

CASO CLÍNICO/CLINICAL CASE

Pneumonia eosinofílica aguda com evolução para síndrome de dificuldade respiratória aguda: caso clínico

Acute eosinophilic pneumonia associated with acute respiratory distress syndrome: case report

JPF BAPTISTA¹, PC CASANOVA¹, JPA SOUSA², PJ MARTINS², A SIMÕES², V FERNANDES², J SOUTO², JJ COSTA³, A REBELO³, L CARVALHO⁴, J PIMENTEL⁵

RESUMO

Os autores apresentam um caso de pneumonia eosinofílica aguda (PEA) associada a síndrome de dificuldade respiratória aguda grave num adolescente previamente saudável, medicado com nitrofurantoina.

ABSTRACT

The Authors present a case of acute eosinophilic pneumonia (AEP) associated with severe acute respiratory distress syndrome in a previously healthy young adult, medicated with nitrofurantoin. AEP must

¹ Assistente Hospitalar de Medicina Intensiva

² Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Intensiva

³ Chefe de Serviço de Medicina Intensiva

⁴ Professora Associada de Anatomia Patológica

⁵ Director do Serviço de Medicina Intensiva

Serviço de Medicina Intensiva dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Av. Bissaya Barreto e Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 Coimbra

Recebido para publicação/Received for publication: 04.05.11

Aceite para publicação/Accepted for publication: 04.06.15

A PEA deve ser incluída no diagnóstico diferencial da pneumonia adquirida na comunidade, bem como na lista das patologias causadoras de síndrome de dificuldade respiratória aguda, e o seu diagnóstico deve ser sugerido pela presença de alveolite eosinofílica no líquido de lavagem broncoalveolar. O reconhecimento precoce da PEA e a terapêutica com corticóides pode ser *lifesaving*.

REV PORT PNEUMOL 2004; X (4): 355-364

Palavras chave: pneumonia eosinofílica, pneumonia eosinofílica aguda, síndrome de dificuldade respiratória aguda, lavagem broncoalveolar, pneumonia adquirida na comunidade, iatrogenia, nitrofurantoina.

be included in the differential diagnosis of community acquired pneumonia, as well as a cause of acute respiratory distress syndrome; its diagnosis is suggested by the presence of eosinophilic alveolitis in bronchoalveolar lavage fluid. The early diagnosis of AEP and corticosteroid therapy may be lifesaving.

REV PORT PNEUMOL 2004; X (4): 355-364

Palavras chave: eosinophilic pneumonia, acute eosinophilic pneumonia, acute respiratory distress syndrome, bronchoalveolar lavage fluid, community acquired pneumonia, iatrogeny, nitrofurantoin.

INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares eosinofílicas constituem um grupo heterogéneo de patologias, caracterizado por graus variáveis de eosinófilos circulantes e/ou tissulares no pulmão, podendo comprometer unicamente as vias aéreas, o parênquima pulmonar ou ambas.¹

Podem ser diagnosticadas de três formas: presença de infiltrados pulmonares radiológicos e eosinofilia periférica; biópsia pulmonar evidenciando infiltração inflamatória eosinofílica; existência de alveolite eosinofílica no líquido de lavagem broncoalveolar (LLBA). A análise da LLBA nas doenças intersticiais do pulmão resultou no reconhecimento de novas formas de doença pulmonar eosinofílica, nomeadamente na ausência de eosinofilia periférica ou níveis de IgE sérica elevados.

A pneumonia eosinofílica aguda (PEA) foi originalmente descrita em 1989^{2,3} e apresenta critérios de diagnóstico bem definidos¹⁻³: 1)

apresentação como doença febril aguda, habitualmente com menos de sete dias de evolução; 2) insuficiência respiratória aguda; 3) infiltrados alvéolo-intersticiais bilaterais na telerradiografia torácica; 4) alveolite eosinofílica no LLBA superior a 25%; 5) ausência de infecção pulmonar activa; 6) resposta clínica rápida à corticoterapia; 7) ausência de recaída após terapêutica (Quadro I).

Os autores descrevem o caso clínico de um jovem com PEA, que cursou com insuficiência respiratória aguda, hipoxemia refractária, discutindo-se a etiologia, o diagnóstico diferencial e as particularidades deste caso.

