ISSN 0871-3413 • ©*ArquiMed*, 2005

Toxicidade da Amiodarona

Caso Clínico

Natália Melo; Teresa Jaraquemada; Anabela Gonçalves
Serviço de Medicina B, Hospital de São João, Porto

Os autores descrevem o caso de um doente do sexo masculino, de 49 anos de idade, com fibrilação auricular permanente diagnosticada há dois anos e medicado desde então com amiodarona (200 mg/dia), que foi internado por quadro de astenia, anorexia e emagrecimento acentuados, acompanhado posteriormente de icterícia, rouquidão e trémulo dos membros superiores. Após estudo exaustivo foi feito o diagnóstico provável de toxicidade múltipla da amiodarona (tiróideia, hepática, cutânea, ocular).
É importante salientar neste caso, a presença dos múltiplos efeitos secundários da amiodarona num doente medicado com doses baixas deste fármaco, durante um curto período de tempo. Pretende-se também alertar para a necessidade do uso da amiodarona apenas quando estritamente necessário e com a monitorização adequada.
Palavras-chave: amiodarona; toxicidade; hepatite; hipertiroidismo; hiperpigmentação cutânea.

ARQUIVOS DE MEDICINA, 19(5-6): 199-202

INTRODUÇÃO

A amiodarona é um fármaco anti-arrítmico aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*), em 1985, para o tratamento de arritmias ventriculares graves e refractárias a outras formas de tratamento. Contudo, este fármaco é também eficaz no tratamento de arritmias supraventriculares (1).

Estruturalmente, a amiodarona é um derivado iodado do benzofurano. A sua estrutura anfofílica leva à acumulação nos lisossomas, onde se liga aos fosfolípidos, levando a uma fosfolipidose adquirida similar à primária. As inclusões lisossómicas pleomórficas são encontradas em muitos tecidos incluindo córnea, nervos periféricos, músculo esquelético, pulmão, coração, pele, linfócitos, plasmócitos, granulócitos e macrófagos teciduais. Estas alterações estão associadas a muitos efeitos secundários da amiodarona, incluindo o desenvolvimento de infiltrados pulmonares e fibrose intersticial, hipertiroidismo e hipotiroidismo (também contribui o facto de produzir aumento marcado das reservas corporais de iodo e alterações no metabolismo das hormonas tiroideias por inibição parcial da actividade da 5'-desiodase tipo 1 (2)), depósitos na córnea, neuropatia periférica, fotossensibilidade cutânea, descoloração azul-acinzentada da pele, lesões hepáticas agudas e crónicas e efeitos arritmogénicos (3). A absorção oral da amiodarona é da ordem dos 50%. A semi-vida plasmática é de cerca de 58 dias para doentes em tratamento crónico (4).

A incidência da toxicidade relacionada com a amiodarona varia com alguns estudos observacionais, sugerindo que entre 34 a 93% dos pacientes têm algum tipo de reacção adversa (5). O desenvolvimento da toxicidade parece estar dependente da dose e duração da terapia. A maioria dos efeitos secundários são ligeiros, mas está descrita toxicidade grave a exigir paragem da medicação em cerca de 25% dos pacientes (5). A semi-vida longa da amiodarona em conjunto com a alta incidência de toxicidade, torna importante uma cuidadosa monitorização do tratamento e a sua utilização apenas quando estritamente necessário (5).

Para estabelecer a relação de causalidade medicamento/doença iatrogénica, podem adoptar-se certos critérios de operacionalidade, como os resumidos na tabela 1 (6). De salientar que, para que a relação seja definitiva, é geralmente necessária a recidiva após readministração, que na maioria dos casos é eticamente inaceitável.

CASO CLÍNICO

Homem de 49 anos, taxista, observado no Serviço de Urgência por fraqueza muscular, anorexia e emagrecimento (20% do peso habitual) acentuados com três semanas de evolução, acompanhados posteriormente por icterícia, colúria, acolia, rouquidão e trémulo de acção distal dos membros superiores. Durante este período de tempo recorreu ao médico assistente, tendo realizado, cinco dias antes do internamento, estudo analítico que revelou valores elevados das provas de função e citólise hepáticas (AST - 159 UI/L (Valores de referência (VR): 8 - 40 UI/L); ALT - 266 UI/L (VR: 7 - 43 UI/L); GGT - 403 UI/L (VR: 7 - 32 UI/L); FA - 290 UI/L (VR: 34 - 109 UI/L); Bilirrubina Total - 4,83 mg/dl (VR: 0,30 - 1,10 mg/dl); Bilirrubina Directa - 1,96 mg/dl (VR: 0 - 0,30 mg/dl));

