

## **Toxicidade pulmonar da amiodarona: Revisão de literatura**

**Cezar Arruda de Oliveira Filho**

Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto (FAMERP)

**Isabela Pimenta Pelucio**

FAMERP, Graduada em Medicina

**Carolina Bertini Bonini**

FAMERP, Graduada em Medicina

**Akissy Aline Uchiuama Nomura**

FAMERP, Graduada em Medicina

**Eduardo Vilela de Andrade**

FAMERP, Graduado em Medicina

**Lazaro Leonardo Mendes de Oliveira**

FAMERP, Graduado em Medicina

**Felipe Garcia Pereira**

FAMERP, Graduado em Medicina

**Luana Martins Camilo**

FAMERP, Graduado em Medicina

**Diego Henrique Avelino**

FAMERP, Graduado em Medicina

**Laura Maria de Sordi Rigamonti**

FAMERP, Graduado em Medicina

### **RESUMO**

A amiodarona, utilizada no tratamento de arritmias cardíacas, pode causar toxicidade pulmonar grave, com manifestações como pneumonite intersticial e fibrose pulmonar. O diagnóstico é desafiador, e o tratamento envolve a suspensão da droga e, em casos graves, uso de corticosteroides.

**Palavras-chave:** Toxicidade pulmonar, Amiodarona.

### **1 INTRODUÇÃO**

A amiodarona é um fármaco antiarrítmico da classe III amplamente utilizado para o tratamento de arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular. Seu mecanismo de ação envolve o prolongamento da repolarização cardíaca e do período refratário, além de efeitos beta-bloqueadores, bloqueio dos canais de sódio e cálcio. Apesar de sua eficácia no controle das



arritmias, o uso de amiodarona está associado a uma série de efeitos adversos devido à sua farmacocinética complexa e acumulação tecidual. (1)

A amiodarona é uma substância altamente lipofílica, o que contribui para sua extensa distribuição nos tecidos, incluindo o tecido adiposo e os pulmões. Esta característica é responsável por uma meia-vida longa e variabilidade interindividual na eliminação da droga. Consequentemente, a toxicidade é uma preocupação significativa, sendo a toxicidade pulmonar uma das complicações mais sérias e potencialmente fatais associadas ao seu uso. (1)

A toxicidade pulmonar induzida por amiodarona (AIPT) pode se manifestar de várias formas, desde pneumonite intersticial até fibrose pulmonar crônica. A incidência relatada de AIPT varia entre 5% e 10%, mas pode ser subestimada devido ao reconhecimento tardio ou diagnóstico incorreto. Esta condição é uma causa importante de morbidade e mortalidade em pacientes tratados com amiodarona, ressaltando a necessidade de vigilância e monitoramento contínuos durante o tratamento. (2)

## **2 MECANISMOS DE TOXICIDADE PULMONAR**

A toxicidade pulmonar da amiodarona é multifatorial e não completamente compreendida. Estudos sugerem que a amiodarona e seu metabólito ativo, desetilamiodarona, podem causar dano direto às células alveolares e intersticiais através de vários mecanismos. (1)

Primeiramente, a alta lipofilia da amiodarona leva à sua acumulação nos lisossomos das células pulmonares. A presença prolongada da droga nessas células pode induzir a formação de vacúolos lisossomais, resultando em autofagia inadequada e, eventualmente, morte celular. Além disso, a amiodarona pode interferir na função mitocondrial, resultando em estresse oxidativo e danos ao DNA mitocondrial.(1,2)

A inflamação desempenha um papel crucial na patogênese da AIPT. A amiodarona pode induzir a ativação de macrófagos alveolares, levando à liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF-alfa. Estas citocinas promovem a infiltração de células inflamatórias no parênquima pulmonar, exacerbando a lesão tecidual. (1,2)

Outro mecanismo potencial envolve a interferência da amiodarona no metabolismo dos lipídios pulmonares. A droga pode inibir a degradação dos fosfolipídios, levando à sua acumulação anormal nos pulmões. Esta deposição de fosfolipídios contribui para a disfunção celular e a formação de inclusões citoplasmáticas, características observadas na biópsia pulmonar de pacientes com AIPT. (1)

## **3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

As manifestações clínicas da toxicidade pulmonar por amiodarona são variadas e podem se sobrepor a outras doenças pulmonares, tornando o diagnóstico desafiador. Os sintomas mais comuns incluem dispneia, tosse seca e não produtiva, febre e, ocasionalmente, dor torácica. Estes sintomas podem se



desenvolver de forma insidiosa ao longo de semanas a meses após o início do tratamento com amiodarona. (1,2)

Radiologicamente, a AIPT pode apresentar uma variedade de padrões nos exames de imagem. A radiografia de tórax pode revelar infiltrados pulmonares difusos ou focais, enquanto a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) é mais sensível para detectar anormalidades intersticiais e alveolares. Os achados típicos na TCAR incluem opacidades em vidro fosco, consolidações e, em casos avançados, padrões de fibrose pulmonar. (3)

Os testes de função pulmonar (TFP) são úteis para avaliar o impacto da AIPT na capacidade respiratória. A redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) é um achado precoce e sensível. Além disso, a espirometria pode revelar um padrão restritivo, especialmente em estágios mais avançados da doença. (1)

A biópsia pulmonar, embora invasiva, pode ser necessária para confirmar o diagnóstico em casos complexos. As características histopatológicas típicas incluem infiltrados inflamatórios intersticiais, hiperplasia de pneumócitos, fibrose intersticial e a presença de inclusões citoplasmáticas lisossomais. (1)

