

TOXICIDADE PULMONAR CAUSADA PELA AMIODARONA

Amiodarone Pulmonary Toxicity

TERRA FILHO, Mario *

TERRA FILHO, M. Toxicidade Pulmonar causada pela Amiodarona. Arq. med. ABC, 14(2): 51-54, 1991.

Resumo: A pneumonite por amiodarona é um efeito colateral muito importante que pode acarretar fibrose pulmonar fatal. São discutidos, aspectos clínicos, radiológicos e outros métodos de diagnósticos. São apresentadas as linhas básicas do tratamento.**Unitermos:** Amiodarona — pneumonite — hipersensibilidade à droga.

INTRODUÇÃO

A amiodarona é classificada farmacologicamente como droga catiônica antifílica por apresentar em sua estrutura molecular, constituinte polar e não polar. É de grande eficácia no tratamento de arritmias, tanto ventricular como supra-ventricular, e é com esta finalidade que a droga tem sido amplamente utilizada em vários países, inclusive no Brasil. Seu uso, contudo, tem sido associado a efeitos adversos em porcentagem variável de 40 a 93 por cento (07), e incluem alterações hepáticas, desde elevação assintomática de enzimas, até fibrose do parênquima, manifestações cardíacas, disfunção tireoidiana fotossensibilização, descoloração da pele, microdepósitos na córnea, poliartropatia e depressão da medula óssea (04). Estes efeitos colaterais determinam a suspensão da droga em cerca da metade dos pacientes em 2 anos, fato revestido de grande gravidade, desde que Dean (03) estimou que 45 por cento dos pacientes apresentam arritmias fatais logo após a suspensão deste anti-arrítmico.

Em 1980, Rotmensch (10) foi o primeiro a descrever a toxicidade pulmonar por amiodarona, e desde então, este tem sido considerado o principal efeito colateral desta droga. No Brasil o primeiro relato é de 1983 (02). Esta disfunção é induzida em aproximadamente 6% dos pacientes que se utilizam deste fármaco e supõe-se que seja parcialmente influenciada pela dose administrada (09). A presença de doença pulmonar prévia pode ser considerada como fator de risco no desenvolvimento da pneumonite por amiodarona (09). A maneira pela qual esta toxicidade pulmonar ocorre não está bem estabelecida, existindo pelo menos 2 mecanismos sequenciais ou distintos envolvidos: 1) efeito tóxico direto nas células produzindo depósitos de fosfolípidos (06,18); 2) componente imunológico (01).

Drogas antifílicas como anorexígenos, neurolépticos, anti-depressivos, anti-histamínicos, inibidores de síntese de colesterol e a própria amiodarona tem características estruturais comuns em suas moléculas que propiciam o acúmulo de fosfolípidos em células órgãos-alvo; 1) acredita-se que a amiodarona seja um potente inibidor de fosfolipase A, alterando o metabolismo lipídico e acarretando acúmulo de fosfolípidos no interior dos lisossomos com alterações de suas membranas (inclusões lamelares); 2) pode haver aumento de ingestão de surfactante pelos macrófagos alveolares em velocidade maior que a velocidade

de de degradação celular, ocasionando acúmulo de fosfolípidos; 3) a amiodarona pode alterar a atividade de enzimas do sistema de fosfolípidos aumentando sua produção por reflexo da ação da droga, ou por reação tóxica com dano tissular. Akoun (01) descreveu evidências de mecanismo de hipersensibilidade pela análise de células do lavado broncoalveolar.

QUADRO CLÍNICO

Existem 2 tipos de evolução clínica. A mais comum é caracterizada por doença sub-aguda com dispnéia progressiva acompanhada de tosse seca, perda de peso e, eventualmente, febre. O diagnóstico diferencial que sempre deve ser feito e com insuficiência cardíaca. O tipo menos freqüente evidencia quadro agudo, geralmente acompanhado de febre, dispnéia e tosse de difícil diferenciação com infecção pulmonar (07). O exame físico do tórax é caracterizado por estertores crepantes, às vezes, subcrepantes bilaterais. Atrito pleural pode ser auscultado, principalmente naqueles pacientes que apresentam queixas de dor pleurítica.

AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

O principal exame a ser realizado em um paciente com suspeita de toxicidade pulmonar pela amiodarona é a radiografia

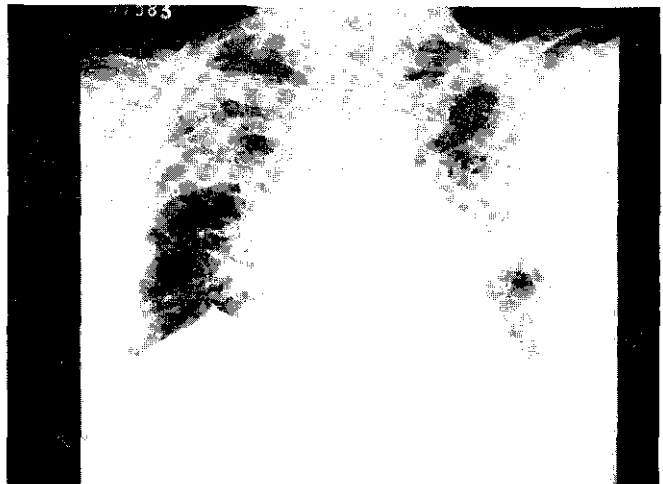


Figura 1: Radiografia de Tórax: Pósterio-anterior (15-09-91). Processo intersticial pulmonar bilateral.

* Professor Responsável pela Disciplina de Pneumologia da FM da FUABC.
— Doutor em Pneumologia — FMUSP.
— Assistente Doutor — InCor — HC — FMUSP.

de tórax (figs. 1 e 2), por ser exame de baixo custo, de fácil realização e fornecer informações importantes. O padrão radiológico mais comum é o de processo intersticial bilateral, alterações focais. Derrames pleurais são raros (12), assim como imagens de enchimento alveolar sem comprometimento intersticial (07). Até o momento, a avaliação através de tomografia computadorizada de tórax não acrescenta muito para o auxílio diagnóstico. Os achados mais característicos são áreas de consolidação parenquimatosa ou regiões com atelectasias focais



Figura 2: Radiografia de Tórax: Pósterio-anterior (04-10-91). Pulmões normais após a suspensão de amiodarona e a introdução de Prednisona 60 mg/dia.

DIAGNÓSTICO CINTILOGRAFICO

A cintilografia pulmonar com gálio ^{67}Ga parece ser indicador sensível de atividade de processos intersticiais pulmonares, pois este radiofármaco se localiza nas células inflamatórias, o que torna o exame positivo durante a fase de alveolite. Entretanto, o resultado se torna negativo com a progressão da doença para a fase fibrótica. Este método auxilia no diagnóstico diferencial com insuficiência cardíaca congestiva, disfunção muito comum nos pacientes em uso crônico de amiodarona (08). O que limita o seu amplo uso é o alto custo, a espera de pelo menos 48 horas para obtenção dos resultados, e a descrição de cintilografia negativa em certos casos de pneumonite por amiodarona (13).

Na última década tem se intensificado o estudo da permeabilidade da barreira alveolo-epitelial, através da determinação do "Clearance" pulmonar do dietileno-triamino-pentacetato marcado com tecnécio ^{99m}Tc (DTPA- ^{99m}Tc) administrado por via inalatória. Este exame permite avaliar o aumento de velocidade da passagem de pequenos solutos em diversas doenças intersticiais pulmonares (17). A técnica é inespecífica, porém bastante sensível, e está alterada na pneumonite por amiodarona (16) (Fig. 3).

