Pneumopatias induzidas por fármacos

Drug-induced lung diseases

ADALBERTO SPERB RUBIN – Doutor em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Médico Pneumologista do Pavilhão Pereira Filho do Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Professor Substituto de Semiologia da FFFCMPA.
CHRISTIANO PERIN – Acadêmico da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA).
LAURA ZIBETTI – Acadêmica da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA).
LUCIANA LOSS RECK – Acadêmica da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA).

✉ Endereço para correspondência:
Dr. Adalberto Sperb Rubin
Rua Almirante Abreu, 246/402
Porto Alegre – RS – 90420 – 010
Fone (51)3332-2629
Fax (51)3330-1813
arubin@zaz.com.br

SINOPSE

As pneumopatias induzidas por fármacos consistem em uma série de apresentações clínico-radiológicas estabelecidas através da reação pulmonar à utilização de algum fármaco. Seu diagnóstico é difícil, uma vez que o quadro clínico não é específico e várias doenças coexistentes podem também determinar comprometimento pulmonar. As alterações mais freqüentemente encontradas são de um comprometimento intersticial agudo ou subagudo, com boa resposta à retirada do fármaco ou uso de corticóide. Os principais grupos envolvidos nesta síndrome são os quimioterápicos, antiarrítmicos, antibióticos, antiinflamatórios e anticonvulsivantes. A toxicidade pulmonar por fármacos deve sempre estar incluída no diagnóstico diferencial de enfermidades pulmonares de causa desconhecida.

UNITERMOS: Pneumopatias, Fármacos, Toxicidade Pulmonar, Doença Intersticial.

ABSTRACT

Drug induced lung disease included a series of clinical-radiological presentations established through pulmonary reaction to any drug utilization. Its diagnosis is difficult, once clinical presentation is not specific and many coexisting disorders may also determine pulmonary implication. The most commonly abnormalities found are acute or subacute interstitial infiltration, with response to drug suspension or corticosteroid. The principal drugs involved in this syndrome are chemotherapies, antiarrhythmics, antibiotics and anticonvulsants. Pulmonary toxicity caused by drugs must be included in the differential diagnosis of pulmonary disorders with unknown cause.

KEY WORDS: *Lung Diseases, Drugs, Pulmonary Toxicity, Interstitial Disease.*

INTRODUÇÃO

Entre as hipóteses presentes sempre que enfrentamos o diagnóstico etiológico das pneumopatias intersticiais está a da toxicidade por fármacos. Desde que Osler, em 1880, descreveu um caso de edema pulmonar em decorrência do uso de morfina, diversas outras drogas têm sido associadas a esta entidade, em especial após o advento de agentes quimioterápicos (1).

Os dados epidemiológicos sobre esta doença são raros, assim como a compreensão de possíveis fatores de risco. Não existe um quadro clínico universal, nem algum sinal patognomônico que possa estabelecer um diagnóstico preciso. Muitas vezes, o diagnóstico de toxicidade pulmonar é esquecido, sendo a pneumopatia associada à progressão da doença em tratamento ou a outras complicações (neoplasias, embolia, infecção, insuficiência cardíaca congestiva). Freqüentemente, o diagnóstico é de exclusão, inclusive com outras doenças intersticiais (2).

Quanto à terapêutica, na maioria das vezes a simples retirada do fármaco é o suficiente para a interrupção do processo. Em alguns casos, principalmente naqueles em fases mais avançadas e sem uma total remissão do processo, a corticoterapia tem sido empregada, embora sem ensaios clínicos adequados que consolidem sua eficácia. Quando utilizada, a corticoterapia segue padrões determinados através de observações clínicas, uma vez que séries de casos não são freqüentes. A droga preferencialmente empregada é a prednisona, iniciada em torno de 1mg/kg/dia e reduzida progressivamente, durante um período que pode variar de 1 a 6 meses (3).

A presente revisão tem como objetivo analisar os aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos das principais pneumopatias induzidas por fármacos.

