

Pleurodese induzida pela injeção intrapleural de nitrato de prata ou talco em coelhos: há perspectivas para o uso em humanos?*

FRANCISCO S. VARGAS¹, LEILA ANTONANGELO², MARCELO A.C. VAZ³, EVALDO MARCHI³,
VERA LUIZA CAPELOZZI⁴, EDUARDO H. GENOFRE⁵ (TE SBPT), LISETE R. TEIXEIRA⁶ (TE SBPT)

Objetivo do estudo: Avaliar as alterações pleuropulmonares causadas pela injeção intrapleural de talco ou nitrato de prata em modelo experimental, com o intuito de considerar sua utilização em humanos. **Método:** 112 coelhos foram aleatoriamente escolhidos para receber, no espaço pleural, 400mg/kg de talco em 2ml de solução salina ou 2ml de nitrato de prata a 0,5%, sendo oito animais, em cada grupo, sacrificados após um, dois, quatro, seis, oito, 10 ou 12 meses. Em relação à cavidade pleural, foram analisados o grau de pleurodese macroscópica (aderências) e as alterações microscópicas representadas por inflamação e fibrose dos folhetos pleurais. O parênquima foi avaliado quanto ao grau de colapso alveolar, edema dos septos interalveolares e celularidade em escore de 0 a 4.

Resultados: A injeção intrapleural de nitrato de prata produziu pleurodese mais precoce e mais intensa do que a injeção de talco. A lesão parenquimatosa foi mais evidente com nitrato de prata, sendo considerada de grau moderado e restrita à primeira avaliação (um mês). A partir do segundo mês, e durante todo o seguimento de um ano, a lesão parenquimatosa foi semelhante com ambas as substâncias, sendo apenas as aderências pleurais mais intensas com nitrato. **Conclusões:** O nitrato de prata intrapleural produz melhor e mais duradoura pleurodese do que a injeção intrapleural de talco. As alterações parenquimatosas, apesar de discretas, são mais pronunciadas com o uso de nitrato de prata, sendo, porém, mínimas após dois meses e semelhantes, durante todo o período de observação de um ano, às encontradas com o uso do talco. Esses efeitos sobre o parênquima pulmonar não contra-indicam seu uso em seres humanos. Dessa forma, o uso do nitrato de prata intrapleural, com o intuito de produzir rápida e efetiva pleurodese, pode ser considerado nos pacientes em que se deseja a sínfise da cavidade pleural.

(*J Pneumol* 2003;29(2):57-63)

Pleurodesis induced by intrapleural injection of silver nitrate or talc in rabbits. Can it be used in humans?

Objective: To evaluate the pleurodesis and the lung damage caused by intrapleural silver nitrate or talc in an experimental model in rabbits to consider the use in human beings. **Design:** 112 rabbits were randomized to receive intrapleural 0.5% silver nitrate or 400 mg/kg talc slurry in 2 ml saline. Eight rabbits in each group were sacrificed 1, 2, 4, 6, 8, 10, or 12 months post injection. The degree of pleurodesis (gross pleural fibrosis and inflammation), lung damage (collapse and edema), and cellular infiltrates were graded on a 0 to 4 scale.

Results: The intrapleural injection of silver nitrate produced a better pleurodesis than did the intrapleural injection of talc slurry. The lung damage was moderate 1 month after silver nitrate and greater than after talc. They were similar as from the second month. **Conclusions:** The better pleurodesis induced by silver nitrate persists for at least one year. The more evident lung damage after silver nitrate was mild with reversible changes which show a clear tendency to normalize with time. For these reasons, the efficacy of silver nitrate as a sclerosing agent in humans should be evaluated.

* Trabalho realizado no Laboratório de Pleura – Divisão de Doenças Respiratórias – Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

1. Professor Titular da Disciplina de Pneumologia.
2. Professor Assistente.
3. Assistente Doutor da Disciplina de Pneumologia.
4. Professora Associada.
5. Pós-graduando da Disciplina de Pneumologia. Título de especialista pela SBPT.

6. Professora Assistente da Disciplina de Pneumologia. Título de especialista pela SBPT.

Endereço para correspondência – Francisco S. Vargas, Rua Itapeva, 500, cj. 4C – 01332-000 – São Paulo, SP. Tel. e fax (11) 3082-7040; e-mail: vargasfs@terra.com.br

Apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) e do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq).

