

PRÉMIO FORMAÇÃO EM PNEUMOLOGIA SPP-GLAXO SMITHKLINE 2002  
FORMATION IN PNEUMOLOGY AWARD SPP-GLAXO SMITHKLINE 2002

# Iatrogenia a fármacos no contexto do Aparelho Respiratório

## Iatrogenic drug effects in the Respiratory System

PAULO JOSÉ DE LIMA MOTA

### RESUMO

Entende-se por iatrogenia a doença provocada por actos praticados ou omitidos pelo médico, a vários níveis, destacando-se, neste trabalho, o da terapêutica farmacológica. As informações existentes sobre os efeitos adversos dos fármacos ao nível do Aparelho Respiratório são escassas, dispersas e, muitas vezes, antigas, sendo as referências mais recentes sobretudo relacionadas com fármacos de investigação e utilização recente. Os fármacos podem provocar efeitos adversos à vários níveis: no interstício, nos vasos, nas vias aéreas baixas ou altas, no mediastino, na pleura, nos músculos ou nervos que controlam a mecânica ventilatória, etc. Descrevem-se neste trabalho os efeitos adversos de vários fármacos no contexto do Aparelho Respiratório.

REV PORT PNEUMOL 2002; VIII (6): 581-607

**Palavras-chave:** iatrogenia; fármacos; pulmão; *internet*

### ABSTRACT

Iatrogeny is disease caused by medical action or omission, mainly at the therapeutic level. Recently introduced drugs are commonly investigated extensively as regards adverse effects. Information on this subject is often scarce and disperse when medications in use for a long time are concerned. We review adverse effects of therapeutic agents in the Respiratory System.

REV PORT PNEUMOL 2002; VIII (6): 581-607

**Key-words:** iatrogeny; drugs; lung; *internet*

Recebido para publicação: 02.11.21

## INTRODUÇÃO

**Iatrogenia** é uma palavra de origem grega, derivada de  $\text{ιατρος}$ , que significa “médico”, “aquele que cura”. Assim, no seu sentido original e estrito, entende-se por **iatrogenia** a doença provocada por actos praticados ou omitidos pelo médico, mais frequentemente a nível terapêutico<sup>1</sup>.

Vários são os alvos da acção nociva dos fármacos ao nível do Aparelho Respiratório. O pulmão, órgão nobre deste aparelho, pode ser prejudicado ao nível do interstício, das vias aéreas baixas ou altas, ou dos vasos. Mas não é só a patologia pulmonar que pode comprometer o desempenho respiratório: o envolvimento da pleura ou do mediastino, dos músculos ou dos nervos, ou até a repercussão respiratória de patologia sistémica podem comprometer o normal funcionamento do aparelho respiratório.

A acção iatrogénica dos fármacos pode ser detectada quer na fase pré-clínica, pela indústria farmacêutica, quer já na fase clínica, pelos clínicos que relatam casos de efeitos já descritos ou outros ainda não suspeitados, através da sua declaração aos sistemas de farmacovigilância.

Em Portugal, o Centro Nacional de Farmacovigilância foi criado em 1992, sendo este o responsável, no nosso país, pelo sistema de notificação das reacções adversas a fármacos. Segundo o INFARMED, a subnotificação é uma realidade a nível mundial, sendo esta a limitação mais importante dos sistemas de notificação, pelo que o sistema português também não foge à regra<sup>2</sup>. Apesar de tudo, e segundo dados apresentados no 4.º Congresso Nacional de SIDA, houve uma evolução positiva do número de notificações de reacções adversas, passando de 9 em 1992 para 642 em 2000<sup>2</sup>. No primeiro trimestre de 2000, a maior parte das notificações (n=104) foi feita pela indústria farmacêutica (48), seguida pelos farmacêuticos da comunidade (14), pelos médicos de família (8) e pelos farmacêuticos hospitalares (8). Neste mesmo período, foram notificadas 119 reacções adversas, sendo as mais frequentes, por or-

dem decrescente, as lesões da pele e faneras (22), o envolvimento hematológico (16) e respiratório (15). De acordo com a gravidade, neste período, 29,6% das reacções adversas foram consideradas não graves e 70,4% graves. Deste grupo, 21,3% obrigaram a hospitalização prolongada, 6,1% acarretaram perigo de vida e em 4,1% conduziram mesmo à morte do doente. Os autores constataram haver um elevado nível de morbilidade e de mortalidade observada nestas notificações, que atribuíram à pequena dimensão da base de dados portuguesa e à suspeita de que os notificadores relatariam somente as reacções mais graves, concluindo-se assim que a subnotificação é bastante significativa em Portugal<sup>2</sup>.

Dados portugueses mais completos, relacionados especificamente com o compromisso respiratório dos efeitos adversos dos fármacos, são extremamente escassos.

A nível mundial, um dos sistemas de farmacovigilância mais completo em termos de repercussão pulmonar dos efeitos adversos fármacos é o francês, onde existe um grupo de estudo clínico, o GEPPI (Groupe d'Etudes de la Pathologie Pulmonaire Iatrogène), fundado em 1995 no seio da SPFL (Société de Pneumologie de Langue Française) e da AFCP (Association Française des Centres de Pharmacovigilance), que trabalha especificamente nesta área. Devido à sua qualidade, quer em termos das dimensões da base de dados apresentada, quer em termos de facilidade de consulta, algumas das informações contidas no presente trabalho baseiam-se no portal do GEPPI na *Internet* (<http://www.pneumotox.com>)<sup>3</sup>. No entanto, e exceptuando os trabalhos que têm sido publicados mais recentemente acerca dos efeitos adversos dos fármacos de investigação e utilização mais recente, a maior parte da informação disponível a nível mundial baseia-se sobretudo em artigos publicados nas décadas de 70 e de 80 do século passado.

No presente trabalho, apresentam-se os principais efeitos adversos provocados por fármacos que afectam o aparelho respiratório.

## Efeitos adversos dos fármacos no aparelho respiratório

As manifestações clínicas, radiológicas e funcionais da maioria das repercussões respiratórias dos fármacos são semelhantes. As pneumonites de hipersensibilidade, o edema pulmonar ou a fibrose fazem-se acompanhar, com muita frequência, de sintomas e sinais gerais semelhantes, tais como dispneia de agravamento progressivo, polipneia, tosse seca e crepitações. Isto faz com que o diagnóstico de iatrogenia deva ser sistematicamente considerado. Os infiltrados reticulonodulares difusos são o padrão radiológico mais frequente. As provas de função respiratória podem mostrar um padrão restritivo, hipoxemia e diminuição da capacidade de difusão pulmonar de monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ )<sup>4</sup>.

Os efeitos adversos dos fármacos no Aparelho Respiratório são aqui apresentados conforme a classificação proposta pelo GEPPI<sup>3</sup>.

### I) Doença pulmonar intersticial

O diagnóstico de doença pulmonar intersticial provocada por fármacos reveste-se de algumas peculiaridades.

O termo “pneumonite de hipersensibilidade” é restringido, por alguns autores, às manifestações alérgicas pulmonares relacionadas com antigénios orgânicos inalados. Entretanto há manifestações semelhantes observadas no contexto das reacções adversas a fármacos. O seu diagnóstico é difícil, ficando-se frequentemente por uma forte suspeita, visto que, muitas vezes, uma reacção cutânea local ao fármaco no contexto de um teste de sensibilidade cutânea, por exemplo, não é mais do que um fenómeno irritativo. A IgE sérica destes doentes pode ser normal<sup>5</sup>.

O achado de anticorpos contra os fármacos é de grande utilidade, apesar de nem sempre indicativo de hipersensibilidade. Níveis baixos de anticorpos anti-amiodarona podem ser encontrados em doentes

que estão a receber o fármaco, mas sem sintomas de envolvimento pulmonar. Doentes com complicações resultantes da amiodarona têm níveis elevados de IgG anti-amiodarona<sup>6</sup>.

Os testes de hipersensibilidade mediada por células baseiam-se na detecção da transformação linfoblástica de linfócitos na presença do fármaco e na inibição da migração de leucócitos mais sensíveis e específicos, e é usada, por exemplo, para o diagnóstico de pneumonite a metotrexato<sup>7</sup>.

A secreção de interleucina 2 pelos linfócitos séricos, ou, mais conclusivamente, pelos linfócitos alveolares na presença do fármaco indica sensibilização prévia, e está descrita na pneumonite a BCG<sup>8</sup>.

Os mecanismos de lesão também são variados. A toxicidade da bleomicina a nível pulmonar parece ter origem quer no seu efeito directo sobre o ADN, particularmente sobre os pneumócitos tipo II que forem pobres em hidrolase (enzima que inactiva a bleomicina), quer através de vários outros mecanismos<sup>9</sup>. A bleomicina parece ter um efeito pró-oxidante quer *in vitro* quer *in vivo*. Isto deve-se à constatação de que, na presença de ferro ferroso e oxigénio, a bleomicina induz a formação de radicais hidróxilo<sup>10</sup>. Verificou-se em ratos que a administração intratraqueal de bleomicina é acompanhada pelo aumento da síntese de colagénio, e que este pode ser prevenido pela administração prévia de inibidores da síntese de colagénio<sup>11</sup>. Parece haver vários factores predisponentes para as complicações pulmonares da terapêutica com bleomicina: idade avançada, radioterapia simultânea ou sequencial<sup>12</sup>, oxigenoterapia ou ventilação assistida com oxigénio de alto débito<sup>13</sup>, combinação com outros fármacos pneumotóxicos (ciclofosfamida)<sup>14</sup> e insuficiência renal aumentando a semivida do fármaco<sup>15</sup>. Existem duas precauções que podem limitar a toxicidade da bleomicina: infusão contínua em vez de administração em *bolus*<sup>16,17</sup>, e doses cumulativas inferiores a 400 mg, embora haja relatos de lesões pulmonares irreversíveis abaixo destas doses<sup>18</sup>. A toxicidade pode ser maior após a reintrodução do fármaco<sup>19</sup>. A corticoterapia raramente causa regressão dos sintomas<sup>4</sup>.

Existem outros mecanismos possíveis. Durante a administração de carmustina e de ciclofosfamida, as reservas de glutatião diminuem, afectando o balanço oxidante-antioxidante<sup>20</sup>. A libertação de radicais livres parece ter uma acção importante na pneumonite induzida pela nitrofurantoína, havendo demonstrações *in vitro* neste sentido<sup>21</sup>. A penicilamina altera a solubilidade do colagéneo, atrasando os mecanismos de reparação<sup>22</sup>. Os sais de ouro reduzem a degradação do colagéneo, permitindo o desenvolvimento de fibrose<sup>23</sup>.

#### *a) pneumonite de hipersensibilidade aguda e insuficiência respiratória*

Os sais de ouro provocam pneumonite de hipersensibilidade em menos de 1% dos indivíduos com eles medicados<sup>24</sup>. O início das queixas é geralmente agudo, com tosse não produtiva, dispneia de agravamento progressivo e, por vezes, toracalgia, hemoptises, perda ponderal e febre<sup>4</sup>. A radiografia do tórax mostra infiltrados reticulonodulares densos, bilaterais, mais difusos que localizados, e raramente associado a derrame pleural<sup>4</sup>. Em cerca de um terço dos casos há um exantema maculopapular no tórax e nos membros inferiores<sup>25</sup>. A velocidade de sedimentação é elevada com leucocitose e eosinofilia<sup>4</sup>. A evolução é favorável se a terapêutica for interrompida e, mais ainda, se se associar corticoterapia<sup>4</sup>. A sintomatologia geralmente desaparece em algumas semanas a meses, mas as provas de função respiratória podem permanecer moderadamente alteradas, com alterações restritivas e diminuição da DL<sub>CO</sub><sup>26</sup>.

Outros fármacos implicados: acebutolol<sup>3,27</sup>, nadolol<sup>3,28</sup>, labetalol<sup>3,29</sup>, celiprolol<sup>3</sup>, carbamazepina<sup>3,30</sup>, co-trimoxazol<sup>3,31</sup>, nitrofurantoína<sup>3,32</sup>, docetaxel<sup>3,33</sup>, metotrexato<sup>3,34</sup>, dexfenfluramina/fenfluramina<sup>3</sup>, fludarabina<sup>3</sup>, nilutamida<sup>3</sup> e procarbazina<sup>3</sup>.

#### *b) pneumonite intersticial subaguda celular*

Um fármaco frequentemente implicado nas pneumonites intersticiais é a nitrofurantoína. Os sintomas mais frequentes são a febre, a tosse não produtiva, a dispneia e, por vezes, a toracalgia<sup>3</sup>, que se associam frequentemente a exantema, edema facial, artralgia, náuseas e/ou hipotensão arterial<sup>3,35</sup>. A radiografia do tórax mostra infiltrados difusos, predominando nas bases e associados em 15% dos casos com derrame pleural<sup>3,36</sup>. Geralmente, o prognóstico é favorável se a nitrofurantoína for interrompida, com regressão da sintomatologia em 48 horas, mas com persistência das alterações radiológicas e funcionais por cerca de 2 a 6 semanas. A biopsia pulmonar mostra infiltrados intersticiais contendo mono e polimorfonucleares, por vezes com neutrófilos<sup>4</sup>.

O metisergido pode provocar também uma pneumonite intersticial, por vezes em associação com fibrose retroperitoneal<sup>3,37</sup>.

O extracto hipofisário, usado no passado no tratamento da diabetes insípida, pode provocar ocasionalmente infiltrados pulmonares miliares, e que se associam à presença de precipitinas no sangue<sup>38</sup>.

Existe uma descrição de um caso de pneumonite subaguda no contexto da utilização do aciclovir no tratamento do herpes *zoster* oftálmico, manifestada por febre, infiltrados pulmonares e derrame pleural<sup>3,39</sup>.

Os antidepressivos em geral<sup>3,40</sup>, e a fluoxetina<sup>3,41</sup>, a desipramina<sup>3,42</sup> e a maprotilina<sup>3,43</sup> em particular, são inculcados em casos de pneumonite subaguda.

Existe uma descrição de 20 doentes tratados com azatioprina e prednisolona e que desenvolveram a referida entidade<sup>3,43</sup>.

OBCG, quando usado por via intravesical na terapêutica do carcinoma da bexiga, é inculcado, por vezes, na pneumonite subaguda<sup>3,44</sup>.

Quer o interferão alfa, usado na terapêutica da hepatite C crónica<sup>3,47,48</sup>, quer a penicilamina, usada no tratamento da artrite reumatóide<sup>3,49,50</sup>, quer ainda o extracto hipofisário, antigamente usado na diabetes insípida, podem provocar também pneumonite subaguda<sup>3,51</sup>.

Outro fármaco também implicado na pneumonite subaguda é a sulfasalazina, usada quer na colite ulcerosa<sup>3,52,54</sup>, quer na artrite reumatóide<sup>3,53,54</sup>.

Outros fármacos implicados: acebutolol<sup>3</sup>, atenolol<sup>3,55</sup>, practolol<sup>3</sup>, propranolol<sup>3,56</sup>, nadolol<sup>3</sup>, oxprenolol<sup>3</sup>, acetato de ciproterona<sup>3</sup>, ácido retinóico<sup>3</sup>, amiodarona<sup>3,57</sup>, amrinona<sup>3,58</sup>, antazolina<sup>3</sup>, azapropazona<sup>3</sup>, BCNU (carmustina)<sup>3,59</sup>, bicalutamida<sup>3</sup>, bleomicina<sup>3</sup>, captopril<sup>3,60</sup>, carbamazepina<sup>3</sup>, ciclosporina<sup>3,61</sup>, clorambucil<sup>3,62</sup>, clozapina<sup>3</sup>, nitrofurantoína<sup>3,63</sup>, sulfamidas-sulfonamidas em geral<sup>3,64</sup> e cotrimoxazol em particular<sup>3,65</sup>, cromoglicato<sup>3,66</sup>, dexfenfluramina/fenfluramina<sup>3</sup>, docetaxel<sup>3</sup>, dotiequina<sup>3</sup>, dihidroergocriptina<sup>3</sup>, ergotamina<sup>3</sup>, etoposido<sup>3</sup>, fenitoína<sup>3,67</sup>, flecainida<sup>3</sup>, floxuridina<sup>3</sup>, G(M)-CSF<sup>3,68</sup>, gemcitabina<sup>3</sup>, hidralazina<sup>3</sup>, hidrocortizida<sup>3,69</sup>, hidroxiquinoleína<sup>3</sup>, hidroxiiureia<sup>3</sup>, ifosfamida<sup>3</sup>, irinotecan<sup>3</sup>, mefloquina<sup>3</sup>, mercaptopurina<sup>3</sup>, metapramina<sup>3</sup>, metformina<sup>3,70</sup>, glibenclamida<sup>2,71</sup>, metisergido<sup>3</sup>, metotrexato<sup>3,72</sup>, mitomicina C<sup>3,73</sup>, mitoxantrona<sup>3</sup>, nilutamida<sup>3</sup>, nitrosureias<sup>3</sup>, nomifensina 3, oxifenbutazona<sup>3</sup>, paclitaxel<sup>3</sup>, pirimetamina-sulfadoxina<sup>3</sup>, procainamida<sup>3</sup>, propiltiouracilo<sup>3</sup>, quinidina<sup>3,74</sup>, raltitrexed<sup>3</sup>, sais de ouro (aurotiopropanosulfonato)<sup>3</sup>, simvastina<sup>3</sup>, sirolimus<sup>3</sup>, tiopronina<sup>3</sup>, tocinida<sup>3</sup>, valsartan<sup>3</sup>, vindesina<sup>3</sup>.

