



HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL
RESIDÊNCIA MÉDICA EM CIRURGIA GERAL

RILDO DA SILVA BARBOSA

**PLEURODESE EM DERRAME PLEURAL NEOPLÁSICO: REVISÃO
DA LITERATURA**

São Paulo

2019

RILDO DA SILVA BARBOSA

**PLEURODESE EM DERRAME PLEURAL NEOPLÁSICO: REVISÃO
DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Comissão de Residência Médica do Hospital do
Servidor Público Municipal, para obter o título de
Residência Médica.

Área: Cirurgia Geral

Orientador: Dr Altair da Silva Costa Junior

São Paulo

2019

**AUTORIZO A DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR
QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO
E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.**

São Paulo, ___/___/___

Rildo da Silva Barbosa

AUTOR

Barbosa, Rildo da Silva
Pleurodese em derrame pleural neoplásico: revisão da literatura /
Rildo da Silva Barbosa.-- São Paulo, 2019.
30f.

Orientador: Altair da Silva Costa Junior

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência em Cirurgia Geral)
– Hospital do Servidor Público Municipal

1. Derrame pleural. 2. Neoplasias pulmonares. 3. Pleurodese.
I. Costa Jr., Altair da Silva, orient. II. Hospital do Servidor Público
Municipal. III. Título.

RILDO DA SILVA BARBOSA

**PLEURODESE EM DERRAME PLEURAL NEOPLÁSICO: REVISÃO
DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, para obter o título de Residência Médica.

Área: Cirurgia Geral

Orientador: Dr Altair da Silva Costa Junior

São Paulo, 08 de Outubro de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Thiago Seiji Carvalho da Silveira

Dr. Matheus Armando Buzzo

Dr. José Caruso

Conceito Final:

RESUMO

INTRODUÇÃO: O derrame pleural neoplásico é caracterizado pelo acúmulo anormal de líquido com células malignas no espaço pleural. Pode ser assintomático porém, seu principal sintoma é a dispneia. As causas mais frequentes de neoplasias com derrame pleural maligno são: carcinoma broncogênico, neoplasia mamária, mesotelioma, linfoma de Hodgkin, leucemias, tumores de ovário e carcinomas do trato digestivo. **OBJETIVO:** Realizar uma revisão da literatura sobre os derrames pleurais neoplásicos e o uso da pleurodese como opção de tratamento. **MÉTODO:** Foi realizada revisão da literatura, retrospectiva, com os dados coletados entre os meses de maio a agosto de 2019, utilizando as palavras-chave “pleurodese”, “derrame pleural neoplásico” e “talco” no portal de periódicos da CAPES e na Cochrane. Revisado 39 artigos dos quais foram incluídos 14 artigos publicados nos últimos 15 anos. **DISCUSSÃO:** Para os casos inéditos de derrame pleural maligno e sintomático, deve-se realizar toracocentese de alívio. A pleurodese está indicada em pacientes sintomáticos, com derrame de repetição e expansão pulmonar adequada. O talco é o agente esclerosante de escolha na realização da pleurodese, devido seu baixo custo, disponibilidade, fácil administração, poucas complicações e boa efetividade. Atualmente, o talco é aplicado por toracoscopia ou pelo dreno, neste caso, sob a forma do talco “slurry” (suspensão de talco). O talco slurry é a forma de escolha, quando comparado ao talco em pó, pois apresenta menos efeitos colaterais, com eficácia semelhante. **CONCLUSÃO:** A pleurodese em derrame neoplásicos se destina à remissão dos sintomas, com melhora da qualidade de vida. Não tem efeito no prognóstico do paciente e aumento de sua sobrevida.

Palavras-Chave: Pleurodese. Talco. Derrame pleural maligno.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Malignant pleural effusion is characterized by abnormal fluid accumulation with malignant cells in the pleural space. It may be asymptomatic, but its main symptom is dyspnea. The most common causes of malignancies with malignant pleural effusion are bronchogenic carcinoma, breast cancer, mesothelioma, Hodgkin's lymphoma, leukemias, ovarian tumors, and digestive tract carcinomas. **OBJECTIVE:** To review the literature on neoplastic pleural effusion and the use of pleurodesis as a treatment option. **METHODS:** A retrospective review of the literature was performed, with data collected from May to August 2019, using the keywords "pleurodesis", "neoplastic pleural effusion" and "talc" in the CAPES journal portal and at Cochrane. We reviewed about 39 articles including 14 articles published in the last 15 years. **DISCUSSION:** For the first case of symptomatic malignant pleural effusion, relief thoracentesis should be performed. Pleurodesis is indicated in cases of recurrent effusion, in symptomatic patients with an expandable lung. Talc is the sclerosing agent of choice for pleurodesis due to its low cost, availability, easy administration, few complications and good effectiveness. Currently, talc is applied by thoracoscopy or through the use of drains, in this case in the form of slurry talcum powder (talc suspension). This is the best choice when compared to talcum powder because it has fewer side effects with similar effectiveness. **CONCLUSION:** It is worth mentioning that performing pleurodesis is intended for the remission of symptoms related to malignant pleural effusion, with consequent improvement in quality of life, having no effect on patient prognosis and increasing survival.