Recebido para publicação em 18/8/02. Aprovado, após revisão, em 19/11/02.

Descritores – Pleurodese. Talco. Nitrato de prata. Derrame pleural.

Key words – Pleurodesis. Talc. Silver nitrate. Pleural effusion.

INTRODUÇÃO

O agente ideal para produzir pleurodese não foi identificado até o momento. Neste começo do século 21, o agente mais freqüentemente usado é o talco. Apesar de ser considerado o agente de escolha para a produção de pleurodese em pacientes com pneumotórax ou derrame pleural por câncer, certamente não pode ser considerado como ideal. O talco atingiu esse grau de popularidade em decorrência de sua efetividade em estudos experimentais⁽¹⁾ e sua fácil distribuição no mundo⁽²⁾. Além disso, o talco parece ser mais efetivo⁽³⁾ e menos caro⁽²⁾ do que a tetraciclina e seus derivados e do que os quimioterápicos. Deve ser referido que sua administração não interfere com posterior quimioterapia⁽⁴⁾. Entretanto, há sérias preocupações em relação à sua segurança. Há evidências de que a administração intrapleural de talco induz a síndrome do desconforto respiratório em até 8% dos pacientes, com mortalidade ao redor de 1%⁽⁵⁻⁷⁾.

Recentes estudos experimentais reafirmam ser o nitrato de prata um agente efetivo para produzir pleurodese, podendo, inclusive, substituir o talco⁽⁸⁾. No passado foi usado com sucesso em pacientes portadores de pneumotórax⁽⁹⁾, caindo em desuso na década de 80, sem claras justificativas. Aparentemente, o abandono foi causado por aspectos ligados à sua morbidade, a qual se acredita ser conseqüência das altas concentrações utilizadas (1-10%). Entretanto, no modelo animal, por nós utilizado, baixas concentrações (0,5%) produziram efeitos comparáveis aos obtidos com tetraciclina⁽⁹⁾ e superiores aos observados com talco⁽¹⁰⁾; por essas razões temos proposto seu uso em seres humanos. Entretanto, como o nitrato de prata é uma substância com propriedades irritativas e cáusticas (pH \cong 5,5), a potencial agressão com conseqüente dano ao parênquima pulmonar deve ser considerada antes de seu uso em humanos.

Dessa forma, o objetivo deste trabalho é o de avaliar as alterações pleurais (que traduzem a efetividade em produzir pleurodese) e as alterações parenquimatosas (que refletem a agressão e o dano pulmonar indesejado) que ocorrem durante os 12 meses de seguimento após a injeção intrapleural de talco (400mg/kg) ou nitrato de prata (0,5%). A relação entre efetividade (pleural) e morbidade (pulmonar) permitirá ou não indicar o nitrato de prata como agente esclerosante pleural, seja como substância alternativa ou como agente substituto do talco. O uso do nitrato de prata permitiria evitar os efeitos indesejados provocados pelo talco, dentre os quais predomina, por sua importância, a síndrome do desconforto respiratório.

Sigla utilizada neste trabalho

TNF – Fator de necrose tumoral

MATERIAL E MÉTODO

Coelhos brancos (Nova Zelândia) pesando entre 2,0 e 2,5kg são superficialmente anestesiados com a administração intramuscular de hidrocloreto de cetamina (35mg/kg) e de hidrocloreto de xilazina (5mg/kg). O hemitórax direito está preparado para a operação após lavagem e assepsia com iodine. O procedimento inicia-se com incisão de 2cm na pele, sobre o sétimo ou oitavo espaço intercostal, a meia distância entre a coluna e o esterno, permitindo dissecar a musculatura e expor a pleura parietal. Dessa forma, sob visão direta, é inserida no espaço pleural uma agulha calibre 25, possibilitando a injeção do agente esclerosante; finalmente, os músculos e a pele são suturados. Após a operação, os coelhos são monitorados, observando-se a eventual presença de manifestações clínicas como dor (gemidos), taquipnéia e agitação. Os coelhos que demonstram sofrimento recebem dipirona por via intramuscular. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os animais foram divididos em dois grupos de 56 coelhos. Um grupo recebeu nitrato de prata a 0,5% enquanto o outro, 400mg/kg de talco, ambos em volume total de 2ml de solução salina. O talco utilizado não apresenta nenhum vestígio de asbestos, tendo suas partículas diâmetro médio de 25,4 μ m. Oito coelhos de cada grupo foram sacrificados após um, dois, quatro, seis, oito, 10 ou 12 meses da administração intrapleural com injeção letal de pentobarbital, administrada na veia marginal da orelha. O tórax foi removido em bloco, sendo os pulmões expandidos com injeção intratraqueal de formalina a 10%. Após ligadura da traquéia, o bloco contendo os pulmões foi submergido em formalina a 10%, por período superior a 48 horas.

