

Ana Flávia Garcia Silva<sup>1</sup>, Lívia Maria Garcia Melro<sup>1</sup>, Bruno Adler Maccagnan Pinheiro Besen<sup>1</sup>, Pedro Vitale Mendes<sup>1</sup>, Marcelo Park<sup>1</sup>

1. Unidade de Terapia Intensiva, Departamento de Emergência, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 5 de dezembro de 2022

Aceito em 26 de fevereiro de 2023

**Autor correspondente:**

Ana Flávia Garcia Silva  
Unidade de Terapia Intensiva, Departamento de Emergência  
Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo  
Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 5º andar, sala 5022  
CEP: 05403-000 - São Paulo (SP), Brasil  
E-mail: dra.anafgarcia@gmail.com

**Editor responsável:** Felipe Dal-Pizzol

**DOI:** 10.5935/2965-2774.20230404-pt

# Pneumonia eosinofílica aguda induzida por sulfonamida que requer suporte de oxigenação por membrana extracorpórea: relato de caso

## INTRODUÇÃO

A pneumonia eosinofílica aguda (PEA) é uma causa rara de insuficiência respiratória aguda que afeta pessoas com idade entre 20 e 40 anos.<sup>(1)</sup> Os pacientes com PEA apresentam tosse, dispneia, taquipneia e febre de início rápido, geralmente com menos de 7 dias de duração. A hipoxemia está presente em todos os casos, e a maioria dos pacientes não apresenta eosinofilia no sangue periférico. Em contrapartida, o aumento de eosinófilos no fluido de lavagem broncoalveolar (FLBA) é um marcador da doença, excedendo 20% da contagem de células do FLBA na maioria dos pacientes. As radiografias mostram infiltrados reticulares e alveolares mistos, que podem progredir para um quadro densamente alveolar, à medida que a condição se agrava.<sup>(2,3)</sup> O dano alveolar difuso agudo e em organização é comum e geralmente responde aos corticosteroides.<sup>(1)</sup>

As principais causas de eosinofilia pulmonar incluem a inalação de antígenos, como poeira de demolição, fumaça de cigarro, cigarros eletrônicos, maconha, *crack*; infecções parasitárias e fúngicas; infecção por HIV; irradiação prévia do tórax; e uso recente de medicamentos associados à eosinofilia pulmonar, como ranitidina, venlafaxina, infliximabe, fenitoína, nitrofurantoína, antibióticos betalactâmicos, sulfazalazina-mesalazina, entre outros. O diagnóstico diferencial inclui pneumonia intersticial aguda, pneumonia criptogênica em organização, hemorragia alveolar difusa e granulomatose com poliangiite. Essas condições têm apresentações clínicas semelhantes, mas sem eosinofilia pulmonar.

A PEA induzida por sulfonamida é descrita como causa da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) grave.<sup>(4-6)</sup> A insuficiência do ventrículo direito (IVD) devido à hipertensão pulmonar aguda pode ocorrer em até 25% dos pacientes com SDRA grave.<sup>(7)</sup> O óxido nítrico e o suporte de oxigenação por membrana extracorpórea veno-venosa (ECMO-VV) representam opções terapêuticas, mas pouco se tem discutido sobre outras opções em casos refratários.<sup>(4-6)</sup>

Aqui, descrevemos o uso da septostomia atrial com balão<sup>(8)</sup> - um procedimento atualmente indicado na ECMO veno-arterial (ECMO-VA) para decompressão do ventrículo esquerdo - como possível terapia de resgate da IVD.

## RELATO DO CASO

Uma paciente do sexo feminino de 32 anos de idade, previamente saudável, buscou atendimento hospitalar com histórico de 3 dias de falta de ar e febre baixa. Ela não tinha histórico de tabagismo ou exposição ambiental, não tinha viajado recentemente e nem tinha animais de estimação. Dois parentes em casa relataram tosse e fadiga. Ela sofreu um acidente de carro 5 semanas antes do início dos sintomas, com múltiplas fraturas vertebrais e fraturas bilaterais do ísquio e do púbis. Foi submetida à correção cirúrgica das fraturas e recebeu alta para reabilitação em casa após 1 semana.