Keywords: Pleurodesis. Talc. Malignant pleural effusions.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	OBJETIVO	9
3	MÉTODO	10
4	RESULTADOS DA REVISÃO	11
	4.1 Métodos diagnósticos do derrame pleural maligno.....	12
	4.2 Indicação de pleurodese	14
	4.3 Expansão pulmonar	15
	4.4 Tipo de substância: talco ou nitrato.....	16
	4.5 Métodos de acesso à cavidade pleural	18
	4.6 Pacientes sem expansão pulmonar.....	20
5	PROGNÓSTICO.....	22
6	NOVAS PERSPECTIVAS	23
7	ALGORITMO DE CONDUTA.....	25
8	CONCLUSÃO	26
	REFERÊNCIAS.....	28

1 INTRODUÇÃO

O derrame pleural consiste no acúmulo anormal de líquido na cavidade pleural. Este acúmulo ocorre devido a vários fatores: a) aumento na pressão hidrostática nos capilares sanguíneos e/ou linfáticos subpleurais; b) diminuição na pressão osmótica no sangue; c) alteração dos capilares subpleurais por inflamação ou pela ação de substâncias que atuam sobre os vasos (1).

O quadro clínico do derrame pleural varia desde pacientes assintomáticos, até quadros graves com insuficiência respiratória de padrão restritivo e instabilidade hemodinâmica, a depender do volume do derrame e a velocidade de instalação, bem como do estado geral do paciente. A dispneia é o sintoma mais comum na apresentação clínica, sendo ocasionalmente acompanhada por dor torácica e tosse (1).

Através da análise bioquímica e celular do líquido pleural é possível diferenciar os derrames em transudatos e exsudatos. Os transudatos ocorrem do aumento da pressão hidrostática e/ou da diminuição da pressão coloidosmótica. As principais causas de derrame pleural com transudato são: insuficiência cardíaca congestiva, cirrose ou síndrome nefrótica. Geralmente, os transudatos são derrames pleurais decorrentes de doenças sistêmicas. Já os exsudatos resultam do aumento da permeabilidade capilar e ocorrem por afecções específicas na pleura, como infecções ou neoplasias (metástases ou primárias) (1).

Por definição, derrame pleural maligno é aquele com presença de células neoplásicas no líquido pleural ou na própria pleura. As causas mais frequentes de neoplasias com derrame pleural maligno são: carcinoma broncogênico, neoplasia mamária, mesotelioma, linfoma de Hodgkin, leucemias, tumores de ovário e carcinomas do trato digestivo (1).

Os derrames pleurais malignos são a segunda causa principal de efusões exsudativas, ficando atrás apenas das causas infecciosas, sendo responsáveis por mais de 125.000 internações hospitalares por ano nos Estados Unidos e custos hospitalares estimados em mais de US \$ 5 bilhões por ano (2).

A presença de um derrame pleural maligno representa uma doença metastática avançada, com a necessidade de uma abordagem predominantemente

paliativa ou de controle de sintomas, sendo o principal objetivo aliviar a dispneia. Quando presentes, os derrames neoplásicos indicam pior prognóstico, com sobrevida média entre 4 a 7 meses e, quando sintomáticos, necessitam de algum tratamento que ofereça conforto e qualidade de vida (3).

Em pacientes com derrame pleural maligno e sintomático, é indicado inicialmente uma toracocentese de alívio para melhora dos sintomas (2).

Mais de 50% dos derrames se acumulam após uma toracocentese inicial, desta forma, uma intervenção pleural definitiva, para evitar a recorrência e os sintomas, deve ser realizada. As diretrizes recomendam o uso de um procedimento pleural “definitivo” após a recorrência de líquido pleural após uma toracocentese inicial (4).

A pleurodese caracteriza-se pela administração de um agente químico ou material no espaço pleural, ocasionando aderências entre a pleura parietal e a visceral e evitando, com isso, o acúmulo de líquidos nesse espaço. A pleurodese está indicada nos casos de derrame pleural maligno de repetição, com paciente sintomático e que tenha um pulmão expansível, que possibilite o contato entre as pleuras parietal e visceral (4).

Este trabalho se justifica pela quantidade crescente de pacientes acometidos com derrame pleural maligno e pela necessidade de novos estudos para um manejo adequado dos pacientes.

2 OBJETIVO

Realizar uma revisão da literatura sobre os derrames pleurais neoplásicos e o uso da pleurodese como opção de tratamento.

3 MÉTODO

Foi realizada revisão da literatura dos últimos 15 anos, retrospectiva, com os dados coletados entre os meses de maio a agosto de 2019, utilizando as palavras-chave “pleurodese”, “derrame pleural neoplásico” e “talco” no portal de periódicos da CAPES e na Cochrane.

Os tópicos revisados foram divididos nos seguintes itens:

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DO DERRAME PLEURAL MALIGNO

INDICAÇÃO DE PLEURODESE

EXPANSÃO PULMONAR

TIPO DE SUSBSTÂNCIA: TALCO OU NITRATO

MÉTODOS DE ACESSO À CAVIDADE PLEURAL

PACIENTES SEM EXPANSÃO PULMONAR

PROGNÓSTICO

Foi considerada a importância por ordem crescente de nível de evidência: série de casos, ensaio clínico, revisão sistemática, metanálise.

Não houve necessidade de submissão ao comitê de ética em pesquisa.

4 RESULTADOS DA REVISÃO

Revisamos cerca de 39 artigos dos quais foram incluídos 14 artigos publicados nos últimos 15 anos.

4.1 Métodos Diagnósticos do Derrame Pleural Maligno

O derrame pleural pode ser diagnosticado através de diferentes métodos de imagem. A radiografia simples de tórax pósterio-anterior pode detectar um derrame pleural a partir de 200 mL de líquido no espaço pleural. Já na radiografia de tórax com visão lateral, pode ser detectado 50 mL de líquido (5).

