

# Lesão Pulmonar Induzida por Drogas Anti-Hipertensivas

Valmir Sangalli Lucas \*

## RESUMO

Diversas drogas podem causar doença pulmonar sendo as manifestações clínicas variáveis e inespecíficas. Algumas são relacionadas a alterações indistinguíveis da pneumonite de hipersensibilidade produzida pela inalação de antígenos orgânicos. Isso levou alguns autores a incluí-las como fatores etiológicos possíveis dessa síndrome embora atinjam o pulmão pela via circulatória.

O presente relato trata do caso de uma mulher branca, de 56 anos, não fumante e portadora de hipertensão arterial sob tratamento com nifedipina, hidroclorotiazida e enalapril que apresentou um quadro clínico, radiológico e histopatológico compatível com pneumonite de hipersensibilidade. Não havia história de exposição ambiental a poeiras ou reagentes inorgânicos associados a tal patologia. Tratada com esteróide, obteve sucesso inicial e recidiva após a sua retirada. A melhora definitiva só foi conseguida quando, além da administração do corticóide, suspenderam-se as drogas anti-hipertensivas sendo a elas então atribuída a causa da doença.

A pneumonite de hipersensibilidade, embora rara, deve ser investigada num contexto de pneumonite intersticial difusa. A inalação de poeiras orgânicas é a causa classicamente descrita. Entretanto, compostos inorgânicos e certas drogas como amiodarona, sais de ouro e minociclina também têm sido responsabilizadas. O relato acrescenta a hidroclorotiazida, o enalapril e a nifedipina à lista de possíveis agentes etiológicos dessa doença pulmonar.

**Palavras-chave** - pneumonite de hipersensibilidade, alveolite alérgica extrínseca.

*Pulmão-RJ* 1998; 7(1): 54-59

## INTRODUÇÃO

O diagnóstico de doença pulmonar induzida por droga, permanece um desafio para o médico já que a anamnese, o exame físico e os testes habitualmente realizados fornecem dados sugestivos mas não definitivos para seu esclarecimento. Essa dificuldade se deve ao pouco conhecimento sobre os mecanismos da agressão orgânica nessa síndrome. Um quadro

clínico-laboratorial compatível e a exclusão de outras patologias são dados essenciais para o estabelecimento de relação entre a droga em uso e a lesão observada. A seguir será relatado um caso de doença intersticial pulmonar cuja causa foi atribuída ao uso de drogas para o tratamento de hipertensão arterial e as manifestações clínicas e histopatológicas indicaram para o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade (PH).

\* Chefe da Seção de Pneumologia do Hospital de Força Aérea do Galeão.

Médico do Serviço de Clínica do Instituto de Tisiologia e Pneumologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.  
Artigo recebido para publicação no dia 06/02/1998 e aceito no dia 14/02/1998, após revisão.



## RELATO DO CASO

M. C. C., 56 anos, branca, do sexo feminino, doméstica, natural do Espírito Santo e moradora no Rio há 20 anos.

Início dos sintomas 2 meses antes da internação, com astenia, tosse seca, febre de 37,5°C e dor torácica difusa, tipo pleurítica. Em outubro/91 procurou o hospital com piora dos sintomas sendo realizada uma radiografia de tórax (figura 1) que mostrou infiltrado de padrão misto nas bases e redução do volume de ambos os pulmões. O VHS foi de 89mm na 1ª hora, o hemograma normal assim como os exames bioquímicos. Prescrito cefalosporina oral, retornou em 04/10/91 sem melhora das queixas. A radiografia de tórax manteve-se inalterada, a gasometria arterial mostrou PaO<sub>2</sub> de 60,8 mmHg e PaCO<sub>2</sub> de 29,3 mmHg, o hemograma, discreta leucocitose sem eosinofilia e o VHS foi de 75mm na 1ª hora. Submetida à broncofibroscopia e lavado broncoalveolar com resultados inconclusivos (quadro 1) e pesquisa de anti-HIV (ELISA) que foi negativa. Associada doxicilina, evoluiu com piora adicional procurando o hospital em 10/10/91 quando nova gasometria mostrou PaO<sub>2</sub> de 54,3 mmHg. Admitida então para realização de biópsia pulmonar a céu aberto.

Tinha história prévia de hipertensão arterial e fazia há 2 anos uso de hidroclorotiazida, nifedipina e enalapril. Não usava outras drogas, negava tabagismo e nunca fora exposta a ambiente com poeira diferente da doméstica ou das ruas. Tinha em casa sistema de condicionamento de ar a seco.

O exame físico mostrava uma paciente obesa, cianótica, dispnéica, com PA de 170/110 mmHg, pulso radial de 140 bpm e sem turgência jugular ou adenomegalias. Apresentava estertores crepitantes em bases pulmonares, ritmo cardíaco regular com 4ª bulha, sem sopros e abdome assim como membros inferiores sem alterações.

