

Importância da Toxicidade Pulmonar pela Amiodarona no Diagnóstico Diferencial de Paciente com Dispneia em Fila para Transplante Cardíaco

The Importance of Amiodarone Pulmonary Toxicity in the Differential Diagnosis of a Patient with Dyspnea Awaiting a Heart Transplant

Christiano Pereira Silva, Fernando Bacal, Philippe Vieira Pires, Luciano F. Drager, Germano Emílio Conceição Souza, Ginny Michele G. Fajardo, Léa Maria Macruz F. Demarchi, Edimar Alcides Bocchi
Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP - São Paulo, SP

A amiodarona é um antiarrítmico da classe III, amplamente utilizado em arritmias ventriculares¹. Farmacologicamente é classificado como uma droga amfifílica catiônica, pelos seus constituintes polares e apolares. Nos últimos anos, a amiodarona obteve destaque pelo seu uso em portadores de disfunção ventricular por qualquer etiologia, em especial a chagásica, quando ocorrem arritmias ventriculares². Entretanto, a despeito de seus benefícios hemodinâmicos e eletrofisiológicos, a amiodarona produz efeitos colaterais relevantes, como coloração azulada da pele, fotossensibilidade, disfunção tireoidiana, depósito corneal, neuropatia periférica, supressão da medula óssea, hepatite, bloqueios cardíacos, pneumonites e outros³. Este relato de caso se propõe a abordar uma de suas mais sérias complicações, a toxicidade pulmonar, aqui especialmente descrita como diagnóstico diferencial em um paciente chagásico que aguardava em fila de transplante cardíaco. Pneumonite por amiodarona constituiu-se em um importante diagnóstico diferencial entre os pacientes que se apresentam na sala de emergência com dispnéia, quando estes são portadores de insuficiência cardíaca (IC) e estão em uso dessa droga.

Amiodarone is a class III antiarrhythmic medication used extensively to treat ventricular arrhythmias¹. It is pharmacologically classified as a cationic amphiphilic drug due to its polar and apolar components. During the past few years, amiodarone has proved to be an effective treatment therapy for patients with ventricular dysfunctions, regardless of the etiology, and in particular ventricular arrhythmia associated with Chagas disease². Nevertheless, despite its hemodynamic and electrophysiological benefits, amiodarone produces serious collateral effects such as a bluish skin discoloration, photosensitivity, thyroid dysfunction, corneal deposit, peripheral neuropathy, bone marrow suppression, hepatitis, heart blocks, pneumonitis, among others³. The objective of this case report is to discuss one of the most serious complications related to amiodarone, pulmonary toxicity, which is described as a differential diagnosis for a chagasic patient that was on the waiting list for a heart transplant. Amiodarone pneumonitis is a relevant differential diagnosis for heart failure (HF) patients using amiodarone that are admitted to the emergency ward with dyspnea.

O diagnóstico correto da etiologia da dispnéia, em pacientes portadores de disfunção ventricular esquerda, é decisivo para o sucesso do tratamento. Diversas patologias devem ser diferenciadas da congestão pulmonar, sob risco de condutas inadequadas. Neste relato de caso, os autores abordam a toxicidade pulmonar pela amiodarona como mais um diagnóstico a ser investigado, principalmente em pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica em fila de espera para transplante cardíaco. O quadro clínico-radiológico semelhante a uma descompensação de insuficiência cardíaca e o uso específico da medicação, para tratamento de arritmias complexas, contribuem para dificultar o correto diagnóstico e, conseqüentemente, a abordagem terapêutica.

RELATO DO CASO

Homem de 44 anos, portador de IC há dez anos, etiologia chagásica, estava há um ano em espera de transplante cardíaco. Fazia uso de furosemida (40 mg por dia), espironolactona (25 mg por dia) e losartam (50 mg por dia), além de amiodarona (400 mg por dia), em razão de episódio de taquicardia ventricular sustentada, havia três anos. O paciente estava sendo acompanhado quinzenalmente e apresentava-se em classe funcional III da classificação da New York Heart Association (NYHA). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) por ventriculografia radioisotópica era de 14%, e a última internação havia sido há três meses.

