

A importância do reconhecimento precoce da toxicidade pulmonar por amiodarona: a propósito de cinco casos

The importance of early recognizing of pulmonary toxicity by amiodarone: a report of five cases

SINOPSE

Amiodarona é um agente antiarrítmico, com reconhecida toxicidade para os pulmões. Tal efeito adverso é geralmente relacionado à dose utilizada e duração da terapia, embora existam relatos de que esses não são os únicos preditores da toxicidade. A partir do atendimento, em um curto intervalo de tempo, de cinco pacientes com toxicidade pulmonar por amiodarona no Serviço de Pneumologia do Hospital São Lucas da PUCRS são revisados os critérios clínicos e diagnósticos de tal situação. Conclui-se pela conveniência de alto índice de suspeição clínica de avaliação, em todos os pacientes em uso da droga, da função pulmonar completa, inclusive com difusão pelo monóxido de carbono. A realização de espirometria convencional e gasometria arterial são úteis somente em casos avançados.

UNITERMOS: Amiodarona; Antiarrítmicos; Toxicidade Pulmonar

ABSTRACT

Amiodarone is a commonly used anti-arrhythmic agent, with well-recognized lung toxicity. Such adverse effect is usually related to the dose and duration of the treatment, although there are reports showing that these are not the only predictors of toxicity. Following the occurrence of five cases diagnosed in a short period of time at the Serviço de Pneumologia do Hospital São Lucas da PUCRS, we reviewed clinical criteria and diagnostic procedures to assess such clinical situation. We conclude that is necessary a high clinical suspicion rate and for the need of pulmonary function evaluation, including carbon monoxide diffusion capacity, in all patients using the drug. Spirometry and arterial blood gases are useful only in severe cases.

KEY WORDS: Amiodarone; Anti-arrhythmic Agent; Pulmonary Toxicity.

JOSÉ MIGUEL CHATKIN – Professor Titular de Pneumologia da Faculdade de Medicina da PUCRS; Doutor em Pneumologia/Medicina Interna.

CLÁUDIA RECK – Residente de Pneumologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

CARLOS CEZAR FRITSCHER – Professor Titular de Pneumologia Faculdade de Medicina da PUCRS; Doutor em Pneumologia/Medicina Interna.

JUSSARA FITERMAN – Professora Adjunta de Pneumologia da Faculdade de Medicina da PUCRS; Doutora em Pneumologia/Medicina Interna.

✉ Endereço para correspondência:

José Miguel Chatkin

Hospital São Lucas da PUCRS

Av. Ipiranga 6690, 3º andar

CEP 90610-000 – Porto Alegre, RS – Brasil

☎ (51) 3320-3318

✉ jmchatkin@puccrs.br

ríodos prolongados (9;14;15). Há, entretanto, inúmeros relatos de toxicidade precoce, com doses cumulativas baixas, de 2 a 3 g, o que significa uso durante poucas semanas (10). Estudos de meta-análise mostraram que a frequência da toxicidade pulmonar parece ser semelhante com o uso de doses altas ou baixas (13;16).

O longo período de meia-vida de mais de 30 dias faz com que a droga e seus metabólitos acumulem-se em tecidos periféricos que servirão de reservatório contribuindo para a manutenção de níveis séricos terapêuticos. Essa propriedade faz com que seus derivados não fracionados se concentrem especialmente nos pulmões, particularmente nos pneumócitos tipo II, podendo ser uma das explicações para a toxicidade para o aparelho respiratório (17).

As hipóteses mais aceitas pelo qual este acúmulo excessivo do medicamento ocasiona dano pulmonar é por efeito tóxico direto da droga no parênquima, levando a injúria e reparação com fibrose, por reações imunológicas, ou então por mecanismos oxidantes. Ainda está por ser estabelecido se esses diferentes mecanismos podem ser concomitantes e quais os possíveis subgrupos a serem considerados (5;14;18).

