

PNEUMONITE POR AMIODARONA

MARIO TERRA F^o, FRANCISCO S. VARGAS, ALBERTO CUKIER, LISETE RIBEIRO TEIXEIRA, REGINA M. CARVALHO PINTO, FULVIO PILEGGI

Foram estudados quinze portadores de pneumopatia por amiodarona com idades entre 52 e 79 (média 64,0) anos, sendo onze homens e quatro mulheres. Em 66%, dos pacientes a dose diária de amiodarona foi 200 mg. O tempo decorrido entre o início da droga e o aparecimento da pneumonite foi de 2 a 84 (média = 23,3) meses. Extra-sístoles ventriculares e taquicardia paroxística supraventricular foram as indicações para o uso da droga. As principais queixas foram dispnéia progressiva e tosse. Emagrecimento foi observado em cinco, febre em seis e dor de características pleurais em dois pacientes. Ao exame físico do tórax houve predomínio de estertores sub-crepitantes difusos. Na radiografia de tórax observou-se infiltrado intersticial bilateral em todos, com derrame pleu-

ral em dois, e a cintilografia com citrato de gálio 67, realizada em nove pacientes evidenciou hipercaptação difusa. A função pulmonar mostrou insuficiência respiratória ventilatória restritiva, com hipoxemia. Dez pacientes foram submetidos a biopsia pulmonar, um a lavado bronco-alveolar, e outro a toracocentese. Nos três restantes, o diagnóstico se baseou em critérios clínicos e radiológicos. O material foi examinado à microscopia óptica e eletrônica. A partir da suspeita de toxicidade pulmonar, a droga foi suspensa em todos, introduziu-se corticoterapia em 13. Cinco (33,3%) pacientes faleceram, oito curaram-se e dois permaneceram sem sequelas.

Arq. Bras. Cardiol. 53/4: 201-205—Outubro 1989

A amiodarona é um derivado benzofurânico, classificada como droga catiônica anfifílica por apresentar em sua estrutura molecular constituinte polar e não polar¹.

A droga pode desencadear diversos efeitos colaterais: alterações hepáticas, desde elevação de enzimas até fibrose²; depressão miocárdica, bradiarritmias sintomáticas e indução de arritmias³ hipertireoidismo ou hipotireoidismo⁴; fotossensibilização, descoloração da pele⁵; fraqueza muscular proximal, neuropatia periférica e sintomas extra-piramidais⁶; micro-dépósitos na córnea⁷; poliartropatia⁸ e depressão da medula óssea⁹.

Em 1980 Rotmensch e col¹⁰ foram os primeiros a referir a toxicidade pulmonar por *amiodarona*; no Brasil várias observações foram publicadas^{11,14}. O diagnóstico desta entidade clínica é importante, pois existem relatos de pacientes que faleceram por insuficiência respiratória¹⁴, e outros que desenvolveram síndrome de angústia respiratória do adulto com alta mortalidade, após realização de estudo angiográfico e cirurgia cardíaca¹⁵.

O objetivo deste trabalho é descrever nossa experiência adquirida no estudo de 15 casos de pneumonite por amiodarona.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

No período de 1985 a 1988, foram estudados 15 pacientes com idades entre 52 e 70 (média de 64,07 e desvio padrão de 8,28) anos, sendo 11 (73,3%) homens. Quatro eram não fumantes, e os demais ex-fumantes (abstenção por mais de 5 anos). A amiodarona foi utilizada pelos pacientes por um período que variou de 2 a 84 (média de 23,31 e desvio padrão de 22,78) meses, e a dose diária, utilizada pela maioria (66%), foi de 200 mg, sendo que os restantes tomavam doses superiores (tab. I).

Extra-sístoles ventriculares frequentes e episódios recorrentes de taquicardia paroxística supraventricular foram as indicações mais comuns para o uso da droga.

TABELA I - Características individuais.