Manifestações Clínicas das Pneumopatias Induzidas por Fármacos

São várias as apresentações clínicas das pneumopatias por drogas (3), sendo que geralmente estas características estão associadas ao fármaco utilizado (Quadro 1). Em alguns casos, como no uso de antiinflamatórios não-esteróides, uma mesma droga pode causar mais de uma síndrome pulmonar.

O comprometimento intersticial pulmonar é a forma mais comum de toxicidade pulmonar. Esta síndrome possui dois tipos de apresentação clínica: uma forma subaguda, com possível cronificação, chamada "síndrome de alveolite crônica/fibrose" e uma forma aguda denominada "síndrome de hipersensibilidade". Em muitos casos, essas

Quadro 1 – Manifestações clínicas associadas a pneumopatias por fármacos*

Doença Intersticial	Bronquiolite Obliterante
Edema Pulmonar Não-Cardiogênico	Hemorragia Alveolar
Hipoventilação Alveolar	Infiltrado com Eosinofilia
Broncoespasmo	Tosse

*RUBIN AS, 2000.

duas formas de apresentação podem coexistir ou fazerem parte de um processo evolutivo. O acometimento pulmonar é identificado no radiograma de tórax sob forma de um padrão intersticial ou uma combinação de padrão alveolar-intersticial. Um padrão funcional restritivo acompanhado de redução na difusão de monóxido de carbono (DCO) é comumente observado.

No Quadro 2 estão listados os principais fármacos associadas ao comprometimento intersticial pulmonar. Neste artigo, teremos especial atenção pelas drogas responsáveis por acometimento intersticial do parênquima, bem como aquelas com uso mais freqüente na prática diária.

DROGAS UTILIZADAS EM ONCOLOGIA

O diagnóstico de comprometimento pulmonar por drogas quimioterápicas pode ser dificultado por diversos fatores. O aspecto nodular deste comprometimento pode ser confundido com metástases, bem como o comprometimento intersticial apresenta padrão radiológico semelhante à carcinomatose linfática. Muitos esquemas terapêuticos compreendem o uso de diversas drogas, bem como radioterapia, sendo algumas vezes difícil identificar qual o responsável pelo dano pulmonar. A ocorrência de infecções oportunistas em portadores de neoplasias, bem como em vigência de quimioterapia também podem trazer confusão e dificuldades diagnósticas.

Bleomicina

A bleomicina é uma droga antitumoral de uso freqüente em linfomas, tumores germinativos e carcinomas de células escamosas. Seu emprego pode afetar o pulmão de três formas: fibrose pulmonar, pneumonia de hipersensibilidade e nódulos pulmonares.

A bleomicina determina fibrose em cerca de 8 a 10% dos casos, em especial em pacientes com linfomas (5). Fatores que contribuem para esta toxicidade são: idade avançada, dose, O_2 suplementar, radioterapia, insuficiência renal e uso concomitante de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). Os achados histológicos são inespecíficos, porém em fases avançadas encontramos aspecto fibrótico semelhante à fibrose pulmonar idiopática.

A apresentação clínica mais freqüente consiste em um início subagudo, com dispnéia, tosse seca e dor torácica, entre o 2º e 6º mês de tratamento (2). No exame físico identificam-se estertores crepitantes, febre e taquipnéia. No radiograma de tórax, encontramos um infiltrado reticular ou micronodular bilateral na maioria dos casos, podendo evoluir, em casos graves, para áreas de faveolamento. Na tomografia computadorizada (TC) de tórax, é possível diagnosticar mais precocemente esta toxicidade, através de imagens nodulares e opacidades justapleurais (Figura 1).

O padrão funcional característico da toxicidade por bleomicina é o de um distúrbio ventilatório restritivo, com redução na DCO. Mesmo em pacientes sem sintomas ou alterações radiológicas, o emprego da bleomicina determina redução na capacidade vital forçada (CVF) em cerca de 50% dos casos e da DCO em 1/3 destes (6). Em casos graves, podemos encontrar hipoxemia com aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio.

