

## NEUROTOXICIDADE DA AMIODARONA. RELATO DE 3 CASOS.

JAYME A. MACIEL Jr\*.

Três pacientes em uso de amiodarona para tratamento de arritmia cardíaca refratária apresentaram manifestações neurológicas. Dois desenvolveram quadro polineurítico após 4 e 6 anos de uso do medicamento. O terceiro apresentou quadro de discinesia associado a grau moderado de neuropatia e ataxia após 2 meses de uso de amiodarona. A biopsia do nervo sural em

dois casos revelou rarefação axonal associada a inclusões lamelares e corpos densos, osmiofílicos nas células de Schwann e no endotélio venular (um paciente J. A interrupção do uso do cloridrato de amiodarona provocou regressão dos sintomas neurológicos.

Arq. Bras. Cardiol. 53/2:125-127 — Agosto 19

Complicações neurológicas devidas ao uso de amiodarona são conhecidas desde 1972<sup>1</sup>. A neurotoxicidade da amiodarona se manifesta preferencialmente no sistema nervoso periférico<sup>2-8</sup> e mais raramente no sistema nervoso central<sup>1, 9-17</sup>.

Como as manifestações neurológicas da amiodarona não são infreqüentes<sup>10, 14-16</sup>, consideramos oportuno relatar 3 casos observados entre 1985 e 1986, cujos quadros clínicos e anátomo-patológicos se encontram resumidos nas tabelas I e II.

## RELATOS DOS CASOS

Caso 1 — GCS, 40 anos, feminino, em uso de cloridrato de amiodarona (200-600 mg/dia, segunda a sexta-feira), há 4 anos, portadora de cardiomiopatia clagásica, arritmia refratária e marcapasso. Foi encanhada em 8/8/86 devido ao aparecimento de disestesias e parestesias nos quatro membros, em bota e luva predominando nos membros inferiores. O exame neurológico objetiva hipoestesia tátil, dolorosa e palesté-

TABELA I-Neurotoxicidade induzida pela amiodarona: dados clínicos.

Caso/Nº	Idade/Sexo	Doença Cardíaca	Dose/Dia	Tempo até o início dos sintomas	Dose total até o início dos sintomas
G. C. S./1	40/F	Miocardiompatia chagásica e	200-600 mg/d	4 meses	416 g aprox.
A. F./2	75/M	arritmia Coronariopatia e	4 anos 400 mg/d	12 meses	804 g
E. P./3	77/F	arritmia Cardiopatía arteriosclerótica e	6 anos 600 mg/d	2 meses	24 g
		arritmia	6 meses		

TABELA II - Neurotoxicidade induzida pela amiodarona: achados clínico-patológicos.

Caso/Nº	Discinesia	Parestesias	Distúrbios sensitivos objetivos	Alteração nos reflexos	EEG	Líquor	Biopsia
G. C. S./1	Ausente	Distal nos 4 membros	Distal nos 4 membros	nl	NR	nl	Neuropatia desmielinização
A. F./2	Ausente	Distal em membros inferiores	Predomínio distal nos 4 membros	NR	nl.	NR	depósitos lipídicos Neuropatia axonal
E.P./3	De atitude	Ausente	Distal nos 4 membros predominando a E	↓ aquileu E	anl.	NR	Depósitos lipídicos NR

EEG-Eletroencefalograma; nl-normal; anl-anormal; NR-não realizado; ↓ -diminuição.

\* Professor Assistente Doutor, Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP.

\* Professor Assistente Doutor, Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP

sica, nos quatro membros, predominando distalmente e nos membros inferiores, com preservação dos reflexos osteotendinosos (polineurite sensitiva). O exame físico-somático revela a arritmia cardíaca. O exame da câmara anterior e do limbo corneano era normal. Os exames laboratoriais (hemograma, Vit. B<sub>12</sub>, ácido fólico, perfil hepático) eram normais. O exame do líquido (via lombar) era normal. O exame eletroneuromiográfico (ENMG) era sugestivo de neuropatia do tipo desmielinizante. A biópsia do ramo cutâneo-dorsal do nervo sural, com estudo em microscopia eletrônica, revela rarefação axonal mielínica, imagens de degeneração Walleriana, inclusões osmiofílicas lamelares e densas nas células de Schwann de axônios amielínicos e grande quantidade de filamentos densamente agrupados (fig. 1). A interrupção do uso da amiodarona provoca regressão do quadro neurológico em 6 meses.