### c) infiltrados pulmonares e eosinofilia

A furazolidona, fármaco quimicamente semelhante à nitrofurantoína, tem sido incriminada em casos de febre, cefaleias, eosinofilia periférica e hipoxemia<sup>75</sup>.

Antidepressivos em geral<sup>3</sup>, e a desipramina<sup>3</sup>, a amitriptilina<sup>3,76</sup>, e a imipramina<sup>3,77</sup> em particular, podem ter também estas manifestações.

Ao cotrimoxazol foi atribuída a responsabilidade de um caso de lesões de glomerulosclerose focal segmentar associada a uma pneumonia eosinófila<sup>3,78</sup>.

O 5-ASA pode provocar infiltrados pulmonares com eosinofilia, manifestando-se por febre, exantema, artrite, pericardite e derrame pericárdico<sup>3,79</sup>,

parecendo que a olsalazina possa constituir alternativa nestes casos<sup>80</sup>.

Ao montelukast, por vezes, atribui-se eosinofilia pulmonar, muitas vezes no contexto do síndrome de Churg-Strauss<sup>3,81</sup>.

Outros fármacos implicados: amiodarona<sup>3,82</sup>, beclometasona<sup>3,83</sup>, captopril<sup>3,84</sup>, carbamazepina<sup>3,85</sup>, cefalexina<sup>3,86</sup>, clindamicina<sup>3,87</sup>, clofibrato<sup>3,88</sup>, cromoglicato<sup>3,89</sup>, diclofenac<sup>3,90</sup>, difenilhidantoína<sup>3,91</sup>, estreptomicina<sup>3,92</sup>, etambutol<sup>3,93</sup>, G(M)-CSF<sup>3,94</sup>, indometacina<sup>3,95</sup>, isotretinoína<sup>3,96</sup>, paracetamol<sup>3,97</sup>, penicilamina<sup>3,98</sup>, penicilina<sup>3,99</sup>, roxitromicina<sup>3,100</sup>, sais de ouro (aurotiopropanosulfonato)<sup>3,101,102</sup>, sulfamidas-sulfonamidas<sup>3,103</sup>, sulfasalazina<sup>3,104</sup>, tetraciclina<sup>3,105</sup>, acetato de ciproterona<sup>3</sup>, AINEs como o ácido acetilsalicílico<sup>3</sup>, naproxeno<sup>3</sup>, ácido nalidíxico<sup>3</sup>, ácido niflúmico<sup>3</sup>, ácido tiaprofénico<sup>3</sup> e o ácido tolfe-nâmico<sup>3</sup>, ácido para(4)aminosalicílico<sup>3</sup>, aminoglutetimida<sup>3</sup>, ampicilina<sup>3</sup>, azitromicina<sup>3</sup>, betabloqueantes<sup>3</sup>, bicalutamida<sup>3</sup>, bleomicina<sup>3</sup>, bucilamina<sup>3</sup>, camptotecina<sup>3</sup>, cefalosporinas em geral<sup>3</sup>, cefotiam<sup>3</sup>, cladribina<sup>3</sup>, clonidina<sup>3</sup>, dapsona<sup>3</sup>, dexfenfluramina/fenfluramina<sup>3</sup>, diflunisal<sup>3</sup>, eritromicina<sup>3</sup>, febarbato<sup>3</sup>, fenbufeno<sup>3</sup>, fenilbutazona<sup>3</sup>, fenoprofeno<sup>3</sup>, fosinopril<sup>3</sup>, furazolidona<sup>3</sup>, glafenina<sup>3</sup>, hidrocortizida<sup>3</sup>, ibuprofeno<sup>3</sup>, interleucina 2<sup>3</sup>, isoniazida<sup>3</sup>, labetalol<sup>3</sup>, loxoprofeno<sup>3</sup>, l-triptofano<sup>3</sup>, mefenesina<sup>3</sup>, meios de contraste<sup>3</sup>, metilfenidato<sup>3</sup>, metronidazol<sup>3</sup>, metotrexato<sup>3</sup>, minociclina<sup>3</sup>, niridazol<sup>3</sup>, nitrofurantoína<sup>3</sup>, nomifensina<sup>3</sup>, paclitaxel<sup>3</sup>, pentamidina<sup>3</sup>, perindopril<sup>3</sup>, pirimetamina-dapsona<sup>3</sup>, pirimetamina-sulfadoxina<sup>3</sup>, piroxican<sup>3</sup>, pranoprofeno<sup>3</sup>, procarbazona<sup>3</sup>, propiltiouracilo<sup>3</sup>, propranolol<sup>3</sup>, rifampicina<sup>3</sup>, sertralina<sup>3</sup>, simvastina<sup>3</sup>, sulindac<sup>3</sup>, tenidap<sup>3</sup>, tolazamida<sup>3</sup>, tosufloxacin<sup>3</sup>, transfusões de sangue<sup>3</sup>, trazodone<sup>3</sup>, trimipramina<sup>3</sup>, troleandomicina<sup>3</sup>, venlafaxina<sup>3</sup>.

### d) pneumonia organizativa +/- bronquiolite obliterante

Existe um caso descrito de bronquiolite obliterante em doente com colite ulcerosa tratado com 5-ASA<sup>3,106</sup>.

Há descrições de doentes com artrite reumatóide e que desenvolveram bronquiolite obliterante após ingestão de penicilamina<sup>3,107</sup>.

Existem descrições de bronquiolite obliterante no contexto da utilização de sais de ouro<sup>3,108</sup> em doentes com artrite reumatóide<sup>3,109</sup> e com artrite psoriática<sup>3,110</sup>.

Outros fármacos implicados: amiodarona<sup>3,111</sup>, anfotericina B<sup>3,112</sup>, barbitúricos<sup>3</sup>, betabloqueantes<sup>3</sup>, betaxolol<sup>3</sup>, bleomicina<sup>3</sup>, carbamazepina<sup>3</sup>, cefalosporinas<sup>3</sup>, ciclofosfamida<sup>3</sup>, difenilhidantoína<sup>3,113</sup>, dihidralazina<sup>3</sup>, dihidroergocriptina<sup>3</sup>, dihidroergotamina<sup>3</sup>, ergots<sup>3</sup>, hexametonium<sup>3</sup>, hidralazina<sup>3</sup>, interferão alfa<sup>3,114</sup>, interferão beta<sup>3,115</sup>, mecamilamina<sup>3</sup>, minociclina<sup>3</sup>, nilutamida<sup>3</sup>, nitrofurantoína<sup>3</sup>, pravastatina<sup>3</sup>, simvastina<sup>3</sup>, sotalol<sup>3</sup>, tacrolimus<sup>3</sup>, ticlopidina<sup>3,116</sup>, toptecan<sup>3</sup>.

#### *e) pneumonia intersticial descamativa*

Segundo o GEPI, o interferão alfa<sup>3</sup>, a nitrofurantoína<sup>3</sup>, o rituximab<sup>3</sup> e a sulfasalazina<sup>3</sup> estão implicados no aparecimento de pneumonia intersticial descamativa.

#### *f) pneumonia intersticial linfóide*

Ao captopril<sup>3,117</sup> e à difenilhidantoína<sup>3,118</sup> atribuem-se casos de pneumonia intersticial linfóide.

#### *g) fibrose pulmonar*

A bleomicina pode provocar fibrose pulmonar em cerca de 3 a 4 % dos doentes<sup>119</sup>. Mais frequentemente, há um envolvimento subclínico<sup>120</sup>, raramente com febre<sup>121</sup>. Um infiltrado reticulonodular bilateral predomina nas bases<sup>4</sup>.

A mitomicina pode provocar fibrose em cerca de 5 % dos doentes, sobretudo em doses totais entre 50 a 150 mg/m<sup>2</sup><sup>3,121</sup>. A corticoterapia produz quase sempre regressão clínica e radiológica<sup>121</sup>.

Existem vários relatos<sup>3,122</sup>, incluindo um portu-

guês<sup>82</sup>, de fibrose pulmonar provocada pela amiodarona.

Vários são os betabloqueantes<sup>3</sup> aos quais se atribuem a etiologia de casos de fibrose: o labetalol<sup>3,123</sup>, o practolol<sup>3,124</sup> e o pindolol<sup>3,125</sup> são os principais implicados.

A ciclofosfamida, mesmo em baixas doses, parece poder provocar fibrose pulmonar<sup>3,126</sup>.

Existe um relato de fibrose pulmonar de instalação rápida, associada a tirotoxicose, em doentes com anemia aplástica tratados com globulina anti-linfócito (timócito)<sup>3,127</sup>.

Existem vários casos relatados de fibrose pulmonar provocada pelo melfalan<sup>3,128</sup>, nomeadamente no contexto da terapêutica do mieloma múltiplo<sup>3,129</sup>.

Existem relatos de fibrose retroperitoneal<sup>3,130</sup>, pulmonar<sup>3,131</sup>, pleuropulmonar<sup>3,132</sup> e cardiopulmonar<sup>3,133</sup> provocados pelo metisergido na terapêutica das cefaleias.

O tamoxifeno parece exacerbar a fibrose pulmonar provocada pela radioterapia<sup>3,134</sup>.

Outros fármacos implicados: bromocriptina<sup>3,135</sup>, sais de ouro (aurotiopropanosulfonato)<sup>3,136</sup>, sulfasalazina<sup>3,137</sup>, 5-fluoruracilo<sup>3</sup> BCNU (carmustina)<sup>3</sup>, bepridil<sup>3</sup>, busulfan<sup>3</sup>, CCNU (lomustina)<sup>3</sup>, danazol<sup>3</sup>, DCNU (clorozotocina)<sup>3</sup>, dotiepine<sup>3</sup>, ergotamina<sup>3</sup>, ergots<sup>3</sup>, flutamida<sup>3</sup>, fotemustina<sup>3</sup>, hexametonium<sup>3</sup>, medroxiprogesterona<sup>3</sup>, metotrexato<sup>3</sup>, micofenolato mofetil<sup>3</sup>, nitrofurantoína<sup>3</sup>, nitrosureias<sup>3</sup>, penicilamina<sup>3</sup>, tocinida<sup>3</sup>.

#### *h) alterações citológicas subclínicas no perfil celular do LBA*

Atribui-se à clofazimina o aparecimento de alterações citológicas no lavado broncoalveolar sem relação com a clínica<sup>3</sup>.

#### *i) calcificação pulmonar difusa*

Atribuem-se aos sais de cálcio<sup>3</sup> e à vitamina D<sup>3,138</sup>

o aparecimento de calcificações pulmonares metastáticas.

*j) pneumonia por óleo mineral com alterações pulmonares crônicas basilares ou mais difusas*

As lesões pulmonares provocadas pelo uso de óleos é geralmente subclínica nos adultos, a menos que provoque sintomas subagudos ou crônicos, como tosse, dispneia ou expectoração mucosa; as apresentações agudas são a exceção<sup>139</sup>. Sinais sistêmicos, como a febre ou a perda ponderal são vistos somente nas formas avançadas<sup>4</sup>. É frequente, para além do padrão reticulonodular difuso, encontrar-se uma densidade única, pseudo-tumoral, densa e homogênea, localizada no lobo médio, língula ou lobos inferiores, por vezes cavitada, mas sem adenopatia associada<sup>140</sup>. As provas de função respiratória são geralmente normais, exceptuando na doença avançada, em que um padrão restritivo já traduz fibrose pulmonar<sup>4</sup>. O lavado broncoalveolar recolhe um fluido oleoso, espesso, contendo macrófagos vacuolizados com conteúdo lipídico, e que podem ver distinguida a sua origem (animal, vegetal ou mineral) através de colorações especiais (Sudan Black e Oil Red) ou de cromatografia<sup>4</sup>. Apesar de o prognóstico de lesões pseudo-tumorais isoladas ser geralmente favorável, ele é mais incerto nas lesões difusas. O tratamento passa pela interrupção do fármaco; a corticoterapia tem pouco impacto na evolução; há autores que propõem lavagens alveolares frequentes com intenção terapêutica<sup>141</sup>.

O uso de parafina ou de óleo de vaselina como laxante, ou de gotas para o nariz contendo óleo pode trazer o risco de pneumonia provocada por óleos minerais, sendo os principais factores de risco a posição de deitado e o refluxo gastro-esofágico<sup>142</sup>.

Outras substâncias podem provocar pneumonia por óleo mineral, tais como a ciclosporina<sup>3</sup> e os meios de contraste<sup>3</sup>.

*k) nódulos pulmonares*

A amiodarona pode provocar o aparecimento de nódulos pulmonares, manifestados por dispneia de esforço, tosse seca, degradação do estado geral e, raramente, astenia intensa e/ou toracalgia<sup>143</sup>. Pode haver também um quadro mais insidioso com febre, calafrios e mal-estar geral<sup>4</sup>. A radiografia do tórax apresenta infiltrados reticulonodulares difusos, infiltrados confluentes e, por vezes, nódulos escavados<sup>144,145</sup>, ou derrame pleural uni ou bilateral<sup>146</sup>. Atribuem-se à amiodarona o aparecimento de massas<sup>3,147</sup> ou de nódulos pulmonares múltiplos<sup>3,148</sup>. O lavado broncoalveolar apresenta um predomínio de linfócitos CD8<sup>149</sup>. Se for iniciada corticoterapia associada à interrupção do fármaco, a evolução pode ser rapidamente favorável<sup>4</sup>, mas a decisão de parar a administração da amiodarona é difícil, sobretudo nos doentes dela dependentes. Alguns autores propõem o uso de cintigrafia com *galium* no sentido de quantificar o grau de inflamação e permitir ao médico decidir se deve ou não interromper a amiodarona<sup>150</sup>.

Nódulos pulmonares cavitados<sup>3,151</sup> e manifestações sugerindo pseudolinfomas<sup>3,152</sup> são atribuídos à carbamazepina.

Outros fármacos implicados: difenilhidantina<sup>3,153</sup>, bleomicina<sup>3</sup>, minociclina<sup>3</sup>, propiltiouracilo<sup>3</sup>, vinblastina<sup>3</sup>.

## II) Edema pulmonar

Apesar de ser grande a lista de fármacos implicados no edema pulmonar, há que ser sistemático na exclusão de outras causas (edema cardiogénico ou por aumento de permeabilidade por infecção, choque séptico ou metabólico) antes de incriminar um fármaco suspeito<sup>4</sup>.

O fármaco provavelmente mais bem estudado como causador de edema pulmonar é o ácido acetilssalicílico. Num estudo com 36 doentes internados com concentrações de salicilato superiores a 30 mg/dL, encontrou-se edema pulmonar nos oito

mais velhos, em todos os fumadores, em todos os medicados cronicamente com derivados do ácido acetilsalicílico. A gravidade do edema pulmonar correlacionou-se com a concentração de salicilato, indo das formas discretas até ao síndrome de dificuldade respiratória do adulto (ARDS), que requereu ventilação assistida<sup>3,154</sup>.

#### *a) edema pulmonar agudo*

Existem dois casos descritos de edema pulmonar agudo induzido pela adrenalina<sup>3,155</sup>, e uma descrição de edema de início retardado<sup>3,156</sup>.

O edema pulmonar agudo pode aparecer em doentes com infecção pelo VIH medicados com o cotrimoxazol<sup>3,157</sup>.

Há um relato de edema pulmonar durante a terapêutica com dexametasona e terbutalina para um trabalho de parto pré-termo<sup>3,158</sup>.

A hidroclorotiazida pode, por vezes, provocar edema pulmonar<sup>3,159</sup> podendo confundir-se com carcinoma metastático da mama<sup>3,160</sup>.

Existe um relato de um doente com hipertensão pulmonar associada ao síndrome de CREST, e que desenvolveu edema pulmonar após inalação de óxido nítrico<sup>3,161</sup>.

