

## Derrame pleural maligno: abordagem individualizada conforme apresentação clínica

### Malignant pleural effusion: individual management according to clinical presentation

Jader Joel Machado Junqueira<sup>1</sup>, Daniel Marchi dos Anjos<sup>1</sup>,  
Ricardo Mingarini Terra<sup>2</sup>, Fabio Biscegli Jatene<sup>3</sup>

Junqueira JJM, Anjos DM, Terra RM, JateneFB. Derrame pleural maligno: abordagem individualizada conforme apresentação clínica. Rev Med (São Paulo). 2007 jan.-mar.;86(1):39-51.

**RESUMO:** Os pacientes com derrame pleural maligno (DPM) têm neoplasias em fase avançada com mau prognóstico e baixa resposta a tratamento sistêmico. Devido à curta expectativa de vida e ao controle muitas vezes ineficaz pela quimioterapia, quando se apresentam muito sintomáticos alguma terapêutica paliativa efetiva é necessária para oferecer conforto e qualidade de vida a estes pacientes. Porém, visto a grande variedade de apresentações clínicas, a terapêutica ideal não deve ser generalizada para todos os pacientes com DPM, como é pode ser observado em muitos ensaios clínicos sobre o assunto. Esta deve ser individualizada considerando principalmente a *performance status* e as condições clínicas do paciente. Revisamos as várias opções terapêuticas descritas na literatura para o tratamento de pacientes com DPM, propondo uma abordagem individualizada destes pacientes, de acordo com a suas apresentações clínicas.

**DESCRITORES:** Derrame pleural maligno/diagnóstico. Derrame pleural maligno/terapia. Pleurodese. Qualidade de vida. Prognóstico.

## INTRODUÇÃO

O derrame pleural maligno (DPM) pode ser definido como um acúmulo anormal de líquido no espaço pleural induzido pela presença de células malignas. É uma

complicação comum, que ocorre em cerca de 50% dos pacientes com neoplasias metastáticas<sup>1</sup>, frequentemente associada a carcinoma de pulmão, mama, ovário e linfoma<sup>2</sup>, especialmente o não-

<sup>1</sup> Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

<sup>2</sup> Médico Assistente do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital das Clínicas da FMUSP (HCFMUSP), - Orientador;

<sup>3</sup> Diretor do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), Orientador.

**Endereço para correspondência:** Laboratório Anátomo-Cirúrgico do Instituto do Coração (InCor)/HCFMUSP. R. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - 2º Andar, Bloco 1. Cerqueira César. CEP: 05403-900. São Paulo, SP. e-mail: jader\_junqueira@yahoo.com.br

Hodgkin. Nos EUA observam-se cerca de 100.000 novos casos por ano<sup>1</sup>. O pulmão, nos homens, e a mama, nas mulheres, são os locais mais comuns de origem das metástases pleurais, sendo juntos responsáveis por 50-75% de todos os DPM<sup>3-5</sup>. Linfomas, tumores dos tratos geniturinário e gastrointestinal somam um total de 25% e derrames pleurais de sítio primário desconhecido são repensáveis pelos 7-15% restantes<sup>6</sup>.

Os pacientes com DPM têm neoplasias em fase avançada com mau prognóstico e baixa resposta a tratamento sistêmico<sup>3</sup>. A sobrevida média é de 13,5 meses, com valores de 2,5 meses para carcinoma broncogênico e 7 meses para carcinoma de mama<sup>7</sup>. Ainda que a quimioterapia sistêmica possa ser, em algumas situações, útil no controle do DPM, principalmente nos casos de câncer de mama, ovário, linfoma e carcinomas pulmonares de pequenas células<sup>8</sup>, na maioria das vezes, esta abordagem não é efetiva.

Devido à curta expectativa de vida e ao controle muitas vezes ineficaz pela quimioterapia, quando se apresentam muito sintomáticos alguma terapêutica paliativa efetiva é necessária para oferecer conforto e qualidade de vida a estes pacientes. A terapêutica ideal deveria ser simples, segura, bem tolerada, apresentar baixa morbidade/mortalidade, requerer uma curta estadia hospitalar e, ao mesmo tempo, apresentar baixas taxas de recidiva<sup>3</sup>. Porém, visto a grande variedade de apresentações clínicas, é importante dizer que a terapêutica ideal não deve ser generalizada para todos os pacientes com DPM, como observamos em muitos ensaios clínicos sobre o assunto. Esta deve ser individualizada considerando principalmente a *performance status* do paciente.

O objetivo deste estudo foi revisar as várias opções terapêuticas descritas na literatura para o tratamento de pacientes com DPM, propondo uma abordagem individualizada destes pacientes, de acordo com a suas apresentações clínicas.

## FISIOPATOGENIA

O DPM é normalmente um exsudato, que ocorre por aumento da permeabilidade vascular levando, conseqüentemente, a um aumento na produção de líquido pleural. Neste exsudato, rico em células mononucleares (linfócitos > 50%), as hemácias são abundantes (30.000 a 50.000/mL)<sup>9</sup>. Inúmeros produtos tumorais (VEGF – fator de crescimento endotelial vascular) e citocinas estão envolvidos nesta lesão microvascular relacionada ao aumento da permeabilidade. Um outro mecanismo

relacionado à formação do DPM é a diminuição da absorção pleural, por infiltração dos linfonodos ou dos linfáticos pleurais<sup>10</sup>. A caquexia associada ao câncer ocasiona hipoproteinemia que ainda contribui para a formação de derrame pleural, em decorrência da diminuição da pressão oncótica<sup>10</sup>.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O DPM apresenta manifestações clínicas que variam significativamente entre os pacientes. O espectro de variação destas apresentações é muito amplo, estando em um extremo um paciente assintomático, cujo derrame foi diagnosticado acidentalmente em radiografia controle e, em outro extremo, um paciente com insuficiência respiratória<sup>11</sup>. Os sintomas mais freqüentes são dispnéia, ortopnéia, tosse e dor torácica<sup>12</sup>, que muitas vezes aparecem associadas e acabam levando a sofrimento, restrição progressiva das atividades diárias habituais e necessidade freqüente de atendimento médico, justificando o impacto em qualidade de vida e os custos envolvidos. A dor torácica está relacionada ao envolvimento da pleura parietal, costelas e nervos intercostais<sup>13</sup>, sendo geralmente unilateral e aguda, que piora na inspiração ou tosse, podendo irradiar para o ombro, pescoço ou abdome<sup>9</sup>.

Ao exame físico, podemos observar alargamento dos espaços intercostais e diminuição da amplitude respiratória à inspeção; diminuição da expansibilidade pulmonar à palpação; percussão submaciça ou maciça, com perda do som claro pulmonar; frêmito toracovocal e murmúrios vesiculares reduzidos ou ausentes à ausculta, sem ruídos adventícios. Perto dos grandes derrames pode ocorrer egobroncofonia na borda superior do nível líquido onde o parênquima pulmonar subjacente é comprimido<sup>9,10,14</sup>.

