

CM 044

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

A TOXICIDADE MEDICAMENTOSA

FIBROSE PULMONAR APÓS O USO DE AMIODARONA

Relato de dois casos

LUIZA ELISABETH GOMES SCHMIDT
CARMEN DOLORES DE ARAÚJO WALTRICK
1984.

9, (nove)
março

A T O X I C I D A D E M E D I C A M E N T O S A

FIBROSE PULMONAR APÓS USO DE AMIODARONA

Relato de dois casos.

Luiza Elisabeth Gomes Schmidt *
Carmen Dolores de Araújo Waltrick *

* doutorandas do curso de graduação em Medicina 1984

Agradecimentos : Dr Mário Mussi

Dr Ewaldo Schaefer

Dr Bonnassis

Dra Márcia

Súbito nos damos conta da importância de nossos atos pela contribuição que recebemos, pelas respostas dadas, pelos contatos mantidos, pelas soluções buscadas, pelo estudo, pelo desafio.

Desafio que nos fez crescer e cujo resultado desejamos que o faça a outros.

Í N D I C E

RESUMO	04
INTRODUÇÃO.....	05
RELATO DOS CASOS	07
DISCUSSÃO.....	13
CONCLUSÃO.....	18
SUMMARY.....	19
BIBLIOGRAFIA.....	20

R E S U M O

A toxicidade pulmonar pode ocorrer em associação à terapia com amiodarona. Esta é uma nova droga antiarrítmica derivada do Benzofuram e que apresenta efeitos tóxicos diversos.

Estamos relatando dois casos em que as manifestações clínicas de envolvimento pulmonar desenvolveram-se durante o uso de amiodarona, com imagens radiológicas de infiltrado alveolar e intersticial difuso.

Após a retirada da amiodarona e tratamento com corticosteróides, os sintomas e sinais radiológicos regressiram.

I N T R O D U Ç Ã O

Os efeitos adversos ao uso de drogas são responsáveis por 5% das admissões hospitalares, ocorrem em cerca de 20% dos pacientes hospitalizados e podem, ocasionalmente, envolver os pulmões².

Recentes estudos de Rotmensch e cols⁶ sugerem que um novo antiarrítmico esteja envolvido também na etiologia de infiltrado pulmonar, pois tem-se notado que a toxicidade pulmonar pode ocorrer em pacientes com terapia com amiodarona.

Esta possível associação foi posteriormente também relatada por outros autores¹³⁴⁵⁶⁸.

A amiodarona é um derivado iodado do benzofuram introduzida na Europa em 1961 como um agente antianginoso e subsequentemente descoberto ter propriedades antiarrítmicas importantes⁸.

Dotada de potente ação antiarrítmica, a amiodarona (que apresenta estrutura química semelhante à tironina) apresenta, em uso isolado ou associado a outros antiarrítmicos, eficácia clínica de aproximadamente 70% no tratamento de taquicardia ventricular recorrente ou fibrilação ventricular resistentes a outros antiarrítmicos¹.

Sua principal ação eletrofisiológica parece ser a propriedade de aumentar o período refratário ventricular e os intervalos átrio/feixe de Hiss/ventrículo¹.

Experiências mostraram que a droga pode estar associada com efeitos colaterais, onde o mais comum é microdepósitos lineares subepiteliais corneanos sem al

teração de acuidade visual, aparecendo em 90 - 100 % dos pacientes que receberam tratamento crônico. Outra alteração muito frequente é o aparecimento de hipotireoidismo, em graus acentuados, em quase 70% dos pacientes; provavelmente ocasionados pela semelhança estrutural entre a amiodarona e a tironina¹⁵⁶⁸.

Menos frequentemente aparece efeitos que incluem: constipação intestinal, dermatite fotosensível, cefaléia, náuseas e hipertireoidismo. Efeitos tóxicos incomuns incluem despigmentação da pele e neuropatia periférica.

A amiodarona é utilizada, nos Estados Unidos, somente em poucos centros e como um agente de investigação. Tem sido utilizada em um número restrito de pacientes e, apesar deste pequeno casuísmo, já foram relatados casos de doenças pulmonares em pacientes tratados por amiodarona por diversos autores.

Esta droga vem sendo utilizada como antiarrítmico em grande escala na Europa e América do Sul.