Tabela 1 - **Escala de probabilidade da relação causal de efeitos adversos.**

	Presente	Ausente	Não se sabe
1 - Reacção já conhecida	+1	0	0
2 - Reacção posterior à exposição do medicamento	+2	-1	0
3 - Desaparecimento da reacção com a interrupção do tratamento ou com um antagonista específico	+1	0	0
4 - Recidiva após administração	+2	-1	0
5 - Causas alternativas	-1	+2	0
6 - Efeito de placebo	-1	+1	0
7 - Detecção do medicamento nos líquidos orgânicos	+1	0	0
8 - Intensidade da reacção dependente da dose	+1	0	0
9 - Reacção semelhante à verificada com a exposição prévia ao mesmo medicamento ou similar	+1	0	0
10 - Evidência objectiva da reacção	+1	0	0
Total de pontuação*	-	-	-

*Definitiva ≥9; Provável 5-8; Possível 1-4; Duvidosa ≤0

radiografia torácica com alterações sugestivas de fibrose pulmonar de predomínio médio-basal e ecografia abdominal mostrando fígado de contornos irregulares, identificando-se uma área de maior ecogenicidade na porção posterior do lobo esquerdo, a esclarecer por tomografia computorizada (TC).

Doente com antecedentes de fibrilação auricular permanente diagnosticada há 2 anos e medicado desde então com amiodarona (200 mg/dia; dose total: 160g) e ácido acetilsalicílico (100 mg/dia), não tendo sido efectuada tentativa de cardioversão eléctrica. Ingestão de álcool apenas aos fins-de-semana (90 g/dia). Sem outros antecedentes pessoais ou familiares relevantes.

Ao exame objectivo apresentava um aspecto emagrecido; icterícia de pele e escleróticas; regiões malares, dorso do nariz e regiões supraciliares com coloração azul-acinzentada (Figura 1); ausência de adenopatias palpáveis; pulso radial arrítmico; temperatura auricular - 36,6ºC; TA - 101/57 mmHg; tiróide palpável na metade inferior da região cervical, volumosa, de consistência elástica, superfície lisa e indolor à palpação; área de impulso máximo palpável na intersecção do 5º espaço intercostal com a linha médio-clavicular com 1 cm de diâmetro; auscultação cardíaca com S1 e S2 presentes, arrítmicos, com intensidade normal, frequência cardíaca de 102 batimentos/minuto, S3 e S4 ausentes, sem sopros ou atrito pericárdico; auscultação pulmonar e exame do abdómen sem alterações; exame neurológico com força muscular grau 4 bilateralmente e de forma simétrica, trémulo de acção distal dos membros superiores, sem outras alterações.

Do estudo analítico destacava-se alterações das

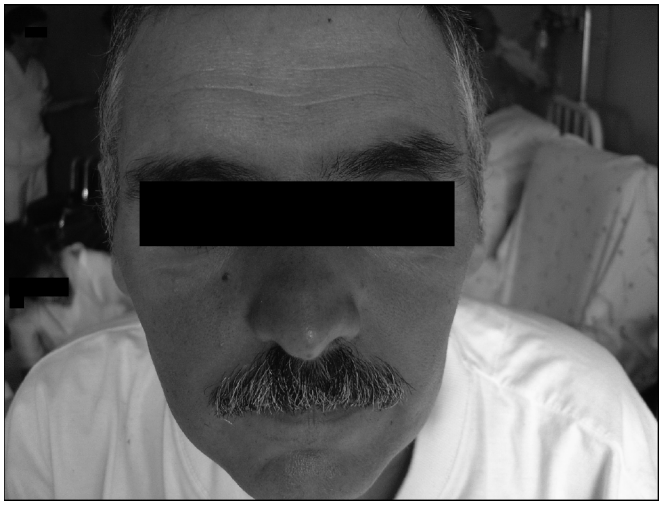


Fig. 1 - Coloração azul - acinzentada das regiões malares, dorso do nariz e regiões supraciliares

provas de função e citólise hepáticas (AST - 129 UI/L (VR: 10-37 U/L), ALT - 229 UI/L (VR: 10-37 U/L), GGT - 378 UI/L (VR: 10-49 U/L), FA - 307 UI/L (VR: 44-155 U/L); Bilirrubina total / directa - 39 mg/L/ 28,6 mg/L (VR: <11/<4 mg/L). Os valores séricos das enzimas musculares (mioglobina, creatinaquinase (CK), aldolase) foram normais. Os marcadores da hepatite A, B, C e vírus da imunodeficiência humana 1 e 2 foram negativos. As serologias dos vírus herpes simplex 1 e 2, vírus Epstein-Barr e vírus citomegálico foram negativas para infecção recente.

