

**Atualização**

## **Pleurodese.**

### Pleurodesis.

*Eduardo Haruo Saito<sup>1</sup>, Rodolfo Acatauassú Nunes<sup>2</sup>, Cláudio Higa<sup>3</sup>.*

#### **RESUMO**

A pleurodese é um dos tratamentos mais utilizados para o derrame pleural sintomático recorrente, pois promove a obliteração da cavidade pleural. Não apenas o derrame pleural não responsivo ao tratamento clínico (derrame pleural neoplásico recidivante e os derrames crônicos não neoplásicos) teria indicação de pleurodese, mas também o pneumotórax de repetição. Verificamos que inúmeros trabalhos sobre pleurodese buscam a substância ideal para este propósito, levando-se em consideração não só a capacidade da substância de provocar aderências entre as pleuras, mas também aqueles com menos efeitos colaterais. Nesta revisão de literatura, procuramos enfatizar as diversas maneiras de realização de pleurodese, bem como as principais substâncias utilizadas para este propósito.

**Descritores:** pleurodese; derrame pleural; pneumotórax.

#### **ABSTRACT**

Pleurodesis is a most recommended treatment for recurrent and symptomatic pleural effusion, as it obliterates pleural space. Not only pleura effusion unresponsive to clinical management (recurrent malignant pleural effusion and non-malignant chronic effusion) is treated with pleurodesis, but also repetitive pneumothorax. Several studies searched for the ideal agent to induce pleurodesis, taking in account not only its ability to promote adhesion between the two layers recovering the lung, but its collateral effects too. In this literature review, we tried to focus on the various ways to induce pleurodesis, as well as on the several agents that can be used to achieve this goal.

**Keywords:** pleurodesis; pleural effusion; pneumothorax.

A pleura é sede de inúmeras doenças. Muitas delas cursam com derrame pleural, durante sua evolução. Por vezes, o derrame pleural é recorrente e, na maioria dos casos, sintomáticos. Assim, este achado merece atenção especial e tratamento diferenciado.

A pleurodese é um dos tratamentos mais utilizados para o derrame pleural sintomático recorrente, pois promove a obliteração da cavidade pleural, por aderências entre a pleura visceral e a pleura parietal (pleurodese química, abrasão da pleura parietal) ou a

pleura visceral e a fâscia endotorácica (pleurectomia). O primeiro relato de pleurodese química surgiu em 1906, com Spengler<sup>1</sup>, que utilizou nitrato de prata para controle de pneumotórax.

A pleurodese é denominada química, quando a indução das aderências entre as pleuras parietal e visceral é realizada por meio de substâncias causadoras de reação pleural, com a obliteração desta cavidade. A pleurodese cirúrgica é aquela que se faz através de uma abrasão da pleura parietal, que esfolia a camada de célu-

1. Professor Adjunto, Doutor, da Disciplina de Cirurgia Torácica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Responsável pela Comissão de Pleura da SOPTERJ.

2. Professor Adjunto, Doutor, Livre Docente, da Disciplina de Cirurgia Torácica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

3. Professor Assistente, Mestre, da Disciplina de Cirurgia Torácica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Trabalho realizado pela Disciplina de Cirurgia Torácica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Não há conflito de interesses.

**Endereço para correspondência:** Dr. Eduardo Haruo Saito. Hospital Universitário Pedro Ernesto, Av. 28 de Setembro, 77, Vila Isabel, CEP 20551-030, Rio de Janeiro, RJ. Tel: 2587-6193, e-mail: eduardosaito@uol.com.br  
Recebido em 11/05/2006 e aceito em 19/06/2006, após revisão.

las mesoteliais, estimulando a fibrose e produzindo aderências, ou através da pleurectomia parietal, que promove a sínfise da pleura visceral com a fásia endotorácica, que fica exposta após a retirada da pleura parietal. Estes dois procedimentos cirúrgicos podem ser realizados por toracotomia ou por cirurgia torácica vídeo-assistida.<sup>2,3</sup>

Não apenas o derrame pleural não responsivo ao tratamento clínico (derrame pleural neoplásico recidivante e os derrames crônicos não neoplásicos) teria indicação de pleurodese, mas também o pneumotórax de repetição, considerado um derrame gasoso.

Verificamos que inúmeros trabalhos sobre pleurodese buscam a substância ideal para este propósito, levando-se em consideração não só a capacidade da substância de provocar aderências entre as pleuras, mas também seus efeitos colaterais.<sup>4,5,6</sup>

Os tipos mais comuns de doenças pleurais que em algum momento necessitam de pleurodese estão descritos a seguir.