Três semanas após o trauma, ela foi diagnosticada com infecção no local da cirurgia. Foi iniciado um tratamento empírico com teicoplanina e amicacina. Em seguida, ela foi submetida a um debridamento cirúrgico da infecção da ferida operatória. As



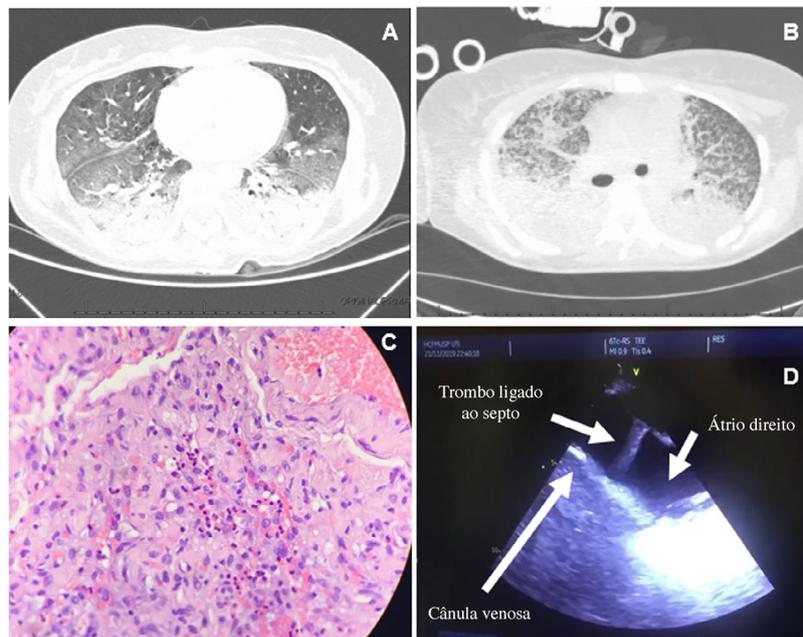
culturas de partes moles do intraoperatório foram positivas para *Staphylococcus capitis* e *Staphylococcus lugdunensis*, resistentes à meticilina e suscetíveis ao sulfametoxazol-trimetoprima. O esquema antibiótico foi trocado por uma combinação de sulfametoxazol-trimetoprima e rifampicina, e ela recebeu alta para casa após 12 dias no hospital.

Após 5 dias, ela foi reinternada por taquipneia, dispneia e dificuldade respiratória, sintomas que estavam presentes por mais de 72 horas. Na admissão, ela apresentava frequência respiratória de 30 movimentos respiratórios por minuto e oxigenação de pulso de 96%, com máscara de Venturi, com fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) de 32%. Ela apresentava desconforto respiratório leve e murmúrios vesiculares reduzidos em ambos os pulmões. Os resultados laboratoriais foram relevantes para leucopenia leve (contagem de glóbulos brancos de 2,83 x 10<sup>9</sup>/L, 65% de neutrófilos, 29% de linfócitos, 7% de monócitos e 0% de eosinófilos). O painel metabólico completo estava normal, e o teste de HIV foi negativo. Os testes de painel para influenza A e B, vírus sincicial respiratório A e B, *Mycoplasma pneumoniae*, metapneumovírus humano A e B, rinovírus, enterovírus, parechovírus, coronavírus NL63, HKU, 229E e OC43, bocavírus, adenovírus e parainfluenza 1, 2, 3 e 4 foram todos negativos.

