

TRATAMENTO DO DERRAME PLEURAL NEOPLÁSICO

Miguel L. Tedde SP

Por definição, derrame pleural maligno é aquele no qual se detecta a presença de células neoplásicas malignas no líquido pleural ou na pleura parietal. Esse fato confirma a ocorrência de doença disseminada e sugere uma expectativa de vida reduzida em pacientes com câncer. A sobrevida média desses pacientes varia de 3 a 12 meses e depende do tipo e do estágio da doença de base. As sobrevidas mais longas são observadas nos pacientes com derrame pleural maligno por câncer de ovário e câncer de mama, em oposição aos casos de derrame por câncer de pulmão que apresentam as sobrevidas mais curtas.

Atualmente os tumores que mais frequentemente metastatizam para a pleura são o câncer de pulmão nos homens e o câncer de mama nas mulheres. Essas neoplasias são responsáveis por aproximadamente 50 a 65% de todos os derrames pleurais malignos. Por sua vez, os linfomas, tumores do trato genitourinário e gastrointestinal correspondem a 25% dos casos. Os tumores primários desconhecidos são responsáveis por um grupo de 7 a 15% de todos os derrames pleurais malignos.

Fisiopatologia

A pleura consiste de cinco compartimentos anatômicos principais: a circulação sistêmica parietal (que são os ramos das artérias intercostais e mamárias interna); o espaço parietal intersticial; o espaço pleural, recoberto em ambos os lados por células mesoteliais; o interstício pulmonar; e a circulação visceral (arteríolas brônquicas e pulmonares).

Em condições normais, o fluido pleural passa dos capilares sistêmicos, no compartimento pleural parietal, para o espaço pleural, sendo que a pleura visceral participa pouco desse processo. Por sua vez a reabsorção do líquido pleural é feita pela rede linfática parietal, que drena para os linfonodos mediastinais. A rede linfática parietal é mais desenvolvida no diafragma e no mediastino. É por esse motivo que a secreção do líquido pleural é maior nos ápices, sendo que a reabsorção, inversamente, é maior no diafragma e no mediastino. As alterações ou obstruções por células tumorais dessa rede linfática podem resultar em derrame pleural.

No adenocarcinoma de pulmão o que costuma ocorrer é a migração de células tumorais através dos capilares pulmonares para a pleura visceral (disseminação hematogênica), e através das aderências pleurais é que se dá a disseminação para a pleura parietal. As metástases pleurais de outros sítios primários que não o pulmão resultam de disseminação hematogênica ou linfática.

Os derrames neoplásicos do câncer de mama podem ocorrer pelos linfáticos da parede torácica ou via metástases hepáticas, podendo ocasionar tanto derrames contralaterais como bilaterais. Os derrames hemorrágicos malignos resultam em geral da invasão direta dos vasos sanguíneos ou de angiogênese induzida pelo tumor.

Apresentação clínica

Os derrames pleurais volumosos, com opacificação total ou quase total do hemitórax no Rx de tórax estão mais comumente associados a uma etiologia maligna. Um pequeno número de pacientes é assintomático (até 25%) e é diagnosticado como achados radiológicos ou durante o exame clínico.

A dispnéia é o sintoma mais comum na apresentação e é ocasionalmente acompanhada por dor torácica e tosse. A dispnéia é devida a uma combinação de redução da complacência da parede torácica, depressão do diafragma ipsilateral, desvio do mediastino e redução do volume pulmonar, que estimula reflexos neurogênicos.

A dor torácica é normalmente relacionada ao envolvimento da pleura parietal, costelas, e outras estruturas intercostais. Os sintomas constitucionais incluem perda de peso, mal estar, anorexia e, geralmente, acompanham os sintomas respiratórios.

Diagnóstico

O diagnóstico do derrame pleural maligno habitualmente é realizado através do exame citológico do líquido pleural obtido pela toracocentese, ou pelo fragmento de pleura da biópsia pleural, que freqüentemente é coletado durante o mesmo procedimento diagnóstico. Caso esses resultados sejam inespecíficos, negativos para malignidade, e, em havendo forte suspeita clínica, existem duas possibilidades: repetir a biópsia de pleura por agulha, ou realizar uma biópsia dirigida por videotoracoscopia. Esta pode ser realizada com toracoscópio simples, sem ótica, ou, idealmente, através do sistema de vídeo.