### DERRAME PLEURAL MALIGNO RECIDIVANTE

Os derrames pleurais malignos são diagnosticados pelo encontro de células malignas, no líquido ou no tecido pleural. Estes derrames são, geralmente, constituídos por líquido pleural do tipo exsudato ou, em apenas 5% dos casos, transudato.<sup>7</sup> Os transudatos malignos, na realidade, são decorrentes de causas paramalignas.

As principais causas do derrame pleural maligno são: a neoplasia pulmonar, a neoplasia de mama e os linfomas, responsáveis por 75% destes derrames. Em cerca de 6%, não se consegue identificar o tumor primário.<sup>8</sup>

O mais importante mecanismo responsável pelo aparecimento do derrame pleural maligno é a obstrução da drenagem linfática da cavidade pleural. O sistema linfático pode ser bloqueado em qualquer ponto, desde o orifício linfático da pleura parietal até os linfonodos mediastinais e paraesternais.<sup>9</sup>

A indicação de pleurodese, nestes casos, faz-se quando o derrame pleural é sintomático, não acompanhado de atelectasia ou de encarceramento pulmonar, sendo recidivante e não responsivo à quimioterapia sistêmica ou radioterapia mediastinal, a fim de oferecer uma melhor qualidade de vida.<sup>6</sup> Light e cols.<sup>6</sup> apresentam dois critérios para se indicar a pleurodese nestes casos: primeiro, o paciente deve ter uma qualidade de vida prejudicada pela dispnéia; segundo, uma toracocentese deve melhorar a dispnéia do paciente.

O encontro de glicose no líquido pleural metastático, em taxas menores que 60 mg/dL ou de pH inferior a 7,30, está associado a um pior resultado da pleurodese.<sup>9</sup> Aelony e cols.<sup>10</sup> relatam sucesso na pleurodese com insuflação de talco, mesmo com dosagem de pH no líquido pleural metastático menor ou igual a 7,30.

### PNEUMOTÓRAX

Os pneumotóraces espontâneos primários ("bleb" ou bolha isolada com parênquima pulmonar normal),

quando tratados apenas com observação ou drenagem torácica, tendem a recidivar em, aproximadamente, 40% dos casos.<sup>5</sup> O tratamento cirúrgico (bulectomia com abrasão pleural ou pleurectomia, por toracotomia ou cirurgia torácica vídeo-assistida – CTVA) ou a pleurodese química estão indicados na recorrência ou na persistência do pneumotórax primário.<sup>3,11</sup>

Em pacientes com persistência do pneumotórax primário ou recorrência, que apresentam co-morbidades, com risco elevado para a cirurgia, prefere-se a pleurodese química. A utilização do talco livre de impurezas, para a realização da pleurodese por insuflação ou injeção, pode evitar a recidiva do pneumotórax com sucesso, que varia de 86% a 88% dos casos.<sup>11,12</sup>

Alguns autores indicam a pleurodese com tetraciclina quando da falha da pleurodese com talco, mesmo na presença de pequena fístula broncopleural, com bons resultados.<sup>2,12</sup>

Os pneumotóraces secundários (aqueles decorrentes de doença pulmonar subjacente) também podem ser conduzidos com pleurodese para se evitar a recidiva.

### OUTRAS INDICAÇÕES

As indicações mais comuns de pleurodese são os derrames pleurais malignos e os pneumotóraces, discutidos anteriormente. Em algumas situações, o derrame pleural benigno recidivante, não responsivo ao tratamento clínico correto, também pode ser conduzido com pleurodese para sua prevenção. Nesta última situação, encontramos, na literatura, relatos de pleurodese para controle do quilotórax, derrame pleural por cirrose com ascite, lúpus eritematoso sistêmico, insuficiência cardíaca congestiva, empiema, síndrome da unha amarela e até derrames pleurais sem etiologia, apesar de toda a investigação (toracocentese com análise do líquido pleural, biópsia de pleura, toracoscopia ou toracotomia), demonstrando bons resultados.<sup>13</sup>

Milanez e cols.<sup>13</sup> descrevem pleurodese com insuflação de talco em 108 pacientes com derrame pleural benigno, com sucesso de 97%.

Uma vez indicada a pleurodese, diante de uma das afecções já descritas, temos que decidir que tipo de pleurodese que iremos realizar (química ou cirúrgica). No caso de optarmos pela pleurodese química, teremos de escolher qual a melhor substância a ser empregada e de que maneira ela deve ser realizada.

