

## PNEUMONITE E FIBROSE PULMONAR POR AMIODARONA. RELATO DE DOIS CASOS COM MICROSCOPIA ÓPTICA E ELETRÔNICA

WALTER LUNARDI, EDGARD A. LOPES, EDUARDO KEHDE, FRANCISCO S. VARGAS,  
WLADIMIR PEREIRA JR., DAVID E. UIP, ALBERTO CUKIER, MARIO TERRA F<sup>o</sup>,  
EDMUNDO A, HERNÁNDEZ, MARIA IRMA S. DUARTE, ROBERTO FALZONI,  
ELIE FISS E JOSÉ EUGÊNIO R. FRANCISCO

---

*Os autores relatam dois casos de pacientes medicados com amiodarona para controle de extra-sístoles ventriculares que desenvolveram dispnéia, tosse seca, posteriormente produtiva, hipoxemia acentuada, aumento da velocidade de hemossedimentação e dos níveis séricos da mucoproteína.*

*O 1º paciente, que também apresentou inapetência, emagrecimento e febrícula, fez inicialmente uso de 400 mg/dia durante 14 meses e de 200 mg/dia (5 dias/semana) nos últimos 5 meses.*

*O 2º paciente recebeu 200 mg/dia durante 5 anos. Ambos exibiam níveis séricos da amiodarona e de seu metabólito, N-desetil amiodarona, em níveis aceitos como terapêuticos. A radiografia de tórax revelou infiltrado intersticial, difuso, bilateral e a cintilografia pulmonar com citrato de gálio 67, realizada em um dos pacientes, evidenciou hipercaptação difusa.*

*A biopsia de pulmão nos dois pacientes foi compatível com pneumonite e fibrose pulmonar, observando-se, pela microscopia eletrônica, inclusões citoplasmáticas lamelares. Os corpos de inclusão foram também detectados em neutrófilos do sangue periférico nos dois pacientes e no fígado do 2º paciente, que foi submetido a necropsia.*

*Os pacientes apresentaram rapidamente insuficiência respiratória severa, apesar da suspensão do medicamento e o tratamento com corticosteróide foi ineficaz. Ambos os pacientes faleceram.*

---

O uso da amiodarona iniciou-se em 1967 na Bélgica, como medicação antianginosa<sup>1</sup>. Na década seguinte, comprovada sua eficácia terapêutica nas arritmias supraventriculares e ventriculares<sup>2,3</sup>, a amiodarona passou a ser de uso habitual em vários países, inclusive no Brasil. Seu uso, contudo, tem sido associado a microdepósitos corneanos<sup>4,5</sup>; disfunção tireoideana com hiper ou hipofunção<sup>6,8</sup>; dermatopatias incluindo fotossensibilização<sup>8</sup>; neurotoxicidade, manifestada por fraqueza muscular proximal, neuropatia periférica e sintomas extrapiramidais<sup>10-12</sup>; alterações hepáticas, desde elevação assintomática de enzimas até fibrose hepática<sup>10,13-15</sup>; poliartropatia,<sup>16</sup> depressão medular<sup>17</sup>; inclusões em leucócitos circulantes<sup>18</sup>; manifestações cardíacas como depressão miocárdica, bradiarritmias sintomáticas e indução de arritmias como "torsade de pointes"<sup>19-22</sup> mais recentemente, registraram-se alterações pulmonares, incluindo infiltrado pulmonar, detectado radiologicamente em até 6% dos casos<sup>13</sup> e fibrose pulmonar<sup>23</sup>.

Apresentamos dois casos de insuficiência respiratória progressiva, associada ao uso de amiodarona.

### APRESENTAÇÃO DOS CASOS

**Caso 1** - Homem branco de 63 anos, portador de coronariopatia há 10 anos, em uso de amiodarona por extra-sístoles ventriculares na dose de 400 mg diários durante 14 meses e 200 mg/dia (5 dias/semana) nos últimos 5 meses, foi internado por dispnéia, tosse seca, inapetência, emagrecimento e febrícula. Não havia informação sobre exposição a agentes e/ ou drogas tóxicas para os pulmões nem sobre doença pulmonar prévia.