Marel et al.<sup>15</sup> demonstraram que pacientes com DPM são mais propensos a apresentarem histórico de trabalho com produtos carcinogênicos ou terem histórico próprio de câncer. Com relação aos aspectos bioquímicos laboratoriais estes pacientes apresentaram altos índices de LDH ( $p < 0,01$ ), CEA ( $p < 0,01$ ) e polipeptídeo tissular ( $p < 0,001$ ) no soro e altos índices de CEA ( $p < 0,001$ ) e fosfatase alcalina ( $p < 0,05$ ) no líquido pleural, quando comparados a pacientes com doença benigna. Além disso, os níveis de proteína ( $p < 0,05$ ) no soro e os níveis de IgM ( $p < 0,01$ ) tanto no soro quanto no líquido pleural se mostraram significativamente menores nos pacientes com DPM. Os níveis de IgG, IgA, glicose, amilase, colesterol, pH,  $C_3$  e  $C_4$  em pacientes com DPM não apresentaram diferença estatística significativa, tanto no soro quanto no líquido pleural, quando

comparados a pacientes com doença benigna. Ainda através deste estudo, concluíram que o estudo citológico foi o procedimento mais importante na determinação do diagnóstico do derrame pleural, sendo definitivo em 60,8% dos pacientes.

## OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Várias são as opções de tratamento existentes na literatura para o DPM (Tabela 1). Abaixo procuramos explicar um pouco de cada método, bem como suas vantagens e desvantagens, além dos resultados obtidos por diferentes autores com a utilização de cada um deles.

**Tabela 1.** Opções Terapêuticas. \*TS – Talc Slurry; \*\*VATS – Video Assisted Thoracoscopic Surgery.

Opções Terapêuticas	
Toracocentese de Alívio	
Drenagem Pleural	
Pleurodese	Instilação de talco (TS)* Videotoracoscopia (VATS)**
Pleurectomia	
Shunt Pleuroperitoneal	
Quimioterapia Intrapleural	

### Toracocentese de alívio

Consiste no esvaziamento do líquido contido no espaço pleural, através de uma punção por agulha (Jelco® calibre 14 ou 16). Deve ser realizada preferencialmente na parte posterior do tórax, alguns centímetros distantes da coluna vertebral e da musculatura paravertebral, com a introdução da agulha na borda superior da costela, evitando lesão do feixe vasculonervoso topograficamente localizado na borda inferior dos arcos costais. Método paliativo, minimamente invasivo e que traz uma melhora instantânea da dispnéia. Para que o derrame possa ser abordado, deve-se haver uma quantidade mínima de líquido no espaço pleura. Light<sup>1</sup>, de forma empírica, sugere que derrames pleurais que se expressam na radiografia de tórax em decúbito lateral por uma faixa inferior a 10 mm não devem ser puncionados, já que há maior chance de acidente de punção.

Anderson et al.<sup>16</sup> demonstraram que tal método tinha 97% de recidiva em 30 dias, e o tempo médio de reacúmulo do derrame de 4,2 dias. Böhle et al.<sup>17</sup> e Anderson et al.<sup>16</sup> observaram que o método estava ainda associado a complicações tais como loculação do derrame, pneumotórax iatrogênico, contaminação da cavidade pleural e conseqüentemente empiema. O edema pulmonar por re-expansão ocorre devido à

lesão reperfusional, hipoxemia e aumento da permeabilidade capilar, devendo ser considerado quando há drenagem de derrames pleurais volumosos<sup>18</sup>. A expansão pulmonar incompleta pós-drenagem pode indicar derrame multiloculado, obstrução brônquica ou encarceramento pulmonar<sup>5</sup>. Pode-se dizer que a toracocentese é um procedimento essencial apenas como uma primeira abordagem no diagnóstico e tratamento do derrame pleural, já que traz uma melhora temporária do quadro e permite uma avaliação pulmonar inicial<sup>4</sup>, porém, devido a alta taxa de recidiva e possibilidade de complicações em procedimentos repetidos, não é boa opção terapêutica de longo prazo. Além disso, sabe-se que a repetição excessiva da toracocentese resulta em depleção iônica, de fluidos e de proteínas, contribuindo para a deterioração da condição geral do paciente<sup>19,20</sup>. Porém, pacientes com expectativa de vida bem curta ou reacúmulo lento do derrame podem ainda se beneficiar deste método.

### Drenagem Pleural

Nos casos de DPM, a drenagem pleural, apesar de ter o mesmo objetivo da toracocentese de alívio, esvaziar a cavidade pleural, é executada através da colocação de um dreno torácico, de preferência, lateralmente, ao nível da linha hemiaxilar. A drenagem pleural é requerida sempre que estiver indicada a manutenção constante de um acesso permeável, que mantenha a cavidade livre, até que o processo patológico responsável pela formação do derrame regride e o acúmulo de líquido cesse<sup>10</sup>. Izbicki et al.<sup>21</sup>, utilizando esta técnica, demonstraram recidiva do derrame em 50 a 80% dos pacientes após a retirada do dreno pleural. Tais procedimentos, apesar de permitirem alívio sintomático imediato e esvaziamento da cavidade pleural, apresentavam alta taxa de recidiva, o que levou a busca de novas terapêuticas.

Na última década novos materiais têm sido desenvolvidos no sentido de promover uma drenagem pleural prolongada em ambiente domiciliar. Diversas séries relatando o uso de cateteres pleurais de longa permanência têm mostrado a eficiência da técnica como tratamento paliativo em casos de DPM. Tremblay et al.<sup>22</sup>, através do maior estudo retrospectivo já realizado com 223 pacientes submetidos a 250 drenagens por esta técnica, demonstraram resultados interessantes. Conseguiram remissão completa e parcial dos sintomas em 38,8% e 50% dos casos, respectivamente, com diferença significativa entre os casos de câncer de mama (53,3% de remissão dos sintomas) e pulmão (31,1%); 4% de falha da técnica; 9,9% de necessidade de reabordagem ipsilateral;

42,9% de pleurodese espontânea, sendo mais freqüente nos casos em que, após 2 semanas, menos de 20% do hemitórax continha fluido (57,2% versus 25,3%, respectivamente,  $p < 0,001$ ); 6,3% de necessidade de retirada do cateter por empiema, enfisema de subcutâneo, obstrução da drenagem, locação extrapleural, dor ou encarceramento pulmonar sem melhora dos sintomas. Os cateteres foram mantidos por um período médio de 56 dias, com boa tolerância e mínimo impacto sobre a mobilidade e atividade dos pacientes. Deste modo, alguns autores consideram este o método de escolha para o tratamento de pacientes sintomáticos com DPM.

### Pleurectomia

É um método efetivo de pleurodese mecânica, porém muito invasiva para o tratamento de DPM, estando relacionada a uma substancial morbidade e mortalidade, sendo dificilmente utilizada como um procedimento paliativo<sup>23</sup>. As complicações podem incluir empiema, hemorragia e falência cardiorespiratória, tendo uma taxa de mortalidade de 10-13%<sup>6</sup>. Deve ser considerada, portanto, um procedimento de exceção no controle do DPM.

### Shunt pleuroperitoneal

Previamente descrito como um método eficaz quando há extenso envolvimento da pleura visceral pelo tumor<sup>24</sup>, encarceramento pulmonar ou existência de grande derrame pleural refratário a pleurodese química<sup>6</sup>. Permite uma melhor ventilação pulmonar e oferece alguma proteção contra retenção de secreção, atelectasia e pneumonia<sup>24</sup>. Por outro lado, há o risco de translocação de células tumorais para a cavidade peritoneal<sup>24</sup> e oclusão do shunt por sangue ou fibrina<sup>25</sup>, além de necessitar de compressão manual da válvula percutaneamente, por volta de 400 vezes por dia<sup>6,8</sup>. Schulze et al.<sup>19</sup> constataram controle da dispnéia em 73% dos 14 pacientes submetidos a este método, já Petrou et al.<sup>24</sup> demonstraram eficácia no controle da recidiva em 95% dos 67 pacientes com DPM tratados. Deve ser considerada, portanto, uma alternativa nos casos em que os métodos convencionais de pleurodese foram ineficazes para controlar a recidiva do derrame e dos sintomas respiratórios<sup>10</sup>.

