

Derrame Pleural de etiologia infecciosa

Aspectos clínicos, laboratoriais e diagnóstico diferencial

Paulo Éden Alberto Santos¹, Sara Elisabete Freitas²

Afiliação

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

² Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Rua Larga

3004-504 Coimbra

Telefone: +351-239 857700/ Fax: +351-239 823236

edenforever@live.com.pt

Agradecimentos

Do fundo do meu coração, acredito que dizer apenas um obrigado a todas as pessoas que me ajudaram nesta batalha, é muito, mas muito pouco mesmo. Gostaria de um dia retribuir todo esforço que elas envidaram para me auxiliar até o término deste trabalho.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Doutora Sara Elisabete Freitas, pela disponibilidade amabilidade e orientação ao longo da execução deste trabalho.

As meus familiares, pelo amor que sempre manifestaram, pelo apoio incondicional e pela presença constante nos momentos mais difíceis e de algum desânimo.

A todos os colegas que me ajudaram, e com os quais troquei ideias e informações importantes para a elaboração deste trabalho.

A todos, desejo tudo o que a vida tem de melhor. Sejam Felizes.

Resumo

Define-se derrame pleural como uma acumulação anómala de líquido na cavidade pleural, habitualmente virtual, que pode resultar de diferentes mecanismos, consoante a etiologia.

A etiologia infecciosa é uma das causas mais frequentes de derrame pleural, resultando na sua maioria de uma inflamação pleural por contiguidade ou, em menor número, pela infecção directa da pleura.

Cerca de 20 a 40% dos pacientes hospitalizados por pneumonia adquirida na comunidade desenvolvem derrame pleural. O derrame pleural parapneumónico tem um importante impacto na mortalidade e morbidade. A principal questão na abordagem do derrame pleural parapneumónico é o reconhecimento de cada uma das várias fases. Existe uma variação microbiológica substancial na cultura do líquido pleural, e os microrganismos envolvidos no empiema são diferentes dos causadores da pneumonia. Bactérias aeróbias gram-positivas são os principais agentes isolados, sendo que as espécies estreptocócicas são as mais frequentes. As infecções pleurais causadas por aeróbios têm uma apresentação aguda, semelhante à pneumonia adquirida na comunidade, enquanto que a infecção por anaeróbios é mais insidiosa e indolente. A avaliação bioquímica do líquido pleural e o recurso a técnicas imagiológicas (tais como radiografia do tórax, ecografia ou tomografia computadorizada) constituem os principais exames auxiliares para orientação das decisões terapêuticas. Nos casos em que há elevada suspeita de infecção pleural, deve-se proceder a toracocentese diagnóstica. Se o derrame for septado, a toracocentese pode ser guiada por ecografia. O recurso a alguns exames complementares de diagnóstico melhorou significativamente a identificação das bactérias, particularmente nos pacientes que fizeram antibioterapia previamente a

colheita de líquido pleural. Por outro lado, existem alguns bons indicadores da eficácia do uso do factor de necrose tumoral (alfa) para a distinção entre derrame parapneumónico simples e derrame pleural parapneumónico complicado ou empiema. As *guidelines* actuais, recomendam a drenagem de qualquer derrame parapneumónico que cumpra os seguintes critérios: volume superior a metade de um hemitórax, existência de loculações, valor do pH do líquido pleural < 7.20 ou glicose pleural < 40 mg/dl, líquido pleural de aspecto purulento ou cultura positiva. A principal arma terapêutica de um derrame parapneumónico simples, complicado ou empiema é a antibioterapia adequada, associada a um suporte nutricional adaptado e drenagem de líquido por vários métodos.

Palavras-chave: Pneumonia; Diagnóstico diferencial; Derrame pleural/clínica; exame laboratorial.

Abstract

Pleural effusion is defined as abnormal accumulation of fluid in the pleural cavity, which is usually virtual, and it can result from different mechanisms, depending on the etiology.

The infectious etiology is one of the most common causes of pleural effusion, resulting frequently from a pleural inflammation by contiguity or, in some cases, by direct infection of the pleura.

Approximately 20-40% of patients hospitalized with community-acquired pneumonia developed pleural effusion. Parapneumonic pleural effusion has an important impact on mortality and morbidity. The main issue in the parapneumonic pleural effusion approach is the recognition of each of several stages. There is substantial variation on the microbiology of pleural fluid, and the microorganisms involved in empyema are different from those that cause pneumonia. Aerobic gram-positive bacteria are the main agents isolated, and streptococcal species are the most frequent. Pleural infections caused by aerobic microorganisms have an acute presentation similar to community-acquired pneumonia, while infection by anaerobic bacteria is more insidious and indolent. Biochemical evaluation of pleural fluid and the use of imaging techniques (such as chest radiography, ultrasound or computed tomography) constitute the major exams to guide therapeutic decisions. In cases of suspected pleural infection, the patient must undergo a diagnostic thoracentesis. If the effusion is loculated, thoracocentesis should be guided by ultrasound. The use of microbiological diagnostic exams such as polymerase chain reaction, immunoassay ® significantly has improved the identification of bacteria, particularly in those patients who have started antibiotics before collection of pleural

fluid sample. Furthermore, there are some good indicators of the efficacy of tumoral necrosis factor (alpha) to make the distinction between uncomplicated parapneumonic pleural effusion and complicated or empyema. Current guidelines recommend drainage of any parapneumonic pleural effusion meeting the following criteria: volume of more than half a hemithorax existence of loculations value of pleural fluid pH <7.20, or alternatively (pleural glucose < 60 mg/dl, pleural fluid with purulent or positive culture. The main therapeutic aspects of a complicated parapneumonic pleural effusion or empyema are the use of appropriate antibiotics, providing nutritional support and drainage of fluid through various methods.