Há importante correlação com os sintomas e o volume do derrame pleural, cerca de 80% dos pacientes com dispneia demonstraram derrame pleural moderado a grande na radiografia de tórax. Nos extremos, 10% tem derrame pleural maciço e 10%, menor que 500 mL (5).

A ultrassonografia (USG) de tórax é mais sensível que a radiografia de tórax na detecção de derrame pleural. Também é útil para determinar a espessura pleural e identificar metástases pleurais, que aparecem como pequenas lesões hipocóicas, com margens obtusas na parede torácica ou menos frequentemente, como grandes massas com ecogenicidade complexa (4).

Além de sua utilidade no diagnóstico dos derrames, a ultrassonografia também pode e deve ser utilizada para identificar o local apropriado para intervenções, como biópsias ou colocação de dreno. A ultrassonografia reduz as taxas de complicações e auxilia na avaliação da reexpansão pulmonar pós-drenagem (4).

A tomografia computadorizada (TC) com contraste é útil no diagnóstico da presença de derrame pleural e pode ter a qualidade de diferenciar entre doença pleural benigna e maligna, a partir de achados de imagem, como a presença de lesões pleurais, espessamento e irregularidades na fissura interlobar, metástases hepáticas e massa pulmonar ou nódulo maiores que 1 mm, sugestivos de doença maligna (5).

A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) é utilizada como parte das avaliações de estadiamento para malignidade. Devido à alta taxa de falso-positivos para malignidade em pacientes com infecções pleurais ou inflamação e baixa especificidade para diferenciar doença benigna versus doença maligna, o papel da tomografia por emissão de pósitrons na investigação de um derrame pleural é ajudar a determinar os locais anatômicos da pleura para biópsia e para auxiliar no

diagnóstico de doenças pleurais mistas. É mais útil na avaliação da doença neoplásica sistêmica do que pleural (5).

A toracocentese guiada pela ultrassonografia pode ser usada para diagnóstico da malignidade do derrame pleural, assim como, no tratamento inicial dos pacientes sintomáticos e pode ser realizada, inclusive, em pacientes portadores de coagulopatias leves, embora procedimentos eletivos sejam realizados com INR < 1,4. Derrames pleurais malignos constituem-se como exsudatos e a citologia pleural pode ser usada para diagnosticá-los (5).

A taxa de diagnóstico da citologia do líquido pleural depende da carga tumoral e do tipo de tumor, sendo maior com o adenocarcinoma e menor com mesotelioma. A sensibilidade da toracocentese para diagnosticar malignidade com citologia do líquido pleural é de aproximadamente 60%. A segunda amostra aumenta o rendimento por 27%, mas não há aumento adicional no rendimento diagnóstico com mais de duas amostras (5).

Nos casos em que o rendimento diagnóstico da citologia do líquido pleural é pouco elucidativo em um paciente com suspeita de derrame pleural maligno, a próxima etapa é uma biópsia pleural às cegas ou guiada por imagem. As biópsias pleurais cegas têm uma menor sensibilidade devido à menor distribuição precoce do estagio e do tumor, mas podem melhorar a sensibilidade diagnóstica da citologia do líquido pleural em 7% a 27%. As taxas de complicação são de 14,4%, com uma incidência de 9,4% de pneumotórax (5).

A biópsia pleural às cegas é realizada em áreas onde a experiência ou equipamentos para biópsias guiadas por imagem não estão disponíveis. As biópsias guiadas por USG e TC melhoram a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico de malignidade em comparação com a biópsia que não utiliza tais ferramentas. As biópsias guiadas por ultrassonografia têm uma sensibilidade que varia de 70% a 94%, enquanto a biópsia guiada por TC tem uma sensibilidade relatada de 76% a 88% e uma especificidade de até 100% para o diagnóstico de espessamento pleural maligno (5).

4.2 Indicação de Pleurodese

Uma vez confirmado o diagnóstico de derrame pleural maligno, devemos considerar medidas tangíveis e eficazes, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente. O foco é a melhora da dispneia através do mínimo de procedimentos pleurais possível, para evitar repetidas consultas médicas ou intervenções desnecessárias. De maneira geral, apenas para pacientes sintomáticos devem ser oferecidas intervenções que devem ser adaptadas às suas necessidades (4).

Muitos fatores devem ser considerados para a escolha do tratamento definitivo oferecido, incluindo o prognóstico, o status de desempenho do paciente, o tamanho / taxa de recorrência do derrame pleural, se o pulmão expandirá ou não quando o líquido for drenado, se a toracocentese não terapêutica proporcionou alívio sintomático e o tipo do tumor maligno (6).

A pleurodese consiste na adesão proposital das superfícies pleurais (visceral e parietal), com fechamento do espaço pleural, o que reduz a produção e o acúmulo de líquido. Pode-se realizar a pleurodese através do uso de vários métodos: lesão física direta (abrasão), instilação de substâncias químicas cáusticas ou irritantes (talco, doxiciclina, nitrato de prata ou bleomicina) no espaço pleural, pleurectomia ou até mesmo a indução imunológica (7).

Entre os estímulos mecânicos, a abrasão é o principal método. A abrasão é conseguida através de intervenção cirúrgica, convencional ou por videotoracoscopia, na qual o cirurgião descama o mesotélio da pleura, criando atrito com um material de superfície áspera (gaze, por exemplo). Esse processo resulta na descamação dos tecidos e ativação das vias inflamatórias e de coagulação, com consequente proliferação de fibroblastos e deposição de colágeno, resultando na aderência entre as pleuras (7).

