

TEORIA E PRÁTICA

CARDIOLOGIA

Edição XX

Capítulo 7

TOXICIDADE PULMONAR INDUZIDA POR ANTIARRÍTMICOS: O PERFIL DA AMIODARONA

ANDRÉ LUÍS VARELA BAUMGARTNER¹
JÉSSICA SANTOS SAUDADE¹
FLÁVIA ZACCHI COELHO¹
GABRIELA CAROLINE DA COSTA KUTZLIEB¹
LAURA PEIXER NICOLAU¹
LETÍCIA PEGORETTI¹
MARIA CLARA HÜBNER¹
SOFIA PEIXER NICOLAU¹
MARCOS HENRIQUE HÜBNER²

1. Acadêmico de Medicina na Universidade do Vale do Itajaí.
2. Médico graduado na Universidade do Sul de Santa Catarina.

Palavras-chave
Amiodarona; Fibrose Pulmonar; Toxicidade.

DOI

10.59290/978-65-6029-224-6.7

P EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A amiodarona é um antiarrítmico amplamente utilizado, caracterizado por sua elevada eficácia no manejo de arritmias cardíacas. Entretanto, seu perfil de toxicidade, particularmente no sistema pulmonar, constitui uma limitação significativa ao seu uso clínico (EUSÉBIO *et al.*, 2024).

Seu mecanismo de ação baseia-se na prolongação do período refratário do potencial de ação das células miocárdicas, estabilizando a atividade elétrica do miocárdio (CABRERA-REGO *et al.*, 2020). No entanto, devido a suas propriedades lipofílicas e longa meia-vida, a amiodarona e seus metabólitos se acumulam progressivamente em diversos tecidos, com destaque para os pulmões (SCARAMOZZINO *et al.*, 2023). Esse acúmulo pode desencadear um processo inflamatório e fibrogênico, culminando em pneumonite intersticial e, em casos avançados, fibrose pulmonar (EUSÉBIO *et al.*, 2024; KWOK *et al.*, 2022).

A variabilidade clínica do quadro reforça a importância de estratégias diagnósticas precoces e da avaliação dos fatores de risco para toxicidade pulmonar, com o objetivo de otimizar a conduta terapêutica e reduzir a morbimortalidade associada (TERZO *et al.*, 2020; KWOK *et al.*, 2024). A implementação de protocolos de rastreamento e acompanhamento, utilizando métodos de imagem e biomarcadores específicos, é essencial para a detecção precoce e a prevenção da progressão para formas graves, como a fibrose pulmonar (ŞORODOC *et al.*, 2024; TERZO *et al.*, 2020).

O objetivo deste estudo foi reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre a fibrose pulmonar induzida por amiodarona, destacando mecanismos fisiopatológicos envolvidos, fatores de riscos associados e estratégias diagnósticas e terapêuticas mais eficazes. A

partir de uma revisão de literatura, buscou-se caracterizar e identificar a complicação. Essa identificação precoce pode contribuir para minimizar os impactos clínicos e orientação de condutas que visem a segurança dos pacientes que fazem uso do antiarrítmico.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de janeiro a março de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, SciELO, Google Acadêmico e Periódicos CAPES. Foram utilizados os descritores: Fibrose Pulmonar, Amiodarona, Toxicidade. A escolha da metodologia visou obter resultados abrangentes sobre a problemática, permitindo a análise de múltiplos aspectos e uma caracterização mais detalhada do tema. Dessa forma, a seleção dos estudos ficou a critério dos autores, incluindo, ainda, a consulta a livros e diretrizes manuais para fortalecer a fundamentação teórica do trabalho.

Os critérios de seleção foram: estudos em português, inglês e espanhol, publicados entre 2019 e 2025, que abordassem as temáticas pertinentes a esta pesquisa. Foram priorizados trabalhos do tipo revisão sistemática e metanálise para garantir uma análise mais robusta e embasada, desde que estivessem disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de seleção.