A necropsia dos animais foi realizada por um investigador que desconhecia em que grupo o coelho se incluía (em alguns animais o talco era visível na cavidade pleural). Os espaços pleurais eram expostos cuidadosamente, realizando-se incisões bilaterais no diafragma e nas costelas aproximadamente na linha clavicular média. Dessa forma, o esterno e parte do arcabouço costal foram removidos, permitindo a avaliação dos pulmões e das cavidades pleurais. O hemitórax esquerdo foi usado como controle, pesquisando-se a existência de efeitos sistêmicos no fígado e no baço.

A avaliação macroscópica da pleurodese foi semiquantificada em escala de 0 a 4, em que 0 é normal (sem aderências), 1 representa menos de três aderências, 2 significa mais de três aderências localizadas, 3 traduz a

presença de aderências disseminadas e 4 caracteriza a obliteração completa do espaço pleural em decorrência das aderências.

Fragments de parênquima pulmonar incluindo pleura visceral foram obtidos do hemitórax injetado e colocados em formalina a 10%. Essas amostras de tecido foram processadas na rotina e coradas com hematoxilina e eosina. O grau de inflamação e o de fibrose foram avaliados microscopicamente sem o conhecimento do grupo a que pertencia o animal. A inflamação e a fibrose foram avaliadas como ausente (0), mínima (1), discreta (2), moderada (3) e acentuada (4).

As alterações parenquimatosas foram microscopicamente caracterizadas pelo grau de colapso alveolar, de edema (material proteináceo e amorfo no interior dos espaços aéreos) e infiltrado celular (densidade celular nos alvéolos). A análise foi realizada por dois observadores que desconheciam o tratamento a que haviam sido submetidos os animais. Esses parâmetros foram subjetivamente semiquantificados usando-se um escore (0: ausente; 1: mínimo; 2: discreto; 3: moderado; e 4: grave), de acordo com a extensão e intensidade das lesões presentes no tecido pulmonar.

Análise estatística

Todos os dados são expressos como média \pm desvio padrão (DP). As médias dos diferentes escores macro e

microscópicos nos dois diferentes grupos foram comparados usando o teste *t* não pareado. Quando os dados não apresentavam distribuição normal, o teste não paramétrico de Mann-Whitney foi usado para comparar os valores nos dois grupos. As diferenças foram consideradas significantes quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

A injeção intrapleural de nitrato de prata determinou pleurodese significativamente mais intensa do que a produzida pela administração de talco (Tabela 1). A média dos escores obtidos após nitrato de prata a 0,5% ($3,19 \pm 0,21$) foi significativamente maior ($p < 0,001$) do que a média obtida após 400mg/kg de talco ($2,20 \pm 0,35$). A média dos escores observados em todas as avaliações (exceto aos dois meses de estudo) foi significativamente maior ($p < 0,05$) no grupo que recebeu nitrato de prata (Figura 1). Da mesma forma, nesse grupo, a média dos escores observada em todas as avaliações foi sempre igual ou superior a 3, traduzindo pleurodese efetiva, enquanto que no grupo que recebeu talco esse valor foi sempre inferior a 3, caracterizando pleurodese não efetiva (Figura 1). Qualitativamente, também foram observadas diferenças em relação à pleurodese: o grupo que recebeu nitrato de prata apresentou distribuição homogênea das aderências por toda a cavidade pleural enquanto que o grupo em

TABELA 1
Média (\pm DP) das alterações pleurais (macroscópicas: aderências e microscópicas: inflamação e fibrose) e parenquimatosas (colapso alveolar e edema e fibrose intersticial) observadas no período de um mês a um ano após a injeção intrapleural de talco ou nitrato de prata (* $p < 0,05$ comparado com talco)