Foi recebido na sala de emergência do Instituto do Coração (InCor) com aspecto geral regular, com tosse não-

PALAVRAS-CHAVE

Amiodarona, toxicidade pulmonar, insuficiência cardíaca.

Correspondência: Christiano Pereira Silva • Rua Charles Spencer Chaplin, 85/21 - 05642-010 - São Paulo, SP
E-mail: chrissilva@cardiol.br

Recebido em 27/04/05 • Aceito em 01/07/05

produtiva, dispnéia e febre (37,6°C). Não havia história prévia de infecção, doença pulmonar, isquemia, abuso ou uso incorreto de medicação. A pressão arterial estava 110 x 60 mmHg, com ausculta respiratória normal, sendo a frequência respiratória igual a dezoito ciclos por minuto. Não havia sinais de insuficiência ventilatória. O eletrocardiograma mostrava padrão clássico de doença de Chagas: bloqueio de ramo direito do feixe de His, com hemibloqueio anterior esquerdo. A radiografia de tórax exibia padrão de infiltrado alveolar bilateral, de distribuição desigual (fig.1).

Foi iniciado tratamento para insuficiência cardíaca descompensada, sem melhora do quadro. Foi introduzida ceftriaxone (2 gramas por dia) para infecção pulmonar. Não houve melhora com essas condutas. Realizou-se um estudo tomográfico de alta resolução, que mostrou áreas irregulares com opacidade difusa em *dull glass*, com alargamento dos septos interlobulares. Não foram visualizadas alterações em pleura (fig. 2).

A saturação arterial dos gases era normal e distúrbio moderado restritivo foi demonstrado em teste de função pulmonar. Aumento não-específico de leucócitos (12.300/mm³), desidrogenase lática (DHL) normal e velocidade de hemossedimentação dos eritrócitos de 32 mm (valor normal até 6 mm) também foram encontrados nos exames laboratoriais. Cintilografia com Gálio-67 negativa descartou processo inflamatório pulmonar em atividade; porém, apesar desse achado, o paciente foi submetido a biópsia transbrônquica, que mostrou pneumonia intersticial crônica não-específica, com moderado infiltrado inflamatório mononuclear no septo alveolar e abundante número de macrófagos nos espaços alveolares (fig. 3).

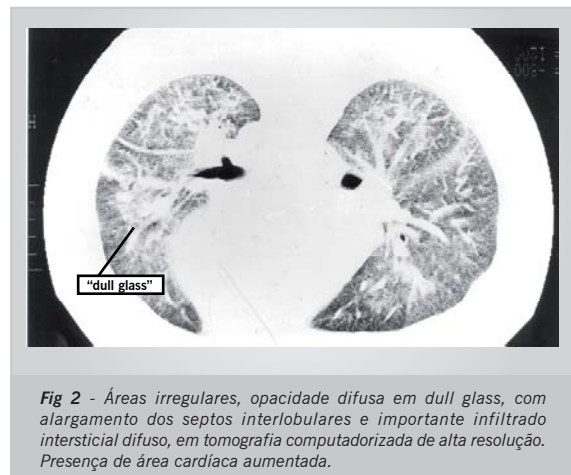
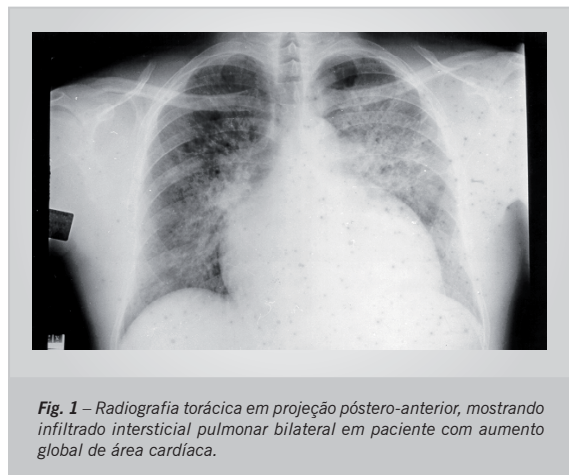
Esses achados histopatológicos são descritos como padrão comumente encontrado em doença pulmonar