A finalidade deste relato é a comunicação de dois casos onde parece existir nítida relação causa / efeito entre o emprego terapêutico de amiodarona e o desenvolvimento de opacidades pulmonares difusas.

R E L A T O D O S C A S O S

Caso 01

J.C.M., 51 anos, masculino, branco, natural e procedente de Florianópolis, bancário.

Queixa atual: o paciente refere que iniciou há trinta dias com dispnéia progressiva.

H.M.A.: este paciente foi submetido, há dez anos, à revascularização do miocárdio com ponte de safena. Apresentou há dois anos episódios frequentes e progressivos de extrassístoles ventriculares, foco único. Vinha fazendo uso de amiodarona há aproximadamente um ano e meio, com dose de manutenção de 200 mg diárias.

Foram excluídas, pela história e exame físico, a ocorrência de uso de outras drogas, exposição a agentes ou infecção, causadores de lesão pulmonar.

Exame físico: O exame do paciente não mostrou sinais de insuficiência cardíaca.

Exames complementares: na radiografia de tórax havia sinais de reação pulmonar difusa, caracterizada por imagens de infiltrado alveolar e intersticial (fig 02). Uma radiografia de tórax de há seis meses mostrava apenas pulmões moderadamente hiperinsulflados (fig 01).

O uso da droga foi suspenso e iniciou-se o tratamento com corticosteróides na dose de 60 mg ao dia.

Trinta dias após, os sintomas cessaram e o infiltrado intersticial desapareceu, permanecendo apenas pequenas traves fibrosas (03).

Caso 02

E.M. 64 anos, masculino, branco, casado, aposentado, natural e procedente de Florianópolis.

Queixa atual: O paciente refere astenia e dispnéia progressiva há um ano.

H.M.A.; Paciente submetido à cirurgia de aneurisma rômico de aorta abdominal, há seis anos. Na evolução, desenvolveu cardiopatia isquêmica grave e arritmia. Vinha sendo tratado com amiodarona, na dose de manutenção de 200 mg diários, por um período superior à três anos.

Foram excluídas da história a ocorrência de uso de outras drogas, exposição a agentes ou infecções causadoras de lesão pulmonar.

Exame físico: O exame do paciente não mostrou sinais de insuficiência cardíaca.

Exames complementares: Apresentou na radiografia de tórax, no último ano, aspecto radiológico de fibrose intersticial pulmonar (fig 04), atribuída ao uso da droga.

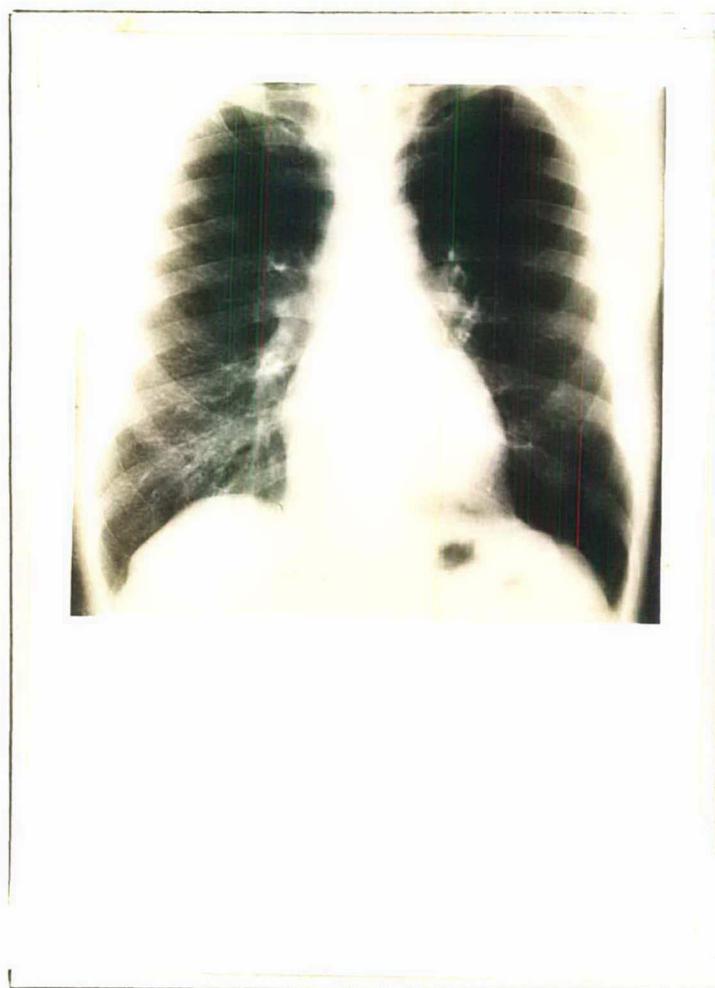


Figura 01 - Radiografia de tórax mostrando: moderada hiperinsulflação.