### SUBSTÂNCIAS UTILIZADAS NA PLEURODESE

**Talco:** é uma substância amplamente utilizada para se obter pleurodese, tendo sido utilizada, pela primeira vez, por Bethune, em 1935.<sup>14</sup>

Considerando-se que o talco genérico contém asbestos, importante contaminante carcinogênico, dá-se sempre preferência ao uso da forma "pura" do talco.<sup>15</sup>

As formas conhecidas de realizar a pleurodese com o talco são: através da introdução de uma sus-

ensão de talco com solução salina normal ("slurry"); através do dreno de tórax e através de um pequeno cateter. Quando se faz a pleurodese com talco por meio de um cateter, deve-se aspirar o líquido pleural completamente e, após a injeção da suspensão com talco, retirar o cateter.<sup>15,16,17</sup>

O talco insolúvel é misturado com 20 a 100mL de solução salina, com ou sem a adição de lidocaína e, se realizada através de dreno tubular, este deve ser mantido fechado por 2h até 6h.<sup>18</sup> Vargas e cols.<sup>19</sup> demonstraram não ser obrigatória a realização da mudança de decúbito, com o objetivo de dispersar a suspensão de talco por toda a cavidade pleural, uma vez que a própria dinâmica da movimentação dos líquidos na cavidade se encarrega disso, embora alguns cirurgiões ainda a realizem.<sup>18</sup>

Uma outra maneira de se efetuar a pleurodese com talco é insuflar esta substância para o interior da cavidade pleural, com a utilização de toracoscopia convencional<sup>15,19</sup> ou CTVA.<sup>13</sup>

A quantidade de talco ideal para se obter uma pleurodese eficaz é desconhecida. Pequenas quantidades, como 2 a 4g, têm sido utilizadas com sucesso.<sup>15,17</sup> Doses maiores que 5 a 10g também têm sido preconizadas.<sup>16,18</sup>

A forma como o talco induz a pleurodese ainda é duvidosa. O provável meio de ação dessa substância é sua capacidade de produzir uma reação inflamatória com liberação de interleucina 8, a partir das células mesoteliais, com um rápido influxo de polimorfonucleares (com pico máximo depois de 3-24 horas), seguido de um acúmulo de macrófagos.<sup>20</sup> Há deposição de fibrina em ambas as superfícies das pleuras visceral e parietal, com um marcante aumento na atividade trombina e fibrinopeptídeo A, enquanto que a atividade fibrinolítica declina no período de 24 horas. O aumento desta fibrinólise pleural (que pode ser demonstrada pela dosagem persistentemente elevada de seu produto final, o dímero-D) está relacionado à falha da pleurodese com o talco.<sup>21</sup> As modificações no raio-x e na tomografia computadorizada do tórax mais freqüentemente encontradas pós-pleurodese com talco são: loculações (axilar, 60%, intercissural, 30%, e paramediastinal, em até 34% dos casos) e, ocasionalmente, presença de nível líquido numa fase mais precoce (1º mês), em até 22%. Na fase mais tardia (6º mês) pode ser observada a presença ainda de loculações, em áreas de espessamento pleural, em até 77% dos pacientes. A tomografia computadorizada pode demonstrar a presença de um espessamento pleural característico, numa forma grosseira (42%) e/ou linear fina (58%), correspondendo ao depósito de talco sobre a superfície pleural.<sup>22</sup>

Apesar dos relatos de efeitos colaterais, como febre (em até 63%), empiema (em até 5%), arritmias (em até 4%), hipotensão (em até 4%) e a temida insuficiência respiratória pós-pleurodese (em até 9%),<sup>13,15,16</sup> a grande aceitação desta substância está na sua eficácia em produzir pleurodese, com relatos de 72% a 97% de sucesso,

com baixo custo, quando comparado com outras substâncias.<sup>12,23</sup> Diacon e cols.<sup>24</sup> realizaram um trabalho prospectivo e randomizado, comparando a bleomicina e a insuflação de talco por toracoscopia e observaram que, naqueles pacientes com derrame pleural maligno, a pleurodese induzida pelo talco foi mais eficaz. Em ratos, esta substância foi a que menos causou lesão parenquimatosa pulmonar, em comparação com a bleomicina, o nitrato de prata e a tetraciclina.<sup>25</sup>

Light e cols.<sup>6</sup> não recomendam o talco para pleurodese, devido às complicações já descritas e a uma mortalidade global de até 1%, apesar desta substância ser uma das poucas com uso autorizado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA).

**Tetraciclina e derivados:** a tetraciclina (forma injetável) foi a substância mais utilizada para produzir pleurodese na década de 80, porém seu uso foi abandonado, em decorrência da suspensão na fabricação por restrições comerciais.

A dose de tetraciclina varia de 500mg a 1500mg, diluída em 30 a 100mL de solução salina, com ou sem lidocaína, introduzida através do dreno de tórax ou por toracoscopia, com uma eficácia variando de 67% a 94,4% no controle do derrame pleural maligno.<sup>24</sup> A utilização de um pequeno cateter para aspiração do derrame pleural maligno e posterior introdução de uma solução de tetraciclina também foi descrita, com resultados semelhantes à instilação por toracoscopia.<sup>26</sup> No Brasil, esta forma de utilização do pó da tetraciclina é empregada em alguns serviços de cirurgia torácica.