CASO CLÍNICO

Indivíduo do sexo masculino, de 17 anos, previamente saudável, admitido no Serviço de Urgência com síndrome febril com cerca de uma semana de evolução, mialgias, tosse seca, dispneia

QUADRO I

Critérios diagnósticos de pneumonia eosinofílica aguda¹⁻³

Critérios diagnósticos de pneumonia eosinofílica aguda
Doença febril aguda
Insuficiência respiratória aguda
Infiltrados alvéolo-intersticiais bilaterais na telerradiografia torácica
Alveolite eosinofílica no LLBA > 25%
Exclusão de infecção pulmonar activa
Resposta clínica rápida à corticoterapia
Ausência de recaída

ligeira, apresentando crepitações bilaterais na auscultação pulmonar e edema simétrico e ligeiro dos membros inferiores; analiticamente apresentava leucocitose (16G/L) com 95% de neutrófilos, PCR elevada, hipoalbuminemia ligeira, LDH de 662 U/L, e discreta elevação da creatinina sérica (1,8mg/dL); na telerradiografia do tórax observava-se um infiltrado intersticial do terço inferior do pulmão direito (Fig. 1), ficando internado com o diagnóstico de pneumonia da comunidade, presumindo-se uma etiologia por *Legionella pneumophila*. Ausência de hábitos tabágicos, toxicodependências, atopia ou exposição ambiental relevantes. Sem antecedentes patológicos, para além de infecção urinária recente medicada com nitrofurantoína nos últimos sete dias.

Nas 48 horas seguintes, o estado clínico agravava-se, apesar do tratamento antibiótico adequado, evoluindo para insuficiência respiratória grave (PaO₂ 58mmHg, PaCO₂ 107 mmHg, pH 7,10), com necessidade de entubação orotraqueal e suporte ventilatório (volume controlado, FiO₂ 0,8, PEEP 15 cmH₂O); a relação PaO₂/FiO₂ era de 65 mmHg e a telerradiografia do tórax apresentava um infiltrado bilateral difuso do tipo alveolar (Fig. 2); por apresentar instabilidade hemodinâmica com hipotensão, é iniciada dopamina em perfusão contínua até uma dose de 10 µg/kg/minuto, após adequado preenchimento vascular. Não existiam

sinais de insuficiência cardíaca esquerda.

Os exames bacteriológicos do aspirado traqueobrônquico, sangue, urina e lavado brônquico “cego” foram negativos para bactérias (incluindo *Legionella*), micobactérias, fungos, parasitas ou vírus; as serologias para *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, hantavírus, citomegalovírus, parasitas, fungos, VIH1 e 2 foram negativas. Os autoanticorpos antinucleares, anticitoplasmáticos, antimembrana basal e ANCA foram negativos. No 16.º dia de internamento surge pneumotórax bilateral, sendo realizada a respectiva drenagem.

Perante a persistência do quadro clínico sem resposta à terapêutica antibiótica, a negatividade dos exames microbiológicos e o aparecimento de eosinofilia periférica (16%) e IgE sérica com valor de 182 UI/mL (normal <10), realiza broncofibroscopia com LBA, cujo líquido revela alveolite eosinofílica e neutrofílica (eosinófilos 39%, macrófagos 38%, neutrófilos 15%) com inversão da relação T4/T8 (0,15). Colocada a hipótese de PEA, inicia corticoterapia (metilprednisolona 400mg/dia) e assiste-se, a partir das 48 horas, a uma significativa e progressiva melhoria clínica, radiológica e gasométrica, conforme ilustrado no cronograma da Fig. 3 e na telerradiografia torácica da Fig. 4. Por persistência da fístula bronco-pleural direita, é efectuada cirurgia torácica (abrasão pleural), sendo aproveitado o tempo cirúrgico para realização de biópsia pulmonar, confirmando o diagnóstico de PEA (Fig. 5).

DISCUSSÃO

A pneumonia eosinofílica aguda é uma doença rara (pouco mais de 40 casos descritos desde 1989)⁴ mas deve estar presente no diagnóstico diferencial da pneumonia de causa infecciosa, principalmente quando não há resposta à antibioterapia, uma vez que a síndrome clínica de ambas pode ser indistinguível – doença aguda febril,

