

Pneumonite intersticial e miocardiopatia simultâneas induzidas por venlafaxina*

Simultaneous interstitial pneumonitis and cardiomyopathy induced by venlafaxine

Pedro Gonçalo Ferreira, Susana Costa, Nuno Dias,
António Jorge Ferreira, Fátima Franco

Resumo

A venlafaxina é um inibidor de recaptação de serotonina e noradrenalina utilizado como antidepressivo. A variabilidade individual ou interações entre fitoterápicos e fármacos podem causar toxicidade induzida por drogas. Relatamos o caso de uma paciente de 35 anos diagnosticada com pneumonite intersticial e miocardiopatia dilatada atribuídas à venlafaxina. A paciente procurou atendimento médico devido a dispneia e tosse seca, que começaram três meses após iniciar tratamento com venlafaxina para depressão. Concomitantemente tomava suplementos fitoterápicos contendo *Centella asiatica* e *Fucus vesiculosus*. A radiografia e a CT de tórax revelaram doença pulmonar parenquimatosa (micronódulos difusos e opacidades em vidro fosco) e, simultaneamente, foi diagnosticada uma miocardiopatia por ecocardiograma, que revelou uma fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) de 21%. Uma investigação ampla foi realizada, incluindo LBA, estudos de imagem, detecção de doenças autoimunes, cateterismo cardíaco direito e biópsia miocárdica. Após a exclusão de outras etiologias e a aplicação da Escala de Probabilidade de Reações Adversas a Medicamentos de Naranjo, foi assumido o diagnóstico de pneumonite/miocardiopatia síncronas associadas à venlafaxina. Já foi demonstrado que os suplementos fitoterápicos utilizados pela paciente podem inibir a isoenzima do complexo enzimático citocromo P450, responsável pelo metabolismo da venlafaxina. Após a descontinuação da venlafaxina, verificou-se uma rápida melhora clínica com regressão das alterações radiológicas e normalização da FEVE. Este é um importante caso de toxicidade cardiopulmonar induzida por droga. A administração circunstancial de inibidores da isoenzima CYP2D6 e a presença de um fenótipo de metabolização lenta de CYP2D6 podem ter resultado na acumulação tóxica da venlafaxina e na manifestação clínica subsequente. Aqui, é discutida a hipótese de a fosfolipidose macrofágica ser o mecanismo de toxicidade.

Descritores: Cardiomiopatia dilatada; Doenças pulmonares intersticiais; Antidepressivos de segunda geração/toxicidade; Toxicidade de Drogas; Interações ervas-drogas.

Abstract

Venlafaxine is a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor used as an antidepressant. Interindividual variability and herb-drug interactions can lead to drug-induced toxicity. We report the case of a 35-year-old female patient diagnosed with synchronous pneumonitis and acute cardiomyopathy attributed to venlafaxine. The patient sought medical attention due to dyspnea and dry cough that started three months after initiating treatment with venlafaxine for depression. The patient was concomitantly taking *Centella asiatica* and *Fucus vesiculosus* as phytotherapeutic agents. Chest CT angiography and chest X-ray revealed parenchymal lung disease (diffuse micronodules and focal ground-glass opacities) and simultaneous dilated cardiomyopathy. Ecocardiography revealed a left ventricular ejection fraction (LVEF) of 21%. A thorough investigation was carried out, including BAL, imaging studies, autoimmune testing, right heart catheterization, and myocardial biopsy. After excluding other etiologies and applying the Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale, a diagnosis of synchronous pneumonitis/cardiomyopathy associated with venlafaxine was assumed. The herbal supplements taken by the patient have a known potential to inhibit cytochrome P450 enzyme complex, which is responsible for the metabolism of venlafaxine. After venlafaxine discontinuation, there was rapid improvement, with regression of the radiological abnormalities and normalization of the LVEF. This was an important case of drug-induced cardiopulmonary toxicity. The circumstantial intake of inhibitors of the CYP2D6 isoenzyme and the presence of a CYP2D6 slow metabolism phenotype might have resulted in the toxic accumulation of venlafaxine and the subsequent clinical manifestations. Here, we also discuss why macrophage-dominant phospholipidosis was the most likely mechanism of toxicity in this case.