A utilização deste procedimento é vantajoso com relação a cintilografia pulmonar com ^{67}Ga , pois apresenta custo menor e é de rápida determinação. Diferencia a pneumonite de insuficiência cardíaca, e para a realização do exame, recomenda-se que os pacientes fumantes, abstenham do hábito na semana que precede o exame (16).

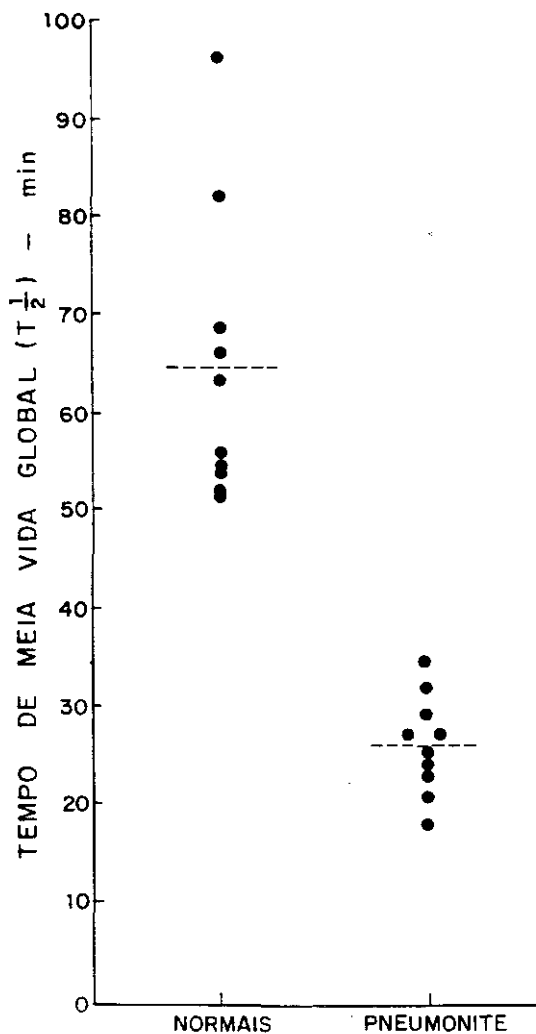


Figura 3: Avaliação da permeabilidade alvéolo-epitelial pela determinação do tempo de meia vida ($T_{1/2}$) do DTPA- ^{99m}Tc em normais e em portadores de pneumonite por amiodarona (Terra-Filho, M.; 1990)

FUNÇÃO PULMONAR

A função pulmonar se caracteriza por hipoxemia, alterações restritivas com redução da capacidade pulmonar total e distúrbios difusionais, sendo que provas funcionais seriadas parecem não ter valor na profilaxia da doença (18). Estas alterações não caracterizam a moléstia, pois podem ocorrer em pacientes com miocardiopatia e insuficiência cardíaca, entretanto, são muito importantes na quantificação do grau de comprometimento funcional; inclusive auxiliando na orientação terapêutica.

EXAMES HEMATOLÓGICOS

O hemograma não apresenta nenhuma alteração característica, porém a leucocitose sem desvios e com eosinófilos normais é muito comum. Aumento na velocidade de

hemossedimentação e taxa de mucoproteínas é bastante frequente (15).

MÉTODOS INVASIVOS DE DIAGNÓSTICO

Se pacientes sintomáticos e em uso crônico de amiodarona não apresentam quadro clínico, radiológico ou cintilográfico compatível com toxicidade pulmonar, a avaliação broncoscópica se impõe para exclusão de outras doenças como infecção ou cancer. Pela biópsia transbrônquica, consegue-se pequenos fragmentos de pulmão suficientes para demonstrar alterações do parênquima que podem ajudar no diagnóstico desta pneumopatia. É comum se observar à microscopia óptica espessamento de septos alveolares, células com citoplasma espumoso que, à microscopia eletrônica, revelam corpos lamelares sugestivos de acúmulo de fosfolípidos. Embora estas alterações celulares sejam descritas nos casos de toxicidade, elas também ocorrem em pacientes em uso crônico de droga, e podem aparecer em células do líquido pleural, sangue periférico, fígado (14,18). Portanto, por não haverem alterações patognomônicas da toxicidade pela amiodarona, os achados anátomo-patológicos devem ser analisados criteriosamente e comparados com as manifestações clínicas, radiológicas e cintilográficas.

