

Pneumonia em organização secundária ao uso de amiodarona*

LIA AUGUSTA DE SOUZA GULMINI¹, CARLOS ALBERTO DE CASTRO PEREIRA², ESTER N.A.M. COLETTA³

A pneumonia em organização secundária ao uso de amiodarona é rara, com apenas oito casos relacionados na literatura. No presente relato uma paciente de 75 anos, com uso cumulativo de 43g, apresentou tosse produtiva, dispnéia progressiva e infiltrados bilaterais na radiografia do tórax. A biópsia transbrônquica confirmou o diagnóstico. Com a retirada da droga houve melhora clínica e funcional. (*J Pneumol* 2001;27(3):167-170)

Organized pneumonia secondary to amiodarone use

Organized pneumonia secondary to amiodarone use is rare. Only eight cases have been reported in the literature. It is reported on the case of a 75-year-old female who, after a cumulative dose of 43 g of amiodarone, presented coughing, progressive dyspnea and bilateral infiltrates seen at thoracic radiographs. Transbronchial biopsy confirmed the diagnosis. As the drug was discontinued, there was functional and clinical improvement.

Descritores – Pneumonia por bronquiolite obliterante em organização. Amiodarona. Quimioterapia. Toxicidade de drogas.

Key words – Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Amiodarone. Drug therapy. Drug toxicity.

INTRODUÇÃO

A pneumonia em organização ou bronquiolite obliterante com pneumonia em organização é uma doença rara, geralmente idiopática; em outros casos, a etiologia pode ser associada a doenças do tecido conectivo, inalação de gases tóxicos (NO₂, cádmio, ozônio, etc.), infecções (virais, *Legionella*, *Mycoplasma*) e drogas (amiodarona, bleomicina, metotrexato, cocaína, etc.)⁽¹⁻⁸⁾.

* Caso acompanhado na Clínica do Aparelho Respiratório (Clinar) de Santo André.

1. Médica pneumologista da Clínica do Aparelho Respiratório (Clinar), Santo André, SP.
2. Doutor e Assistente da Disciplina de Pneumologia da Escola Paulista de Medicina-Universidade Federal de São Paulo; Médico Assistente do Serviço de Doenças Respiratórias do Hospital do Servidor Público.
3. Médica-Assistente do Serviço de Anatomia Patológica do HSPE-SP; Professora Assistente do Departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Endereço para correspondência – Lia Augusta Gulmini, Rua Xavier de Toledo, 458 – 09010-130 – Santo André, SP. Tels. (11) 4990-9744/449-9034.

Recebido para publicação em 5/6/00. Reapresentado em 31/8/00. Aprovado, após revisão, em 20/11/00.

A amiodarona é um fármaco utilizado para tratamento de algumas arritmias cardíacas, mas que pode causar sérios danos pulmonares. As manifestações pulmonares dos seus efeitos tóxicos incluem: 1) Padrão histológico de pneumonite intersticial usual com macrófagos xantomizados na luz alveolar; 2) Dano alveolar difuso; 3) Pneumonia em organização ou bronquiolite obliterante com pneumonia em organização⁽³⁾. O risco de efeitos adversos é variável, dependendo da dose diária da medicação e da duração do tratamento; a dose total acumulada é mais importante que a dose diária. O mecanismo responsável pela toxicidade da droga é desconhecido.

A pneumonia em organização causada por amiodarona é rara, havendo na literatura relato de oito casos⁽²⁻⁹⁾. O objetivo deste trabalho é relatar um caso com regressão acentuada após interrupção da medicação.

RELATO DO CASO

Paciente de 75 anos de idade, sexo feminino, dois meses após quadro de coriza passou a ter tosse produtiva discreta, com expectoração mucosa em pequena quantidade e dispnéia aos médios esforços. Queda de cabelos acentuada.

Antecedentes de infarto agudo do miocárdio havia 20 anos e hipertensão arterial, em uso de ácido acetilsalicílico, hidroclorotiazida, isossorbida, diltiazem, pentoxifilina, e amiodarona havia oito meses (dose acumulada de 43g; dose diária de 200mg por seis meses e 100mg por dois meses).