Submetida à biópsia pulmonar a céu aberto cujo exame histopatológico (figura 2) foi compatível com PH. Os exames através de imunofluorescência no fragmento foram negativos para vírus respiratórios, citomegalovírus, *Legionella pneumophila*, *Pneumocystis carinii*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Clamidia sp.*

Metilprednisolona na dose de 1g/dia foi administrada por 3 dias seguida de prednisona oral (1mg/kg/dia) gradualmente reduzida após 40 dias. As drogas anti-hipertensivas foram mantidas.

Seguiram-se rápida melhora clínica, radiológica (figura 3), hemogasométrica e funcional pulmonar

(quadro 2), com queda progressiva do VHS para 10 mm na 1ª hora sendo suspenso o corticóide (agosto/92). Após 2 meses reapareceram a dispnéia aos esforços e a tosse. O RX de tórax (figura 4) e a espirometria (quadro 2) mostraram piora significativa. O fator reumatóide e o antinuclear foram pesquisados com resultados negativos. Submetida à tomografia computadorizada de tórax (figura 5) e cintilografia com Galium 67 com resultados compatíveis com processo inflamatório pulmonar. No lavado broncoalveolar de uma nova broncoscopia contaram-se 15% de linfócitos entre as células recuperadas. Nessa ocasião o VHS foi de 45 mm. O caso foi reavaliado sendo atribuída às drogas anti-hipertensivas uma possível relação causal com a lesão pulmonar. Tais drogas foram substituídas e a prednisona reiniciada. Após o 2º mês houve nova melhora clínica, radiográfica (figura 7), funcional pulmonar (quadro 2) e redução do VHS para 10 mm. A dose do esteróide foi gradualmente diminuída com evolução favorável até a plena retirada. A paciente passou a apresentar dispnéia apenas aos grandes esforços, assim permanecendo até os dias atuais.

## DISCUSSÃO

A PH ou alveolite alérgica extrínseca foi primeiramente descrita como pulmão dos fazendeiros, em 1932, por Campbell, associada à exposição ao feno (1). Trata-se de um grupo de doenças intersticiais pulmonares, de natureza inflamatória, resultantes da ação repetida de antígenos, em geral orgânicos, particularmente derivados de fungos, bactérias e proteínas animais (2,3). Recentemente, algumas publicações demonstraram que certos compostos inorgânicos e drogas como amiodarona, sais de ouro e hidrocloreto de minociclina podem causar doença pulmonar semelhante (4, 5, 6). Embora os fármacos atinjam o pulmão por via circulatória e não inalatória como na descrição clássica, revisões recentes incluem-nos como causas de PH (2, 7). Nesses casos a imunopatogênese corrente, envolvendo hipersensibilidade por imunocomplexos seguida de reação mediada por células "T", seria precedida pela formação de complexos hapteno-proteínas nas exposições iniciais (2).

No presente relato, a paciente não fazia uso de nenhuma das drogas acima e não tinha história de exposição a antígenos inaláveis associados à PH. Era hipertensa e tomava doses regulares de enalapril, hidroclorotiazida e nifedipina há 2 anos.



## Quadro 1

Resultado do Lavado Broncoalveolar de Out/97.

Contagem de células	prejudicado
citologia para cel. neoplásicas	negativa
pesquisa direta de BAAR e fungos	negativas
pesquisa de células infectadas por citomegalovirus	negativa
imunofluorescência direta para clamídia	negativa
pesquisa de P. carinii (Grocott)	negativa
cultura para Mycoplasma pneumoniae	negativa