Não existe critério funcional ou clínico capaz de prever qual paciente irá apresentar toxicidade, bem como sua progressão e resposta terapêutica. A resposta ao tratamento com corticoterapia e suspensão da droga está em torno de 50 a 70%, sendo observados casos de progressão para fibrose e insuficiência respiratória. Não é incomum a ocorrência de óbito precocemente na evolução da doença, em torno de 20 a 30% dos casos. A longo prazo, as complicações pulmonares em casos com remissão são raras (7).

Os casos de pneumonia de hipersensibilidade e de nódulos pulmonares em decorrência do emprego da bleomicina são bem mais raros e costumam apresentar boa resposta à corticoterapia e à suspensão do tratamento (8).

Ciclofosfamida

Além de ser utilizada como eficiente quimioterápico em tumores sólidos ou neoplasias hematológicas, o efeito imunossupressor da ciclofosfamida permite seu emprego em uma grande variedade de doenças, como colagenoses, vasculites, pneumonias fibrosantes, glomerulonefrites, granulomatose de Wegener, etc. A toxicidade pulmonar possui duas apresentações: aguda (até 6 meses) e subaguda (mais de 6 meses).

A incidência de complicações pulmonares é inferior a 1% (9). Além dos

Quadro 2 – Fármacos associados a doenças intersticiais*

Bleomicina	Amiodarona	Ouro
Mitomicina-C	Nitrofurantoína	Penicilamina
Ciclofosfamida	Sulfa	Carbamazepina
Bussulfan	Difenil-hidantoína	AINE
Clorambucil	Azatioprina	Metotrexate

*RUBIN AS, 2000.

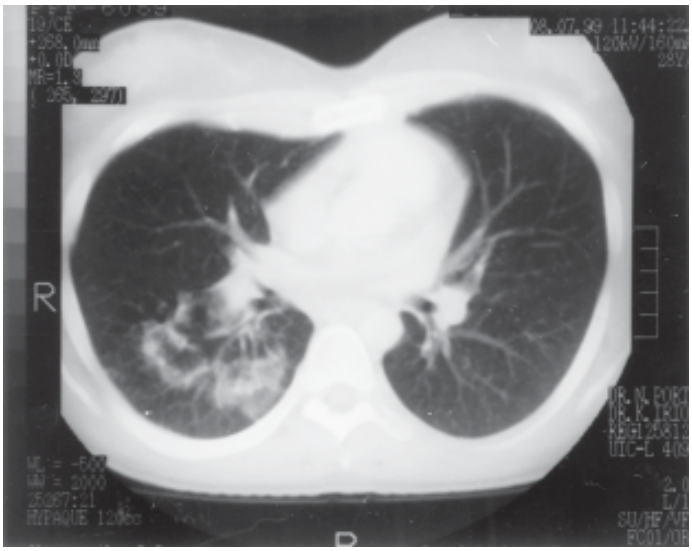


Figura 1 –TC de um caso de toxicidade por bleomicina.

sintomas de tosse, dispnéia e febre, podem estar presentes astenia e emagrecimento. É comum a presença de um infiltrado intersticial reticular ou reticulonodular, acompanhados de um quadro funcional restritivo com redução na DCO. Quanto à histologia do processo, encontramos inicialmente um infiltrado polimorfonuclear que evolui, em fases avançadas, para fibrose e faveolamento.

A incidência desta toxicidade não está associada à dose administrada ou à combinação com radioterapia. Em fases precoces, a descontinuação do tratamento associada à corticoterapia apresenta bons resultados. Em fases mais avançadas, no entanto, a mortalidade chega a 60% (9).

Mitomicina-C

A mitomicina-C é utilizada em neoplasias gastrintestinais, pulmonares, ovarianas e de mama. Apresenta três formas de comprometimento pulmonar: fibrose pulmonar, broncoespasmo e hemorragia pulmonar em síndrome urêmica-hemolítica.

