

Pleurodese: qual agente deve ser utilizado?

Pleurodese é uma terapêutica indicada quando se deseja obliterar o espaço pleural. As indicações para este procedimento são os derrames pleurais recidivantes sintomáticos e o pneumotórax espontâneo⁽¹⁾. Durante os últimos 70 anos, muitos agentes foram injetados no espaço pleural na tentativa de induzir uma pleurodese. Entre os agentes esclerosantes utilizados estão incluídos radioisótopos, quinacrina, quimioterápicos (mostarda nitrogenada, bleomicina, mitoxantrona), derivados da tetraciclina (doxiciclina e minociclina), talco, eritromicina, hidróxido de sódio, nitrato de prata, iodopovidona, *Corynebacterium parvum* e o OK-432, que é um imunostimulante obtido a partir do *Streptococcus pyogenes*⁽²⁾.

O mecanismo para a formação da pleurodese, com a maioria dos agentes citados acima, parece ocorrer da seguinte maneira: o agente esclerosante é injetado no espaço pleural levando a uma injúria nas células mesoteliais que revestem a cavidade pleural⁽²⁾. Como resultado desse dano, desenvolve-se inflamação pleural, normalmente associada a um derrame pleural. Se o dano for suficientemente grave, o processo inflamatório resultante levará à formação de colágeno e as pleuras visceral e parietal se fundirão, produzindo uma pleurodese⁽²⁾.

Nas décadas de 60 e 70 os agentes quimioterápicos eram os esclerosantes mais utilizados. Mostarda nitrogenada era comumente usada e efetiva em até 87% dos pacientes⁽³⁾. Originalmente, pensava-se que a eficácia das drogas quimioterápicas era devida aos seus efeitos antitumorais. Entretanto, foi demonstrado posteriormente que a obliteração do espaço pleural ocorria mesmo quando o tumor não estava sob controle; assim a pleurodese era atribuída aos efeitos fibrosantes das drogas⁽²⁾.

Mais recentemente, a bleomicina tem sido a droga antineoplásica mais utilizada para induzir uma pleurodese. Esta indicação não é devida a sua maior eficácia, mas em grande parte pelo fato de que a companhia farmacêutica responsável preencheu todos os requisitos e papéis para a sua aprovação pela Administração Federal de Drogas (FDA) nos Estados Unidos. É importante saber que a bleomicina não produz pleurodese em modelo experimental⁽⁴⁾.

Mitoxantrona é outro antineoplásico que foi utilizado como agente indutor de pleurodese. Ele não é recomendado porque, em doses suficientemente elevadas para induzir uma pleurodese em animais, desencadeou cardiomiopatia⁽⁵⁾. Entre todos os agentes antineoplásicos, a mostarda nitrogenada na dose de 0,8mg/kg é o mais efetivo esclerosante na produção de pleurodese em coelhos⁽⁶⁾.

A utilização de agentes esclerosantes como o talco, a tetraciclina e a quinacrina passou a ser efetuada quando se percebeu que estes agentes se apresentavam mais efetivos que os antineoplásicos na indução de uma pleurodese. Nos anos 80 a tetraciclina foi o agente mais comumente usado, principalmente, porque um estudo em coelhos demonstrou que esta droga era a mais efetiva⁽⁷⁾. Porém, no final da década de 80 a companhia que produzia tetraciclina parenteral encerrou sua produção. Posteriormente, foi demonstrado que seus derivados, doxiciclina e minociclina, eram comparáveis em eficácia à tetraciclina^(8,9).

Quando a tetraciclina ficou indisponível, o uso de talco como esclerosante aumentou rapidamente. Atualmente, o talco é o agente mais utilizado na indução da pleurodese⁽¹⁰⁾. O talco pode ser administrado tanto em pó (insuflado) como em suspensão (*slurry*). É a primeira escolha de muitos médicos, pois é barato, amplamente disponível e reconhecidamente tido como o agente mais efetivo⁽¹¹⁾. O problema primário com o talco é que a ele tem sido atribuído a síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS), que é fatal em aproximadamente um por cento dos pacientes que são submetidos a pleurodese com o talco *slurry*⁽¹²⁾. O mecanismo para a ARDS não está definitivamente conhecido, mas uma hipótese é que esta síndrome estaria associada à absorção sistêmica de partículas pequenas de talco⁽¹³⁾. Como a probabilidade de vida de pacientes com derrame pleural maligno está muito limitada, este efeito necessariamente não contra-indicaria o uso do talco, pois significativamente ele é mais efetivo que os outros agentes. Embora tenha sido declarado, no passado, que o talco apresentava uma efetividade de 95%, sendo mais efetivo que outros agentes⁽¹¹⁾, isso não parece ser mais fato. Em uma análise de 433 pacientes submetidos a pleurodese com talco, derivados de tetraciclina ou bleomicina, o talco não se mostrou mais efetivo que os demais agentes, sendo que todos apresentaram uma efetividade em torno de 80%⁽¹⁴⁾. Em um recente estudo na Austrália, a insuflação de talco através de toracoscopia, em 66 derrames pleurais malignos, resultou em somente 52% dos pacientes com controle completo do derrame pleural⁽¹⁵⁾. Portanto, outras substâncias esclerosantes devem ser consideradas.