Figura 02 - Radiografia de tórax mostrando: infiltrado alveolar e intersticial difuso.



Figura 03 - Radiografia de tórax mostrando: desaparecimento do infiltrado alveolar e intersticial. Persistência de pequenas 'traves fibrosas. Realizado dois meses após suspensão da amiodarona e tratamento com corticóide.



Figura 04 - Radiografia de tórax mostrando: imagens de fibrose pulmonar bilateral.

D I S C U S S Ã O

As reações pulmonares, do ponto de vista fisiopatológico, incluem fenômenos como: edema pulmonar, tromboembolismo, broncoespasmo, vasculites, adenomegalia hilar, infiltrado pulmonar com eosinofilia e fibrose intersticial².

A excessiva deposição de tecido fibroso no interstício dos pulmões ocorre em uma ampla variedade de doenças.

Embora a fibrose intersticial difusa seja comumente denominada idiopática, há considerável evidência que as alterações patológicas resultam de uma reação não específica à uma variedade de estímulos².

Certas drogas e venenos, notavelmente o bulsulfan, bleomicina, metotrexate, paraquat, proctolol, BCNU, hexametileno, metilsergina, clorambucil e ciclofosfamida tem sido implicados como fatores precipitantes das reações pulmonares¹.

A ingestão de medicamentos potencialmente causadores de reação pulmonar adversa e a exclusão de outros fatores responsáveis pelo quadro clínico e radiológico são notas imprescindíveis na história clínica.

O mecanismo das alterações pulmonares por drogas não é bem conhecido, mas a hipersensibilidade parece ser o fator que mais entra em causa⁷.

As manifestações clínicas do envolvimento pulmonar são: dispnéia, leucocitose, hipóxia, tosse, valores de velocidade de hemossedimentação aumentados e mudanças restritivas no teste de função pulmonar⁵.

O fenômeno histopatológico básico, consiste geralmente de uma lesão difusa originária nas paredes alveolares, refletindo morfológicamente por edema, exsudato proteínico no interstício e formação de membrana hialina no

alvéolo. Ocorre infiltração celular intersticial e no espaço alveolar, com necrose e eventual desorganização progressiva da arquitetura pulmonar com severa fibrose. Existe acúmulo de macrófagos alveolares, hiperplasia de pneumócitos tipo II e dilatação dos septos alveolares¹²⁷.

Radiologicamente as manifestações iniciais da doença mostra um padrão compatível com edema pulmonar bilateral difuso, acometendo frequentemente os lobos inferiores. Progride com reticulações e o padrão retículo-nodular fica mais grosseiro, chegando até a aparência final de favo de mel, com perda do volume e elevações diafragmáticas. O aumento de linfonodos e a ocorrência de derrame pleural são raras².

Esta reação pode ocorrer em tempo variável, de dias ou anos após a administração do medicamento.

Nos pulmões, as alterações patológicas são semelhantes às da evolução da pneumonia intersticial crônica e caracterizada por edema inflamatório nos alvéolos e interstício na fase aguda, e por fibrose intersticial nos casos crônicos.

As manifestações radiológicas, nos casos agudos e sub-agudos, são caracterizados por um padrão de infiltração alveolar e intersticial difuso, predominantemente nas regiões peri-hilares.

O aspecto radiológico pode as vezes ser idêntico ao do edema pulmonar. Nestes casos agudos e sub-agudos, as manifestações radiológicas podem desaparecer totalmente com a melhora da sintomatologia clínica, ou deixar pequenas sequelas.

Nos pacientes com evolução crônica, desenvolve-se um padrão de fibrose intersticial difusa⁷.

Nos dois casos aqui relatados, a amiodarona foi a única droga que vinha sendo usada pelos pacientes durante um ano e meio e três anos respectivamente. Apesar do uso extensivo desde 1961 de amiodarone, não temos relatos que a droga causasse desordens pulmonares de nenhuma espécie até Rotmensch e cols. em 1980.