A toracoscopia tem sido cada vez mais empregada pela possibilidade de combinar um método diagnóstico ao terapêutico nos casos de derrame maligno. O rendimento

diagnóstico da toracoscopia nesses casos é maior do que 90%. Do ponto de vista terapêutico, a pleurodese por talco através da toracoscopia é um método efetivo para controlar os derrames pleurais malignos, com um índice médio de sucesso de mais de 90%. Entretanto, a seleção de pacientes para pleurodese por talco pela toracoscopia é importante, em vista da natureza invasiva do procedimento.

O papel da toracoscopia, nos casos de cavidades pleurais com septações, é menos definido. O procedimento pode facilitar o rompimento de aderências e ajudar a reexpansão pulmonar, para uma pleurodese efetiva. A toracoscopia é um procedimento seguro e bem tolerado, com um baixo índice de mortalidade peri-operatória (< 0,5%). As complicações mais comuns, que são pouco frequentes, são empiema e falência respiratória secundária à infecção ou a edema de reexpansão pulmonar.

Opções de tratamento

A literatura relaciona várias possibilidades de tratamento para o derrame pleural maligno, que vão desde a conduta expectante nos derrames pequenos e assintomáticos até condutas muito mais invasivas como a pleurectomia. Os fatores que irão determinar a escolha da conduta no tratamento do derrame pleural maligno são: a sintomatologia e o “performance status” do paciente, o tumor primário e sua resposta à terapia sistêmica, e a reexpansão pulmonar após o esvaziamento da cavidade pleural.

Embora o carcinoma de pequenas células de pulmão, o linfoma, e o câncer de mama normalmente respondam à QT, os derrames pleurais secundários associados podem necessitar alguma intervenção durante o curso do tratamento.

Toracocentese terapêutica

A toracocentese terapêutica de repetição proporciona alívio temporário dos sintomas e pode evitar a hospitalização, em pacientes com “performance status” baixo e expectativa limitada de sobrevida. Este procedimento, adequado para casos em estadios terminal, também acaba sendo empregado em pacientes que recusam outros métodos, ou em recidivas pós pleurodese.

O volume de líquido que está sendo drenado deve ser limitado pelos sintomas do paciente, como tosse e desconforto torácico, e não deve exceder 1500ml/dia. A toracocentese apenas, ou a drenagem torácica com dreno, sem a instilação de um agente esclerosante, são associadas a um alto índice de recorrência, além do risco de pneumotórax iatrogênico ou de empiema.

Drenagem torácica e instilação intrapleural de agente esclerosante

A drenagem torácica com instilação de agente esclerosante é outra possibilidade terapêutica. Para que a pleurodese aconteça, é necessário que ocorra uma reação inflamatória difusa e a ativação local do sistema de coagulação com deposição de fibrina. A atividade pleural fibrinolítica é associada com a falência de pleurodese. Foi demonstrado em animais, que a efetividade da pleurodese pode ser reduzida pelo uso concomitante de corticosteróides. A administração de agentes antiinflamatórios não hormonais durante a pleurodese é discutível, não havendo, no momento, evidências contrárias ao seu uso.

Escolha do dreno de tórax

Drenos de tórax mais calibrosos, de 24 a 36 French, têm sido empregados na maioria dos estudos sobre agentes esclerosantes. Esses drenos têm sido usados porque se imagina que sejam menos propensos à obstrução por coágulos, embora haja pouca evidência para confirmar essa suspeita. A utilização desses drenos também tem sido associada a desconforto significativo, e isso tem levado ao uso cada vez mais freqüente de drenos de menor calibre para a drenagem e a administração de drogas esclerosantes. Estudos que utilizaram drenos de menor diâmetro, de 10 a 14 French, têm relatado índices de sucesso similares aos dos drenos de grande calibre. Drenos de tórax de pequeno calibre têm sido usados para a realização de pleurodese em pacientes ambulatoriais.