A abrasão pleural não é utilizada atualmente no controle de derrames pleurais neoplásicos recorrentes devido à sua menor eficácia, bem como o alto risco de sangramento nas regiões envolvidas e à possibilidade de disseminação tumoral (7).

A pleurodese realizada através de estímulo químico foi primeiramente realizada no início do século passado. De acordo com relatos na literatura, no ano

de 1901, Spengler injetou nitrato de prata à 10% na cavidade pleural para o controle do pneumotórax recorrente. A pleurodese química, que é conseguida pela instilação de um esclerosante no espaço pleural, ainda é considerada por muitos como a intervenção de primeira linha em casos de pacientes com expansibilidade pulmonar preservada, particularmente em pacientes com uma sobrevida esperada de mais de 6 meses (6).

A pleurodese é o procedimento indicado nos casos de pacientes sintomáticos com expansão pulmonar completa e um bom estado geral. É atualmente a melhor opção para o controle do derrame pleural maligno recorrente (6).

4.3 Expansão Pulmonar

A expansão pulmonar é fator primordial para o sucesso da pleurodese, sendo sua incapacidade uma contraindicação ao procedimento, já que se o pulmão não consegue expandir completamente, não haverá contato entre as pleuras e a consequente aderência entre as mesmas. Casos de expansão pulmonar inadequada podem ocorrer com pulmões encarcerados, obstrução brônquica ou linfangite carcinomatosa (8).

A avaliação da expansibilidade pulmonar pode ser constatada após o esvaziamento por toracocentese, por drenagem ou pela observação direta durante a realização de pleuroscopia ou videotoracoscopia. O volume ideal de líquido a ser removido durante a toracocentese para atingir o controle dos sintomas ainda não está bem definido (8).

Embora existam relatos de drenagens de até 6,5 litros em uma só vez com segurança para o paciente, algumas sociedades internacionais, como a Sociedade Torácica Britânica, sugerem montantes ao redor de 1500 ml para a remissão do quadro clínico (8).

Os riscos de edema pulmonar e pneumotórax de reexpansão após drenagem de grandes quantidades de líquido levaram à adoção de recomendações mais conservadoras. Os primeiros sintomas de uma dessas complicações podem ser

tosse ou dor torácica e, portanto, quando esses sinais e sintomas surgem, é indicado interromper o procedimento (9).

A retirada de aproximadamente 1 litro de líquido pleural, mesmo com alguma quantidade de derrame residual, mostrou-se eficaz na melhora da dispneia em mais de 80% dos pacientes. Isso parece confirmar que o mecanismo de dispneia proposto nesses casos provavelmente está relacionado à pressão diafragmática e à alteração subsequente mecânica respiratória em contraste com o comprometimento da função pulmonar, atelectasia passiva ou compressão pulmonar (9).

Tem sido sugerido que é possível usar a ultrassonografia para prever quais pacientes provavelmente teriam expansão pulmonar ou não e que, portanto, não são adequados para a realização da pleurodese. Este fato pode ser usado subsequentemente para permitir que os pacientes sejam submetidos diretamente a um procedimento definitivo (9).

4.4 Tipo de Substância: Talco ou Nitrato

A pleurodese química, que pode utilizar vários agentes esclerosantes é aceita como uma intervenção paliativa para pacientes com efusões pleurais recorrentes, sintomáticas e malignas. O agente esclerosante ideal deve ser eficaz, barato, prontamente disponível, fácil de manusear e bem tolerado, sem efeitos adversos significativos (10).

O uso do talco como esclerosante pleural foi descrito pela primeira vez em 1935 e essa substância tem sido avaliada como agente de escolha por apresentar diversas características positivas, quando comparado com outras substâncias utilizadas, como o baixo custo, ampla distribuição, fácil administração, alta eficácia e baixa taxa de efeitos colaterais, apresentando uma taxa de sucesso que varia entre 75 a 80%. Pode ser administrado tanto por insuflação durante a toracoscopia, quanto por meio de drenos de diversos calibres, na forma chamada talco slurry (suspensão de talco com soro fisiológico) (7).

Existem diversos tamanhos de partículas de talco e a não padronização desta partícula entre os países dificulta a comparação entre os estudos. Trabalhos publicados na literatura usaram partículas de talco que variaram entre 10,7 a 33,6

picômetros, tendo maior taxa de complicações aqueles que usaram partículas de tamanho menor (11).

O uso de preparações de talco com partículas menores resulta potencialmente em uma incidência alta de complicações, como hipóxia e lesão pulmonar aguda. Partículas de talco de tamanho pequeno têm sido associadas ao desenvolvimento de síndrome do desconforto respiratório agudo (SARA), devido a maior probabilidade de absorção sistêmica da substância (11).

Desta forma, em pacientes com derrame pleural maligno sintomático e pulmão expansível, que serão submetidos à pleurodese, é indicado o uso de talco diluído e soro fisiológico (slurry), quando comparado ao talco em pó, devido a menor taxa de complicações apresentada pela primeira apresentação, com eficácia semelhante (2).

O nitrato de prata foi à primeira substância utilizada na indução de pleurodese, caindo em desuso nos anos 80, devido, principalmente, a importante ocorrência de efeitos adversos, notadamente à dor. Recentemente, foi apontado que os efeitos adversos observados no passado eram secundários às altas concentrações de nitrato de prata usado (10%) e, sendo assim, sugerido que o uso de concentrações mais baixas seria mais seguro e mais eficaz (5).