## Quadro 2

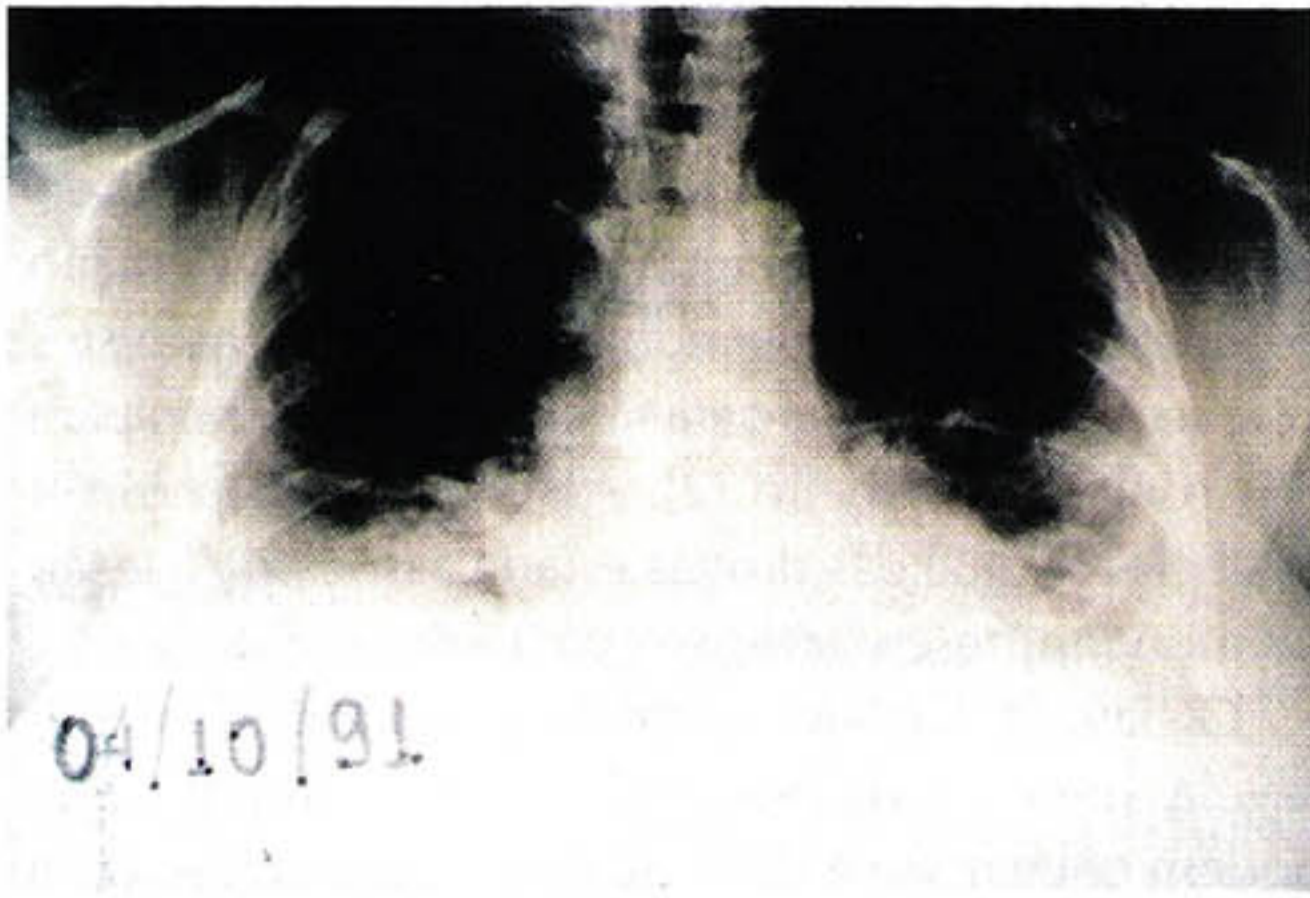
Evolução das Provas Funcionais Respiratórias

PARÂMETRO	VALOR ENCONTRADO (% DO TEÓRICO)				
	OUT/91	JAN/92	OUT/92	ABR/93	SET/93
	(início do tratamento)	(4 m de tratamento)	(3 m sem esteróide)	(6 m retratamento)	(3 m sem esteróide)
CVF (l)	1.10(38)	1.86(65)	1.54(55)	1.92(69)	1.86(67)
VEF1 (l)	1.04(48)	1.77(82)	1.37(65)	1.71(82)	1.62(79)
VEF1/CVF %	95(127)	95(127)	89(120)	89(120)	87(118)
FEF25-75(l/seg)	2.61(101)	3.77(145)	2.41(95)	2.96(118)	2.10(85)
PaO2 em repouso (mmHg)	54.3	82.2*	67	--	--
SAT em repouso (%)	88	96*	92	--	97
SAT c/ esforço (%)	80	89*	--**	--**	93
DIFUSÃO DO CO (ml/min/mmHg)	--	--	--	15.2(80)	13.7(72)

\* Dados obtidos em Nov/91.