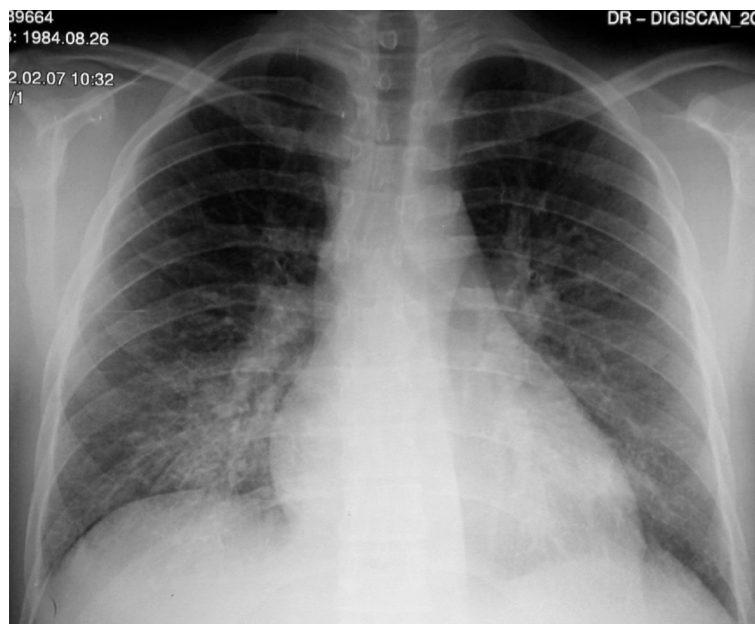


Fig. 1 – Telerradiografia torácica no dia da admissão hospitalar.

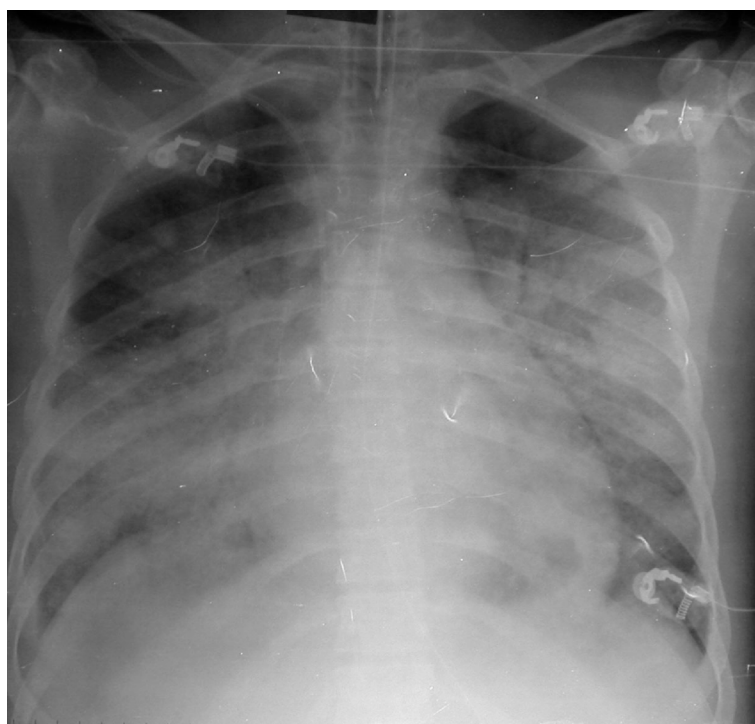


Fig. 2 – Telerradiografia torácica no dia da admissão no Serviço de Medicina Intensiva.

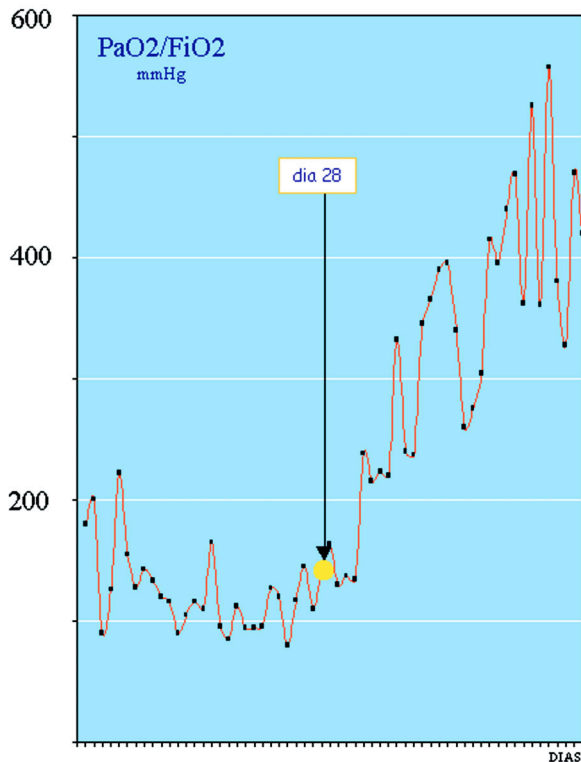


Fig. 3 – Cronograma ilustrando a evolução da hipoxemia durante o internamento.

sintomas respiratórios inespecíficos, alterações bilaterais na telerradiografia do tórax do tipo alvéolo-intersticial e leucitose com neutrofilia. É necessário um alto índice de suspeição, mas a eosinofilia e a elevação de IgE no soro podem fornecer os indícios.