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Dose amiodarona (mg/dia)	Tempo de Uso (meses)
1	M	66	200	60
2	M	63	400	14
		200	5	
3	M	64	200	13
4	F	64	200	84
5	F	75	400	24
6	M	67	200	8
7	M	58	400	15
8	M	52	400	12
9	M	58	200	48
10	M	62	200	7
11	F	59	200	15
12	M	58	200	12
13	F	79	200	13
14	M	80	200	2
15	M	56	200	12
			600	6

Todos foram submetidos a exame clínico e colheita de sangue arterial para determinação de valores gasimétricos. Em 14 pacientes realizou-se espirometria, colheita de sangue para hemograma e de escarro para pesquisa de bacilos álcool ácido resistentes, fungos e células neoplásicas. Em 11 pesquisou-se a presença de células LE e fator anti-núcleo. Nove pacientes foram submetidos a cintilografia pulmonar com citrato de gálio-67 e à determinação dos valores de transaminase glutâmico-pirúvica e glutâmico-oxalacética, assim como avaliaram-se a velocidade de eritrosedimentação e as mucoproteínas. A amiodarona e seu metabólito N-desetil amiodarona, T3 e T4 foram dosados em seis pacientes.

O diagnóstico de pneumonite por amiodarona foi feito com base no quadro clínico e no quadro laboratorial. Procurou-se excluir a existência de doenças pulmonares infecciosas, imunológicas, por hipersensibilidade, neoplásicas e por insuficiência cardíaca. Todos os pacientes tomavam amiodarona, e nenhum fazia uso de outras drogas que pudessem induzir pneumonite. Para o diagnóstico, em 10 pacientes, foram utilizadas a microscopia óptica e eletrônica. A via de obtenção do fragmento de pulmão, foi em sete deles a transbrônquica e em outros três a toracotomia. Toracocentese foi realizada em um e lavado bronco-alveolar em outro.

RESULTADOS

Todos os pacientes queixaram-se de dispnéia progressiva, acompanhada de tosse seca ou produtiva. Emagrecimento foi observado em cinco, febre em seis e dor com características pleurais em dois pacientes. O tempo de aparecimento destes sintomas em relação à primeira consulta variou de 3 a 120 dias (tab. II).

Ao exame físico, nenhum doente apresentava sinais clínicos de insuficiência cardíaca. A ausculta pulmonar revelou presença de estertores subcrepitantes

difusos com predomínio nas bases; em um paciente a ausculta foi normal.

A pesquisa de alterações imunológicas foi negativa nos pacientes em que foi realizada (tab. III). Em um paciente (nº 13), a pesquisa de fator anti-núcleo foi positiva. À análise de escarro não evidenciou bacilos álcool-ácido resistentes, fungos ou células neoplásicas.

TABELA II - Principais Sintomas e Sinais.

Pac	Início Sintomas (dias)	Dispnéia e tosse	Febre	Dor Pleural	Emagrecimento (kg)
1	120	Sim			
2	45	Sim			10
3	30	Sim	Sim		3
4	30	Sim			
5	15	Sim			
6	15	Sim	Sim	Sim	4
7	15	Sim			
8	30	Sim	Sim	Sim	6
9	90	Sim			
10	20	Sim	Sim		4
11	30	Sim			
12	20	Sim			
13	40	Sim	Sim		
14	10	Sim	Sim		
15	3	Sim			

TABELA III - Resultados de exames laboratoriais.