Nos presentes casos, o início de dispnéia e infiltrado pulmonar difuso estava associado com a terapia de amiodarona.

No primeiro caso, notamos um padrão de resposta pulmonar de característica evolução aguda. E a radiografia realizada após o início da dispnéia (fig 02) mostra infiltrado do tipo alveolar e intersticial difuso. A ausência de linhas B de Kerley e o tamanho normal da área cardíaca foram fatores que levaram a excluir edema pulmonar cardiogênico e a buscar outros fatores responsáveis pelo quadro clínico e radiológico.

Suspeitou-se da ação pulmonar tóxica da amiodarona e com a retirada da droga e tratamento com corticosteróide, houve remissão da sintomatologia e melhora dos aspectos radiológicos, permanecendo apenas imagens mínimas de fibrose intersticial (fig 03).

No segundo caso, o paciente vinha recebendo amiodarona há três anos. As manifestações pulmonares evoluíram durante um ano e meio, e o padrão radiológico mostra fibrose pulmonar (fig 04).

Em ambos os casos a amiodarone vinha sido prescrita como o método terapêutico para o tratamento de arritmias severas, na dose de manutenção de 200 mg diários. Não havia indicativos de outros fatores que pudessem ser responsáveis pela lesão pulmonar. Nenhum dos pacientes tinha sido exposto aos agentes que conhecidamente causam toxicidade pulmonar. Micobactérias, fungos, bactérias e neoplasias foram cuidadosamente excluídas. A amiodarona foi então, considerada como provável agente etiológico.

O relacionamento da terapia com amiodarona e o desenvolvimento de anormalidades pulmonares em nossos pacientes ainda não foi bem esclarecido. Foi considerado nos relatos de Khey e cols⁴ como uma reação de hipersensibilidade à amiodarona, similar à aquelas relatadas pela nitrofurantoína, hexametonium, bulsulfan e muitas outras drogas.

Marchlinski e cols⁵ postulou um processo não imunológico, baseado pelos aspectos histopatológicos similares a aqueles vistos em reações por outras drogas (imipramide, clorpromazine), e amparada por amostras de biópsia pulmonar negativa para coloração imunológica.

Entretanto Joelson e cols³ afirma que em caso de recorrência da lesão pulmonar após diminuição da dose de corticóide, e a presença de grande quantidade de eosinófilos¹ pode sugerir ainda um componente imunológico indefinido pa-ra a recorrência da toxicidade pulmonar por amiodarona.

Notamos que nos casos da literatura nos quais foi realizado biópsia, nenhum caso apresentou eosinofilia, exceção feita pelos casos de recorrência unicamente.

Também verificamos que as doses de ataque são geralmente muito altas, frequentemente em torno de 1.400. mg de amiodarona diariamente durante até 4 semanas. As doses de manutenção permaneceram entre 600 a 800 mg ao dia.

No Brasil, a dosagem diária usualmente recomendada¹ é baixa, corroborando para os poucos casos relatados.

Nossos pacientes receberam dosagem de 200 mg ao dia durante um período entre um ano e meio e três anos. Comparando com a maioria dos casos relatados, vemos que o período de uso de amiodarona antes do aparecimento dos sintomas de toxicidade pulmonar variou de um a quinze meses.

Os casos que apresentaram riqueza de sintomatologia e demora na resolução, foram os que receberam maiores doses de amiodarona, por maior tempo ou casos que associou-se outras drogas antiarrítmicas.

A possível recorrência de toxicidade pulmonar da amiodarona, relatada por Joelson e cols³, se deveria a elevados níveis séricos, que permaneceriam além de 8 meses em quantidade suficiente para provocar reação pulmonar, e que certamente estaria mais concentrados a níveis tissulares¹ do que a níveis sanguíneos. E esta demora em eliminação ou degradação da droga está associada a eosinofilia pulmonar vista em biópsia.

A meia-vida da amiodarona é longa, e um platô de acumulação da droga não pode ser maior que um mês⁴.

Com relação aos sintomas apresentados, todos se manifestaram com a ocorrência de dispnéia progressiva, variando a forma de apresentação em aguda - como no caso 01 - ou de forma crônica - caso 02. Essa variedade de apresen-

tação já havia sido notada anteriormente¹⁴⁵⁸.