INTRODUÇÃO

A amiodarona, um dos antiarrítmicos mais prescritos em todo o mundo, foi inicialmente utilizado como vasodilatador (1). Atualmente, seu uso principal está na profilaxia e tratamento de arritmias cardíacas, pois é eficaz no tratamento de cardiomiopatias severas ou de doença coronariana complicadas por arritmias ventriculares e mesmo supraventriculares. Está também sendo preconizado na profilaxia de taquiarritmias atriais em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, inclusive em doses altas (2;3).

Seu papel terapêutico é indiscutível, mas pode provocar efeitos adversos em 60 a 93% dos indivíduos que fazem uso da droga, tais como depósitos corneanos, alterações hepáticas e tireoidianas, neurotoxicidade (1;4-6) e severas complicações pulmonares (7-12).

A toxicidade pulmonar da amiodarona, descrita primeiramente por Rotmensch em 1980, tem sido relatada entre 10 e 20% dos pacientes em uso da droga, dos quais cerca de 5% podem morrer (6;12;13).

O mecanismo de toxicidade não é bem conhecido, mas há indicações que seja dose-dependente e, por ser cumulativo, tenha relação com uso por pe-

O presente manuscrito visa à apresentação de alguns casos de toxicidade pulmonar por amiodarona encaminhados para esclarecimento no Serviço de Pneumologia do Hospital São Lucas da PUCRS, no ano de 2003 e, a partir de sua análise, à revisão de alguns aspectos diagnósticos e terapêuticos dessa situação na freqüente prática clínica diária, às vezes conduzida de modo incompleto. A importância do reconhecimento precoce da toxicidade pulmonar por amiodarona também é enfatizada.

CASUÍSTICA

Caso nº 1

LAP, 78 anos, feminina, branca. História de dispnéia progressiva há 5 meses, com tosse e abundante expectoração hialina, sem outros sintomas. Uso de amiodarona, 400 mg/dia, há quatro anos por arritmia. Ex-tabagista. Estertores crepitantes em velcro em ambos os pulmões, sem hipocratismo digital. Exames laboratoriais dentro dos limites da normalidade, à exceção de gasometria arterial com hipoxemia (PaO_2 67 mmHg). Radiograma de tórax revela espessamento intersticial bilateral e difuso. Tomografia computadorizada de tórax com infiltrado intersticial e opacidades em vidro despolido distribuídas de maneira aleatória por ambos os campos pulmonares, associadas com brônquios de paredes espessadas e bronquiectasias, notando-se nos cortes em expiração áreas focais de alçaponamento aéreo. Não conseguiu realizar o teste de função pulmonar por dispnéia. Suspensa droga, com melhora clínica importante.

Caso nº 2

SMR, 76 anos, masculino, branco. História de dispnéia progressiva há 4 meses, com tosse seca, sem outros sintomas. Uso de amiodarona 200 mg/dia há 15 anos por arritmia. Tabagista de 20 cigarros/dia por 50 anos. Estertores crepitantes em velcro em ambos os pulmões, sem hipocratismo digital. Exames la-



Figura 1A – Radiograma de tórax revela espessamento intersticial bilateral e difuso.

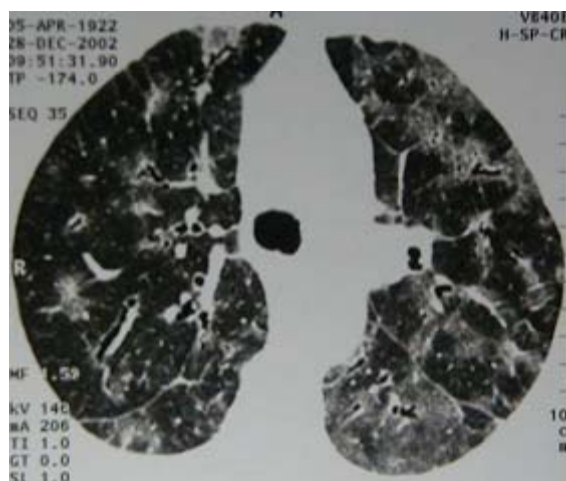


Figura 1B – Tomografia computadorizada de tórax com infiltrado intersticial e opacidades em vidro despolido distribuídas de maneira aleatória por ambos os campos pulmonares, associadas com brônquios de paredes espessadas e bronquiectasias, notando-se nos cortes em expiração áreas focais de alçaponamento aéreo.