A LBA deve ser considerada na investigação etiológica da insuficiência respiratória aguda de causa não esclarecida, quando acompanhada de febre e infiltrados pulmonares bilaterais; esta técnica é segura e pode ser repetida, de forma a avaliar a evolução da doença ou a resposta à terapêutica; é perfeitamente exequível no doente entubado e ventilado, mesmo com síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA) e hipoxemia refractária, estando, aliás, a técnica perfeitamente estandarizada.⁵ Uma eventual limitação da LBA seria o pressuposto de que as células recolhidas e analisadas apenas corresponderiam às presentes na

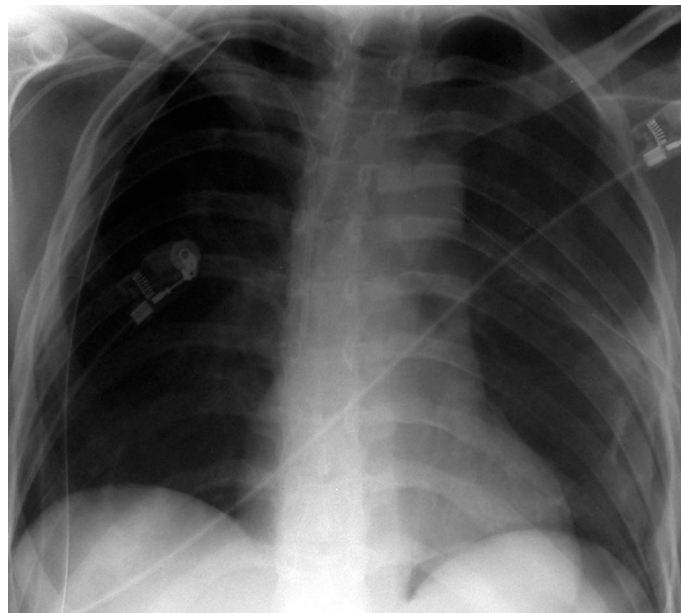


Fig. 4 – Telerradiografia torácica no dia da transferência do doente.