Meses		1	2	4	6	8	10	12
		Alterações pleurais						
Aderências	Talco	1,6 \pm 0,1	2,7 \pm 0,3	2,1 \pm 0,1	2,0 \pm 0,2	2,3 \pm 0,3	2,3 \pm 0,2	2,4 \pm 0,1
	N. prata	3,0 \pm 0,2*	3,0 \pm 0,2	3,4 \pm 0,1*	3,0 \pm 0,1*	3,1 \pm 0,2*	3,3 \pm 0,2*	3,5 \pm 0,2*
Inflamação	Talco	1,4 \pm 0,3	1,3 \pm 0,2	0,8 \pm 0,2	0,7 \pm 0,1	1,0 \pm 0,1	1,0 \pm 0,2	1,1 \pm 0,2
	N. prata	2,1 \pm 0,4	0,7 \pm 0,2	0,8 \pm 0,1	1,4 \pm 0,2	0,7 \pm 0,2	0,4 \pm 0,1*	1,2 \pm 0,2
Fibrose	Talco	1,8 \pm 0,1	2,0 \pm 0,3	2,2 \pm 0,3	2,0 \pm 0,2	2,6 \pm 0,4	2,3 \pm 0,1	1,9 \pm 0,1
	N. prata	3,1 \pm 0,2*	3,1 \pm 0,2	3,2 \pm 0,2*	2,4 \pm 0,2	2,3 \pm 0,2	2,0 \pm 0,2	2,0 \pm 0,2
		Alterações parenquimatosas						
Colapso alveolar	Talco	0,2 \pm 0,1*	0,7 \pm 0,2	0,3 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,4 \pm 0,1	0,3 \pm 0,1	0,6 \pm 0,2
	N. prata	2,1 \pm 0,2	1,1 \pm 0,2	1,1 \pm 0,2	1,3 \pm 0,3	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2	1,0 \pm 0,2
Edema	Talco	0,2 \pm 0,1*	0,4 \pm 0,2*	0,2 \pm 0,1*	0,7 \pm 0,1*	0,1 \pm 0,1*	0,1 \pm 0,1*	0,4 \pm 0,1*
	N. prata	0,9 \pm 0,2*	0,7 \pm 0,3*	0,4 \pm 0,2*	0,8 \pm 0,2*	0,1 \pm 0,1*	0,1 \pm 0,1*	0,1 \pm 0,1*
Celularidade	Talco	1,3 \pm 0,2*	1,2 \pm 0,2*	0,6 \pm 0,1*	1,2 \pm 0,2*	0,9 \pm 0,2*	0,3 \pm 0,1*	0,6 \pm 0,1*
	N. prata	2,8 \pm 0,4*	1,6 \pm 0,2*	1,2 \pm 0,2*	1,6 \pm 0,2*	0,9 \pm 0,2*	0,6 \pm 0,2*	1,1 \pm 0,2*