Estava em regular estado geral com sinais vitais normais. O exame do coração e dos pulmões era normal.

A avaliação laboratorial mostrava hemoglobina 14g/dl, hematócritos 43%, leucócitos 10.000/m<sup>3</sup> sem desvio à esquerda ou eosinofilia e velocidade de hemossedimentação 45mm (1ª hora), mucoproteínas

transaminase pirúvica 5,1 mg/dl (GP), transaminase glutâmico oxalacética (TGO) e fosfatase alcalina normais. Dosagens de T3, T4 e TSH normais. Células LE e anticorpos antinucleares ausentes. Dosagens de complemento e de imunocomplexos circulantes normais. Proteínas totais 6,1 g/100ml e albumina 2.4/ 100ml. As dosagens séricas de amiodarona e de seu metabólito, N-desetil amiodarona, estavam dentro dos limites terapêuticos. A gasometria arterial em ar ambiente mostrou hipoxemia com pH 7,46, pO<sub>2</sub> 56 mmHg e pCO<sub>2</sub> 33 mmHg. O eletrocardiograma mostrava ritmo sinusal com FC 88 bpm e zona eletricamente inativa ântero-septal. O ecocardiograma bidimensional revelou acinesia de parede ântero-apical. A radiografia de tórax revelou infiltrado intersticial bilateral (fig. 1). No escarro, a pesquisa de fungos, bactérias e bacilos álcool-ácido resistentes foi negativa. A citologia, do escarro não evidenciou células neoplásticas e a sorologia para Mycoplasma foi negativa. A cintilografia pulmonar com gálio 67 demonstrou hipercaptação difusa (fig. 2).



Fig. 1 - Radiografia de tórax do caso 1 evidenciando processo intersticial bilateral.

Realizada biopsia pulmonar por toracotomia, a microscopia óptica revelou quadro intersticial severo, com espessamento dos septos interalveolares às custas de edema, infiltrado inflamatório mononuclear e fibrose com revestimento alveolar por células tumefeitas, cubóides, bem como a presença de células mononucleadas, vacuolizadas na luz alveolar. Os cortes ultrafinos de material fixado em glutaraldeído e ósmio, estudados por meio de microscopia eletrônica de transmissão, evidenciaram revestimento alveolar formado quase que completamente por pneumócitos do tipo II. No citoplasma destas células e, em menor quantidade, no de macrófagos da luz alveolar,

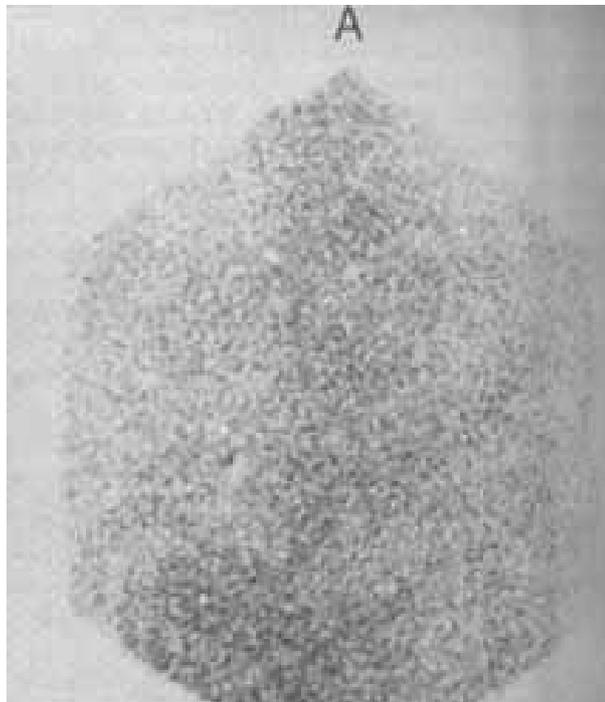


Fig. 2 - Cintilografia com gálio-67 projeção AP do caso 1 hipercaptação difusa.

de macrófagos intersticiais, de células intersticiais e de endotélio capilar, foram encontradas inclusões citoplasmáticas, sob a forma de corpos lamelares ou corpos densos circundados por membrana única (fig. 3,4). A cultura do tecido pulmonar foi negativa para bactérias e fungos, sendo também negativa a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes. A pesquisa de células neoplásticas foi negativa.