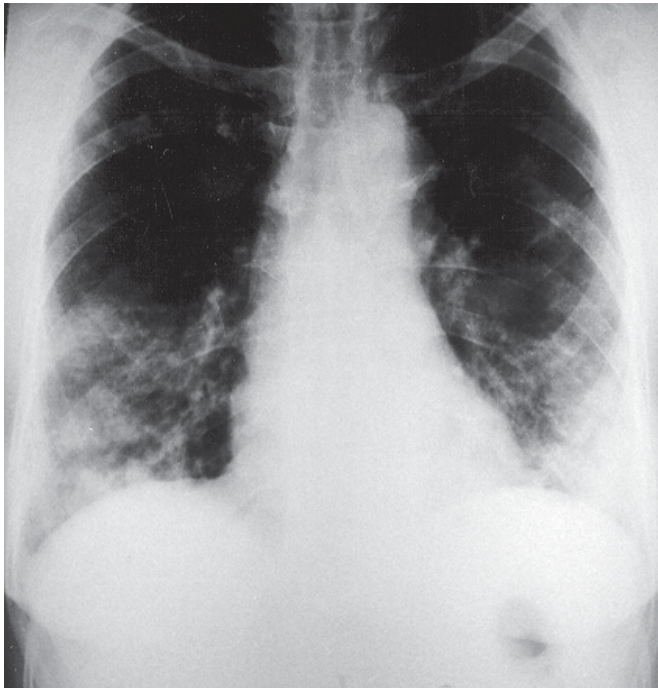


Figura 1 – Radiografia do tórax mostrando infiltrado interstício-alveolar bilateral, com áreas de consolidação e infiltrado reticular, com predomínio nas bases

Diabetes melito em uso de clorpropamida. Antecedentes de fenômeno de Raynaud, ausente havia três anos.

Ao exame físico, a paciente apresentava-se em bom estado geral, pressão arterial de 130/80mmHg, frequência cardíaca de 60bpm e frequência respiratória de 20 movimentos/min.; a ausculta pulmonar revelou estertores finos esparsos, predominando nas bases.

A radiografia simples de tórax revelou infiltrado interstício-alveolar bilateral, com áreas de consolidação, com predomínio nas bases (Figura 1). A tomografia computadorizada de tórax evidenciou múltiplas opacidades bilaterais simétricas, espessamento de septos interlobulares e padrão de vidro despolido e consolidação (Figura 2). Acentuação das marcas broncovasculares, especialmente centrais.

Ecodopplercardiograma demonstrou insuficiência discreta das valvas mitral e tricúspide. Ecocardiograma com arritmia extra-sistólica supraventricular rara e alteração de repolarização ventricular. O hemograma mostrava hemoglobina 14,1g%, hematócrito 43%, leucócitos 6.400 m^3 , segmentados 68%, linfócitos 26% e eosinófilos 2%. Pesquisa de BK no escarro em três amostras negativa, glicemia – 122mg/dl; TSH – 72,90mUI/ml; complemento total (CH – 50) de 362 unidades, complemento C4 – 22mg/dl; complemento C3 – 150mg/dl; fator antinúcleo não reagente; proteína C reativa 3,9mg/l; mucoproteínas de 4,00mg/dl; antiestreptolisina O de 132UI/ml.