Keywords: Cardiomyopathy, dilated; Lung diseases, interstitial; Antidepressive agents, second-generation/toxicity; Herb-drug interactions.

*Trabalho realizado no Serviço de Pneumologia, na Unidade de Tratamento de Insuficiência Cardíaca Avançada do Serviço de Cardiologia e no Serviço de Anatomopatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Endereço para correspondência: Pedro Gonçalo Ferreira, Avenida Fernando Namora, 89, 3º esquerdo, 3030-185, Coimbra, Portugal. Tel. 035 196 6523825. E-mail: p_goncalof@hotmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 8/5/2013. Aprovado, após revisão, em 27/8/2013.

Introdução

Doença pulmonar e cardíaca induzida por drogas pode resultar da toxicidade dos fármacos para o indivíduo ou da interação entre fármacos, com comprometimento da cinética e do metabolismo.^(1,2) O nexó de causalidade entre a administração de drogas e uma reação idiossincrática é geralmente difícil de reconhecer, especialmente em casos de pacientes tratados com múltiplos medicamentos.^(1,3) Portanto, são frequentemente necessários alta suspeição clínica e estudo amplo. A base molecular da lesão pulmonar tóxica ainda é pouco definida para a maioria dos medicamentos ofensivos conhecidos atualmente.⁽²⁾

Relatamos o terceiro caso de paciente com pneumonite intersticial e miocardiopatia dilatada induzidas pela venlafaxina, com uma nova percepção sobre o potencial mecanismo de lesão.

Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 35 anos de idade, apresentava dispneia progressiva nos últimos três meses, classe funcional III da *New York Heart Association* (NYHA), mialgia e tosse seca. Foi internada e submetida a angiografia por TC de tórax, que excluiu doença tromboembólica pulmonar mas revelou micronódulos parenquimatosos indistintos, espessamento dos septos interlobulares e áreas de atenuação em vidro fosco bilaterais e sutis, principalmente nos lobos superiores, sem adenopatias ou derrame pleuropericárdico (Figura 1). A radiografia de tórax revelou padrão misto (reticular e micronodular) e cardiomegalia (Figura 2). Simultaneamente, foi diagnosticada com insuficiência cardíaca subaguda grave causada por miocardiopatia dilatada.

Apresentava história de depressão e havia iniciado tratamento com uma formulação de liberação lenta de venlafaxina há três meses. Desde o ano anterior, estava tomando suplementos fitoterápicos de *Centella asiatica* e *Fucus vesiculosus* para perda de peso. Não apresentava história de tabagismo, de uso de álcool ou de

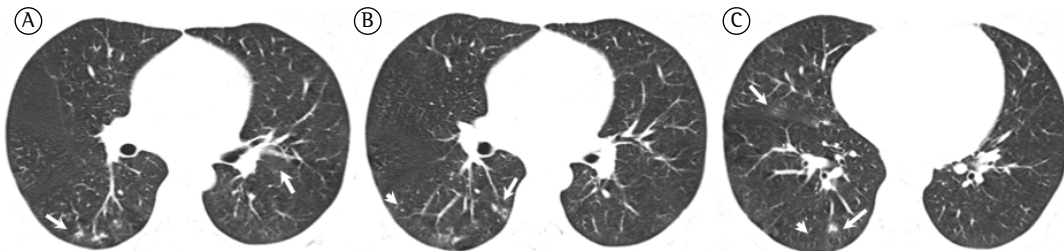


Figura 1 - TC de tórax na admissão hospitalar revelando micronódulos parenquimatosos indistintos (setas curtas) com espessamento dos septos interlobulares e áreas de atenuação em vidro fosco difusas e sutis (setas longas).