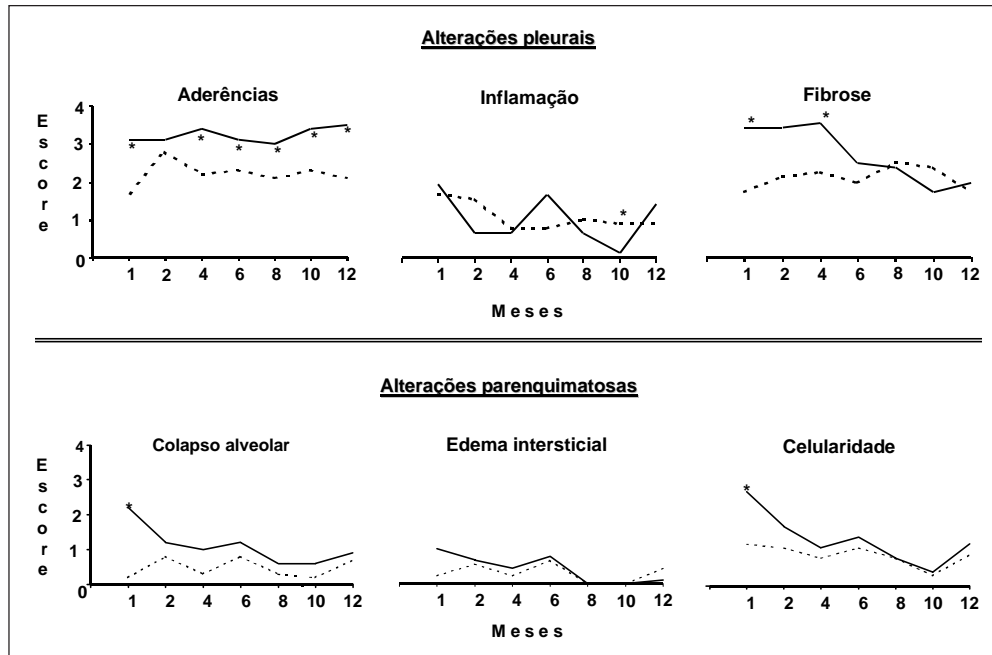


Figura 1 – Alterações pleuropulmonares observadas no hemitórax injetado com talco ou nitrato de prata (* $p < 0,05$ – nitrato de prata x talco)

que se administrou talco mostrou predomínio das aderências na porção ventral (anterior), evidenciando distribuição dependente do efeito gravitacional.

Em relação à superfície pleural, foram estudadas microscopicamente a inflamação e a fibrose. As alterações inflamatórias foram discretas em ambos os grupos; a média dos escores obtidos foi inferior a 2 (Figura 1). Entretanto, a injeção intrapleural de nitrato de prata produziu grau de fibrose mais intenso que a de talco (Figura 1). O grau de fibrose pleural observado nos primeiros quatro meses de estudo foi significativamente superior ($p < 0,05$) após a administração de nitrato de prata a 0,5% (escore > 3) do que após talco (escore < 3). A partir do sexto mês e até completar um ano de estudo, a intensidade da fibrose foi semelhante ($p > 0,05$) em ambos os grupos (Tabela 1, Figura 1).

Todos os pulmões examinados apresentaram alterações na configuração dos espaços aéreos (colapso alveolar), na permeabilidade alvéolo-capilar (edema) e no afluxo celular (reação inflamatória). A média dos escores que avaliaram o colapso alveolar foi superior após nitrato de prata, apesar de se observarem diferenças estatísticas unicamente na análise realizada um mês após o procedimento ($p < 0,05$). Edema foi detectado em quantidades mínimas e semelhantes em ambos os grupos, durante todo o período de estudo.

O infiltrado celular presente no parênquima pulmonar um mês após a abordagem foi significativamente maior ($p < 0,05$) no grupo que recebeu nitrato de prata. Após essa

avaliação, a celularidade diminuiu progressivamente, mantendo-se em níveis reduzidos durante todo o período de estudo. A partir do segundo mês, a reação inflamatória presente no parênquima pulmonar foi mínima e semelhante com ambos os agentes esclerosantes (Tabela 1 e Figura 1).

As alterações pleurais e parenquimatosas, presentes no hemitórax esquerdo (cavidade pleural não abordada e considerada como controle) foram mínimas, desprezíveis, evidenciando inexistência de efeito pulmonar causado pelos agentes injetados no espaço pleural contralateral.

A injeção intrapleural, tanto de nitrato de prata quanto de talco, não causou sofrimento em nenhum animal. Os coelhos rapidamente reiniciaram alimentação e ingestão hídrica adequadas, retornando às suas atividades normais. Nenhum animal necessitou de medicação adicional.

DISCUSSÃO

Este estudo demonstra que, neste modelo em coelhos, o nitrato de prata a 0,5%, injetado no espaço pleural, é mais efetivo do que a administração de 400mg/kg de talco, na indução da pleurodese. Evidencia que a pleurodese obtida com o nitrato de prata é mais intensa, apresentando aderências mais resistentes desde o primeiro mês e persistindo durante todo o ano de avaliação. Mostra também que após um mês da injeção de nitrato de prata, a arquitetura pulmonar encontra-se discreta e reversivelmente comprometida, com pequeno colapso alveo-

lar e mínimos sinais de edema. Após dois meses da injeção de nitrato de prata, as alterações parenquimatosas são mínimas e semelhantes às observadas com talco. A reação inflamatória parenquimatosa que se estabelece após o nitrato de prata é moderada no primeiro mês, reduzindo-se progressivamente, sendo a partir do segundo mês mínima e semelhante à produzida pelo talco. Não foi observado comprometimento inflamatório sistêmico em nenhum dos grupos de estudo, a cavidade pleural contralateral manteve seu aspecto anatômico normal, sendo também normais, histologicamente, os figados e os baços.