induzida pela amiodarona⁴. Os macrófagos espumosos são considerados marcadores de exposição a amiodarona⁴. Em áreas focais também foram observadas membranas hialinas delineando alvéolos e espaços alveolares, preenchidos por pequena quantidade de eritrócitos e fibrina, lesões encontradas em uma minoria de pacientes que desenvolvem toxicidade pulmonar por amiodarona. Células espumosas com núcleos relativamente pequenos e citoplasma claro foram observadas no lavado broncoalveolar (LBA), e elas são bastante similares àquelas encontradas em fluidos de LBA de pacientes com doença pulmonar pela amiodarona. Essas células não são usualmente encontradas em LBA de pacientes normais⁵. Bactérias, fungos e bacilos não foram demonstrados em colorações apropriadas tanto na biópsia pulmonar quanto no LBA.

O tratamento com amiodarona foi interrompido imediatamente, tendo sido iniciado o tratamento com prednisona (40 mg por dia). O paciente, após quatorze dias de corticoterapia, apresentou melhora clínica e radiológica. Após três meses de tratamento, houve completa resolução do quadro (fig. 4), e o paciente pôde ser novamente colocado na fila de transplante cardíaco. Introduziu-se sotalol como antiarrítmico e um cardiodesfibrilador implantável foi indicado. Após oito meses do retorno à fila, o paciente foi transplantado sem intercorrências. Atualmente, o paciente permanece assintomático, já com mais de um ano de pós-transplante, e está sendo acompanhado mensalmente no ambulatório de transplante cardíaco do InCor.

DISCUSSÃO

A primeira descrição da toxicidade por amiodarona foi feita por Rotmensch e cols.⁶. Toxicidade pulmonar por amiodarona (TPA) ocorre em 5% a 7% dos pacientes, com maior correlação com a dose cumulativa total do que



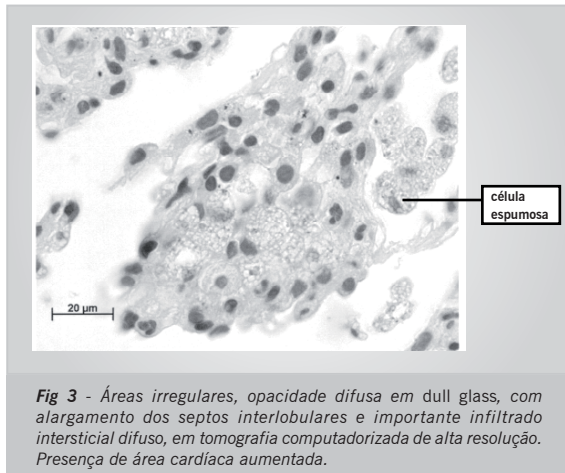


Fig 3 - Áreas irregulares, opacidade difusa em dull glass, com alargamento dos septos interlobulares e importante infiltrado intersticial difuso, em tomografia computadorizada de alta resolução. Presença de área cardíaca aumentada.



Fig. 4 - Radiografia de tórax em projeção pótero-anterior, mostrando melhora do padrão pulmonar, com resolução do quadro de infiltração intersticial, com manutenção do significativo aumento da área cardíaca.

com o nível sérico da droga⁷. Os sintomas clínicos podem oscilar desde tosse seca e discreta dispnéia até clássica insuficiência respiratória, sendo o cansaço aos esforços o quadro clínico predominante. Sintomas acompanhantes, como febre, também são comuns⁸. O surgimento de massas e nódulos pulmonares é igualmente descrito⁹. Vasculites cutâneas são raras⁹.

Os fatores de risco para TPA incluem dosagem diária maior que 400 mg (as reações tóxicas da droga são mais comuns em pacientes com nível sérico de amiodarona maior que 2,5 mg/l), doença pulmonar preexistente, duração da terapia maior que dois meses, idades avançadas e cirurgia pulmonar prévia¹⁰. A ocorrência da toxicidade pulmonar também foi evidenciada em pacientes em uso de doses menores da droga¹¹.