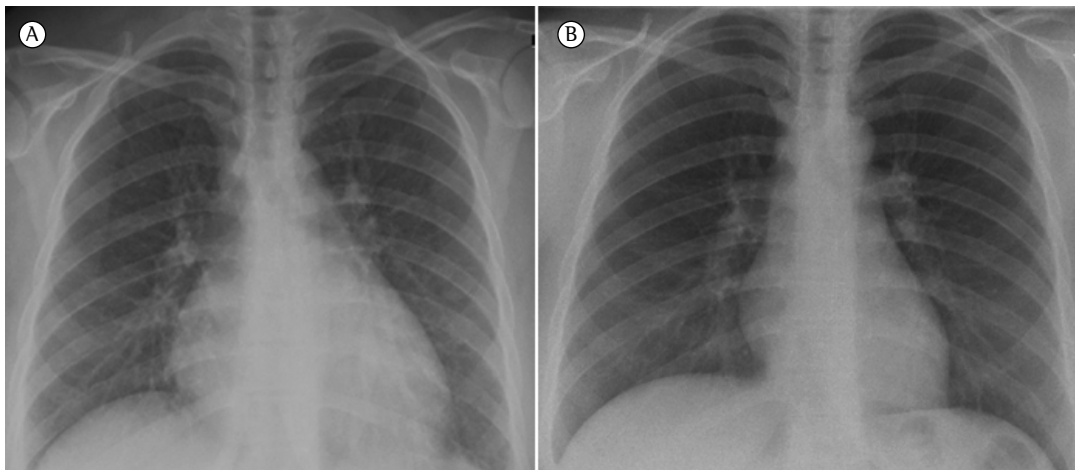


Figura 2 - Em A, radiografia de tórax na admissão hospitalar mostrando padrão intersticial misto (reticular e micronodular) e cardiomegalia. Em B, radiografia de tórax na alta hospitalar mostrando a normalização dos campos pulmonares e da área cardíaca.

uso de drogas ilícitas. Exames médicos anteriores haviam sido negativos para doenças cardíacas, e não havia história familiar relevante nem história de exposição ocupacional.

O exame físico revelou apirexia, hipotensão leve e SpO_2 de 94%. Na auscultação, havia estertores crepitantes bibasais, com sopro holossistólico de grau II/VI típico da regurgitação mitral. A veia jugular não apresentava inchaço; tampouco havia hepatomegalia ou edema periférico.

O eletrocardiograma mostrou ritmo sinusal normal, batimentos ventriculares prematuros e inversão da onda T em V4-V6, conhecida como “tensão”; uma fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) de 21% foi identificada na angiografia de radionuclídeos; também foram encontradas dilatação biatrial, dilatação grave do ventrículo esquerdo (71/60 mm) e função sistólica global gravemente comprometida (FEVE = 20%); dilatação moderada do ventrículo direito com comprometimento sistólico – excursão sistólica do plano anular da valva tricúspide de 15 mm (valor normal, 15-20 mm), velocidade de S' de 0,06 m/s (valor normal, > 0,15 m/s) – e regurgitações funcionais mitral e tricúspide graves foram encontradas no ecocardiograma.

O cateterismo cardíaco revelou artérias coronárias normais e índice cardíaco de $2,36 L \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (valor normal, $2,6-4,2 L \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$). As biópsias miocárdicas apresentaram celularidade mista sem fibrose ou qualquer outra forma de infiltração. Os testes de detecção de DNA foram negativos para vírus do herpes simplex, herpesvírus humano 6 (HHV-6), HHV-8, citomegalovírus, vírus BK e vírus Epstein-Barr.

Os resultados dos testes de função pulmonar foram normais. Porém, a capacidade de difusão mostrou-se um pouco diminuída ($PaO_2/FiO_2 = 320$).

O hemograma apresentou parâmetros inflamatórios normais, eutireoidismo e nível de peptídeo natriurético cerebral de 963,6 pg/mL (valor normal, < 100 pg/mL). Os parâmetros renais e hepáticos, as proteínas do complemento e o sedimento urinário estavam todos normais. O painel sorológico foi negativo para HIV, sífilis, *Mycoplasma sp.*, *Coxiella sp.*, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, parvovírus B19 e HHV-6. Os resultados dos testes para doenças autoimunes foram normais.