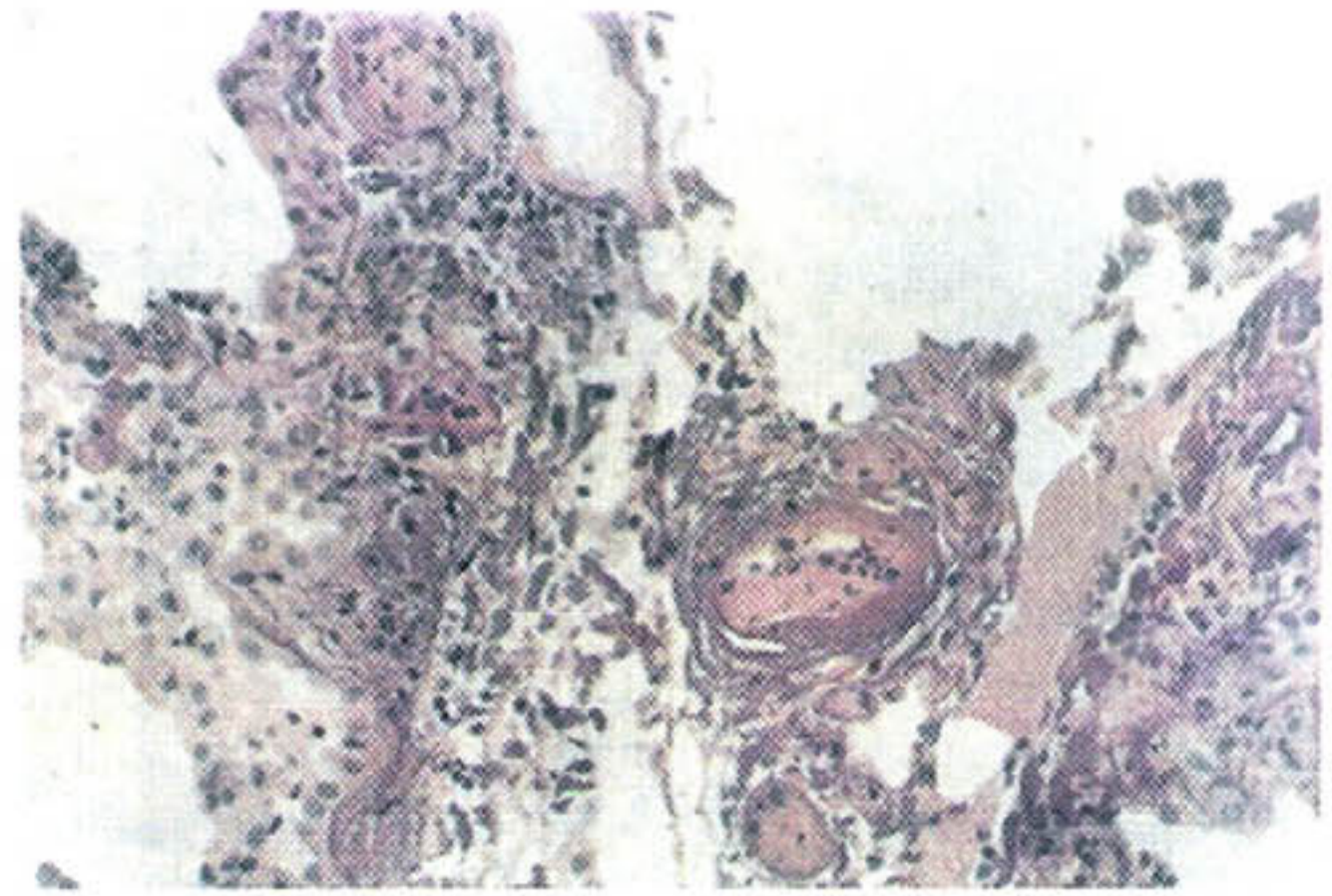
\*\* Teste não realizado por Dor em Art. Coxo-Femoral direita que cedeu nos meses seguintes.