A toxicidade pulmonar levando à fibrose ocorre entre 2 e 12% dos casos (10). A dose, associação com radioterapia e uso de O_2 parecem estar associadas a uma maior ocorrência desta síndrome. Os sintomas, dispnéia, tosse e febre, surgem tardiamente, após 6 a 12 meses de tratamento. O aspecto radiológico compreende, além do infiltrado intersticial, zonas de consolidação. Um padrão ventilatório restritivo associado à redução na DCO é característico da síndrome. O quadro histológico é semelhante ao das demais pneumonias fibrosantes.

Embora não existam estudos comprovando sua eficiência, a corticoterapia é a única opção terapêutica além da suspensão do fármaco (11).

Metotrexate

O metotrexate é utilizado em neoplasias e como droga imunossupressora. Em ambas as situações, é possível o surgimento de toxicidade pulmonar, em especial por comprometimento intersticial. Existem duas apresentações da pneumonite por metotrexate: pneumonia por hipersensibilidade e fibrose pulmonar.

A incidência de pneumonite intersticial por metotrexate é em torno de 7%, sendo que a freqüência e dose da administração, uso combinado com outros fármacos, insuficiência renal e adrenalectomia prévia estão associadas a uma provável maior incidência (12).

O quadro de pneumonia por hipersensibilidade apresenta as mesmas características clínicas (febre, dispnéia e tosse) da desencadeada por outras drogas. Em geral aparece após 1 a 5 meses de tratamento, sendo acompanhada de eosinofilia periférica em 42% dos casos (13). O quadro radiológico de infiltrado intersticial pode estar acompanhado de derrame pleural e adenomegalias em algumas situações. O quadro funcional restritivo com redução na DCO também acompanha esta síndrome. Na avaliação histológica, encontramos um infiltrado mononuclear nas pneumonias de hipersensibilidade e de fibrose intersticial nos casos mais avançados.

O tratamento também segue o padrão de suspensão da droga e uso de corticóide, em geral com bons resultados (14).

Paclitaxel

Os membros desta nova classe de quimioterápicos (taxóis), como o paclitaxel, têm sido utilizados em larga escala contra uma variedade de tumores sólidos, como neoplasias de ovário, mama e pulmão.

O uso de paclitaxel está associado ao surgimento de infiltrados pulmonares transitórios em alguns estudos, embora sua incidência seja desconhecida. O surgimento destas alterações é acompanhada de febre e tosse, entre a 1ª e 12ª semana do início do tratamento (15). A terapêutica usual compreende a suspensão do tratamento e o uso de corticoterapia nos casos em que seja necessário, ou seja, quando a retirada do fármaco não for suficiente para a regressão das lesões (16).

DROGAS ANTIARRÍTMICAS

Em pacientes cardiopatas em uso de drogas antiarrítmicas, o diagnóstico de toxicidade pulmonar pode ser difícil de ser realizado. O diagnóstico diferencial com insuficiência cardíaca congestiva e embolia pulmonar sempre deve ser proposto. Em muitas situações, a simples suspensão do tratamento nem sempre é possível.

Amiodarona

A amiodarona é uma potente droga antiarrítmica utilizada em arritmias supraventriculares e ventriculares. Seu maior efeito colateral é a toxicidade pulmonar através de um comprometimento intersticial que leva em muitos casos à fibrose crônica. Sua incidência é em torno de 5 a 15%, com mortalidade entre 10 a 20% (17, 18).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de toxicidade ainda são desconhecidos, mas parece não haver associação com doença pulmonar ou alteração funcional prévia. Doses maiores de 400 mg/dia estariam associadas a um maior risco para o desenvolvimento da toxicidade (19).