Reexpansão pulmonar

A condição mais importante para o sucesso da pleurodese é a confirmação radiológica de que existe contato entre as pleuras parietal e visceral. A expansão incompleta do pulmão pode ser devida a uma pleura visceral espessada, lojas pleurais, obstrução das vias aéreas, ou uma fistula aérea persistente. O insucesso na pleurodese se deve, na maior

parte das vezes, à expansão pulmonar incompleta. O volume de líquido pleural drenado por dia, antes da instilação do esclerosante, é menos importante para o sucesso da pleurodese do que a confirmação radiológica da reexpansão pulmonar. Entretanto, para pacientes que não tenham condições de ser submetidos a tratamento cirúrgico, mesmo nos casos em que não ocorre expansão pulmonar completa, existe a possibilidade de se tentar a pleurodese.

Grandes derrames pleurais devem ser drenados de uma maneira controlada, evitando-se drenar mais do que 1,5 l/dia, e a drenagem deve ser interrompida se o paciente desenvolver desconforto torácico, tosse persistente, ou sintomas vagovagais. O edema de reexpansão pulmonar é uma complicação rara, que pode se seguir a rápida expansão de um pulmão colapsado, após a evacuação de grande quantidade de líquido pleural. Os mecanismos patofisiológicos incluem a injúria de reperfusão do pulmão hipóxico, aumento da permeabilidade capilar, e produção local de substâncias como a interleucina (IL)-8.

Analgesia

A pleurodese, quando realizada após drenagem torácica, é um procedimento desconfortável, e essa sensação pode ser acentuada pela ansiedade do paciente. O uso de sedação com opióide ou um benzodiazepínico pode ser útil nessas situações. O nível de sedação deve ser adequado para manter a comunicação verbal e a cooperação do paciente. O paciente deve ter sua oximetria de pulso monitorizada, e o procedimento deve ser realizado em ambiente adequadamente equipado para atendimento de urgência. Além disso, a administração intrapleural de agente esclerosante é associada com dor torácica, e a incidência de dor varia de 7% nos casos com talco a 40% com doxiciclina. A lidocaína (3 mg/kg; máximo 250 mg) é o melhor anestésico local para a administração intrapleural. O início de ação da lidocaína é imediato, e ela deve ser administrada logo antes do agente esclerosante.

Seleção do agente esclerosante

O agente esclerosante ideal deve possuir várias características essenciais: um alto peso molecular e polaridade química; baixo clearance regional; alto clearance sistêmico; e ser bem tolerado, com efeitos colaterais mínimos ou ausentes. Apesar do grande número de agentes esclerosantes disponíveis, ainda não se encontrou o agente ideal. Os trabalhos comparativos entre os diferentes agentes são prejudicados pela falta de estudos

randomizados e pelas diferenças entre os critérios de elegibilidade, medida de resposta e dos objetivos.

A resposta completa tem sido definida como não reacumulação de líquido pleural após a pleurodese até a morte do paciente, e a resposta parcial como reacumulação radiológica de fluido, mas que não requer outra intervenção pleural como a toracocentese.

A escolha do agente esclerosante deve ser determinada pela eficácia ou pelo índice de sucesso do agente, segurança, acessibilidade, facilidade de administração e custo. Embora, em nosso meio, a maior parte dos Serviços utilize o talco como agente esclerosante, a literatura relata uma série de agentes esclerosantes que serão apresentados a seguir.

Tetraciclina

As vantagens da tetraciclina destacadas na literatura são sua eficácia, segurança de uso, facilidade de administração e baixo custo. Os índices de sucesso (resposta parcial e completa) variam de 50 a 92%, com uma média de 65%. Seus efeitos colaterais incluem febre (10%) e dor pleurítica (30%). A dose ótima para administração pleural é de 20 mg/kg.