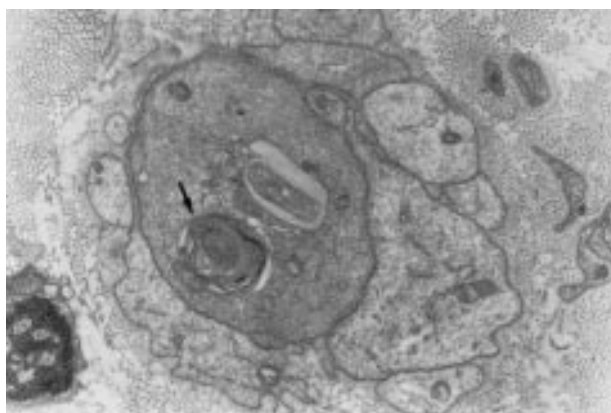


Fig. 1 — Caso no 1 — Microscopia eletrônica mostrando inclusão osmiofílica concêntrica na célula de Schwann em axônio amielínico (flecha), grande quantidade de filamentos agrupados

Caso 2 — AF, 75 anos, masculino, se encontrava em uso de cloridrato de amiodarona (400 mg/dia, segunda a sexta-feira), há 6 anos. Nos seus antecedentes notava-se cirurgia da corda vocal esquerda há 15 anos, episódio de tromboflebite nos membros inferiores há 4 anos e sintomas de insuficiência vértebro-basilar há 1 ano. Foi examinado pela primeira vez em 17/10/85 devido ao aparecimento de disestesias e parestesias nos membros inferiores (sensação de “andar sobre uma camada de algodão” e de “aumento do volume dos membros inferiores”). O exame neurológico revela disфония com voz bitonal, polineurite sensitivo-motora nos quatro membros de predomínio distal nos membros inferiores. O exame físico-somático revela sopros no território das artérias subclávia, vertebral e carótida primitiva a direita e assimetria da pressão arterial nos membros superiores em detrimento do lado direito. O exame da câmara anterior e do limbo o corneano era normal. Os exames laboratoriais (hemograma, Vit. B<sub>12</sub>, ácido fólico, perfil hepático, coagulograma) eram normais. A radiografia da coluna cervical revela importantes alterações degenerativas. O ecocardiogra-

ma revela discreto déficit da função ventricular esquerda com discinesia ântero-apical e arritmia freqüente. O eletroencefalograma foi normal. A biópsia do ramo cutâneo-dorsal do nervo sural, com estudo ultraestrutural, revela degeneração axonal associada a inclusões osmiofílicas do tipo lamelar concêntrica e densa nas células de Schwann (fig. 2) e no endotélio venular (fig. 3). A interrupção do uso da amiodarona provoca a regressão dos sintomas neurológicos em 10 meses:

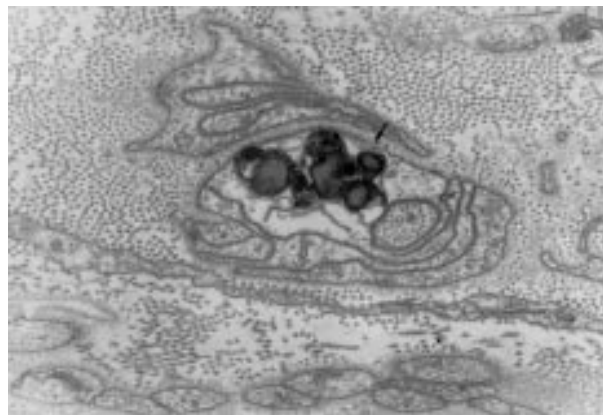


Fig. 2 — Caso no 2 — Microscopia eletrônica mostrando inclusão osmiofílica densa na célula de Schwann em axônio amielínico (flecha)

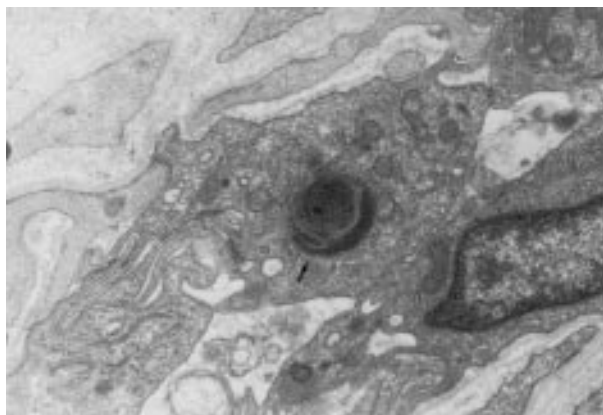


Fig. 3 — Caso n° 2 — Microscopia eletrônica mostrando inclusão osmiofílica no endotélio de uma vênula (flecha).