Os mecanismos envolvidos na TPA não estão completamente estabelecidos. Duas hipóteses têm sido sugeridas: toxicidade direta às células pulmonares e uma reação imunológica indireta¹². Diferentes formas de doença pulmonar ocorrem em pacientes tratados com amiodarona, incluindo pneumonite intersticial crônica (forma mais comum), pneumonia organizada (com ou sem bronquiolite obliterante), síndrome do desconforto respiratório agudo¹³, e nódulo pulmonar solitário (raro)¹⁴.

Neste caso, TPA ocorreu em um paciente chagásico que aguardava transplante cardíaco. Essa situação especial tem importantes implicações clínicas: pacientes em fila de transplante podem ser chamados a qualquer momento para o procedimento cirúrgico, dependendo da disponibilidade de órgãos; a oportunidade do transplante pode ser perdida com o surgimento de um processo inflamatório pulmonar; a realização desse procedimento, nessas condições, traz importantes dúvidas, como a possibilidade de pior prognóstico no pós-operatório, a aparição de insuficiência respiratória ou Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo¹⁵. Além disso, não há informações suficientes sobre imunossupressão e incidência de infecções nesses casos.

Outro importante ponto a se considerar é o diagnóstico diferencial desse quadro clínico com congestão pulmonar secundário à insuficiência cardíaca. Estão presentes vários sintomas clínicos similares, além da radiografia de tórax. Nesse caso, a administração de furosemida foi tentada, pois havia dúvida diagnóstica em princípio. Com a conduta, não houve melhora clínica ou radiológica. A diferenciação entre as duas entidades é difícil, e requer exames adicionais para completar o diagnóstico. O aumento da captação de gálio pelos pulmões é um exame importante para detectar processo inflamatório, como pneumonite por amiodarona, apresentando alta sensibilidade¹⁶. Entretanto, nesse caso, a cintilografia foi negativa. Outro exame radiológico com boa acurácia é a tomografia computadorizada de alta resolução, principalmente para melhorar a especificidade da medicina nuclear¹⁷. Esse exame mostrou alterações inespecíficas, que poderiam se relacionar com a TPA. Como a suspeita clínica era forte, e não havia sugestões de outras doenças, como embolia pulmonar ou pneumonias bacterianas, decidiu-se por investigação complementar com biópsia transbronquial pulmonar, que resultou compatível com injúria pulmonar por amiodarona. O estudo anatomopatológico auxilia no diagnóstico e também na definição do padrão de pneumopatia causado pela amiodarona¹⁸.

Recentemente, um novo método diagnóstico foi proposto. A pesquisa da glicoproteína denominada KL-6, uma mucina de alto peso molecular secretada por pneumócitos, pode prever presença de pneumonite intersticial, fortalecendo o diagnóstico de TPA¹⁹.

O tratamento da TPA consiste na cessação da amiodarona para a maior parte dos pacientes. A terapia com corticoesteróides (prednisona 40 a 60 mg por dia, com redução gradual em dois a seis meses) é segura e eficaz em casos severos, e acelera o processo resolutivo quando a simples retirada da amiodarona não é o suficiente⁹. Nos pacientes que evoluem com insuficiência respiratória, a inalação de óxido nítrico, em associação

com o suporte ventilatório mecânico, melhora a hipoxemia característica e oferece melhor prognóstico. Entretanto, em aproximadamente 30% dos casos, a doença progride para fibrose pulmonar irreversível²⁰. Relatos experimentais demonstram a efetividade da vitamina E na redução da fibrose pulmonar induzida por amiodarona²¹.

A amiodarona é a droga de escolha para o tratamento das arritmias ventriculares em pacientes chagásicos com disfunção ventricular. Apesar do efeito colateral ora demonstrado, seu uso está totalmente justificado nesse caso. Novos estudos têm definido, principalmente em isquêmicos²², o uso dos cardiodesfibriladores implantáveis (CDI)²³, indicando-os para pacientes que arritmia ventricular grave²⁴, síncope ou elevado risco de morte súbita²⁵, suportado por estudos clínicos de grande impacto²⁶.