Existem duas formas de apresentação clínica da toxicidade por amiodarona. A forma subaguda (2/3 dos casos) apresenta dispnéia, tosse e emagrecimento acompanhados de um infiltrado intersticial (Figura 2) e padrão ventilatório restritivo com redução da DCO. A forma aguda (1/3 dos casos) apresenta febre, dor torácica e um padrão intersticial alveolar ou alvéolo-intersticial acompanhado de um padrão funcional restritivo. No lavado broncoalveolar (LBA), a presença de macrófagos alveolares espumosos servem como marcador do uso de amiodarona e levam a pensar no diagnóstico de pneumonite. Quanto à histologia, enquanto na forma aguda encontramos hemorragia intraalveolar e proliferação de células epiteliais do tipo II, na forma subaguda encontramos achados típicos de outras pneumonias intersticiais fibrosantes.

O diagnóstico de pneumonite por amiodarona deve ser estabelecido através de uma série de características que formam esta síndrome (3):

a) Surgimento de sintomas e sinais de comprometimento pulmonar após a introdução da droga, bem como presença de infiltrado radiológico intersticial.

b) Queda em relação a DCO prévia, em torno de 15%.

c) Presença de macrófagos espumosos no LBA ou na histologia;



Figura 2 – Padrão radiológico convencional de toxicidade pulmonar por amiodarona.

d) Diminuição de linfócitos CD8.

e) Achado histológico compatível com pneumonia intersticial ou fibrose.

f) Melhora após retirada da droga ou depois do emprego de corticóide.

Como em outras pneumopatias por drogas, a suspensão do tratamento e uso de corticóide por períodos superiores a 6 meses têm sido indicado, embora sem comprovação de sua eficácia. Em casos avançados de fibrose por amiodarona, a lesão pode ser irreversível, sendo necessário terapias mais agressivas como transplante pulmonar.

Procainamida

Entre 50 a 90% dos pacientes em uso de procainamida por mais de 2 meses desenvolvem anticorpos antinucleares (FAN) e 10 a 20% destes apresentam uma síndrome semelhante ao lúpus eritematoso sistêmico, sendo que a maioria com sintomas pulmonares. A presença de infiltrados pulmonares e derrames pleurais são as anormalidades radiológicas normalmente encontradas, em conjunto com quadro clínico de febre e artralgias (20). Os infiltrados pulmonares são verificados em metades inferiores e bilateralmente, em conjunto com derrame pleural. O tratamento segue a orientação de suspensão da droga em conjunto com uso de corticóide (3).

ANTIBIÓTICOS

As manifestações pulmonares ocasionadas pelo uso de antibiótico são normalmente infiltrações acompanhadas de eosinofilia (21). Esta reação de hipersensibilidade se manifesta através de tosse, febre, dispnéia, eosinofilia sangüínea e no LBA e infiltrados pulmonares transitórios. Apresenta um curso agudo de 1 a 4 semanas com bom prognóstico e resolução total após suspensão do tratamento. As drogas que reconhecidamente causam esta síndrome estão listadas no Quadro 3. A droga padrão para toxicidade pulmonar neste grupo é a nitrofurantoína.

Quadro 3 – Antibióticos associados a toxicidade pulmonar*

Penicilinas	Antimaláricos	Isoniazida
Cefalosporinas	Eritromicina	Rifampicina
Sulfas	Etambutol	Nitrofurantoína

*RUBIN AS, 2000 (4).

Nitrofurantoína

A nitrofurantoína, antibiótico classicamente empregado no tratamento de infecções urinárias e bacteriúria assintomática, apresenta dois tipos de toxicidade pulmonar: reação de hipersensibilidade e fibrose pulmonar. A incidência desta síndrome é de aproximadamente 1 a cada 5.000 aplicações da droga, enquanto que o processo crônico aparece em 1 caso para cada 750 pacientes (22).

O quadro agudo da toxicidade por nitrofurantoína é semelhante ao já descrito por outros antibióticos, quase sempre acompanhado de eosinofilia. O achado radiológico de infiltrado intersticial, muitas vezes com derrame pleural, é acompanhado de um distúrbio ventilatório restritivo com redução da DCO. Em cerca de 20% dos casos, no entanto, o radiograma de tórax pode ser normal. A simples retirada da droga é suficiente para a regressão do processo, sendo raramente necessária a utilização de corticóide (3).