Caso 3 — EP, 77 anos, feminino, estava em uso de amiodarona (600 mg/dia, segunda a sexta-feira) há 6 meses por arritmia refratária. Foi examinada em 14/1/86 devido ao aparecimento de movimentos anormais, involuntários, arrítmicos, de grande amplitude, erráticos nos quatro membros, quando da manutenção de postura (discinesia volicional de atitude), há 2 meses. Relatava também perda do equilíbrio quando do fechamento dos olhos. O exame neurológico revela hipoestesia distal nos quatro membros, predominando nos membros inferiores, sobretudo a esquerda, hiporreflexia do

aquileu esquerdo e discinesia volicional de atitude. O exame físico-semático revela numerosas extra-sístoles à ausculta cardíaca. O exame da câmara anterior e do limbo corneano nada mostrava. Os exames laboratoriais (hemograma, Vit. B<sub>12</sub>, ácido fólico, perfil hepático) eram normais. O eletroencefalograma mostra atividade lenta intermitente de projeção fronto-temporal bilateral. O ENMG era normal. A interrupção da amiodarona provoca a regressão dos sintomas neurológicos em 3 meses.

## COMENTÁRIOS

Os dois primeiros pacientes se enquadram nas manifestações neurotóxicas da amiodarona a nível do sistema nervoso periférico. A neuropatia pela amiodarona pode ser do tipo axonal pura<sup>5,7</sup>, do tipo desmielinização segmentar<sup>2</sup> ou mista, axonal e desmielinização<sup>19</sup>. Clinicamente pode se apresentar sob a forma de polineurite sensitivo-motora (caso no 2), polineurite sensitiva (caso no 1) ou polirradiculoneurite. A incidência de neuropatia pela amiodarona varia segundo as séries relatadas de 1% a 10%<sup>10, 14, 16, 19</sup>. A exemplo do que ocorre em outros órgãos<sup>20</sup>, as manifestações neurotóxicas da amiodarona são devidas a depósitos lipídicos nos lisossomos, levando a formação de corpos citoplasmáticos de vários matizes, constituindo-se numa neurolipidose medicamentosa. Os dois primeiros pacientes se enquadram nesse tipo de manifestação neurotóxica: o primeiro, com uma neuropatia do tipo desmielinizante e o segundo do tipo axonal. Dentre os achados de microscopia eletrônica ressalta-se a detecção de inclusões lipídicas no endotélio venular, o que não foi encontrado na literatura. Esse achado, no entanto, vem confirmar a fisiopatologia homogênea observada em relação aos diferentes efeitos colaterais induzidos pela amiodarona: neurolipidose por depósito de material lipídico. A exemplo do relatado na literatura, nossos pacientes tiveram evolução favorável.

Ao nível do sistema nervoso central (SNC) as manifestações neurotóxicas da amiodarona são diversas: tremor<sup>1, 10, 14-16</sup>, ataxia<sup>10, 14-16, 19</sup>, mais raramente, pseudotumor cerebral<sup>9,11</sup>, encefalopatia e diabete insípido<sup>12</sup>, síndrome cerebelar<sup>17</sup>, discinesia<sup>10</sup>, hemibalismo<sup>15</sup>, mioclonias<sup>14</sup>, síndrome das pernas sem repouso<sup>14</sup>, delírio<sup>13</sup> e distúrbios da memória a curto termo<sup>10, 15</sup>.

De todas essas manifestações, a discinesia é particularmente rara<sup>10</sup>.

O terceiro paciente se enquadra num tipo raro de manifestação neurotóxica da amiodarona, a discinesia volicional de atitude que habitualmente não é isolada. Ela se associava a quadro atáxico e neuropático frustrado. A lentificação observada no EEG, assim como a discinesia, refletem o acometimento das estruturas do tronco cerebral.