### Quimioterapia intrapleural

A Quimioterapia Hipertérmica com Perfusão Intrapleural (QHPI) é uma terapia adjuvante para pacientes com disseminação pleural, cuja lesão primária tenha sido removida. Consiste da irrigação

do espaço pleural por 1-2 horas com solução salina a 42-43°C contendo cisplatina através de um circuito extracorpóreo. A combinação da terapia hipertérmica com o efeito anti-tumoral da cisplatina promove a degeneração de células tumorais com fibrose da parede pleural e controle do derrame pleural<sup>26,27</sup>. O uso apenas de uma solução salina de cisplatina por 30 minutos também demonstrou melhora no prognóstico destes pacientes, tendo uma ação preventiva da carcinomatose pleural<sup>28</sup>. A realização de quimioterapia (5-FU e cisplatina) repetida através de cateter intrapleural de longa duração acoplado a um *port* de entrada também tem se mostrado uma outra técnica efetiva, segura e contínua de controle do DPM<sup>29</sup>.

Matsuzaki et al.<sup>26</sup>, através de uma série de 19 pacientes, sendo 12 deles tratados com esta técnica, demonstraram sua viabilidade e eficácia no tratamento de lesões disseminadas pela superfície pleural. O aquecimento uniforme de toda a cavidade pleural pode ser conseguido com um dos pulmões colapsados. A segurança existente neste aquecimento decorre do fato de a condução térmica não penetrar mais que 10mm na superfície pleural, gerando efeitos sistêmicos muito brandos. Os pacientes com disseminação pleural tratados com esta técnica apresentaram controle total do derrame pleural e tempo de sobrevida médio superior aquele conseguido pelos pacientes não submetidos a QHPI (20 meses e 6 meses, respectivamente,  $p < 0,01$ ). Porém, não houve diferença estatística no tempo de sobrevida médio dos pacientes com derrame pleural tratados ou não por esta técnica. Assim, a QHPI estaria bem indicada em pacientes submetidos à ressecção cirúrgica do sítio neoplásico primário e que apresentam disseminação pleural maligna.

A QHPI, originalmente descrita por Matsuzaki et al.<sup>26</sup>, é realizada através da irrigação direta da cavidade torácica pela toracotomia. Apesar dos resultados favoráveis obtidos, o dano pulmonar secundário ao seu aquecimento direto, como edema, não deve ser subestimado. Por ser mais invasivo, ocasionalmente não deve ser realizado em pacientes com baixo *performance status*, portadores de limitada função pulmonar, complicações cardiovasculares, ou idade avançada. Uma modificação deste método, recentemente descrita por Shigemura et al.<sup>27</sup>, caracteriza-se por ser realizada através da VATS, ser menos invasiva, mais segura, além de apresentar baixo tempo de perfusão, prevenindo o dano por aquecimento durante o procedimento e possibilitando uma ampliação na indicação da QHPI. Shigemura et al.<sup>27</sup>, através de um estudo prospectivo, realizaram QHPI por VATS em 17 pacientes com neoplasia pulmonar complicada associada a DPM e carcinomatose pleural, sem sinais de metástase extra-

torácica. Estes pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com o tempo de perfusão a que foram expostos: Grupo S - 1 hora, 7 pacientes; Grupo L - 2 horas, 10 pacientes. Como resultado obtiveram exame citológico do derrame pleural negativo em 70%, grupo L, e 71% dos casos, grupo S. Edema pulmonar foi evidenciado em 4 pacientes do grupo L, com melhora após tratamento convencional com suplementação de oxigênio, diurético e drogas vasoativas. Outras complicações como náusea, vômito, nefrotoxicidade, irregularidade hemodinâmica e fuga aérea, todas resolvidas com tratamento adequado. O tempo de sobrevivência médio foi para os grupos L e S foram 17 (8 – 36) e 19 (12 – 22) meses, respectivamente. Não houve evidência de doença pulmonar ou pleural ipsilateral no seguimento destes pacientes, porém, dois deles apresentaram recorrência contralateral.

De maneira geral, a QHPI tem se mostrado uma técnica segura e eficaz, que pode ser utilizada em conjunto com as cirurgias pulmonares convencionais, sempre que disseminação pleural for encontrada, devendo-se, no entanto, levar em conta o *performance status* do paciente e as possíveis complicações relacionadas ao uso do quimioterápico e do aquecimento da cavidade torácica.

### Pleurodese

Este método tem por objetivo provocar adesão entre os dois folhetos pleurais, com obliteração do espaço pleural, impedindo o reacúmulo de líquido. A pleurodese pode ser química, pela administração de um agente esclerosante (irritante) na cavidade pleural, ou mecânica, por pleurectomia ou abrasão. A eficácia deste método pode ser atribuída à resposta inflamatória gerada, resultando numa diminuição da atividade fibrinolítica, bem como lesão de célula mesotelial e estimulação da proliferação fibroblástica<sup>30</sup>. Alguns preditores de falha da pleurodese devem ser considerados, tais como: baixo pH (= 7,3 – 7,2) do líquido pleural e grande quantidade de tumor verificado na pleura<sup>31,32</sup>. Aelony et al.<sup>33</sup>, por outro lado, demonstraram que resultados efetivos de pleurodese podem ser obtidos mesmo com um líquido pleural de pH baixo.

Diversos agentes vêm sendo utilizados ao longo dos anos, entre eles **antibióticos** como tetraciclina, largamente utilizada na América do Norte<sup>34,35</sup>, minociclina e doxiciclina<sup>36</sup>; antineoplásicos como a bleomicina<sup>3,5</sup>; e irritantes como o talco, largamente utilizado na Europa<sup>4,20,33,37</sup> e o nitrato de prata<sup>38</sup>. O agente esclerosante ideal deveria apresentar alto peso molecular e polaridade química, baixo clearance regional, rápido clearance sistêmico,

acentuada curva dose-resposta e ser bem tolerado, com o mínimo ou sem efeito colateral<sup>6</sup>.

O uso de tetraciclina como agente esclerosante tem mostrado a existência de complicações associadas<sup>36,39</sup>, bem como resultados precoces e tardios insatisfatórios<sup>34,40</sup>. Os principais efeitos colaterais observados são febre (10%) e dor pleurítica (30%), com rápida resposta a antipiréticos e analgésicos<sup>6</sup>. Já com relação ao uso da bleomicina, relatos de caso têm sido publicados com relação a sua toxicidade sistêmica, gerando alopecia, mucosites, falência renal e lesão alveolar difusa<sup>41,42</sup>, o que acaba por prejudicar sua utilização. Neste caso, o efeito colateral mais comum é a náusea, além de febre e dor pleurítica<sup>6</sup>. Antibióticos e antineoplásicos, de maneira geral, não são considerados agentes de primeira linha devido à baixa efetividade, variando entre 55 a 67%<sup>36</sup>; maior incidência de efeitos colaterais como dor; e, como no caso da bleomicina, alto custo<sup>5,38</sup>. Moores et al.<sup>43</sup>, através de um estudo randomizado, comparou a efetividade do uso de tetraciclina em relação a bleomicina, obtendo resultados de 33% e 64%, respectivamente. Portanto o esclerosante mais utilizado atualmente é o talco, visto sua efetividade, eficácia igual ou superior a 90%<sup>4,5,7,19,36,44</sup>, baixo custo e poucos efeitos colaterais, quando comparado a outros agentes esclerosantes<sup>36,45,46</sup>.