Os resultados da broncoscopia foram normais. O LBA apresentou celularidade normal, relação de linfócitos CD4/CD8 diminuída (0,7) e presença

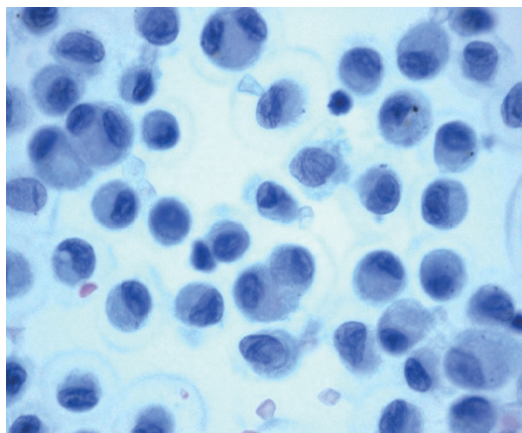


Figura 3 – Fotomicrografia mostrando macrófagos espumosos no LBA (May-Grünwald-Giemsa; aumento, 400x).

macia de macrófagos espumosos (Figura 3). O estudo microbiológico do LBA foi negativo. Não foram obtidas biópsias pulmonares transbrônquicas, em razão de taquicardia ventricular durante o exame.

Foi iniciado o tratamento padrão, sem melhora. Foi então iniciado suporte inotrópico. Porém, nenhuma melhora foi observada ao longo de uma semana. Na época, tomou-se a decisão de descontinuar a venlafaxina. Duas semanas depois, a TCAR revelou uma melhora notória, com a permanência de apenas alguns nódulos centrolobulares no lobo inferior direito. Juntamente com essa recuperação radiológica, verificou-se uma melhora geral, e a FEVE foi até 35% na alta hospitalar.

Quatro meses depois, a paciente apresentava FEVE próxima à normal (50%), classe funcional I da NYHA, apresentando somente dilatação leve do ventrículo esquerdo (60/40 mm) e regurgitação mitral leve. A maioria dos medicamentos cardíacos foi, portanto, descontinuada.

Discussão

Vários trabalhos relatam efeitos adversos relacionados à venlafaxina. Há relatos de pneumonite intersticial aguda e subaguda⁽⁴⁻⁷⁾ e também de casos de pneumonia eosinofílica,^(8,9) embora os mecanismos envolvidos ainda não estejam esclarecidos.

O diagnóstico da doença pulmonar intersticial induzida por drogas é dificultado por sua inespecificidade clínica, por variabilidades individuais, pelo efeito de confusão causado

por comorbidades e pelo tratamento com múltiplos medicamentos.⁽⁴⁾ Além disso, foram descritos casos de insuficiência cardíaca aguda induzida pela venlafaxina, alguns até mesmo em pacientes previamente hígidos em uso de regimes padronizados de dosagem.^(4,10) Alguns autores relataram miocardiopatia dilatada e choque cardiogênico em um paciente com função cardíaca previamente normal, com recuperação da FEVE após a descontinuação do medicamento.⁽¹⁰⁾ Com o uso da Escala de Probabilidade de Reações Adversas a Medicamentos, proposta por Naranjo et al.,⁽¹¹⁾ encontrou-se uma provável ligação com a venlafaxina.⁽¹⁰⁾ Embora o mecanismo de agressão cardíaca ainda não seja totalmente compreendido, há relatos de inibição da recaptção da noradrenalina pelo miocárdio e de bloqueio dos canais de sódio cardíacos, ambos induzidos por drogas.⁽¹²⁾

A superfamília do citocromo P450 (CYP) está presente no tecido pulmonar humano e participa da inativação enzimática de inúmeros xenobióticos.⁽¹³⁾ Diferenças metabólicas relacionadas a polimorfismos do CYP contribuem para a variabilidade refletida em respostas a drogas e toxicidade inesperada.⁽²⁾ Alguns autores mostraram que, entre 59 pacientes com doença pulmonar intersticial induzida por drogas, 54 (91,5%) apresentavam pelo menos um dos genes variantes do CYP estudados.⁽²⁾ Em 87% dos pacientes, a presença de tais genes mostrou-se relevante para o perfil clínico.⁽²⁾