Outros fármacos implicados: albumina<sup>3,162</sup>, buprenorfina<sup>3,163</sup>, carbamazepina<sup>3,164</sup>, dextropropoxifeno<sup>3,165</sup>, fenilbutazona<sup>3,166</sup>, ibuprofeno<sup>3,167</sup>, metadona<sup>3,168</sup>, morfina<sup>3,169</sup>, naloxona<sup>3,170</sup>, ácido retinóico<sup>3</sup>, amitriptilina<sup>3</sup>, anfotericina B<sup>3</sup>, antidepressivos<sup>3</sup>, beta-agonistas (e.v. em obst/gin.)<sup>3</sup>, cetamina<sup>3</sup>, ciclofosfamida<sup>3</sup>, ciclosporina<sup>3</sup>, citocinas<sup>3</sup>, clomifeno<sup>3</sup>, clorpromazina<sup>3</sup>, colchicina<sup>3</sup>, desferroxamina<sup>3</sup>, dextrano<sup>3</sup>, epoprostenol<sup>3</sup>, eritromicina<sup>3</sup>, etclorvinol<sup>3</sup>, fenilefrina<sup>3</sup>, fluoresceína<sup>3</sup>, globulina antilinfócitos (timócitos)<sup>3</sup>, interleucina 2<sup>3</sup>, lidocaína<sup>3</sup>, lípidos<sup>3</sup>, medroxiprogesterona<sup>3</sup>, meios de contraste<sup>3</sup>, metotrexato<sup>3</sup>, nalbufina<sup>3</sup>, nitroglicerina<sup>3</sup>, noramidopirina (metamizole)<sup>3</sup>, propoxifeno<sup>3</sup>, prostaciclina<sup>3</sup>, ritodrina<sup>3</sup>, sulfasalazina<sup>3</sup>, tamoxifeno<sup>3</sup>, terbutalina<sup>3</sup>, TNF alfa<sup>3</sup>, triazolam<sup>3</sup>, troglitazona<sup>3</sup>, vasopressina<sup>3</sup>, vinorelbina<sup>3</sup>.

#### *b) edema de permeabilidade aguda com ou sem ARDS*

Existe um relato de síndrome de dificuldade respiratória do adulto em doente com enxaquecas medicada com ácido acetilsalicílico<sup>3,171</sup>.

Pensa-se que a heparina possa provocar ARDS por um mecanismo semelhante à da trombocitopenia induzida por este fármaco<sup>3,172</sup>.

Nos doentes com infecção VIH pode aparecer ARDS aquando da terapêutica com indinavir<sup>3,173</sup>.

Outros fármacos implicados: amiodarona<sup>3,174</sup>, amitriptilina<sup>3,175</sup>, antidepressivos<sup>3,176</sup>, diltiazem<sup>3,177</sup>, eritromicina<sup>3,178</sup>, estreptoquinase<sup>3,179</sup>, G(M)-CSF<sup>3,180</sup>, hidroclorotiazida<sup>3,181</sup>, imunoglobulinas (E.V.)<sup>3,182</sup>, insulina<sup>3,183</sup>, mitomicina C<sup>3,184</sup>, nitrofurantoína<sup>3,185</sup>, protamina<sup>3,186</sup>, transfusões de sangue<sup>3,187</sup>, ácido retinóico<sup>3</sup>, anfotericina B<sup>3</sup>, BCNU (carmustina)<sup>3</sup>, bleomicina<sup>3</sup>, citarabina<sup>3</sup>, citocinas<sup>3</sup>, clomifeno<sup>3</sup>, clorhexidina<sup>3</sup>, desferroxamina<sup>3</sup>, fludarabina<sup>3</sup>, fluvastatina<sup>3</sup>, gemcitabina<sup>3</sup>, haloperidol<sup>3</sup>, interleucina 2<sup>3</sup>, irinotecan<sup>3</sup>, leuprorelina<sup>3</sup>, medroxiprogesterona<sup>3</sup>, meios de contraste<sup>3</sup>, metotrexato<sup>3</sup>, miconazol<sup>3</sup>, OKT3<sup>3</sup>, polietileno glicol<sup>3</sup>, radiações<sup>3</sup>, sulfamidas-sulfonamidas<sup>3</sup>, vinblastina<sup>3</sup>.

#### *c) edema de permeabilidade aguda, ARDS e síndrome hemolítico urémico*

A mitomicina C pode provocar o síndrome hemolítico-urémico<sup>3,188</sup>, que pode ser tratado com corticoterapia e plasmaferese intensiva<sup>3,189</sup>.

### **III) Hemorragia pulmonar**

#### *a) hemorragia alveolar*

A amiodarona pode provocar hemorragia alveolar, manifestando-se por hemoptise<sup>3,190</sup>, que pode ser relativamente precoce<sup>3,191</sup>.

Existem dois casos descritos de evolução fatal por



vasculite necrosante associada à utilização de difenil-hidantoína<sup>3,192</sup>.

Existem vários relatos de hemorragia pulmonar por estreptoquinase endovenosa na terapêutica do enfarte agudo do miocárdio<sup>3,193</sup>.

Durante um ensaio clínico em que se usou quinidina em voluntários previamente saudáveis, surgiram casos de vasculite fatal<sup>3,194</sup>.

Outros fármacos implicados: ácido acetilsalicílico<sup>3,195</sup>, anticoagulantes orais<sup>3,196</sup>, ciclosporina<sup>3,197</sup>, clopidogrel<sup>3,198</sup>, mitomicina C<sup>3,189</sup>, abciximab<sup>3</sup>, ácido retinóico<sup>3</sup>, ácido valpróico<sup>3</sup>, azatioprina<sup>3</sup>, carbamazepina<sup>3</sup>, citarabina<sup>3</sup>, dextrano<sup>3</sup>, dimetilsulfoxido<sup>3</sup>, fibrinolíticos (incl. rTPA)<sup>3</sup>, fludarabina<sup>3</sup>, glibenclamida<sup>3</sup>, hidralazina<sup>3</sup>, lamoxactam<sup>3</sup>, latamoxef<sup>3</sup>, meios de contraste<sup>3</sup>, metotrexato<sup>3</sup>, moxalactam<sup>3</sup>, nitrofurantoína<sup>3</sup>, óxido nítrico<sup>3</sup>, penicilamina<sup>3</sup>, propiltiouracilo<sup>3</sup>, sirolimus<sup>3</sup>, TNF alfa<sup>3</sup>, uroquinase<sup>3</sup>.

#### *b) síndrome Goodpasture-like*

É uma complicação rara da administração, em altas doses (750 a 3500 mg), de penicilamina durante mais de 2 anos<sup>199,200</sup>. Há um início rápido de dispnéia de esforço, tosse seca, hemoptises e hematúria, com agravamento progressivo da dificuldade respiratória, sobretudo associada à insuficiência renal<sup>199</sup>. Radiologicamente, há infiltrados que predominam nas bases, por vezes assimetricamente<sup>200</sup>. O derrame pleural hemorrágico é raro. Histologicamente encontra-se hemorragia intra-alveolar com macrófagos preenchidos por hemosiderina e fibrose associada<sup>200</sup>. A ausência de anticorpos anti-membrana basal em circulação e de depósitos imunofluorescentes na biópsia renal está em contraste com a síndrome de Goodpasture<sup>4</sup>. A evolução é, quase sempre, fatal<sup>199</sup>.

## **IV) Doença das vias aéreas**

### *a) Broncospasmo*

Os betabloqueantes em geral<sup>3,201</sup>, e o oxprenolol<sup>3,202</sup> e o acebutolol em particular, podem induzir

episódios de broncospasmo, mas também podem evoluir para pneumonite intersticial<sup>28,203</sup>. O broncospasmo dos betabloqueantes deve ser revertido, preferencialmente, com anticolinérgicos inalados<sup>204</sup>. Parece que o aumento da resistência das vias aéreas provocado pelos betabloqueantes, mesmo os cardio-selectivos, é mais marcado nos asmáticos que nos não asmáticos<sup>205</sup>.

O uso de broncolíticos aerossolizados, como a N-acetilcisteína, parece provocar edema brônquico associado à liquefação das secreções, pelo que há autores que recomendam o uso concomitante de broncodilatadores para prevenir a obstrução brônquica que pode aparecer nestas circunstâncias<sup>206</sup>. Atribuem-se à N-acetilcisteína o aparecimento de dois casos de asma<sup>3,207</sup>.

Está descrito o aparecimento de broncospasmo em indivíduos a fazer salbutamol por MDI<sup>208</sup> e beclometasona em aerossol<sup>4</sup>. Neste último caso, parece que o agente causativo é o ácido oleico, um aditivo presente nos dispositivos<sup>4</sup>. A menor incidência de broncospasmo com os beta-agonistas parece ter a ver com o facto de o efeito broncodilatador deste ultrapassar o efeito broncoconstritor dos aditivos<sup>4</sup>.

Em 1922 foi feita a primeira descrição de asma grave induzida pelo ácido acetilsalicílico<sup>209</sup>. Desde então, têm surgido muitos relatos a inculpar o ácido acetilsalicílico no aparecimento de asma<sup>3,210</sup>. Esta é, muitas vezes, corticodependente, e associada a polipose nasal<sup>211</sup>. Outros AINEs, como o diclofenac<sup>3</sup>, a fenilbutazona<sup>3</sup>, o flurbiprofeno<sup>3</sup>, o naproxeno<sup>3,212</sup> e a indometacina<sup>3,213</sup> são frequentemente implicados<sup>3,214</sup>.

Em doentes asmáticos com hepatite crónica C, o interferão alfa pode provocar exacerbações<sup>3,215</sup>.

O zanamivir pode provocar broncospasmo<sup>3,216</sup>, pelo que, aos doentes com asma e DPOC que usem este fármaco deve-se alertar para este risco e aconselhar que tenham disponível um broncodilatador de acção rápida<sup>217</sup>. Aos doentes com terapêutica de manutenção com broncodilatadores deve-se aconselhar que utilizem um broncodilatador antes da administração de zanamivir<sup>217</sup>.

Outros fármacos implicados: paracetamol<sup>3,210</sup>, amiodarona<sup>3,218</sup>, cisapride<sup>3,219</sup>, curares<sup>3,220</sup>, estreptoquinase<sup>3,221</sup>, isotretinoína<sup>3,222</sup>, lidocaína<sup>3,223</sup>, losartan<sup>3,224</sup>, metilprednisolona<sup>3,225</sup>, metoclopramida<sup>3,226</sup>, midazolam<sup>3,227</sup>, nitrofurantoína<sup>3,228</sup>, penicilamina<sup>3,229</sup>, penicilina<sup>3,230</sup>, propofol<sup>3,231</sup>, rifampicina<sup>3,232</sup>, tamoxifeno<sup>3,233</sup>, uroquinase<sup>3,234</sup>, adenosina e derivados<sup>3</sup>, anfotericina B<sup>3</sup>, antidepressivos<sup>3</sup>, betabloqueantes<sup>3</sup>, beta-histina<sup>3</sup>, carbamazepina<sup>3</sup>, cefalosporinas<sup>3</sup>, ciclofosfamida<sup>3</sup>, citocinas<sup>3</sup>, desipramina<sup>3</sup>, dd-tubocurarina<sup>3</sup>, ergometrina<sup>3</sup>, ergots<sup>3</sup>, eritromicina<sup>3</sup>, IECA<sup>3</sup>, interferão beta<sup>3</sup>, interleucina 2<sup>3</sup>, ketorolac<sup>3</sup>, l-asparaginase<sup>3</sup>, latanoprost<sup>3</sup>, loxoprofeno<sup>3</sup>, meios de contraste<sup>3</sup>, melfalan<sup>3</sup>, 5-ASA<sup>3</sup>, metimazole<sup>3</sup>, metoprolol<sup>3</sup>, naftidrofuril<sup>3</sup>, paclitaxel<sup>3</sup>, pentamidina<sup>3</sup>, polietileno glicol<sup>3</sup>, propafenona<sup>3</sup>, prostaciclina F2 alfa<sup>3</sup>, sulfamidas-sulfonamidas<sup>3</sup>, vinblastina<sup>3</sup>, vindesina<sup>3</sup>, vinorelbina<sup>3</sup>, zomepirac<sup>3</sup>.

*b) broncospasmo +/- edema laríngeo e choque anafilático*

Fármacos como ácido acetilsalicílico<sup>3</sup>, amiodarona<sup>3</sup>, azatioprina<sup>3</sup>, cefalosporinas<sup>3</sup>, ciclofosfamida<sup>3</sup>, ciprofloxacina<sup>3</sup>, curares<sup>3</sup>, dextrano<sup>3</sup>, dimetilsulfoxido<sup>3</sup>, d-tubocurarina<sup>3</sup>, eritromicina<sup>3</sup>, gemcitabina<sup>3</sup>, hidrocortisona<sup>3</sup>, IECA<sup>3</sup>, imunoglobulinas (e.v.)<sup>3</sup>, indometacina<sup>3</sup>, l-asparaginase<sup>3</sup>, lidocaína<sup>3</sup>, losartan<sup>3</sup>, meios de contraste<sup>3</sup>, metotrexato<sup>3</sup>, nitrofurantoína<sup>3</sup>, penicilina<sup>3</sup>, protamina<sup>3</sup>, risperidona<sup>3</sup>, rofecoxibe<sup>3</sup>, sulfamidas-sulfonamidas<sup>3</sup>, tiopental<sup>3</sup>, valsartan<sup>3</sup>, vancomicina<sup>3</sup>, vinblastina<sup>3</sup> e vindesina<sup>3</sup> podem provocar broncospasmo associado a edema laríngeo e choque anafilático.

*c) bronquiolite obliterante irreversível*

Tem sido descrito o aparecimento de bronquiolite obliterante durante a utilização de penicilamina<sup>3,235</sup> e, raramente, de sais de ouro ou de sulfasalazina<sup>134</sup>. Aparece mais frequentemente em mulheres

tratadas para a artrite reumatóide, podendo aparecer nos primeiros três anos de tratamento<sup>3,104</sup>; tem uma resposta aparentemente boa à ciclofosfamida endovenosa e prednisolona oral<sup>3,236</sup>. Nos doentes atingidos por bronquiolite obliterante, esta aparece com clínica de agravamento rápido: dispneia, por vezes pieira, tosse e exantema<sup>237,238</sup>. A radiografia do tórax pode ser normal, ou mostrar infiltrados transitórios<sup>237</sup>. A polémica que existe em redor da penicilamina como causa de bronquiolite obliterante tem a ver com o facto de haver doentes com artrite reumatóide, não medicados com penicilamina, que desenvolvem o quadro, enquanto doentes com outras doenças que não a artrite reumatóide, medicados com o fármaco, não desenvolvem bronquiolite obliterante<sup>4</sup>.

Existem relatos de casos de bronquiolite obliterante provocados pelos sais de ouro (aurotiopropano-sulfonato)<sup>3,108,239</sup>, principalmente na terapêutica da artrite reumatóide<sup>3,108</sup> e da artrite psoriática<sup>3,109</sup>, com aparente boa resposta à ciclofosfamida endovenosa e prednisolona oral<sup>3,136</sup>.

Outros fármacos implicados são o busulfan<sup>3</sup> e a tiopronina<sup>3</sup>.

*d) tosse isolada*

Os inibidores do enzima de conversão da angiotensina (IECA) são dos principais implicados na indução de tosse, que surge sobretudo de uma a três semanas após o início da terapêutica<sup>3,240,241</sup>. Há relatos do agravamento<sup>242</sup> ou da recorrência da asma em doentes a fazer captopril<sup>3,242</sup>, ou enalapril<sup>244</sup>. A radiografia do tórax, o exame otorrinolaringológico e as provas funcionais respiratórias, incluindo a provocação com metacolina, são normais<sup>245</sup>. Existe, por vezes, eosinofilia periférica, mas com IgE total normal<sup>4</sup>. A interrupção do fármaco faz cessar os sintomas em poucos dias, e a sua reintrodução, ou de uma molécula análoga, faz ressurgir os mesmos<sup>4</sup>. Os IECAs parecem provocar a libertação de bradicinina, de prostaglandinas<sup>246</sup>, redução dos polipéptidos vasoac-

tivos intestinais e beta-agonistas<sup>247</sup> e redução do catabolismo da substância P<sup>248</sup>, alterações estas que são suspeitas de conduzir ao aparecimento de tosse.

Outros fármacos implicados: losartan<sup>3,249</sup>, morfina<sup>3,250</sup>, propofol<sup>3,251</sup>, bucilamina<sup>3</sup>, citocinas<sup>3</sup>, estreptoquinase<sup>3</sup>, interleucina 2<sup>3</sup>, isoflurano<sup>3</sup>, metotrexato<sup>3</sup>, micofenolato mofetil<sup>3</sup>.

## V) Alterações pleurais

### a) derrame pleural

O metotrexato é um análogo do ácido fólico que provoca alterações pulmonares em cerca de 8 % dos doentes<sup>3,34,252</sup>. As manifestações habituais são subagudas, com desenvolvimento progressivo de mal-estar, calafrios, febre, tosse seca e dispneia, podendo haver também exantema e toracalgia provocada pela presença de derrame pleural<sup>4</sup>. A presença de derrame pleural pode ser o único achado radiológico<sup>34</sup>. O prognóstico é favorável se houver interrupção precoce do fármaco, e melhora se se adicionarem corticóides<sup>4</sup>. A hipersensibilidade parece não ser o único mecanismo envolvido, pois a reintrodução do fármaco nem sempre provoca recaída<sup>4</sup>.

Existem relatos de derrame pleural agudo ou crónico com a administração do metisergido; este pode ser uni ou bilateral, e desaparece com a suspensão do fármaco<sup>253</sup>.