Aplicados os critérios de seleção, restaram 16 trabalhos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando farmacologia da amiodarona, fisiopatologia, apresentação clínica, métodos diagnósticos, tratamento

de suporte e prognóstico do quadro, todos de acordo com a causa: a intoxicação pelo antiarrítmico amiodarona.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Farmacologia da amiodarona

A amiodarona, um derivado iodado do benzofurano, foi inicialmente utilizada na década de 1960 como antianginoso e posteriormente como antiarrítmico (CABRERA-REGO *et al.*, 2020). Classificada como antiarrítmico classe III pela classificação de Vaughan Williams, atua principalmente pelo bloqueio dos canais de potássio, prolongando o potencial de ação e o período refratário efetivo das células cardíacas. Além disso, apresenta propriedades das classes I (bloqueio de canais de sódio), II (efeito anti-drenérgico) e IV (bloqueio de canais de cálcio), caracterizando-se como um antiarrítmico de amplo espectro. Desse modo, tais efeitos resultam na redução da automaticidade, diminuição da condução e supressão de arritmias ventriculares e supraventriculares (RANG & DALE, 2020).

A farmacocinética da amiodarona é complexa. Sua biodisponibilidade oral varia entre 35% e 65%, devido ao metabolismo de primeira passagem hepático. O fármaco é metabolizado no fígado pela isoenzima CYP3A4, gerando o metabólito ativo desetilamiodarona (DEA) que inibe enzimas do citocromo P450. A ligação às proteínas plasmáticas é elevada (cerca de 96%), e o fármaco distribui-se amplamente, acumulando-se em tecidos como o adiposo, fígado e pulmões. A eliminação é lenta, com meia-vida prolongada (40 a 55 dias), e ocorre principalmente pela bile, com excreção mínima pela urina (MUJOVIĆ *et al.*, 2020; BUDIN *et al.*, 2022).

A amiodarona é indicada para o tratamento de arritmias cardíacas graves, como taquicardia

ventricular, fibrilação ventricular, fibrilação atrial e flutter atrial, especialmente quando outras terapias são ineficazes ou contraindicadas. Também é utilizada em pacientes com insuficiência cardíaca e arritmias associadas, bem como no período perioperatório (MUJOVIĆ *et al.*, 2020; FEDUSKA *et al.*, 2021).

Os efeitos adversos da amiodarona são frequentes e podem ser graves, ocorrendo em até 50% dos pacientes em terapia prolongada. Incluem toxicidade pulmonar, disfunção hepática, distúrbios tireoidianos (hipo/hipertireoidismo e tireotoxicose), alterações cutâneas (fotossensibilidade e coloração azulada da pele), distúrbios oculares (depósitos de microcristais na córnea), neuropatia periférica e bradicardia. A natureza lipofílica do fármaco favorece seu acúmulo em tecidos como pulmões, fígado e tecido subcutâneo, com concentração pulmonar 100 a 500 vezes maior que no soro e depuração lenta (BUDIN *et al.*, 2022; CABRERA-REGO *et al.*, 2020; KWOK *et al.*, 2022; MUJOVIĆ *et al.*, 2020; SOLANO-CAYCEDO *et al.*, 2024).

Fisiopatologia

A fibrose pulmonar é caracterizada pelo acúmulo excessivo de colágeno e matriz extracelular no parênquima pulmonar, levando à diminuição da capacidade pulmonar, ao comprometimento das trocas gasosas e à hipoxemia. A etiologia dessa condição patológica pode estar associada à exposição à radiação ionizante e a agentes tóxicos inalatórios ou sistêmicos, bem como a amiodarona (BUDIN *et al.*, 2022).

O mecanismo da lesão pulmonar induzida pela amiodarona é multifatorial e não completamente elucidado, porém, sabe-se que, em parte, está relacionado com a natureza lipofílica dessa droga, tendo em vista a sua afinidade às estruturas ricas em lipídios, como os lisossomos das células pulmonares - os quais atuam na de-

gradação e reciclagem de componentes celulares. O acúmulo da amiodarona nos lisossomos desencadeia a formação de vacúolos lisossomais, prejudicando a capacidade de degradação de proteínas e lipídios. Como consequência, ocorre um processo deficitário de autofagia - responsável por reciclar os componentes danificados. Por conseguinte, o excesso de detritos celulares contribui para o estresse celular e, eventualmente, a morte celular (OLIVEIRA FILHO *et al.*, 2024).

