade de desencadeamento de arritmias fatais pela doença de base. Desse modo, pacientes com implante de CDI e que podem utilizar a amiodarona como droga antiarrítmica apresentam melhora na qualidade de vida e menor risco de óbito.

Reblampa 78024-421

Iwace HC, Kanaan EE, Santos CA, Silva AM, Salvador Júnior PR, Franco MC, Greco OT. Secondary pneumopathy to amiodarone use. Reblampa 2006; 19(4): 244-251.

ABSTRACT: Amiodarone, a widely-used drug for treatment of cardiac arrhythmias, is not free of side effects. Secondary pneumopathy to amiodarone use is uncommon, with some cases published in the literature reporting 5 to 7% occurrence, which may increase in doses higher than 400 mg/day. The clinical picture may vary from subacute affection to acute evolution with rapid fatal progress. The purpose of this paper is to report two cases assisted at the *Serviço de Eletrofisiologia e Marcapasso do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia* with amiodarone pneumopathy, as well as carry out a brief review of the literature.

DESCRIPTORS: amiodarone, pulmonary toxicity, secondary pneumopathy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Rotmensch HH, Liron M, Tupilkim, et al. Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy. *Am Heart J* 1980; 100: 412.
- 2 Martin II WJ, Rosenow EC. Amiodarone pulmonary toxicity (part 1). *Chest* 1993; 93: 1067-75.
- 3 Gulmini LAS, Pereira CAC, Coletta ENAM. Pneumonia em organização secundária ao uso de amiodarona. *J Pneumol* 2001; 27(3): 167-70.
- 4 Adams GD, Kehoe R, Lesch M, Gassroth J. Amiodarone-induced pneumonitis: assessment of a risk factors and possible risk reduction. *Chest* 1988; 93: 254-63.
- 5 Kharabsheh S, Abendroth CS, Kozak M. Fatal pulmonary toxicity occurring within two weeks of initiation of amiodarone. *Am J Cardiol* 2002; 89(7): 896-8.
- 6 Ott MC, Khor A, Leventhal JP, Paterick TE, Burger CD. Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone. *Chest* 2003; 123: 646-51.
- 7 Reader EA, Podrid PJ, Lown B. Side effects and complications of amiodarone therapy. *Am Heart J* 1983; 109: 975.
- 8 Terra Filho M. Toxicidade pulmonar pela amiodarona. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1998; 6: 1054-61.
- 9 Marchlinski FE, Fansler TS, Waxman HL, et al. Amiodarone pulmonary toxicity. *Ann Inter Med* 1982; 97: 839-45.
- 10 Aranda AE, Basanwz AR, Jimenez LY. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone treatment. *Neth J Med* 1998; 53: 109-12.
- 11 Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA,

- Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *RadioGraphics* 2000; 20: 1245-59.
- 12 Nicholson AA, Hayward C. The value of computed tomography in the diagnosis of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Clin Radiol* 1989; 40: 564-7.
- 13 Adams PC, Gibson GJ, Morley AR, et al. Amiodarone Pulmonary toxicity: clinical and subclinical features. *QJ Med* 1986; 59: 449-71.
- 14 Dantas JC, Pinheiro NJ, Sampaio WP. Pneumonia intersticial associada ao uso de amiodarona. Relato de caso. *Arq Bras Cardiol* 1983; 40: 406-11.