A injeção intrapleural de nitrato de prata, com o objetivo de produzir pleurodese efetiva, foi proposta na década de 1940. Foi usada pela primeira vez em 1942 para a obtenção de aderências de pápulas mamárias. Em 1948, o mesmo autor propôs a instilação intrapleural de nitrato de prata a 10% para o tratamento do pneumotórax espontâneo. Desde então, o nitrato de prata tem sido usado esporadicamente, provavelmente devido à dor intensa que ocorre após o procedimento (10).

O mecanismo fisiopatológico relacionado na indução da pleurodese por nitrato de prata parece ser, em certa medida, diferente do observado com o talco, pois neste modelo, o corticosteroide não reduziu a eficácia da pleurodese, em contraste com o que ocorre com o talco (5).

O grau de lesão pleural é importante para determinar se a pleurodese será efetiva e é fundamental determinar o grau correto de lesão, para que não haja

acometimento pleural indesejado. A injeção intrapleural de solução de nitrato de prata a 10% lesiona muito a pleura, resultando em dor intensa e grandes derrames pleurais. No entanto, tem sido demonstrado que concentrações mais baixas dessa substância produzem um grau de lesão pleural suficiente para induzir uma adequada reação pleural sem a dor intensa e grandes derrames (10).

Estudos realizados em coelhos evidenciaram que a injeção intrapleural de menor concentração de nitrato de prata (0,5%) produzia uma pleurodese tão eficaz quanto o talco, e com superioridade em alguns estudos em seres humanos (12).

Como vantagem, o nitrato de prata se apresenta como uma substância de constituição única em todo o mundo, homogênea, com um elevado grau de pureza (99,8% de AgNO_3), o que facilita sua administração e a realização de estudos internacionais (10).

Em um estudo italiano publicado em 2013, a utilização única de nitrato de prata (1%) produziu uma pleurodese efetiva em 89% dos pacientes após falha do uso do talco toracoscópico durante os primeiros 30 dias após o tratamento, com efeitos colaterais moderados. Apenas 29% dos pacientes apresentaram febre após a suspensão do nitrato e nenhum deles apresentou ocorrência de SARA. Não foram observados problemas significativos de dor em nenhum dos pacientes (10).

Desta forma, o uso do nitrato de prata em baixas concentrações se estabelece como uma alternativa interessante, por causa de seu baixo custo, disponibilidade e eficácia. Este agente foi testado em animais e humanos, e os resultados são melhores que o talco (13).

4.5 Métodos de Acesso à Cavidade Pleural

Apesar de a pleurodese com talco ser hoje bem reconhecida como o procedimento de escolha para o tratamento do derrame pleural maligno, o caminho ideal da administração do talco ainda é discutido (14).

Durante muitos anos, por ter sido administrado por insuflação, a toracoscopia ou toracotomia era necessária para a administração do talco, o que restringia seu uso. Em 1958, foi relatado que o talco era eficaz quando administrado como uma

pasta (ou seja, talco em solução salina - slurry) através de dreno torácico. Isso evitou a necessidade de toracoscopia ou toracotomia (12).

Definimos via de acesso como o método pelo qual o agente esclerosante da pleurodese tem acesso ao espaço pleural. Atualmente, essa via pode ser realizada de várias maneiras: por videotoracoscopia, por drenagem torácica com anestesia local ou por drenagem torácica com punção torácica e cateter de pequeno calibre (7).

Todas essas abordagens apresentam vantagens e desvantagens que podem influenciar no resultado final do procedimento. Entre as vantagens, podemos destacar a drenagem completa da cavidade pleural, a distribuição mais homogênea do agente esclerosante no espaço pleural, menor agressividade do procedimento e menor necessidade de internação. Esses fatores influenciam a escolha da técnica mais apropriada para um determinado paciente (7).

Alguns autores preferem a via toracoscópica, embora outros defendam a instilação do talco (slurry) por meio de um dreno torácico, por ser um procedimento menos invasivo e mais simples. De acordo com a literatura, a técnica que utiliza a via por cirurgia videoassistida é mais eficaz no tratamento da pleurodese. Considera-se que a técnica utilizando o dreno de tórax com a polpa de talco não seja favorável, porque não permite que o talco seja distribuído por toda a superfície pleural (14).

Apesar disso, ambas as abordagens apresentam um nível de sucesso elevado (superior a 90% em alguns estudos) e não muito significativamente diferentes, de forma que, as duas vias de acesso são plenamente aceitáveis no meio clínico na atualidade (14).

No momento atual, há uma discussão entre os métodos para insuflação de talco por videocirurgia ou instilação de esclerosante através do dreno torácico. Mesmo quando o dreno torácico é utilizado como via de acesso à cavidade pleural, há uma propensão a diminuir sua complexidade e queixas relacionadas, principalmente a dor (7).

De modo geral, a videotoracoscopia é utilizada quando não há diagnóstico pelos métodos menos invasivos, como citologia ou biopsia pleural por agulha de Cope. Assim, é realizada a biopsia com visão direita pelo vídeo e no mesmo tempo

anestésico a talcagem por aspersão do pó. Quando o diagnóstico é obtido pela citologia ou biópsia pleural por agulha, é realizada pleurodese pelo dreno torácico (7).

Desta forma, evoluímos do uso de drenos de calibre grande para o uso de pequenos calibres e, finalmente, para o uso de cateteres pleurais. As evidências atuais disponíveis sugerem que os tubos de pequeno calibre (12–14F) são tão eficazes quanto os drenos de grande calibre, com potencialmente menos complicações (6).