Os mecanismos responsáveis pela produção da pleurodese não são completamente conhecidos. Acredita-se que os primeiros eventos envolvidos, entre a injeção do agente esclerosante e a sínfise dos folhetos pleurais, sejam representados pela lesão, o desnudamento das células mesoteliais⁽¹¹⁾ e pela formação de derrame pleural exsudativo⁽¹²⁾. O processo de reparação é complexo e envolve vários estágios, que incluem resposta inflamatória à agressão, regeneração das células lesadas, migração de células do tecido conectivo, síntese da matriz extracelular e formação do colágeno e, conseqüentemente, da cicatriz representada pelas aderências⁽¹³⁾.

Diversos fatores devem ser considerados entre a instilação do agente esclerosante e a sínfise pleural. O grau de lesão é importante pois é provavelmente proporcional à efetividade da pleurodese e à capacidade das células mesoteliais de secretar ou degradar colágeno⁽¹⁴⁾. Tem sido sugerido que a duração, extensão e intensidade da inflamação influenciam o resultado final, sendo o fundamento o fato de que, em coelhos, a pleurodese produzida por talco é inibida pelo uso de corticóides⁽¹⁵⁾ e pela administração intrapleural de anticorpos bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF)⁽¹⁶⁾.

Na verdade, o agente esclerosante ideal não é ainda conhecido; todas as substâncias atualmente em uso apresentam desvantagens. O talco é efetivo; entretanto, há sérias restrições quanto à sua segurança⁽⁵⁻⁷⁾. As drogas antineoplásicas, incluindo a bleomicina, são caras e menos efetivas do que as outras substâncias utilizadas⁽³⁾. A tetraciclina não é mais comercializada e, portanto, não está disponível e seus derivados são caros e pouco efetivos.

O nitrato de prata é um agente bastante promissor, é barato e encontrado facilmente em todo o mundo. Em nosso modelo animal produz pleurodese mais efetiva e mais duradoura do que o talco, persistindo durante todo um ano de seguimento.

Os estudos que abordam temporalmente a efetividade da pleurodese, seja em humanos ou em animais de experimentação, são escassos. Sassoon *et al.*⁽¹⁷⁾ acompanharam coelhos que haviam recebido 10mg/kg de minociclina

na intrapleural por período de seis meses, verificando a inexistência de decréscimo da intensidade da pleurodese nesse período. Deve-se ressaltar que, neste estudo, o escore encontrado após seis meses do procedimento era discreto (escore 2) enquanto, após o mesmo período e inclusive até completar um ano de evolução, o escore observado no presente trabalho com nitrato de prata é superior (escore 3). Isso significa que a pleurodese após minociclina era ineficaz após seis meses da injeção intrapleural e fortemente efetiva após nitrato de prata, durante um ano de seguimento.

Apesar de se ressaltar que nenhum dos coelhos estudados evoluiu para óbito, deve-se considerar que o nitrato de prata, por ser cáustico, pode ser lesivo para o parênquima pulmonar, comprometendo sua função. Sendo assim, devemos avaliar a intensidade da lesão pulmonar secundária à injeção intrapleural de nitrato de prata.

Caracterizamos, nesta pesquisa, as alterações arquiteturais pulmonares que ocorrem um mês após a injeção intrapleural de talco ou nitrato de prata e acompanhamos temporalmente seu comportamento por período de um ano. Os resultados obtidos demonstram cabalmente que ambos os agentes determinaram apenas discretas alterações parenquimatosas durante os 12 meses de acompanhamento.

As alterações da estrutura pulmonar, após injeção intrapleural de um agente esclerosante, são caracterizadas predominantemente pelo colapso alveolar. Esse comportamento foi mais evidente após nitrato de prata do que após talco e foi observado apenas um mês após a injeção intrapleural. A partir do segundo mês, o colapso alveolar diminuiu e tornou-se mínimo e semelhante ao observado com talco. Nossa hipótese é de que esse colapso se associa à mudança das propriedades viscoelásticas e mecânicas da parede torácica, em especial da superfície pleural. A fibrose mais precoce e mais intensa produzida pelo nitrato de prata, aparentemente, reduz a complacência pulmonar, diminuindo a expansão pulmonar e, conseqüentemente, os espaços aéreos.