A toxicidade crônica ocorre em pacientes idosos em uso de profilaxia para bacteriúria assintomática (23). Os achados clínicos (dispnéia, tosse e cianose) aparecem entre 6 meses e 2 anos após início do tratamento, de forma insidiosa. A eosinofilia periférica é mais rara. O achado radiológico de infiltrado intersticial bilateral é freqüente (Figura 3), sendo raro a presença de derrame pleural. Em casos avançados, observam-se zonas de faveolamento. O prognóstico nesta etapa é bem menos favorável que na reação de hipersensibilidade, sendo quase sempre necessário o uso de corticóide.

ANTICONVULSIVANTES

Difenil-hidantoína (Fenitoína)

A difenil-hidantoína é um anticonvulsivante de ampla utilização em doenças neurológicas. Possui várias formas de comprometimento pulmonar: pneumonia de hipersensibilidade, pneumonia intersticial linfocítica e a síndrome do pseudolinfoma.

A pneumonia de hipersensibilidade ocorre após 1 mês do uso da droga (24), como manifestação pulmonar de uma reação sistêmica de hipersensibilidade. Sua incidência, bem como fatores de risco para o seu desenvolvimento, são desconhecidos. Os sintomas pulmonares, sibilos e dispnéia são acompanhados de febre, linfadenopatia, rash cutâneo e eosinofilia periférica. O infiltrado radiológico intersticial é acompanhado de hipoxemia e de um quadro ventilatório restritivo. O tratamento inclui a retirada da droga, sendo que as manifestações clínicas podem persistir algum tempo após a suspensão do tratamento (3).

Carbamazepina

A carbamazepina determina uma reação de hipersensibilidade semelhante a da difenil-hidantoína. Sua incidência e fatores de risco também são desconhecidos. A terapêutica proposta é a mesma (3).

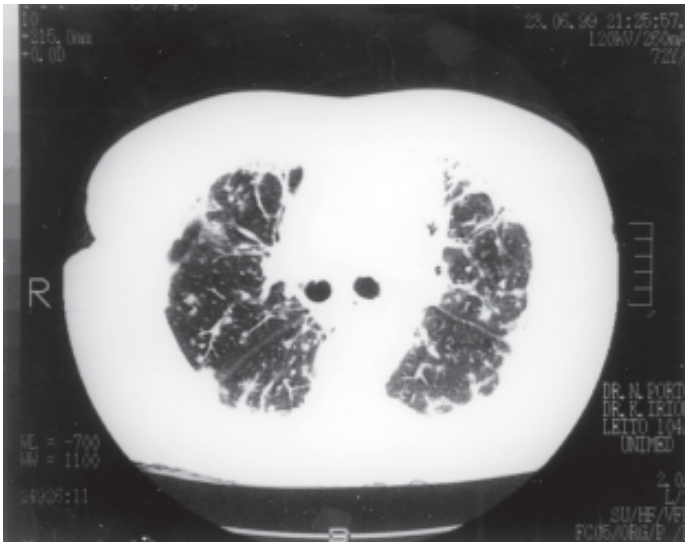


Figura 3 – TC de um caso de toxicidade pulmonar por nitrofurantoína.

DROGAS ANTIINFLAMATÓRIAS

As drogas antiinflamatórias podem desencadear vários tipos de toxicidade pulmonar, as mais freqüentes estão listadas no Quadro 4. O diagnóstico diferencial entre toxicidade pulmonar e comprometimento por colagenoses é importante na conduta terapêutica a ser proposta.

Quadro 4 – Toxicidade pulmonar por drogas antiinflamatórias*

Droga	Síndrome
Ácido Acetil Salicílico	Edema Pulmonar Não-Cardiogênico
AINE	Pneumonia de Hipersensibilidade
	Edema Pulmonar Não-Cardiogênico
Metotrexate	Pneumonia de Hipersensibilidade
Ouro	Pneumonia de Hipersensibilidade
	Bronquiolite Obliterante
Penicilamina	Pneumonia de Hipersensibilidade
	Fibrose Pulmonar
	Bronquiolite Obliterante
	Hemorragia Alveolar

* RUBIN AS, 2000 (4).