boratoriais dentro dos limites da normalidade, inclusive gasometria arterial. Radiograma de tórax revela espessamento intersticial bilateral e difuso. Tomografia computadorizada de tórax com espessamento do interstício axial em lobos inferiores, bem como centro lobular e dos septos interlobulares, acompanhadas de opacidades *ground-glass* difusamente em ambos os pulmões. Espirometria apresentando distúrbio ventilatório obstrutivo leve com DLCO de 29%. Suspensa a droga e iniciado com prednisona 40 mg/dia.

Caso nº 3

CR, 83 anos, masculino, branco. História de dispnéia aos esforços e diagnóstico prévio de cardiopatia is-

quêmica com arritmia e insuficiência cardíaca. Uso de amiodarona 200 mg/dia há 6 anos. Tabagista de 20 cigarros/dia por 64 anos. Estertores crepitantes em ambas as bases pulmonares, sem hipocratismo digital. Exames laboratoriais dentro dos limites da normalidade. Gasometria com PaCO_2 : 40 mmHg e PaO_2 : 70 mmHg. Radiograma de tórax com aumento de área cardíaca e elevação de hemicúpulas diafragmáticas, sem alterações parenquimatosas pulmonares, inclusive à tomografia computadorizada de tórax. Espirometria com distúrbio ventilatório obstrutivo moderado e DLCO 62%. Suspensa a droga, com melhora clínica progressiva. Inalterado o tratamento com as demais drogas para insuficiência cardíaca.

Caso nº 4

DO, 76 anos, masculino, branco. História de dispnéia progressiva e tosse com abundante secreção hialina nos últimos dois meses. Uso de amiodarona há 5 anos, 400 mg/dia. Ex-tabagista. Exame físico normal, sem hipocratismo digital. Exames laboratoriais dentro dos limites da normalidade. Gasometria normal. Radiograma de tórax com extensas opacidades bilaterais difusas. Tomografia computadorizada de tórax revela importante espessamento do interstício axial, bem como centro lobular e dos septos interlobulares, acompanhadas de opacidades *ground-glass* difusamente em ambos os pulmões. Associam-se bronquiectasias de tração difusamente, com distribuição da arquitetura pulmonar habitual. Sem linfadenomegalias mediastinais. Suspensa a droga e iniciado corticoterapia, 40 mg/dia de prednisona. Assintomático após 6 meses de tratamento. Rx de tórax de controle mostra melhora importante das opacidades.



Figura 2A – Radiograma de tórax com extensas opacidades bilaterais difusas.



Figura 2B – Rx de tórax de controle mostra melhora importante das opacidades.

Caso nº 5

MNW, 56 anos, feminina, branca. História de dor torácica bilateral e dispnéia leve há 4 meses, com picos febris esporádicos de até 37°C, sem outros sintomas. Ex-tabagista. Uso de amiodarona há 2 anos, 300 mg/dia. Exame físico normal, sem hipocratismo digital. Radiograma de tórax com nódulo pulmonar no lobo inferior direito de aproximadamente 3 cm de diâmetro e consolidação em lobo superior direito. Tomografia computadorizada de tórax com lesão no lobo inferior direito e área de consolidação no lobo superior direito. Exames laboratoriais dentro dos limites da normalidade. Espirometria normal e DLCO de 57%. Realizada biópsia pulmonar, com diagnóstico de bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP). Suspensa a droga, com melhora clínica.