Existem dois outros agentes que são baratos, amplamente disponíveis e que podem provar serem agentes excelentes para induzir uma pleurodese – nitrato de prata e iodopovidona. Vargas *et al.*⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ demonstraram que o

nitrate de prata é no mínimo tão bom quanto os derivados de tetraciclina ou o talco em produzir pleurodese em coelhos. Além disso, estes autores mostraram que 20ml de nitrate de prata a 0,5% controlaram 22 de 23 pacientes (95%) com derrame pleural neoplásico recidivante⁽¹⁹⁾. Recente artigo publicado no México relatou que a instilação intrapleural de 20ml de iodopovidona a 10% mais 80ml solução salina resultou em controle completo do derrame pleural em 50 de 52 pacientes (96%)⁽²⁰⁾. Neste estudo, a iodopovidona foi administrada ou por um dreno torácico ou durante a toracostomia. Três pacientes apresentaram intensa dor pleural e hipotensão sistêmica depois da instilação do agente esclerosante, porém a recuperação ocorreu sem incidentes⁽²⁰⁾.

Baseado nos dados relatados acima, qual agente deveria ser usado para produzir uma pleurodese em 2003? Eu prefiro não usar o talco devido à possibilidade de sua instilação induzir uma ARDS, além de que ele não é mais efetivo que outros esclerosantes. Meu agente de escolha é a doxiciclina 500mg. Alternativas aceitáveis são o nitrate de prata e iodopovidona. Se eu quisesse usar um antineoplásico, eu usaria a mostarda nitrogenada na dose de 0,8mg/kg.

RICHARD W. LIGHT, M.D.

Diretor do Programa de Doenças Pulmonares do Saint Thomas Hospital e Professor de Medicina da Universidade de Vanderbilt, Nashville, TN

REFERENCIAS

1. Light RW, Vargas FS. Pleural sclerosis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. *Lung* 1997;175:213-23.
2. Light RW. Pleural diseases. 4th ed. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins, 2001.
3. Kinsey DL, Carter D, Klassen KP. Simplified management of malignant pleural effusion. *Arch Surg* 1964;89:389-91.
4. Vargas FS, Wang N-S, Lee HM, Gruer SE, Sassoon CSH, Light RW. Effectiveness of bleomycin in comparison to tetracycline as pleural sclerosing agent in rabbits. *Chest* 1993;104:1582-4.
5. Vargas FS, Teixeira LR, Antonangelo L, Silva LMMF, Strunz CMC, Light RW. Acute and chronic pleural changes after the intrapleural instillation of mitoxantrone in rabbits. *Lung* 1998;176:227-36.
6. Marchi E, Vargas FS, Teixeira LR, Fagundes DJ, Silva LMMF, Carmo AO, Light RW. Comparison of nitrogen mustard, cytarabine and dacarbazine as pleural sclerosing agents in rabbits. *Eur Respir J* 1997;10:598-602.
7. Sahn SA, Good JT. The effect of common sclerosing agents on the rabbit pleural space. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:65-7.
8. Wu W, Teixeira LR, Light RW. Doxycycline pleurodesis in rabbits. Comparison of results with and without chest tube. *Chest* 1998;114:563-8.
9. Light RW, Wang NS, Sassoon SCH, Gruer SE, Vargas FS. Comparison of the effectiveness of tetracycline and minocycline as pleural sclerosing agents in rabbits. *Chest* 1994;106:577-82.
10. Lee YCG, Baumann MH, Eaton TE, Yasay JR, Waterer GW, Davies RJO, Heffner JE, Light RW. International survey of pleurodesis practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:A609.
11. Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1994;120:56-64.
12. Light RW. Talc should not be used for pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2023-6.
13. Ferrer J, Villarino MA, Tura JM, Traveria A, Light RW. Talc preparations used for pleurodesis vary markedly from one preparation to another. *Chest* 2001;119:1901-5.
14. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of pleurodesis failure. *Chest* 2000;117:79-86.
15. Love D, White D, Kiroff G. Thorascopic talc pleurodesis for malignant pleural effusion. *Aust N Z J Surg* 2003;73:19-22.
16. Vargas FS, Teixeira LR, Silva LMMF, Carmo AO, Light RW. Comparison of silver nitrate and tetracycline as pleural sclerosing agents in rabbits. *Chest* 1995;108:1080-83.
17. Vargas FS, Teixeira LR, Vaz MAC, Carmo AO, Marchi E, Cury PM, Light RW. Silver nitrate is superior to talc slurry in producing pleurodesis in rabbits. *Chest* 2000;118:808-13.
18. Vargas FS, Antonangelo L, Vaz MAC, Marchi E, Capelozzi VL, Genofre E, et al. Pleurodese induzida pela injeção intrapleural de nitrate de prata ou talco em coelhos: há perspectivas para uso em humanos? *J Pneumol* 2003;29:57-63.
19. Vargas FS, Carmo AO, Teixeira LR. A new look at old agents for pleurodesis. Nitrogen mustard, sodium hydroxide and silver nitrate. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:281-6.
20. Olivares-Torres CA, Laniado-Laborin R, Chavez-Garcia C, Leon-Gastelum C, Reyes-Escamilla A, Light RW. Iodopovidone pleurodesis for recurrent pleural effusion. *Chest* 2002;122:581-3.

Endereço para correspondência – Richard W. Light, Director of Pulmonary Disease Program, Saint Thomas Hospital, 4220 Harding Road, Nashville, Tennessee 37205. Tel.: (615) 222-3043; fax (615) 222-6564; e-mail: rlight98@yahoo.com