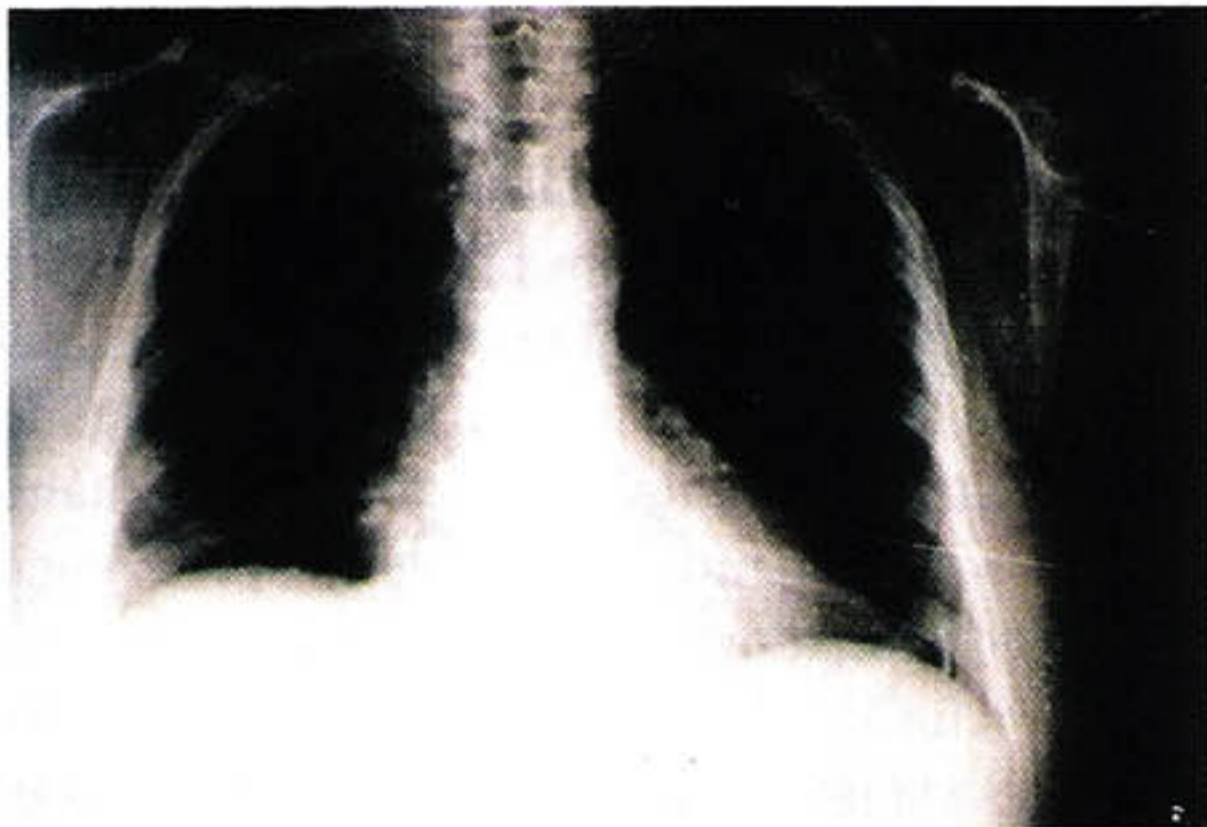
**Figura 1**

RX de tórax inicial com redução do volume pulmonar e infiltrado bilateral predominando nas bases.



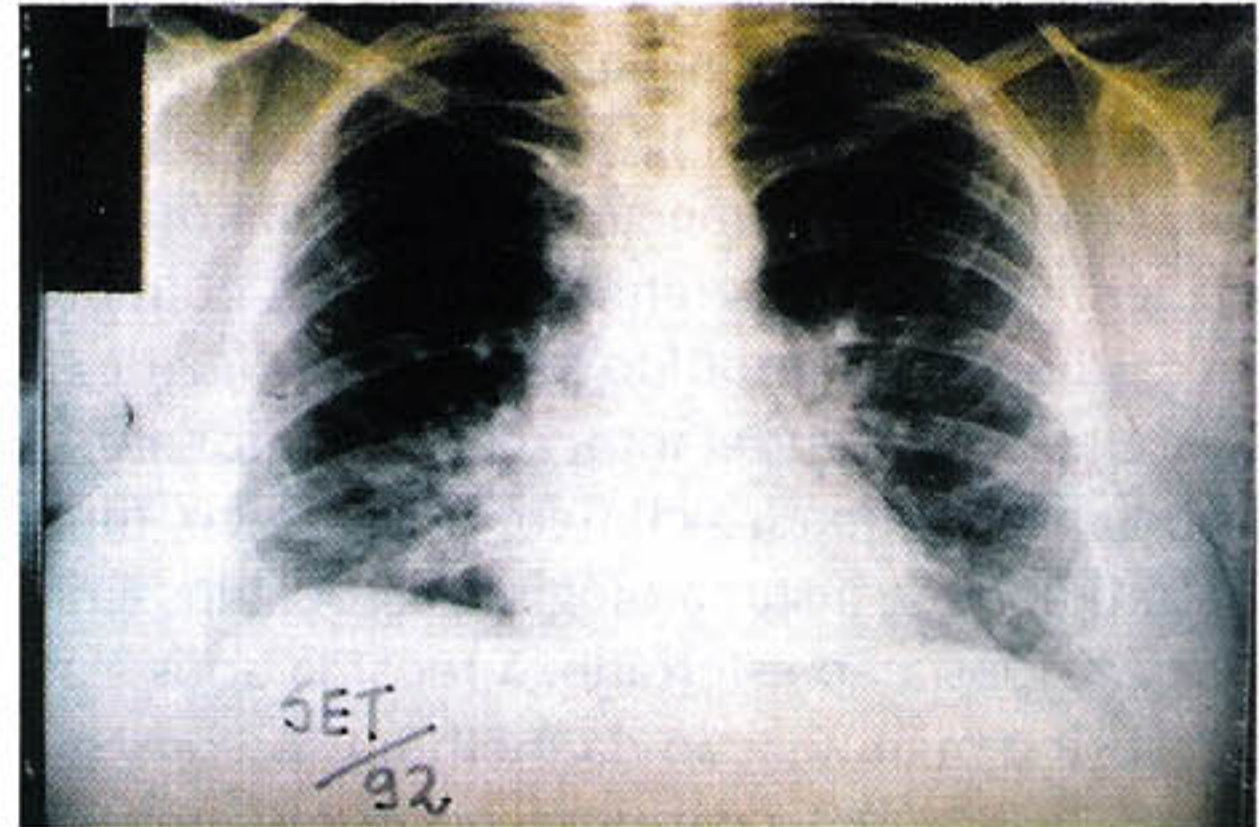
**Figura 2**

Biópsia de pulmão mostrando septos interlobulares e alveolares alargados por infiltração de linfócitos, neutrófilos, pneumócitos e macrófagos com áreas focais de organização compatível com PH.



