

A TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ALTA RESOLUÇÃO NA AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE PULMONAR POR AMIODARONA*

Daniela Peixoto Consídera¹, Edson Marchiori², Arthur Soares Souza Jr.³, Gláucia Zanetti⁴, Dante L. Escuissato⁵, Emerson L. Gasparetto⁶, César de Araújo Neto⁷, Ronaldo de Souza Leão Lima⁸, Sérgio Salles Xavier⁸, Roberto Coury Pedrosa⁸

Resumo **OBJETIVO:** Avaliar as principais alterações identificadas na tomografia computadorizada de alta resolução do tórax em pacientes com toxicidade pulmonar pela amiodarona. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foram avaliadas dez tomografias computadorizadas de alta resolução de tórax de pacientes com pneumonite pela amiodarona, seis desses pacientes do sexo masculino e quatro do sexo feminino, com idade média de 73,5 anos. **RESULTADOS:** Os achados tomográficos mais relevantes foram opacidades lineares ou reticulares em seis casos (60%), pequenos nódulos com densidade elevada em seis casos (60%), consolidações densas em três casos (30%) e aumento da densidade do parênquima hepático em cinco de oito casos em que havia estudo tomográfico do abdome superior (62,5%). **CONCLUSÃO:** A tomografia computadorizada de alta resolução é um exame importante na avaliação de pacientes com toxicidade pulmonar pela amiodarona, devendo ser realizada sempre que houver suspeita deste diagnóstico. O achado de espessamento de septos interlobulares associado a lesões com aumento de densidade é altamente sugestivo deste diagnóstico. **Unitermos:** Tomografia computadorizada; Amiodarona; Toxicidade pulmonar.

Abstract *High-resolution computed tomography of amiodarone pulmonary toxicity.*

OBJECTIVE: To evaluate the main findings of chest high-resolution computed tomography in patients with amiodarone pulmonary toxicity. **MATERIALS AND METHODS:** Ten patients — six male and four female, average age of 73.5 years — with amiodarone-induced pneumonitis have undergone chest high-resolution computed tomography. **RESULTS:** The most relevant tomographic findings were linear or reticular opacities in six cases (60%), small high density nodules in six cases (60%), dense consolidations in three cases (30%) and increased density in the hepatic parenchyma in five of eight cases in which there was a superior abdomen CT scan (62.5%). **CONCLUSION:** The high-resolution computed tomography is a valuable non-invasive test for evaluating patients with amiodarone pulmonary toxicity and should always be performed when one suspects of the presence of this disease. The finding of interlobular septa thickening associated with increased density of lesions is highly suggestive of this diagnosis.

Keywords: Computed tomography; Amiodarone; Pulmonary toxicity.

INTRODUÇÃO

A amiodarona é um agente farmacológico que tem sido utilizado clinicamente desde o início da década de 60, na Europa. Inicialmente, foi usada devido às suas propriedades vasodilatadoras e antianginosas e, posteriormente, por suas ações antiarrítmicas.

Atualmente, a amiodarona é utilizada para controlar arritmias atriais e ventriculares, principalmente as de maior risco de vida^(1,2).

Praticamente, todos os pacientes em uso da droga por um longo período desenvolvem efeitos colaterais⁽³⁾. A amiodarona é conhecida por ter a capacidade de causar reações adversas em, virtualmente, qualquer sistema no organismo. Os mais frequentes são os cutâneos, oculares, cardíacos, gastrintestinais, tireoidianos, neurológicos, hepáticos e pulmonares. Na maioria dos pacientes, estes efeitos são bem tolerados e costumam ser atenuados por uma redução na dosagem da droga, de forma

que a descontinuação do uso da amiodarona raramente é necessária⁽⁴⁾.

De todos os efeitos adversos, a pneumonite é o mais sério e o que limita de forma mais importante o seu uso clínico^(1,2,5,6). Cerca de 5% a 15% dos pacientes tratados com a droga podem desenvolver sinais e sintomas consistentes com toxicidade pulmonar, e 10% a 25% destes pacientes podem morrer desta complicação⁽³⁾.

O reconhecimento precoce da toxicidade pulmonar pela amiodarona é difícil. Os sinais e sintomas são similares àqueles próprios da doença de base do paciente e têm início insidioso⁽²⁾. Os exames complementares também não são definitivos no diagnóstico, pois são inespecíficos⁽⁷⁾. A radiografia de tórax mostra opacidades intersticiais e alveolares com distribuição variável. A tomografia computadorizada (TC), especialmente a TC de alta resolução (TCAR), pode evidenciar espessamento

* Trabalho realizado no Serviço de Radiodiagnóstico do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.