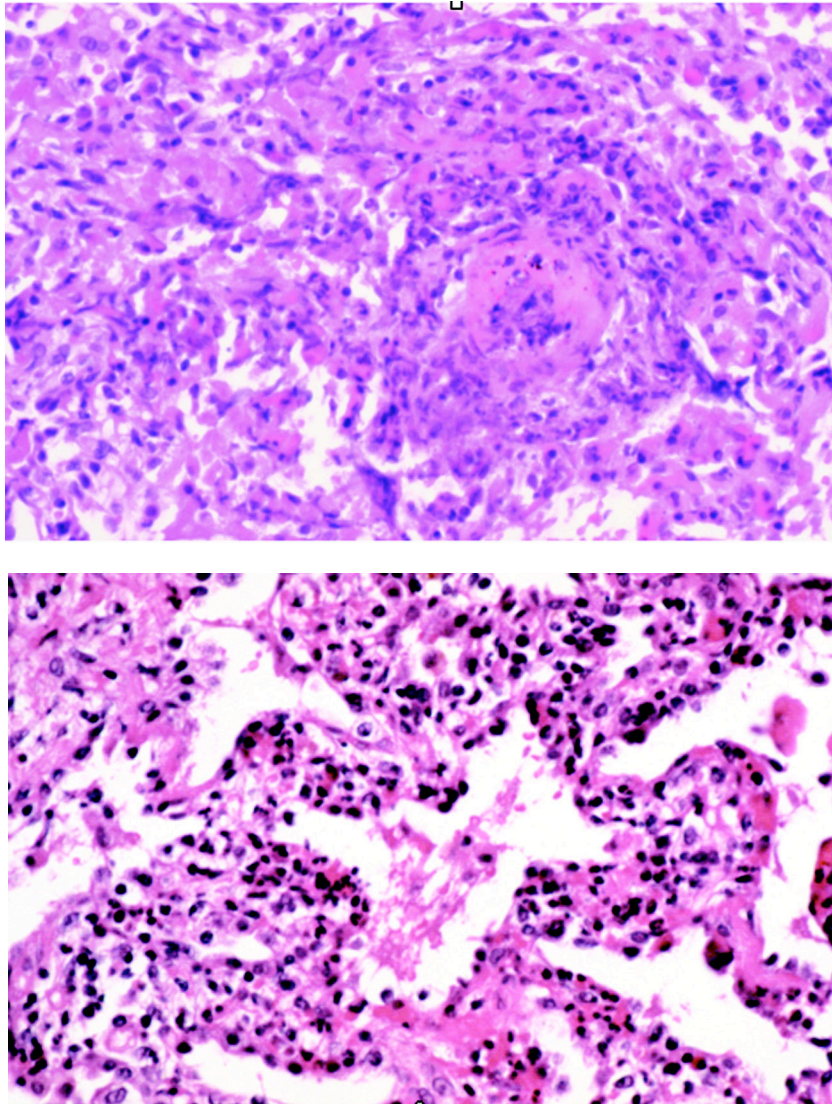


Fig. 5 – Biópsia pulmonar cirúrgica: alteração estrutural dos septos alveolares que mostram colagenização e hiperplasia dos pneumócitos tipo II; infiltrado inflamatório exuberante, com predomínio de eosinófilos, existindo alguns microabscessos eosinofílicos. H-E x 200.

superfície epitelial do alvéolo; no entanto, alguns estudos demonstram uma boa correlação entre a celularidade do LLBA e a caracterização histológica do interstício na biópsia pulmonar.⁶⁻⁸ Não esquecendo a contribuição da LBA na *exclusão*

de uma causa infecciosa, dada a maior sensibilidade/especificidade dos estudos microbiológicos neste meio, a avaliação da celularidade do LLBA é diagnóstica de PEA quando presente alveolite eosinofílica superior a 25 %, desde que

igualmente presentes os restantes critérios diagnósticos.¹⁻³ Embora a SDRA de outras causas e a síndrome de Hamman-Rich possam ter uma evolução clínica semelhante, os eosinófilos estão praticamente ausentes no LLBA de ambos, antes encontrando-se uma alveolite neutrofílica marcada.¹

A histologia constitui o *gold standard*, nomeadamente a biópsia cirúrgica, e é caracterizada pela presença de eosinófilos e edema no espaço alveolar, parede brônquica e interstício,¹ enquanto na SDRA de outras causas e na síndrome de Hamman-Rich é característico o padrão de *lesão alveolar difusa*, com edema alveolar proteináceo, membranas hialinas e agregados de neutrófilos, estando virtualmente ausentes os eosinófilos.^{9,10}

A pesquisa de factores desencadeantes deve ser exaustiva, incluindo fármacos, atopia prévia, exposição ambiental e inalação de alérgenos potenciais. Recentemente foram descritos casos de PEA após exposição a altas concentrações de poeiras e ao fumo do tabaco.^{11,12}

Os pilares da terapêutica da PEA são: eliminação da causa quando identificada; tratamento de suporte que, frequentemente, inclui ventilação mecânica; corticoterapia em doses altas. A resposta é, habitualmente, muito rápida (24 a 48h após início) e de grande expressão clínica, sendo de considerar outros diagnósticos alternativos quando não surge melhoria. O diagnóstico de PEA é de exclusão, e a etiologia infecciosa deve estar sempre presente, mesmo depois de iniciar terapêutica corticóide. As doses recomendadas são 1 mg/kg de peso de metilprednisolona, intravenoso de 6 em 6 horas, até resolução da insuficiência respiratória, mantendo corticoterapia até resolução clínica (2 a 6 semanas), iniciando depois o desmame progressivo, com redução de 5 mg semanalmente.¹³ O prognóstico é óptimo quando existe resposta ao tratamento anti-inflamatório, com boa recuperação funcional e sem recaídas após a cura.

No caso agora apresentado podemos considerar algumas particularidades:

1) *Evolução da PEA para quadro de SDRA grave*

Logo na admissão no nosso Serviço o doente preenchia todos os critérios para o diagnóstico de SDRA - insuficiência respiratória aguda; PaO₂/FiO₂ < 200mmHg; infiltrados pulmonares alvéolo-intersticiais bilaterais, ausência de sinais de insuficiência cardíaca esquerda. Tratava-se de uma SDRA grave (APACHE II – 25; SAPS II - 31) com necessidade de ventilação mecânica por período prolongado, associada a choque hemodinâmico do tipo distributivo com necessidade de suporte com aminas vasoactivas, apenas resolvido após início de corticoterapia. Tal associação é raramente referida na literatura médica (5 casos), encontrando-se apenas um caso de PEA com SDRA e choque,⁴ sendo todos os casos descritos de PEA idiopática.^{4,14-16} Realça-se, no entanto, que alguns autores descrevem casos de PEA com necessidade de ventilação artificial, não referindo se cumpriam, ou não, os critérios para SDRA.¹⁷