A amiodarona foi suspensa e, até 15 dias, houve piora do quadro clínico, sendo introduzida terapêutica com hidrocortisona na dose de 1,2 g/dia. O tratamento foi ineficaz, ocorrendo o óbito quatro semanas depois por insuficiência respiratória progressiva.

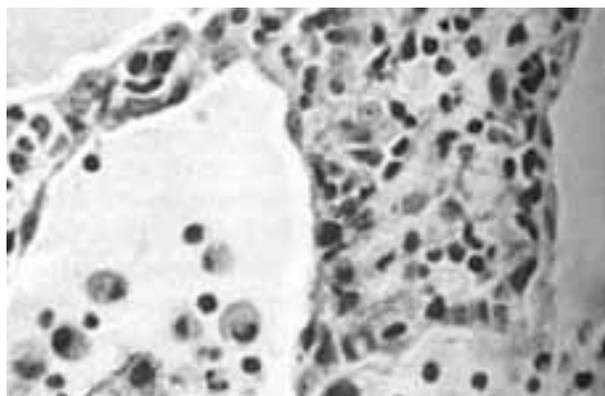


Fig. 3 - Microfotografia do material de biopsia pulmonar do caso 1, evidenciando espessamento de septos interalveolares por edema, infiltrado celular mononuclear e fibrose, bem como presença de macrófagos no interior de alvéolos.(H.E. x 250).

**Caso 2** - Homem branco de 66 anos, portador de miocardiopatia com extra-sístoles ventriculares,

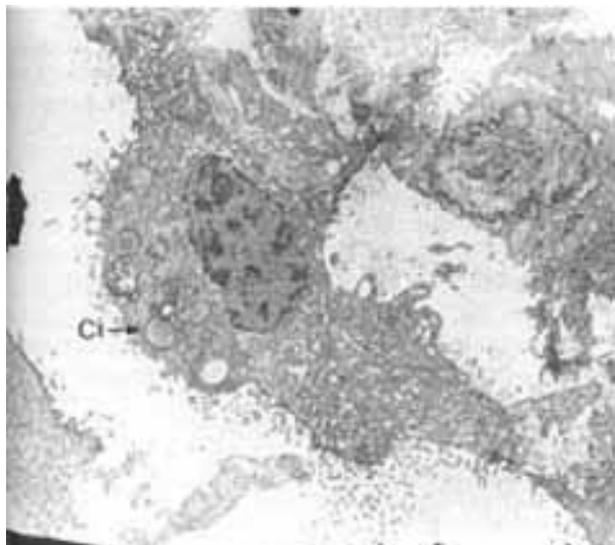


Fig. 4 - Microfotografia eletrônica do pulmão do caso 1, mostrando macrófago com grande quantidade de corpos lamelares intracitoplasmáticos dentro do alvéolo. (Ci-seta), x 2700.

usando amiodarona na dose de 200 mg/dia há 5 anos, foi internado por dispnéia progressiva há 4 meses e tosse de início seca e, posteriormente, produtiva. Não apresentava história de exposição a agentes e/ou drogas tóxicas para pulmões nem de doença pulmonar prévia.

Apresentava-se dispnéico, sem sinais de insuficiência cardíaca congestiva. A ausculta cardíaca evidenciou extra-sístoles e a pulmonar, estertores crepitantes em ambas as bases.