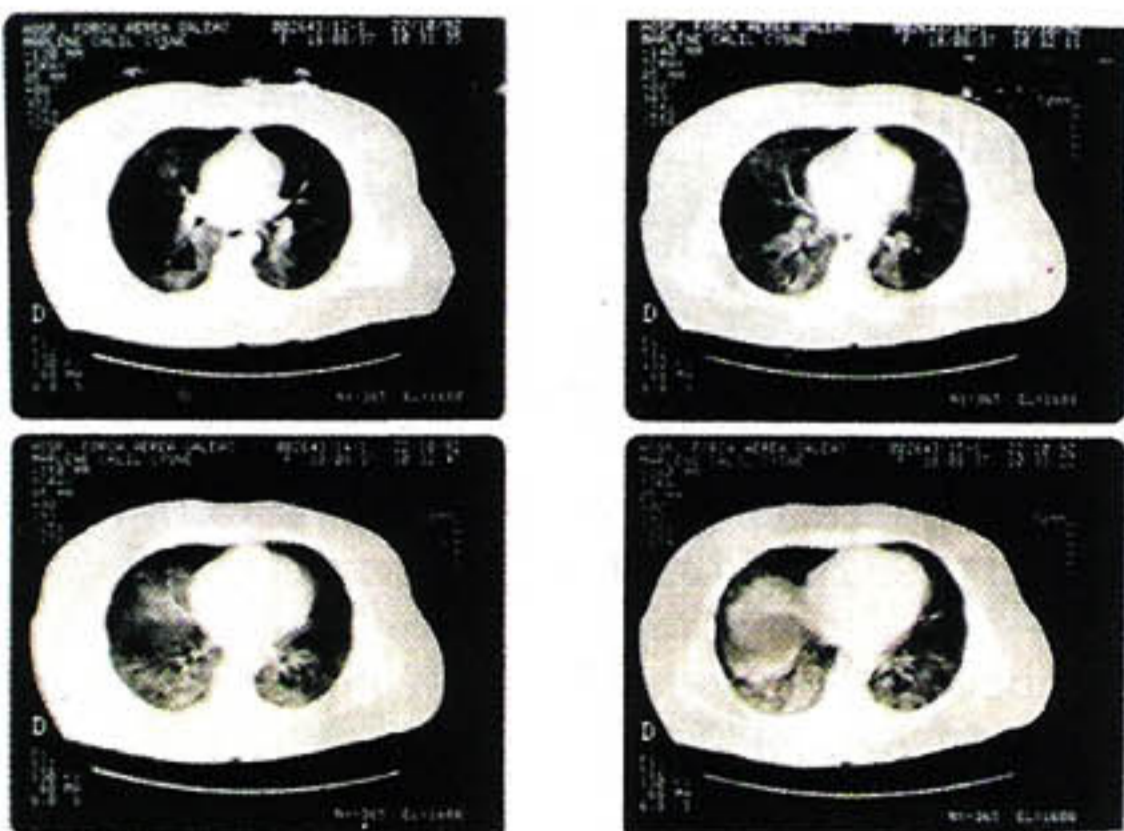
**Figura 3**

RX de tórax no 4º mês do primeiro tratamento.