Keywords: Differential diagnosis; Pneumonia; Pleural effusion/clinical; laboratory examination.

Lista de abreviaturas

- ACCP** – *American College of Chest Physicians*
- ADA** – Adenosine desaminase
- BTS** – *British Thoracic Society*
- CD4** – *cluster of differentiation*
- DNA** – *Deoxyribonucleic acid*
- DPP** – Derrame pleural parapneumónico
- DPPC** – Derrame pleural parapneumónico complicado
- DPPS** - Derrame pleural parapneumónico simples
- DPT** – Derrame pleural tuberculoso
- EUA** – Estados Unidos da América
- FDG-18** – 18-fluorodesoxiglucose
- HIV** – *Human immunodeficiency virus*
- IL** – Interleucina
- INF- γ** – Interferão gama
- LDH** – Lactado desidrogenase
- MIST 1** – *Multicenter Intrapleural Sepsis Trial 1*
- MPM** – Metaloproteinases da matriz
- MRSA** - *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*
- PAC** – Pneumonia adquirida na comunidade
- PCR** – *Polimerase chain reaction*
- PDGF** – *Platelet-derived growth factor*
- pH** – Potencial de hidrogénio iónico
- RU** – Reino Unido
- SC5b-9** - *terminal complement complex*
- sTREM-1** – *Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells*

TC – Tomografia computadorizada

TGF- β – *Transforming growth factor beta*

TNF- α – (em inglês tumoral necrosis factor) factor de necrose tumoral [alfa]

TP – tuberculose pulmonar

TSA – Teste de sensibilidade aos antimicrobianos

VATS – *video-assisted thoracoscopic surgery*

1. Introdução

O derrame pleural de etiologia infecciosa é ainda uma doença com um impacto clínico significativo em Pneumologia. O diagnóstico é por vezes desafiante e requer frequentemente uma abordagem multidisciplinar, incluindo pneumologistas, imagiologistas, cirurgiões e microbiologistas. Esta patologia associa-se a consideráveis morbidade e mortalidade. A abordagem diagnóstica e terapêutica destes doentes permanece algo heterogênea e carece de uma regulamentação baseada na evidência de consenso internacional. Alguma literatura recente cifra em 20% a taxa de mortalidade por infecção pleural [45] que aumenta para 35% no imunocomprometido. [46]

O derrame pleural parapneumóico (DPP) ocorre maioritariamente durante o curso clínico de uma afecção pulmonar, mais frequentemente uma pneumonia, mas por vezes pode ser devido à presença de abscesso pulmonar ou bronquiectasias sobreinfectadas. Estima-se que a sua incidência seja cerca de 20 a 40% dos casos associados a PAC [1]. Inicialmente o DPP consiste num líquido límpido e estéril, que resolve apenas com antibioterapia. Na maior parte das vezes, o quadro clínico do DPP sobrepõe-se ao da PAC, sendo descoberto devido à realização da radiografia de tórax para o diagnóstico inicial ou avaliação da ausência de resposta a terapêutica inicial da PAC em pacientes sem factores de risco. Apesar da maior parte dos derrames serem resolvidos durante o tratamento antibiótico, a sua presença pode passar despercebida e o derrame pode aumentar de volume e evoluir com desenvolvimento de septações ou formação de pus (empiema pleural).

A abordagem diagnóstica inicial envolve avaliação bioquímica e microbiológica do líquido pleural, e utilização da radiografia do tórax ou ecografia e eventualmente tomografia computadorizada (TC) [2]. O recurso a outros marcadores bioquímicos

eventuais podem incrementar a identificação das bactérias patogénicas envolvidas no derrame pleural infectado. Estudos recentes demonstraram que o doseamento de TNF- α pode ser útil na distinção entre DPP simples e derrame pleural parapneumónico complicado (DPPC) ou empiema. Embora usualmente se faça o diagnóstico de DPP ou empiema com relativa segurança com base nos testes supracitados, há um conjunto importante de diagnósticos diferenciais a ter em conta.

Este artigo pretende ser uma revisão sistematizada do derrame pleural infeccioso, abordando a clínica, os exames complementares de diagnóstico com maior utilidade e os principais diagnósticos diferenciais.