Antiinflamatórios não-esteróides (AINEs)

Os AINEs perfazem um dos grupos de medicamentos mais prescritos na prática médica diária. Sua utilização em reumatologia, bem como em processos inflamatórios e álgicos, contribuem para sua ampla divulgação. A forma mais comum de toxicidade pulmonar por este grupo é o de pneumonia de hipersensibilidade.

Não existe fator de risco reconhecido para o desenvolvimento da toxicidade pulmonar, e, aparentemente, todos os fármacos do grupo podem ocasionar esta síndrome. Os sintomas de tosse, dispnéia, febre e dor torácica podem surgir durante um período muito variável de exposição à droga (1 semana a 3 anos). A presença de um infiltrado intersticial bilateral é a manifestação radiológica mais freqüente. É freqüente o achado de eosinofilia e velocidade de sedimentação globular (VSG) aumentado.

O prognóstico é comumente satisfatório, embora existam relatos de insuficiência respiratória e óbito. A descontinuação do tratamento associada à corticoterapia costumam levar à regressão completa do processo (25).

Ouro

Esta droga tem sido utilizada em artrite reumatóide, sendo a incidência de comprometimento pulmonar em torno de 1% (26). A pneumonia de hipersensibilidade normalmente ocorre após 3 meses de tratamento, com uma dose cumulativa de 700mg (27). O quadro clínico é semelhante ao da pneumonia por AINE. A presença de uma linfocitose com redução na relação CD4/CD8 é característica. A doença costuma apresentar um bom prognóstico com rápida regressão após suspensão do tratamento e instituição de corticoterapia. A remissão completa é observada em 71% dos pacientes, enquanto que 12% vão ao óbito (27).

Penicilamina

A penicilamina apresenta, além de atividade antiinflamatória, ação antifibrótica, que permite seu uso em doenças como cirrose biliar primária, fibrose pulmonar idiopática, etc. São várias as manifestações de toxicidade pulmonar, sendo a mais freqüente o comprometimento intersticial.

A toxicidade intersticial pode aparecer de forma aguda (hipersensibilidade) ou crônica (fibrose pulmonar). É observada somente quando utilizada para tratamento de artrite reumatóide. As principais características são a presença de um infiltrado intersticial difuso associado a um padrão ventilatório restritivo com redução da DCO. É comum o achado de eosinofilia periférica acompanhada de aumento da IgE sérica. Apresenta um bom prognóstico, com boa resposta ao corticóide e baixa mortalidade (25).