1. Médica Residente do Serviço de Radiodiagnóstico do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

2. Professor Titular de Radiologia da Universidade Federal Fluminense, Coordenador Adjunto do Curso de Pós-Graduação em Radiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

3. Professor Adjunto de Radiologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

4. Professora de Pneumologia da Faculdade de Medicina de Petrópolis.

5. Professor Assistente de Radiologia da Universidade Federal do Paraná.

6. Médico Pesquisador do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

7. Professor Assistente de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

8. Médicos do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Edson Marchiori. Rua Thomaz Cameron, 438, Valparaíso. Petrópolis, RJ, 25685-120. E-mail: edmarchiori@bol.com.br

Recebido para publicação em 1/7/2005. Aceito, após revisão, em 25/7/2005.

septal bilateral, consolidações com aumento em sua atenuação, derrame pleural, atenuação em vidro fosco, formação de massas pulmonares e, em estágios mais avançados, achados de fibrose^(4,7-11).

Dessa forma, esta complicação deve ser sempre lembrada, para que a principal conduta seja precocemente implementada: a suspensão do uso da droga^(1,2,10).

O objetivo deste trabalho é descrever as principais alterações identificadas na TCAR do tórax em pacientes com toxicidade pulmonar pela amiodarona.

MATERIAIS E MÉTODOS

Neste trabalho foram analisadas, retrospectivamente, dez TCAR do tórax de pacientes provenientes de cinco instituições diferentes, localizadas no Rio de Janeiro, São Paulo e Rio Grande do Sul.

Os pacientes foram incluídos no estudo após exaustiva avaliação clínica, radioló-

gica e laboratorial, com a intenção de afastar outros possíveis diagnósticos. Os critérios de inclusão foram o quadro clínico e os achados tomográficos compatíveis, e a melhora clínica após a conduta terapêutica adequada. Os critérios de exclusão foram a presença de doenças pulmonares associadas, investigações clínica e tomográfica incompatíveis com o diagnóstico e ausência de resposta terapêutica apropriada.

As TCAR do tórax foram realizadas em diversos tomógrafos, com cortes axiais de 1 a 2 mm de espessura e 10 mm de incremento, em inspiração profunda, desde os ápices até as bases pulmonares. Os exames foram registrados em janela de parênquima, com largura entre 1.000 e 1.500 unidades Hounsfield (UH) e centro entre -650 e -750 UH. Foram registrados também em janela para o mediastino, com largura entre 350 e 400 UH e centro entre 40 e 60 UH.

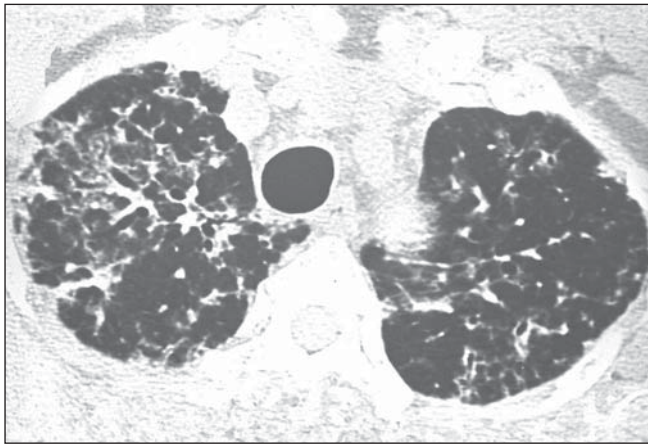
A análise das TCAR foi feita por dois observadores, de forma independente, e o

resultado final foi decidido por consenso. O estudo incluiu a avaliação do parênquima pulmonar quanto à presença de consolidação, atenuação em vidro fosco, espessamento de septos intra e interlobulares, opacidades nodulares densas, distorção arquitetural, derrame e/ou espessamento pleural e aumento da densidade do parênquima hepático. Os critérios de definição destes achados são os definidos no Glossário de Termos da Sociedade Fleischner⁽¹²⁾ e na proposta de Terminologia do Colégio Brasileiro de Radiologia⁽¹³⁾.

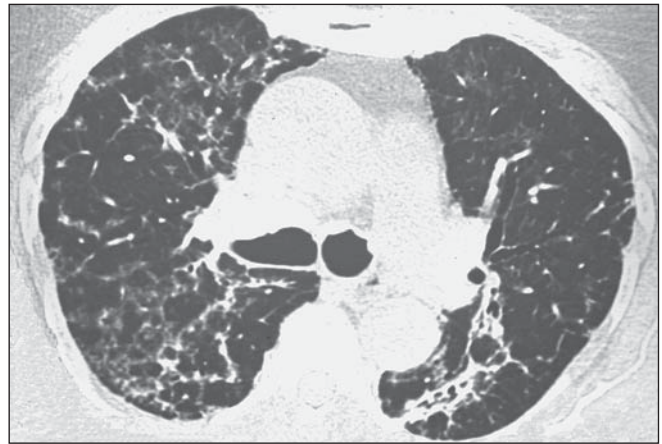
RESULTADOS

Dez pacientes foram estudados, sendo seis do sexo masculino (60%) e quatro do sexo feminino (40%). A faixa etária variou entre 64 e 83 anos, com média de 73,5 anos.