Assim como nos Estados Unidos, que teve a produção de tetraciclina descontinuada em 1993, também não dispomos em nosso meio da forma parenteral, que é a utilizada como agente esclerosante. Para a sua utilização é necessária a importação da tetraciclina parenteral da Alemanha.

Bleomicina

A bleomicina é um esclerosante efetivo com índice de sucesso após administração única variando de 58% a 85%, com uma média de 61%. O mecanismo de ação da bleomicina é predominantemente o de um esclerosante químico similar ao talco ou à tetraciclina. Embora 45% da dose administrada seja absorvida sistemicamente, não têm sido relatados casos de mielossupressão. Os efeitos colaterais mais comuns são febre, dor torácica e náusea. A dose recomendada é de 60 unidades diluídas em solução salina. Ela também tem sido utilizada com catéteres pleurais de pequeno calibre com índices similares de eficácia. As maiores desvantagens da bleomicina são o seu custo por tratamento e a necessidade de ser realizado por pessoal familiarizado com a administração de drogas citotóxicas.

Outros agentes

Doxiciclina: Ela tem sido utilizada com um índice de sucesso variando entre 65% a 100%, com uma média de 76%. A maior desvantagem da doxiciclina é a necessidade de instilações repetidas para se obter um índice satisfatório de sucesso.

Minociclina: Tem sido usada como agente esclerosante, mas com uma experiência em humanos muito limitada.

Outros esclerosantes: *Corynebacterium parvum*, interferons, interleucinas (IL-2), e várias outras drogas quimioterápicas (cisplatina, citosina arabinoside, e mitoxantrone) têm sido usadas para pleurodese, com eficácia variável e, normalmente, desapontadora.

Talco

O talco de silicato de magnésio é uma substância inerte e livre de asbesto e foi usado pela primeira vez como agente esclerosante em 1935. Ele pode ser administrado de duas maneiras: através da toracoscopia, usando-se um atomizador, ou via um dreno intercostal na forma de suspensão chamada de “slurry”. O índice de sucesso (resposta completa e parcial) para o “slurry” varia de 88% a 100%, com uma média de 90%.

Um estudo recente comparou o “slurry” com a videotoracoscopia e não encontrou diferença significativa entre os dois grupos, com respeito à resposta completa (ambos acima de 90%), duração da drenagem torácica, permanência no hospital e índice de complicações.

O “slurry” é normalmente bem tolerado, sendo que a dor torácica pleurítica e febrícula são os efeitos colaterais mais comuns. Uma séria complicação associada com o uso de talco é a síndrome da angústia respiratória do adulto ou pneumonite aguda, levando à insuficiência respiratória aguda. O mecanismo da pneumonite aguda por talco não está esclarecido, e esse quadro tem sido relatado tanto com a videotoracoscopia como com o “slurry”.

As características físicas do talco e a dosagem utilizada parecem ser importantes determinantes para o desenvolvimento desta complicação. O diagnóstico de pneumonite por talco é feito após exclusão de outros possíveis mecanismos para infiltrados pulmonares

e insuficiência respiratória, como edema pulmonar de reperfusão e linfangite carcinomatosa.

Mudança de decúbito pós instilação de agente esclerosante

A mudança de decúbito do paciente após a instilação intrapleural de agente esclerosante é descrita em vários estudos sobre pleurodese, como forma de se obter uma distribuição adequada da droga sobre a pleura. Entretanto, um estudo que usou tetraciclina marcada mostrou que a tetraciclina se dispersa através do espaço pleural, e que a rotação do paciente não influencia a distribuição da droga. Esse dado foi confirmado em um estudo experimental, quando se utilizou o talco como agente esclerosante.

Tempo de clameamento do dreno torácico pós pleurodese

Não existe consenso na literatura sobre o tempo que se deva deixar clampeado o dreno de tórax, após a instilação do esclerosante ou do talco por “slurry”. De forma geral, recomenda-se que o clameamento do dreno seja rápido, em torno de 1 hora.