Pac	Hemo-grama	TGO	TGP	FAN	LE	Cintilo-grafia	Espirometria (IR VR)	Hipo-xemia
1	N			—	—	NR	II	+
2	N	N	N	—	—	+	III	+
3	N			NR	NR	+	III	+
4	Leuc	NR	NR	—	—	NR	I	+
5	N	N	N	—	—	NR	I	+
6	N	N	N	—	—	+	I	+
7	N	N	N	NR	NR	+	I	+
8	Leuc			—	—	+	II	+
9	N	N	N	—	—	+	II	+
10	NR	NR	NR	—	—	+	I	+
11	N	NR	NR	NR	NR	+	II	+
12	N	NR	NR	—	—	+	I	+
13	Leuc	NR	NR	+	—	NR	I	+
14	N	NR	NR	NR	NR	NR	NR	+
15	Leuc			—	—	NR	I	+

N = Normal; Leuc = leucocitose; TGO = transaminase glutâmico oxalacética; TGP = transaminase glutâmico pirúvica; ¹ elevada; NR = não realizado; FAN = fator anti-núcleo; LE = pesquisa de células L.E.; IRVR = insuficiência respiratória ventilatória restritiva.

A amiodarona e seu metabólito N-desetil amiodarona encontravam-se em níveis considerados terapêuticos.

Leucocitose foi encontrada em quatro doentes, sendo que no paciente no 15 atingiu a 17.400 leucócitos/mm³, sem desvio significativo ou eosinofilia. As enzimas hepáticas estavam discretamente alteradas em quatro pacientes (tab. III). Provável toxicidade tireoidiana se observou em dois doentes, com diminuição de T4 em um, e aumento em outro. Dos nove em que se avaliaram as mucoproteínas e a velocidade de eritrosedimentação, em sete observaram-se níveis aumentados.

As provas de função pulmonar revelaram, em todos os casos em que foi realizada, insuficiência respiratória do tipo restritiva com hipoxemia, tendo a pressão parcial de oxigênio em sangue arterial respirando ar ambiente variado entre 30 e 74 mmHg.

A cintilografia pulmonar com citrato de gálio 67 mostrou hipercaptação bilateral em todos. As radiografias de tórax revelaram presença de infiltrado intersticial bilateral de grau variável, por vezes com enchimento alveolar. Derrame pleural foi observado em dois pacientes. Em nenhum caso foi constatada ade nomegalia.

O estudo anátomo patológico demonstrou alterações sugestivas de pneumonite por amiodarona em oito pacientes, em dois o diagnóstico foi por exclusão. Nestes, a biopsia foi realizada por sua transbrônquica, com retirada de fragmentos não representativos. Microscopia eletrônica do lavado bronco-alveolar e do líquido pleural mostraram alterações sugestivas da ação da droga (inclusões lamelares).

A partir da suspeita de toxicidade pulmonar, a droga foi suspensa em todos, introduziu se corticoterapia em 13. Nos pacientes de nº 4 e 5 (tab. I a III), a suspensão da amiodarona, como forma isolada de tratamento, produziu boa evolução clínica e radiológica em 60 dias. Cinco pacientes faleceram e, os oito restantes, evoluíram para cura, com seqüelas em dois.

COMENTÁRIOS

No Brasil inexistente estudo da real incidência da pneumonite por amiodarona. A mortalidade oscila entre 1 e 33%¹⁶. Dos nossos pacientes, cinco morreram (33%), sendo um por insuficiência respiratória associada a hemorragia digestiva provavelmente induzida por estresse e por ação do corticoesteróide. Dos quatro que faleceram por insuficiência respiratória isolada, dois apresentaram reativação da pneumonite com a diminuição da dose de corticoesteróide, e faleceram com importante fibrose pulmonar.

A etiopatogenia não está totalmente esclarecida, são propostos mecanismos diretos (indução de fosfolipidose) e indiretos (imunológicos)¹⁷⁻¹⁹.

Drogas anfílicas como anorexígenos, neurolépticos, anti-depressivos, anti-histamínicos, inibidores de síntese de colesterol e a própria amiodarona têm características estruturais comuns em suas moléculas que propiciam o acúmulo de fosfolípidos em células ou 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 possibilidade de degradação celular, ocasionando acúmulo de fosfolípidos; 3) a amiodarona pode alterar a atividade de enzimas do sistema de síntese de fosfolípidos aumentando sua produção por reflexo da ação da droga, ou por reação tóxica com dano tissular.