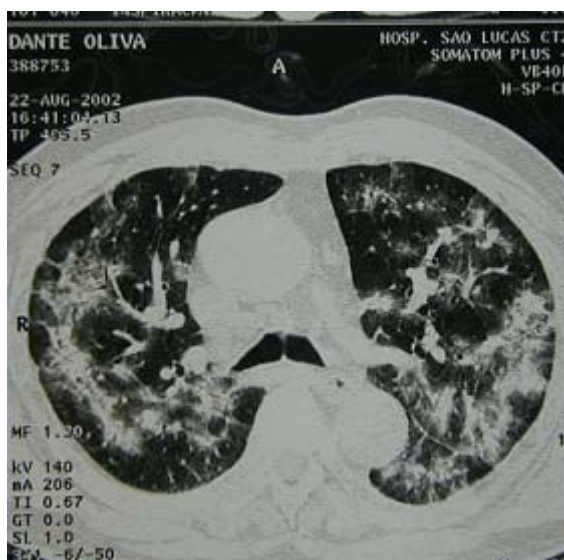


Figura 2C – Tomografia computadorizada de tórax revela importante espessamento do interstício axial, bem como centro lobular e dos septos interlobulares, acompanhadas de opacidades *ground-glass* difusamente em ambos os pulmões. Bronquiectasias de tração difusamente, com distribuição da arquitetura pulmonar habitual. Sem linfadenomegalias mediastinais.

DISSCUSSÃO

O diagnóstico de toxicidade pulmonar por amiodarona pode não ser tão

simples (19). Usualmente é feito através da história de uso da droga e por dois ou mais dos seguintes critérios: 1) surgimento ou piora de sintomatologia

clássica (início insidioso de dispnéia, tosse seca, febrícula e dor torácica); 2) alterações radiológicas (opacificações alveolares bilaterais assimétricas, nó-



Figura 3A – Radiograma de tórax com nódulo pulmonar no lobo inferior direito de aproximadamente 3 cm de diâmetro e consolidação em lobo superior direito.

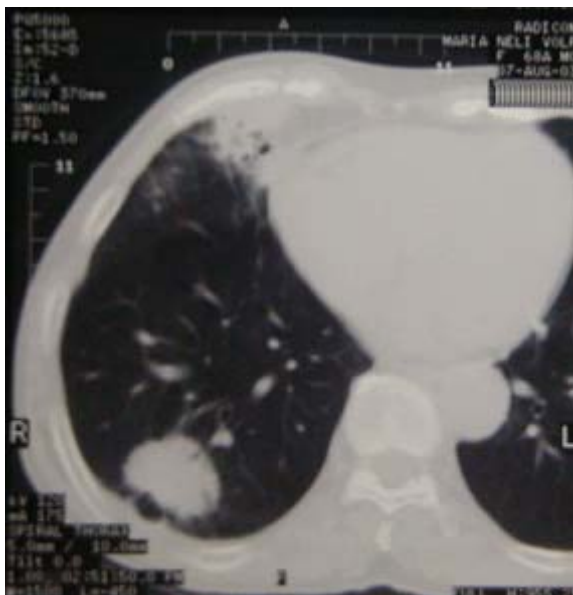


Figura 3B – Tomografia computadorizada de tórax com lesão no lobo inferior direito e área de consolidação no lobo superior direito.

dulos solitários ou massas múltiplas e sinais de consolidação); 3) queda na difusão de CO ou diminuição da capacidade pulmonar total em mais de 15% (20). Quatro dos casos aqui relatados apresentaram a sintomatologia clássica de tosse, com pouca expectoração e dispnéia progressiva e foram os motivos do encaminhamento ao pneumologista. Entretanto, à semelhança também de um dos casos descritos, os sintomas podem ser mínimos ou mesmo inicialmente imperceptíveis pelo paciente.

A suspeita de toxicidade pulmonar por amiodarona deve acontecer em

pacientes em uso de 400 mg da droga por mais de dois meses ou doses menores por mais de 2 anos. O risco aumenta em pacientes acima de 70 anos de idade, que tenham alguma forma de pneumopatia prévia ou algum tipo de redução prévia funcional pulmonar (9). Outro fator de risco é o uso concomitante de altas concentrações de oxigênio ($F_iO_2 > 50\%$), como em situações de pós-operatórios. Entretanto, há inúmeros casos descritos com doses baixas e com pouco tempo de uso, abrindo bastante o leque dos possíveis fatores de risco (9;10).