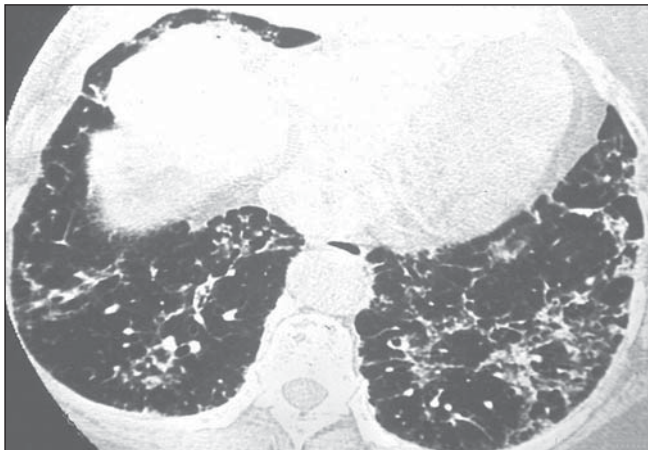
O estudo das alterações pulmonares parenquimatosas evidenciou o padrão de acometimento misto, com doença do espaço



A



B



C

Figura 1. Cortes de TCAR demonstrando opacidades lineares difusas, com espessamento de septos interlobulares e áreas de atenuação em vidro fosco de permeio, além de evidências de distorção arquitetural. O estudo da porção superior do abdome (não demonstrado) evidenciou discreto aumento da densidade do parênquima hepático.

aéreo e do interstício, em quatro pacientes (40%), destacando-se opacidades lineares e reticulares, e espessamento de septos interlobulares associado a atenuação em vidro fosco e consolidações. O achado de doença puramente intersticial ocorreu em quatro pacientes (40%) e o de ocupação somente do espaço aéreo ocorreu em dois pacientes (20%).

Na TCAR do tórax, os achados mais frequentes foram as opacidades lineares ou reticulares (Figuras 1 a 6), especialmente representadas por espessamento de septos interlobulares, e a presença de pequenos nódulos com densidade elevada (Figuras 2, 3, 5 e 6). Estes achados foram observados, cada um, em seis pacientes (60%). Consolidações densas (Figura 6) foram constatadas em três pacientes (30%). Nódulos densos com dimensões maiores que 1 cm ocor-

reram em um paciente (10%). Opacidades em vidro fosco (Figuras 1 e 4) ocorreram em três pacientes (30%). Sinais tomográficos de distorção arquitetural (Figuras 1 e 3) foram evidenciados em dois pacientes (20%). Bronquiectasias foram vistas em um paciente (10%).

Dessa forma, lesões parenquimatosas com atenuação elevada, na forma de pequenos nódulos ou de consolidações, foram observadas em oito dos pacientes estudados (80%).

A análise do aumento da densidade do parênquima hepático foi possível nas tomografias em que houve registro do estudo da porção superior do abdome, fato que ocorreu em oito dos dez pacientes de nossa casuística. Destes, foi observado aumento da atenuação do fígado em cinco casos (62,5%).

Derrame pleural foi observado em apenas um dos pacientes.

As alterações tomográficas predominaram nas porções inferiores e posteriores dos pulmões, ocorrendo desta forma em oito pacientes (80%). Em todos eles houve acometimento de ambos os pulmões.

Os achados tomográficos encontram-se representados no Gráfico 1.

DISCUSSÃO

A amiodarona é um agente farmacológico que possui diversos efeitos adversos, dentre eles, a toxicidade pulmonar, a qual constitui a reação que mais limita o seu uso⁽¹⁻⁶⁾. Ao contrário do que ocorre com os outros efeitos colaterais da droga, que podem ser reconhecidos pela própria história clínica ou por exames laboratoriais,