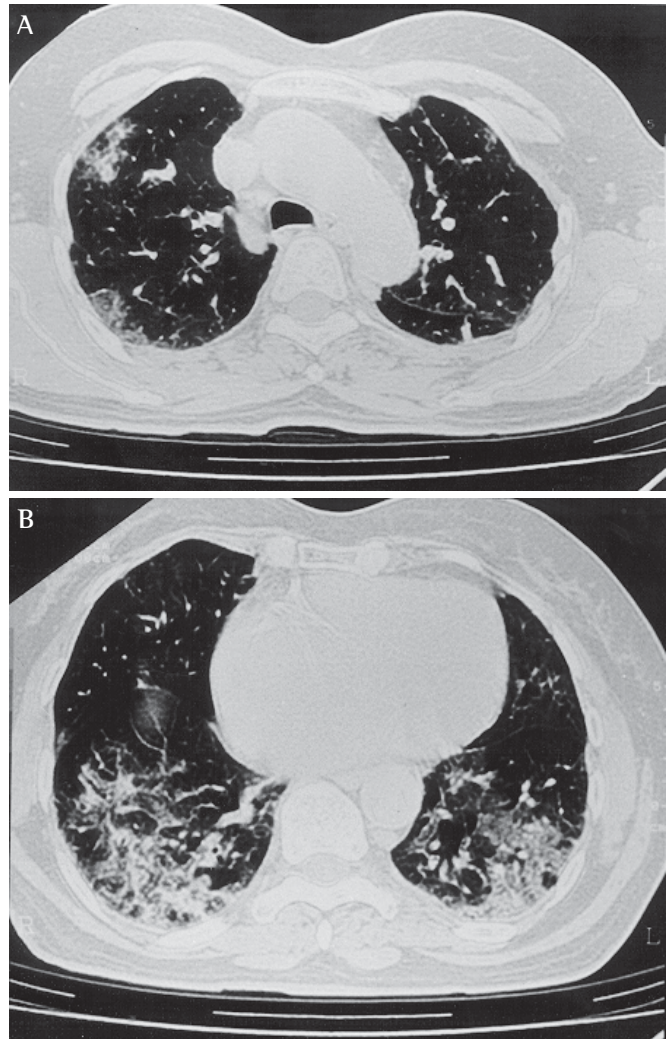


Figura 2 – Tomografia computadorizada do tórax mostrando presença de áreas com múltiplas opacidades bilaterais simétricas. Espessamento de septos interlobulares, padrão de vidro despolido e consolidação. Acentuação das marcas broncovasculares, especialmente centrais.

Espirometria: CVF – 2,04L (77%), VEF_1 – 1,60L (81%) e VEF_1/CVF – 78%. Teste de caminhada de seis minutos – pulso basal de 60 bat./minuto; frequência respiratória basal 20 resp./minuto, SaO_2 basal 96%; pulso final 70 bat./minuto; frequência respiratória final 24 resp./min. e SaO_2 – 85%. Distância percorrida – 366m. Distância esperada – 511m⁽¹¹⁾. A broncoscopia foi normal. Realizadas biópsias transbrônquicas. Os cortes histológicos revelaram estruturas bronquiolares com distorção, fibrose da parede e “desgarramento” do epitélio, com formações fibrosas intraluminares (*plugs*) e infiltrado inflamatório crônico não específico que se estendem para o parênquima e espaços aéreos adjacentes (tampões ou *plugs* de tecido fibromixóide) (Figura 3).

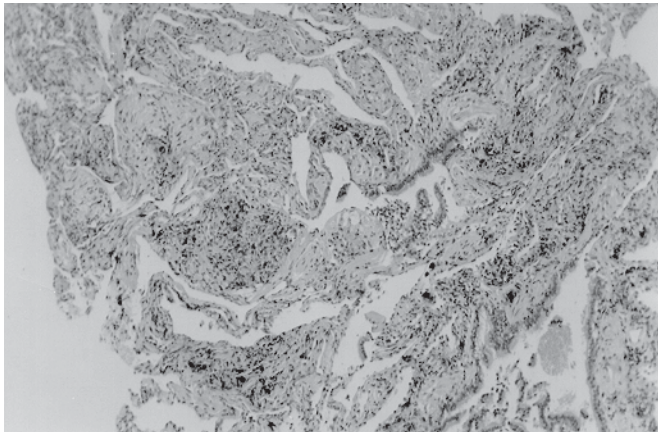


Figura 3 – Estrutura bronquiolar e parênquima adjacente com processo inflamatório crônico não específico, com fibrose intraluminal e extensão para espaços alveolares (HE, 100x).

Durante a investigação a paciente foi orientada a suspender o uso de amiodarona, sem introdução de outros medicamentos. Nova radiografia simples de tórax foi realizada após 45 dias e tomografia computadorizada após 90 dias, que mostraram melhora acentuada (Figuras 4 e 5). No exame físico persistiam estertores finos esparsos. Espirometria: CVF – 2,21 (84%); VEF₁ – 1,66 (84%); VEF₁/CVF – 75%. Difusão de monóxido de carbono (respiração única) = 10,62ml/min/mmHg (64%); VA – 4,05 (93%); DCO/VA – 2,62 (68%).