A idéia de uma restrição da ventilação resultante de uma extensa esclerose por talco é sempre questionada, porém Weissberg et al.<sup>7</sup> demonstraram que este fenômeno é dose-dependente ocorrendo raramente com doses menores ou igual a 4 gramas. Da mesma forma, Paul et al.<sup>47</sup> e Lang et al.<sup>48</sup> demonstraram que não há deterioração da função ventilatória após este tipo de pleurodese. De Campos et al.<sup>44</sup> demonstraram resultados muito efetivos (93,4%) com a insuflação intrapleural de 2 gramas de talco. Na literatura existe um relato de três casos de SARA (Síndrome da angústia respiratória do adulto), um deles com óbito, atribuídos a pleurodese com 10g de talco<sup>49</sup>. Outras complicações descritas na literatura, relacionadas ao uso do talco, são pneumonite<sup>50</sup>, infecção local, empiema, arritmia e maciça absorção sistêmica comprovada em modelo de rato<sup>51</sup>.

Ainda neste sentido devemos considerar a via de administração ideal do talco, lembrando que como citado previamente a pleurodese é um procedimento paliativo, que deve ter baixo índice de recidiva, baixo índice de complicações permitindo, portanto, melhora na qualidade de vida do paciente ao menor custo possível. Observamos na literatura duas tendências na administração de talco intrapleural. A instilação de suspensão de talco através de dreno torácico "*talco slurry*" (TS) e insuflação de talco através de

videotoracoscopia “*video assisted thoracoscopic surgery*” (VATS).

### Instilação de Talco (TS)

A instilação de talco por dreno de tórax para tratamento do DPM foi descrita originalmente por Chambers em 1958<sup>52</sup>, que relatou sucesso (pleurodese permanente) em 86% dos pacientes tratados. O método tornou-se foco de interesse após a série de Webb et al.<sup>53</sup> que revelou sucesso de 100% em 28 pacientes tratados com TS sem complicações significativas. As demais séries revelaram taxas de sucesso que variaram entre 77 a 93,2%<sup>45,54-57</sup>. O tempo de internação variou de 5,8 a 12,6 dias. Na série de Kennedy et al.<sup>45</sup> observaram-se as seguintes complicações: 5% de empiema, 4% arritmias, 4% de hipotensão e 4% de insuficiência respiratória. Nas outras séries não foram descritas complicações maiores; observou-se dor, enfisema de subcutâneo, febre e insuficiência respiratória. O método é bastante atraente visto ser menos invasivo, dispensar anestesia geral e estar associado, pelo menos teoricamente, a menos complicações e custos.

### Videotoracoscopia (VATS)

A insuflação de talco por videotoracoscopia, uma modificação da técnica de TS, tem taxa de sucesso que varia de 90,2 a 93,4% e taxa de complicações que varia de 2,8 a 12,2%, conforme as 4 maiores séries de casos da literatura<sup>4,19,20,44</sup>. O tempo médio de internação variou de 5,8 a 10,7 dias nestas séries. Shulze et al.<sup>19</sup> consideram o método como de eleição para pleurodese em pacientes com DPM pois, permite melhor dispersão do talco, lise de eventuais aderências e, conseqüentemente, pleurodese mais efetiva com menor chance de recidiva e maior chance de completa expansão pulmonar. Os índices de morbidade, dor e tempo de internação são baixos e em conjunto com a taxa de sucesso revelam a VATS como excelente método de pleurodese em DPM sintomático recidivante. Em casos de encarceramento pulmonar, o pré-requisito para o sucesso na pleurodese está na realização da decorticação pulmonar no mesmo tempo cirúrgico, havendo, porém, aumento da morbidade<sup>58</sup>.

O melhor método para administração do talco intrapleural ainda não está definido. Esta controvérsia fica clara ao observarmos os resultados da pesquisa realizada através de questionário encaminhado a serviços de pneumologia e cirurgia torácica de cinco países de língua inglesa, abordando preferências dos grupos quanto à pleurodese<sup>59</sup>. Dos serviços que responderam ao questionário, 75% preferem realizar

pleurodese através de instilação de esclerosante por dreno de tórax e 25% através de toracoscopia. É interessante que a variação de conduta entre os países é muito grande, 92% dos serviços da Nova Zelândia que responderam preferem a instilação pelo dreno, já na Austrália 59% preferem a toracoscopia. Enquanto a instilação do talco pelo dreno oferece um procedimento mais simples, menos invasivo e com menos complicações potenciais, a videotoracoscopia é um procedimento que permite melhor evacuação do espaço pleural e dissipação do talco e potencialmente melhores resultados. Porém, nas séries estudadas observamos taxa de sucesso semelhante para ambas as técnicas, apesar dos resultados serem mais heterogêneos para o TS. Quanto às complicações, são descritas de forma menos organizada nas séries TS e muitas das complicações são relacionadas ao uso do talco e independem do método. Abordando esta questão, Erikson et al.<sup>55</sup>, publicaram um estudo comparativo com 34 pacientes, em que observou sucesso de 100% no grupo submetido a videotoracoscopia e insuflação de talco contra 77% de sucesso no grupo no qual o talco foi instilado pelo dreno. O grupo submetido a videotoracoscopia também teve tempo de internação menor. Tais resultados vão contra as séries em que observamos maiores taxas de sucesso com TS e em nenhuma a VATS alcançou 100% de sucesso, logo acreditamos tratar-se de viés de seleção uma vez que o estudo é retrospectivo.

Dresler et al.<sup>37</sup>, através de um estudo prospectivo randomizado, compararam a pleurodese com talco via VATS e TS realizadas em 501 pacientes, analisando suas porcentagens de sucesso num período de 30 dias, principalmente nos pacientes com taxa de re-expansão inicial > 90%. Os pacientes selecionados apresentavam pontuação entre 0-2 pela escala ECOG/Zubrod, expectativa de vida maior que 2 meses e eram capazes de serem submetidos a anestesia geral. Concluíram que não houve diferença estatística entre as duas formas de tratamento para todos os pacientes (VATS, 60%; TS, 53%,  $p = 0,119$ ), porém, a mesma comparação feita com o grupo de pacientes com taxa de re-expansão inicial > 90% mostrou resultados favoráveis ao VATS (67%), quando comparado ao TS (56%,  $p = 0,045$ ). A análise do subgrupo composto por pacientes com câncer de pulmão ou mama demonstrou resultados ainda mais expressivos, mais uma vez com superioridade do VATS (65%) em relação ao TS (50%,  $p = 0,014$ ). A mesma comparação quando feita com o grupo de pacientes com taxa de re-expansão inicial > 90% mostrou eficácia ainda mais evidente do VATS (82%), em relação ao TS (67%,  $p = 0,022$ ). A análise da curva de Kaplan-Meier para estimação do tempo de

recorrência do DPM revelou ausência de diferença estatística entre as duas técnicas ( $p = 0,622$ ). As complicações respiratórias (atelectasia, pneumonia e insuficiência respiratória) foram maiores no grupo VATS (13,5%) que no TS (5,6%,  $p = 0,007$ ).