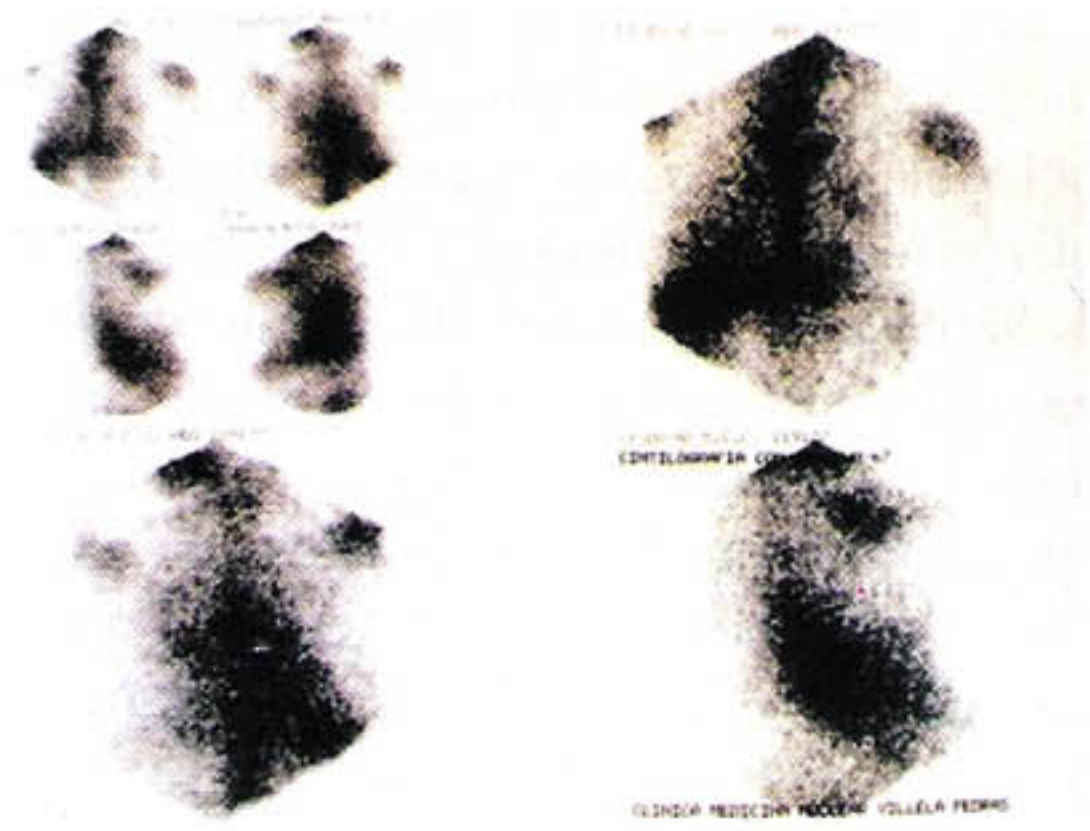
**Figura 4**

RX de tórax com recidiva das alterações.



**Figura 5**

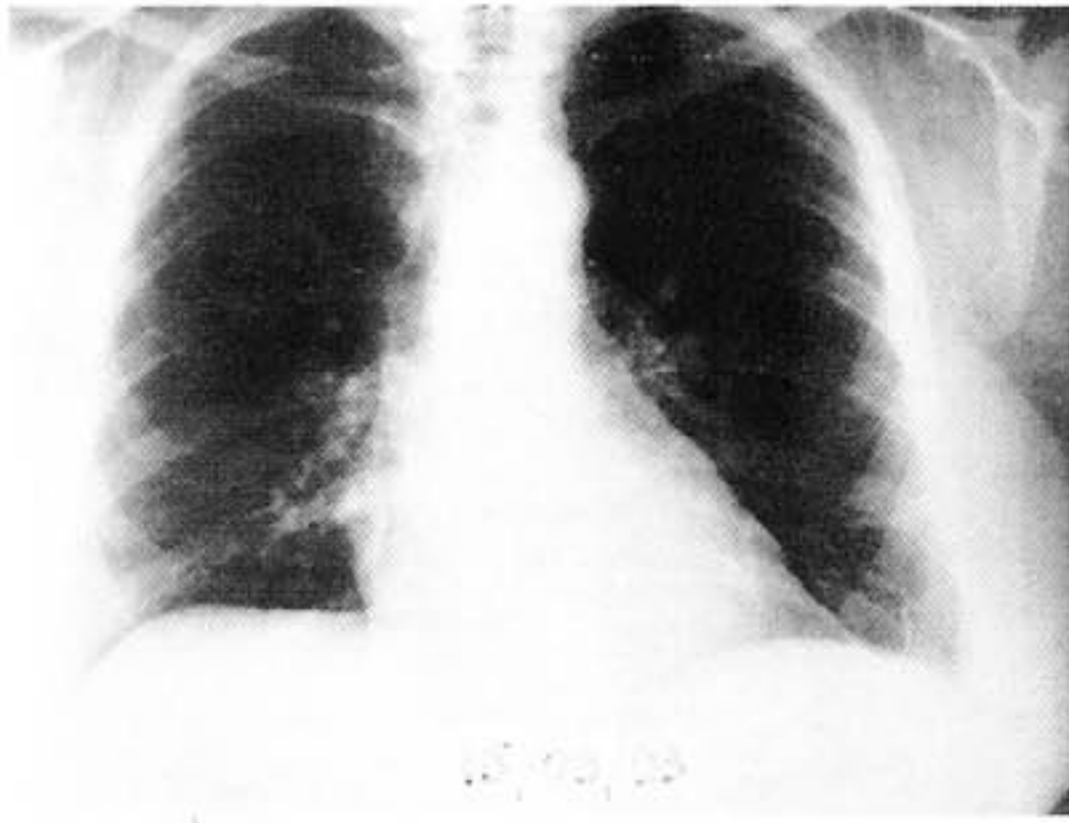
Tomografia Computadorizada de tórax mostrando infiltrado intersticial e alveolar com pequenos nódulos bilaterais predominando nas bases pulmonares



**Figura 6**

Cintilografia pulmonar com Gallium-67 mostrando captação difusa em ambos os pulmões, maior à direita





**Figura 7**

RX de tórax com desaparecimento das alterações após o segundo tratamento.