Além disso, a amiodarona tem capacidade de interferir na atividade mitocondrial, resultando na produção exacerbada de espécies reativas de oxigênio (ROS). Em decorrência disso, ocorre estresse oxidativo e dano ao DNA mitocondrial, acarretando, por fim, em morte celular. Com essa sucessão de eventos, inicia-se um processo inflamatório contínuo: o fármaco é capaz de induzir a ativação de macrófagos alveolares, levando à liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF-alfa que, posteriormente, promoverão a infiltração de células inflamatórias no parênquima pulmonar, exacerbando a lesão tecidual (OLIVEIRA FILHO *et al.*, 2024).

Outro mecanismo de ação é a redução da degradação e o consequente acúmulo de complexos fosfolipídicos no pulmão, principalmente em pneumócitos do tipo II e macrófagos, os quais desempenham um papel fundamental no sistema imunológico. Dessa forma, essas células do sistema imune inato liberam mediadores que cursam com o aparecimento de deteriorações intersticiais, que pode estar associado com a progressão de lesões polimórficas, como dano alveolar difuso, pneumonia intersticial crônica, hemorragia pulmonar, entre outros. Essas lesões repetitivas desencadeiam o desenvolvimento precoce da fibrose, sendo que os macrófagos pró-inflamatórios/citotóxicos (M1) secre-

tam fatores de crescimento que estimulam fibroblastos do tecido conjuntivo pulmonar a produzir colágeno inelástico em decorrência de sinais presentes no tecido pulmonar (BUDIN *et al.*, 2022).

Em continuidade, os macrófagos M2 conhecidos por suas funções anti-inflamatórias e de reparo tecidual, podem também contribuir para a progressão da fibrose pulmonar, à medida que promovem a deposição de matriz extracelular e a proliferação de fibroblastos (KISHORE *et al.*, 2021). Nesse contexto, a polarização dos macrófagos para o fenótipo M2 pode ser influenciada por fatores como o estresse oxidativo e a sinalização de citocinas, os quais são exacerbados pela toxicidade da amiodarona. Sendo assim, alguns estudos sugerem que a regulação da atividade dos macrófagos M2 pode ser uma estratégia terapêutica promissora para mitigar a progressão da fibrose pulmonar (YAZDROUDI & MALEK, 2025).

Apresentação clínica e diagnóstico

A toxicidade pulmonar induzida por amiodarona (TPIA), embora rara, com incidência de 4 a 6% de todas as complicações, é a complicação mais grave, e pode ser classificada em aguda, subaguda e crônica (BUDIN *et al.*, 2022; SCARAMOZZINO *et al.*, 2023).

A TPIA pode se manifestar através de diversos padrões clínicos e radiológicos, variando em gravidade e apresentação. O quadro mais frequente é a pneumonite intersticial, caracterizada por inflamação difusa do parênquima pulmonar. Outros padrões incluem a pneumonia eosinofílica, marcada por infiltração de eosinófilos no tecido pulmonar, e a pneumonia em organização, que simula clinicamente uma pneumonia bacteriana (KWOK *et al.*, 2022).

Existem ainda manifestações menos comuns, como hemorragia alveolar difusa, nódulo-

los pulmonares, derrame pleural e fibrose pulmonar, esta última representando uma complicação crônica e irreversível (KWOK *et al.*, 2022).

Em casos mais graves de TPIA, pode ocorrer a chamada síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sendo associada a uma mortalidade de aproximadamente 50% devido à insuficiência respiratória aguda e hipoxemia refratária (BUDIN *et al.*, 2022).

Os sintomas da toxicidade têm uma ampla gama de apresentação, incluindo dispneia progressiva e tosse improdutiva, acompanhadas ou não de febre e em casos menos comuns, dor pleurítica. Ao exame físico, a ausculta pulmonar pode revelar a presença de estertores inspiratórios, sugerindo envolvimento parenquimatoso (BUDIN *et al.*, 2022).

No que tange ao diagnóstico da toxicidade pulmonar por amiodarona, requer-se uma abordagem multidisciplinar, integrando achados clínicos, laboratoriais e de imagem. É importante sempre pensar na possibilidade de toxicidade pulmonar ou fibrose induzidas pela amiodarona em pacientes em uso do fármaco com queixa de dispneia (CABRERA-REGO *et al.*, 2020; SCARAMOZZINO, 2023).