Cerca de 1/3 dos pacientes recebendo amiodarona apresentam queda substancial da capacidade de difusão do CO, mesmo na ausência de sintomas e de manifestações radiológicas, revelando o alto potencial tóxico da droga, mesmo subclínico (7), à semelhança do caso nº 3 aqui relatado.

Embora estudos prospectivos (7;21) tenham sugerido que exames iniciais e seriados, incluindo provas de função pulmonar completa com medida da capacidade de difusão do CO, possam mostrar precocemente pacientes em possível risco de desenvolver toxicidade pulmonar, ainda não há unanimidade quanto à utilidade dessa posição (20). A espirometria convencional ajuda a detectar as alterações restritivas em fases avançadas. O mesmo se pode dizer da gasometria, que ainda tem o inconveniente de ser um exame invasivo.

O estudo da difusão por CO em pacientes em uso de amiodarona, apesar de não estar disponível em todos os centros, é um exame não invasivo que pode ajudar a identificar precocemente o surgimento de toxicidade pulmonar. A difusão esteve reduzida em quatro dos cinco casos aqui descritos, sendo que um não teve condições clínicas de realizar o exame.

O teste da caminhada tem sido amplamente aceito para avaliar a capacidade de exercício e tem boa correlação com sintomas e qualidade de vida quando comparado aos parâmetros espirométricos comuns. Entretanto, sua utilização em pacientes com alterações intersticiais especialmente induzidas por drogas é muito restrito e ainda carece de maiores estudos.

O padrão radiológico mais comum é de opacificações alveolares assimétricas bilaterais, espessamento do interstício axial e edema pulmonar. Outros padrões incluem massas múltiplas ou únicas e consolidações lobares. Derrame pleural é raro. O diagnóstico diferencial com pneumonia e insuficiência cardíaca congestiva através de achados radiológicos pode ser muito difícil (22). Há relatos na literatura de alterações radiológicas de tórax inadequadamente relaciona-

das ao uso de amiodarona, revelando a baixa especificidade desse exame. O diagnóstico diferencial mais freqüente é de avaliar causas cardiogênicas e não cardiogênicas para os infiltrados intersticiais detectados ao RX e confirmados por tomografia computadorizada (23).

Cintilografia com gálio costuma ser positiva, mas de difícil diferenciação de outras formas de inflamação pulmonar. Níveis séricos de proteína C, de LDH e gasometria arterial têm sido utilizados, mas são indicadores com sensibilidade e especificidade pouco discriminativas (19).

Uma glicoproteína, denominada KL-6, secretada pelos pneumócitos tipo II, tem sido apontada mais recentemente como um possível marcador sérico útil para a detecção de pneumonite intersticial por artrite reumatóide, pneumonite actínica e por sarcoidose. Possivelmente também será útil para a provocada por amiodarona (19), mas ainda faltam estudos com maior número de casos para a inclusão na prática clínica.

Não existem estudos de grandes séries de casos focando especificamente o tratamento da toxicidade pulmonar por amiodarona, mas há consenso de que deva haver a suspensão do fármaco; a maioria dos autores preconiza a introdução de altas doses de corticóide, em geral prednisona 1 mg/kg/dia, por período mínimo de 4 a 6 meses para diminuir a possibilidade de recaída (9).