A avaliação laboratorial mostrou Hb 13,3 g/dl; Ht 40% leucócitos 8.800 mm<sup>3</sup> sem desvio à esquerda ou eosinofilia, velocidade de hemossedimentação 27mm (1.<sup>a</sup> hora). mucoproteína 12,9 mg/dl, TGO 52 U/1 TGP 70 U/1. DHL 1107 U/1 e fosfatase alcalina 251 U/1. Bilirrubinemia direta 0.77 mg/dl e T4 2,4 ug/100ml. A gasometria arterial em ar ambiente revelou hipoxemia com pH 7,46. pO<sub>2</sub> 48mmHg e pCO<sub>2</sub> 22 mmHg. A pesquisa de células LF.e o fator antinuclear foi negativa. A concentração do complemento era normal. O eletrocardiograma mostrou ritmo sinusal com raras extra-sístoles ventriculares e bloqueio divisional ântero-superior. A radiografia de tórax revelou infiltrado intersticial nos 2/3 inferiores bilateralmente (fig. 5). O exame microbiológico do escarro foi negativo. A prova de função pulmonar foi compatível com insuficiência respiratória ventilatória restritiva. A concentração de amiodarona e de N-desetil amiodarona no sangue estava dentro dos limites terapêuticos.

Feita a biopsia pulmonar por toracotomia, a análise por microscopia óptica e eletrônica mostrou, praticamente, os mesmos aspectos do caso anterior. A pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes foi negativa no tecido pulmonar e a cultura do tecido foi negativa para bactérias e fungos. A pesquisa de células neoplásticas foi negativa.

Duas semanas após a suspensão da amiodarona, houve piora clínica, tendo sido introduzida prednisona na dose diária de 60 mg. O paciente faleceu 15 dias após, por hemorragia digestiva.

A necropsia revelou gastrite hemorrágica e presença de corpos de inclusão citoplasmática pelo exame ultramicroscópico do fígado.



Fig. 5 - Radiografia de tórax do caso 2 evidenciando processo intersticial pulmonar bilateral nos terços médios e inferiores, mais acentuado à direita.

## DISCUSSÃO

A amiodarona, medicamento antiarritmico de eficácia comprovada<sup>2</sup>, de largo uso em nosso meio, apresenta, dentre outros efeitos colaterais, a toxicidade pulmonar<sup>13,17,23-26</sup> cuja gravidade mereceu nossa atenção.

Indivíduos sob ação dessa droga freqüentemente apresentam múltiplas razões para achados radiológicos anormais, incluindo insuficiência cardíaca congestiva, tromboembolismo pulmonar e infecção respiratória, muitas vezes de diagnóstico difícil.

A anormalidade radiológica mais encontrada na intoxicação pulmonar pela amiodarona é o infiltrado pulmonar alvéolo-intersticial, geralmente bilateral, podendo haver espessamento e/ou derrame pleural associado<sup>24</sup>. A distinção entre pneumonite e congestão venosa pulmonar muitas vezes é difícil. A cintilografia pulmonar pelo citrato de gálio, 67 é útil no diagnóstico diferencial. Esse método, pela sua sensibilidade, pode detectar precocemente processos inflamatórios pulmonares, antes mesmo do aparecimento de alterações radiológicas, como já foi assinalado, anteriormente, em casos de sarcoidose pulmonar<sup>27,28</sup>.

A patogenia da intoxicação pulmonar pela amiodarona é obscura. Dois mecanismos têm sido pro-

postos: imunitário e metabólico<sup>23,26,29-31</sup>. Pelo último, aceita-se que a alteração ultra-estrutural seja semelhante à encontrada em animais de experimentação que desenvolveram fosfolipidose induzida por drogas, observando-se alterações das organelas dos pneumócitos tipo II, responsáveis pela produção do surfactante<sup>32</sup>.