DISCUSSÃO

A pneumonia em organização ou bronquiolite obliterante com pneumonia em organização é uma doença incomum, com forma clínica subaguda ou crônica, com quadro inicial sugestivo de infecção do trato respiratório superior, com tosse persistente e dispnéia progressiva⁽⁵⁾. Geralmente, a doença é idiopática ou criptogênica. Esta foi inicialmente descrita por Epler *et al.*⁽¹⁾, mas pode ter associação com outras doenças, como as do tecido conectivo, ser causada por radiação, toxicidade por drogas (amiodarona, ouro e cocaína), infecções (víruses, *Legionella*, *Mycoplasma*), etc. Histologicamente, caracteriza-se pela presença de formações polipóides intrabronquiolares compostas por fibroblastos e raras células inflamatórias, geralmente se estendendo pelos ductos e sacos alveolares (pneumonia em organização)^(5,6,9).

O quadro clínico é muito característico, com início dos sintomas de aproximadamente três meses, febre ausente ou moderada, tosse seca, dispnéia progressiva e anorexia. No exame físico freqüentemente são observados estertores finos⁽²⁾. Nos exames subsidiários são freqüentes hipoxemia moderada, velocidade de hemossedimentação aumentada, radiografia com infiltrado interstício-alveolar,

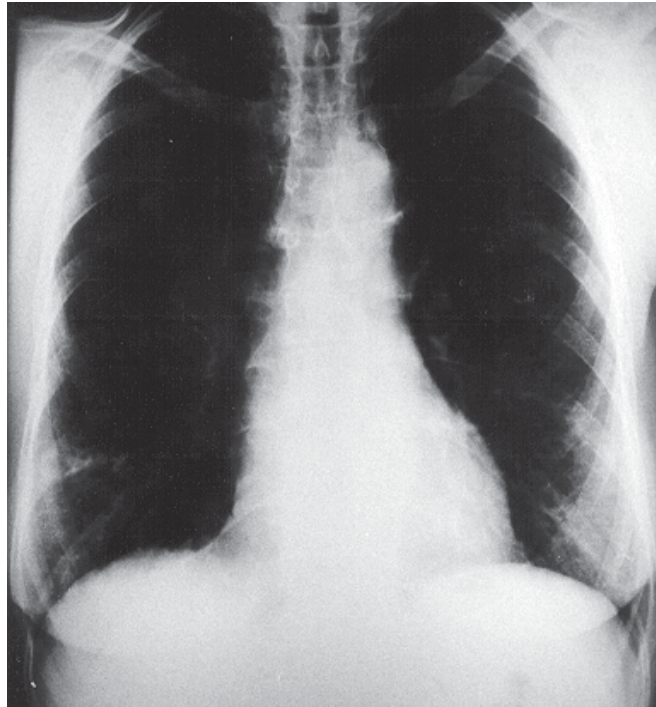


Figura 4 – Radiografia do tórax mostrando regressão do processo intersticial bilateral

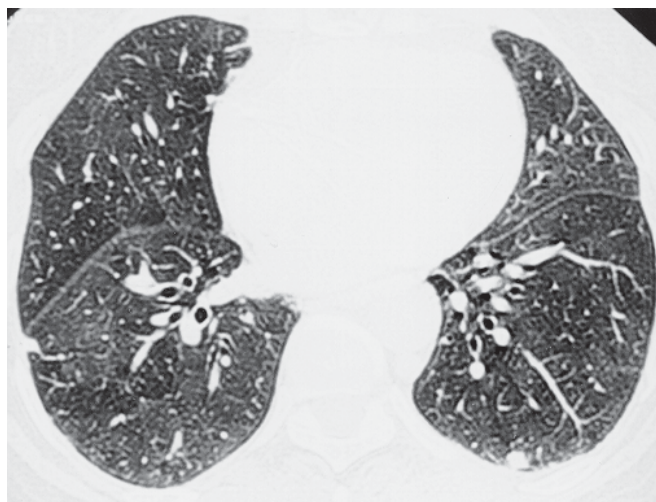


Figura 5 – Tomografia computadorizada do tórax mostrando áreas de vidro fosco, espessamento septal, nódulos intralobulares densos e maldefinidos

principalmente nas bases pulmonares, prova de função pulmonar com distúrbio ventilatório restritivo e diminuição da difusão. No lavado broncoalveolar, presença de aumento de linfócitos^(2,3).