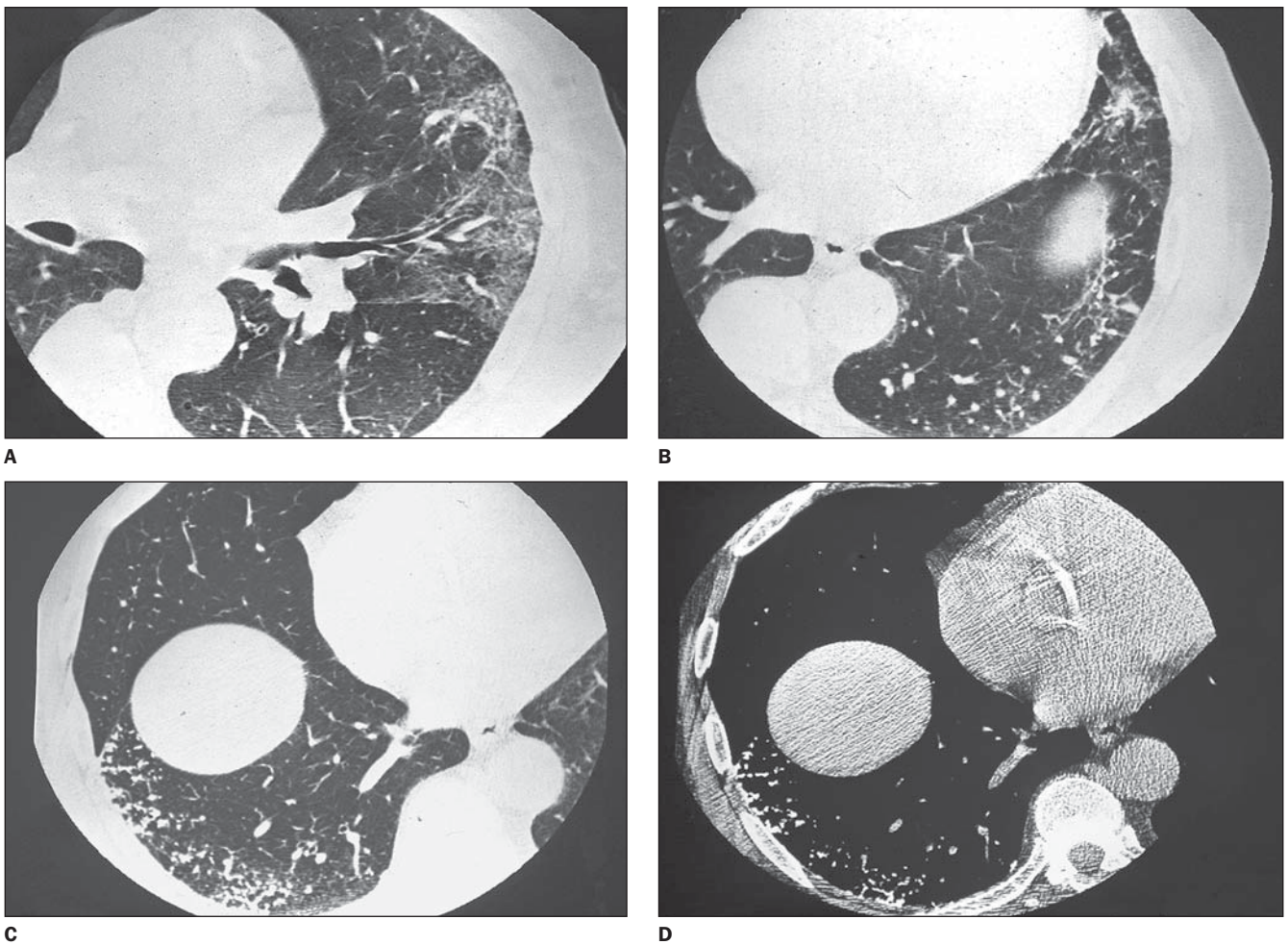


Figura 2. Em **A** e **B**, TCAR focada no pulmão esquerdo evidenciando opacidades reticulares (reticulação intralobular) associadas a áreas de opacidade em vidro fosco e espessamento esparsos de septos interlobulares. Notar também, em **B**, presença de nódulos na periferia pulmonar. Em **C** e **D**, cortes orientados para o pulmão direito, observam-se opacidades predominantemente nodulares na base pulmonar, com densidade aumentada demonstrada na janela de mediastino (**D**).