Quer o aciclovir, usado na terapêutica do herpes *zoster* oftálmico<sup>3,39</sup>, quer os betabloqueantes, como o practolol<sup>3,254</sup>, o acebutolol<sup>3</sup>, o oxprenolol<sup>3</sup>, o propranolol<sup>3</sup>, quer ainda a bromocriptina, usada no tratamento da doença de Parkinson<sup>3,255</sup>, podem provocar derrame pleural

O derrame pleural pode ser a manifestação inicial<sup>3,256</sup>, por vezes única<sup>3,257</sup>, da hiperestimulação ovárica com clomifeno.

Outros fármacos implicados: amiodarona<sup>3,258</sup>, ciclofosfamida<sup>3,259</sup>, docetaxel<sup>3,260</sup>, metisergido<sup>3,261</sup>, nitrofurantoina<sup>3,262</sup>, penicilamina<sup>3,263</sup>, BCNU (carmustina)<sup>3</sup>, cabergolina<sup>3</sup>, citocinas<sup>3</sup>, clozapina<sup>3</sup>, dap-

sona<sup>3</sup>, daunorubicina<sup>3</sup>, difenilhidantoína<sup>3</sup>, dihidralazina<sup>3</sup>, dihidroergocristina<sup>3</sup>, dihidroergotamina<sup>3</sup>, ergotamina<sup>3</sup>, etclorvinol<sup>3</sup>, G(M)-CSF<sup>3</sup>, hidralazina<sup>3</sup>, ibuprofeno<sup>3</sup>, interleucina 2<sup>3</sup>, lisuride<sup>3</sup>, l-triptofano<sup>3</sup>, minoxidil<sup>3</sup>, nevirapina<sup>3</sup>, nicergoline<sup>3</sup>, pergolide<sup>3</sup>, praziquantel<sup>3</sup>, procainamida<sup>3</sup>, propiltiouracilo<sup>3</sup>, simvastina<sup>3</sup>, sulfamidas-sulfonamidas<sup>3</sup>, troglitazona<sup>3</sup>.

### b) derrame pleural eosinofílico

Pode surgir derrame pleural eosinofílico como consequência da administração de: antidepressivos<sup>3,264</sup>, gliclazida<sup>3,265</sup>, isotretinoína<sup>3,266</sup>, acebutolol<sup>3</sup>, aciclovir<sup>3</sup>, ácido valproico<sup>3</sup>, betabloqueantes<sup>3</sup>, clozapina<sup>3</sup>, dantroleno<sup>3</sup>, fenfluramina-dexfenfluramina<sup>3</sup>, practolol<sup>3</sup>, propiltiouracilo<sup>3</sup>, simvastina<sup>3</sup>, sulfasalazina<sup>3</sup> e trimipramina<sup>3</sup>.

### c) espessamento ou derrame pleural/pericárdico

Os betabloqueantes, como o acebutolol<sup>3</sup>, o betaxolol<sup>3</sup>, o practolol<sup>3,267</sup> e o oxprenolol<sup>3</sup> são, por vezes, responsáveis por quadros de pleurisia e pericardite constrictiva.

O itraconazol, no contexto da terapêutica para a aspergilose pulmonar, pode provocar derrame pleural e pericárdico<sup>3,268</sup>.

A administração de bromocriptina<sup>3,269</sup>, metisergido<sup>3,261</sup>, aciclovir<sup>3</sup>, amiodarona<sup>3</sup>, cabergolina<sup>3</sup>, difenil-hidantoína<sup>3</sup>, dihidroergocriptina<sup>3</sup>, dihidroergocristina<sup>3</sup>, isotretinoína<sup>3</sup>, lisuride<sup>3</sup>, nicergolina<sup>3</sup>, penicilamina<sup>3</sup> e pergolide<sup>3</sup> pode provocar espessamento ou derrame pleural/pericárdico.

### d) espessamento ou derrame pleural/pericárdico e anticorpos antinucleares/antihistonas positivos: o síndrome de lúpus induzido por fármacos

Algumas hipóteses existem, na tentativa de explicar como surge o lúpus induzido. Contra a hipótese

de doença ser preexistente está o facto de não existirem anticorpos contra o ADN de cadeia simples (DNAss), e a regressão dos sintomas com a cessação do fármaco<sup>4</sup>. No entanto, parece haver indivíduos em risco, tais como os acetiladores lentos<sup>270</sup> e os indivíduos com o fenótipo HLA DR4<sup>271</sup>

A penicilamina parece actuar por desregulação do sistema imunitário, pois, para além do lúpus, provoca glomerulonefrite extramembranosa com complexos imunes e hipertitoridismo<sup>272</sup>.

A isoniazida e a hidralazina induzem a produção de auto-anticorpos ao alterar as nucleoproteínas do ADN<sup>4</sup>, estando ambos implicados no aparecimento da síndrome do lúpus induzido por fármacos<sup>3,273</sup>.

Os betabloqueantes, como o acebutolol<sup>3</sup>, labetalol<sup>3,123</sup>, pindolol<sup>3,274</sup>, propranolol<sup>3</sup>, estão também implicados no aparecimento desta síndrome.

A clorpromazina pode provocar trombose da artéria pulmonar no contexto do lúpus induzido por fármacos<sup>3,275</sup>.

Em relação aos IECA em geral<sup>3,276</sup> e ao captopril em particular<sup>3,277</sup>, estes podem provocar também lúpus induzido por fármacos. No entanto, não existe reactividade cruzada entre o lisinopril e o enalapril no aparecimento desta síndrome<sup>3,278</sup>.

Outros fármacos implicados: carbamazepina<sup>3,151,279</sup>, clofibrato<sup>3,280</sup>, difenilhidantoína<sup>3,151</sup>, sulfasalazina<sup>3,281,282</sup>, ácido nalidíxico<sup>3</sup>, amiodarona<sup>3</sup>, hidralazina<sup>3</sup>, etanercept<sup>3</sup>, fluvastatina<sup>3</sup>, hidralazina<sup>3</sup>, nitrofurantoína<sup>3</sup>, olsalazina<sup>3</sup>, procainamida<sup>3</sup>, simvastina<sup>3</sup>, sulfamidas-sulfonamidas<sup>3</sup> e tetraciclina<sup>3</sup>.

#### e) hemotórax

Pode surgir hemotórax na consequência da utilização de anticoagulantes orais<sup>3</sup> e de leuprorelina (leuprolide)<sup>3</sup>.

#### f) pneumotórax/pneumomediastino

Está descrito um caso de pneumotórax fatal com o BCNU (carmustina)<sup>3,283</sup>.

Outros fármacos implicados: ácido retinóico<sup>3</sup>, bleomicina<sup>3</sup>, trimipramina<sup>3</sup>.

## VI) Alterações vasculares

### a) doença tromboembólica

A heparina pode provocar quer trombose arterial pulmonar por agregação plaquetária *in situ*<sup>284</sup>, quer tromboembolismo pulmonar por trombose pulmonar periférica<sup>285</sup> no contexto da trombocitopenia induzida pelo fármaco. A terapêutica passa pela interrupção da heparina e início de anticoagulação oral<sup>4</sup>.

A terapêutica hormonal de substituição está associada ao aumento do risco de tromboembolismo pulmonar, sendo cerca de duas a três vezes superior nas utilizadoras em relação às não utilizadoras deste grupo de fármacos<sup>286</sup>.

Outros fármacos implicados: clorpromazina<sup>3,277</sup>, acrilato<sup>3</sup>, aprotinina<sup>3</sup>, clomifeno<sup>3</sup>, desferroxamina<sup>3</sup>, difenilhidantoína<sup>3</sup>, l-asparaginase<sup>3</sup>, procainamida<sup>3</sup>, raloxifeno<sup>3</sup>, tamoxifeno<sup>3</sup>.

### b) hipertensão pulmonar

Existem relatos a implicar o aminorex (anorexizante) no aparecimento de hipertensão pulmonar, surgindo esta em 1 a 2 % dos utilizadores, maioritariamente mulheres, cerca de 6 a 12 meses após o início da sua utilização<sup>287,288</sup>. Os doentes apresentavam clínica de dispneia, inicialmente de esforço e, posteriormente, em repouso, hemoptises e síncope<sup>289</sup>. A mortalidade situa-se entre 12 e 20 %, e muitos doentes apresentava incapacidade há vários anos antes de ser feito o diagnóstico<sup>4</sup>.

A hipertensão pulmonar pode aparecer em doentes com leucemia mielóide crónica medicados com interferão alfa<sup>3,290</sup>.

Atribui-se também aos betabloqueantes, como o metoprolol<sup>3</sup> e o propranolol<sup>3</sup>, o aparecimento de hipertensão pulmonar.

Outros fármacos implicados: contraceptivos orais<sup>3,291</sup>, dexfenfluramina/fenfluramina<sup>3,292</sup>, pro-tamina<sup>3,293</sup>, alimentação parentérica<sup>3</sup>, ciclosporina<sup>3</sup>, citocinas<sup>3</sup>, hidralazina<sup>3</sup>, interleucina 2<sup>3</sup>, l-triptofano<sup>3</sup>, mazindol<sup>3</sup>, mitomicina C<sup>3</sup> e pravastatina<sup>3</sup>.

*c) doença pulmonar veno-oclusiva*

Existe um relato de doença veno-oclusiva fatal provocada pelo uso de contraceptivos orais<sup>3,294</sup>.

São também implicados: BCNU (carmustina)<sup>3</sup>, bleomicina<sup>3</sup>, busulfan<sup>3</sup>, CCNU (lomustina)<sup>3</sup> e nitro-sureias<sup>3</sup>.

*d) vasculite- angeíte*

Existem dois casos descritos de vasculite necro-sante provocados pela difenil-hidantoína 3, 192.

À quinidina atribui-se o aparecimento, durante um ensaio clínico, de vasculite fatal em indivíduos pre-viamente saudáveis<sup>3,194</sup>.

Às sulfamidas-sulfonamidas atribuem-se casos de lesões de angeíte necrosante, semelhantes às da poliarterite nodosa<sup>3,295</sup>.

Outros fármacos implicados: alopurinol<sup>3,296</sup>, pe-nicilinas<sup>3,297</sup>, roxitromicina<sup>3,100</sup>, ácido acetilsalicílico<sup>3</sup>, azitromicina<sup>3</sup>, carbamazepina<sup>3</sup>, diflunisal<sup>3</sup>, eritromicina<sup>3</sup>, l-triptofano<sup>3</sup>, nitrofurantoína<sup>3</sup>, propiltiouracilo<sup>3</sup>, sul-fasalazina<sup>3</sup>, zafirlukast<sup>3</sup>.

*e) embolia gorda*

O G(M)-CSF<sup>3,298</sup> e o propofol<sup>3</sup> podem provocar embolia gorda.

*f) síndrome hemolítica-urémica +/- púrpura trombocitopénica trombótica*

A síndrome hemolítica-urémica, com ou sem púr-pura trombocitopénica, pode ser provocada pela mi-tomicina C<sup>3,184,188,299</sup>.

## VII) Alterações mediastínicas

*a) gânglios linfáticos mediastínicos/hilares aumentados*

As adenomegalias mediastínicas induzidas por fár-macos raramente são isoladas, ocorrendo sobretu-do no contexto de manifestações pleuro-parenqui-matosas<sup>4</sup>. Podem ocorrer no contexto da utilização do metotrexato<sup>300</sup> ou da difenilhidantoína<sup>3,301</sup>, da mefenitoína<sup>3</sup>, da fenilbutazona<sup>3,302</sup>, da indometaci-na<sup>3,95</sup>, do interferão beta<sup>3,303</sup>, da bleomicina<sup>3</sup>, da car-bamazepina<sup>3</sup>, do cotrimoxazol<sup>3</sup>, da minociclina<sup>3</sup> e das penicilinas<sup>3,304</sup>.

*b) síndrome de linfadenopatia ângio-  
-imunoblástica-like*

Esta síndrome pode aparecer no contexto da uti-lização de: carbamazepina<sup>3,305</sup>, difenilhidantoína<sup>3,306</sup>, metildopa<sup>3,307</sup>, ácido acetilsalicílico<sup>3</sup>, levodopa<sup>3</sup>, pe-nicilinas<sup>3</sup> e sulfamidas-sulfonamidas<sup>3</sup>.

*c) depósitos de gordura mediastínicos  
(lipomatose)*

Os esteróides podem provocar alargamento do mediastino por acumulação de gordura<sup>3,308,309</sup>.

*d) mediastinite esclerosante*

Os ergots<sup>3</sup> e o metisergido<sup>3</sup> podem provocar me-diastinite esclerosante.

*e) pseudo-sarcoidose*

A pseudo-sarcoidose pode aparecer na terapêu-tica da hepatite C crónica com o interferão alfa<sup>3,310,311</sup>, e na do mieloma múltiplo com o interferão beta<sup>3,303</sup>.

*f) timo aumentado*

Há um caso descrito de uma criança com uma doença granulomatosa crónica e que desenvolveu um aumento do timo durante a terapêutica com o interferão gama<sup>3,312</sup>.

*g) hemorragia mediastínica*

Existe a descrição de um caso de hemomediastino espontâneo provocado pela heparina, a complicar uma lipomatose mediastínica induzida pelos corticóides<sup>3,313</sup>.

## **VIII) Envolvimento das vias aéreas major**

*a) obstrução das vias aéreas superiores por edema laríngeo*

Os IECAs em geral<sup>3,314</sup>, e o lisinopril<sup>3,315</sup> e o enalapril em particular<sup>3,60,243</sup>, estão relacionados com o angioedema.

A paroxetina pode provocar angioedema associado ao edema da língua<sup>3,316</sup>.

Existe um caso descrito de reacção anafiláctica ao rofecoxib, um inibidor da ciclo-oxigenase 2, num doente que já tinha tido uma reacção a um inibidor da ciclo-oxigenase 1<sup>3,317</sup>.

Outros fármacos implicados: azatioprina<sup>3,318</sup>, bleomicina<sup>3</sup>, levomepromazina<sup>3</sup>, transfusões de sangue<sup>3</sup>.

*b) obstrução das vias aéreas superiores por hemorragia mediastínica peritraqueal*

Pode ser provocada por anticoagulantes orais<sup>3</sup> ou pela nitrofurantoína<sup>3</sup>.

*c) outras obstruções das vias aéreas superiores*

Existem relatos de casos de obstrução das vias aéreas superiores provocadas por hematoma sublingual induzidos, quer pela varfarina<sup>3,319</sup>, quer pela heparina<sup>3,320</sup>.

Ao BCG atribui-se um caso de obstrução alta provocada por linfadenite cervical no contexto da terapêutica intravesical com aquele fármaco para o carcinoma da bexiga<sup>3,321</sup>.

## **IX) Músculos e nervos**

*a) geração anormal (diminuída) da força*

Há uma descrição de um caso de depressão do centro respiratório provocado pelo tramadol num doente com insuficiência renal<sup>3,322</sup>.

A morfina pode provocar depressão do centro respiratório mesmo sob a forma nebulizada<sup>3,323</sup>.

Outros fármacos implicados: esteróides<sup>3,324</sup> e os aminoglicosídeos<sup>3</sup>.

*b) alteração da respiração ou dos movimentos respiratórios (discinesia respiratória)*

A levodopa pode provocar discinesia dos músculos respiratórios<sup>3</sup>.

## **X) Sintomas sistémicos/constitucionais**

*a) síndrome de hipersensibilidade sistémica com uma combinação de exantema cutâneo, eosinofilia, alterações na bioquímica hepática e alterações mentais*

Existe um relato de hipersensibilidade à carbamazepina, manifestado por reacção leucemóide, eosinofilia, eritrodermia e insuficiência renal.<sup>325</sup>

Outros fármacos implicados: glibenclamida<sup>3,326</sup>,

abacavir<sup>3</sup>, ácido acetilsalicílico<sup>3</sup>, AINEs<sup>3</sup>, colchicina<sup>3</sup>, dapsona<sup>3</sup>, efavirenz<sup>3</sup>, minociclina<sup>3</sup>, nevirapina<sup>3</sup>, nitrofurantoína<sup>3</sup>, pirimetamina-dapsona<sup>3</sup>, sulindac<sup>3</sup>.

*b) síndrome da anti-sintetase induzida por fármacos*

Atribui-se ao valsartan o aparecimento desta síndrome<sup>3,327</sup>.

## XI) Sintomas variados

*a) metemoglobinemia, cianose, nitratos elevados no sangue*

Existe um relato de metemoglobinemia induzida pelo óxido nítrico usado para tratar um caso de edema pulmonar induzido pela hidroclorotiazida<sup>3,328</sup>.

Outros fármacos implicados: dapsona<sup>3</sup>, ifosfamida<sup>3</sup>.

*b) dor torácica*

A daunorubicina provocou dor torácica por extravasamento no contexto de um caso de leucemia mielomonocítica aguda tratada com este fármaco<sup>3,329</sup>.

O 5-ASA é implicado num caso de miocardite fatal<sup>3,330</sup>.