Os efeitos adversos mais comuns são dor (30%) e febre (10%).<sup>4</sup>

O mecanismo de indução de pleurodese pela tetraciclina e seus derivados, bem como outros agentes esclerosantes, envolve a liberação de interleucina 1, interleucina 8 e fator de necrose tumoral alfa pelos macrófagos pleurais e células mesoteliais, por efeito destas substâncias. Tais citocinas causam um influxo de neutrófilos, com liberação de enzimas proteolíticas e radicais livres tóxicos, com dano sobre a camada de células mesoteliais da pleura; a seguir, ocorrem mecanismos de reparo das lesões, com intensa proliferação de fibroblastos e atividade de um fator de crescimento "like", derivado de células mesoteliais, levando a uma fibrose pleural.<sup>27</sup>

Um outro importante achado do efeito da tetraciclina sobre os macrófagos pleurais é a supressão do crescimento mesotelial e estimulação da produção de colágeno pelas células mesoteliais.<sup>28</sup>

A dose recomendada de doxiciclina é de 500mg, diluída em 50mL de solução salina e administrada através do dreno de tórax.<sup>6</sup> Os principais efeitos colaterais da doxiciclina são: dor (em até 60%) e febre (em até 7%).<sup>4</sup>

Em ratos, a tetraciclina foi a substância mais irritante para o pulmão, comparativamente ao talco, à bleomicina e ao nitrato de prata. As principais modificações estruturais produzidas nestes animais foram:

edema alveolar, descamação epitelial e reação inflamatória subpleural. Ao cabo de 21 dias, as alterações decresceram, mostrando a tendência do pulmão de se recuperar parcialmente destas lesões.<sup>25</sup>

Light e cols.<sup>6</sup> recomendam a doxiciclina como agente indutor de pleurodese, nos pacientes com derrame pleural maligno, por ter menos efeitos colaterais do que o talco e ser mais eficaz e com menor custo que a bleomicina.

Uma outra comparação foi realizada com a pleurodese induzida com *Corynebacterium parvum*, sendo que a doxiciclina mostrou-se mais eficaz e com menos efeitos colaterais.<sup>29</sup>

A minociclina também pode ser utilizada como agente indutor de pleurodese, na dose de 300mg ou 4 a 5mg/kg de peso, com ou sem lidocaína, introduzida através do dreno de tórax, com eficácia semelhante à tetraciclina.<sup>2,4</sup>

**Bleomicina e outros antineoplásicos:** como o talco, a bleomicina é também um dos agentes aprovados para pleurodese pelo FDA (Food and Drug Administration – USA).<sup>6</sup>

A dose recomendada é de 1U/kg de peso ou 1mg/kg de peso (em geral, são utilizados 60mg), diluída em 100mL de solução salina ou 50mL de solução de glicose a 5%, que pode ser introduzida na cavidade pleural por meio do dreno de tórax ou um pequeno cateter pleural (ambulatorial).<sup>30,31</sup>

Há relato na literatura de que a bleomicina teve 91% de sucesso em induzir eficazmente pleurodese.<sup>31</sup> Outros trabalhos a comparam com outras substâncias, como o talco e a doxiciclina, com resultados menos eficazes.<sup>4,30</sup>

As desvantagens da utilização desta substância estão nos altos custos e nos efeitos colaterais (dor, febre, náuseas).<sup>4,6</sup>

Outros agentes anti-neoplásicos também foram utilizados com o objetivo de induzir pleurodese. Os principais são: cisplatino, citarabina, 5-fluoracil, doxorubicina, mitomicina C, beta interferon e etoposídeo. A maioria destes agentes causa efeitos colaterais como dor, náuseas, vômitos e supressão medular, além de gerar resultados menos eficazes, com exceção do fluoracil, que obteve 66% de resposta positiva, com poucos efeitos colaterais.<sup>4</sup> Da mesma forma que a bleomicina, tais agentes são instilados na cavidade pleural, uma ou mais vezes, através de cateter pleural ou pelo dreno de tórax.