O segundo mecanismo a ser considerado refere-se à alteração da permeabilidade capilar, causada, provavelmente, pela inflamação, favorecendo a difusão do líquido para os espaços alveolares. O edema pulmonar resultante é, entretanto, mínimo, sendo histologicamente visualizado nos primeiros seis meses de acompanhamento. Do ponto de vista evolutivo, o edema presente é semelhante com ambos os agentes, discretamente mais evidente após nitrato de prata (Figura 1).

Comportamento semelhante foi observado em relação ao quadro inflamatório. A avaliação realizada um mês após a injeção intrapleural revela moderado afluxo celular após nitrato de prata e mínimo após talco. A partir do segundo mês, os dois agentes determinam intensidade semelhan-

te de reação inflamatória. Possivelmente, a agressão ao folheto pleural visceral explica a maior intensidade da reação após o nitrato de prata.

Em conclusão, este estudo demonstra que a injeção intrapleural de nitrato de prata a 0,5% produz maior número de aderências do que a administração de 400mg/kg de talco. A pleurodese obtida com nitrato de prata distribuiu-se homogênea por toda a cavidade pleural e persiste de forma efetiva por período de um ano. Entretanto, como o nitrato de prata é uma substância cáustica, a administração intrapleural pode agredir o parênquima pulmonar, distorcendo sua histo-arquitetura. Apesar dessa característica, um mês após a administração, a lesão pulmonar foi moderada, permanecendo discreta e semelhante à causada pelo talco durante os outros 11 meses de acompanhamento. Nossa hipótese é de que o colapso alveolar que precocemente se desenvolve seja causado pela alteração das propriedades mecânicas do pulmão, em especial, pela redução da complacência pulmonar conseqüente à formação de fortes aderências. Finalmente, deve-se enfatizar que as alterações da arquitetura pulmonar são reversíveis e não intensas, com nítida tendência à normalização com o tempo.

Esses resultados permitem-nos considerar a utilização do nitrato de prata como agente esclerosante quando se pretende colabar os folhetos pleurais com o intuito de controlar o pneumotórax ou o derrame pleural recidivante. Na atualidade, a proposta de uma nova opção terapêutica ou o ressurgimento de um método previamente utilizado e abandonado por razões não definidas deve-se fundamentar em estudos experimentais. Particularmente neste trabalho, o modelo utilizado mimetiza parcialmente a metodologia habitual aplicada em seres humanos.

A diferença mais importante recai sobre a drenagem da cavidade pleural, que é rotineira e necessária em humanos. A drenagem não é realizada neste modelo, o que permitiria questionar os resultados. Entretanto, o presuntivo efeito da ausência do dreno torácico seria na redução da intensidade da pleurodese, que obviamente se expressaria em ambos os grupos. Portanto, mesmo considerando não ser a metodologia aplicada a mesma que é realizada em humanos, podemos aceitar a efetividade obtida, principalmente quando comparamos diferentes agentes.

Como o nitrato de prata não determina efeitos colaterais sistêmicos nem repercussões na arquitetura pleural ou pulmonar contralateral, os efeitos a serem considerados recaem sobre o hemitórax comprometido e alvo da pleurodese. Assim, podemos considerar algumas características particulares do nitrato de prata como indutor da sínfise pleural:

a) O nitrato de prata é barato, fácil de manipular e encontrado em todos os lugares do mundo, inclusive os menos desenvolvidos;

b) O uso do nitrato de prata evita o efeito colateral mais indesejado do talco: a síndrome da angústia respiratória;

c) A pleurodese obtida com nitrato de prata é mais intensa do que a obtida com talco, o que permite supor que seja mais efetiva e, conseqüentemente, que controle melhor o quadro pleural de base;

d) A pleurodese resultante da administração intrapleural de nitrato de prata é mais precoce e mais duradoura do que a causada pelo talco;

e) O comprometimento do parênquima pulmonar é discreto com os dois agentes, embora mais evidente com o nitrato de prata e restrito ao primeiro mês.