Outros fármacos implicados: adenosina e derivados<sup>3</sup>, bleomicina<sup>3</sup>, bumetanido<sup>3</sup>, clozapina<sup>3</sup>, di-hidro-5-azacitidina<sup>3</sup>, doxorubicina<sup>3</sup>, ergots<sup>3</sup>, etoposido<sup>3</sup>, metildopa<sup>3</sup>, metisergido<sup>3</sup>, nicergolina<sup>3</sup>, nitrofurantoína<sup>3</sup>, simvastina<sup>3</sup>.

*c) dor torácica em associação com pneumonite intersticial alérgica*

A minociclina<sup>3</sup> e a nitrofurantoína<sup>3,32</sup> podem provocar sintomas de dor torácica associadas à pneumonite intersticial alérgica.

*d) acidose metabólica e dispneia*

Atribui-se à almitrina<sup>3</sup> e ao salbutamol<sup>3</sup> o aparecimento de dispneia associada à acidose metabólica.

*e) pneumonia infecciosa oportunística (incluindo viral, bacteriana, tuberculose, Pneumocystis carinii...)*

Usado na terapêutica de neoplasias da bexiga, o BCG pode induzir dispneia febril com padrão radiológico micro ou macronodular. Os sintomas desaparecem com a interrupção do tratamento e a adição de corticóides<sup>4</sup>.

Há relatos de tuberculose pulmonar provocada pelo BCG, quer no contexto da terapêutica intravesical para o carcinoma da bexiga<sup>3,331,332</sup>, quer pela vacinação<sup>3,333</sup>.

Existe um relato de pneumonia a *Pneumocystis carinii* como complicação da terapêutica com a desferroxamina<sup>3,334</sup>.

Vários tipos de infecção são possíveis no contexto da corticoterapia, destacando-se as provocadas pelo vírus varicela *zoster*<sup>3,335</sup>, pela Nocardia<sup>3,336</sup>, pelo *Strongyloides*<sup>3,337</sup>, pelo *Aspergillus*<sup>3,338</sup>, pelo citomegalovírus<sup>3,339</sup> e pelo *Rhodococcus equi*<sup>3,340</sup>.

Outros fármacos implicados: ciclofosfamida<sup>3</sup>, o infliximab<sup>3</sup>, a mercaptopurina<sup>3</sup>, metotrexato<sup>3</sup>.

*f) infecção oportunista das vias aéreas (incluindo micótico)*

Altas doses de corticóides inalados podem pro-

vocar, quer aspergilose laríngea<sup>3,341</sup>, quer aspergilose pulmonar<sup>3,342</sup>.

### ALGUMAS FONTES DE INFORMAÇÃO SOBRE IATROGENIA A FÁRMACOS

A utilidade dos sistemas de farmacovigilância em termos do seu impacto na saúde pública é baixa se não forem capazes de transmitir dados com a rapidez adequada. De seguida, dão-se algumas referências de portais na Internet com alguma importância na área da iatrogenia<sup>343</sup>.

#### a) Organismos oficiais

##### a. EUDRAPORTAL (<http://eudraportal.eudra.org/>):

Promovido pela Comissão Europeia, este portal pertence a uma rede europeia de comunicação sobre produtos farmacêuticos, com ligações aos portais de várias agências e institutos nacionais do medicamento.

##### b. EMEA (<http://www.emea.eu.int/>)

É o portal da agência europeia correspondente à FDA dos Estados Unidos. Inclui alertas actualizados sobre medicamentos a nível europeu.

##### c. UMC (<http://www.who.pharmasoft.se/umc.html>)

O Uppsala Monitoring Centre é uma rede mundial de detecção precoce e avaliação dos riscos e benefícios dos medicamentos.

##### d. FDA (<http://www.fda.gov/>)

A agência do medicamento dos Estados Unidos fornece este portal onde existe informação sempre actualizada sobre medicamentos aprovados naquele país ou sobre os quais recai algum alerta.

#### b) Boletins de farmacovigilância

##### a. BIF (<http://www.cfnavarra.es/bif/default.html>)

O Boletim Informativo Farmacovigilância é editado pelo Centro de Farmacovigilância de Navarra, Espanha.

##### b. Bulletin de Pharmacovigilance (<http://www.upml.fr/pharmaco.htm>)

Este portal é disponibilizado pelo Serviço de Farmacovigilância do Hospital de Saint Charles de Montpellier, França

##### c. Current Problems in Pharmacovigilance (<http://www.open.gov.uk/mca/>)

É o portal da agência do medicamento do Reino Unido.

##### d. Medsafe (<http://www.medsafe.govt.nz/profs.htm>)

O portal da agência do medicamento da Nova Zelândia possui hiperligações de actualização sobre o perfil terapêutico e de segurança de medicamentos, assim como sobre reacções adversas de fármacos.

#### c) Bases de dados e motores de busca especializados

##### a. Biam (<http://www2.biam2.org/accueil.html>)

Trata-se de uma base de dados com todos os medicamentos comercializados na França. Os resumos das características dos medicamentos incluem uma secção de efeitos secundários com indicação da frequência relativa da ocorrência e referências bibliográficas.

##### b. PNEUMOTOX (<http://www.pneumotox.com/>)

Portal francês que permite a pesquisa por fármacos ou por quadros clínicos ou radiológicos de doenças pulmonares induzidas por fármacos.

##### c. Orphanet (<http://www.orpha.net/>)

É uma base de dados de medicamentos órfãos e de doenças raras, que inclui apenas medicamentos aprovados nos Estados Unidos e no Japão, ou temporariamente na França.

##### d. INFARMED

(<http://www.infarmed.pt/areas/farmacovigilancia/corpo.html>)

Portal português, permite notificar reacções adversas ou consultar o Boletim de Farmacovigilância.

### Conclusão

É vasto o número de fármacos que podem lesar o Aparelho Respiratório. No entanto, a maior parte da informação existente sobre o assunto é escassa e antiga, devendo-se este facto sobretudo à subnotificação dos efeitos adversos dos fármacos, problema universal ao qual o nosso país não é alheio.



## BIBLIOGRAFIA

1. SOARES A. Iatrogenia - Velhos e novos aspectos da face velada da Medicina. *Medicina Interna* 1995; 2(2): 122-133
2. ARAÚJO A, PRISCA S, BRAGANÇA F et al. Impact of the creation of the regional pharmacovigilance centres in the portuguese pharmacovigilance system. Apresentado no 4.º Congresso Nacional de SIDA. (dados não publicados..)
3. URL: <http://www.pneumotox.com>
4. ISRAEL-BIET D, LABRUNE S, HUCHONGJ. Drug-induced lung disease: 1990 review. *Eur Respir J* 1991; 4: 465-478
5. AKOUN GM, GAUTHIER-RAHMAN S, MILLERON BJ, PERROT JY, MAYAUD CM. Amiodarone-induced hypersensitivity pneumonitis. Evidence of an immunological cell-mediated mechanism. *Chest* 1984; 85:133-135
6. PICHER WJ, SCHINDLER L, STAUBLI M et al. Anti-amiodarone antibodies: detection and relationship to the development of side-effects. *Am J Med* 1988; 85: 197-202
7. AKOUN G, GAUTHIER-RAHMAN S, MAYAUD CM et al. Leukocyte migration inhibition in methotrexate induced pneumonitis. Evidence for an immunologic cell-mediated mechanism. *Chest* 1987; 91: 96-99
8. ISRAEL-BIET D, VENET A, SANDRON D et al. Pulmonary complications of intravesical BCG immunotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 763-765
9. LAZO JS, MERRIL WW, PHAM ET et al. Bleomycin hydrolase activity in pulmonary cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 231: 583-588
10. SAUSVILLE EA, STEIN RW, PEISACH J, HORWITZ SB. Properties and products of the degradation of DNA by bleomycin and iron (II.. *Biochemistry* 1978; 17: 2746-2754
11. KELLEY J, NEWMAN RA, EVANS JN. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in the rat. Prevention with na inhibitor of collagen synthesis. *J Lab Clin Med* 1980; 96: 954-964
12. EINHORN L, KRAUSE M, HORNBACK N, FURNAS B. Enhanced pulmonary toxicity with bleomycin and radiotherapy in oat cell cancer. *Cancer* 1976; 37: 2414-2416
13. GOLDINER PL, CARLON GC, CVITKOVIC E, SCHWEIZER O, HOWLAND WS. Factors influencing post-operative morbidity and mortality in patients treated with bleomycin. *Br Med J* 1978; 1: 1664-1667
14. BAUER KA, SKARIN AT, BALIKIAN JP et al. Pulmonary complications associated with combination chemotherapy programs containig bleomycin. *Am J Med* 1983; 74: 557-563
15. PERRY DJ, WEISS RB, TAYLOR HG. Enhanced bleomycin toxicity during acute renal failure. *Cancer Treat Res* 1982; 66: 592-593
16. COOPER KR, HONG WK. Prospective study of the pulmonary toxicity of continuously infused bleomycin. *Cancer Treat Res* 1981; 65: 419-425
17. KRAKOFF IM, CVITKOVIC E, CURRIE V, YEM S, LA MONTE C. Clinical pharmacologic and therapeutic studies of bleomycin given by continuous infusion. *Cancer* 1977; 40: 2027-2037
18. WEISS RB, MUGGIA FM. Cytotoxic drug-induced pulmonary disease: update 1980. *Am J Med* 1980; 68: 259-266
19. CROOKE ST, EINHORN LH, COMIS RL, D'AOUST JC, PRESTAYKO AW. The effects of prior exposure to bleomycin on the incidence of pulmonary toxicities. *Med Pediatr Oncol* 1978; 5: 93-98
20. ARRICK BA, NATHAN CF. Glutathion metabolism as a determinant of therapeutic efficacy: a review. *Cancer Res* 1984; 44: 4224-4232
21. SASAME MA, BOYD MR. Superoxyde and hydrogen peroxyde production and NADPH oxydation stimulated by nitrofurantoin in lung microsomes: possible implications for toxicity. *Life Sc* 1979; 24:1091-1096
22. NINMNI BE, BAVETTA LA. Collagen defect induced by penicillamine. *Science* 1965; 150: 205-207
23. ADAM M, KUNH K. Investigations on the reactions of metals with collagen in vivo. Comparison of the reaction of gold thiosulfate with collagen in vivo and in vitro. *Eur J Biochem* 1968; 3: 407-410
24. PASTANEN J, VAN ASSENDELFT AM, KOSKI-MIES S et al. Patients with rheumatoid arthritis and gold-induced pneumonitis express two high-risk major histocompatibility complex patterns. *Chest* 1987; 92: 277-281
25. MORLEY TF, KOMANSKY HJ, ADELIZZI RA, GINDICE JC. Pulmonary gold toxicity. *Eur J Respir Dis* 1984; 65: 627-632
26. JAME DW, WHIMSTER WF, HAMILTON EB. Gold lung. *Br Med J* 1978; 1:1524-1525
27. AKOUN G M, HERMAN D P, MAYAUD C M. Acetubolol-induced hypersensitivity pneumonitis. *Br Med J* 1983; i: 266-267
28. LEVY M B, FINK J N, GUZETTA P A. Nadolol and hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med* 1986; 105: 806-807
29. VACHER D, AUMAÎTRE O, MIGNOT P, LAVARENNE J, MOLINA C. Alvéolite allergique médicamenteuse et syndrome de Parsonnage et Turner chez un malade taité par labetalol. *Presse Med* 1987; 16: 539-540
30. STEPHAN W C, PARKS R D, TEMPEST B. Acute hypersensitivity pneumonitis associated with carbamazepine therapy. *Chest* 1978; 74: 463-464
31. HIGGINS T, NIKLASSON P M. Hypersensitivity pneumonitis induced by trimethoprim. *Br Med J* 1990; i: 1344
32. MUIR D C F, STANTON J A. Allergic pulmonary infiltration due to nitrofurantoin. *Br Med J* 1963; i: 1072
33. WANG G S, YANG K Y, PERNG R P. Life-threatening hypersensitivity pneumonitis induced by docetaxel (taxotere.. *British Journal of Cancer* 2001; 85: 1247-1250

34. SOSTMAN H D, MATTHAY R A, PUTMAN C E, WALKER SMITH G J. Methotrexate-induced pneumonitis. *Medicine* (Baltimore) 1976; 55: 371-388
35. LEBECQUE F, MAIRESSE M. Pneumopathie à la nitrofurantoïne. *Poumon Coeur* 1983; 39: 101-108
36. HOLMBERG L, BOMAN G, BOTTIGER LE. Adverse reactions to nitrofurantoin. *Am J Med* 1980; 69: 733-738
37. GRAHAM JR, SUBY HI, LECOMPTE PK, SADOWSKY NL. Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headaches. *N Engl J Med* 1966; 274: 359-368
38. YOKOTA M, MATSUKURA S, KAJI M et al. Allergic reaction to DDAVP in diabetes insipidus: successful treatment with its graded doses. *Endocrinologia Japonica* 1982; 29: 475-477
39. PUSATERI D W, MUDER R R. Fever, pulmonary infiltrates, and pleural effusion following acyclovir therapy for herpes zoster ophthalmicus. *Chest* 1990; 98: 754-756
40. SUHARA T, SUDO Y, YOSHIDA K et al. Lung as reservoir for antidepressants in pharmacokinetic drug interactions. *Lancet* 1998; 351: 332-335
41. DE KERVILER E, TRÉDANIEL J, REVLON G et al. Fluo-xetin-induced pulmonary granulomatosis. *Eur Respir J* 1996; 9: 615-617
42. PANUSKA JR, KING TR, KORENBLAT PE, WEDNER H J. Hypersensitivity reaction to desipramine. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 18-23
43. SALMERON S, BRENOT F, RAIN B et al. Alvéolite allergique à la maprotiline: un cas documenté par lavage alvéolaire. *Rev Mal Respir* 1988; 5: R 139
44. HABSCHIED W, FEISE F, DAHM H H. Miliary tuberculosis after intravesical instillation of bacillus Calmette-Guérin (BCG) for superficial bladder cancer. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1999; 124: 993-997
45. RABE J, NEFF K W, LEHMANN K J, MECHTERSHEIMER U, GEORGI M. Miliary tuberculosis after intravesical bacille Calmette-Guérin immunotherapy for carcinoma of the bladder. *Am J Roentgenol* 1999; 172: 748-750
46. CHIN K, TABATA C, SATAKEN, NAGAI S, MORIYASU F, KUNO K. Pneumonitis associated with natural and recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. *Chest* 1994; 105: 939-941
47. CHIN K, TABATA C, SATAKEN, NAGAI S, MORIYASU F, KUNO K. Pneumonitis associated with natural and recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. *Chest* 1994; 105: 939-941
48. KAMISAKO T, ADACHI Y, CHIHARA J, YAMAMOTO T. Interstitial pneumonitis and interferon-alfa. *Br Med J* 1993; 306: 896
49. EASTMOND C J. Diffuse alveolitis as complication of penicillamine treatment for rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1976; i: 1506
50. CAMUS P, REYBET-DEGAT O, JUSTRABO E, JEANNIN L. D-penicillamine-induced severe pneumonitis. *Chest* 1982; 81: 376-378
51. MAHON W E, SCOTT D J, ANSELL G, MANSON G L, Fraser R. Hypersensitivity to pituitary snuff with miliary shadowing in the lungs. *Thorax* 1967; 22: 13-20
52. COLLINS J R. Adverse reactions to salicylazosulfapyridine (Azulfidine) in the treatment of ulcerative colitis. *South Med J* 1968; 61: 354-358
53. MARTIN A, LEGRAND E, DESRUES B et al. Sulfasalazine et poumons. A propos d'une observation de pneumopathie d'hypersensibilité au cours d'une polyarthrite rhumatoïde. *Sem Hop Paris* 1988; 64: 2174-2177
54. SIGVALDASON A, SÖRENSEN S. Interstitial pneumonia due to sulfasalazine. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 229-233
55. BASSEN R, LENA H, BRIENSE, al. e. Atenolol-induced interstitial pneumonia. *Ann Med Interne* 1997; 148: 505-507
56. STEPHENS A. Unwanted effects of propranolol. *Am J Cardiol* 1966; 18: 463-472
57. SUAREZ L D, PODEROSO J J, ELSNER B, BUNSTER A M, ESTEVA H, BELLOTTI M. Subacute pneumopathy during amiodarone therapy. *Chest* 1983; 83: 566-568
58. WILSMHURST P T, WEBB-PEPLOE M M. Side effects of amrinone therapy. *Br Heart J* 1983; 49: 447-451
59. KAPLAN R L. Pulmonary effects of carmustine (bischloroethylnitrosourea, BCNU). *Ann Intern Med* 1979; 91: -131
60. SCHATZ P L, MESOLOGITES D, HYUN J, WALKER SMITH G J, LAHIRI B. Captopril-induced hypersensitivity lung disease. An immune-complex-mediated phenomenon. *Chest* 1989; 95: 685-687
61. ROELOFS P M, KLINKHAMER P J, GOOSZEN H C. Hypersensitivity pneumonitis probably caused by cyclosporine. A case report. *Respir Med* 1998; 92: 1368-1370
62. RUBIO F A, Jr. Possible pulmonary effects of alkylating agents. *N Engl J Med* 1972; 287: 1150-1151
63. DAWSON R B, JR. Pulmonary reactions to nitrofurantoin. *N Engl J Med* 1966; 274: 522
64. GASCARD E, BOUTIN C, CARGNINO P, GIRBAL J-P. Infiltrat labile provoqué par un sulfamide retard. *Marseille Med* 1969; 106: 891-893
65. GUÉRIN J C, CHEVALIER J P, KOFMAN J et al. Pneumopathies interstitielles médicamenteuses après traitement par le cotrimoxazole. Deux observations. *Presse Med* 1980; 9: 2347
66. BURGHERL W, KASS I, SCHENKEN J R. Pulmonary allergic granulomatosis: a possible drug reaction in a patient receiving cromolyn sodium. *Chest* 1974; 66: 84-86
67. BAYER A S, TARGAN S R, PITCHON H E, GUZEL B. Dilantin toxicity: miliary pulmonary infiltrates and hypoxemia. *Ann Intern Med* 1976; 85: 475-476
68. KATO H M, SHIKOSHI K, TAKADA M et al. Development of interstitial pneumonitis during treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *Ann Hematol* 1993; 67: 201-202
69. BEAUDRY C, LAPLANTE L. Severe allergic pneumo-