A tomografia computadorizada (TC) de tórax revelou consolidações pulmonares nas áreas posterior e inferior bilateralmente, com espessamento misto em vidro fosco e septal e poucas áreas com atenuação em padrão de mosaico; o exame descartou embolia pulmonar (Figura 1A). Apesar do tratamento de suporte, ela evoluiu com dispneia progressiva

e desconforto respiratório grave e, 10 dias após a admissão, precisou de ventilação mecânica (VM) e de posição prona devido à hipoxemia refratária. Investigação diagnóstica extensa de infecções e doenças autoimunes revelou-se negativa. Uma nova TC de tórax mostrou múltiplos micronódulos que não estavam presentes antes, além de piora das consolidações e do infiltrado intersticial em ambos os pulmões (Figura 1B). Foi iniciada metilprednisolona na dose de 1mg/kg, com base na hipótese de pneumonia induzida por medicamentos. Ela continuou a se deteriorar e, após 4 dias em VM, foi iniciado o suporte de ECMO-VV. Em paralelo passou a receber anticoagulação plena com heparina não fracionada endovenosa, com alvo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) de 2,5 - 3,5. Paciente foi submetida a uma biópsia pulmonar a céu aberto que revelou espessamento intersticial devido à proliferação fibroblástica e infiltrado inflamatório crônico com eosinófilos, áreas com colapso alveolar, fibrose septal focal, áreas com múltiplos eosinófilos, edema intraluminal e trombos de fibrina em artérias de pequeno e médio calibre, sugestivos de pneumonia eosinofílica aguda (Figura 1C). As colorações histoquímicas foram negativas. Não havia eosinofilia no sangue periférico. Levantou-se a hipótese diagnóstica de pneumonia eosinofílica e foi administrado tratamento com metilprednisolona 1g por dia durante 3 dias, seguida de 1mg/kg por dia.

Ela foi retirada da VM e mantida com cânula nasal de alto fluxo a 40L O<sub>2</sub>/minuto, com FiO<sub>2</sub> de 100% e suporte de ECMO a um fluxo sanguíneo de 4,5L/minuto, rotação de 3095rpm, varredura de 6,0 e FiO<sub>2</sub> de 100% para manter



**Figura 1** - (A) Tomografia pulmonar na admissão; (B) evolução do pulmão após 14 dias; (C) amostra de biópsia pulmonar com hematoxilina-eosina; (D) ecocardiografia transesofágica da paciente durante episódio grave de baixo fluxo sanguíneo por oxigenação por membrana extracorpórea.

saturação de oxigênio de pulso de 90%. Após 6 dias de ECMO, ela desenvolveu hipoxemia grave e foi colocada novamente em VM. O fluxo da ECMO era baixo devido à insuficiência de drenagem, com pressões negativas progressivas. A ultrassonografia beira-leito mostrou função biventricular normal, com veia cava inferior dilatada. Um ecocardiograma transefágico revelou uma cânula venosa mal posicionada, aspirando o septo interatrial (Figura 1D). A cânula venosa foi reposicionada, e a obstrução foi resolvida. No entanto, foi revelado um grande trombo ligado ao septo interatrial. A anticoagulação foi mantida, com TTPa em 3,5.

Inicialmente, seu estado clínico melhorou moderadamente, mas ela continuou precisando de VM com alto suporte de ECMO. Após 2 dias, observou-se eosinofilia pela primeira vez durante a evolução da doença, com 770 eosinófilos no sangue periférico.