2. Definições e classificação

O DPP define-se como uma acumulação anômala de líquido no espaço pleural, que ocorrer na evolução clínica de uma infecção bacteriana que acomete os pulmões (pneumonia, abscesso ou bronquiectasias) [3-6]. A sua incidência varia entre 20 a 40% dos pacientes internados por PAC [4, 7]. O conhecimento das várias fases do derrame pleural infeccioso é fundamental porque a abordagem difere conforme a fase em causa. Uma classificação baseada nas características macroscópicas, bacteriológicas e bioquímicas do líquido pleural foi proposta pela *American College of Chest Physicians* (ACCP) (quadro I) [8-9]. Uma outra classificação e mais simplificada foi proposta pela *British Thoracic Society* (BTS) que a seguir se descreve.

a. Derrame pleural parapneumónico simples

Derrame pleural parapneumónico simples (DPPS) ou não complicado tem usualmente pequeno volume, é livre, límpido e de natureza inflamatória, a pesquisa de microrganismos patogénicos é negativa. O DPPS corresponde a fase exsudativa do derrame pleural e quase sempre é resolúvel apenas com antibioterapia, não deixando sequelas pleurais [4-5, 8, 10].

b. Derrame pleural parapneumónico complicado

Derrame pleural parapneumónico complicado (DPPC) corresponde ao estágio final da fase fibrinopurulenta, na qual o líquido pleural pode ser claro ou turvo, e a cultura de bactérias é positiva (evidência clara de infecção pleural). Para a sua resolução, é necessário o recurso a procedimentos invasivos, tais como, instilação de

agentes fibrinolíticos, inserção de dreno torácico ou eventualmente cirurgia torácica vídeo-assistida (VATS) [4-5, 8, 10].

Um DPPC septado é um derrame não livre, sendo o resultado da formação de aderências fibrosas e fibrinosas no espaço pleural [5, 10]. Pode ser uni ou multisseptado (multiloculado) conforme tenha um ou mais compartimentos [6], e pode decorrer da evolução complicada de um DPP simples ou por empiema pleural.

c. Empiema

Empiema é um termo derivado do grego *empyein* (“supuração”), e designa-se como tal quando a concentração de leucócitos no líquido pleural se torna macroscopicamente evidente, isto é, presença de líquido espesso, viscoso, opaco e amarelado com restos de células e bactérias vivas ou mortas (pus) [3, 5, 8, 11]. Não há consenso sobre o valor de leucócitos ou dados bioquímicos para definir um empiema [6].

Esta classificação tem em conta não só a fase patogénica evolutiva da infecção pleural, mas também as características bioquímicas que lhes são particulares.

Qualquer derrame de etiologia infecciosa apresenta características bioquímicas compatíveis com derrame pleural exsudativo, que se desenvolve quando há alteração da permeabilidade capilar com extravasamento de proteínas plasmáticas para o espaço pleural. Os critérios de Light são os mais usados para a classificação dos derrames em exsudatos ou transudatos. A classificação tem em conta a presença de um ou mais dos seguintes critérios:

- (1) Proteínas do líquido pleural/proteínas séricas totais > 0,5

(2) Lactado desidrogenase (LDH) pleural / LDH sérica > 0,6

(3) Teor em LDH > a 2/3 do valor do limite superior da sua concentração plasmática normal [12].

Alguns outros dados bioquímicos do líquido pleural serão úteis na definição das categorias de DPP anteriormente referidas. (Quadro I)

Quadro I – Classificação e características do derrame pleural parapneumônico e do empiema pleural

Estágio	Aspecto do líquido	Laboratório
DPP não complicado	Claro	pH= 7,2; LDH< 1000 UI/l e glicose > 60g/dl; coloração de gram e cultura negativas
DPP complicado	Claro ou turvo	pH< 7,2; LDH> 1000 UI/l glicose < 40g/dl; coloração de gram e cultura positivas
Empiema	Purulento	Independente dos achados laboratoriais

DPP: derrame pleural parapneumônico; LDH: lactato desidrogenase.

3. Epidemiologia

A PAC é uma causa importante de hospitalização e mortalidade, com incidência anual estimada entre 5 a 11 casos por 1000 habitantes, traduzindo-se em cerca de 50000 admissões hospitalares no Reino Unido (RU) [13]. Nos Estados Unidos da América (EUA) a incidência anual é cerca de 4 milhões de habitantes, e 20% desses pacientes são hospitalizados, devido à severidade e presença de complicações [14]. Cerca de 40 a 60% dos casos de PAC estão associados ao desenvolvimento de derrame pleural. Estima-se que ocorram aproximadamente 60000 - 65000 casos de empiema por ano nos EUA e RU, e 20000 necessitam de cirurgia ou morrem, sendo que a mortalidade é 3-7 vezes mais alta que nos casos sem envolvimento pleural [11, 13-14]. Pelo menos em 2/3

dos pacientes são identificáveis factores de risco para o desenvolvimento de empiema, nomeadamente, derrame pleural em fase final, faixas etárias extremas, sexo masculino, debilidades, pneumonia com necessidade de hospitalização. Outros factores dignos de relevo são existência de co-morbilidades como Diabetes Mellitus, malnutrição, alcoolismo crónico, abuso de drogas injectáveis, seropositivos para HIV, doença de refluxo gastroesofágico, artrite reumatóide ou doenças pulmonares crónicas [5, 9, 11, 13]. A presença de co-morbilidades incrementa o risco de mortalidade associada ao empiema. A higiene dentária precária e aspiração brônquica são factores predisponentes para infecção por microrganismos anaeróbios [11, 13]. Cerca de 1/3 dos casos ocorrem sem identificação de qualquer factor de risco [13]. A virulência microbiana e idiosincrasia imunitária podem ser factores implicados, principalmente em indivíduos sem predisposição aparente. Apesar da PAC de etiologia bacteriana ser a principal causa de empiema, existem outras causas menos frequentes, tais como iatrogenia (cirurgia torácica [15] e esofágica, perfuração esofágica e traumatismo [2]) [5, 13]. A fonte de infecção num derrame pleural de qualquer etiologia pode ser a toracocentese (2% dos casos de empiema) ou uma intervenção na sequência de um pneumotórax espontâneo (2%), sublinhando a importância do uso criterioso de procedimentos invasivos nestas situações [13]. Peritonite bacteriana espontânea ou sépsis abdominal podem ser causa de empiema (1%), algumas vezes relacionados com complicações de colecistectomia ou esplenectomia laparoscópica [13]. A infecção pleural primária é rara.