- nititis from hydrochlorothiazide. *Ann Intern Med* 1973; 78: 251-253
70. KLAPHOLZ L, LEITERSDORF E, WEINRAUCH L. Leucocytoclastic vasculitis and pneumonitis induced by metformin. *Br Med J* 1986; 293: 483
  71. ISHIBASHI R, TAKAGI Y, OZAKI S, et al. A case with glibenclamide induced pneumonitis. *Nippon Kyobu Rinsho* 1999; 58: 762
  72. KAPLAN R L, WAITE D H. Progressive interstitial lung disease from prolonged methotrexate therapy. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1800-1802
  73. ORWOLL E S, KIESSLING P, PATTERSON R. Interstitial pneumonia from mitomycin. *Ann Intern Med* 1978; 89: 352-355
  74. POUKKULA A, PÄKKÖ P. Quinidine-induced reversible pneumonitis. *Chest* 1994; 106: 304-306
  75. COLLIS J V, THOMAS A L. Pulmonary reaction to furoxone. *Postgrad Med J* 1973; 49: 518-520
  76. NOH H, LEE Y K, KANG S W, CHOI K H, HAN D S, LEE H Y. Acute eosinophilic pneumonia associated with amitriptyline in a hemodialysis patient. *Yonsei Medical Journal* 2001; 42: 357-359
  77. JOYNT R J, CLANCY J. Extreme eosinophilia during imipramine therapy. *Am J Psychiatry* 1961; 118: 170-171
  78. GRCEVSKA L, POLENAKOVIC M, BRESKOWSKA G. Focal segmental glomerular-sclerosis-like lesions associated with eosinophilic pneumonia and trimethoprim and penicillin treatment. *Nephron* 1993; 64: 325-326
  79. LIM A G, HINE K R. Fever, vasculitic rash, arthritis, pericarditis, and pericardial effusion after mesalazine. *Br Med J* 1994; i: 113
  80. SCHERPENISSE J, VANDER VALK P M, VAN DEN BOSCH J N M, VAN HEES P A M, NADORP J H S M. Olsalazine as an alternative therapy in a patient with sulfasalazine-induced eosinophilic pneumonia. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 218-220
  81. SABIO J M, JIMENEZ-ALONSO J, GONZALEZ-CRESPO F. More about Churg-Strauss syndrome and montelukast treatment. *Chest* 2001; 120: 2114
  82. MENDONÇA C, PEREIRA A, LONGO S, LOUSADA N, LOUREIRO A, CORREIA J F. Amiodarone and the lung. *Rev Port Cardiol* 1996; 15: 745-751
  83. KLOTZ L R, KLOTZ S D, MOELLER R K. The use of beclomethasone dipropionate inhaler complicated by the development of an eosinophilic pneumonia reaction. *Ann Allergy* 1977; 39: 133-136
  84. WATANABE K, NISHIMURA K, SHIODE M et al. Captopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor induced pulmonary infiltration with eosinophilia. *Intern Med* 1996; 35: 142-145
  85. LEE T, COCHRANE G M. Pulmonary eosinophilia and asthma associated with carbamazepine. *Br Med J* 1981; 282: 440
  86. SMITH J, WEINSTEIN V F. Cephalixin-associated pulmonary infiltration with circulating eosinophilia. *Br Med J* 1987; 294: 776
  87. KOHNO S, YAMAGUCHI K, YASUOKA A et al. Clinical evaluation of 12 cases of antimicrobial drug-induced pneumonitis. *Jpn J Med* 1990; 29: 248-254
  88. CLARK B G, VESTAL R E. Adverse drug reactions in the elderly: case studies. *Geriatrics* 1984; 39: 53-4, 60-66
  89. FILIPEK W J. Drug-induced pulmonary disease. *Postgrad Med* 1979; 65: 131-6, 139-40
  90. KHALIL H, MOLINARIE, STOLLER J K. Diclofenac (Voltaren)-induced eosinophilic pneumonitis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1649-1652
  91. MAHATMA M, HAPONIK E F, NELSON S, LOPEZ A, SUMMER W R. Phenytoin-induced acute respiratory failure with pulmonary eosinophilia. *Am J Med* 1989; 87: 93-94
  92. CUTHBERT R T. Löffler's syndrome occurring during streptomycin and PAS therapy. *Br Med J* 1954; ii: 398-399
  93. WONG P C, YEW W W, WONG C F, CHOI H Y. Ethambutol-induced pulmonary infiltrates with eosinophilia and skin involvement. *Eur Respir J* 1995; 8: 866-868
  94. BRANDT S J, PETERS W P, ATWATER S K et al. Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on hematopoietic reconstitution after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1988; 318: 869-876
  95. OISHI Y, SANDO Y, TAJIMA S et al. Indomethacin induced bulky lymphadenopathy and eosinophilic pneumonia. *Respirology* 2001; 6: 57-60
  96. OLIVIERO G, CONSTANS P, CABY I, DE ROHAN-CHABOT P, LACHERADE J C. Pneumopathie induite par l'isotretinoïne. *Rev Mal Respir* 1995; 12: 631-633
  97. BERRISSOUL F, ANG-CHIN S, MONGIN-CHARPIN D, PAYOT J, GUIBOUT P. Pneumopathie à éosinophiles due au paracetamol. Premier cas de la littérature. *Rev Mal Respir* 1986; 3: 282
  98. DAVIES D, LLOYD JONES J K. Pulmonary eosinophilia caused by penicillamine. *Thorax* 1980; 35: 957-958
  99. DUCOLONÉ A, VANDEVENNE A, RINGWALD P, BURGHARD G. Poumon éosinophile d'origine médicamenteuse. *Sem Hop Paris* 1986; 62: 1107-1110
  100. DIETZ A, HUBNER C, ANDRASSY K. Makrolid-Antibiotika induzierte Vasculitis (Churg-Strauss-Syndrom.. *Laryngo-Rhino-Otol* 1998; 77: 111-114
  101. SOUQUET R, BRUN J, MARTOIA M, GILLY J. La miliaire pulmonaire éosinophilique de nature allergique au cours de la chrysothérapie. *Poumon Coeur* 1974; 30: 85-90
  102. SOUQUET R, BRUN J, MARTOIA M, GILLY J. Miliare pulmonaire éosinophilique au cours d'une chrysothérapie. *Rev Fr Allergol* 1974; 14: 85-89
  103. DANIEL P T, HOLZSCHUH J, BERG P A. Sulfadoxine specific lymphocyte transformation in a patient with eosinophilic pneumonia induced by sulfadoxine-pyrimethamine (Fansidar.. *Thorax* 1989; 44: 307-309
  104. WANG K K, BOWYER B A, FLEMING C R, SCHROEDER K W. Pulmonary infiltrates and eosinophilia asso-

- ciated with sulfasalazine. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 343-346
105. HO D, TASHKIN D P, BEIN M E, SHARMA O. Pulmonary infiltrates with eosinophilia associated with tetracycline. *Chest* 1979; 76: 33-36
106. SWINBURN C R, JACKSON G J, COBDEN I, ASHCROFT T, MORITT G N, CORRIS P A. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia in a patient with ulcerative colitis. *Thorax* 1988; 43: 735-736
107. PHILIP-JOET F, OREHEK J, VERVLOET D, ARNAUD A. Bronchiolites oblitérantes après prise de d-pénicillamine (Trolovol\*. dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *J Med Marseille* 1983; 2: 245-246
108. COHEN A J, KING T E, JR, DOWNEY G P. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1670-1675
109. PEGG S J, LANG B A, MIKHAIL E L, HUGHES D M. Fatal bronchiolitis obliterans in a patient with juvenile rheumatoid arthritis receiving chrysotherapy. *J Rheumatol* 1994; 21: 549-551
110. SCHWARTZMAN K J, BOWIE D M, YEADON C, FRASER R, SUTTON E D, LEVY R D. Constrictive bronchiolitis obliterans following gold therapy for psoriatic arthritis. *Eur Respir J* 1995; 8: 2191-2193
111. OREN S, TURKOT S, GOLZMAN B, LONDON D, BENDOR D, WEILER Z. Amiodarone-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). *Respir Med* 1996; 90: 167-169
112. KRIMERMAN S, POTASMAN I, BARAK A. Pulmonary reactions associated with the combined use of amphotericin B and leukocyte transfusion. *Crit Care Med* 1989; 17: 1081
113. ANGLE P, THOMAS P, CHIU B, FREEDMAN J. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia and cold agglutinin disease associated with phenytoin hypersensitivity syndrome. *Chest* 1997; 112: 1697-1699
114. OGATA K, KOGA T, YAGAWA K. Interferon-related bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1994; 106: 612-613
115. FERRIBY D, STOJKOVIC T. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia during interferon- $\beta$ -1a treatment. *Lancet* 2001; 357: 751
116. ALONSO-MARTINEZ J L, ELEJALDE-GUERRA J I, LARRINAGA-LINERO D. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia caused by ticlopidine. *Ann Intern Med* 1998; 129: 71-72
117. KIDNEY J C, O'HALLORAN D J, FITZGERALD M X. Captopril and lymphocytic alveolitis. *Br Med J* 1989; 299: 981
118. CHAMBERLAIN D W, HYLAND R H, ROSS D J. Diphenylhydantoin-induced lymphocytic interstitial pneumonia. *Chest* 1986; 90: 458-460
119. WHITE DA, STOVER DE. Severe bleomycin-induced pneumonitis: clinical features and response to corticosteroids. *Chest* 1984, 86:723-728
120. COOPER JAD, WHITE DA, MATTHAY RA. Drug-induced pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 321-340
121. BUZDAR AU et al. Pulmonary toxicity of nitromycin. *Cancer* 1980; 45: 236-244
122. MORERA J, VIDAL R, MORELL F, RUIZ J, BERNADO L, LAPORTE J R. Amiodarone and pulmonary fibrosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 591-593
123. KHEIR A, CHABOT F, DELORME N, POLU J M. Pneumopathie fibrosante induite par le labétalol. *Rev Pneumol Clin* 1996; 52: 33-35
124. ERWTEMAN T M, BRAAT M C P, VAN AKEN W G. Interstitial pulmonary fibrosis: a new side effect of prazosin. *Br Med J* 1977; ii: 297-298
125. MUSK A W, POLLARD J A. Pindolol and pulmonary fibrosis. *Br Med J* 1979; ii: 581-582
126. ABDEL KARIM F W, AYASH R E, ALLAM C, SALEMPA. Pulmonary fibrosis after prolonged treatment with low-dose cyclophosphamide. *Oncology* 1983; 40: 174-176
127. ZOMAS A, MARSH J C W, HARRISON N K et al. Rapid progression of fibrosing alveolitis and thyrotoxicosis after antithymocyte globulin therapy for aplastic anemia. *Ann Hematol* 1995; 71: 49-51
128. GOUCHER G, ROWLAND V, HAWKINS J. Melphalan-induced pulmonary interstitial fibrosis. *Chest* 1980; 77: 805-806
129. CODLING B W, CHAKERA T M H. Pulmonary fibrosis following therapy with melphalan for multiple myeloma. *J Clin Pathol* 1972; 25: 668-673
130. ROUTIER G, LANGERON P, EMPEREUR-BUISSON R, CROCCEL L, BOUTROY. Aorto-iliac compression revealing retroperitoneal fibrosis during methysergide treatment. *Ann Med Interne (Paris)*. 1969; 120: 669-676
131. GRAHAM J R, SUBY H I, LECOMPTE P R, SADOWSKY N L. Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache. *N Engl J Med* 1966; 274: 359-368
132. BAYS R P. Pleuropulmonary fibrosis following therapy with methysergide maleate: two case reports. *J La State Med Soc* 1968; 120: 426-427
133. GRAHAM R G. Cardiac and pulmonary fibrosis during methysergide therapy for headache. *Am J Med Sci* 1967; 254: 1-12
134. BENTZEN S M, SKOCZYLAS J Z, OVERGAARD M, OVERGAARD J. Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996; 88: 918-922
135. VERGERET J, BARAT M, TAYTARD A et al. Fibrose pleuro-pulmonaire et bromocriptine. *Sem Hop Paris* 1984; 60: 741-744
136. FORT J G, SCOVERN H, ABRUZZO J L. Intravenous cyclophosphamide and methylprednisolone for the treatment of bronchiolitis obliterans and interstitial fibrosis associated with chrysotherapy. *J Rheumatol* 1988; 15: 850-854

137. WILLIAMST, EIDUS L, THOMAS P. Fibrosing alveolitis, bronchiolitis obliterans, and sulfasalazine therapy. *Chest* 1982; 81: 766-768
138. BAUER J M, FREYBERG R H. Vitamin D intoxication with metastatic calcification. *JAMA* 1946; 130: 1208-1215
139. PATRI B et al. Insuffisance respiratoire aigue au cours d'une pneumopathie huileuse diffuse. *Ann Med Intern* 1978; 129: 543-546
140. CASADEMONT J, XAUBET A, LOPEZ-GUILLERMO J et al. Radiographic bilateral cavitory lesions in lipid pneumonia. *Eur Respir J* 1988; 1: 93-94
141. DOUGAY G et al. Paraffinose alvéolaire: étude cytologique et biochimique du liquide de lavage bronchio-lo-alveolaire. *Rev Fr Mal Respir* 1985; 2: 231-237
142. CRYSTAL RG, GADEK JE, FERRANS VJ et al. Interstitial lung disease: current concepts of pathogenesis, staging and therapy. *Am J Med* 1981; 70: 542-568
143. ROTMENSCH HH, LIRON M, TUPILAKI M, LANIADO S. Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy. *Am Heart J* 1980; 100: 412-413
144. POLLAK T, SAMI M. Acute necrotizing pneumonitis and hyperglycemia after amiodarone therapy. *Am J Med* 1984; 76: 935-939
145. ARNON R, RAZ I, CHAJEK-SHAUL T et al. Amiodarone pulmonary toxicity presenting as a solitary lung mass. *Chest* 1988; 93: 425-427
146. GONZALES-ROTHI R, HANNAN S, HOOD I, FRANZINID. Amiodarone pulmonary toxicity presenting as bilateral exudative pleural effusions. *Chest* 1987; 92: 179-182
147. PICCIONE W, JR, FABER L P, ROSENBERG M S. Amiodarone-induced pulmonary mass. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 918-919
148. CRIÉE C P, WILHELMS E, KNEBA M, KREUSER H. Multiple pulmonary round opacities during treatment with amiodarone. *Dtsch Med Wochenschr* 1984; 109: 499-500
149. ISRAEL-BIETD, VENET A, CAUBARRÈRE I et al. Bronchoalveolar lavage in amiodarone pneumonitis: characterization of the cellular abnormalities and their relevance to the pathogenesis of the disease. *Chest* 1987; 91: 214-221
150. ZHU YY, BOTVINICK E, DAE M et al. Gallium lung scintigraphy in amiodarone pulmonary toxicity. *Chest* 1988; 93: 1126-1131
151. MUREN C, STRANDBERG O. Cavitory pulmonary nodules in atypical collagen disease and lupoid drug reaction. *Acta Radiol* 1989; 30: 281-284
152. SINNIGE H A M, BOENDER C A, KUYPERS E W, RUITENBERG H M. Carbamazepine-induced pseudolymphoma and immune dysregulation. *J Intern Med* 1990; 227: 355-358
153. MUREN C, STRANDBERG O. Cavitory pulmonary nodules in atypical collagen disease and lupoid drug reaction. *Acta Radiol* 1989; 30: 281-284
154. HEFFNER J E, SAHN S A. Salicylate-induced pulmonary edema: clinical features and prognosis. *Ann Intern Med* 1981; 95: 405-409
155. ERSOZ N, FINESTONE S C. Adrenaline-induced pulmonary oedema and its treatment. A report of two cases. *Br J Anaesth* 1971; 43: 709-712
156. LIU H P, WU K C, LU P P et al. Delayed-onset epinephrine-induced pulmonary edema. *Anesthesiology* 1999; 91: 1169-1170
157. CHETTY K G, RAMIREZ M M, MAHUTTE C K. Drug-induced pulmonary edema in a patient infected with human immunodeficiency syndrome. *Chest* 1993; 104: 967-969
158. STUBBLEFIELD P G. Pulmonary edema occurring after therapy with dexamethasone and terbutaline for premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 341-342
159. STEINBERG A D. Pulmonary edema following ingestion of hydrochlorothiazide. *JAMA* 1968; 204: 167-168
160. FARRELL T C, SCHILLACIR F. Hydrochlorothiazide-induced pulmonary edema mimicking metastatic carcinoma of the breast. *Cardiopulmonary Med* 1976; 15: 16-17
161. PRESTON I R, KLINGER J R, HOUTCHENS J, NELSON D, MEHTA S, HILL N S. Pulmonary edema caused by inhaled nitric oxide therapy in two patients with pulmonary hypertension associated with the CREST syndrome. *Chest* 2002; 121: 656-659
162. REID C J D, MARSH M J, MURDOCH I M, CLARK G. Nephrotic syndrome in childhood complicated by life threatening pulmonary oedema. *Br Med J* 1996; i: 36-38
163. TRACQUI A, TOURNOUD C, FLESCH F et al. Buprenorphine poisoning in drug abusers on substitution therapy: 29 non-fatal and 20 fatal cases. *Presse Med* 1998; 27: 557--561
164. KITSONGE, WAUCHOBT D. Pulmonary oedema following carbamazepine overdose. *Anaesthesia* 1988; 43: 967-969
165. BOGARTZ L J, MILLER W C. Pulmonary edema associated with propoxyphen intoxication. *JAMA* 1971; 215: 259
166. NEVINS M, BERQUES, CORWINN, LYON L. Phenylbutazone and pulmonary oedema. *Lancet* 1969; ii: 1358
167. SCHOOLEY R T, WAGLEY P F, LIETMAN P S. Edema associated with ibuprofen therapy. *JAMA* 1977; 237: 1716-1717
168. FRAND U I, SHIM C S, WILLIAMS M H. Methadone-induced pulmonary edema. *Ann Intern Med* 1972; 76: 975-979
169. FLACKE J W, FLACKE W E, WILLIAMS G D. Acute pulmonary edema following naloxone reversal of high-dose morphine anesthesia. *Anesthesiology* 1977; 47: 376-378
170. TAFFER H. Pulmonary edema following naloxone administration in a patient without heart disease. *Anesthesiology* 1983; 59: 576-577
171. GONZALEZ E R, COLE T, GRIMES M M, FINK R A, FOWLER A A I. Recurrent ARDS in a 39-year-old woman with migraine headaches. *Chest* 1998; 114: 919-922
172. ASIMACOPOULOS P J, ATHANASIADIS I, MCCA-