2 - *Diagnóstico histológico por biópsia pulmonar cirúrgica*

A oportunidade de realizar biópsia pulmonar “a céu aberto” aquando de cirurgia torácica permitiu um diagnóstico histológico seguro, confirmando, em absoluto, o diagnóstico de PEA. A biópsia transbrônquica também permite o diagnóstico^{17,18} mas, em rigor, ambas são dispensáveis para o diagnóstico de PEA, desde que os critérios de diagnóstico enumerados se encontrem presentes (Quadro I).¹⁻³

3 - *PEA secundária a reacção idiossincrática à nitrofurantoína ou PEA idiopática?*

A primeira descrição de reacção pulmonar aguda secundária à nitrofurantoína data de 1962,¹⁹ e desde essa altura inúmeras referências se encontram na literatura, quer na sua forma aguda

quer na crónica. A pneumonite aguda, nos seus distintos quadros anátomo-clínicos, constitui, provavelmente, a doença pulmonar iatrogénica mais comum.²⁰ A toxicidade pulmonar aguda pela nitrofurantoína tem uma incidência que varia entre 12,5 a 43 % do total das reacções adversas, embora a sua ocorrência seja rara no conjunto dos tratamentos (2 casos/milhão de tratamentos).²¹ A associação com SDRA é, por outro lado, muito rara, apenas se encontrando 4 casos descritos na literatura médica.²²⁻²⁵

Com os critérios acima definidos¹⁻³ apenas se encontram bem estabelecidos casos de PEA iatrogénica com a minociclina,²⁶ a sulfasalazina,²⁷ o factor de crescimento dos granulócitos,²⁸ o trazodone²⁹ o tenidap,³⁰ os antidepressivos,³¹ a cloroquina³² e os casos particulares da intoxicação pelo tricloroetano³³ e inalação de cocaína,³⁴ *não se encontrando nenhuma referência de PEA secundária à nitrofurantoína*. No entanto, existem descrições de reacções agudas pulmonares com características idênticas, embora em alguns casos não sejam cumpridos os critérios diagnósticos de PEA (alveolite eosinofílica <25%),³⁵ noutros simplesmente não foi efectuada LBA, ou a sua ocorrência aconteceu antes da implementação desta técnica,³⁶ ou não existe documentação histológica ou, existindo, não apresenta evidência de infiltrado inflamatório eosinofílico.^{37,38} No nosso caso, a nitrofurantoína foi prescrita para tratamento de uma infecção urinária nos 7 dias anteriores ao início da sintomatologia respiratória, o que torna provável que seja, efectivamente, a causa da PEA. No entanto, ao contrário do referido na literatura,^{1,36,37} a evolução clínica catastrófica para uma SDRA grave associada a choque distributivo continuou após interrupção do tratamento com nitrofurantoína, só iniciando a recuperação, por sinal bem evidente, após início da corticoterapia, evolução que nos parece mais típica da PEA idiopática.

Os mecanismos da toxicidade pulmonar pela nitrofurantoína não são conhecidos, mas são possíveis uma *reacção imune mediada por*

complexo antígeno-anticorpo, ou uma *agressão pulmonar directa*. A prévia sensibilização, a reprodução clínica com testes de provocação, a semelhança com a pneumonite de hipersensibilidade (reacção tipo 3), o aumento da blastogénese dos linfócitos em doentes tratados com nitrofurantoína e sensibilidade pulmonar (reacção tipo 4), a existência de anticorpos IgG contra a nitrofurantoína e, finalmente, a presença de alveolite linfocitária nos LLBA destes doentes reforçam a primeira possibilidade.^{38,39} A lesão pulmonar directa parece dever-se a lesão oxidativa por produtos intermédios do metabolismo da nitrofurantoína, nomeadamente radicais tóxicos de oxigénio, ou por uma reacção tóxica mediada por neutrófilos.^{40,41}

COMENTÁRIOS FINAIS

1 – A PEA deve pertencer à extensa lista das entidades associadas a SDRA, pois pode apresentar-se como um quadro de insuficiência respiratória aguda com hipoxemia refractária, com necessidade de ventilação mecânica. De entre estas, inclui-se na categoria das que dispõem de terapêutica específica e eficaz, apresentando excelente prognóstico após corticoterapia.