Na presença de manifestações neurotóxicas está indicada a interrupção da amiodarona que habitualmente provoca a regressão dos sintomas neurológicos.

## SUMMARY

*Three patients were investigated due to neurological symptoms induced by amiodarone used to treat refractory cardiac arrhythmia. Chronic polyneuritis was found in two and dyskinesia in one. The light and electromicroscopical studies (cases 1 and 2) of a N. Suralis (neuropathic cases) display a loss of large myelinated fibers and marked reduced unmyelinated axons associated with osmiophilic inclusions in Schwann cells and endothelial venulae. The EEG was abnormal in the case of dyskinesia (nº 3). The interruption of amiodarone improved the neurological symptoms.*

## Agradecimentos

Aos Drs. A. Nucci pela realização do exame eletro-neuromiográfico e L. Queiroz pelo estudo anátomo-patológico.

## REFERÊNCIAS

1. Lhiliier M, Gouin B — Amiodarone et tremblement. *Nouv Presse méd*, 1:1844, 1972.
2. Kaeser HE — Amiodaron-neuropathie. *Schweiz Med Wochenschr*, 104: 606, 1974.
3. Fischer C, Bady B, Trillet M et al — Deux cas de neuropathie à l'amiodarone. *Nouv Presse méd*, 6: 3643, 1977.
4. Dudognon P, Hauw JJ, Baecque C de et al — Neuropathie au chlorhydrate d'Amiodarone. *Rev Neurol (Paris)*, 6-7: 527, 1979.
5. Meier C, Kauer B, Muller U et al — Neuropathy during chronic amiodarone treatment. *J Neurol*, 220: 231, 1979.
6. Fraser AG, McQueen I, Watt AH et al — Peripheral neuropathy during long-term high-dose amiodarone therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 48: 576, 1985.
7. Pellisier JF, Pouget J, Cros D et al — Peripheral neuropathy induced by amiodarone chlorhydrate — A clinico-pathological study. *J Neurol Sci*, 63: 251, 1984.
8. Costa-Jussà FR, Jacobs JM — The pathology of amiodarone toxicity. II. Peripheral neuropathy in man. *Brain*, 108: 753, 1985.
9. Van Zandijcke M, Dewachter R — Pseudotumor cerebri with amiodarone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 49: 1463, 1986.
10. Palakurthy PR, Vasudeva I, Meckler RJ — Unusual neurotoxicity associated with amiodarone therapy. *Arch Intern Med*, 147: 881, 1987.
11. Grogan WA, Narkun DM — Pseudotumor cerebri with amiodarone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 50: 651, 1987.
12. Palakurthy PR, Vasudeva I, Meckler RJ — Amiodarone induced cephalopathy and diabetes insipidus. *J Ky Med Assoc*, 85: 373, 1987.
13. Trohman RG, Castellanos D, Castellanos A et al — Amiodarone induced delirium. *Ann Intern Med*, 108: 68, 1988.
14. Fogoros R, Anderson K, Winkle R — Amiodarone: clinical efficacy and toxicity in 96 patients with recurrent drug-refractory arrhythmias. *Circulation*, 68: 88, 1983.
15. Greene HL, Graham EL, Weiner JA — Toxic and therapeutic effects of amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*, 2: 1114, 1983.
16. Charness M, Morady F, Scheinmann M — Frequent neurologic toxicity associated with amiodarone therapy. *Neurology*, 34: 669, 1984.
17. Mizon JP, Rosa A, Betermiez P — Neuropathic et syndrome cérébelleux à l'amiodarone. *Rev Neurol (Paris)*, 141: 146, 1985.
18. Dugnon P, Hauw JJ — Neuropathie à l'amiodarone: lipidose médicamenteuse. *Nouv Presse méd*, 8: 1766, 1979.
19. Martinez-Arizala A, Sobol S, McCarthy G et al — Amiodarone neuropathy. *Neurology (Cleveland)*, 33: 643, 1983.
20. Costa-Jussà FR, Jacobs JM — The pathology of amiodarone toxicity. I. Experimental studies with reference to changes in other tissues. *Brain*, 108: 735, 1985.