É bem conhecida a ocorrência de tosse relacionada ao uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina atribuída ao aumento da responsividade brônquica por mecanismo inflamatório (8). Também citado na literatura é o edema pulmonar não cardiogênico atribuído à hidroclorotiazida (8). Essas alterações, entretanto, não foram identificadas no caso. O quadro clínico, radiológico, funcional pulmonar e histopatológico, associados à dramática resposta ao esteróide, à recaída após a sua retirada e à manutenção da melhora só conseguida após a suspensão das drogas anti-hipertensivas foram fortes indicadores do diagnóstico de PH causada por esses fármacos. A evolução dos sintomas em meses é característica da forma crônica da doença, resultado de exposição contínua a baixas doses do antígeno (2, 9).

Os testes clínicos, exames de sangue, radiográficos, cintilográficos, hemogasométricos e funcionais pulmonares podem fornecer dados sugestivos mas não definitivos para o diagnóstico de PH. São particularmente úteis, entretanto, para a diferenciação com outras patologias e para a monitoração do tratamento. No caso apresentado, o acompanhamento foi feito com exame clínico, RX de tórax, espirometria, gasometria arterial de repouso e, quando possível, difusão do CO e oximetria com exercício padronizado. Os exames realizados durante a internação variaram de 1 a 3 meses conforme a fase do tratamento e as queixas apresentadas. Surpreendentemente, o VHS, embora sabidamente inespecífico, seguiu fidedignamente a evolução da doença.

O diagnóstico etiológico específico pode ser obtido com métodos laboratoriais que correlacionam o antígeno suspeito com o processo inflamatório observado. A análise de precipitinas séricas, a proliferação de linfócitos antígenos-induzida *in vitro* e os testes cutâneos existem, mas para fins de pesquisa, não para o uso clínico rotineiro (2). Assim, não foi possível estabelecer qual das drogas estaria associada à lesão pulmonar apresentada pelo paciente.

O lavado broncoaveolar caracteristicamente revela aumento na percentagem de linfócitos que podem chegar até a 80% do total recuperado, com predomínio de células "T" - CD8, refletindo o infiltrado inflamatório do interstício e alvéolo (10). Tem sido citado como o instrumento mais sensível para detectar alveolite nos pacientes com PH (11). Pela sua invasividade não foi usado de rotina no seguimento da doente, somente quando a recidiva foi suspeitada.

A biópsia transbrônquica pode orientar para o diagnóstico principalmente nos casos fortemente sugestivos de PH (7). Na maioria das vezes, entretanto, este só é obtido com biópsia a céu aberto.

O aspecto fundamental do tratamento é o afastamento do antígeno suspeito. Nos casos agudos essa medida pode resultar na resolução espontânea do processo enquanto nos subagudos e crônicos deve ser adicionada ao uso de esteróide.

Em conclusão a PH, embora rara, deve ser sempre pesquisada no contexto das pneumonites intersticiais difusas. Classicamente é relacionada à inalação de antígenos de natureza orgânica. No entanto, drogas como amiodarona, sais de ouro e minociclina também são citadas na literatura como responsáveis pelo processo. O presente relato adiciona a essa lista o enalapril, a hidroclorotiazida e a nifedipina como potenciais causadores da citada doença pulmonar.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Campbell JM. Acute symptoms following work with hay. *Br Med J* 1932;2: 1143-1166.
- 2-Kaltreider HB. Hypersensitivity pneumonitis. *West J Med* 1993;159: 570-78.
- 3-Sharma OP, Fujimura N. Hypersensitivity pneumonitis: a noninfectious granulomatosis. *Semin Respir Infect* 1995; 10: 96-106.
- 4-Yoshizava Y, Ohtzuka M, Noguchi K, et al. Hypersensitivity pneumonitis induced by toluene diisocyanate:

- sequelae of continuous exposure. *Ann Intern Med* 1989; 110: 31-34.
- 5-Martin WJ. Pharmacologic and other chemical causes of interstitial lung disease. *Chest* 1991; 100: 241-243.
- 6-Guillon JM, Joly P, Autran B, et al. Minocycline - induced cell-mediated hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med* 1992; 117: 476-481.
- 7-Scarpinella-Bueno MA, Martinez JAB, Rodrigues M, et al. Pneumonite de hipersensibilidade: relato de dois casos e revisão da literatura, *J Pneumol* 1995;21: 255-260.
- 8-Rosenow EC, Myers JL, Swensen SJ, et al. Drug-induced pulmonary disease. An update. *Chest* 1992;102: 139-150.
- 9-Richerson HB. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis). In: Fishman AP. *Pulmonary disease and disorders*. 2nd Mc Graw Hill 1988: 667-674.
- 10-Semenzato G, Chilosi M, Ossi E, et al. Bronchoalveolar lavage and lung histology - Comparative analysis of inflammatory and immunocompetent cells in patients with sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1985;132: 400-404.
- 11-Semenzato G, Bjerner L, Costabel U, et al. Extrinsic allergic alveolitis, In: Klech H, Hutter C. *Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL*, *Eur Respir J* 1990; 3: 937-974.