O electrocardiograma (ECG) mostrou fibrilação auricular com frequência cardíaca de 110 bat/min. O ecocar-

diograma mostrou ligeira dilatação da aurícula esquerda (AE) (AE - 42 mm; Norma (N) < 40 mm), sem outras alterações. A tomografia computorizada toracoabdominal revelou alterações pulmonares fibroretrácteis no lobo superior direito, com discreta opacidade posterior tipo residual; ligeiro bócio mergulhante; sem alterações infradiafragmáticas. A função tiroideia foi compatível com hipertiroidismo (T3 livre > 20 pg/mL (VR:2,3 - 4,2 pg/mL); T4 livre > 12 ng/ml (VR:0, 89 - 1,80 ng/mL); TSH < 0,004μIU/mL (VR: 0,350 - 5,500 μIU/mL); Tireoglobulina > 300 ng/ml (VR: 0,0 - 55,0 ng/mL)); os anticorpos anti-tiroideus foram negativos. O ecodoppler da tiróide mostrou volumoso bócio, sem nódulos ou hiperémia. A biópsia hepática mostrou infiltrado inflamatório crónico e fibrose ligeira nalguns espaços porta; lesões necro-inflamatórias focais ligeiras em localização intra-lobular; esteatose microvesicular multifocal e hipertrofia das células de revestimento sinusoidal, focalmente com aspecto microvacuolizado; ausência de colestase; sem corpos hialinos de Mallory, sem megamitocôndrias e sem sinais de malignidade. As provas funcionais respiratórias com capacidade de transferência alvéolo-capilar do monóxido de carbono foram normais. A tomografia computorizada torácica de alta resolução não mostrou alterações compatíveis com toxicidade por amiodarona.

Foi observado na Consulta de Oftalmologia, visualizando-se abundantes depósitos de amiodarona na córnea bilateralmente.

O doente suspendeu a amiodarona no primeiro dia de internamento, iniciou bisoprolol (5 mg/dia) para controlo da frequência cardíaca, ácido acetilsalicílico (325 mg/dia) e prednisolona (40 mg/dia) após realização de biópsia hepática. Verificou-se boa evolução clínica, tendo tido alta após três semanas de internamento, com frequência cardíaca controlada; redução para cerca de metade dos valores séricos iniciais das transamínases; quase normalização das bilirrubinas e diminuição discreta do doseamento das hormonas tiroideias. Cerca de 3 meses após a alta suspendeu a prednisolona e o estudo analítico foi normal.

Após exclusão de outras patologias que poderiam ser responsáveis pelos sintomas apresentados pelo doente, nomeadamente doença hepática infecciosa ou infiltrativa, dermatomiosite, doença de Graves ou bócio multinodular tóxico, foi feito o diagnóstico de toxicidade provável pela amiodarona, tendo em conta a pontuação da tabela 1 (pontuação total - 6).

DISCUSSÃO

A amiodarona induz com alguma frequência (3 a 20%) alterações dos testes de função hepática, sem sintomatologia acompanhante, que normalizam com a diminuição da dose (4). Raramente induz lesões hepáticas graves (ex: hepatite; cirrose hepática). Histologicamente, as alterações são semelhantes às da hepatite alcoólica, não havendo alterações patognomónicas (4). Perante a gravidade do quadro clínico, entendeu-se realizar biópsia hepática para aferir a natureza e extensão da lesão hepática (ex: hepatite; fibrogénese activa; cirrose hepática), tendo sobretudo importância prognóstica. O resultado da biópsia revelou arquitectura trabecular com alterações inflamatórias intra-lobulares e esteatose microvesicular, típicas de hepatite alcoólica, embora não fossem visualizados corpos hialinos de Mallory.

Um aspecto importante a realçar neste caso é a presença de hipertiroidismo induzido pela amiodarona. Existem 2 subtipos distintos, com diferentes etiologias e necessidades terapêuticas. No hipertiroidismo tipo 1 ocorre reactivação do hipertiroidismo em doentes com doença tiroideia prévia devido à libertação de iodo pela amiodarona com aumento de síntese hormonal (fenómeno de Jod-Basedow) (7). Geralmente os anticorpos anti-tiroideus são positivos e o ecodoppler da tiróide mostra hiperémia (7). O tratamento é efectuado com anti-tiroideus (40 a 60 mg de metimazole ou 600 a 800 mg de propiltiouracilo) (8). O hipertiroidismo tipo 2 ocorre naqueles doentes sem doença tiroideia prévia e é devido à destruição do epitélio folicular induzida pela amiodarona com libertação de hormonas tiroideias para a circulação (tiroidite destrutiva) (7). Os anticorpos anti-tiroideus são negativos e não há hiperémia da tiróide (7). Neste caso o tratamento é efectuado com corticóides devido às suas propriedades estabilizadoras de membrana e antiinflamatórias (15 a 80 mg de prednisolona ou 3 a 6 mg de dexametasona por 7 a 12 semanas) (8). Quando os tipos 1 e 2 coexistem, classifica-se como tipo 3, utilizando-se simultaneamente as terapêuticas acima referidas (7). A tiroidectomia pode ser uma opção válida em doentes com resistência à terapêutica médica (7). Perante estes dados, este caso enquadra-se no hipertiroidismo tipo 2. Relativamente aos sinais e sintomas de hipertiroidismo induzido pela amiodarona, os cardíacos podem estar ausentes devido ao efeito inibitório intrínseco da amiodarona sobre o coração, predominando outras manifestações clínicas como a perda de peso, o tremor, a fraqueza muscular e o bócio (7), todos presentes neste caso clínico.