4. Patofisiologia

A pleura é uma serosa que em termos anatómicos clássicos se considera subdividida em duas camadas ou folhetos: a pleura visceral e a pleura parietal. A pleura parietal reveste a superfície interna das costelas, músculos intercostais e parte do esterno, e face torácica do diafragma encontrando-se em íntimo contacto com o mediastino e pericárdio parietal. Está separada de todas estas estruturas por uma fina camada de tecido conjuntivo e adiposo. A pleura parietal ao nível do hilo pulmonar continua-se, sob o nome de pleura visceral, cobrindo toda a superfície externa dos pulmões acompanhando as cisuras que definem o pulmão em lobos. Entre os dois folhetos pleurais existe um espaço virtual, de 20 micrómetros (0,02 milímetro), que é designado por cavidade pleural ou espaço pleural. Dentro desse espaço, encontra-se uma pequeníssima lâmina de líquido, que tem acção lubrificante, impedindo o atrito entre os dois folhetos pleurais durante a expansão e retracção do pulmão no processo respiratório. Em condições fisiológicas, existe cerca de 1 – 20 ml de líquido pleural em cada hemitórax [16-17]. A pleura parietal apresenta um grande número de fibras nervosas. A superfície da pleura é constituída por mesotélio (epitélio pavimentoso simples). A pleura é altamente vascularizada por microvasos sanguíneos, que em conjunto com o mesotélio são responsáveis pela formação do líquido pleural, que por sua vez é reabsorvido por pequenos orifícios (*stomata*) existentes na pleura parietal, e que drenam para canais linfáticos, mantendo sempre um volume constante dentro da cavidade [16]. Quando há uma perturbação deste balanço, pode haver retenção excessiva de líquido, designado tradicionalmente por derrame pleural [17].

A infecção do pulmão adjacente à pleura desencadeia uma resposta inflamatória que tem como resultado um aumento da permeabilidade vascular e consequentemente

um aumento da produção de líquido pleural, passagem de células inflamatórias e bactérias para o espaço pleural.

O processo patofisiológico do DPP foi resumido em vários estágios num espectro contínuo segundo Hamm e Light [3], doravante denominados “estágios de Light”.

- *Pleuritis sicca* (fase pré-derrame): a inflamação do pulmão estende-se à pleura visceral adjacente condicionando atrito pleural e, conseqüentemente, dor torácica de características pleuríticas [3, 13].
- Fase exsudativa (1ª etapa): é caracterizada pela formação muito rápida de líquido translúcido e estéril no espaço pleural [3]. As células mesoteliais desempenham um papel importante na regulação da cascata inflamatória intrapleural [10]. O líquido originado no interstício pulmonar acumula-se devido ao aumento da permeabilidade vascular em resposta a citocinas pró-inflamatórias, agentes oxidantes e metaloproteinases da matriz (MPM-1). As principais citocinas envolvidas são interleucina (IL)-1, IL-6, IL-8 e factor de necrose tumoral (TNF)- α , formadas em resposta às células mesoteliais (que têm também papel fagocítico) [6, 8, 13]. Nesta fase, o derrame é livre, tem características bioquímicas de exsudato com níveis de glicose superiores a 60 mg/dl, o pH é superior a 7.30 e os níveis da LDH estão ligeiramente elevados, mas $< 2/3$ do limite normal do plasma. A celularidade é baixa com predomínio de leucócitos polimorfonucleares, e a cultura do líquido é negativa [10]. Se a pneumonia em causa for tratada com antibioterapia apropriada, o derrame resolve sem complicações (DPP não complicado) [5].
- Fase fibrinopurulenta (2ª etapa): decorre da persistência do processo inflamatório no parênquima pulmonar, invasão bacteriana a nível pleural,