4.6 Pacientes sem Expansão Pulmonar

De maneira geral, o tratamento de escolha para os pacientes com derrame pleural maligno é a pleurodese, sendo o talco ou nitrato o agente esclerótico recomendado. No entanto, pelo menos 30% dos pacientes com derrame pleural maligno apresentam um pulmão não expansível, o que inviabiliza a realização de uma pleurodese efetiva. Desta forma, os cateteres pleurais de longa permanência (CLP) se tornaram o tratamento de escolha para pacientes com pulmão não expansível conhecido e que apresentam o derrame pleural maligno sintomático (2).

Essa evidência atual é estabelecida a partir da melhora significativa na dispneia em 86% dos pacientes que utilizaram o CLP do ensaio TIME2, publicado em 2012, sem diferenças estatisticamente significantes quando comparados com aqueles submetidos à pleurodese com talco. Também não houve diferenças estatisticamente significativas quando se compararam as medidas de qualidade de vida (9).

O estudo AMPLE, publicado em 2017, avaliou as melhorias médias na dispneia usando uma escala analógica visual entre 0 e 100 mm. Melhoras de 14,5 mm no grupo CLP e 17,4 mm no grupo de pleurodese com talco foram demonstradas, respectivamente, após apenas um dia, e estas foram mantidas durante todo o período de 12 meses de acompanhamento, ratificando o que já havia sido evidenciado pelo TIME2 (9).

Embora ocorra um aumento estatisticamente significativo na frequência de complicações, como infecção pleural ou do trato de cateter e deslocamento ou bloqueio do cateter, os CLPs proporcionam uma opção de tratamento ambulatorial que permite o manejo domiciliar do derrame pleural maligno, resultando em maior independência e autonomia dos pacientes, além da melhora da qualidade de vida (9).

Mesmo que o objetivo principal do CLP seja apenas drenar o derrame pleural maligno, de modo a se manter a expansão pulmonar adequada e aliviar a dispneia, a pleurodese espontânea ocorre em aproximadamente 24-45% de todos os casos, geralmente dentro de sete semanas. O mau funcionamento do cateter é observado em 9 a 10% dos casos tratados com CLP (6).

A infecção pleural (1-5%) e a celulite (2 a 3%), relacionadas com o uso dos CLPs são relativamente incomuns. O *Staphylococcus aureus* é responsável pela maioria das infecções, enquanto *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacteriaceae* também são responsáveis, sendo algumas vezes isoladas em meios de cultura. A infecção pleural normalmente ocorre pelo menos 6 a 8 semanas após a inserção do cateter e a grande maioria é leve e se resolve com tratamento antibiótico oral. A remoção do cateter não é necessária, a menos que a infecção não responda (6).

As evidências atuais também sugerem que os pacientes tratados com CLP são muito menos propensos a realizar mais procedimentos invasivos de drenagem pleural, além de necessitarem de menor tempo de internação hospitalar, quando comparados com aqueles que realizaram pleurodese (6).

5 PROGNÓSTICO

A presença de um derrame pleural maligno caracteriza uma doença metastática avançada e incurável, de forma que a necessidade de uma abordagem é predominantemente paliativa ou de controle de sintomas, com o principal objetivo de aliviar a dispneia. O derrame pleural maligno está associado a uma significativa redução na expectativa de vida e uma sobrevida mediana estimada entre 3 e 12 meses (9).

A avaliação antecipada da sobrevida em pacientes com derrame pleural maligno é fundamental, pois ajudará na tomada de decisão clínica e no grau de impacto da intervenção oferecida em muitos casos. Um paciente com câncer de pulmão metastático e um status de desempenho ruim terá, por exemplo, uma sobrevida antecipada significativamente pior do que um paciente com derrame pleural maligno, bom desempenho e parâmetros favoráveis do líquido pleural (sobrevida mediana 1,5 versus 10,5 meses) (6).

A pleurodese será indicada para aqueles pacientes que, além do derrame pleural maligno e de repetição, apresentam um relativo bom prognóstico. Existem alguns fatores que determinam uma pior eficácia da pleurodese: pH ácido (<7,3), baixo nível de glicose (<60 mg / dl), presença de quilotórax, presença de linfangite, status de desempenho <70 e encarceramento pulmonar (7).

É importante destacar que a pleurodese caracteriza apenas um tratamento local de uma manifestação clínica, normalmente, o controle da dispneia. Desta forma, o objetivo deste procedimento não é alterar a progressão do câncer e não tem como finalidade prolongar a sobrevida do paciente, mas sim, levar a uma maior capacidade funcional do pulmão e melhorar a qualidade de vida (7).

6 NOVAS PERSPECTIVAS

O uso de novas técnicas para o diagnóstico de pulmão expansível tem sido aprimorado, com o objetivo de se realizar intervenções mais precisas para cada tipo de paciente, como o uso dos cateteres pleurais internos, evitando procedimentos desnecessários (9).

A ultrassonografia tem sido utilizada para avaliar a expansibilidade pulmonar antes de algum procedimento invasivo. Através de aparelhos de ultrassonografia mais sensíveis (ultrassom M), consegue-se medir o movimento pulmonar induzido por pulsação cardíaca e quando esse movimento é maior que 1,2 mm, sugere um pulmão totalmente expansível (9). A ultrassonografia também tem sido utilizada para avaliar a taxa de sucesso da pleurodese, a partir da análise da ecogenicidade, que caracteriza a densidade do fluido pleural. Em um estudo realizado em coelhos, uma maior ecogenicidade foi associada ao maior sucesso da pleurodese. Acredita-se que isso possa ocorrer devido concentrações mais altas de proteína, que aumentam a ativação da fibrina e, subsequentemente, melhoram a eficácia do agente esclerosante (9).