2 – A PEA confunde-se facilmente com a pneumonia grave da comunidade (jovem saudável, febril, com tosse, dispneia, infiltrados radiológicos bilaterais, leucocitose), pelo que deve ser incluída no diagnóstico diferencial desta. O afastamento da etiologia infecciosa é fundamental para o diagnóstico e para a decisão terapêutica.

3 – A PEA é um diagnóstico de exclusão, e o primeiro passo deve ser a suspeita clínica; a eosinofilia periférica e a *não* resposta ao tratamento antibiótico devem constituir pistas para o diagnóstico.

4 – A broncofibroscopia com LBA é exequível no doente ventilado, mesmo com SDRA, e o

achado de uma alveolite eosinofílica superior a 25 % é diagnóstico de PEA.

5 – A nitrofurantoína é um fármaco de uso generalizado, mas que apresenta uma toxicidade pleuro-pulmonar não desprezível, com formas agudas ou crônicas, ligeiras ou potencialmente fatais, como no caso descrito. Uma boa anamnese dos hábitos medicamentosos é fundamental para a identificação de potenciais agentes de doenças iatrogênicas.

BIBLIOGRAFIA

1. ALLEN JN, DAVIS WB. State of the art: the eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1423-38.
2. ALLEN JN, PACTH ER, GADEK JE, DAVIS WB. AEP as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. *N Engl J Med* 1989. 321: 569-74.
3. BADESH DB, KING TE, SCHWARZ MI. AEP: A hypersensitivity phenomenon? *Am Rev Respi Dis* 1989. 139: 249-52.
4. BUDDHARAJU VL, SARACENO JL, ROSEN JM, SPIVACK SD, SMITH TC, ILVES R, KILLAM DA. AEP associated with shock. *Crit Care Med* 1999. 27:2014-16.
5. MEDURI GU, CHASTRE J. The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator associated pneumonia. *Chest* 1992. 102,5,557S.
6. UMEKI S. Reevaluation of eosinophilic pneumonia and its diagnostic significance. *Arch Int Med* 1992;152:1913-9.
7. GROOTENDORST DC, SONT JK, WILLEMS LN, KLUIN-NELEMANS JC, VAN KRIEKEN JH, VESELIC-CHARVAT M, STERK PJ. Comparison of inflammatory cell counts in asthma: induced sputum vs bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies. *Clin Exp Allergy* 1997 Jul;27(7):769-79.
8. REYNOLDS HY. Bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1987 Jan;135(1):250-63.
9. ALLEN JN, DAVIS JB, PACTH ER. Diagnostic significance of increased BAL fluid eosinophils. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:642-7.
10. TOMASHEFSKY JF. Pulmonary pathology of ARDS in Clinics in Chest Medicine: ARDS 2000; 21:3435-90.
11. ROM WN, WEIDEN M, GARCIA R, YIE TA, VATHESATOGKIT P, TSE DB, MCGUINNESS G, ROGGLI V, PREZANT D. AEP in a New York City firefighter exposed to World Trade Center dust. *Am J Resp Crit Care Med* 2002 15;166(6):785-6.
12. WATANABE K, FUJIMURA N, KASAHARA K, YASUI M, MYOU S, KITA T, WATANABE A, NAKAO S. AEP following cigarette smoking challenge test. *Intern Med* 2002 41(11): 1016-20.
13. TALMADGE EK: Idiopathic AEP. 2001; www.uptodate.com.
14. WENG T, YUAN A, TSAI KC, CHEN WJ. A patient with ARDS present initially with peripheral infiltration on chest radiographs and pulmonary eosinophilia, *Am J Emerg Med* 2001 Sep;19(5): 457-8.
15. GIACOPPE GN, DEGLER DA. Rapid evolving ARDS with eosinophilia of unknown cause in previously healthy active duty soldiers at an army training center: report of two cases. *Mil Med* 1999 Dec; 164(12):911-6.
16. ALP H, DAUM RS, ABRAHAMS C WYLAM ME. AEP: a cause of reversible, severe, noninfectious respiratory failure. *J Pediatr* 1998;132:540-3.
17. POPE HARMAN AL, DAVIS W, ALLEN ED, CHRISTOFORIDIS AJ, ALLEN JN. AEP: a summary of 15 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* Vol 75(6). November 1996;334-42.
18. MIYAZAKI E, KATSUNORI S, SHIGENAGA T, MATSUMOTO T, KITA S, INOBE Y, TSUDA T. A case of AEP caused by inhalation of trichosporon terrestre. *Am J Crit Care Med* 1995. 151:541-3.
19. ISRAEL HJ, DIAMOND P. Recurrent pulmonary infiltration and pleural effusion due to nitrofurantoin sensitivity. *N Engl J Med* 1962. 266:1024-26.
20. LIUBOV BN: Drug-induced respiratory disorders. *Drug Safety* 2000; 23(2):143-64.
21. CHUDNOFSKY CR, OTTEN EJ: Acute pulmonary toxicity to nitrofurantoin. *The Journal of Emergency Medicine* 1989;7:15-9.
22. MULBERG AE, BELL LM: Fatal cholestatic hepatitis and multisystem failure associated with nitrofurantoin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*1993; 17(3):307-9.
23. ISRAEL RH, GROSS RA, BOMBA PA: ARDS associated with acute nitrofurantoin toxicity. *Respiration* 1980; 39(6):318-22.
24. NAGARATNAM N, RAJIYAH S, CHETIYAWARDEN AD: Acute respiratory distress following nitrofurantoin therapy. *Ceylon Med J* 1976; 21(2): 144-5.
25. MURRAY MJ, KRONENBERG R: Pulmonary reactions simulating cardiac pulmonary edema caused by nitrofurantoin. *N Engl J Med* 1965; 273:1185-87.
26. ODDO M, LIAUDET L, LEPORTY M, BROCCARD A, SCHALLER M: Relapsing acute respiratory failure induced by minocline. *Chest* 2003. 123:2146-8.
27. VALKE Y, PAUWELS R, STAETEN V: BAL in acute hypersensitivity pneumonitis caused by sulfasalazine. *Chest* 1987; 92: 572-3.
28. SEEBACH J, SPEICH R, FHER J, TUCHMIDT P, RUSSI E: GM-CSF induced AEP. *Br J Hematol* 1995; 90:963-5.
29. SALERNO SM, STRONG JS, ROTH BJ, SAKATA V: Eosinophilic pneumonia and respiratory failure associated with a trazodone overdose. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2170-2.