A retirada do dreno de tórax tem sido realizada quando o débito do dreno é menor do que 150 ml/dia, embora não haja evidências científicas para recomendar tal conduta. Considerando-se o desconforto provocado pela drenagem e na ausência de evidências de que a drenagem mais prolongada seja benéfica, tem-se recomendado a retirada do dreno de tórax entre 48 e 72 horas após a instilação do esclerosante, desde que o pulmão permaneça totalmente expandido e que não haja derrames septados na cavidade. Quando persiste um volume de drenagem excessivo de líquido pleural, a pleurodese pode ser tentada novamente.

Implante neoplásico no sítio do dreno

A recorrência local de tumor ou o implante de células neoplásicas pós toracocentese, biópsia pleural, drenagem pleural, ou toracoscopia é incomum em derrames pleurais malignos que não sejam decorrentes de mesotelioma. Nos casos de mesotelioma, 40% dos pacientes pode desenvolver implantes malignos no sítio do procedimento pleural.

Fibrinolíticos intrapleurais

O uso de agentes fibrinolíticos intrapleurais representa um avanço no manuseio de derrames malignos multiloculados. Complicações imunológicas ou hemorrágicas têm sido

raramente descritas com a administração de fibrinolíticos intrapleurais em contraste com a administração sistêmica desses agentes.

Um estudo recente relatou que a estreptoquinase intrapleural aumentou a drenagem pleural e mostrou uma melhora radiológica e dos sintomas em 10 pacientes com derrames malignos loculados. A estreptoquinase intrapleural foi bem tolerada e não foram observadas complicações alérgicas ou hemorrágicas.

Um outro estudo mostrou resultados semelhantes com o uso da uroquinase intrapleural. Também não foram observadas complicações alérgicas ou hemorrágicas. Como nenhum desses trabalhos tem casuística grande o suficiente para garantir a segurança do uso dessas drogas fibrinolíticas, elas devem ser usadas com cautela, pesando-se o risco/benefício da sua utilização.

Cateteres de drenagem pleural de longa duração

A colocação de um catéter pleural de longa duração é um método alternativo para controlar derrames pleurais malignos recorrentes e sintomáticos, mesmo em pacientes com pulmão encarcerado. Um catéter específico (Pleurx) foi desenvolvido para este propósito, e os relatos na literatura têm mostrado resultados encorajadores.

O catéter pleural de longa duração é uma opção efetiva para o controle de derrames malignos recorrentes, principalmente quando se procura abreviar o tempo de hospitalização e quando há condições de se realizar o controle ambulatorial desses cateteres.

Derivação pleuroperitoneal

Embora seja pouco utilizada em nosso meio, a literatura mostra que em pacientes selecionados, com grandes derrames refratários a pleurodese química, a derivação pleuroperitoneal é uma opção paliativa que pode ser considerada. A derivação consiste em uma câmara com válvula unidirecional, com cateteres pleural e peritoneal fenestrados nas extremidades. Embora possa ocorrer fluxo espontâneo quando houver um gradiente de pressão entre o espaço pleural e peritoneal, mais frequentemente, para funcionar, a válvula necessita que seja comprimida a câmara de pressão localizada no subcutâneo. E, em alguns casos, isso deve ser realizado até 400 vezes ao dia.

A colocação da derivação também pode ser realizada por toracoscopia com uma morbidade e mortalidade baixas. As complicações incluem obstrução da válvula, infecção e

implante tumoral na cavidade peritoneal. A obstrução ocorre em 12% a 25% dos casos e acaba requerendo a recolocação da válvula. A presença de múltiplas aderências ou infecção pleural, e a incapacidade para comprimir a válvula são contra-indicações para a derivação pleuroperitoneal.

Pleurectomia

A pleurectomia é um método efetivo, embora invasivo, para tratar os derrames pleurais malignos. O advento da cirurgia torácica videoassistida permite que a pleurectomia possa ser realizada sem a necessidade de uma toracotomia clássica. As complicações podem incluir o empiema, hemorragias e falência cardio-respiratória, com um índice de mortalidade operatória de 10 a 13%. A seleção dos pacientes é importante, e o método deve ser reservado para aqueles que não responderam a outras formas de tratamento.