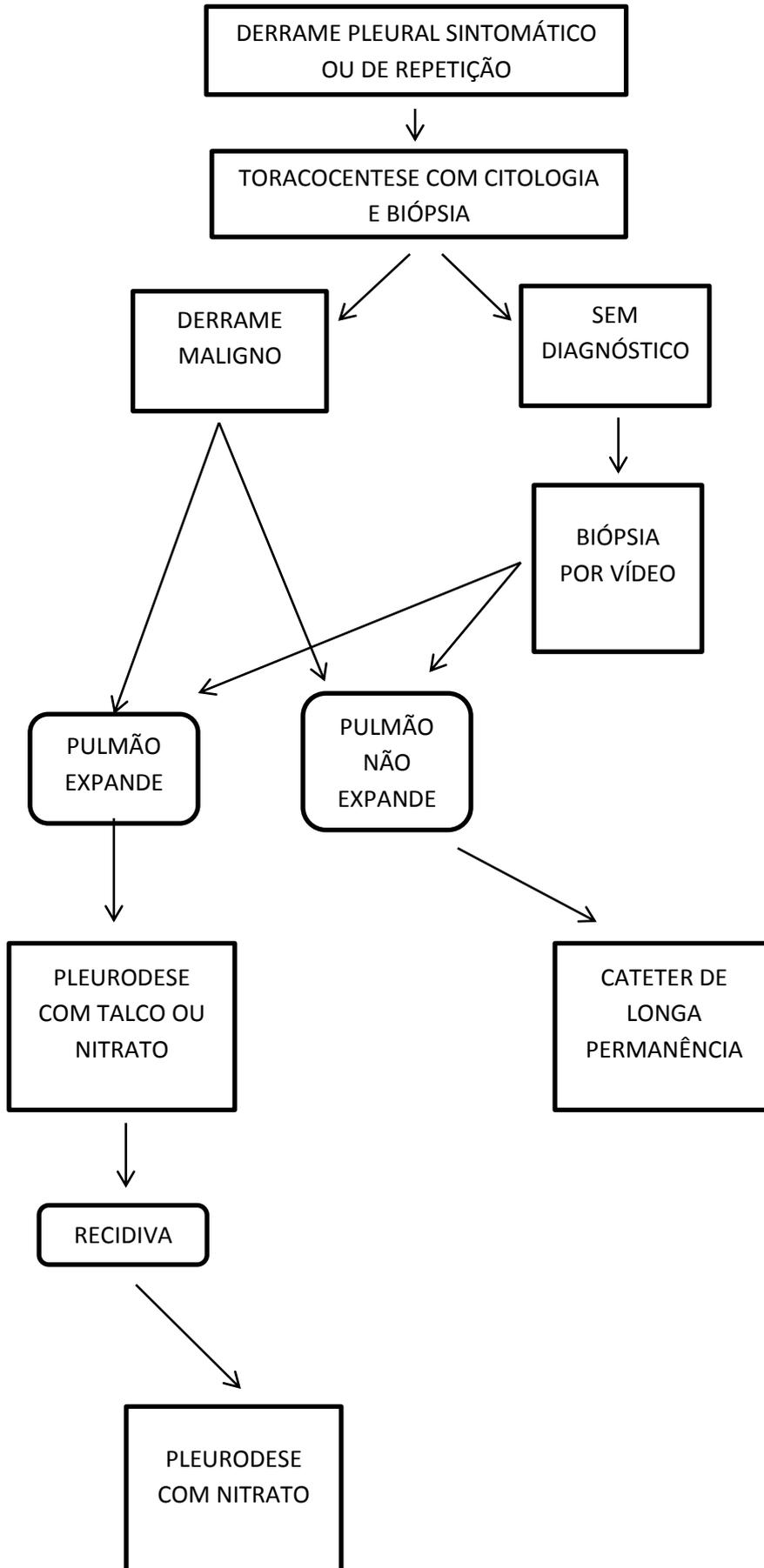
A pesquisa de biomarcadores, da mesma forma, tem sido realizada para avaliar o sucesso da pleurodese. O estudo PROMISE, publicado em 2018, avaliou o papel de biomarcadores no sucesso da pleurodese e na sobrevivência dos pacientes. Três biomarcadores foram identificados como preditores precisos de sobrevivência (9).

No entanto, todos os oito biomarcadores examinados na predição dos desfechos de pleurodese foram malsucedidos, incluindo o fator de necrose tumoral (TNF) α , TNF β , interleucina 6 e fator de crescimento de fibroblastos. Novos estudos são necessários para melhor correlação entre os biomarcadores e a eficácia da pleurodese (9).

No que se refere aos derrames pleurais malignos multiloculados, o uso da toracoscopia pode ser realizado para limpeza da cavidade e quebra das septações e, assim, aumentar as taxas de sucesso da pleurodese. No entanto, esta opção é de mais difícil realização, já que necessita de equipe com habilidade e bom status do paciente. Nesses casos, a utilização da terapia fibrinolítica para desfazer as septações e unificar o espaço pleural tem sido sugerida (9).