As manchas cutâneas azuis-acinzentadas estão presentes em 2-5% dos doentes e aparecem em áreas expostas ao sol. Geralmente são reversíveis, embora possam demorar mais de um ano a desaparecer (4).

Os microdepósitos de amiodarona na córnea estão presentes em praticamente todos os pacientes tratados há mais de 6 meses, sendo apenas sintomáticos em cerca de 10% dos casos. Desaparecem cerca de 3 meses após a suspensão (4).

É importante realçar o facto de ter surgido fibrilação auricular num doente jovem e não ter sido efectuado o estudo dessa arritmia, nomeadamente de etiologias potencialmente reversíveis, não ter sido efectuado tentativa de cardioversão eléctrica e ter sido medicado com um fármaco não indicado para esta patologia. Como se trata de uma fibrilação auricular permanente com dois anos de evolução foi decidido não efectuar cardioversão eléctrica, pois a probabilidade de recorrência é alta nestas circunstâncias (10). A hipótese de hipocoagular o doente foi equacionada; no entanto, como se trata de um

paciente jovem, sem outros factores de risco e sem doença estrutural cardíaca, optou-se apenas pela antiagregação (11).

Existem poucos estudos acerca dos efeitos adversos da amiodarona em indivíduos expostos a baixas doses. Numa meta-análise realizada em 1997 (9), a exposição a baixas doses de amiodarona (152 a 330 mg/dia, por um período mínimo de 12 meses) resultou em efeitos adversos hepáticos e gastrointestinais similares aos do placebo e efeitos adversos tiroideus, neurológicos, oculares e bradicárdicos significativamente mais altos que os do placebo. Assim, embora em baixas doses a amiodarona possa ser bem tolerada, não está livre de efeitos adversos, como foi cabalmente demonstrado neste caso clínico.

Embora não existam guidelines bem definidas e validadas para a monitorização da toxicidade da amiodarona, é preconizado a realização de testes de função tiroideia e hepática antes de iniciar o tratamento e posteriormente a cada 6 meses, avaliação oftalmológica se surgirem alterações visuais e radiografia torácica, provas funcionais respiratórias com DLCO e electrocardiograma antes de iniciar o tratamento e posteriormente uma radiografia torácica e electrocardiograma anualmente (5).

Este caso clínico é um exemplo da necessidade da ponderação dos riscos/benefícios, particularmente quando a medicação prescrita tem riscos significativos, como é o caso da amiodarona.

REFERÊNCIAS

1 - Harjai KJ, Licata AA. Effects of Amiodarone on Thyroid Function. Ann Intern Med 1997;126:63-73.
2 - Keh-Chuan LH. Amiodarone induced thyroid disosders: a clinical review. Posgrad Med J 2000;76:133-40.
3 - Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. Schiff's Diseases of the liver. Eighth edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1998.
4 - McEvoy GK, editor. AHFS Drug Information. Copyright. 2004.
5 - Stelfox HT, Ahmed SB, Fiskio S, Bates DW. Pharmacoepidemiology and drug utilization - Monitoring amiodarones's toxicities: Recommendations, Evidence, and Clinical Practice. Clin Pharmacol Ther 2004;75:110-22.
6 - Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45.
7 - Cardenas GA, Cabral JM, Leslie CA. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Diagnostic and therapeutic strategies. Cleve Clin J Med 2003;7:624-31.
8 - Martino E, Bartalena L, Bogazzi F. The effects of amiodarone on the thyroid. Endocrine Reviews 2001;22:240-54.
9 - Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse Effects of Low Dose Amiodarone: A Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol 1997;30:791-8.
10 - Lehto M, Kala R. Persistent atrial fibrillation: a population based study of patients with their first cardioversion. Int J Cardiol 2003;92:145-50.
11 - Laupacis A, Alberts G, Dalen J, Dunn M, Feinberg W, Jacobson A. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest 1995;108 (suppl. 4):3525-9.

Correspondência:
Dr.ª Natália Melo
Serviço de Pneumologia
Hospital de São João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto

e-mail: nataliafmelo@hotmail.com