**Nitrato de Prata:** apesar do índice de sucesso em induzir pleurodese ser, em geral, acima de 90%, nos pacientes portadores de pneumotórax, esta substância foi amplamente substituída pelo talco e pela tetraciclina e seus derivados, sendo as razões não muito claras. O desenvolvimento de dor, com necessidade de internação mais prolongada, foi um dos fatores de provável contribuição para este fato.<sup>32</sup>

Em coelhos, o nitrato de prata levou à maior produção de colágeno, comparativamente ao talco na fase

aguda, sugerindo que este produz maior injúria na cavidade pleural.<sup>33</sup> A adição prévia de lidocaína na cavidade pleural, com o objetivo de reduzir a dor, também foi testada nestes animais, nos quais observou-se uma tendência à redução da fibrose, porém sem modificar o processo de maturação do colágeno ou sua eficácia.<sup>5</sup>

Os achados de pleurodese, tanto macroscópicos como microscópicos, também foram superiores no nitrato de prata, em relação ao uso do talco, em coelhos.<sup>5</sup>

Uma outra observação, também experimental, é que a lesão pulmonar, principalmente a inflamação alveolar, causada pelo nitrato de prata é dose dependente, predominando nas primeiras semanas e não se observando mais nas fases tardias.<sup>33</sup> Esta redução progressiva da lesão pulmonar com o tempo também foi observada em experimentos utilizando ratos.<sup>25</sup>

O aparecimento de efeitos colaterais graves, como a síndrome da angústia respiratória aguda, observados na pleurodese com talco, gerou o interesse em se estudar o nitrato de prata novamente. Vargas e cols.<sup>32</sup> apresentam resultados promissores com a utilização de 20mL desta substância a 0,5%, controlando eficazmente derrames pleurais malignos em até 95,6% dos casos.

## OUTROS IRRITANTES

Neste grupo, podemos incluir o *Corynebacterium parvum*, o hidróxido de sódio, a quinacrina, o iodopolvidine e o sangue.

***Corynebacterium parvum:*** é uma bactéria gram positiva, anaeróbica, com marcante atividade imunoestimulante e efeitos citotóxicos.<sup>2</sup>

Com o objetivo de induzir a pleurodese em pacientes com derrame pleural maligno, a bactéria é introduzida pelo dreno de tórax, ou concomitante à toracocentese, diluída em solução salina, com doses variáveis de 3, 5 e 14mg/C. *parvum*.<sup>4</sup> Doses de até 1mg foram utilizadas e geraram a mesma resposta que doses de 7mg do *C. parvum*.<sup>29</sup>

Foram realizados trabalhos comparativos entre esta substância e a doxiciclina e a tetraciclina, resultando a mesma eficiência.<sup>4,29</sup> Outros trabalhos comparativos foram realizados com a bleomicina e o talco, sendo que estas substâncias foram responsáveis por uma resposta levemente superior.<sup>4</sup> Há relato de até 83% de bons resultados com a utilização do *C. parvum* na pleurodese, porém com maiores efeitos colaterais, quando comparados com a doxiciclina, como febre, dor e náuseas.<sup>29</sup>

**Hidróxido de Sódio:** o hidróxido de sódio (NaOH) é uma substância bastante corrosiva e cáustica. Recomenda-se sua utilização em uma concentração de 0,5%, sem a adição do hidrocloreto de lidocaína, pois este reage com o hidróxido de sódio formando NaCl e lidocaína, desativando parte do NaOH injetado, reduzindo seu efeito esclerosante.<sup>32,34</sup> O uso do hidróxido de sódio como indutor de pleurodese é mais observado em países sul-americanos. Sua eficácia em controlar derrames pleurais malignos variou de 80% a 100%,

com relatos de boa tolerância e presença de dor apenas discreta e passageira.<sup>32</sup>

**Quinacrina:** o uso da quinacrina foi abandonado, por muitos serviços, por seus efeitos colaterais, como mal estar, febre e aparecimento de múltiplas loculações pleurais.<sup>32</sup>

A pleurodese induzida por esta substância provocou poucas alterações na função respiratória (espirometria, gasometria e cintigrafia pulmonar).<sup>35</sup>

Um achado importante na pleurodese com quinacrina foi constatar que esta elevou a dosagem do fator de necrose tumoral alfa e de óxido nítrico no líquido pleural, demonstrando indução de uma grande inflamação intrapleural e levando à interrupção da exsudação no derrame pleural maligno.<sup>36</sup>

**Sangue Autólogo:** o sangue autólogo também é utilizado como agente indutor de pleurodese, nos pacientes portadores de pneumotórax ou em ressecções pulmonares com fístula de ar persistente e estado geral comprometido.