- RTHY JJ, SHADER J, TEAGUE R B. Can heparin cause adult respiratory distress syndrome by a similar mechanism as heparin-associated thrombocytopenia? *Chest* 1994; 105: 1266-1268
173. DIELEMAN J P, TVELD B I, BORLEFFS J C C, SCHREIJ G. Acute respiratory failure associated with the human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitor indinavir in an HIV-infected patient. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1012-1013
174. SAUSSINE M, COLSON P, ALAUZEN M, MARY H. Postoperative acute respiratory distress syndrome. A complication of amiodarone associated with 100 percent oxygen ventilation. *Chest* 1992; 102: 980-981
175. LINDSTRÖM F D, FLODMARK O, GUSTAFSSON B. Respiratory distress syndrome and thrombotic, non-bacterial endocarditis after amitriptyline overdose. *Acta Med Scand* 1977; 202: 203-212
176. VARNELL R M, GODWIN J D, RICHARDSON M L, VINCENT J M. Adult respiratory distress syndrome from overdose of tricyclic antidepressants. *Radiology* 1989; 170: 667-670
177. HUMBERT V H, MUNN N J, HAWKINS R F. Noncardiogenic pulmonary edema complicating massive diltiazem overdose. *Chest* 1991; 99: 258-260
178. ABRAMOVL A, YUSTIC, FIERSTATER E M, VARDINON E. Acute respiratory distress caused by erythromycin hypersensitivity. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1156-1158
179. TIORA, VOORBIJ R H A M, ENTHOVEN R. Adult respiratory distress syndrome after streptokinase. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1632-1633
180. VERHOEF G, BOOGAERTS M. Treatment with granulocyte-macrophage colony stimulating factor and the adult respiratory distress syndrome. *Am J Hematol* 1991; 36: 285-287
181. DORN M R, WALKER B K. Noncardiogenic pulmonary edema associated with hydrochlorothiazide therapy. *Chest* 1981; 79: 482-483
182. DOOREN M C, OUWEHAND W H, VERHOEVEN A J, VON DEM BORNE A E G K, KUIJPERS R W A M. Adult respiratory distress syndrome after experimental intravenous gamma-globulin concentrate and monocyte-reactive IgG antibodies. *Lancet* 1998; 352: 1601-1602
183. RUSSEL J, FOLLANSBEE S, MATTHAY M. Adult respiratory distress syndrome complicating diabetic ketoacidosis. *West J Med* 1981; 135: 148-150
184. SHELDON R, SLAUGHTER D. A syndrome of microangiopathic hemolytic anemia, renal impairment and pulmonary edema in chemotherapy-treated patients with adenocarcinoma. *Cancer* 1986; 58: 1428-1436
185. MURRAY M J, KRONENBERG R. Pulmonary reactions simulating cardiac pulmonary edema caused by nitrofurantoin. *N Engl J Med* 1965; 273: 1185-1187
186. KINDLER C, BIRCHER A, STULZ P. Protamine-induced fulminating non-cardiogenic pulmonary edema following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothor Surg* 1996; 10: 463-466
187. CARILLI A D, RAMAMURTHY M V, CHANG Y-S, SHIN D, SEHTI V. Noncardiogenic pulmonary edema following blood transfusion. *Chest* 1978; 74: 310-312
188. BOVEN E, PINEDO H M. MITOMYCIN C: interstitial pneumonitis and haemolytic-uraemic syndrome. A report of two cases and review of the literature. *Neth J Med* 1983; 26: 153-156
189. LYMAN N W, MICHAELSON R, VISCUSO R L, WINN R, MULGAONKAR S, JACOBS M G. Mitomycin-induced hemolytic-uremic syndrome. Successful treatment with corticosteroids and intense plasma exchange. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1617-1618
190. VIZIOLI L D, CHO S. Amiodarone-associated hemoptysis. *Chest* 1994; 105: 305-306
191. GOLDSTEIN I, TOPILSKY M, SEGEV D, ISAKOV A, HELLER I. Very early onset of acute amiodarone pulmonary toxicity presenting with hemoptysis. *Chest* 1997; 111: 1446-1447
192. YERMAKOV V M, HITTI I F, SUTTON A L. Necrotizing vasculitis associated with diphenylhydantoin: two fatal cases. *Hum Pathol* 1983; 14: 182-184
193. DISLER L J, ROSENDORFF A. Pulmonary hemorrhage following intravenous streptokinase for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1990; 29: 387-390
194. LIPSKER D, WALTHERS, SCHULZ R, NAVÉ S, CRIBIER B. Life-threatening vasculitis related to quinidine occurring in a healthy volunteer during a clinical trial. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 815
195. VAN SONNENBERG E, WITTICH G. Hemoptysis during lung biopsy after aspirin. *Am J Roentgenol* 1998; 171: 261
196. BARNETT V T, BERGMANN F, HUMPHREY H, CHEDIAK J. Diffuse alveolar hemorrhage secondary to superwarfarin ingestion. *Chest* 1992; 102: 1301-1302
197. EGAN J J, MARTIN N, HASLETON P S et al. Pulmonary interstitial fibrosis and hemosiderin-laden macrophages: late following heart transplantation. *Respiration* 1996; 90: 547-551
198. KILRARU P K, SCHWEIGER M J, HOZMAN H A, WEIL T R. Diffuse alveolar hemorrhage after clopidogrel use. *Journal of Invasive Cardiology* 2001; 13: 535-537
199. LOUIE S, GAMBLE C N, CROSS C E. Penicillamine-associated pulmonary hemorrhage. *J Rheumatol* 1986; 13: 963-966
200. STERNLIEB P, BENNETT B, SCHEINBERG I H. D-penicillamine induced Goodpasture's syndrome in Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1975; 82: 673-676
201. VAN ZYLAI, JENNINGS A A, BATEMAN E D, OPIEL H. Comparison of respiratory effects of two cardioselective beta blockers, celiprolol and atenolol in asthmatics with mild to moderate hypertension. *Chest* 1989; 95: 209-213
202. WILLIAMS I P, MILLARD F J C. Severe asthma after inadvertent ingestion of oxprenolol. *Thorax* 1980; 35: 160

203. AKOUN G, MILLERON B, MAYAUD C, THOLONIAT D. Provocation test coupled with bronchoalveolar lavage in diagnosis of propranolol-induced hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 247-249.
204. IND PW, DIXON CMS, FULLER RW, BARNES PJ. Anticholinergic blockage of beta-bloquer-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1390-1394
205. HUGUES FC, JULIEN D, MUNERA Y, MARCHE J. Étude de la tolérance respiratoire des adrénolytiques bêtabloquants chez l'asthmatique. *Nouv Presse Med* 1978; 7: 2711-2714
206. KORY RC, HIRSCH SR, GIRALDO J. Nebulization of N-acetylcysteine combined with a bronchodilator in patients with chronic bronchitis: a controlled study. *Chest* 1968; 54: 504-509
207. HO S W C, BEILIN L J. Asthma associated with N-acetylcysteine infusion and paracetamol poisoning: report of two cases. *Br Med J* 1983; 287: 876
208. YARBROUGH J, MANSFIELD LE, TING S. Metered dose inhaler-induced bronchospasm in asthmatic patients. *Ann Allergy* 1985; 55: 25-27
209. WIDAL F, ABRAMI P, LERMOYEZ J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Nouv Presse Med* 1922; 30: 189-191
210. FISCHER TJ, GUILFOILE TD, KESARWALA HH et al. Adverse pulmonary responses to aspirin and acetaminophen in chronic childhood asthma. *Pediatrics* 1983; 71: 313-318
211. SAMTER M, BEERS RF. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968; 68: 975-983
212. SZCZEKLIK A, GRYGLEWSKI R J, CZERNIAWSKA-MYSIK G, PIETON R. Asthmatic attacks induced in aspirin-sensitive patients by diclofenac and naproxen. *Br Med J* 1977; ii: 231-232
213. POLACHEK J, SHVARTZMAN P. Acute bronchial asthma associated with the administration of ophthalmic indomethacin. *Isr J Med Sci* 1996; 32: 1107-1109
214. SZCZEKLIK A, GRYGLEWSKI RJ, CZERNIAWSKA-MYSIK G, ZMUDA A. Aspirin-induced asthma: hypersensitivity to fenoprofen and ibuprofen in relation to their inhibitory action on prostaglandin generation by different enzymatic preparations. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58: 10-18
215. BINIE J, WEINSHEL E H. Severe exacerbation of asthma: A new side effect of interferon-alpha in patients with asthma and chronic hepatitis C. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 367-370
216. CASSLMR, al. e. Pulmonary function and airway responsiveness in mild to moderate asthmatics given repeated inhaled doses of zanamivir. *Respiratory Medicine* 2000; 94: 166-173
217. Zanamivir e potencial risco de broncospasmo. *Bol Farmacovigil* 2000; 4(2): 1
218. HUND D, KERTES P, VENABLES S, CALLAGHAN J, HARRISON L C. Exacerbation of bronchial asthma following treatment with amiodarone. *Chest* 1984; 86: 492-494
219. PILLANS P. Bronchospasm associated with cisapride. *Br Med J* 1995; 311: 1472
220. VISETTIE, COSTA P. Rhabdomyolysis following life-threatening acute asthma attack. *Anaesthesia* 1993; 48: 887-888
221. NATHAN P E, TORRES A V, SMITH A J, GAGLIARDI A J, RAPEPORT K B. Spontaneous pulmonary hemorrhage following coronary thrombolysis. *Chest* 1992; 101: 1150-1152
222. SABROE R A, STAUGHTON R C D, BUNKER C B. Bronchospasm induced by isotretinoin. *Br Med J* 1996; 312: -886
223. FARMERY A D. Severe unilateral bronchospasm mimicking inadvertent endobronchial intubation: a complication of the use of a topical lidocaine Laryngojet injector. *British Journal of Anaesthesia* 2000; 85: 917-919
224. DICPINIGAITIS P V, THOMAS S A, SHERMAN M B, GAYLE Y E, ROSENSTREICH D L. Losartan-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1128-1130
225. FERNANDEZ S, REANO M, VIVES R et al. 6-Methylprednisolone-induced bronchospasm. *Allergy* 1997; 52: 780-782
226. CHUNG M, CHETTY K G, JEROME D. Metoclopramide and asthma. *Ann Intern Med* 1985; 103: 809
227. MCCORMICK A S M, THOMAS V L. Bronchospasm during inhalation of nebulized midazolam. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 80: 564-565
228. WALTON C H A. Asthma associated with the use of nitrofurantoin. *Can Med Assoc J* 1966; 94: 40-41
229. TANPHAICHITR K. D-penicillamine-induced bronchial spasm. *South Med J* 1980; 73: 788-790
230. JIMÉNEZ I, ANTON E, PICANS I, SANCHEZ I, Quinones M D, Jerez J. Occupational asthma specific to amoxicillin. *Allergy* 1998; 53: 104-105
231. THOMPSON M C, DAVIES C. Coughing and bronchospasm with propofol. *Anaesthesia* 1990; 45: 690-691
232. LIN F L. Rifampin-induced deterioration in steroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1125
233. SMITH R P, DEWAR J A, WINTER J H. Tamoxifen-induced asthma. *Lancet* 1993; 341: 772
234. MATSIS P, MANN S. Rigors and bronchospasm with urokinase after streptokinase. *Lancet* 1992; 340: 1552
235. TURTON C W, WILLIAMS G, M. G. Cryptogenic obliterative bronchiolitis in adults. *Thorax* 1981; 36: 805-810
236. VAN DE LAAR M A F J, WESTERMANN C J J, WAGENAAR S S, DINANT H J. Beneficial effect of intravenous cyclophosphamide and oral prednisone on d-penicillamine-associated bronchiolitis obliterans. *Arthr Rheum* 1985; 28: 93-97
237. GEDDES DM, CORRIN B, BREWERTON DA, DAVIES RJ, TURNER-WARWICK M. Progressive airway obliteration in adults and its association with rheumatoid disease. *Q J Med* 1977; 46: 427-444