30. MARTINEZ BM, DOMINGO P: Eosinophilic pneumonia associated with tenidap. *B Med J* 1997; 314:349.
 31. BARNES MT, BASCUNANA J, GARCIA B, ALVAREZ-SALA JL: AEP associated with antidepressant agents. *Pharm World Sci* 1999;21(5):241-2.
 32. COETMUEER D, GUIVARCH G, BRIENS E, LOPES C: PEA: rôle possible de la chloroquine. *Rev Mal Respir* 1998 15:657-60.
 33. KELLY KJ, RUFFING R: AEP following intentional inhalation of scotchguard. *Ann Allergy* 1993; 71:358-61.
 34. OH PI, BALTER MS: Cocaine induced eosinophil lung disease. *Thorax* 1992; 47:478-79.
 35. BOGESS KA, BENEDETTI TJ, RAGHU G: Nitrofurantoin-induced pulmonary toxicity during pregnancy: a report of a case and review of the literature. *Obstetrical and Gynecology Survey* 1996; 51(6):367-70.
 36. HOLMBERG L, BMAN G: Pulmonary reactions to nitrofurantoin - 447 cases reported to the Swedish Adverse Drug Reaction Committee 1966-1976. *Eur J Respir Dis* 1981; 62:180-9.
 37. MAGEE F, WRIGHT JL, CHAN N, CURRIE W, KARR G, HOGG J, THURLBECK: Two unusual pathological reactions to nitrofurantoin: case reports. *Histopathology* 1986; 10:701-6.
 38. MEYER MM, MEYER RJ: Nitrofurantoin-induced pulmonary hemorrhage in a renal transplant recipient receiving immunosuppressive therapy: case report and review of the literature. *The Journal of Urology* 1994; 152 (938-940).
 39. BRUTINE LWM, MARTIN WJ: Chronic nitrofurantoin reactions reaction associated with T-lymphocyte alveolitis. *Chest* 1986;89:150.
 40. CARBONERA D, ANGRILLI A, AZZONE GF: Mechanism of nitrofurantoin toxicity and oxidative stress in mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1988; 936:139.
 41. MARTIN WJ: Nitrofurantoin: evidence for the oxidant injury of lung parenchymal cells. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:482.
- BIBLIOGRAFIA ACESSÓRIA:
PNEUMOTOX (<http://www.pneumotox.com/>)