A espirometria frequentemente revela um distúrbio ventilatório com padrão moderadamente restritivo, compatível com o comprometimento do parênquima pulmonar. Laboratorialmente, observa-se uma síndrome inflamatória inespecífica, caracterizada por leucocitose leve, aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) e elevação da proteína C reativa. A confirmação diagnóstica é realizada por meio do lavado broncoalveolar (LBA), que demonstra dano intersticial, redução no número de macrófagos e a presença de macrófagos espumosos (células carregadas de lipídios), estes últimos considerados um marcador sugestivo de toxicidade pela amiodarona.

A tomografia computadorizada (TC) de tórax desempenha um papel crucial, podendo apresentar achados variados, como padrão de lesão em vidro fosco periférico, consolidações e espessamento septal. Esses achados, em conjunto com a história de uso da medicação, permitem estabelecer o diagnóstico e diferenciar a toxicidade pulmonar de outras patologias intersticiais ou infecciosas (BUDIN *et al.*, 2022).

Por fim, a amiodarona também pode desencadear um padrão histopatológico semelhante à pneumonia em organização de bronquiólite obliterante (POBO), que clinicamente simula uma pneumonia bacteriana, dificultando o diagnóstico diferencial (BUDIN *et al.*, 2022).

Tratamento e prognóstico

O manejo inicial da toxicidade pulmonar induzida pela amiodarona é a suspensão imediata da medicação ao paciente. No entanto, é fundamental considerar que a amiodarona é um fármaco lipofílico com meia-vida prolongada, o que pode acarretar na progressão dos sintomas mesmo após sua interrupção. Deve-se adequar a prescrição do paciente, substituindo a amiodarona por um medicamento antiarrítmico ou antianginoso de outra classe, devendo ser realizado monitoramento rigoroso da evolução clínica, radiológica e tomográfica do paciente (LANCHA-DOMÍNGUEZ *et al.*, 2019).

Nos casos em que a retirada do medicamento não é suficiente para a melhora do quadro, a administração de terapia com corticosteroides em baixas doses, com redução gradual ao longo de 2 a 6 meses, pode ser considerada. Tal abordagem é especialmente indicada em quadros com insuficiência respiratória ou dano pulmonar significativo (BUDIN *et al.*, 2022). Todavia, deve-se ter cautela, uma vez que a amiodarona é uma droga metabolizada pela enzima CYP3A4, cuja expressão pode ser induzida pe-

los glicocorticoides, acelerando a metabolização do fármaco ainda presente nos depósitos lipídicos (LING-VANNERUS *et al.*, 2024).

O desfecho clínico da toxicidade pulmonar induzida por amiodarona varia conforme sua apresentação clínica. De modo geral, há uma melhora expressiva após a interrupção do medicamento, especialmente quando associada à terapia com corticosteroides. Entretanto, embora haja melhora clínica, a recuperação das alterações estruturais pulmonares vem se mostrando insuficiente, principalmente em relação à capacidade de difusão de monóxido de carbono. Quanto a casos avançados com fibrose pulmonar já estabelecida, estes apresentam prognóstico reservado, com baixa probabilidade de recuperação completa (AVERYANOV, 2019).

CONCLUSÃO

Tem-se que a amiodarona é um medicamento amplamente utilizado pela sua atuação antiarrítmica, e apresenta considerável eficácia no controle de arritmias cardíacas. Esta revisão evidenciou, no entanto, a relação causal entre a terapia prolongada com tal antiarrítmico e a toxicidade pulmonar pelo mesmo. Constata-se como imprescindível uma gestão adequada do medicamento, com avaliações criteriosas dos riscos estabelecidos, a fim de garantir um equi-

líbrio entre os benefícios clínicos e os potenciais efeitos adversos, especialmente nas terapias a longo prazo.