A venlafaxina é um antidepressivo que é metabolizado em O-desmetilvenlafaxina (ODV) pela isoenzima CYP2D6 e, em menor escala, pela CYP3A4.⁽¹⁴⁾ Para inúmeras drogas psicotrópicas, a CYP2D6 é uma enzima de alta afinidade/baixa capacidade cujos polimorfismos podem fenotipicamente determinar uma metabolização lenta, prolongada ou rápida.^(15,16) Como uma variante menos funcional pode ser capaz de precipitar manifestações graves,⁽¹⁵⁾ a administração de venlafaxina em metabolizadores lentos de CYP2D6 ou a coadministração com inibidores de CYP2D6 traz o risco de acúmulo de fármacos e subsequente agressão celular/orgânica.⁽¹⁶⁾ Demonstrou-se que a *Centella asiatica* pode induzir inibição moderada a forte da CYP2D6⁽¹⁷⁾ e que o *Fucus vesiculosus* pode também inibir o complexo enzimático citocromo P450.⁽¹⁸⁾ Dessa forma, embora o perfil de CYP2D6 de nossa paciente não tenha sido testado, temos como hipótese que ela era uma metabolizadora lenta

de CYP2D6 ou que a ação inibitória do uso concomitante de medicamentos fitoterápicos contribuiu para o acúmulo da venlafaxina, levando a toxicidade cardiopulmonar.

A fosfolipidose induzida por drogas é caracterizada pelo acúmulo intracelular de fosfolípidios em vários tecidos corporais e pela formação de corpos lamelares, levando a uma aparência espumosa dos macrófagos à microscopia de luz.⁽¹⁹⁾ Pode ser causada por mais de 50 fármacos que compartilham uma estrutura molecular específica, com regiões hidrofóbicas e hidrofílicas, denominados drogas anfífilas catiônicas.⁽²⁰⁾ A formulação de venlafaxina utilizada por nossa paciente foi analisada pelo Departamento de Química Orgânica, Universidade de Coimbra, Portugal. A paciente estava tomando uma formulação da mistura racêmica de cloridrato de (R/S)-1-[(2-dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil]-ciclohexanol. Sua estrutura combina um componente catiônico hidrofílico (grupos amina terminal e álcool terciário) com um componente apolar hidrofóbico (metoxilação do anel aromático e grupo ciclohexil), conferindo anfílicidade.⁽²¹⁾ Além disso, tem propriedade catiônica,⁽²²⁾ pois a ODV apresenta um grupo fenol ácido (proveniente da hidrólise dos éteres metílicos ligados ao anel aromático) e o grupo amina pode sofrer grande protonação intramolecular, tornando-se uma droga anfífilica catiônica ao assumir a forma *zwitterion* (grupos amina aromática O- e amina H+). Esse fato, associado ao contexto clínico e à presença maciça de macrófagos espumosos no LBA, sugere fortemente um mecanismo de fosfolipidose induzida pela venlafaxina.

Embora a fosfolipidose induzida por drogas possa ocorrer horas ou meses após o início do tratamento,⁽¹⁹⁾ seus mecanismos exatos ainda não estão totalmente esclarecidos. Os lisossomos atuam como um local de acúmulo de drogas anfífilas catiônicas e fosfolípidios por causa de sua ligação direta com as drogas anfífilas catiônicas e da inibição das fosfolipases.^(19,20) Como os lisossomos participam de uma grande variedade de processos celulares, pode haver comprometimento do transporte iônico, fosforilação oxidativa, heterofagia, autofagia, reciclagem de organelas, reparação da membrana celular e regulação do ciclo celular. Três padrões reconhecidos de dano podem ocorrer: fosfolipidose macrofágica (o mais comum), fosfolipidose celular parenquimatosa e fosfolipidose localizada.⁽¹⁹⁾