De maneira geral, ambos os métodos apresentam eficácias equivalentes, porém, a VATS é bem indicada quando da existência de procedimento prévio ou possibilidade de encarceramento pulmonar, já que permite a oportunidade de inspeção direta da pleura, corrigindo possíveis adesões ou loculações. A VATS é ainda considerada pelos pacientes como provedor de maior segurança e conforto, além de proporcionar menor fadiga que o TS<sup>37</sup>.

Com relação à técnica, Shaw e Agarwal<sup>60</sup>, através de uma meta-análise, concluíram que a pleurodese química tem maior chance de sucesso e entre os agentes esclerosantes, o talco é o mais indicado a ser utilizado, já que apresentou maior eficácia e equivalente toxicidade em relação aos outros; VATS, quando comparado ao TS, foi associado a uma maior taxa de sucesso, devido a uma possibilidade maior de drenagem pleural e a uma melhor dispersão do agente na cavidade pleural. Assim, as evidências sugerem que a pleurodese videotoracoscópica utilizando talco seja o melhor método de tratamento para pacientes com derrame pleural maligno. Porém, para a realização deste procedimento, o paciente deve estar apto a ser submetido à sedação e anestesia geral. Caso isto não seja possível, TS é o mais recomendado.

## QUALIDADE DE VIDA

É importante notar que raramente os autores abordam, em seus estudos, a avaliação de índices de qualidade de vida e dor. Somente em 1977 o termo “qualidade de vida” foi indexado ao MedLine. Entre 1978 e 1980, cerca de 200 trabalhos científicos foram disponibilizados pelo sistema. Entre 1987 e 1992 a média manteve-se em cerca de 400 trabalhos por ano e em 1993 este número triplicou<sup>61</sup>. Yim et al.<sup>8</sup> consideraram a não abordagem da qualidade de vida dos pacientes como uma limitação de seu estudo. Neste caso, porém, os autores tiveram dificuldades com a tradução dos questionários, com o baixo nível educacional e o baixo estado geral de alguns pacientes. A preocupação com o conceito de “qualidade de vida”, definida pelo Grupo de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde como: “a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”<sup>62</sup>, refere-se

a um movimento dentro das ciências humanas e biológicas no sentido de valorizar parâmetros mais amplos que o controle de sintomas, a diminuição da mortalidade ou o aumento da expectativa de vida. Assim, a avaliação da qualidade de vida foi acrescentada nos ensaios clínicos randomizados como a terceira dimensão a ser avaliada, além da eficácia (modificação da doença pelo efeito da droga) e da segurança (reação adversa a drogas)<sup>63</sup>. A oncologia foi a especialidade que, por excelência, se viu confrontada com a necessidade de avaliar as condições de vida dos pacientes que tinham sua sobrevida aumentada com os tratamentos propostos<sup>64</sup>, já que muitas vezes na busca de acrescentar “anos à vida” era deixado de lado a necessidade de acrescentar “vida aos anos”<sup>65</sup>.

## ABORDAGEM INDIVIDUALIZADA

Talvez a dificuldade em escolher qual a melhor técnica resida na dificuldade em se estabelecer qual o melhor método de avaliação de seu resultado e visto o polimorfismo da doença e as condições clínicas variadas dos pacientes, talvez devamos buscar não a melhor técnica, mas a melhor estratégia terapêutica para cada paciente.

A escolha desta melhor estratégia deve levar em conta, além da técnica utilizada, parâmetros clínicos, tais como, características do fluido pleural (pH, glicose e DHL), grau de dispnéia, grau de carcinomatose pleural e, principalmente, o *performance status* do paciente. Este último parece estar diretamente relacionado à sobrevida do paciente<sup>10</sup>. Muitas vezes, temos que abrir mão de uma técnica mais eficaz, que requer um melhor *performance status* do paciente, por outra de menor eficácia, porém melhor suportada pelo paciente. Assim, mesmo sabendo que a pleurodese videotoracoscópica utilizando talco permite um melhor controle do DPM, em alguns momentos acabamos optando pela pleurodese por TS em virtude da impossibilidade de alguns pacientes serem submetidos a um procedimento de grande porte, representado pelo VATS. Haveria então uma necessidade de se estabelecer critérios que nos permitam reconhecer em que momento um procedimento mais invasivo deixa de ser útil para um determinado grupo de pacientes com baixo *performance status*.

Inúmeras são as escalas criadas para avaliar o *performance status* do paciente. Karnofsky et al.<sup>66</sup>, em 1948 criaram uma escala de avaliação do estado funcional para pacientes com câncer de pulmão e que continua sendo uma das mais relevantes para a avaliação de pacientes com câncer em geral. Avalia

de forma subjetiva e genérica as capacidades laborativas, de cuidar de si próprio e mobilidade do paciente. Para tanto, pontua-os de 0 a 100, como mostrado na Tabela 2.

**Tabela 2.** Escala de Performance Karnofsky.

Escala de Performance Karnofsky	
100	Normal, sem queixas e sem evidência de doença;
90	Capaz de realizar atividades normalmente, com leves sinais ou sintomas de doença;
80	Realiza atividades normais com esforço, alguns sinais e sintomas de doença;
70	Capaz de cuidar de si próprio, incapaz de realizar atividades normais ou trabalho ativo;
60	Requer atenção ocasional, mas é capaz de satisfazer a maioria de suas necessidades;
50	Requer ajuda importante e assistência médica freqüente;
40	Incapaz, requer cuidados especiais e assistenciais;
30	Totalmente incapaz, hospitalização e tratamento suporte indicados;
20	Gravemente enfermo, hospitalização e tratamento necessários;
10	Moribundo, processo fatal rapidamente progressivo;
0	Morto.

O equivalente físico entre 80 – 100 pode ser descrito como um paciente com capacidade para o trabalho e para a realização de atividades normais, sem necessidade de cuidados especiais. Entre 50 – 70, o paciente não está apto para o trabalho, sendo capaz de conviver em casa e satisfazer a maioria de suas necessidades, requerendo ajuda de importância variável. Já entre 40 – 10, o paciente é incapaz de satisfazer suas necessidades, requerendo assistência hospitalar. Nesta ocasião o agravamento da doença pode ser bem rápido.

Martinez-Morangón et al.<sup>67</sup> comprovaram, através de um estudo de coorte em 120 pacientes com DPM que foram submetidos a pleurodese, que tanto a eficácia dos resultados de tratamento do DPM quanto a sobrevida estão relacionadas com o *performance status* maior que 70, quando se utiliza a escala de performance Karnofsky (KPS – *Karnofsky Performance Scale*). Assim, pacientes com a pontuação da KPS < 70 estão associados a uma maior probabilidade de falha e a uma menor sobrevida.

Mais recentemente, Burrows et al.<sup>68</sup>, através de um estudo prospectivo de 85 pacientes

consecutivos com DPM sintomático, concluíram que somente o *performance status* do paciente, medido através da KPS, pode ser considerado um preditor estatisticamente significativo de sobrevida. As demais variáveis estudadas (idade, pH e glicose do líquido pleural e índice de carcinomatose pleural) não mostraram nenhuma correlação com a sobrevida dos pacientes. Neste estudo, foi observado que um aumento de 10 pontos na KPS equivaleria a um decréscimo de 27% no risco relativo de mortalidade ( $p < 0.001$ ). Enquanto pacientes com a pontuação da KPS = 70 tiveram uma sobrevida média de 395 dias, aqueles com pontuação da KPS = 30 apresentaram sobrevida média de apenas 34 dias. Por fim, concluíram que para pacientes com a pontuação da KPS = 70 a pleurodese com talco via toracoscopia seria o procedimento de escolha para o tratamento do DPM.