ausência de diagnóstico ou tratamento nos dias subsequentes, ou ainda administração de antibióticos inapropriados [5, 8]. Valores de desidrogenase láctica > 1000 U/l, glicose < 40 mg/dl e pH $< 7,2$ sugerem existência de um processo inflamatório extenso, que pode levar a maior deposição de fibrina, com risco de septações e fibrose pleural. Existe ainda um risco aumentado de evolução para empiema. Normalmente o estado pró-fibrinolítico da cavidade pleural é mantido pela presença do factor tissular [16]. A presença de bactérias resulta numa activação de factores pró-coagulantes e formação de coágulos de fibrina resultante do extravasamento desses factores provenientes do plasma (pelo aumento da permeabilidade vascular), formação de septos fibrinosos, locas de líquido e aderências pleurais [5, 16]. Nesta fase é necessário proceder a uma drenagem do líquido pleural, progressivamente mais difícil à medida que o número de loculações aumenta (alguns autores designam esta de fase 2-a e 2-b referindo-se à formação de empiema) [3]. A toracocentese diagnóstica demonstra um exsudato neutrofilico, que pode ter um aspecto macroscópico translúcido (límpido) ou ligeiramente turvo, com valores baixos de glicose (< 40 mg/dl) (consumo bacteriano), níveis elevados de LDH (3 vezes acima dos níveis plasmáticos normais pelo aumento da destruição celular) e uma quebra do pH (< 7.20); o exame microbiológico e cultural do líquido pleural pode identificar bactérias. Nos derrames fibrinopurulentos é raro a obtenção de pH normal ou alcalino [5]. Ao longo de duas ou mais semanas, com o decorrer do processo infeccioso, ocorre acumulação de restos de bactérias mortas ou eventualmente vivas, e diferentes células inflamatórias, culminando com a formação de pus (empiema). O empiema pode complicar cerca de 10% das pneumonias

adquiridas na comunidade. Caracteriza-se por infecção da própria pleura conduzindo a um processo inflamatório exuberante com produção e presença de pus na cavidade pleural. Está associado a um grau variável de organização com septação e fibrose. Contudo, 25% dos empiemas decorrem de traumatismo ou cirurgia [6].

- Fase de organização (3ª etapa): deve-se à ausência de drenagem adequada do derrame e progressão do processo, caracterizado por proliferação de fibroblastos e formação de tecido fibroso no espaço pleural, que une os dois folhetos pleurais [8]. Através de estudos em modelos animais, sabe-se que esta fase é regulada por vários mediadores entre os quais estão o factor transformador de crescimento (TGF)- β e o factor de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Experiências recentes em modelos animais de empiema bem estabelecidos demonstraram que é possível reduzir o espessamento pleural após administração intrapleural de anticorpos anti-TGF β [13]. O tecido fibrótico intrapleural recobre o pulmão e, conseqüentemente, condiciona um colapso de grau variável, com diminuição do volume pulmonar, aumento da pressão alveolar, diminuição da *compliance* e conseqüente restrição da expansibilidade pulmonar. Tal efeito tem como resultado um *déficit* ventilatório com diminuição da capacidade de difusão com o comprometimento das trocas gasosas e disfunção virtual que condiciona terreno propício para infecções crónicas [3, 5, 13]. A diminuição do volume pulmonar e contínua perfusão de áreas não ventiladas, ou seja, o chamado efeito *shunt*, diminuem as trocas gasosas a nível alveolar conduzindo a um aparecimento de insuficiência respiratória. Se o pulmão contralateral é normal, a hipoxemia é geralmente transitória e desaparece à

medida que a perfusão no pulmão colapsado diminui. Em situações mais graves, em que a totalidade ou grande parte da cavidade pleural está ocupada, pode ocorrer colapso total ou quase total do pulmão com o desvio das estruturas mediastínicas, nomeadamente coração e grandes vasos para a zona contralateral. Este desvio, se ocorrer de forma rápida, pode comprometer a função cardíaca condicionando a diminuição do retorno venoso e do débito cardíaco com desenvolvimento de insuficiência cardíaca aguda com hipotensão arterial e déficit de perfusão de órgãos a montante. Portanto, as consequências dependem do tamanho do derrame pleural, da presença ou não de tensão e da condição do pulmão subjacente e contralateral.

O uso de agentes fibrinolíticos tem baixa eficácia nesta fase, porque apenas ocorre fibrinólise e não há destruição do tecido fibrótico subjacente. A maior parte dos derrames que chegam ao terceiro estágio necessita de intervenção cirúrgica para proceder à drenagem completa e re-expansão pulmonar [5]. Felizmente, a ocorrência desta fase é rara [3].

Após o terceiro estadio, a evolução clínica é variável; pode ocorrer resolução espontânea em alguns pacientes, enquanto noutros pode haver formação de abscesso pulmonar, fístula broncopleural, e drenagem espontânea do material infectado através da parede torácica (*empiema necessitans*) [13].

5. Bacteriologia

Tendo em conta o contexto clínico e epidemiológico, e as séries reportadas, existe uma variação substancial da microbiologia do líquido pleural. Os microrganismos

envolvidos no derrame pleural infectado são diferentes dos que estão entre os causadores de pneumonia. Bactérias aeróbias gram-positivas são de longe os principais agentes isolados, sendo que as espécies estreptocócicas [18-19] são as mais frequentes, seguidas pelas estafilocócicas. Entretanto, a incidência do *Streptococcus pneumoniae* como agente causador de infecção pleural reduziu substancialmente para aproximadamente 10%, provavelmente devido à generalização do uso dos antibióticos β -lactâmicos [13]. Bactérias aeróbias gram-negativas também podem ser uma causa comum de infecção pleural, apesar de ocorrerem mais frequentemente associados aos empiemas adquiridos em meio hospitalar. Neste grupo incluem-se o *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, e *Klebsiella pneumoniae*, para os quais parece haver maior susceptibilidade nos pacientes diabéticos. Microrganismos resistentes a múltiplos fármacos (tais como *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes [20]) são os principais agentes associados à infecção pleural nosocomial [13]. A incidência de bactérias anaeróbias varia de 14 a 32% consoante as séries publicadas.