Outra característica típica da fosfolipidose induzida por drogas é a sua reversibilidade após a descontinuação da droga.⁽¹⁾ Como os níveis de fosfolípidios se normalizam e ocorre efluxo da droga, as alterações orgânicas, funcionais e radiológicas geralmente melhoram em semanas ou meses.⁽¹⁹⁾ A reversibilidade geralmente é total, mas danos permanentes podem diminuir em casos de lesão orgânica mais grave.⁽²⁾

O presente caso detalha a ocorrência de toxicidade cardiopulmonar, provavelmente associada à venlafaxina. O caso ocorreu em uma paciente previamente hígida de 35 anos de idade que foi submetida a investigação exaustiva após a exclusão de outras possíveis causas. Apenas dois casos semelhantes foram relatados na literatura.⁽⁴⁾

Reconhecemos a administração concomitante de dois medicamentos fitoterápicos sabidamente inibidores da isoenzima específica do metabolismo da venlafaxina, o que explicaria o acúmulo de venlafaxina e ODV a níveis tóxicos. A forte relação temporal entre a administração da droga e as manifestações clínicas e, inversamente, entre a descontinuação da droga e a rápida melhora das alterações pulmonares e da função cardíaca fornece suporte adicional a essa hipótese. Por razões éticas, não foi feita reexposição à venlafaxina. Após uma análise objetiva, considerando-se a Escala de Probabilidade de Reações Adversas a Medicamentos de Naranjo,⁽¹¹⁾ foi feito o diagnóstico de toxicidade cardiopulmonar induzida pela venlafaxina.

Uma fosfolipidose induzida por drogas poderia ser o mecanismo de toxicidade, pois a venlafaxina é uma droga anfifílica catiônica em potencial, e também porque havia grandes quantidades de macrófagos espumosos no LBA, relação de linfócitos T CD4/CD8 diminuída no sangue e no LBA e características consistentes com um padrão do subtipo “fosfolipidose macrofágica”.

O presente caso destaca a importância da alta suspeição clínica para o reconhecimento oportuno da toxicidade cardiopulmonar induzida por drogas, especialmente em casos de doença inicialmente inexplicável. A descontinuação imediata da droga geralmente resulta em notável melhora clínica e do prognóstico.

Agradecimentos

Os autores agradecem o Professor Vítor Sobral do Departamento de Química da Universidade de Coimbra sua vital contribuição na análise da estrutura química da venlafaxina.