As inclusões citoplasmáticas lamelares encontradas no tecido pulmonar também têm sido descritas em outros órgãos e tecidos de animais de experimentação tais como músculo, ad-renal, fígado, rim, pele, sistema nervoso central e periférico, tecido linfático<sup>33</sup> e leucócitos circulantes<sup>18</sup>. Essas alterações são vistas também em animais que recebem substâncias com características químicas semelhantes às da amiodarona, tais como anorexígenos, neurolépticos antidepressivos, anti-histamínicos e inibidores da síntese do colesterol<sup>13,34-36</sup>.

Os corpos lamelares de inclusão foram por nós detectados no fragmento do pulmão, nos neutrófilos do sangue periférico de ambos os pacientes e também no fígado do segundo paciente.

As características clínicas e anátomo-patológicas registradas em nossos casos foram comparáveis às descritas na intoxicação pulmonar por amiodarona<sup>13,23,26,37</sup>.

É importante ressaltar que, na maioria dos casos descritos, a dose diária de manutenção foi igual ou superior a 400 mg<sup>13,17,24,25,38-40</sup>. Nossos pacientes estavam recebendo 200 mg/dia, o que também foi observado por outros<sup>30,41</sup>.

O caso 2 apresentou também diminuição da T4 e elevação da concentração sérica de enzimas hepáticas, provavelmente, dependentes da droga.

Os efeitos pulmonares da amiodarona não parecem ser somente dependentes da dose e do tempo de uso. A eventual existência de fatores predisponentes<sup>24</sup>, como componente genético, infecção por vírus, interação ainda não conhecida com outras drogas e doença pulmonar pré existente, embora não identificados em nossos casos, não pode ser desprezada.

Pela observação desses dois casos, conclui-se que o comprometimento pulmonar associado com a amiodarona pode ser grave, nem sempre reversível e que o uso desse medicamento exige controle pulmonar periódico.

## SUMMARY

The authors report the cases of two, patients taking amiodarone for the control of ventricular extrasystoles who developed dyspnea, cough, severe hypoxemia, elevated erythrocytesedimentation rate and mucoprotein level. The first patient, who complained also of anorexia, weight loss and low grade fever, was given initially 400 mg/day of amiodarone for 14 months and then 200 mg./day for 5 months (5 days/week). The second patient received 200 mg/day for 5 years. The serum levels of amiodarone and its

metabolite, N-desethyl amiodarone, were in the therapeutic range. Diffuse interstitial bilateral lung infiltrates were seen at the chest X-ray. Gallium 67 scintillogram done in one patient revealed diffuse increased uptake.

The lung biopsy of the two patients showed pneumonitis and pulmonary fibrosis. Ultramicroscopy disclosed lamellar cytoplasmatic inclusions, which were also seen in peripheral neutrophils of both patients and in the liver of the second one (at necropsy).

The patients developed severe respiratory failure despite the withdrawal of the drug. Corticosteroid therapeutical trial was useless. Both patients died.