Akoun e col¹⁹ descreveram evidências de mecanismo de hipersensibilidade na gênese da toxicidade pulmonar pela análise de células de lavado bronco alveolar. Foi observado o aumento de linfócitos, assim como a inversão da relação de linfócitos T auxiliares e T supressores. Suares e col¹⁸ relatam um caso de imunopatia por amiodarona e hipertireoidismo secundário à droga, com deposição de complemento (C3) nos septos alveolares pulmonares, sugerindo reação do tipo antígeno-anticorpo na etiologia da doença.

Talvez existam outros fatores que predisponham ao aparecimento da disfunção pulmonar, como virose concomitante, fatores metabólicos ou genéticos, interação com outras drogas ou ainda doença pulmonar pré-existente¹⁴.

Estudos prévios sugerem que a toxicidade seja tempo e dose-dependente, ocorrendo em pacientes que se utilizam de doses de manutenção superiores a 400 mg/dia^{14,17}. Entretanto, dez de nossos pacientes foram mantidos com 200mg diários e apresentaram disfunção pulmonar.

A relação entre doença e tempo de uso de amiodarona é incerta. Nossos pacientes apresentaram a doença em tempo que variou de 50 dias a 84 meses. O quadro clínico predominante foi de doença subaguda, com dispnéia progressiva, tosse e febrícula (em apenas um doente 38,5°C). Evidências de doença aguda foram observadas em dois doentes (em um, dispnéia rapidamente progressiva e febre, em outro calafrios). Nenhum apresentava sinais de insuficiência cardíaca, neuropatia ou disfunção tireoidiana. Ressaltamos que no caso no 15 (tab. I), as provas de coagulação permaneceram alteradas 20 dias após suspensão da amiodarona e do warfarin (prescrito por fenômeno embólico no membro inferior esquerdo), caracterizando interação amiodarona-warfarin.

O padrão radiológico mais comum, na toxicidade pulmonar pela amiodarona, é de processo intersticial bilateral. Alterações focais e derrame pleural são raros¹⁴. Em nossa casuística predominaram os processos intersticiais difusos, em dois havia derrame pleural, sendo um submetido a toracocentese obtendo-se transudato amarelo citrino.

A função pulmonar se caracteriza por hipoxemia alterações restritivas com redução da capacidade pulmonar total e distúrbios difusionais¹⁷. Provas funcionais seriadas parecem não ter valor na profilaxia da doença²⁰. Distúrbios restritivos de vários graus foram observados nos pacientes submetidos aos testes funcionais, estando a hipoxemia presente em todos (tab. III).

A cintilografia pulmonar com citrato de gálio 67 parece ser um indicador sensível da atividade de processos intersticiais pulmonares. Este método auxilia ainda no diagnóstico diferencial com insuficiência cardíaca congestiva que é comum nestes pacientes¹⁶. Realizamos este exame em nove, observou-se hipercaptação em todos.

Até o momento, o exame anátomo-patológico de fragmento de pulmão é o elemento mais importante

para o diagnóstico definitivo. No estudo microscópico encontra-se espessamento de septos inter-alveolares por edema, infiltrado mononuclear e fibrose, presença de macrófagos espumosos e pneumáticos do tipo II. O exame ultra estrutural mostra inclusões lamelares dentro dos lisossomos de macrófagos, pneumócitos tipo II e células intersticiais, representando acúmulo de gorduras decorrentes de alterações do metabolismo lipídico¹⁷.

Dez pacientes foram submetidos à biopsia; encontraram-se inclusões nos sete nos quais a microscopia eletrônica foi realizada. Em um que apresentava derrame pleural, e não foi submetido à biopsia, evidenciaram-se no líquido pleural células que apresentavam corpos lamelares. Fibrose intersticial e áreas com espessamento septal foram observadas em três pacientes, cujos fragmentos foram analisados apenas com microscopia óptica, sendo o diagnóstico de pneumonite por amiodarona estabelecido pelo quadro clínico e por exclusão de outras doenças.