Dessa forma, sugerimos o nitrato de prata como agente indutor de pleurodese quando se deseja controle mais rápido e duradouro da doença pleural. Até que mais experiência seja adquirida, propomos que seu uso seja restrito ao controle do derrame pleural neoplásico, evitando-se sua indicação no controle do pneumotórax recidivante. Em humanos^(18,19), sua efetividade tem sido confirmada em trabalhos prévios realizados nas décadas de 60 a 80 e em estudo prospectivo atual, em que se constatou o controle do derrame pleural neoplásico em mais de 90% dos pacientes avaliados⁽²⁰⁾.

REFERÊNCIAS

1. Xie C, Teixeira LR, Wang N, McGovern JP, Light RW. Serial observations after high dose talc slurry in the rabbit model for pleurodesis. *Lung* 1998;176:299-307.
2. Kennedy L, Rush VW, Strange C, Ginsberg RJ, Sahn AS. Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 1994;106:342-6.
3. Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn AS. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1994;120:56-64.
4. Adler RH, Sayer I. Treatment of malignant pleural effusion: a method using tube thoracostomy and talc. *Ann Thorac Surg* 1976;22:8-15.
5. Milanez Campos JR, Werebe EC, Vargas FS, Jatene FB, Light RW. Respiratory failure due to insufflated talc. *Lancet* 1997;349:251-2.
6. Campos JRM, Vargas FS, Teixeira LR, Werebe EC, Cardoso P, Jatene FB, et al. Thoracoscopy talc poudrage: a 15 year experience. *Chest* 2001;119:801-6.
7. Rehse DH, Aye RW, Florence MG. Respiratory failure following talc pleurodesis. *Am J Surg* 1999;177:437-40.
8. Vargas FS, Teixeira LR, Silva LMMF, Carmo AO, Light RW. Comparison of silver nitrate and tetracycline as pleural sclerosing agents in rabbits. *Chest* 1995;108:1080-3.
9. Wied U, Andersen K, Schultz A, Rasmussen E, Watt-Boolsen S. Silver nitrate pleurodesis in spontaneous pneumothorax. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;15:305-7.
10. Vargas FS, Teixeira LR, Vaz MAC, Carmo AO, Marchi E, Cury PM, et al. Silver nitrate is superior to talc slurry in producing pleurodesis in rabbits. *Chest* 2000;118:808-13.
11. Kennedy L, Harley LA, Shan AS, Strange C. Talc slurry pleurodesis. Pleural fluid and histologic analysis. *Chest* 1995;107:1707-12.
12. Sahn SA, Good JT. The effect of common sclerosing agents on the rabbit pleura space. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:65-7.

13. Cotran R, Kumar V, Collins T. Robbins pathologic basis of disease. 6th ed. Pennsylvania: WB Saunders 1999;89-134.
14. Marshall BC, Santana A, Xu QP, Petersen MJ, Campbell EJ, Moidal JR, et al. Metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in mesothelial cells – Cellular differentiation influences expression. *J Clin Invest* 1993;91:1792-9.
15. Xie C, Teixeira LR, McGovern JP, Light RW. Systemic corticosteroids decrease the effectiveness of talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1441-4.
16. Cheng DS, Rogers J, Wheeler A, Parker R, Teixeira L, Light RW. The effects of intrapleural polyclonal anti-tumor necrosis factor alpha (TNF) Fab fragments on pleurodesis in rabbits. *Lung* 2000;178:19-30.
17. Sassoon CSH, Light RW, Vargas FS, Gruer SE, Wang NS. Temporal evolution of pleural fibrosis induced by intrapleural minocycline injection. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:791-4.
18. Wied U, Andersen K, Schultz A, Ramussen E, Watt-Boolsen S. Silver nitrate pleurodesis in spontaneous pneumothorax. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;15:305-7.
19. Hopkirk JAC, Pullen MJ, Fraser JR. Pleurodesis: the results of treatment for spontaneous pneumothorax in the Royal Air Force. *Aviat Space Environ Med* 1983;54:158-60.
20. Paschoalini MS, Pereira JR, Abdo EF, et al. Silver nitrate versus talc slurry for pleurodesis in patients with malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:384.