Novos agentes esclerosantes e cateteres pleurais estão sendo estudados, assim como a melhor maneira de combinar a realização da pleurodese com o uso dos CLP, buscando-se maior efetividade do tratamento e melhora da qualidade de vida do paciente. Também tem sido avaliada a importância do manejo multidisciplinar, com fisioterapia, intervenções nutricionais e suporte psicológico (6).

7 ALGORÍTMO DE CONDUTA



8 CONCLUSÃO

Pacientes que apresentam derrame pleural maligno, seja por neoplasia pulmonar ou lesão secundária, apresentam um pior prognóstico e a abordagem desse derrame trata-se de um procedimento para controle dos sintomas associados, notadamente a dispneia.

Para os casos inéditos de derrame pleural maligno e sintomático, deve-se realizar toracocentese de alívio. A pleurodese está indicada nos casos de derrame de repetição, em pacientes sintomáticos e que tenham um pulmão expansível, já que o contato entre as pleuras é condição fundamental para que a pleurodese seja efetiva.

O talco e o nitrato são os agentes esclerosantes de escolha na realização da pleurodese, devido seu baixo custo, disponibilidade, fácil administração, poucas complicações e boa efetividade, com taxa de sucesso superior a 80% na maioria dos trabalhos na literatura. Atualmente, o talco é aplicado por toracoscopia ou por meio do uso de drenos, neste caso, sob a forma do talco slurry (suspensão de talco). O talco slurry é a forma de escolha, quando comparado ao talco em pó, pois apresenta menos efeitos colaterais, com eficácia semelhante. O nitrato de prata é utilizado em baixas concentrações (0,5 – 1%), com boa efetividade e baixo índice de complicações.

No que diz respeito à técnica de acesso à cavidade pleural, a videotoracoscopia é mais eficaz na realização da pleurodese, segundo a literatura, embora exista uma tendência atual de se optar por procedimentos menos invasivos, como o uso de drenos torácicos de pequeno calibre, com menos efeitos colaterais e efetividade não muito diferente entre as técnicas.

Em cerca de 30% dos casos de derrame pleural maligno, a pleurodese não será possível ou não deverá ser realizada, pois os pacientes não apresentam um pulmão com boa expansibilidade. Para esses pacientes, o uso dos cateteres pleurais de longa permanência (CLP) é o tratamento de escolha, já que, segundo a literatura, mostrou-se ser efetivo na resolução dos sintomas relacionados ao derrame, pode ser feito ambulatorialmente e diminui o tempo de internação dos doentes.

Cabe ressaltar que a realização da pleurodese se destina à remissão dos sintomas relacionados ao derrame pleural maligno, com conseqüente melhora da qualidade de vida, não tendo efeito na melhora do prognóstico do paciente e aumento de sua sobrevida.

REFERÊNCIAS

- 1 Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, Preston NJ et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;16(9):1064–4.
- 2 Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, et al. Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198(7):839–849.
- 3 Scarci M, Caruana E, Bertolaccini L, Bedetti B, Brunelli A, Varela G, et al. Current practices in the management of malignant pleural effusions: a survey among members of the European Society of Thoracic Surgeons. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2017;24(3):1–4.
- 4 Reddy CB, DeCamp MM, Diekemper RL, Gould MK, Henry T, Iyer NP, et al. Summary for Clinicians: Clinical Practice Guideline for Management of Malignant Pleural Effusions. American Thoracic Society. 2018;16(1):17–21.
- 5 Rakesh HR, Gelzinis TA. The Updated ATS/STS/STR Clinical Practice Guidelines on the Management of Malignant Pleural Effusions: What Is New in 2018? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2018;33(5): 1-6.
- 6 Koegelenberg CFN, Shaw JA, Irusen EM, Gare Lee YC. Contemporary best practice in the management of malignant pleural effusion. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2018;12(jan-dec):0:1-13.

- 7 Vaz MC, Marchi E, Vargas FS. Pleurodesis: technique and indications. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2006; 32(4): 347–356.
- 8 Teixeira LR, Pinto JAF, Marchi E. Derrame pleural neoplásico. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2006; 32(4):182–189.
- 9 McCracken DJ, Porcel JM, Rahman NM. Malignant Pleural Effusions: Management Options. *Seminars In Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019; 39(6):704–712.
- 10 Menna C, Andreetti C, Ibrahim M, Maurizi G, Poggi C, Barile R, et al. The Effect of Silver Nitrate Pleurodesis after a Failed Thoracoscopic Talc Poudrage. *BioMed Research International*. 2013; 2013(2):1–5.
- 11 Baron RD, Milton R, Thorpe JAC. Pleurodesis using small talc particles results in an unacceptably high rate of acute lung injury and hypoxia. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2007; 84(6); 2136-2138.
- 12 Paschoalini MS, Vargas FS, Marchi E, Pereira JR, Jatene FB, Antonangelo L, Light RW. Prospective Randomized Trial of Silver Nitrate vs Talc Slurry in Pleurodesis for Symptomatic Malignant Pleural Effusions. *Chest Journal*. 2005; 128(2); 684-689.
- 13 Terra RM, Kim SY, Pego-Fernandes PM, Teixeira LR, Vargas FS, Jatene FB. Is Silver Nitrate Pleurodesis for Patients with Malignant Pleural Effusion Feasible and Safe When Performed in an Outpatient Setting? *Journal of Society of Surgical Oncology*. 2011 : 18(4) ;1145–1150.

- 14 Xia H, Wang XJ, Zhou Q, Shi HZ, Tong ZH. Efficacy and Safety of Talc Pleurodesis for Malignant Pleural Effusion: A Meta-Analysis. *Plos One*. 2014; 9(1): 1-9.