Wan Lin e col²⁰ em 1986 estudando o lavado bronco-alveolar de oito pacientes com pneumonite por amiodarona e de cinco que faziam uso da droga, sem sinais de doença, mostraram proporções similares entre linfócitos e neutrófilos nos dois grupos, não havendo diferença significativa no número médio de corpos de inclusão por macrófago.

Lavado bronco alveolar foi realizado em um paciente de nossa casuística, sendo o líquido submetido a estudo ultra-estrutural, encontrando-se inclusões lamelares nos macrófagos alveolares. Não foi realizada a contagem diferencial de células. Finalmente, o encontro de macrófagos espumosos ou corpos de inclusão (microscopia eletrônica) não define o diagnóstico, apenas evidencia o efeito da droga.

Novos métodos são propostos para o diagnóstico desta disfunção pulmonar, entre eles o "clearance" do dietilenotriamino-pentacetato (DTPA) marcado com tecnécio-99m, com o qual foram obtidos resultados promissores²¹.

O papel dos corticoesteróides na terapêutica da pneumopatia por amiodarona é incerto, em alguns pacientes contribui para acelerar a melhora, no entanto, em outros, esta característica se observa apenas com a suspensão da droga. alguns autores²² sugerem que doses reduzidas poderiam ser usadas profilaticamente. No entanto, Dake e Golden²³ relatam um caso de doença em pacientes em uso crônico de corticoterapia. Dos nossos 15 casos, em 13 introduzimos prednisona 1 mg/kg/dia ou equivalente de dexametasona ou hidrocortisona. Em dois, optamos pela suspensão do anti-arrítmico como forma de tratamento isolada. As indicações para corticoterapia foram deterioração do estado geral, sintomas (dor torácica, febre), ou pressão parcial de oxigênio no sangue arterial inferior a 50 mmHg. Esta medicação foi retirada gradualmente, em prazo que variou de 2 a 8 meses. Cinco doentes faleceram, dois apresentaram seqüelas pulmonares e oito boa evolução clínica e radiológica.

Dos 15 pacientes que utilizavam a amiodarona, e que suspenderam a droga, o distúrbio cardíaco exigiu a substituição por outor anti-arrítmico em apenas 3 casos. Como este fármaco pode apresentar efeitos colaterais importantes exige-se muito cuidado no seu manuseio.

Concluimos que a amiodarona deve ser prescrita com rigor e cautela e sugerimos que pacientes em uso deste medicamento sejam reavaliados, com atenção para sinais e sintomas pulmonares.

SUMMARY

Fifteen patients, eleven males and four females, with amiodarone induced pulmonary disease were studied. Their ages ranged between 52 and 79 (mean = 64.0) years. 66% of the patients were taking a daily dose of 200 mg of amiodarone. The time elapsed between the initial dose and the diagnosis of the pneumonitis varied from 2 to 84 (mean = 23,3) months. Premature ventricular beats and recurrent episodes of paroxysmic supra ventricular tachycardia were the most common indications for the use of the drug. the most frequent clinical complaints were progressive dyspnea and cough. Weight loss was observed in five patients, fever in six and chest pain in two. The most habitual thoracic physical sign was diffuse crepitation. Chest roentgenograms disclosed bilateral interstitial infiltrates in all patients, associated to pleural effusions in two. An increased diffuse uptake of 67 gallium citrate was observed in the nine patients to whom it was done. Lung function tests showed a pattern of restrictive ventilatory respiratory insufficiency and hypoxemia. Lung tissue specimens were obtained in ten patients, bronchoalveolar lavage in one and pleural fluid in one. the material was examined by light and electrom microscopy. Amiodarone was discontinued in all patients and corticosteroids were introduced in thirteen. Five patients (33,3%) died, eight improved and two remained with radiographic scars.