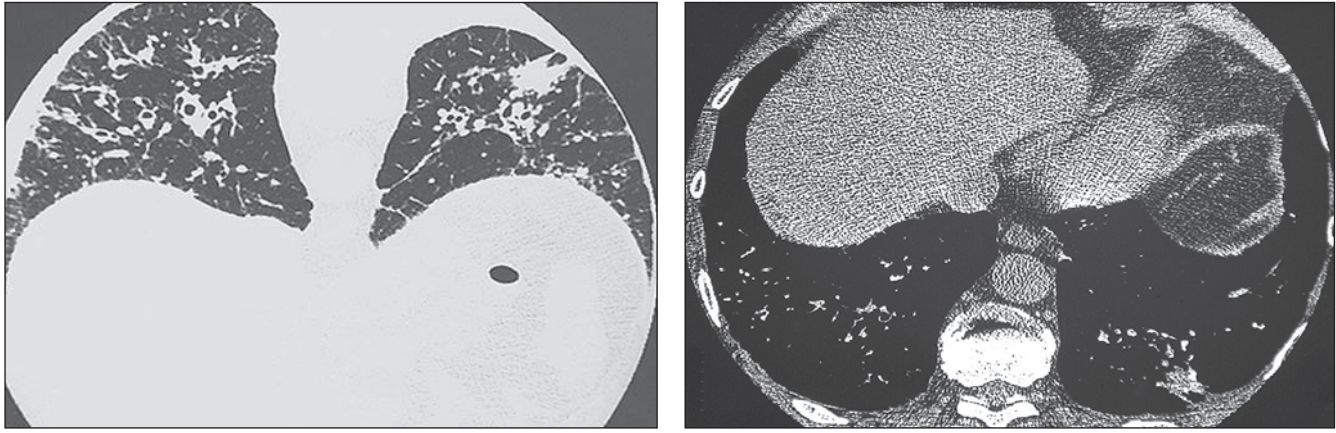


Figura 3. Em **A**, TCAR (janela para parênquima pulmonar) em corte feito com o paciente em decúbito ventral. Presença de espessamento septal inter e intralobular associado a opacidades nodulares, áreas de distorção arquitetural e bronquiectasias nas bases pulmonares. Em **B** (janela de mediastino) nota-se a presença de densidade aumentada nestes pequenos nódulos.

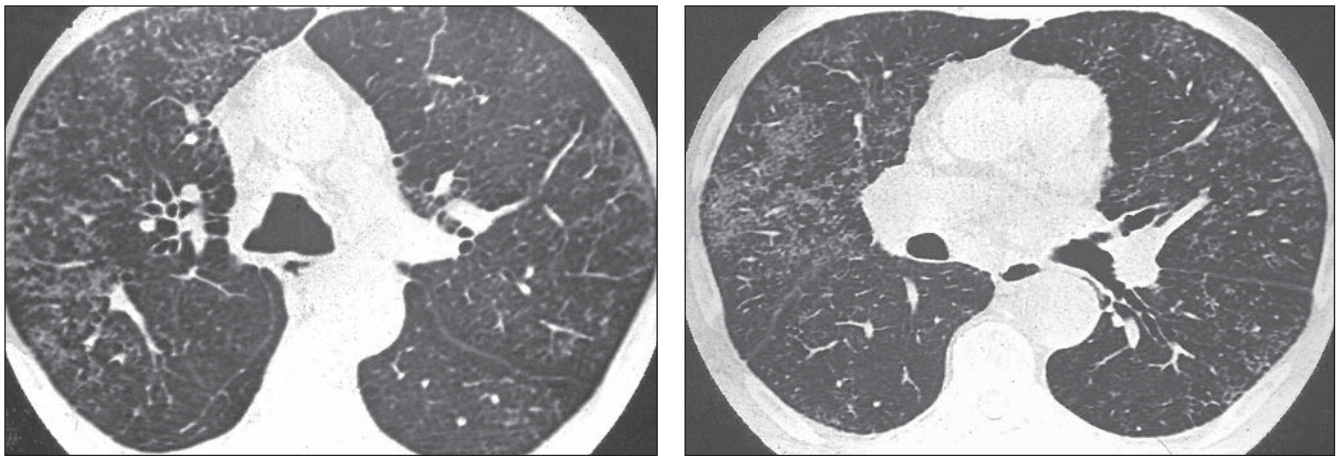


Figura 4. TCAR mostrando espessamento septal inter e intralobular, além de opacidades em vidro fosco esparsas pelos pulmões.

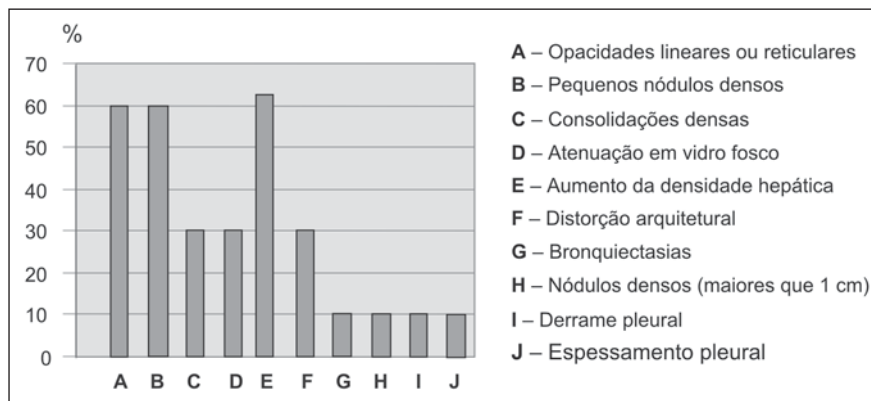


Gráfico 1. Distribuição por achados tomográficos.

a pneumopatia pela amiodarona requer avaliação complementar para que se chegue ao seu diagnóstico^(4,7-11). A tomografia computadorizada pode ser utilizada,

uma vez que apresenta achados mais específicos deste diagnóstico que a radiografia de tórax, contribuindo na distinção entre os efeitos causados pelo uso do fármaco e

outros possíveis diagnósticos diferenciais. É também muito útil no diagnóstico inicial e no acompanhamento de pacientes com este quadro^(1,2,9-11,14).