Excelente alternativa na obtenção de material celular, é através do lavado broncoalveolar, método que possibilita a identificação de macrófagos com inclusões de fosfolípidos, além de mostrar o perfil inflamatório, infeccioso ou neoplásico dos pulmões. Recentemente, foram desenvolvidos métodos de quantificação de fosfolípidos provenientes de macrófagos, que possivelmente possibilitarão o diagnóstico diferencial entre ação da amiodarona e a toxicidade pulmonar causada por esta droga. Ainda nas células do lavado broncoalveolar pode ocorrer aumento de polimorfonucleares e linfócitos CD8⁺; além de alterações que podem associar a pneumonite com reação de hipersensibilidade relacionada à exposição a antígenos orgânicos ou reação pulmonar a drogas como sais de ouro ou nitrofurantoína (07,11).

TRATAMENTO

O tratamento inicial consiste na suspensão da amiodarona. Em muitos casos, os sinais e sintomas começam a diminuir logo após a primeira semana, entretanto a completa resolução do processo pode levar meses, e alguns pacientes evoluem com sequelas pulmonares importantes. O papel dos corticosteróides na terapêutica da pneumonite por amiodarona é incerto, mas pode acelerar a resolução do processo de determinados pacientes. Temos (15) indicado 1 mg/Kg/dia de prednisona ou equivalente de hidrocortisona ou dexametasona naqueles pacientes com deterioração do estado geral, sintomas importantes (dor torácica, febre), ou pressão parcial do oxigênio no sangue arterial inferior a 55-50 mmHg. A redução do corticosteroide deve ser gradual em espaço de tempo superior a 3 meses, pois a retirada precoce pode acarretar a reagudização do processo de maneira rápida e as vezes fatal. É de grande importância salientarmos que em pacientes nos quais a amiodarona é a única droga capaz de controlar

a arritmia, a redução da dose do fármaco após curto período de suspensão, associado ou não a corticosteroide, pode acarretar bons resultados na resolução da pneumopatia e no controle do ritmo cardíaco.

CONCLUSÃO

A amiodarona é uma droga excelente e muito utilizada em cardiologia, infelizmente apresenta efeitos colaterais importantes e, entre estes, destaca-se a pneumonite. Recomenda-se que deva ser prescrita com rigor e cautela, e sugerimos que pacientes em uso deste medicamento sejam avaliados, com atenção para sinais e sintomas pulmonares.

TERRA FILHO, M. Amiodarone Pulmonary Toxicity. Arq. med. ABC, 14(2): 51-54, 1991.

Abstract: Amiodarone pneumonitis is a serious complication that may lead to fatal lung fibrosis. The pathogenesis, clinical, roentgenographic abnormalities and other methods of diagnosis are discussed. Guidelines for treatment are done.