CONCLUSÃO

As pneumopatias por fármacos devem sempre ser incluídas no diagnóstico diferencial das doenças intersticiais pulmonares. Sua apresentação mimetiza uma série de intercorrências e enfermidades (infecções, neoplasias, edema, etc.), com evolução e terapêutica distintas da toxicidade pulmonar. Uma boa história médica pregressa associada a uma detalhada investigação dos fármacos já utilizados são fundamentais para auxiliar o médico na inclusão desta síndrome entre as possibilidades diagnósticas para o comprometimento pulmonar. O reconhecimento da possível toxicidade pulmonar causada por cada fármaco é fundamental para o estabelecimento do diagnóstico preciso e pronta suspensão do mesmo quando necessário e possível.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ROSENOW EC. The spectrum of drug-induced pulmonary disease. Ann. Intern. Med. 1972; 77:977-91.
2. COOPER JAD JR, WHITE DA, MATTHAY RA. Drug induced pulmonary disease. Part I, Cytotoxic drugs. Am. Rev. Respir. Dis. 1986; 133:321-40.
3. ZITNIK RJ, MATTHAY RA. Drug-induced lung disease. In: Schwarz MI, King TE, eds. Interstitial Lung Disease. London: B.C.Decker Inc., 1998; 423-49.
4. RUBIN AS. Pneumopatias por Fármacos. In: Corrêa da Silva LC, ed. Condutas em Pneumologia. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 2000; 522-8.
5. JULES-ELYSEE K, WHITE DA. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. Clin Chest Med 1990; 11:1-20.
6. YAGODA A, MUKHERJI B, YOUNG C, et al. Bleomicyn, an antitumoral antibiotic. Ann Intern Med 1972; 77:861-70.
7. VAN BARNEVELD PWC, VAN DER MARK TW, SLEIJFER DT et al. Predictive factors for bleomycin-induced pneumonitis. Am Rev Respir Dis 1987; 135:48-51.
8. HOLOYE P, LUNA M, MACKAU B, BEDROSSIAN C. Bleomycin hypersensitivity pneumonitis. Ann Intern Med 1978; 88:47-9.
9. MALIK S, MYERS J, DEREMME R, SPECKS U. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:1851-6.
10. ORWOLL E, KIESSLING P, PATTERSON J. Interstitial pneumonia from mitomycin. Ann Intern Med 1978; 89:352-5.
11. CHANG A, KUEBLER J, PANDYA K. Pulmonary toxicity induced by mitomycin C is highly responsive to glucocorticoids. Cancer 1986; 57:2285-90.
12. TWOHIG KJ, MATTHAY RA. Pulmonary effects of cytotoxic agents other than bleomycin. Clin Chest Med 1990; 11:31-54.
13. SOSTMAN HD, MATTHAY RA, PUTMAN CE, SMITH GJW. Metrotexate-induced pneumonitis. Medicine 1976; 55:371-88.
14. IMOKAWA S, COLBY TV, LESLIE KO, HELMERS RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. Eur Respir J 2000; 15:373-81.
15. RAMANATHAN RK, REDDY VV, HOLBRT JM, BELANI CP. Pulmonary infiltrates following administration of paclitaxel. Chest 1996; 110:289-92.
16. GOLDBERG HM, VANNICE SB. Pneumonitis related to treatment with paclitaxel. J Clin Oncol 1995; 13:534-5.
17. MARTIN WJ, ROSENOW EC. Amiodarone pulmonary toxicity: recognition and pathogenesis (Part I). Chest 1988; 93:1067-74.
18. WEINBERG BA, MILES WM, KLEIN LS et al. Five-year follow-up of 589 patients treated with amiodarone. Am Heart J 1993; 125:109-20.
19. ADAMS GD, KEHOE R, LESCH M, GASSROTH J. Amiodarone-induced pneumonitis: assessment of risk factors

and possible risk reduction. Chest 1988; 93:254-63.
20. DUBOIS E. Procainamide induction of a systemic lupus erythematosus-like syndrome: presentation of six cases, review of the literature, and follow-up of reported cases. Medicine 1969; 48:217-28.
21. WEBER RW. Adverse drug effects and the spectrum of eosinophilic pulmonary disorders. Ann Allergy Asthma Immunol 1995; 74:451-3.
22. JICK S, JICK H, WALKER A, HUNTER J. Hospitalizations for pulmonary reactions following nitrofurantoin use. Chest 1989; 96:512-5.
23. SIMONIAN S. KROEKER EJ, BOYD DP. Chronic interstitial pneumonitis with fibrosis after long-term therapy with nitrofurantoin. Ann Thorac Surg 1977; 24:284-8.
24. MICHAEL JR, RUDIN M. Acute pulmonary disease caused by phenytoin. Ann Intern Med 1981; 95:452-4.
25. ZITNIK RJ, COOPER JAD. Pulmonary disease due to antirheumatic agents. Clin Chest Med 1990; 11:139-50.
26. COOPER JAD JR, WHITE DA, MATTHAY RA. Drug Induced pulmonary disease. Part II, Non-cytotoxic drugs. Am. Rev. Respir. Dis. 1986; 133:488-505.
27. TOMIOKA H, KING T. Gold-induced pulmonary disease: clinical features, outcome and differentiation from reumathoid lung disease. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:1011-20.