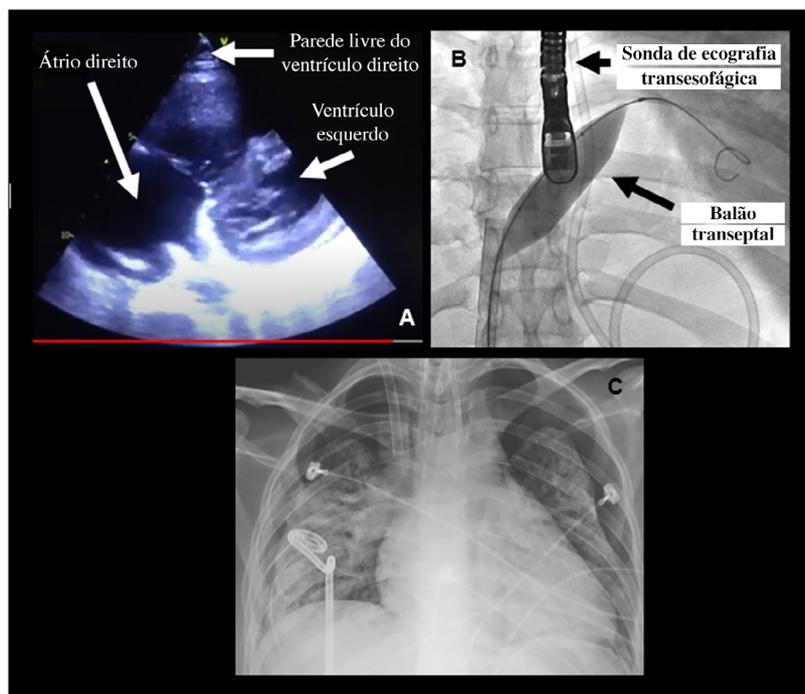
Nos dias seguintes, ela desenvolveu um quadro de *cor pulmonale* agudo, com o ecocardiograma mostrando dilatação e disfunção progressivas do ventrículo direito, com deterioração clínica (Figura 2A). Nesse momento, sua pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) foi estimada em aproximadamente 100mmHg pela ecocardiografia. A paciente iniciou o uso de óxido nítrico devido à insuficiência ventricular direita e ao choque, com resposta apenas parcial na hemodinâmica, e a PSAP persistiu acima de 100mmHg.

Como manobra de resgate da IVD, foi realizada uma septostomia atrial com balão, orientada por fluoroscopia e

ecocardiograma transefágico (Figura 2B), com abertura de uma comunicação de 12mm x 4mm entre os átrios, para permitir o fluxo sanguíneo da direita para a esquerda. Durante o procedimento, houve migração do trombo do átrio direito para o átrio esquerdo e em seguida a via de saída do ventrículo esquerdo, com embolização sistêmica. O ecocardiograma transefágico pós-procedimento ainda mostrou distensão significativa do átrio e do ventrículo direito, com o septo interventricular movendo-se em direção ao ventrículo esquerdo e regurgitação tricúspide grave, mas a PSAP diminuiu para 65mmHg, com pressão atrial direita de 15mmHg. Imediatamente após o procedimento, não houve mais necessidade de óxido nítrico, e foram resolvidos todos os sinais clínicos de *cor pulmonale*.

Nas 2 semanas seguintes, seu estado clínico permaneceu estável. A paciente continuou a precisar de VM e assistência de ECMO, para manter saturação periférica de oxigênio de aproximadamente 60%, mas estava acordada e não apresentava sinais de disfunção orgânica ou comprometimento hemodinâmico. Não houve evidência de melhora da função pulmonar após 9 semanas da suposta exposição ao medicamento e 6 semanas do início dos sintomas. Não foram observadas complicações de êmbolos sistêmicos. Ela não foi considerada para transplante pulmonar devido aos critérios locais da época.

A paciente começou a apresentar flutuações no estado neurológico, com períodos de sonolência e confusão mental



**Figura 2** - (A) Ecocardiograma transtorácico após a instalação de hipertensão pulmonar grave; (B) procedimento de atrioseptostomia; (C) radiografia de tórax mostrando pneumotórax bilateral.

6 semanas após a admissão; sua eosinofilia retornou, atingindo 2.410 eosinófilos no sangue periférico. Ela apresentou quadro de pneumotórax espontâneo à direita, sem comprometimento da oxigenação ou da hemodinâmica. Apesar da drenagem torácica, o pulmão direito não se expandiu. Após 1 dia, radiografia torácica de rotina revelou pneumotórax espontâneo no pulmão esquerdo. Novamente, o pulmão esquerdo não se expandiu após a drenagem torácica, sugerindo grau grave de dano alveolar e fibrose, que levou ao pneumotórax bilateral sem reexpansão pulmonar após drenagem (Figura 2C). Nesse momento, a infusão de heparina teve de ser interrompida, devido ao sangramento através dos orifícios do dreno torácico. Seu estado neurológico piorou rapidamente, provavelmente devido a êmbolos no sistema nervoso central, e ela evoluiu a óbito 49 dias após a internação hospitalar.