A biópsia transbrônquica é considerada diagnóstica na presença de quadro clínico radiológico característico. Em outros casos, está indicada biópsia aberta, pelo possível

achado de lesões histológicas com padrão localizado, associadas a outras doenças difusas. Dos casos descritos por amiodarona, aproximadamente a metade foi conclusiva por biópsia transbrônquica^(2,4,5), como no presente caso.

A amiodarona é uma droga muito usada para tratamento de arritmias cardíacas. O mecanismo de toxicidade da droga não é bem conhecido, mas há indicações de que é dose-dependente, sendo bem relatado o risco aumentado em dose acima de 400mg/dia, ou mesmo doses baixas (100mg/dia) por períodos prolongados^(3,5). Sua meia-vida é longa, de 40 a 70 dias⁽¹⁰⁾, o que significa que a melhora será observada após a suspensão em meses. Nos casos relatados de pneumonia em organização ou bronquiolite obliterante com pneumonia em organização, a dose variou entre 9,9 e 370mg, o que sugere sensibilidade individual. Pelo fato de a droga ser utilizada em pacientes com cardiopatias, o diagnóstico inicial pode ser feito de complicação da doença cardíaca ou embolia pulmonar, como ocorreu em dois casos publicados^(4,5).

A pneumonia em organização por amiodarona apresenta geralmente boa evolução; todos os casos relatados com diagnóstico antes do óbito foram tratados com corticóide, apresentando melhora acentuada após duas a seis semanas. Um dos pacientes apresentou recidiva após retirada do corticóide, que tinha sido utilizado por seis semanas⁽⁴⁾. Houve dois óbitos: em um deles, o paciente foi medicado como portador de embolia pulmonar, não sendo medicado com corticóide; o outro, apesar do uso de imipenem e corticóide, veio a falecer, com evolução rápida^(4,5). Altas doses de corticóide são preconizadas nos casos publicados, em geral, prednisona 1mg/kg/dia, com retirada gradual, não só para a remissão do quadro, como para evitar recidiva^(2,5).

No presente caso, a paciente não foi tratada com corticóide, obtendo melhora acentuada após 45 dias de suspensão da amiodarona, ficando assintomática e com regressão quase total das lesões radiológicas (Figura 4). Este é o primeiro caso publicado em que foi feita apenas a retirada da droga.

REFERÊNCIAS

1. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985;312:152-158.
2. Aranda AE, Basanez AR, Jimenez LY. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone treatment. *Neth J Med* 1998;53:109-112.
3. Valle JM, Alvarez D, Antunez J, Valdes L. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone: a rare aetiology. *Eur Respir J* 1995;8:470-471.
4. Jessurun GA, Hoogenberg K, Crijns HJ. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia during low-dose amiodarone therapy. *Clin Cardiol* 1997;20:300-302.
5. Oren S, Turkot S, Goltzman B, London D, Ben-Dor D, Weiler Z. Amiodarone-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). *Respir Med* 1996;90:167-169.
6. Lamont J, Verbeken E, Verschakelen J, Demedts M. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. A report of 11 cases and a review of the literature. *Acta Clin Belg* 1998;53:328-336.
7. Conte SC, Pagan V, Murer B. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone: clinical, radiological and histological pattern. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997;52:24-26.
8. Moreau L, Quoix E, Vandevenne A, et al. Bronchiolite obliterante avec pneumopathie d'organisation. Etude retrospective de 19 cas. *Rev Pneumol Clin* 1998;54:136-143.
9. Izumi T. Proceedings of the international congress on BOOP. *Chest* 1992;102:1s-5s.
10. Raeder EA, Podrid PJ, Lown B. Side effects and complications of amiodarone therapy. *Am Heart J* 1983;109:975.
11. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six minutes walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1384-1387.

CARTA AO EDITOR

Como membro da Diretoria da SBPT, sinto orgulho do nosso periódico, o *Jornal de Pneumologia*, que cada vez mais cumpre seu papel na divulgação de temas de interesse da especialidade. Aproveito para destacar o artigo de Dalcin PTR *et al.* "Asma aguda em adultos na sala de emergência: o manejo clínico na primeira hora", publica-

do no vol. 26, nº 6, novembro-dezembro/2000, pgs. 297-306. Trata-se de tema altamente relevante para a prática médica, em que os autores fornecem preciosas informações de forma clara e objetiva. Considero esta uma maneira exemplar de contribuir para a prática pneumológica.

LUIZ CARLOS CORRÊA DA SILVA