Key Words: Amiodarone — pneumonitis — drug hypersensitivity.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKOUN, G.M.; GAUTHIER-RAHMAN, S.G.; MILLERON, B.J.; PERROT, J.Y.; MAYAUD, C.M. Amiodarone-induced hypersensitivity pneumonitis. *Chest*, 85:133-135, 1984.
- DANTAS, J.C.; NETO, J.P.; SAMPAIO, W.P. Pneumonia intersticial associada ao uso de amiodarona. Relato de caso. *Arq. Bras. Cardiol.*, 40:406-411, 1983.
- DEAN, P.J.; GROSHART, K.D.; PORTERFIELD, J.G.; IANMITH, D.H.; GOLDEN Jr., E.D. Amiodarone-associated pulmonary toxicity: a clinical and pathologic study of eleven cases. *Am. J. Clin. Pathol.*, 87:7-13, 1987.
- GUZZELLI, A.C.; TEIXEIRA, L.R.; SIQUEIRA, C.O.; CUKIER, A.; TERRA FILHO, M.; ROMEIRO NETO, M.; FISS, E.; VARGAS, F.S. Pneumonite por amiodarona. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*, 42:118-122, 1987.
- KUHL, MAN, J.E. The role of the Chest computed tomography in the diagnosis of drug related reactions. *J. Thorac Imaging*, 6:52-61, 1991.
- MARCHLINSKI, F.E.; GANSLER, T.S.; WAXMAN, H.L.; JOSEPHON, M.E. Amiodarone pulmonary toxicity. *Ann. Intern. Med.*, 97:839-845, 1982.
- MARTIN II, W.J.; ROSEMOW, E.C. Amiodarone pulmonary toxicity. *Chest*, 93:1067-1074, 1988.
- MOINUDDIN, M. Rationuclide scannig in the detection of drug-induced lung disorders. *J. Thorac Imaging*, 6:62-67, 1991.
- RAKITA, L.; SOBOL, S.M.; MOSTOW, N.; UROBEL, T. Amiodarone pulmonary toxicity. *Am. Heart J.*, 106:906-915, 1983.
- ROTMENSCH, H.H.; LIRON, M.; TRUPILSKI, M.; LANIADA, S. Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy. *Am. Heart J.*, 100:412-413, 1980.
- SUÁREZ, L.D.; PODEROSO, J.J.; ELSNER, B.; BUNSTER, A.M.; ESTEVA, H.; BELOTTI, M. Subacute pneumopathy during amiodarone therapy. *Chest*, 83:566-567, 1983.
- TERRA FILHO, M.; CUKIER, A.; TEIXEIRA, L.R.; FALZONI, R.; GUZZELLI, A.C.; VARGAS, F.S. Derrame pleural por amiodarona — Relato de caso. II Congresso Paulista de Pneumologia e Tisiologia de São Paulo, novembro de 1987.
- TERRA FILHO, M.; CUKIER, A.; CARVALHO PINTO, R.M.; MENEGUETTI, J.C.; VARGAS, F.S. Cintilografia com citrato de gálio em pneumonite por amiodarona. II Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro, setembro de 1989.

14. TERRA FILHO, M.; FALZONI, R.; CUKIER, A.; TEIXEIRA, L.R.; ROMEIRO NETO, M.; VARGAS, F.S. Microscopia Eletrônica de leucócitos periféricos em pacientes que fazem uso de amiodarona. *Jornal de Pneumologia*, 14(1):109, 1988.
15. TERRA FILHO, M.; VARGAS, F.S.; CUKIER, A.; TEIXEIRA, L.R.; CARVALHO-PINTO, R.M.; PILEGGI, F. Pneumonite por amiodarona. *Arq. Bras. Cardiol.*, 53:201-205, outubro, 1989.
16. TERRA FILHO, M.; VARGAS, F.S.; MENEGUETTI, J.C.; SOARES Jr., J.; CUKIER, A.; TEIXEIRA, L.R.; CAMARGO, E.E. Pulmonary clearance of Technetium^{99m} diethylene Triamine penta-acetic acid aerosol in patients with amiodarone pneumonitis. *Eur. J. Nucl. Med*, 17:334-337, 1990.
17. TERRA FILHO, M.; VARGAS, F.S.; MENEGUETTI, J.C.; SOARES Jr., J.; CUKIER, A.; TEIXEIRA, L.R.; CAMARGO, E.E.; LIGHT, R.W. Scintigraphic evaluation of amiodarone pneumonitis. *Chest*, 100(S):51S, 1991.
18. WAY LIN, F.L.; COEN, R.D.; DOWMAR, E. Amiodarone pulmonary toxicity: functional and ultrastructural evaluation. *Thorax*, 41:100-105, 1986.

Recebido em 18/10/91.