Dos dez pacientes estudados neste trabalho, seis (60%) eram do sexo masculino e quatro (40%), do sexo feminino. Na literatura observa-se também predomínio da toxicidade pulmonar pela amiodarona no sexo masculino^(1,7-9,11,15). A idade dos pacientes variou de 64 a 83 anos, com média de 73,5 anos, sendo estes dados semelhantes aos observados na literatura^(1,9,11,15). A predominância de pacientes do sexo masculino e de faixa etária mais elevada deve-se, provavelmente, à maior associação de homens idosos com doença arterial coronariana e, conseqüentemente, de arritmias que indiquem o uso da amiodarona⁽⁹⁾.

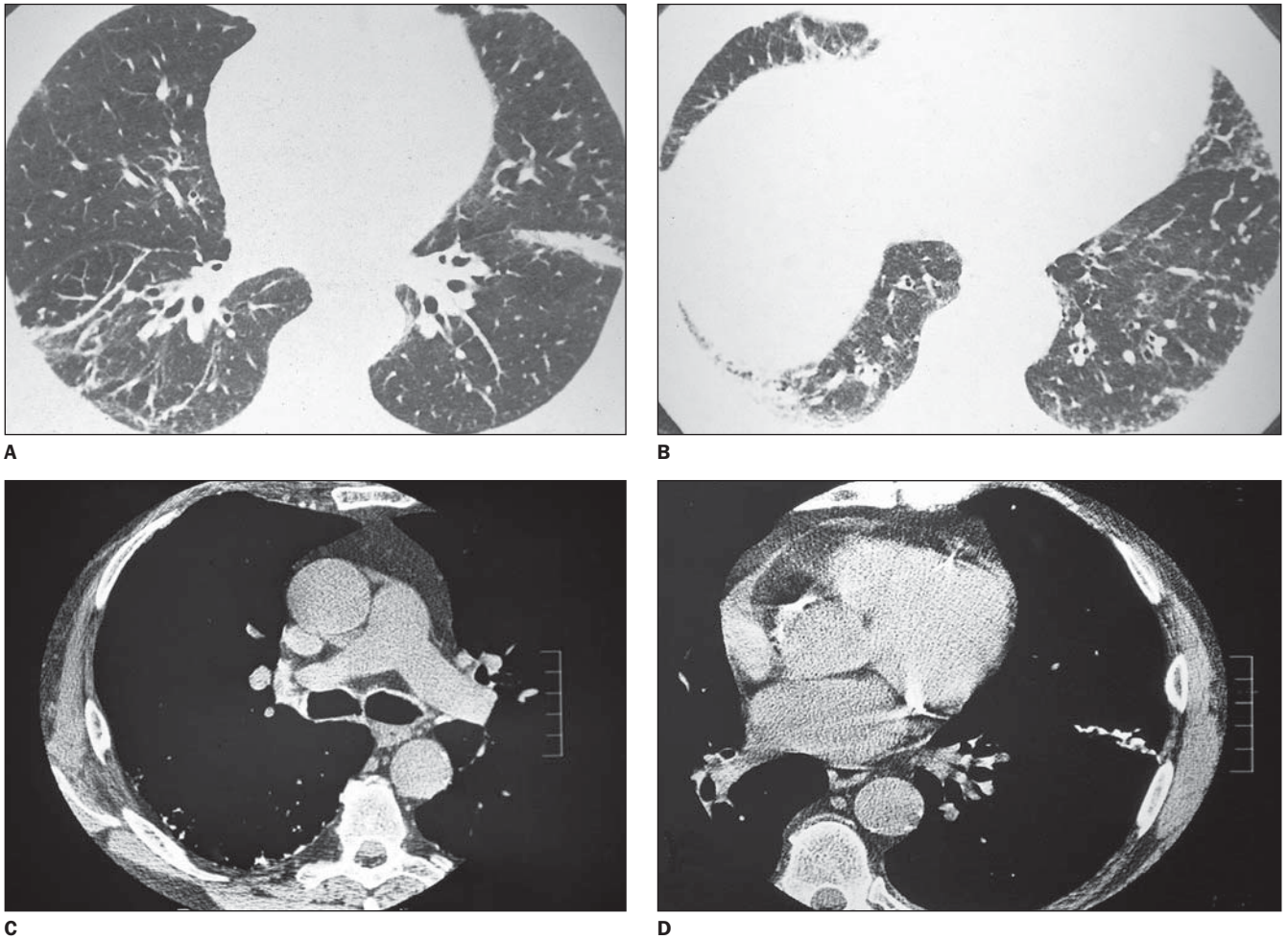


Figura 5. TCAR demonstrando, nas janelas para parênquima pulmonar, opacidades reticulares e nodulares na periferia dos pulmões, com espessamento de septos interlobulares, mais evidentes no pulmão direito. Notar a opacidade em faixa no lobo inferior esquerdo. Nas janelas para mediastino, observa-se que várias destas reticulações e pequenos nódulos têm elevado coeficiente de atenuação.