REFERÊNCIAS

1. Martin II WJ, Rosenow III EC - Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (part. II). *Chest*, 93: 1242, 1988.
2. Poucell S, Ireton J, Mayoral PV et al - Amiodarone - associated phospholipidosis and fibrosis of the liver. *Gastroenterology*, 86: 926, 1986.
3. Sclorovsky S, Lewin RF, Kracoff O - Amiodarone - induced polymorphous ventricular tachycardia. *Am Heart J*, 105: 6, 1983.
4. Pritchard DA, Singh BN, Hurley PJ - Effects of amiodarone on thyroid function in patients with ischaemic heart disease. *BR Heart J*, 37: 856, 1975.
5. McKenna WJ, Rowland E, Kaikler DM - Amiodarone - the experience of the past decade. *Br Med J*, 287: 1654, 1983.
6. Manolis As, Tordjaman T, Mack KD et al - Atypical pulmonary and neurologic complications of amiodarone in the same patient. *Arch Inter Med*, 147: 1805, 1987.
7. Verin P, Genche P, Barchewitz G et al - Theraurisnose cornéenne par amiodarone: donnés recentes. *Arch Ophtalmol*, 31: 581, 1978.
8. Russel DC, Paton L, Douglas AC - Amiodarone associated alveolitis and polyathropathy. *Br Heart J*, 50: 491, 1983.

9. Wright AJ, Brackenridge RG—Pulmonary infiltration and bone marrow depression complicating treatment with amiodarone. *Br Med J*. 284: 1303,1982.
10. Rotmensch HH, Liron M, Tupilski M—Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy. *Am Heart J*, 100: 412, 1980.
11. Dantas JC, Pinheiro Neto J, Sampaio WP—Pneumonia intersticial associada ao uso de amiodarona. Relato de caso. *Arq Bras Cardiol*, 40: 406, 1983.
12. Moura A, Choma L, Bendlach LI—Amiodarona e infiltrado pulmonar alvéolo-intersticial difuso. Relato de caso. *Arq Bras Cardiol*, 42: 213,1984.
13. Lunardi W, Lopes EA, Kehde E et al—Pneumonite e fibrose pulmonar por amiodarona. Relato de dois casos com microscopia óptica e eletrônica. *Arq Bras Cardiol*, 46: 415,1986.
14. Rakita L, Sobol SM, Mostow N et al—Amiodarone pulmonary toxicity. *Am Heart J*. 106: 906,1983.
15. Nalos PC, Kaas RM, Gong ES et al—Life threatening post operative pulmonary complications in patients with previous amiodarone pulmonary toxicity undergoing cardiothoracic operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 93: 904, 1987.
16. Martin II, WJ, Osborn NJ, Douglas WW—Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (part I). *Chest*, 93: 1067, 1988.
17. Marchlinski FE, Gansler TS, Wasman HL et al—Amiodarone pulmonary toxicity. *Ann Intern Med*. 97: 839,1982.
18. Suarez LD, Poderoso JJ, Elsner B et al—Subacute pneumopathy during amiodarone therapy. *Chest*, 83: 566,1983.
19. Akoun GM, Rahman SG, Milleron BJ et al—Amiodarone induced hypersensitivity pneumonitis. *Chest*, 85: 133, 1984.
20. Wan Lin FL, Coen RD, Dowmar E et al—Amiodarone pulmonary toxicity: functional and ultrastructural evaluation. *Thorax*, 41: 100, 1986.
21. Terra Filho M, Meneguetti JC, Cukier A et al—Estudo com radioaerosol de DTPA-Tecnécio 99m em pacientes portadores de pneumopatia por amiodarona. Resultados preliminares. *Rev Hosp Clin Fac Med S. Paulo*, 42: 78, 1987.
22. Saher C, Hamer A, Peter T et al—Low dose steroid therapy for prophylaxis of amiodarone induced pulmonary infiltrates *N Eng J Med*. 308: 779, 1983.
23. Dake MD, Golden JA—Amiodarone and pulmonary effects. *Ann Inter Med Intern Med*. 98: 1028, 1983.