Em geral, recomenda-se o uso de 50 a 250mL de sangue sem heparina, introduzidos pelo dreno de tórax; a seguir posiciona-se o frasco de selo d'água 60cm acima do nível do chão.<sup>37</sup> Os resultados foram animadores, sendo superiores à pleurodese realizada com tetraciclina e colas biológicas, como o Tissucol<sup>®</sup>, além de ser um método simples, de baixo custo e sem dor.<sup>37</sup>

**Iodopovidine:** a solução de iodopovidine comercial (100mL, contendo 10mg de iodopovidine) foi também utilizada como agente indutor de pleurodese, sendo que 20mL desta solução, diluída com 80mL de solução salina, foram introduzidos através do dreno de tórax, com controle do derrame pleural maligno em 64,2% dos pacientes, mostrando-se um agente promissor, facilmente encontrado e de baixo custo na realização de pleurodese química.<sup>38</sup>

Ainda no plano da experimentação, outras substâncias foram utilizadas para pleurodese em coelhos, com bons resultados, como é o caso do oleato de etanolamina (agente utilizado para escleroterapia de varizes de esôfago), com pouca inflamação e fibrose do pulmão subjacente ou contralateral; o hidróxido de alumínio, que induziu pleurodese em ratos com uma produção importante de colágeno e remodelamento da matriz extra-celular pleural, e o fator de crescimento transformante beta 2 (TGF- $\beta$ ).<sup>6,39,40</sup> Light e cols.<sup>6</sup> entendem que se as citocinas no espaço pleural são responsáveis por determinar, ou não, pleurodese decorrente de uma injúria pleural, a injeção intrapleural de uma citocina pode induzir pleurodese, sem necessitar de uma injúria inespecífica da pleura. Em coelhos, nos quais a pleurodese foi induzida por injeção intrapleural do TGF- $\beta$ , houve uma grande produção de derrame pleural, porém com uma dosagem de desidrogenase ácido láctico (LDH) e uma contagem de células brancas sangüíneas (WBC) menor que as da injeção de talco ou doxiciclina, sugerindo que o TGF- $\beta$  pode produzir

menor injúria à pleura do que aquelas duas substâncias, com provavelmente menos dor e menos sintomas sistêmicos. Teoricamente, o provável mecanismo deste agente em induzir pleurodese seja através de uma resposta imune, uma vez que o TGF- $\beta$  utilizado nos coelhos foi humano.<sup>6</sup>

Saito e cols.<sup>41</sup> desenvolveram um modelo experimental de pleurodese, através da injeção intrapleural de sulfato de bário a 100%, e analisaram a mecânica respiratória e a histologia pleural do parênquima pulmonar.

A escolha do sulfato de bário, com o objetivo de induzir a pleurodese em ratos, surgiu das observações de Marsico,<sup>42</sup> durante a realização do estudo dos efeitos deste contraste radiológico na cavidade pleural de ratos. Torna-se fácil entender a utilização do sulfato de bário como droga indutora de pleurodese, uma vez que, na cavidade peritoneal de humanos, mesmo uma curta permanência deste contraste radiológico causa irritação, reação tecidual, ascite e adenopatias. O resultado final é a formação de aderências e granulomas. Com a evolução, ocorre, principalmente na serosa intestinal, formação de placas firmes e densas de granuloma e tecido fibroso. Os planos de clivagem são obliterados por aderências fibrosas, dificultando e impedindo a dissecação. A retirada do sulfato de bário derramado na cavidade peritoneal deve ser realizada, imediatamente, através de lavagens sucessivas com soro fisiológico.<sup>43,44,45</sup>

Saito e cols.<sup>41</sup> injetaram, na cavidade pleural direita, solução salina (2mL) (controle) ou sulfato de bário (suspensão 2mL) (pleurodese), em ratos Wistar machos. A introdução do sulfato de bário a 100% p/v na cavidade pleural dos animais foi facilmente realizada pelo método de punção subxifoideana com agulha atraumática, a mesma utilizada em bloqueio anestésico peridural. Esta técnica foi primeiramente descrita por Haddad.<sup>25</sup> Encontrou-se uma grande vantagem no método utilizado, pois o mesmo não necessita de uma incisão na cavidade torácica, como na maioria dos experimentos de pleurodese realizados, principalmente em coelhos.<sup>5,6,46,47</sup> Os animais foram sedados, anestesiados, traqueotomizados e as pressões elásticas, resistivas e viscoelásticas/inomogêneas do sistema respiratório, pulmão e parede torácica foram medidas pelo método de oclusão no final da inspiração. A pleura foi estudada determinando-se, macroscopicamente, a existência de pleurodese e, microscopicamente, a presença de inflamação e fibrose, bem como a análise quantitativa do colágeno. Os efeitos no parênquima pulmonar também foram avaliados com relação à presença de inflamação e fibrose alveolar. As pressões elásticas, resistivas e viscoelásticas pulmonares aumentaram 48h após a injeção de sulfato de bário, de forma significativa, em relação ao seu grupo controle. Em 30 dias, houve normalização desses parâmetros mecânicos. A pleurodese, juntamente com a fibrose pleural, além da quantidade

de colágeno, foram significativamente maiores em relação ao grupo controle, 48 horas e 30 dias. Quando se comparou os grupos submetidos à pleurodese, esses parâmetros não se modificaram com o tempo, exceto pela presença de derrame pleural, em 48 horas, e por uma diminuição de sulfato de bário na cavidade pleural, em 30 dias. Não foram observadas inflamação ou fibrose alveolar em qualquer um dos grupos. Este modelo demonstrou que o sulfato de bário induz a pleurodese já numa fase precoce, sendo inócua ao

pulmão e com normalização das alterações da mecânica respiratória, na fase tardia.