Maskell *et al.* reportaram o estudo prospectivo MIST 1 (*Multicenter Intrapleural Sepsis Trial 1*) em 2005 [5, 13]. Nesse estudo, foram recrutados 434 pacientes ao longo de 52 centros no Reino Unido. Aproximadamente 60% desses pacientes foram submetidos aos métodos convencionais de diagnóstico microbiológico. Houve uma clara diferença nos microrganismos patogênicos envolvidos, na infecção nosocomial e na infecção adquirida na comunidade. Nesta coorte, infecções pleurais adquiridas na comunidade foram causadas por espécies estreptocócicas (principalmente *Streptococcus milleri* [21] e *Streptococcus pneumoniae* [22]), seguido pelas espécies estafilocócicas e algumas espécies gram-negativas (11%). Microrganismos anaeróbios foram isolados em 16% dos casos. Em contraste, nas infecções adquiridas em meio hospitalar foram

isoladas espécies estafilocócicas (46%), das quais 60 % eram metilino-resistentes (MRSA em inglês). Nas restantes, houve um predomínio de bactérias gram-negativas [5]. Cerca de 1/3 dessa coorte não foi submetido aos métodos convencionais de diagnóstico microbiológico. Isto implica que a antibioterapia empírica é necessária na maior parte dos casos; apesar de não estar devidamente comprovado, tal achado sugere que nos casos em que a cultura é negativa, provavelmente existem espécies estreptocócicas, particularmente nos pacientes que foram tratados com antibióticos previamente. Em alguns casos as hemoculturas foram positivas (12%); por vezes é possível que as hemoculturas sejam os únicos testes microbiológicos com resultado positivo [13].

Estes resultados demonstram que a eficácia dos testes microbiológicos convencionais é baixa, e tal conclusão tem implicações práticas na abordagem terapêutica empírica, e sublinha a importância da distinção clara entre infecções adquiridas na comunidade e infecções nosocomiais.

6. Diagnóstico

a. Clínica

As manifestações clínicas do DPP ou empiema dependem em larga escala da presença de agentes aeróbios ou anaeróbios. Em pacientes idosos, imunocomprometidos ou com infecção por anaeróbios, a apresentação do DPP tende a ser mais indolente e crônica. Em muitos casos, há perda ponderal significativa (>10% em 6 meses), fadiga, apirexia ou febre sem foco e anemia [5, 11]. A infecção por anaeróbios é mais comum em pacientes alcoólicos, com episódio recente de perda de consciência ou com má higiene dentária [7]. Por outro lado, pacientes imunocompetentes geralmente são acometidos por agentes aeróbios, e o quadro clínico do DPP é semelhante ao da pneumonia, na maior parte das vezes agudo caracterizado por febre, tosse com expectoração purulenta e dispneia. A presença de dor tipo pleurítica deve alertar para possível envolvimento da pleura (existência de DPP); no entanto, a sua ausência não exclui o DPP [13]. A presença de dispneia também pode ser resultante de um DPP de volume moderado ou grande. Ao exame físico pode haver diminuição do murmúrio vesicular e do frêmito toraco-vocal, macicez a percussão e presença de egofonia [9].

Em condições normais, os sintomas característicos da pneumonia regredem a partir do terceiro dia de antibioterapia. A ausência de resposta ao tratamento indica a necessidade de realização de nova investigação clínica e radiológica para detecção de DPP inexistente aquando do diagnóstico, ou presença de DPPC.

b. Análise laboratorial do líquido pleural

O líquido associado ao DPP e empiema tem características bioquímicas de exsudato; segundo os critérios de Light, a presença de transudato sugere um diagnóstico alternativo. A determinação dos níveis de proteínas no líquido pleural não tem valor

prognóstico. A predominância de linfócitos (em contraposição aos neutrófilos) é a favor de tuberculose ou doença maligna [13].

Na maior parte dos pacientes, o resultado da toracocentese pode ser um auxiliar importante na decisão de proceder à drenagem do líquido pleural. Devem ser colhidas amostras de líquido pleural e analisados os seguintes parâmetros: coloração de gram, cultura, contagem diferencial de células, medição do pH, níveis de glicose e LDH, ao menos que tenham uma aparência purulenta. A evidência de pus após aspiração do conteúdo pleural confirma a presença de empiema e geralmente não são necessários exames adicionais, para além dos exames microbiológicos, porque a decisão de dreno torácico é consensualmente aceite [13, 23].