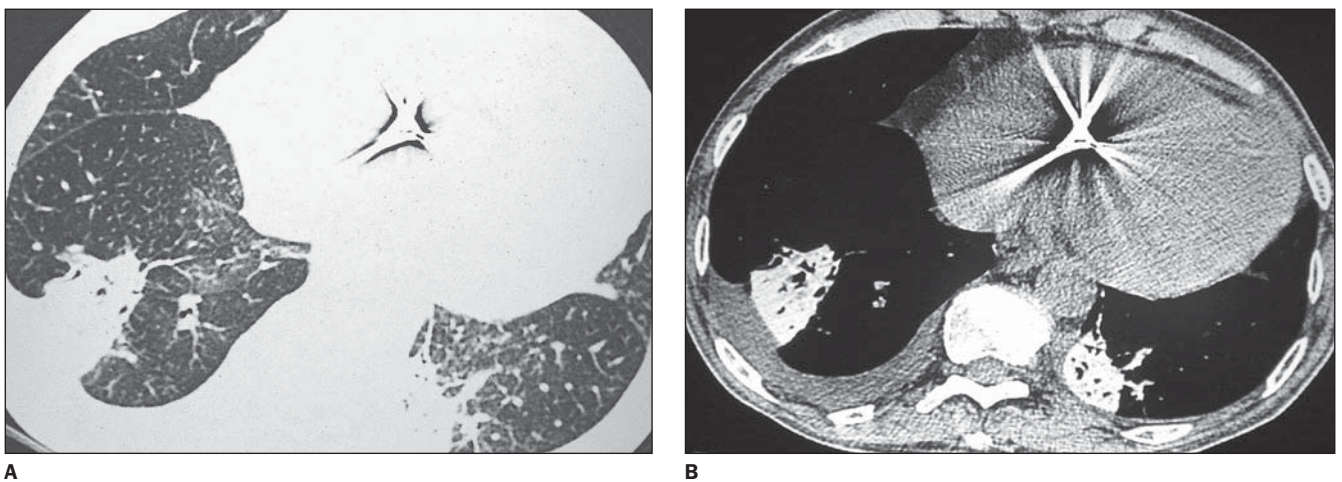


Figura 6. TCAR demonstrando consolidações em regiões posteriores dos lobos inferiores com broncogramas aéreos de permeio, além de pequenos nódulos e opacidades lineares adjacentes às consolidações, e derrame pleural à direita. Notar o elevado coeficiente de atenuação das lesões parenquimatosas nas janelas de mediastino. Observou-se também aumento da atenuação do parênquima hepático (não demonstrado).

As manifestações tomográficas dos pacientes com toxicidade pulmonar pela amiodarona são variáveis. Comumente, os pacientes apresentam associação de achados tomográficos^(1,15), e isto também foi observado em nosso estudo.

Os achados predominantes nos pacientes estudados foram um padrão de doença mista, com ocupação do interstício e do espaço aéreo, em quatro pacientes (40%), e um padrão de doença puramente intersticial, também em quatro pacientes (40%), totalizando a presença de acometimento intersticial, seja na forma isolada ou associado ao acometimento do espaço aéreo, em 80% dos pacientes analisados. Somente em dois pacientes (20%) houve doença puramente do espaço aéreo. Outros autores encontraram achados semelhantes^(4,10,11), sendo que Terra Filho⁽¹⁰⁾ observou alterações mistas ou somente intersticiais também em 80% dos seus casos. Esse acometimento preferencial do interstício pulmonar é corroborado pelo fato de que a pneumonia intersticial não usual é a manifestação histopatológica mais comum na toxicidade pulmonar pela amiodarona^(1,14).

As principais alterações tomográficas encontradas nos pacientes estudados foram as opacidades lineares ou reticulares (60%), especialmente representadas por espessamento de septos interlobulares, pequenos nódulos com densidade elevada (60%), consolidações densas (30%), nódulos densos com dimensões maiores que 1 cm (10%), atenuação em vidro fosco (30%), sinais tomográficos de distorção arquitetural (20%), bronquiectasias (10%) e alterações pleurais (20%). Dentre esses pacientes, oito possuíam estudo tomográfico incluindo a porção superior do abdome. Destes oito pacientes, cinco (62,5%) apresentaram aumento da densidade do parênquima hepático. Esta distribuição de alterações tomográficas encontra-se em concordância com diversos estudos da literatura^(1,2,6,10).

Espessamento de septos interlobulares, evidenciado em seis pacientes (60%), foi também relatado em vários estudos da literatura, resultando da presença de tecido conjuntivo, edema ou células inflamatórias, principalmente macrófagos com citoplasma espumoso, infiltrando esses septos^(1,8,10). A presença de macrófagos com aspecto espumoso ou xantomatoso é bas-

tante freqüente nesses pacientes, porém é achado inespecífico^(10,11).