Durante muitos anos, um grande número de profissionais de saúde envolveram-se no estudo da pleurodese. Muitos questionamentos foram respondidos, porém ainda enfrentamos, em nossa prática clínica, casos que geram muitas dúvidas. Ainda não encontramos o método e a substância ideal para a realização da pleurodese, mas, com certeza, a estamos realizando com mais segurança e compreensão de sua fisiopatologia.

## REFERÊNCIAS:

- Spengler L. Zur Chirurgie des Pneumothorax. *Beitr Klin Chir* 1906;49:80-8.
- Light RW. *Pleural Diseases*. 3th ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1995. cap. 19: Pneumothorax.
- Kaiser LR, Shrager J. Video-assisted thoracic surgery: the current state of the art. *AJR* 1995;165:1111-7.
- Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn AS. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Int Med* 1994;120:56-4.
- Vargas FS, Carmo AO, Marchi E, Vaz MAC, Ramos KP, Mattos VC, Teixeira LR. Effectiveness of silver nitrate compared to talc slurry as pleural sclerosing agent in rabbits. Influence of concomitant intrapleural lidocaine. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1999;54:199-208.
- Light RW, Cheng DS, Lee YCG, Rogers J, Davidson J, Lane KB. A single intrapleural injection of transforming growth factor- $\beta$ 2 produces an excellent pleurodesis in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:98-104.
- Ashchi M, Golish J, Eng P, O'Donovan P. Transudative malignant pleural effusions: prevalence and mechanisms. *South Med J* 1998;91:23-26.
- Anderson CB, Philpott GW, Fergusson TB. The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer* 1974;33:916-22.
- Sahn SA. Malignant pleural effusions. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, eds. *General Thoracic Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p.935-43.
- Aelony Y, Kig RR, Boutin C. Thoracoscopic talc poudrage in malignant pleural effusions. Effective pleurodesis despite low pleural pH. *Chest* 1998;113:1007-12.
- Cardillo G, Facciolo F, Giunti R, Gasparri R, Lopercolo M, Orsetti R, Martelli M. Videothoracoscopic treatment of primary spontaneous pneumothorax: a 6-year experience. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:357-61.
- Tschoopp JM, Brutshe M, Frey JG. Treatment of complicated spontaneous pneumothorax by simple talc pleurodesis under thoracoscopy and local anaesthesia. *Thorax* 1997;52:329-32.
- Milanez JRC, Vargas FS, Werebe EC, Cardoso P, Teixeira LR, Jatene FB, Light RW. Thoracoscopy talc poudrage. A 15-year experience. *Chest* 2001;119:801-6.
- Bethune N. Pleural poudrage: new technique for deliberate production of pleural adhesions as preliminary to lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1935;4:251-61.
- Weissberg D, Bem-Zeev I. Talc pleurodesis. Experience with 360 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:689-95.
- Rinaldo JE, Owens GR, Rogers RM. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:523-6.
- Saffran L, Ost DE, Fein AM, Schiff MJ. Outpatient pleurodesis of malignant pleural effusions using a small-bore pigtail catheter. *Chest* 2000; 118:417-21.
- Zimmer PW, Hill M, Casey K, Harvey E, Low DE. Prospective randomized trial of talc slurry vs bleomycin in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest* 1997;112:430-4.
- Vargas FS, Milanez JRC, Filomeno LTB, Fernandez A, Jatene FB, LIGHT RW. Intrapleural talc for the prevention of recurrence in benign or undiagnosed pleural effusions. *Chest* 1994;106:1771-5.
- Heuvel MMVD, Smit HJM, Barbierato SB, Havenith CEG, Beelen RHJ, Postmus PE. Talc-induced inflammation in the pleural cavity. *Eur Respir J* 1998;12:1419-23.
- Rodriguez-Panadero F, Segado A, Juan JM, Ayerbe R, Garcia IT. Failure of talc pleurodesis is associated with increased pleural fibrinolysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:785-90.
- Carignan S, Samson L, Lafontaine E, Cordeau MP. Modifications radiologiques du talcage pleural dans les cas d'épanchements. *Ann Chir* 1994;48:777-84.
- Zimmer PW, Hill M, Casey K, Harvey E, Low DE. Prospective randomized trial of talc slurry vs bleomycin in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest* 1997;12:430-4.
- Diacon AH, Wyser C, Bolliger CT, Tamm M, Pless M, Perruchoud AP, Solèr M. Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 1445-9.
- Haddad R. Alterações histopatológicas pulmonares na pleurodese química. Estudo experimental em ratos [Tese]. Rio de Janeiro (RJ): Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1995.
- Evans TRJ, Stein RC, Gazet JC, Ford HT, Coombes RC. A randomized prospective trial of surgical against medical tetracycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions secondary to breast cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A:316-9.
- Kroegel C, Antony VB. Immunobiology of pleural inflammation: Potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy. *Eur Respir J* 1997;10:2411-8.
- Hauck H, Bull PG, Pridun N. Complicated pneumothorax: short and long results of endoscopic fibrin pleurodesis. *World J Surg* 1991;15:146-50.
- Salomaa ER, Pulkki K, Helenius H. Pleurodesis with doxycycline or *Corynebacterium parvum* in malignant pleural effusion. *Acta Oncol* 1995; 34:117-21.
- Diacon AH, Wyser C, Bolliger CT, Tamm M, Pless M, Perruchoud AP, Solèr M. Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1445-9.
- Lan RS, Lo SK, Chuang ML, Yang CT, Tsao TCY, Lee CH. Elastance of the pleural space a predictor for the outcome of pleurodesis in patients with malignant pleural effusion. *Ann Intern Med* 1997;1997:768-74.
- Vargas FS, Teixeira LR, Carmo AO, Marchi E, Vaz MC, Anangelo L, Jatene FB. Pleurodese: perspectivas futuras. *J Pneumol* 2000;26:307-12.
- Antonangelo L, Marchi E, Carmo AO, Vaz MAC, Vargas FS, Teixeira LR. Lung damage caused by intrapleural silver nitrate in rabbits. Comparison with talc slurry. *Chest* 1999;116:269S.
- Teixeira LR, Vargas FS, Carmo AO, Cukier A, Silva LMMF, Light RW. Effectiveness of sodium hydroxide as a pleural sclerosing agent in rabbits: Influence of concomitant intrapleural lidocaine. *Lung* 1996;174:325-32.
- Ukale V, Bone D, Hillerdal G, Cederlund K, Widström, Larsen F.