Referências

1. Nemery B, Bast A, Behr J, Borm PJ, Bourke SJ, Camus PH, et al. Interstitial lung disease induced by exogenous agents: factors governing susceptibility. *Eur Respir J Suppl.* 2001;32:30s-42s.
2. Wijnen PA, Drent M, Nelemans PJ, Kuijpers PM, Koek GH, Neef C, et al. Role of cytochrome P450 polymorphisms in the development of pulmonary drug toxicity. *Drug Saf.* 2008;31(12):1125-34. <http://dx.doi.org/10.2165/0002018-200831120-00008>
3. Wijnen P, Bekers O, Drent M. Relationship between drug-induced interstitial lung diseases and cytochrome P450 polymorphisms. *Curr Opin Pul Med.* 2010;16(5):496-502. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e32833c06f1>
4. Drent M, Singh S, Gorgels AP, Hansell DM, Bekers O, Nicholson AG, et al. Drug-induced pneumonitis and heart failure simultaneously associated with venlafaxine. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(7):958-61. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200207-739CR>
5. Vázquez MJ, Carretero Quevedo B. Pneumonitis related to venlafaxine. *Psychosomatics.* 2008;49(1):84-5. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.psy.49.1.84>
6. Turner RC, Nelson JE, Roberts BT, Gillam DM. Venlafaxine-associated interstitial pneumonitis. *Pharmacotherapy.* 2005;25(4):626-9. <http://dx.doi.org/10.1592/phco.25.4.626.61029>
7. Borderías Clau L, Marigil Gómez MA, Val Adán P, Marcén Letosa M, Biescas López R, Garrapiz López FJ. Hypersensitivity pneumonitis due to venlafaxine [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(10):571-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S1579-2129\(08\)60104-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1579-2129(08)60104-4)
8. Fleisch MC, Blauer F, Gubler JG, Kuhn M, Scherer TA. Eosinophilic pneumonia and respiratory failure associated with venlafaxine treatment. *Eur Respir J.* 2000;15(1):205-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00.15120500>
9. Priou P, Gagnadoux F, Dehé C, Hureauux J, Pearson C, Urban T, et al. Drug-induced pneumonitis in a patient treated with venlafaxine and propranolol [Article in French]. *Rev Mal Respir.* 2008;25(5):610-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0761-8425\(08\)71620-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0761-8425(08)71620-6)
10. Chamiot JC, Vignat N, Monsuez JJ, Kidouche R, Avramova B, Artigou JY, et al. Cardiogenic shock associated with reversible dilated cardiomyopathy during therapy with regular doses of venlafaxine. *Am J Emerg Med.* 2010;28(2):256.e1-5.
11. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45. <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
12. Khalifa M, Daleau P, Turgeon AJ. Mechanism of sodium channel block by venlafaxine in guinea pig ventricular myocytes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;291(1):280-4.
13. Zhang JY, Wang Y, Prakash C. Xenobiotic-metabolizing enzymes in human lung. *Curr Drug Metab.* 2006;7(8):939-48. <http://dx.doi.org/10.2174/138920006779010575>
14. Veeffkind AH, Haffmans PM, Hoencamp E. Venlafaxine serum levels and CYP2D6 genotype. *Ther Drug Monit.* 2000;22(2):202-8. <http://dx.doi.org/10.1097/00007691-200004000-00011>
15. Eichelbaum M, Evert B. Influence of pharmacogenetics on drug disposition and response. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1996;23(10-11):983-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1681.1996.tb01154.x>

16. Shams ME, Arneith B, Hiemke C, Dragicevic A, Müller MJ, Kaiser R, et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31(5):493-502. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2710.2006.00763.x>
17. Pan Y, Abd-Rashid BA, Ismail Z, Ismail R, Mak JW, Pook PC, et al. In vitro modulatory effects on three major human cytochrome P450 enzymes by multiple active constituents and extracts of *Centella asiatica*. *J Ethnopharmacol.* 2010;130(2):275-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2010.05.002>
18. Parys S, Kehraus S, Krick A, Glombitza KW, Carmeli S, Klimo K, et al. In vitro chemopreventive potential of fucophlorethols from the brown alga *Fucus vesiculosus* L. by anti-oxidant activity and inhibition of selected cytochrome P450 enzymes. *Phytochemistry.* 2010;71(2-3):221-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2009.10.020>
19. Nonoyama T, Fukuda R. Drug-induced phospholipidosis-pathological aspects and its prediction. *J Toxicol Pathol.* 2008;21(1):9-24. <http://dx.doi.org/10.1293/tox.21.9>
20. Anderson N, Borlak J. Drug-induced phospholipidosis. *FEBS Lett.* 2006;580(23):5533-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2006.08.061>
21. Jamal MA, Bukhari IH, Muneer M, Shahzad K. Influence of external factors on self-aggregation of amphiphilic antidepressant drug: a thermodynamic study. *J Chem Soc Pakistan.* 2013;35(2):262-6.
22. Balasubramaniam J, Bindu K, Rao VU, Ray D, Haldar R, Brzezczko AW. Effect of superdisintegrants on dissolution of cationic drugs. *Dissolut Technol.* 2008;15(2):18-25.

Sobre os autores

Pedro Gonçalo Ferreira

Médico. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Susana Costa

Médica. Unidade de Tratamento de Insuficiência Cardíaca Avançada, Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Nuno Dias

Médico. Serviço de Anatomopatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

António Jorge Ferreira

Médico. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Fátima Franco

Médica. Unidade de Tratamento de Insuficiência Cardíaca Avançada, Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.