Em conclusão, todos os clínicos devem estar conscientes do risco potencial do uso da amiodarona, mesmo em doses baixas e por tempo curto. A investigação deve incluir sempre que disponível de estudos de função pulmonar completa com difusão do CO. Os demais métodos para diagnóstico precoce ainda precisam de confirmação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CONNOLLY SJ. Evidence based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999; 100:2025-2034.
2. GIRI S, WHITE CM, DUNN AB, FELTON K, FREEMAN-BOSCO L, REDDY P et al. Oral amiodarone for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery. The atrial fibrillation suppression trial (AFIST): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357:830-836.
3. GUARAGNA JCVC, MARTISN V, BRUNINI TMC, LINHATTI JL, BRAUNER FBA, PIRES RC et al. Emprego de altas doses de amiodarona via oral na reversão de fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69(6):401-405.
4. DONALDSON L, GRANT IS, NAYSMITH MR, THOMAS JSJ. Amiodarone should be used with caution in patients in intensive care. *BMJ* 1997; 314:1831.
5. QUELUZ TT, SILCA MHC, ZANATTI SG, OLIVEIRA FS, BAZAN R, DEFAVERI J. Estudo do efeito da amiodarona sobre o peso corpóreo e sobre determinantes morfológicos e citopatológicos do pulmão em ratos machos e fêmeas das linhagens Wistar, Wistar-Kyotoe SHR. *J Pneumol* 2002; 28(6):309-316.
6. WILSON JS, PODRID PJ. Side effects from amiodarone. *Am Heart J* 1991; 121:158-171.
7. ADAMS PC, GIBSON GJ, MORLEY AR, WRIGHT AJ, CORRIS PA, REID DS et al. Amiodarone pulmonary toxicity: clinical and sub clinical features. *Q J Med* 1986; 59(229):449-471.
8. GULMINI LAS, PEREIRA CAC, COLLETTA ENAM. Pneumonia em organização secundária ao uso de amiodarona. *J Pneumol* 2001; 27(3):167-170.
9. JESSURUN GA, CRIJNS HJGM. Amiodarone pulmonary toxicity: dose and duration of treatment are not the only determinants of toxicity. *BMJ* 1997; 314:619-620.
10. KHARABSHEH S, ABENDROTH CS, KOZAK M. Fatal pulmonary toxicity occurring within two weeks of initiation of amiodarone. *Am J Cardiol* 2002; 89(7): 896-898.
11. LEONARDA, CORRIS P, PARUMS D. Amiodarone pulmonary toxicity. *BMJ* 1997; 314:1831-1832.
12. SINGH SN, FISHER SG, DEEDWANIA PC, ROHATGI P, SINGH BN, FLETCHER RD et al. Pulmonary effect of amiodarone in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:514-517.
13. ANONYMOUS. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. *Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Lancet* 1997; 350:1417-1424.
14. MARTIN WJ. Mechanisms of amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 1990; 11(1):131-138.
15. OTT MC, KHOORA A, LEVENTHAL JP, PATERICK TE, BURGER CD. Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone. *CHEST* 2003; 123:646-651.
16. VORPERIAN VR, HAVIGHURST TC, MILLER S, JANUARY CT. Adverse effects of low dose of amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:791-798.
17. ASHRAFIAN H, DAVEY P. Is amiodarone an under recognized cause of acute respiratory failure in the ICU? *CHEST* 2001; 120:275-282.
18. CARVALHO CRR, KAIRALLA RA, CAPELOZZI VL, AMATO MPB, SALDIVA PHN. Chronic amiodarone ingestion induces pulmonary toxicity in rats. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29:779-791.
19. ENDOH Y, HANAIR, UTO K, UNO M, NAGASHIMA H, NARIMATSU A et al. KL-6 as a potential new marker of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Am J Cardiol* 2000; 86:229-231.
20. COX G, JOHNSON J, KINNEAR WJM, JOHNSTON IDA. Amiodarone and the lung: wide variations in clinical practice. *Resp Med* 2000; 94:1130-1131.
21. GLEADHILL IC, WISE RA, SCHONFIELD SA. Serial lung function testing in patients treated with amiodarone: a prospective study. *Am J Med* 1989; 86:4-10.
22. TERRA F^o M, MENEGHETTI JC, CUKIER A, TEIXEIRALR, SOARES J, CAMARGO EE et al. Gallium-67 lung imaging and pulmonary clearance of 99mTc-DTPA aerosol inpatients with amiodarone pneumonitis. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29:1467-1471.
23. MALHOTRAA, MUSE VV, MARK EJ. Case 12-2003: an 82-year-old man with dyspnea and pulmonary abnormalities. *N Engl J Med* 2003; 348:1574-1585.