## CONCLUSÃO

De acordo com o que foi exposto acima, elaboramos uma tabela, mostrada abaixo, que resume os principais aspectos de cada uma das técnicas mais relevantes para o tratamento do DPM sintomático recidivante (Tabela 3).

Quanto ao sucesso da pleurodese observamos resultados semelhantes entre os métodos, com uma tendência a maior sucesso para VATS, como descrito na meta-análise<sup>60</sup> já citada anteriormente. A pleurodese via videotoracoscopia (VATS) apresentou resultados bem satisfatórios e reprodutíveis, conforme apresentados nas 4 maiores séries de casos existentes na literatura, cujas taxas de sucesso são de 90,2%<sup>20</sup>, 92,2%<sup>19</sup>, 92,7%<sup>4</sup>, 93,4%<sup>44</sup>. A instilação de talco (TS) apresentou resultados menos satisfatórios, pois apesar de Webb et al.<sup>53</sup> apresentarem sucesso em 100% dos casos, os demais trabalhos obtiveram taxas de sucesso iguais a 77%<sup>55</sup>, 78,6%<sup>57</sup>, 79%<sup>54</sup> e 81%<sup>45</sup>, o que demonstra a não reprodutibilidade do trabalho. Além disso, todos estes estudos apresentaram uma casuística baixa, inferior a 40 pacientes, uma limitação do método que diminui o impacto do seu resultado. Os resultados de estudos prospectivos randomizados comparando VATS e TS como o de Dresler et al.<sup>37</sup> e Yim et al.<sup>8</sup> apresentaram resultados semelhantes (Tabela 4). Dresler et al.<sup>37</sup> demonstraram que apenas para o subgrupo de pacientes com câncer de mama e pulmão VATS se mostrou mais eficaz que TS (82% versus 67%,  $p = 0,022$ ), porém, globalmente, não houve diferença estatística entre as duas técnicas. Yim et al.<sup>8</sup> não encontraram nenhuma diferença estatística entre as



duas técnicas, seja no tempo de drenagem, taxas de sucesso, taxa de falhas ou complicações. Neste estudo, porém,  $KPS < 30$ , função pulmonar

comprometida ( $VEF_1 < 0,5L$ ) ou encarceramento pulmonar foram utilizados como critérios de exclusão de pacientes.

**Tabela 3.** Comparação entre as terapêuticas existentes para o tratamento do DPM sintomático recidivante. \*O sucesso da pleurodese é mostrado como o somatório dos sucessos *totais*, quando há ausência de sintomatologia e não há evidência de reacúmulo de derrame pleural visto pela radiografia; e *parciais*, quando há evidência de derrame pleural residual ou reacúmulo ( $< 500mL$ ), sem gerar sintomatologia para o paciente e sem requerer nova drenagem. \*\*A taxa de pleurodese espontânea ocorreu em 42,9%, porém, houve controle dos sintomas em 88,8%, com tempo médio de drenagem de 56 dias (47 – 65).

	Videotoroscopia (VATS)	Instilação de Talco (TS)	Quimioterapia Intrapleural	Cateter Pleural
Sucesso da Pleurodese*	90,2% <sup>20</sup> – 93,4% <sup>44</sup>	77% <sup>55</sup> – 100% <sup>53</sup>	100% <sup>26,27</sup>	42,9% <sup>22</sup> **
Complicações Maiores	2,8% <sup>19</sup> – 12,2% <sup>44</sup>	0% <sup>53-57</sup> – 17% <sup>45</sup>	0% <sup>26</sup> – 23,5% <sup>27</sup>	26,8% <sup>22</sup>
Empiema	0% <sup>4,19</sup> – 4% <sup>44</sup>	0% <sup>53-57</sup> – 5% <sup>45</sup>	0% <sup>26,27</sup>	3,2% <sup>22</sup>
Insuf. Respiratória	0% <sup>4,20</sup> – 1,3% <sup>44</sup>	0% <sup>53-57</sup> – 4% <sup>45</sup>	0% <sup>26,27</sup>	0% <sup>22</sup>
Edema Pulmonar	0% <sup>4,19,20</sup> – 2,2% <sup>44</sup>	0% <sup>45,53-57</sup>	0% <sup>26</sup> – 23,5% <sup>27</sup>	0% <sup>22</sup>
Sobrevida Média	6,4 <sup>20</sup> – 6,7 <sup>19</sup> meses	4,9 <sup>53</sup> – 5,7 <sup>45</sup> meses	17 <sup>27</sup> – 20 <sup>26</sup> meses	4,8 <sup>22</sup> meses

**Tabela 4.** Estudos comparativos entre VATS e TS.

	Casuística	Sucesso da Pleurodese	Complicações
Dresler e cols. (2005) <sup>37</sup>	551 (VATS, 251; TS, 250)	VATS, 78%; TS, 71% (p = NS)	VATS, 13,5%; TS, 5,6% (p = 0,007)
Yim e cols. (1996) <sup>8</sup>	57 (VATS, 28; TS, 29)	VATS, 96,4%; TS, 89,6% (p = NS)	VATS, 10,7%; TS, 6,9% (p = NS)

A quimioterapia intrapleural parece se mostrar mais eficaz, pois ambos os estudos selecionados<sup>26,27</sup> apresentaram controle total do derrame pleural sem recidiva ipsilateral. Já o uso de cateteres pleurais de longa permanência, apresentado por Tremblay et al.<sup>22</sup> no maior estudo retrospectivo já realizado com esta técnica, demonstrou taxa de pleurodese espontânea em 42,9%, porém, taxa de controle de sintomas em 88,8%.

De maneira geral, apenas complicações maiores como empiema, insuficiência respiratória, edema pulmonar, arritmia, hipotensão, sangramento, drenagem prolongada e morte foram consideradas. Empiema foi a complicação mais frequentemente observada nos diversos grupos (4%<sup>44</sup>, 5%<sup>45</sup> e 3,2%<sup>22</sup>), com exceção da quimioterapia intrapleural em que o edema de pulmão foi única complicação citada (23,5%<sup>27</sup>). Diferenças entre as taxas de complicação encontradas na meta-análise<sup>60</sup> não foram abordadas devido a heterogeneidade dos resultados descritos e, nos estudos comparativos, Dresler et al.<sup>37</sup> obtiveram complicações respiratórias maiores no grupo VATS (13,5%) que no TS (5,6%, p = 0,007).

O cateter pleural abre um novo horizonte nesta discussão, visto que é um procedimento totalmente ambulatorial e de baixo risco, assim como o TS. Seu

uso esta associado a drenagem prolongada e cuidados médicos freqüentes, portanto, para estabelecer seu papel, estudos comparativos com pleurodese devem ser realizados.

Como relação à sobrevida média, há uma visível superioridade da quimioterapia intrapleural sobre as demais técnicas. Dentre as demais, a pleurodese por videotoroscopia (VATS) se mostrou mais eficaz, com resultados ligeiramente superiores, porém associada a elevadas taxas de complicação, como já citado.