As manifestações radiológicas são similares em todos os relatos. Em 10 pacientes foi realizado biópsia pulmonar com fibrose intersticial fócica, pneumonite resolutiva, formação de membrana hialina e hiperplasia atípica de células mucosa. Não foi evidenciado eosinofilia em quase totalidade dos casos relatados⁴⁸⁵.

Em alguns pacientes foi realizado teste de função pulmonar que demonstrou marcada diminuição da capacidade de difusão de CO_2 , mas o volume pulmonar e a espirometria foram normais⁸.

Os pacientes que sofreram interrupção abrupta do uso da amiodarona e tratamento com corticóide, apresentaram involução rápida do quadro instalado, com melhora dos sintomas e regressão do padrão radiológico. Na maioria das vezes sem deixar seqüelas.

Os pacientes cuja droga não foi retirada ou em quem não foi instituído a terapêutica com corticosteróides, evoluíram desfavoravelmente, ocorrendo inclusive 3 óbitos⁵⁸.

C O N C L U S Ã O

Os casos aqui relatados, nos leva^m a crer que a amiodarona é um potente antiarrítmico dotado de características que provavelmente estão relacionadas com o aparecimento de toxicidade pulmonar além de outros efeitos colaterais.

Esta ação iatrogênica possivelmente está aumentada em casos onde a droga foi administrada em doses elevadas, em associação com outras drogas, por um longo período ou também em casos de hipersensibilidade individual.

A presença de sintomatologia pulmonar, em pacientes que fazem uso terapêutico com amiodarona, deve servir de início para uma cuidadosa investigação, que deve também ser efetuada naqueles pacientes que receberam a indicação de necessidade do uso da droga.

Tão logo se constate a reação tóxica pulmonar da amiodarona, a droga deve ser suspensa e iniciado corticoterapia. Caso não possa ser retirada abruptamente a amiodarona, ela deve ser administrada em doses iguais ou inferior a 400mg diários e realizado acompanhamento frequente, com exames clínicos mensais e radiografias de tórax 4 a 6 meses após o início da medicação.

S U M M A R Y

Pulmonary toxicity may occur in association with amiodarone hydrochloride therapy. It is a new antiarrhythmic agent and is a benzofuram derivative. Recently may be associated with several adverse effects.

We report two cases with clinical pulmonary symptoms associated with amiodarone therapy and radiologic findings as diffuse interstitial and alveolar infiltrates.

The patients improved symptomatically and the Chest x - ray showed clearing of the bilateral infiltrates after the administration of amiodarone had been discontinued and steroid therapy had been begun.

B I B L I O G R A F I A

- 01 - DANTAS, J.C; PINHEIRO NETO, J.: Pneumonite por Drogas. Revistas da Imagem, 5 (4): 131-134, 1983.
- 02 - FRASER, R.G.; PARÉ, J.A.P.: Diagnóstico das Doenças do Tórax, Vol III. Editora Manole, 1982, 2a. edição.
- 03 - JOELSON, J.; KLUGER, J.; COLE, S. and CONWAY, M.: Possible Recurrence of Amiodarone Pulmonary Toxicity Following Corticosteroid Therapy. Chest, 85 (2): 284-285, 1984.
- 04 - KHEY, S.A.; WHLIANS, S.E. and COOKE, N.J.: Alveolitis after Treatment With Amiodarone. British Medical Journal, 284; 161-162, 1982.
- 05 - MARCHLINSKI, F.E.; GANSLER, T.S.; WAXMAN, H.L. and JOSEPHSON, M.E.: Amiodarone Pulmonary Toxicity. Annals of Internal Medicine, 97:839-845, 1982.
- 06 - ROTMENSCH, H.H.; LIRON, M. and TUPLISKI, M.: Possible Association of Pneumonitis with Amiodarone Therapy. Am. Heart Journal, 100: 412-413, 1980.
- 07 - SILVA, L.C.C: Compêndio de Pneumologia, editora Byk Prociex, R.J., 1981
- 08 - SOBOL, S.M.; RAKITA, L.: Pneumonitis and Pulmonary Fibrosis Associated with Amiodarone Treatment: A Possible Complication of a New Antiarrhythmic Drug. Circulation, 65 (4): 819-825, 1982.

TCC
UFSC
CM
0044

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC CM 0044

Autor: Schmidt, Luiza Eli

Título: A toxicidade medicamentosa : fi



972803609

Ac. 253243

Ex.1 UFSC BSCCSM