Vários estudos confirmaram que o valor do pH é o melhor predictor de evolução desfavorável e necessidade de inserção de dreno torácico do líquido pleural, quando comparado com os níveis de glicose ou de LDH [13, 23]. Em geral, um valor de pH < 7.20 é uma indicação para drenagem do líquido pleural. A determinação dos níveis de glicose (< 60 m/dl) ou dos níveis de LDH (mais de 3 vezes o limite normal do plasma ou seja > 1000 U/l), constituem uma alternativa na ausência de dados relativos ao pH, mas estes limiares aguardam validação clínica e, por isso, não devem ser utilizados rigidamente. DPPs com pH < 7.2 estão associados a elevada probabilidade de desenvolvimento de septações e empiema, caso não seja instituída drenagem. Por outro lado, derrames com pH > 7.20 tendem a resolver apenas com antibioterapia, sem necessidade de drenagem. Entretanto, nos pacientes com pH > 7.20 e sem resposta favorável à terapêutica, deve repetir-se a colheita de líquido pleural [24-25]. Esta, tendo em vista a avaliação do pH, deve ser feita com a devida assepsia, em tubos heparinizados, e depois analisados num medidor de gases sanguíneo. Aquando da medição do pH do líquido pleural, a acuidade diagnóstica é claramente dependente da

manipulação da amostra e é influenciada por factores inerentes à prática clínica. Por exemplo, a presença de ar residual ou atraso na análise (> 4 horas a temperatura ambiente) provoca um aumento considerável do valor do pH, enquanto a presença de pequenas quantidades de lidocaína provocam uma redução. A medição dos níveis de glicose é mais vulnerável a tais alterações. De notar que, se o derrame pleural for loculado, o valor do pH pode variar significativamente de uma loca para outra [13].

Entre os potenciais marcadores alternativos do líquido pleural num DPPC incluem-se PCR em tempo real, factor do complemento (SC5b-9), mieloperoxidase, elastase neutrofílica, TNF- α , IL-8, proteína da superfamília das imunoglobulinas (sTREM-1) ou proteína ligante de lipopolissacáridos, mas entretanto nenhum destes tem aceitação universal [26-27].

Mais de 40% dos pacientes com DPPC podem nunca vir a ter cultura positiva. Isto pode ser devida em parte ao uso prévio de antibióticos antes da colheita da amostra, ao profissional que faz colheita e cultura da amostra, e ainda à possibilidade de inflamação extensa sem infecção. A cultura de líquido pleural em meio de ágar-sangue pode melhorar a acuidade diagnóstica. Apesar dos resultados positivos de cultura de líquido pleural não purulento serem particularmente baixos, é determinante na escolha do antibiótico e na decisão de inserção de dreno torácico. Por outro lado, só numa pequena quantidade de casos é possível obter hemoculturas positivas [13].

O recurso aos novos métodos de diagnóstico microbiológico tais como técnicas de PCR (em inglês Polimerase Chain Reaction) ou teste imunocromatográfico rápido[®] melhorou significativamente a identificação das bactérias patogénicas em causa, particularmente nos pacientes que fizeram antibioterapia antes da recolha da amostra de líquido pleural. Numa série do estudo MIST, obtiveram-se 404 amostras de líquido

pleural de DPP para cultura, verificando-se que em 17% das culturas que primeiramente foram negativas houve posterior identificação das bactérias em causa através de técnicas de PCR. Além disso, a utilização do teste BinaxNOW® (para a detecção de antígenos de *S. Pneumoniae*) pode confirmar DPP de etiologia pneumocócica em alguns pacientes em que as culturas foram inicialmente negativas [5].

Dados recentes sugeriram a quantificação dos níveis do TNF- α no líquido pleural para a diferenciação entre DPP simples e DPPC ou empiema. Num estudo com 80 pacientes, níveis de TNF- α superiores 80 pg/ml mostraram-se úteis no diagnóstico e decisão da abordagem da infecção pleural. Num outro estudo com 81 pacientes, níveis de TNF- α superiores a 9.0 pg/ml mostraram eficácia na distinção entre DPPC e DPP simples, com sensibilidade e especificidade superior a 95% [13].

c. Imagiologia

A telerradiografia do tórax não permite estabelecer definitivamente o diagnóstico de empiema, no entanto, é suficiente para investigar o DPP na maioria das vezes, sendo o primeiro exame imagiológico a ser utilizado por rotina [3, 11]. No adulto é necessário haver, no mínimo, cerca de 500 a 600 mL de líquido para que se possa visualizar uma imagem radiológica compatível com derrame ao nível do seio costofrénico.

Em regra, não haverá dificuldade se o líquido tiver a distribuição habitual, situação em que a opacidade correspondente ao derrame terá as seguintes características:

- Opacidade homogénea, que condiciona oclusão do seio costofrénico, e distribui-se ao longo do contorno do pulmão e o comprime. Se tiver grande volume, poderá deslocar o mediastino contralateralmente [3].

Os dados estritamente radiológicos com relevância para o diagnosticar um derrame são os seguintes [3, 11]:

- geralmente os derrames são unilaterais; a bilateralidade é mais frequente caso de se tratar de transudato, tuberculose, neoplasia e colagenose.
- derrames volumosos na maioria das vezes são neoplásicos, porém podem ser encontrados casos de derrame hipertensivo de origem inflamatória, principalmente tuberculosa.
- é importante reconhecimento dos derrames septados para a orientação radiológica do local de punção e drenagem, quando indicados.
- presença de outras alterações intra ou extratorácicas: lesões de tuberculose pulmonar, massa intratorácica com caracteres de malignidade, consolidação pneumônica, adenomegalias mediastínicas, lesões osteolíticas, entre outras, podem ser fundamentais para o diagnóstico diferencial.
- O derrame pode acumular-se em locais pouco usuais: Em torno do lobo inferior simulando consolidação, região paramediastínica, cisura interlobar, paralelo a silhueta cardíaca simulando cardiomegalia. Esta distribuição atípica deve-se à obliteração parcial do espaço pleural por processos inflamatórios ou por alteração da *compliance* do pulmão adjacente, o que força o líquido a acumular-se em áreas menos comprometidas.