Apesar de a quimioterapia intrapleural apresentar maiores taxas de sucesso e maiores índices de sobrevida, complicações importantes e relativamente freqüentes (23,5%<sup>27</sup>), como o edema pulmonar, têm sido descritas. Além disso, custos elevados, necessidade de seleção rigorosa dos pacientes e ausência de padronização do método dificultam seu uso. Apesar de promissora, esta técnica necessita de estudos com maiores casuísticas e principalmente estudos comparativos com as técnicas vigentes para ser empregada com mais segurança.

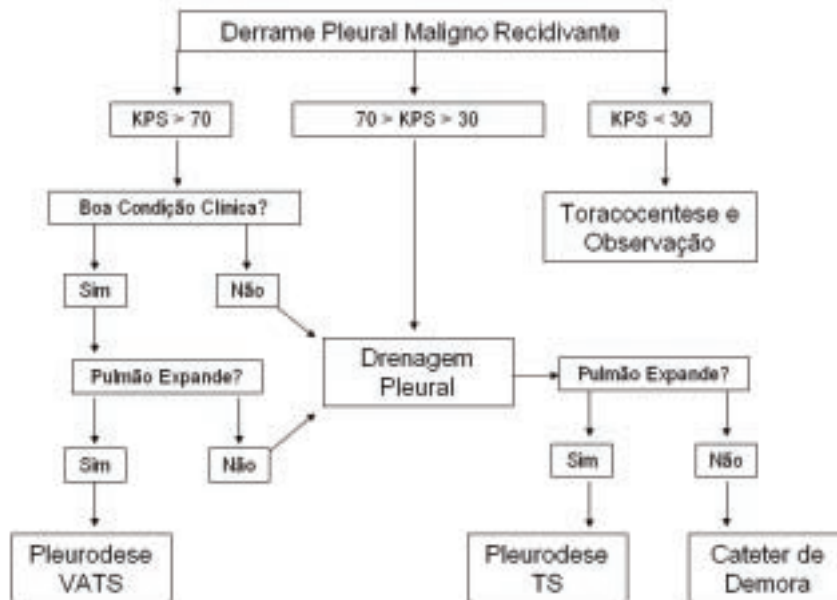
Pleurodese por videotoroscopia (VATS), instilação de talco (TS) e uso de cateteres pleurais são as técnicas mais utilizadas atualmente para o tratamento do DPM sintomático recidivante. VATS

apresenta as melhores taxas de sucesso, porém com maiores taxas de complicação pós-operatórias. TS, por outro lado, tem eficácia um pouco menor, porém menores taxas de complicação clínica. Portanto, para pacientes com melhores condições clínicas e melhor KPS, nos quais os riscos de complicações pós-operatórias são menores, justifica-se o uso de um procedimento mais agressivo (VATS), que ofereça maior índice de sucesso. Já em pacientes com condição clínica pior, cujo risco operatório é maior, o uso de um procedimento menos invasivo é mais seguro, ainda que haja maiores chances de

insucesso do método.

Assim, para escolha do método deverão ser considerados o risco do procedimento e risco de insucesso, e a seleção deverá ser baseada em qual o risco cirúrgico queremos oferecer para o menor risco de insucesso.

Propusemos então um algoritmo de conduta terapêutica baseado nos resultados mostrados na literatura com relação as diversas técnicas existentes e sua eficácia de acordo com o *performance status* do paciente, indicado pela escala de performance Karnofsky (KPS).



Junqueira JJM, Anjos DM, Terra RM, JateneFB. Malignant pleural effusion: individual management according to clinical presentation. Rev Med (São Paulo). 2007jan.-mar.;86(1):39-51.

**ABSTRACT:** Malignant pleural effusion (MPE) patients have advanced neoplasms with bad prognosis and low response of systemic therapy. When symptomatic, a palliative treatment is mandatory in order to offer comfort and quality of life to these patients. Several options are available, as ambulatory procedures and video assisted thoracic surgery. The clinical efficacy of these methods is a matter of debate and subject of many papers. Because of the high variety of clinical presentations, no single method should be considered as a gold standard procedure, rather the management should be individualized considering the performance status and clinical condition of the patient. We reviewed the options described in the literature for the treatment of MPE and proposed an individualized management strategy for these patients according to their clinical presentation.

**KEY WORDS:** Pleural effusion, malignant/diagnosis. Pleural effusion, malignant/therapy. Pleurodeses. Quality of life. Prognosis.

## REFERÊNCIAS

1. Light RW. Pleural diseases. 4th ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001.
2. Burrows CM, Mathews WC, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions: an assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of life measures of extent of disease. *Chest*. 2000;117(1):73-8.
3. Diacon AH, Wyser C, Bolliger CT, et al. Prospective randomized comparison of thorascopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1445-9.
4. Cardillo G, Facciolo F, Carbone L, Regal M, Corzani F, Ricci A, et al. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21(2):302-5.
5. Zimmer PW, Hill M, Casey K, et al. Prospective randomized trial of talc slurry vs bleomycin in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest*. 1997;112:430-4.
6. Antunes G, Neville E, Duffy J, et al. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax*. 2003;58(Suppl II):ii29-ii38.
7. Weissberg D, Ben-Zeev I. Talc pleurodesis. Experience with 360 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;106(4):689-95.
8. Yim AP, Chan AT, Lee TW, et al. Thorascopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg*. 1999;62:1655-8.
9. Cecil RL. Tratado de medicina interna. 22a ed. São Paulo: Elsevier; 2004.
10. Vargas FS, Teixeira LR, Marchi E. Derrame pleural. São Paulo: Roca; 2004.
11. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura. *Am J Med*. 1977;63:695-702.
12. Lynch TJ Jr. Management of malignant pleural effusions. *Chest*. 1993;103(4 Suppl):385S-389S.
13. Judson MA, Sahn SA. Pulmonary physiologic abnormalities caused by pleural disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 1995;16:346-53.
14. Bensenor IM, Atta JA, Martins MA. *Semiologia clinica*. São Paulo: Sarvier; 2002.
15. Marel M, Stastny B, Melinova L, et al. Diagnosis of pleural effusions. Experience with clinical studies, 1986 to 1990. *Chest*. 1995;107:1598-1603.
16. Anderson CB, Philpott GW, Ferguson TB. The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer*. 1974;33(4):916-22.
17. Böehle AS, Kurdow R, Dohrmann P, et al. Effective treatment of malignant pleural effusion. Thorascopic talc pleurodesis. *Dtsch Med Wschr*. 1999;124:341-5.
18. Ratliff JL, Chavez CM, Jamchuck A. Re-expansion pulmonary edema. *Chest*. 1973;64:654-6.
19. Schulze M, Boehle AS, Kurdow R, Dohrmann P, Henne-Bruns D. Effective treatment of malignant pleural effusion by minimal invasive thoracic surgery: thorascopic talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunts in 101 patients. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(6):1809-12.
20. Viallat JR, Rey F, Astoul P, Boutin C. Thorascopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions. A review of 360 cases. *Chest*. 1996;110(6):1387-93.
21. Izbicki R, Weyhing BT 3rd, Baker L, Caoili EM, Vaitkevicius VK. Pleural effusion in cancer patients. A prospective randomized study of pleural drainage with the addition of radioactive phosphorous to the pleural space vs. pleural drainage alone. *Cancer*. 1975;36(4):1511-8.
22. Tremblay A, Michaud G. Single-Center experience with 250 tunnelled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest*. 2006;129:362-8.
23. Martini N, Bains MS, Beattie EJ. Indications for pleurectomy in malignant effusion. *Cancer* 1975; 35:734-8.
24. Petrou M, Kaplan D, Goldstraw P. Management of recurrent malignant pleural effusion. The complementary role of talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunting. *Cancer*. 1995;75:801-5.
25. Tsang V, Fernando AC, Goldstraw P. Pleuroperitoneal shunt for recurrent malignant pleural effusion. *Thorax*. 1990;45:369-72.
26. Matsuzaki Y, Shibata K, Yoshioka M, et al. Intrapleural perfusion hyperthermo-chemotherapy for malignant pleural dissemination and effusion. *Ann Thorac Surg*. 1995;59:127-31.
27. Shigemura N, Akashi A, Tomoyuki N, et al. Pleural perfusion thermo-chemotherapy under VATS: A new less invasive modality for advanced lung cancer with pleural spread. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:1016-22.
28. Muraoka M, Oka Tadayuki, Akamine S, et al. Modified intrapleural cisplatin treatment for lung cancer with positive pleural lavage cytology or malignant effusion. *J Surg Oncol*. 2006;93:323-9.
29. Shoji T, Tanaka F, Yanagihara K, et al. Phase II study of repeated intrapleural chemotherapy using implantable access system for management of malignant pleural effusion. *Chest*. 2002;121:821-4.
30. Agrenius V, Chmielewska J, Widstrom O, et al. Pleural fibrinolytic activity is decreased in inflammation as demonstrated in quinacrine pleurodesis treatment of malignant pleural effusion. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:1381-5.
31. Sahn SA, Good JR Jr. Pleural fluid pH in malignant effusions. *Ann Intern Méd*. 1988;108:345-9.
32. Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Panadero F. Survival