## DISCUSSÃO

Este é um caso de septostomia atrial com balão para *cor pulmonale* agudo refratário numa paciente sob ECMO-VV devido à pneumonia eosinofílica. O procedimento é menos invasivo do que a conversão para ECMO-VA, mas ainda podem ocorrer complicações. A complicação mais perigosa é a embolização para sistema nervoso central, uma vez que o trombo formado no sistema venoso pode migrar para o átrio esquerdo, como ocorreu em nossa paciente. A piora da hipoxemia é esperada em *shunts* intracardíacos, e o tratamento de baixas saturações de oxigênio deve ser considerado antes do procedimento.

A IVD é uma complicação comum em pacientes com SDRA que necessitam de ECMO, com mortalidade significativa associada.<sup>(9)</sup> No entanto, seu manejo é desafiador e requer intervenção imediata. A abordagem do *cor pulmonale* refratário inclui outras configurações de ECMO de uso em curto prazo.

A septostomia atrial com balão foi descrita pela primeira vez em 1966 pelo Dr. William Rashkind como um tratamento paliativo para a transposição dos grandes vasos em neonatos,<sup>(7)</sup> aliviando a hipoxemia e a IVD e garantindo sobrevida até a cirurgia definitiva. Em adultos, o procedimento de Rashkind é usado atualmente para pacientes com hipertensão arterial

pulmonar (HAP) refratária à terapia médica ideal.<sup>(10)</sup> Semelhante à sua primeira descrição, a lógica é descomprimir o VD para melhorar os sintomas de *cor pulmonale*. O suporte de ECMO-VV é descrito como medida preventiva para evitar a IVD em pacientes que aguardam transplante de pulmão. O procedimento é frequentemente usado em pacientes sob ECMO-VV complicados por distensão do ventrículo esquerdo.

Neste caso, usamos a septostomia atrial com balão para descompressão do VD no contexto de *cor pulmonale* aguda refratária. Os efeitos benéficos sobre a hemodinâmica e os sintomas clínicos que observamos neste caso são consistentes com aqueles descritos em pacientes com HAP.<sup>(8)</sup> Concluímos que, para pacientes com IVD que não são candidatos a outras opções de suporte de VD, a septoplastia atrial com balão pode representar uma opção terapêutica enquanto se aguarda a recuperação, a decisão ou a ponte para o transplante.

## REFERÊNCIAS

1. Ajani S, Kennedy CC. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a retrospective case series and review of the literature. *Respir Med Case Rep.* 2013;10:43-7.
2. Allen J. Acute eosinophilic pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27(92):142-7.
3. Janz DR, O'Neal HR Jr, Ely EW. Acute eosinophilic pneumonia: a case report and review of the literature. *Crit Care Med.* 2009;37(4):1470-4.
4. Nasim F, Paul JA, Boland-Froemming J, Wylam ME. Sulfa-induced acute eosinophilic pneumonia. *Respir Med Case Rep.* 2021;34:101496.
5. Miller JO, Taylor J, Goldman JL. Severe acute respiratory failure in healthy adolescents exposed to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Pediatrics.* 2019;143(6):e20183242.
6. Dougherty SC, Ghaus S, Debesa O. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute eosinophilic pneumonia. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:65.
7. Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, Bégot E, Repessé X, Legras A, et al. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):862-70.
8. Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries. *JAMA.* 1966;196(11):991-2.
9. Bunge JJ, Caliskan K, Gommers D, Reis Miranda D. Right ventricular dysfunction during acute respiratory distress syndrome and veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 5):S674-82.
10. Law MA, Grifka RG, Mullins CE, Nihill MR. Atrial septostomy improves survival in select patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 2007;153(5):779-84.