238. LYLE WH. D-penicillamine and fatal obliterative bronchiolitis. *Br Med J* 1977; 1:105
239. HOLNESS L, TENENBAUM J, COOTER N B E, GROSSMAN R F. Fatal bronchiolitis obliterans associated with chrysotherapy. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 593-596
240. ARAKAWA M, MAJIMA M, NAGAI K, GOTO F, KATORI M. Role of tachykinins in enhancement of bradykinin-induced bronchoconstriction by captopril. *Inflamm Res* 1996; 45: 75-82
241. UMEMURA K, NAKASHIMA M, SARUTA T. Thromboxane A<sub>2</sub> synthetase inhibition suppresses cough induced by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Life Sci* 1997; 60: 1583-1588
242. BUCKNALL C, NEILLY J, CARTER R, STEVENSON R, SEMPLE P. Bronchial hyperreactivity in patients who cough after receiving angiotensin converting enzyme inhibition. *Br Med J* 1988, 296: 86-88
243. STOLLER J K, ELGHAZAWIA, MEHTA A C, VIDT D G. Captopril-induced cough. *Chest* 1988; 93: 859-861
244. SEMPLE P F. Putative mechanisms of cough after treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypertension* 1995; 13: S17-S21
245. BOULET LP, MILOT J, LAMPRON N, LACOURCIERE Y. Pulmonary function and airway responsiveness during long-term therapy with captopril. *JAMA* 1989; 261: 413-416
246. USBERTI M, FEDERICO J, DI MINNO G. Effects of angiotensin II on plasma ADH, prostaglandin synthesis and water secretion in normal human. *Am J Pathol* 1985; 248: 254-259
247. NABIKS T, NARA Y, YAMORI Y, LAVENBERG W, ENDO J. Angiotensin II and phorbol ester enhance isoproterenol and vasoactive intestinal peptide (VIP) induced cyclic AMP accumulation in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 131: 30-35
248. ORLOFF MS, TRUNER AJ, BUNNET NW. Catabolism of substance P and neurotensin in the rat stomach wall is susceptible to inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Regul Pept* 1986; 14: 21-31
249. CONIGLIARO R L, GLEASON P P. Losartan-induced cough after lisinopril therapy. *American Journal of Health - System Pharmacy* 2000; 57: 996-997
250. BAILEY P L. Possible mechanism(s) of opioid-induced coughing. *Anesthesiology* 1999; 90: 335
251. ALY E E. Persistent cough following target-controlled infusion (TCI) with propofol. *Anaesthesia* 2001; 56: 1016
252. WALDEN P A M, MITCHELL-HEGGS P F, COPPIN C, DENT J, BAGSHAW K D. Pleurisy and methotrexate treatment. *Br Med J* 1977; ii: 967
253. HINDLE W, POSNER E, SWEETNAM M T, TAN R S H. Pleural effusion and fibrosis during treatment with methysergide. *Br Med J* 1970; 1(5696): 605-606
254. FLEMING H A, HICKLING P. Pleural effusions after practolol. *Lancet* 1975; 2: 1202
255. LE WITTPA, CALNED B. Pleuropulmonary changes during long-term bromocriptine treatment for Parkinson's disease. *Lancet* 1981; i: 44-45
256. MAN A, SCHWARZ Y, GREIF J. Pleural effusion as a presenting symptom of ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10: 2425-2426
257. JEWELEWICZ R, VANDE WIELE R L. Acute hydrothorax as the only symptom of ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 1121
258. CLARKE B, WARD D E, HONEY M. Pneumonitis with pleural and pericardial effusion and neuropathy during amiodarone therapy. *Int J Cardiol* 1985; 8: 81-88
259. TUCKER A S, NEWMAN A J, ALVORADO C. Pulmonary, pleural and thoracic changes complicating chemotherapy. *Radiology* 1977; 125: 805-809
260. ROSSI S E, ERASMUS J J, MCADAMS P, SPORN T A, GOODMAN P C. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 2000; 5: 1245--1259
261. KOK-JENSEN A, LINDENEG O. Pleurisy and fibrosis of the pleura during methysergide treatment of hemicrania. *Scand J Resp Dis* 1970; 51: 218-222
262. ISRAEL H L, DIAMOND P. Recurrent pulmonary infiltration and pleural effusion due to nitrofurantoin sensitivity. *N Engl J Med* 1962; 266: 1024-1026
263. KARKOSC, MOORE A, A. M, et. al. Pleural effusion associated with d-penicillamine therapy: a case report. *Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1996; 21: 15-17
264. HATZINGER M, STOHLER R, HOSLBOER-TRACHSLER E. Eosinophile pleuritis und Hepatopathie unter Trimipramin-Therapie. *Schweiz Med Wochenschr* 1991; 121: 910-912
265. TZANAKIS N, BOUROS D, SIAFAKAS N. Eosinophilic pleural effusion due to gliclazide. *Respiratory Medicine* 2000; 94: 94
266. BUNKER C B, SHERON N, MAURICE P D L, KO-CIAN G, JOHNSON N, DOWN P M. Isotretinoin eosinophilic pleural effusion. *Lancet* 1989; i: 438
267. DYER N H, VARLEY C C. Practolol induced pleurisy and constrictive pericarditis. *Br Med J* 1975; i: 443
268. GÜNTHER J, LODEH, RAFFENBERG M, SCHABERG T. Development of pleural and pericardial effusions during itraconazole therapy of pulmonary aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 723-724
269. SAURA J, AGUILAR M, ALIO J. Derrame pleural y pericarditis constrictiva secundarios al tratamiento con bromocriptina. *Neurologia* 1991; 6: 331-333
270. PERRY H M JR, TAN E M, CARMODY S. Relationship of acetyltransferase activity to antinuclear antibodies and toxic symptoms in hypertensive patients treated with hydralazine. *J Lab Clin Med* 1970; 76, 114-118
271. BATCHELOR JR, WELSCH K J, TINOCO R M. Hydralazine-induced systemic lupus erythematosus: influence of HLA-DR and sex on susceptibility. *Lancet* 1980; i: 1107
272. HOLLEY H L. Evidence for a predisposition to rheumatoid diseases in families of patients developing drug-in-



- duced systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 1964; 7: 684-691
273. HIRAOKA K, NAGATA N, KAWAJIRI T et al. Paradoxical pleural response to antituberculous chemotherapy and isoniazid-induced lupus - Review and report of two cases. *Respiration* 1998; 65: 152-155
274. BENSALIDJ, ALDIGIER JC, GUALDEN. Systemic lupus erythematosus syndrome induced by pindolol. *Br Med J* 1979; ii: 1603-1604
275. ROCHE-BAYARDP, ROSSIR, MANN JM, CORDIER JF, DELAHAYE JP. Left pulmonary artery thrombosis in chlorpromazine-induced lupus. *Chest* 1990; 98: 1545
276. ROSENFELD N, YECHE S, REYNAUD D, ABIADL, DUBOIS A. Acute disseminated lupus erythematosus. Responsibility of Corenitec: a propos of a case. *Therapie* 1999; 54: 493-494
277. SIEBER C, GRIMME E, FOLLAH F. Captopril and systemic lupus erythematosus syndrome. *Br Med J* 1990; 301: 669
278. LEAK D. Absence of cross-reaction between lisinopril and enalapril in drug-induced lupus. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1406-1407
279. ALBALLA S, FRITZLER M, DAVIS P. A case of drug-induced lupus due to carbamazepine. *J Rheumatol* 1987; 14: 599-600
280. COLE P. Drug-induced lung disease. *Drugs* 1977; 13: 422-444
281. CLEMENTZ G L, DOLIN B J. Sulfasalazine-induced lupus erythematosus. *Am J Med* 1988; 84: 535-538
282. BURLINGAME R W. The clinical utility of antihistone antibodies. Autoantibodies reactive with chromatin in systemic lupus erythematosus and drug-induced lupus. *Clin Lab Med* 1997; 17: 367-378
283. WILSON K S, BRIGDEN M L, ALEXANDER S, WORTH A. Fatal pneumothorax in "BCNU lung". *Med Pediatr Oncol* 1982; 10: 195-199
284. KLEIN HG, BELL WR. Disseminated intravascular coagulation during heparin therapy. *Ann Intern Med* 1974; 80: 477-481
285. BELL WR, TOURASULO PA, ALVING BM, DUFFY TP. Thrombocytopenia occurring during the administration of heparin: a prospective study in 51 patients. *Ann Intern Med* 1976; 85: 155-160
286. LIMA C. Terapêutica hormonal de substituição: tromboembolismo venoso e cancro da mama. *Bol Farmacovigil* 2000; 4 (3): 4
287. GURTNER HP, GERTSCH M, SALZMANN G et al. Haufen sich die primär vaskulären Formen des chronischen Cor pulmonale? *Schweiz Med Woch* 1968; 98: 1579-1583
288. WIRZ P, ARBENZ U. Primär vaskuläre pulmonale Hypertonie in der Schweiz 1965-1970. *Schweiz Med Wschr* 1970; 100: 2147-2150
289. GURTNER HP. Hypertension pulmonaire, "artériopathie pulmonaire-plexogénique" et aminorex: cause ou coïncidence? *Bull Eur Physiopathol Respir* 1979; 15: 897-923
290. FRUEHAUF S, STEIGER S, TOPALY J, HO A D. Pulmonary artery hypertension during interferon-alpha therapy for chronic myelogenous leukemia. *Annals of Hematology* 2001; 80: 308-310
291. MASI A T. Pulmonary hypertension and oral contraceptive usage. *Chest* 1976; 69: 451-453
292. DOUGLAS J G, MUNRO J F, KITCHIN A H, MUIR A L, PROUDFOOT A T. Pulmonary hypertension and fenfluramine. *Br Med J* 1981; 283: 881-883
293. LOWENSTEIN E, JOHNSTON WE, LAPPAS DG et al. Catastrophic pulmonary vasoconstriction associated with protamine reversal of heparin. *Anesthesiology* 1983; 59: 470-473
294. TOWNEND J N, ROBERTS D H, JONES R L, DAVIES M K. Fatal pulmonary venoocclusive disease after use of oral contraceptives. *Am Heart J* 1992; 124: 1643-1644
295. LICHTENSTEIN L, FOX L J. Necrotizing arterial lesions resembling those of periarteritis nodosa and focal visceral necrosis following administration of sulfathiazole. *Am J Pathol* 1946; 22: 665-671
296. ARZOBSKI J, FERRY J, WOMBOLT D, FITCH D M, EGAN J D. Vasculitis with allopurinol therapy. *Am Heart J* 1970; 79: 116-121
297. MCCOMBS R P. Systemic "allergic" vasculitis. Clinical and pathological relationships. *JAMA* 1965; 194: 157-162
298. BILGRAMI S, HASSON J, TUTSCHKA P J. Fat embolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 393-394
299. MCCARTHY J T, STAATS B A. Pulmonary hypertension, hemolytic anemia, and renal failure. A mitomycin-associated syndrome. *Chest* 1986; 89: 608-611
300. COLLIS Ch. Lung damage from cytotoxic drugs. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 1980; 4: 17-27
301. ABRATT R P, SEALY R, UYS C J, LAWSON R. Lymphadenopathy associated with diphenylhydantoin therapy. *Clin Oncol* 1982; 8: 351-356
302. GOLDSTEIN G. Sarcoid reaction associated with phenylbutazone hypersensitivity. *Ann Intern Med* 1963; 59: 97-100
303. BOBBIO-PALLAVICINIE, VALSECCHIC, TACCONI F, MORONIM, PORTA C. Sarcoidosis following beta-interferon therapy for multiple myeloma. *Sarcoidosis* 1995; 12: 140-142
304. YONEMARU M, MIZUGUCHI Y, KASUGA I, UTSUMI K, ICHINOSE Y, TOYAMA K. Hilar and mediastinal lymphadenopathy with hypersensitivity pneumonitis induced by penicillin. *Chest* 1992; 102: 1907-1909
305. DIEBOLD J, JAMES J-M, DAO C et al. Hyperplasie lymphoïde immunoblastique pseudo-tumorale par hypersensibilité médicamenteuse. *Arch Anat Cytol Pathol* 1976; 24: 189-194
306. LAPES M J, VIVACQUA R J, ANTONIADES K. Immunoblastic lymphadenopathy associated with phenytoin (diphenylhydantoin). *Lancet* 1976; i: 198
307. AHMAD S. Lymphoma and methyl dopa therapy. *J Am*

- Geriatr Soc 1995; 43: 941-942
308. BODMAN S F, CONDEMI J J. Mediastinal widening in iatrogenic Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1967; 67: 399-403
309. GLAZER HS, WICK MR, ANDERSON DJ, et al. CT of fatty thoracic masses. *Am J Roentgenol* 1992; 159: 1181-1187
310. HOFFMANN R M, JUNG M C, MOTZ R et al. Sarcoidosis associated with interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998; 28: 1058-1063
311. VANDER ELS N J, GERDES H. Sarcoidosis and IFN-alpha treatment. *Chest* 2000; 117: 294
312. KOURTIS A P, ABRAMOWSKY C, IBEBUC C, KOBRYNSKIL. Enlargement of the thymus in a child with chronic granulomatous disease receiving interferon gamma therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 562-565
313. TAILLÉ C, FARTOUKH M, HOUËL R, KOBEITER H, RÉMY P, LEMAIRE F. Spontaneous hemomediastinum complicating steroid-induced mediastinal lipomatosis. *Chest* 2001; 120: 311-313
314. ISRAILIZH, HALL W D. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Ann Intern Med* 1992; 117: 234-42
315. ULMER J L, GARVEY M J. Fatal angioedema associated with lisinopril. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1245-1246
316. MITHANI H, HURWITZ T A. Paroxetine-induced angioedema and tongue swelling. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 486
317. SCHELLENBERG R R, ISSEROW S H. Anaphylactoid reaction to a cyclooxygenase-2 inhibitor in a patient who had a reaction to a cyclooxygenase-1 inhibitor. *N Engl J Med* 2001; 345: 1856
318. JUNGLING A S, SHANGRAW R E. Massive airway edema after azathioprine. *Anesthesiology* 2000; 92: 888-890
319. COHEN A F, WARMAN S P. Upper airway obstruction secondary to warfarin-induced sublingual hematoma. *Arch Otolaryngol* 1989; 115: 718-720
320. KAYNAR A M, BHAVANI-SHANKAR K, MUSHLIN P S. Lingual hematoma as a potential cause of upper airway obstruction. *Anesthesia and Analgesia* 1999; 89: 1573-1575
321. GELDMACHER H, TAUBE C, MARKERT U, KIRSTEN D K. Nearly fatal complications of cervical lymphadenitis following BCG immunotherapy for superficial bladder cancer. *Respiration* 2001; 68: 420-421
322. BARNUNG S K, TRESCHOW M, BORGBJERG F M. Respiratory depression following oral tramadol in a patient with impaired renal function. *Pain* 1997; 71: 111-112
323. LANGE E, JEDEIKIN R. Acute respiratory depression as a complication of nebulised morphine. *Can J Anaesth* 1998; 45: 60-62
324. BOWYER S L, LAMOTHE M P, HOLLISTER J R. Steroid myopathy: incidence and detection in a population with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 234-242
325. RAY-CHAUDURI K, PYE I F, BOGGILD M. Hypersensitivity to carbamazepine presenting with a leukemoid reaction, eosinophilia, erythroderma, and renal failure. *Neurology* 1989; 39: 436-438
326. CLARKE B F, CAMPBELL I W, EWING D J, BEVERIDGE G W, MACDONALD M K. Generalized hypersensitivity reaction and visceral arteritis with fatal outcome during glibenclamide therapy. *Diabetes* 1974; 23: 739-742
327. THICKETT D R, MILLAR A B. Drug-induced antisynthetase syndrome. *Postgrad Med J* 1997; 73: 165-166
328. HOVENGA S, KOENDERS M E F, VANDER WERF T S, MOSHAGE H, ZIJLSTRA J G. Methaemoglobinemia after inhalation of nitric oxide for treatment of hydrochlorothiazide-induced pulmonary oedema. *Lancet* 1996; 348: 1035-1036
329. DÜHRSEN U, HEINRICHS V, BEECKEN W D, HERBST K, MROSS K, HOSSFELD D K. Local and systemic sequelae of mediastinal daunorubicin extravasation in a patient with acute myelomonocytic leukemia. *Ann Oncol* 1997; 8: 1167-1168
330. KRISTENSEN K S, HOEGHOLM A, BOHRL, FRIIS S. Fatal myocarditis associated with mesalazine. *Lancet* 1990; 335: 605
331. KRITJANSSON M, GREEN P, MANNING H L et al. Molecular confirmation of *Bacillus Calmette-Guérin* as the cause of pulmonary infection following urinary tract instillation. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 228-230
332. FOSTER D R. Miliary tuberculosis following intravesical BCG treatment. *Br J Radiol* 1997; 70: 429
333. TALBOT E A, PERKINS M D, SILVA S F M, Frothingham R. Disseminated *Bacille Calmette-Guérin* disease after vaccination: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1139-1146
334. KOUIDES P A, SLAPAK C A, ROSENWASSER L J, MILLER K B. *Pneumocystis carinii* pneumonia as a complication of deferroxamine therapy. *Br J Haematol* 1988; 70: 383-384
335. DOWELL S F, BRESEE J S. Severe varicella associated with steroid use. *Pediatrics* 1993; 92: 223-228
336. MENÉNDEZ R, CORDERO P J, SANTOS M, GOBERNADOM, MARCO V. Pulmonary infection with *Nocardia* species: a report of 10 cases and review. *Eur Respir J* 1997; 10: 1542-1546
337. SETOYAMA M, FUKUMARU S, TAKASAKI T, YOSHIDA H, KANZAKI T. SLE with death from acute massive pulmonary hemorrhage caused by disseminated strongyloidiasis. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 389-391
338. GROLL A H, JAEGER G, ALLENDORF A, HERRMANN G, SCHLOESSER R, VON LOEWENICH V. Invasive pulmonary aspergillosis in a critically ill neonate: Case report and review of invasive aspergillosis during the first 3 months of life. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 437-452
339. GRIGG A, CHAPMAN R, SZER J. Fatal CMV pneumonia associated with steroid therapy after autologous transplantation in patients previously treated with fludarabine. *Bone Marrow Transplantation* 1998; 21: 619-621

340. TSANGK WT, LAMPSP, YUENKY, OOICCG, LAM W, IP M. Rhodococcus equi lung abscess complicating Evan's syndrome treated with corticosteroid. *Respiration* 1998; 65: 327-330
341. FAIRFAX A J, DAVID V, DOUCE G. Laryngeal aspergillosis following high dose inhaled fluticasone therapy for asthma. *Thorax* 1999; 54: 860-861
342. LEAV B A, FANBURG B, HADLEY S. Invasive pulmonary aspergillosis associated with high-dose inhaled fluticasone. *N Engl J Med* 2000; 343: 586
343. POMBAL R. A Farmacovigilância NET. *Bol Farmacovigil* 2000; 4(4): 1-4