- and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited: report of 125 cases. *Chest*. 1993;104:1482-5.
33. Aelony Y, King RR, Boutin C. Thoracoscopic talc poudrage in malignant pleural effusions. *Chest*. 1998;113:1007-12.
  34. Dunkel TB. Intrapleural tetracycline in the treatment of malignant pleural effusions. *Minn Med*. 1986;69:717-25.
  35. Sherman S, Grandy KJ, Seidman JC. Clinical experience with tetracycline pleurodesis of malignant pleural effusions. *South Med J*. 1987;80:716-9.
  36. Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med*. 1994;120(1):56-64.
  37. Dresler CM, Olak J, Herndon JE, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest*. 2005;127:909-15.
  38. Vargas FS, Teixeira LR. Pleurodese. In Vargas FS, Teixeira LR, Marchi E, editores. *Derrame pleural*. São Paulo: Roca; 2004.
  39. Sherman S. Optimum anesthesia with intrapleural lidocaine during chemical pleurodesis with tetracycline. *Chest*. 1988;93:553-7.
  40. Gravelyn TR, Michelson MK, Gross BH, et al. Tetracycline pleurodesis for malignant pleural effusions: a 10-year retrospective study. *Cancer*. 1987;59:1977
  41. Siegel RD, Schiffman FJ. Systemic toxicity following intracavitary administration of bleomycin. *Chest*. 1990;98:507.
  42. Audu PBD, Sing RF, Mette SA, et al. Fatal diffuse alveolar injury following use of intrapleural bleomycin. *Chest*. 1993;103:1638.
  43. Moores DWO. Malignant pleural effusion. *Semin Oncol*. 1991;18:59-61.
  44. de Campos JR, Vargas FS, de Campos Werebe E, Cardoso P, Teixeira LR, et al. Thoracoscopy talc poudrage: a 15-year experience. *Chest*. 2001;119(3):801-6.
  45. Kennedy L, Rusch VW, Strange C, Ginsberg RJ, Sahn SA. Pleurodesis using talc slurry. *Chest*. 1994;106(2):342-6.
  46. DeCamp MM, Mentzer SJ, Swanson SJ, et al. Malignant effusive disease of the pleura and pericardium. *Chest*. 1997;112:291S-5S.
  47. Paul JS, Beattie EJ, Blades B, et al. Lung function studies in poudrage treatment of recurrent spontaneous pneumothorax. *J Thorac Surg*. 1951;22:52-8.
  48. Lange PJ, Mortensen J, Groth S. Lung function 22-35 years after treatment of idiopathic spontaneous pneumothorax with talc poudrage or simple drainage. *Thorax*. 1988;43:743-8.
  49. Rinaldo JE, Owens GR, Rogers RM. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983; 85:523-6.
  50. Bouchama A, Chastre J, Gaudichet A, et al. Acute pneumonitis with bilateral pleural effusion after talc pleurodesis. *Chest*. 1984;86:795-7.
  51. Werebe EC, Pazetti R, Milanez de Campos JR, et al. Systemic distribution of talc after intrapleural administration in rats. *Chest*. 1999;115:190-3.
  52. Chambers JS. Palliative treatment of neoplastic pleural effusion with intercostal intubation and talc instillation. *West J Surg Obstet Gynecol*. 1958;66(1):26-8.
  53. Webb WR, Ozmen V, Moulder PV, Shabahang B, Breaux J. Iodized talc pleurodesis for the treatment of pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;103(5):881-5.
  54. Spiegler PA, Hurewitz AN, Groth ML. Rapid pleurodesis for malignant pleural effusions. *Chest*. 2003;123(6):1895-8.
  55. Erickson KV, Yost M, Bynoe R, Almond C, Nottingham J. Primary treatment of malignant pleural effusions: video-assisted thoracoscopic surgery poudrage versus tube thoracostomy. *Am Surg*. 2002;68(11):955-9.
  56. Adler RH, Sayek I. Treatment of malignant pleural effusion: a method using tube thoracostomy and talc. *Ann Thorac Surg*. 1976;22(1):8-15.
  57. Sahin U, Unlu M, Akkaya A, Ornek Z. The value of small-bore catheter thoracostomy in the treatment of malignant pleural effusions. *Respiration*. 2001;68(5):501-5.
  58. Waller DA, Rengarajan A. Thoracoscopic decortication: a role for video-assisted surgery in chronic postpneumonie pleural empyema. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:1813-6.
  59. Lee YC, Baumann MH, Maskell NA, Waterer GW, Eaton TE, Davies RJ, et al. Pleurodesis practice for malignant pleural effusions in five English-speaking countries: survey of pulmonologists. *Chest*. 2003;124(6):2229-38.
  60. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions (Cochrane review). *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004.
  61. Morton RP. Evolution of quality of life assessment in head and neck cancer. *J Laryngol Otol*. 1995;109:1029-35.
  62. The Whoqol Group. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL). In: Orley J, Kuyken W, editors. *Quality of life assessment: international perspectives*. Heidelberg: Springer Verlag; 1994. p. 41-60.
  63. Bech P. Quality of life measurements in the medical setting. *Eur Psychiatry*. 1995;10(Suppl 3):83-5.

- 
64. Katschnig H. How useful is the concept of quality of life in psychiatry? *Cur Opin Psychiatry*. 1997;10:337-45.
  65. Fleck MPA, Leal OF, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, et al. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). *Rev Bras Psiquiatr*. 1999;2(1):????
  66. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, et al. The use of nitrogen mustard in the palliative treatment of cancer with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1948;1:634-56.
  67. Martinez-Morangón E, Aparício J, Sanchis J, et al. Malignant pleural effusion: prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. *Respiration*. 1998; 65:108-13.
  68. Burrows CM, Mathews C, et al. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions. and assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of life measures of extent disease. *Chest*. 2000;117:73-8.