A demonstração de lesões com atenuação elevada, como nódulos ou consolidações, é um aspecto conhecidamente sugestivo de toxicidade pulmonar pela amiodarona, apesar dos diversos trabalhos consultados não referirem o percentual deste achado^(7-9,11,14). Em nosso estudo, pequenos nódulos com densidade elevada foram vistos em seis pacientes (60%), consolidações densas em três (30%) e nódulos densos com dimensões maiores que 1 cm em um paciente (10%). Na sua totalidade, estes achados foram observados, isolados ou associados, em oito pacientes (80%). Estes focos de densidade aumentada resultam do alto conteúdo de iodo da molécula da amiodarona, a qual é incorporada principalmente por pneumócitos tipo II⁽¹⁴⁾.

Um outro aspecto observado foi a presença de opacidades em vidro fosco, encontradas em três pacientes (30%). A literatura refere freqüências variáveis deste achado. Em alguns estudos, o achado de opacidades em vidro fosco não chega a ser descrito. Outros trabalhos, como o de Siniakowicz *et al.*⁽⁹⁾, relatam a sua presença em cerca de 40% dos casos, enquanto Vernhet *et al.*⁽¹¹⁾ referem a presença da atenuação em vidro fosco em 100% de seus casos, sendo este aspecto, entretanto, inespecífico desta toxicidade⁽¹⁰⁾.

Distorção arquitetural, identificada em 20% dos casos, e bronquiectasias de tração, vistas em 10%, foram achados pouco freqüentes em nossa análise. Estes dados condizem com a literatura^(9,11).

Vários autores assinalam a presença de aumento da densidade do parênquima hepático como um sinal bastante específico da pneumopatia pela amiodarona, porém pouco sensível. Há freqüências relatadas entre 62% e 91%^(1,9,11,14). Em nossa casuística, a elevação da atenuação do fígado foi vista em cinco pacientes de um total de oito em que tivemos acesso ao estudo tomográfico da porção superior do abdome (62,5%). Este dado encontra-se, portanto, em concordância com os relatados na literatura.

Nosso estudo mostrou predomínio das alterações nas porções inferiores e posteriores dos pulmões, apresentando-se com estas características em oito pacientes (80%), e de forma bilateral em todos os

pacientes analisados. Esta distribuição é amplamente referida na literatura^(2,7,9,10), sendo também descrita como assimétrica e com predomínio na regiões periféricas dos pulmões.

Em conclusão, o achado na TCAR de lesões parenquimatosas com densidade elevada, na forma de nódulos ou consolidações, especialmente quando associado com aumento da densidade do parênquima hepático, é altamente sugestivo de toxicidade pulmonar por amiodarona.

REFERÊNCIAS

- Kennedy JI, Myers JL, Plumb VJ, Fulmer JD. Amiodarone pulmonary toxicity. Clinical, radiologic, and pathologic correlations. *Arch Intern Med* 1987;147:50-55.
- Martin WJ, Rosenow EC. Amiodarone pulmonary toxicity (part 1). Recognition and pathogenesis. *Chest* 1988;93:1067-1075.
- Vrobel TR, Miller PE, Mostow ND, Rakita L. A general overview of amiodarone toxicity: its prevention, detection and management. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;31:393-426.
- Harris L, McKenna WJ, Rowland E, Holt DW, Storey GCA, Krikler DM. Side effects of long-term amiodarone therapy. *Circulation* 1983;67:45-51.
- Cazerta N, Marins J, Pereira R. Toxicidade pulmonar por amiodarona. *Radiol Bras* 1990;23:249-252.
- Kaushik S, Hussain A, Clarke P, Lazar HL. Acute pulmonary toxicity after low-dose amiodarone therapy. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1760-1761.
- Nicholson AA, Hayward C. The value of computed tomography in the diagnosis of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Clin Radiol* 1989;40:564-567.
- Ren H, Kuhlman JE, Hruban RH, Fishman EK, Wheeler PS, Hutchins GM. CT-pathology correlation of amiodarone lung. *J Comput Assist Tomogr* 1990;14:760-765.
- Siniakowicz RM, Narula D, Suster B, Steinberg JS. Diagnosis of amiodarone pulmonary toxicity with high-resolution computerized tomographic scan. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:431-436.
- Terra Filho M. Toxicidade pulmonar pela amiodarona. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1998;6:1054-1061.
- Vernhet H, Bousquet C, Durand G, Giron J, Senac JP. Reversible amiodarone-induced lung disease: HRCT findings. *Eur Radiol* 2001;11:1697-1703.
- Austin JHM, Müller NL, Friedman PJ, *et al.* Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology* 1996;200:327-331.
- Souza Jr AS, Araujo Neto C, Jasnovodolinsky D, *et al.* Terminologia para a descrição de tomografia computadorizada do tórax (sugestões iniciais para um consenso brasileiro). *Radiol Bras* 2002;35:125-128.
- Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *RadioGraphics* 2000;20:1245-1259.
- Ott MC, Khoor A, Leventhal JP, Paterick TE, Burger CD. Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone. *Chest* 2003;123:646-651.