- The impact of pleurodesis in malignant effusion on respiratory function. *Respir Med* 1999;93:898-902.
36. Agrenius V, Gustafsson LE, Widström O. Tumour necrosis factor- $\alpha$  and nitric oxide, determined as nitrite, in malignant pleural effusion. *Respir Med* 1994;88:743-48.
  37. Dumire R, Crabbe MM, Mappin FG, Fontenelle LJ. Autologous "blood patch" pleurodesis for persistent pulmonary air leak. *Chest* 1992;101:64-6.
  38. Kelly-Garcia J, Berumen JFR, Perez CI. Iodopovidone and bleomycin pleurodesis for effusions due to malignant epithelial neoplasms. *Arch Med Res* 1997;28:583-85.
  39. Teixeira LR, Vargas FS, Carmo AO, Silva LMMF, Marchi E, Light RW. Effectiveness of ethanalamine oleate as a pleural sclerosing agent in rabbits. *Respiration* 1998;65:304-08.
  40. Albuquerque DAM, Seidl VR, Santos VCT, Oliveira-Neto JA, Capelozzi VL, Rocco PRM, Zin WA. The effect of experimental pleurodesis by aluminum hydroxide on lung and chest wall mechanics. *Lung* 2001;179:293-303.
  41. Saito EH, Castro MPC, Menezes SLS, Haddad R, Antonnangelo L, Teixeira LR, et al. Respiratory mechanics and pleural remodeling in pleurodesis induced by barium sulphate. *Respir Physiol Neurobiol* 2004;139:271-80.
  42. Marsico GA. Efeitos do sulfato de bário na cavidade pleural de ratos [Tese]. Rio de Janeiro (RJ): Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1998.
  43. Ferrante LS, Schreiman JS, Rouse JW, Rysavy JÁ, Cheng SC, Frick MP. Iopamidol as a gastrointestinal contrast agent. *Invest Radiol* 1990;25:141-5.
  44. Herrington Jr. JI. Barium granuloma within the peritoneal cavity: ureteral obstruction 7 years after barium enema and colonic perforation. *Ann Surg* 1966;164:162-6.
  45. Zheutlin N, Lasser EC, Rigler LG. Clinical studies on effect of barium in the peritoneal cavity following rupture of the colon. *Surg* 1952; 32:967-79.
  46. Kennedy L, Harley RA, Sahn AS, Strage C. Talc slurry pleurodesis. Pleural fluid and histologic analysis. *Chest* 1995;107:1707-12.
  47. Teixeira LR. Pleurodese experimental: Caracterização do efeito esclerosante da tetraciclina e de seus derivados minociclina e doxiciclina [Tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 1995.