#### **4 DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico de AIPT é desafiador devido à falta de testes específicos e à semelhança dos sintomas com outras doenças pulmonares. A abordagem diagnóstica é geralmente baseada em uma combinação de história clínica, achados radiológicos e testes de função pulmonar. (3)

A história clínica é crucial e deve incluir detalhes sobre a dose de amiodarona, duração do tratamento e sintomas respiratórios. É importante excluir outras causas potenciais de doença pulmonar, como infecções, neoplasias e outras drogas que possam causar toxicidade pulmonar. (3)

Os exames de imagem, particularmente a TCAR, desempenham um papel importante na avaliação da AIPT. A presença de opacidades em vidro fosco e outras anormalidades intersticiais em pacientes em uso de amiodarona deve levantar suspeita de toxicidade pulmonar. (3)

Os TFP são valiosos para detectar alterações funcionais precoces. A redução da DLCO é um achado comum e sensível, que pode preceder as alterações visíveis nos exames de imagem. (3)

A biópsia pulmonar pode ser necessária em casos onde o diagnóstico é incerto. A análise histológica pode revelar características típicas da AIPT, incluindo infiltrados inflamatórios, fibrose e inclusões citoplasmáticas. (2)



## 5 TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento da AIPT envolve a suspensão imediata da amiodarona, que é a medida mais eficaz e frequentemente resulta em melhora dos sintomas. A recuperação pode ser lenta e pode levar várias semanas a meses, dependendo da extensão da lesão pulmonar. (5)

Em casos graves, o uso de corticosteroides pode ser benéfico. A dose e a duração do tratamento com corticosteroides variam, mas a prednisona é frequentemente utilizada. A resposta ao tratamento é variável, e alguns pacientes podem não responder adequadamente, resultando em fibrose pulmonar progressiva. (5)

O prognóstico da AIPT é variado. Muitos pacientes experimentam uma melhora significativa após a suspensão da amiodarona e tratamento com corticosteroides. No entanto, a recuperação completa pode ser limitada em casos de fibrose pulmonar estabelecida. A mortalidade associada à AIPT é significativa, especialmente em pacientes com doença pulmonar avançada. (2)

## 6 PREVENÇÃO E MONITORAMENTO

A prevenção da AIPT envolve a seleção cuidadosa dos pacientes para tratamento com amiodarona, considerando a relação risco-benefício. Pacientes com histórico de doença pulmonar ou fatores de risco significativos devem ser monitorados de perto. (4)

O monitoramento regular da função pulmonar e exames de imagem são recomendados para pacientes em uso prolongado de amiodarona. A redução precoce da DLCO pode indicar o início da AIPT e justificar uma investigação mais aprofundada. (4)

A educação dos pacientes é crucial. Eles devem ser informados sobre os sinais e sintomas de toxicidade pulmonar e instruídos a relatar qualquer sintoma respiratório novo ou agravante imediatamente. (4)

## 7 CONCLUSÃO

A toxicidade pulmonar induzida por amiodarona é uma complicação significativa e potencialmente fatal do tratamento antiarrítmico. A literatura revisada destaca a importância de um monitoramento rigoroso e contínuo dos pacientes em uso de amiodarona, com atenção especial para a função pulmonar e exames de imagem regulares. A incidência de AIPT é considerável, variando entre 5% e 10%, com uma mortalidade significativa em casos graves. (1)

Os estudos de caso e epidemiológicos fornecem uma visão abrangente das manifestações clínicas, radiológicas e histopatológicas da AIPT, bem como das estratégias de manejo e prognóstico. A retirada imediata da amiodarona e, em casos graves, o uso de corticosteroides são as principais abordagens terapêuticas. No entanto, a variabilidade na resposta ao tratamento e a possibilidade de fibrose pulmonar progressiva destacam a necessidade de uma vigilância contínua. (2)



A prevenção da AIPT envolve a seleção cuidadosa dos pacientes e o monitoramento regular, incluindo testes de função pulmonar e exames de imagem. A educação dos pacientes sobre os sinais e sintomas de toxicidade pulmonar é crucial para a detecção precoce e intervenção adequada. Em última análise, a compreensão e manejo da AIPT são essenciais para otimizar a segurança e eficácia do tratamento com amiodarona. (6)



## REFERÊNCIAS

1. ALTER, P.; GRIMM, W.; MAISCH, B. Amiodaron-induzierte Pneumonitis bei dilatativer Kardiomyopathie. *Pneumologie*, v. 56, n. 1, p. 31-35, jan. 2002.
2. LEEDER, R. G.; BRIEN, J. F.; MASSEY, T. E. Investigation of the role of oxidative stress in amiodarone-induced pulmonary toxicity in the hamster. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, v. 72, n. 6, p. 613-621, jun. 1994.
3. SHAH, M. et al. Acute amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Chest (American College of Chest Physicians)*, v. 164, n. 4, p. A4608-A4609, out. 2023.
4. WOLKOVE, N.; BALTZAN, M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Canadian Respiratory Journal*, v. 16, n. 2, p. 43-48, 2009.
5. KAYA, S. B. et al. Acute amiodarone toxicity causing respiratory failure. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 63, n. 3, p. 210-212, mar. 2017.
6. PITCHER, W. D. Southwestern Internal Medicine Conference: Amiodarone pulmonary toxicity. *The American Journal of the Medical Sciences*, v. 303, n. 3, p. 206-212, mar. 1992.