## REFERÊNCIAS

1. Vastasseger, M.; Gillot, P., Rassin, G. - Étude clinique d'une nouvelle médication Anti-angoreuse. *Acta. Cardiol. Belg.* 22: 483, 1967.
2. Rosenbaum, M. B.; Chiode, P. A. - Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am. J. Cardiol.* 22: 934, 1976.
3. Zipes, D. P., Troup, P. J. - New antiarrhythmic agent amiodarone, aprindine, disopyramide, ethmozin, mexiletine, tocainide, verapamil. *Am. J. Cardiol.* 41: 1005, 1978.
4. Ingram, D. V. - Ocular changes during oral amiodarone treatment. *Royal Society on Medicine International Congress and Symposium. Amiodarone and Cardiac arrhythmias. Series 16 London. Academic Press.* 51-61, 1978.
5. Vérin, P.; Gendre, P.; Barchewitz, G.; Laurent-Bronchat, G.; Yecoumbi, M.; Morax, S. - Thesaurisnose cornéenne par amiodarone: donnés recentes. *Arch. Ophthalmol.* 31: 581, 1978.
6. Burger, A.; Dinichert, D.; Nicod, P.; Jenny, M.; LemarchandBeraud, T., Valloton, M. B. - Effect of amiodarone on serum Triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxin and thyrotropin. *J. Clin. Invest.* 58: 255, 1976.
7. Jonckheer, M. H.; Blockx, P.; Kaivers, R.; Wyffels, G. - Hyperthyroidism as a possible complication of the treatment of ischaemic heart disease with amiodarone. *Acta Cardiol.* 28: 192, 1973.
8. Pritchard, D. A.; Singh, B. N.; Hurley, P. J. - Effects of amiodarone on thyroid function in patients with ischaemic heart disease. *Br. Heart. J.* 3: 856, 1975.
9. Harris, L.; McKenna, W. J.; Rowland, E.; Holt, D. W.; Storey, G. C. A.; Krikler, D. M. - Side effects of longterm amiodarone therapy. *Circulation*, 67: 45, 1983.
10. Lin, P. K.; Trewby, P. N.; Story, G. C. A.; Holt, D. W. -Neuropathy and fatal hepatitis in a patient receiving amiodarone. *Br. Med. J.* 288: 1638, 1984.
11. Lustman, F.; Monseu, G. - Amiodarone and neurological side effects. *Lancet*, 15: 68, 1974.
12. Meier, C.; Kower, B.; Muller, V.; Ludin, H. P. - Neuromyopathy during chronic amiodarone treatment: a case report. *J. Neurol.* 220: 231, 1979.
13. Marchlinski, F. E.; Gansler, T. S.; Waxaman, H. L.; Josephson, M. E. - Amiodarone pulmonary toxicity. *Ann. Intern. Med.* 97: 839, 1982.
14. Nademane, K.; Hendrickson, J. A.; Cannon, D. S.; Goldreyer, B. N., Singh, B. N. - Control of refractory lifethreatening ventricular tachy arrhythmias by amiodarone. *Am. Heart. J.* 101: 759, 1981.
15. Poucell, S., Ireton, J.; Valeneig-Mayoral, P.; Downar, E.; Larrat, L.; Patterson, J.; Blendis, L.; Phillips, M. J. - Amiodarone associated phospholipidosis on fibrosis of the liver. *Gastroenterology*, 86: 926, 1984.
16. Russel, D. C.; Paton, L.; Douglas, A. - Amiodarone associated alveolitis and polyarthopathy: Treatment by plasma exchange. *Br. Heart. J.* 50: 491, 1983.
17. Wright, A. J.; Brackenridge, R. G. - Pulmonary infiltration and bone narrow depression complicating treatment with amiodarone. *Br. Med. J.* 284: 1303, 1982.