Referências:

1. Molengraft van de FJJM, Vooijs GP. Survival of patients with malignancy-associated effusions. *Acta Cytol* 1989;33: 911–6.
2. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, et al. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1994;12:1272–80.
3. Milanez de Campos JR, Vargas FS, Werebe EC, et al. Thoracoscopy talc poudrage. A 15-year experience. *Chest* 2001;119:801–6.
4. Harris R J, Kavuru MS, Rice TW, et al. The diagnostic and therapeutic utility of thoracoscopy. *Chest* 1995;108:828–41.
5. Xie C, Teixeira LR, McGovern JP, et al. Systemic corticosteroids decrease the effectiveness of talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;157:1441–4.
6. Clementsen P, Evald T, Grode G, et al. Treatment of malignant pleural effusion: pleurodesis using a small percutaneous catheter. A prospective randomized study. *Respir Med* 1998;92:593–6.
7. Patz EF Jr, McAdams HP, Goodman PC, et al. Ambulatory sclerotherapy for malignant pleural effusions. *Radiology* 1996;199:133–5.
8. Villanueva AG, Gray AW Jr, Shahian DM, et al. Efficacy of short term versus long term tube thoracostomy drainage before tetracycline pleurodesis in the treatment of malignant pleural effusions. *Thorax* 1994;49:23-5.

9. Mahfood S, Hix WR, Aaron BL, et al. Reexpansion pulmonary edema. *Ann Thorac Surg* 1988;45:340–5.
10. Wooten SA, Barbarash RA, Strange C, et al. Systemic absorption of tetracycline and lidocaine following intrapleural instillation. *Chest* 1988;94:960–3.
11. Martinez-Moragon E, Aparicio J, Rogado MC, et al. Pleurodesis in malignant pleural effusions: a randomized study of tetracycline versus bleomycin. *Eur Respir J* 1997;10:2380–3.
12. Zimmer PW, Hill M, Casey K, Harvey E, et al. Prospective randomized trial of talc slurry vs bleomycin in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest* 1997;112:430–4.
13. Pulsiripunya C, Youngchaiud P, Pushpakom R, et al. The efficacy of doxycycline as a pleural sclerosing agent in malignant pleural effusion: a prospective study. *Respirology* 1996;1:69–72.
14. Bethune N. Pleural poudrage: new technique for deliberate production of pleural adhesions as a preliminary to lobectomy. *J Thorac Surg* 1935;4:251–61.
15. Kennedy L, Rusch VW, Strange C, et al. Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 1994;106:342–6.
16. Yim AP, Chung SS, Lee TW, et al. Thoracoscopic management of malignant pleural effusions. *Chest* 1996;109:1234–8.
17. Werebe EC, Pagetti R, Campos JRM et al. Systemic distribution of talc after intrapleural administration in rats. *Chest* 1993;115:190-3.
18. Dryzer SR, Allen ML, Strange C, et al. A comparison of rotation and nonrotation in tetracycline pleurodesis. *Chest* 1993;104:1763–6.
19. Vargas FS, Teixeira LR, Coelho IJ et al. Distribution of pleural injectate effect of volume of injectate and animal rotation. *Chest* 1994;106:1246-9.
20. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. *Chest* 1995;108:754–8.
21. Davies CWH, Traill ZC, Gleeson FV, et al. Intrapleural streptokinase in the management of malignant multiloculated pleural effusions. *Chest* 1999;115:729–33.

22. Gilkeson RC, Silverman P, Haaga JR. Using urokinase to treat malignant pleural effusions. *AJR* 1999;173:781–3.
23. Warren WH, Faber LP. Clinical experience with Pleurx catheters for malignant pleural effusions. *Chest* 2000;118 (Suppl):130S.
24. Petrou M, Kaplan D, Goldstraw P. Management of recurrent malignant pleural effusions. The complementary role of talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunting. *Cancer* 1995;75:801–5.
25. Fry WA, Khandekar JD. Parietal pleurectomy for malignant pleural effusions. *Ann Surg Oncol* 1995;2:160–4.