REFERÊNCIAS

1. Mason JW. Amiodarone. *N Eng J Med* 1987; 316: 455-66.
2. Giniger AG, Retyk EO, Laiño RA, Sananes EG, Lapuente AR. Ventricular tachycardia in Chagas' disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 459-62.
3. Chuang CL, Chern MS, Chang SC. *Am J Med Sci.* 2000; 320(1): 64-8.
4. Myers JL, Kennedy JI, Plumb VJ. Amiodarone lung: Pathologic findings in clinically toxic patients. *Hum Pathol* 1987; 18: 349-54.
5. Bedrossian CW, Warren CJ, Ohar J. Amiodarone Pulmonary toxicity: cytopathology, ultrastructure, and immunocytochemistry. *Ann Diagn Pathol* 1997; 1: 47-56.
6. Rotmensch HH, Liron M, Tupilski M. Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy. *Am Heart J* 1980; 100: 412-3.
7. Adams GD, Kehoe R, Lesch M, Glassroth J. Amiodarone -induced pneumonitis. Assessment of risk factors and possible risk reduction. *Chest* 1988; 93:254-63.
8. Pollak PT. Clinical organ toxicity of antiarrhythmic compounds: ocular and pulmonary manifestations. *Am J Cardiol* 1999; 84: 37-45.
9. Scharf C, Oechslein EN, Salomon F. Clinical picture: amiodarone-induced pulmonary mass and cutaneous vasculitis. *Lancet* 2001; 358(9298): 2045.
10. Miegheem WV, Coolen L, Malysse I, et al. Amiodarone and the development of ARDS after lung surgery. *Chest* 1994; 105: 1642-45.
11. Ott MC, Khor A, Leventhal JP, Paterick TE, Burger CD. Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone. *Chest* 2003; 123(2): 646-51.
12. Martin II WJ, Rosenow III EC. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part II). *Chest* 1988; 93: 1242-8.
13. Ashrafian H, Davey P. Is amiodarone an underrecognized cause of acute respiratory failure in the ICU? *Chest* 2001; 120(1): 275-82.
14. Rodriguez-Garcia JL, Garcia-Nieto JC. Pulmonary mass and multiple lung nodules mimicking a lung neoplasm as amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Eur J Intern Med.* 2001; 12 (4): 372-6.
15. Miegheem WV, Coolen L, Malysse I, et al. Amiodarone and the development of ARDS after lung surgery. *Chest* 1994; 105: 1642-45.
16. Dirlik A, Erinc R, Ozcan Z. Technetium-99m-DTPA aerosol scintigraphy in amiodarone induced pulmonary toxicity in comparison with Ga-67 scintigraphy. *Ann Nucl Med* 2002; 16(7): 477-81.
17. Oyama N, Oyama N, Yokoshiki H. Detection of amiodarone-induced pulmonary toxicity in supine and prone positions: high-resolution computed tomography study. *Circ J* 2005; 69(4): 466-70.
18. Conte SC, Pagan V, Murer B. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone: clinical, radiological and histological pattern. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52 (1): 24-6.
19. Sangha S, Uber PA, Mehra MR. Difficult cases in heart failure: amiodarone lung injury: another heart failure mimic? *Congest Heart Fail* 2002; 8 (2): 93-6.
20. Donaldson L, Grant IS, Naysmith MR. Acute amiodarone-induced lung toxicity. *Intensive Care Med* 1998; 24: 626-30.
21. Card JW, Racz WJ, Brien JF. Attenuation of amiodarone-induced pulmonary fibrosis by vitamin E is associated with suppression of transforming growth factor-beta1 gene expression but not prevention of mitochondrial dysfunction. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304 (1): 277-83.
22. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-90.
23. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
24. Moss AJ, Zareba W, Hall Wj, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002; 346: 877-83.
25. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R for the CASH investigators. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. *Circulation* 2000; 102: 748-54.
26. The Anthiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-83.

CONCLUSÃO

A toxicidade pulmonar pela amiodarona deve ser lembrada como diagnóstico diferencial em pacientes que se apresentam com dispnéia, em serviço de emergência. Geralmente prescrita em doses elevadas, a droga continua sendo largamente utilizada, e sua eventual toxicidade pulmonar tem quadro clínico bastante semelhante à congestão pulmonar. Métodos complementares mais diferenciados são úteis no auxílio diagnóstico dessa complicação.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.