Apesar da eficácia terapêutica, os efeitos adversos da amiodarona, em particular os respiratórios, exigem um monitoramento rigoroso e precoce. O diagnóstico de TPIA é desafiador em vista da sua diversidade clínica e radiológica, o que sublinha a importância de uma abordagem multidisciplinar para sua identificação. No entanto, mesmo com a interrupção da medicação e o tratamento com corticosteroides, a recuperação completa das alterações pulmonares é rara, especialmente em casos de fibrose estabelecida. Isso levanta a questão de até que ponto os benefícios do uso prolongado da amiodarona compensam os riscos, especialmente em pacientes com comorbidades ou maior predisposição a complicações pulmonares.

Ademais, o estudo reforça a necessidade de maiores pesquisas sobre o tema, para elucidar o mecanismo que relaciona a droga à doença, e as demais repercussões da toxicidade pulmonar induzida por amiodarona no organismo. Além disso, é necessária a formulação de estratégias para o diagnóstico precoce da toxicidade pulmonar, como rastreamento e acompanhamento de pacientes em uso do medicamento para, assim, otimizar o tratamento e melhorar o prognóstico, evitando a progressão da doença para casos mais graves.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AVERYANOV, A. *Difficult to diagnose rare diffuse lung disease*. London: Academic Press, 2019.
- BUDIN, C. *et al.* Pulmonary fibrosis related to amiodarone: is it a standard pathophysiological pattern?: a case-based literature review. *Diagnostics*, v. 12, p. 3217, 2022. doi: 10.3390/diagnostics12123217.
- CABRERA-REGO, J.O. *et al.* Acute amiodarone pulmonary toxicity with low impregnation dose: case report. *Medwave*, v. 20, e7996, 2020. doi: 10.5867/medwave.2020.07.7996.
- EUSÉBIO, S. *et al.* Amiodarone-induced interstitial pneumonia: a cause of respiratory failure. *Cureus*, v. 16, e74253, 2024. doi: 10.7759/cureus.74253.
- FEDUSKA, E.T. *et al.* Acute amiodarone pulmonary toxicity. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, v. 35, p. 1485, 2021. doi: 10.1053/j.jvca.2020.10.060.
- KISHORE, A. & PETREK, M. Funções da polarização de macrófagos e miRNAs derivados de macrófagos na fibrose pulmonar. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 678457, 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.678457.
- KWOK, W.C. *et al.* A multicenter retrospective cohort study on predicting the risk for amiodarone pulmonary toxicity. *BMC Pulmonary Medicine*, v. 22, 2022. doi: 10.1186/s12890-022-01926-y.
- LANCHA-DOMÍNGUEZ, J. *et al.* Toxicidad pulmonar asociada a tratamiento con amiodarona. *Revista Española de Casos Clínicos en Medicina Interna*, v. 4, p. 57, 2019. doi: 10.32818/reccmi.a4n2a6.
- LING-VANNERUS, T. *et al.* Acute amiodarone-induced pulmonary toxicity in adult ICU patients with new-onset atrial fibrillation: a systematic review. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, v. 69, 2024. doi: 10.1111/aas.14535.
- OLIVEIRA FILHO, C.A. *et al.* Toxicidade pulmonar da amiodarona: Revisão de literatura. São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2024.
- RITTER, J.M. *et al.* Rang & Dale's farmacologia. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2020.
- SCARAMOZZINO, M. *et al.* Amiodarone-induced lung toxicity: a case initially not correctly framed. *Cureus*, v. 15, e36818, 2023. doi: 10.7759/cureus.36818.
- SOLANO-CAYCEDO, M.C. *et al.* Eventos adversos del uso de amiodarona. *Revista Colombiana de Cardiología*, v. 31, 2024. doi: 10.24875/rccar.21000149.
- ŞORODOC, V. *et al.* Amiodarone therapy: updated practical insights. *Stomatology*, v. 13, p. 6094, 2024. doi: 10.3390/jcm13206094.
- TERZO, F. *et al.* Amiodarone-induced pulmonary toxicity with an excellent response to treatment: a case report. *Respiratory Medicine Case Reports*, v. 29, p. 100974, 2020. doi: 10.1016/j.rmcr.2019.100974.
- YAZDROUDI, F.B. & MALEK, A. Redução dos macrófagos M2 na fibrose pulmonar controlando o agente anti-M1. *Scientific Reports*, v. 15, 2025. doi: 10.1038/s41598-024-76561-0.