18. Dake, M. D.; Madison, M. J.; Montgomery, C. K.; Shellito, J. E.; Hinchcliffe, W. A.; Winkler, M. F.; Baiton, D. F. -Electron microscopic demonstration of lysosomal inclusion bodies in lung, liver, lymph nodes, and blood leukocytes of patients with amiodarone pulmonary toxicity. *Am. J. Med.* 78: 506, 1985.
19. Brochier, M.; Fauchier, J. P.; Torsades de pointes et rentrées proles anthiarhythmiques. *Arch. Mal. Coeur.* 71: 477, 1978.
20. Krikler, D. M.; Curry, P. V. L. - Torsade de pointes, an atypical ventricular tachycardia. *Br. Heart J.* 38: 117, 1976.
21. McComb, J. M.; Logan, K. R.; Khan, M. M.; Geddes, J. S.; Adgey, A. A. J - Amiodarone induced ventricular fibrillation. *Eur. J. Cardiol.* 11: 381, 1980.
22. Sclarovsky, S.; Lewin, R. F.; Kracoff, O.; Strasberg, B.; Arditti, A.; Agmon, J. - Amiodarone-induced polymorphous ventricular tachycardia. *Am. Heart. J.* 105: 6, 1983.
23. Sobol, S. M.; Rakita, K. - Pneumonitis and pulmonary fibrosis associated with amiodarone treatment: a possible complication of a new antiarrhythmic drug. *Circulation*, 65: 819, 1982.
24. Rakita, L.; Sobol, S. M.; Mostow, N.; Vrobel, T. - Amiodarone pulmonary toxicity. *Am. Heart. J.* 106: 906, 1983.
25. Rotmensch, H. H.; Liron, M.; Tupilski, M.; Laniado, S. Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy. *Am. Heart. J.* 100: 412, 1980.
26. Suarez, L. D.; Poderoso, J. J.; Elsner, B.; Bunster, A. M.; Esterva, H.; Bellotti, M. - Subacute pneumonitis during amiodarone therapy *Chest*, 83: 566, 1983.
27. Dake, M. D.; Hattner, R.; Warnock, M. L.; Golden, J. A. -Gallium - 67 lung uptake associated with amiodarone pulmonary toxicity. *Am. Heart J.* 109: 1114, 1985.
28. Van Rooij, W. J.; Van der Meer, S. C.; Van Royen, E. A.; Van Zandwijk, N. - Darmanata, J. I. - Pulmonary gallium-67 uptake in amiodarone pneumonitis. *J. Nuc. Med.* 25: 211, 1984.
29. Akoun, G. M.; Gauthier-Rahman, S.; Milleron, B. J.; Perrot, J. Y.; Mayaud, C. M. - Amiodarone-induced hypersensitivity pneumonitis; Evidence of an immunological cell-mediated mechanism. *Chest*, 85: 113, 1984.
30. Akoun, G. M.; Mayaud, C. M.; Milleron, B. J.; Perrot, J. Y. - Drug related pneumonitis and drug-induced hypersensitivity pneumonitis. *Lancet*, 16: 1362, 1984.
31. Camus, P.; Jeannin, L. - Speculation on the mechanism for amiodarone-induced pneumonitis. *Radiology*, 150: 279, 1980.
32. Hrubá, Z.; Slesers, A.; Aschenbrenner, I. - Pulmonary intraalveolar histiocytosis induced by drugs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 26: 72, 1973.
33. Lullman, Rauch, R.; Pietschmann - Lipidosis-like cellular alterations in lymphatic tissues of chlorphentermine treated animals. *Virchows Arch.* 15: 295, 1974.
34. Lullmann, H.; Lullmann-Rauch, R.; Wassermann, O. - Lipidosis induced by amphiphilic cationic drugs. *Biochem. Pharmacol.* 27: 1103, 1978.
35. Lullmann, H.; Lullmann-Rauc, R.; Wassermann, O - Druginduced phospholipidosts. *Crit. Rev. Toxicol.* 4: 185, 1975.
36. Lullmann-Rauch, R.; Reil, G. H. - Chlorphentermine-induced lipidosislike ultra-structural alterations in lungs and adrenal glands of several species. *Toxicol Appl. Pharmacol.* 30: 408, 1974.
37. Gepter, W. B.; Epstein, D. M.; Pletra, G. G.; Miller, W. T. - Lung disease caused by amiodarone, a new antiarrhythmic agent. *Radiology*, 147: 339, 1963.
38. Dantas, J. C.; Pinheiro Neto, J.; Sampaio, W. P. - Pneumonia intersticial associada ao uso de amiodarona. *Relato de um caso. Arq. Bras. Cardiol.* 40: 409, 1983.
39. Moura, A.; Choma, L.; Beudlack, L. I. - Amiodarona e infiltrado pulmonar alvéolo-intersticial difuso. *Relato do caso Arq. Bras. Cardiol.* 42: 213, 1984.
40. Riley, S. A.; Williams, S. E.; Cooke, N. J. - Alveolitis after treatment with amiodarone. *Br. Med. J* 1: 161, 1982.
41. Antolin, J.; Cabrera, P.; Américo, M. J.; Gordo, P. - Amiodarone and the lung. *Lancet*, 16: 1363, 1984.