É recomendada a realização de telerradiografia do tórax na incidência postero-anterior e de perfil [7], no entanto pequenas colecções pleurais podem passar

despercebidas, e tendo em conta esta hipótese, pode ser recomendada a radiografia em decúbito lateral com raios horizontais. Este exame permite a detecção de volumes muito pequenos na ordem dos 10 – 15 ml, observados como uma lâmina de líquido de menos de 10 mm. No entanto, a necessidade de utilizar tal incidência foi questionada recentemente num estudo, que comparou a radiografia de perfil com a radiografia em decúbito lateral. Esse estudo mostrou que uma lâmina de líquido de 10 mm em decúbito lateral é vista como uma imagem de até 5 cm no seio costo-frénico posterior, não havendo, portanto a necessidade de solicitar por rotina a radiografia em decúbito lateral [3].

A ecografia é um exame importante nos casos em que se suspeita de derrame de pequeno volume ou da existência de derrame septado, pois permite localizar com segurança o derrame, e facilita a colheita de líquido pleural por toracocentese ecoguiada [7, 28]. Para além de permitir a identificação de derrame exsudativo, a ecografia é mais sensível na quantificação de líquido pleural, e foi bem 97% das tentativas efectuadas durante aspiração pleural. A demonstração ecográfica de locas líquidas ou septações pode prever uma evolução clínica desfavorável, no entanto, não existem dados suficientes que permitam prever se tal achado é suficiente para a instituição de drenagem torácica imediata [13].

A tomografia computadorizada do tórax com contraste (TC-C) é uma técnica complementar que, para além de investigar a existência de espessamento pleural, permite também avaliar as dimensões das loculações, os detalhes do parênquima pulmonar e das estruturas mediastínicas. Em alguns casos de empiema pleural pode ser difícil distingui-lo de um abscesso pulmonar; nesses casos, a tomografia de tórax com contraste é um exame complementar importante para o diagnóstico diferencial [5]. A TC torácica é uma ferramenta útil para diferenciar o abscesso pulmonar do empiema,

através da qual é possível visualizar o “sinal da pleura dividida” com realce da pleura visceral e parietal em torno de coleções líquidas infectadas, o que é sugestivo de empiema. A detecção de espessamento da pleural é um dado importante a favor de empiema, porque 86% a 100% dos empiemas estão associados à ocorrência de espessamento pleural. A TC torácica não é muito eficaz para determinar se a origem do espessamento pleural é infecciosa ou maligna, no entanto, o recurso ao radioisótopo 18-*fluorodesoxiglucose (FDG-18) poderá ser eficaz porque permite avaliar a actividade metabólica celular (elevada no caso de patologia maligna) [13, 29].*

d. Diagnóstico diferencial

Usualmente o diagnóstico de DPP ou empiema é facilmente feito com base em alguns testes específicos, mas há um conjunto importante de diagnósticos diferenciais a ter em conta. Por vezes a aparência macroscópica do líquido pleural num empiema é semelhante aos derrames com excesso de lípidos (por exemplo, quilotórax, pseudoquilotórax). Após a centrifugação, se a turbidez não desaparecer, provavelmente estamos perante um quilotórax ou pseudoquilotórax [5].

No DPP, o líquido pleural é um exsudato com predominância de neutrófilos. Este padrão bioquímico não é exclusivo do DPP, e pode ser observado em determinadas patologias, nomeadamente, tromboembolia pulmonar e enfarte pulmonar, pleurite tuberculosa, pleurite reumatóide, pleurite lúpica, abscesso abdominal, derrame secundário a pancreatite, e em algumas patologias malignas (20% dos casos) [5, 13]. A detecção de um infiltrado parenquimatoso pode ser um dado a favor DPP, mas também pode ocorrer no caso de embolia pulmonar ou cancro do pulmão. A predominância de células mononucleares é um dado a favor de tuberculose ou doença maligna, e estas

hipóteses devem ser consideradas perante este achado. Por outro lado, pacientes com derrame pleural secundário a artrite reumatóide, doença maligna ou tuberculose podem ter níveis baixos de glicose e pH, mas tal achado não é determinante na abordagem do DPP [5].

7. Tratamento

É fundamental reconhecer rapidamente o DPP para que o tratamento seja mais efectivo e sem complicações. O tratamento do DPP assenta nos cuidados de suporte respiratório e hemodinâmico, nutrição adequada, antibioterapia e drenagem torácica quando indicado.

a. Tratamento médico

a.1. Nutrição

É vital um suporte nutricional adequado porque os pacientes com empiema podem entrar em catabolismo. Foi observado que pacientes com níveis baixos de albumina sérica têm um desfecho menos favorável quando comparados com pacientes com níveis normais de albumina sérica [13]. No entanto, nenhum estudo recomenda um suporte nutricional agressivo [16].

a.2. Antibioterapia

A antibioterapia deve ser iniciada precocemente em todos os doentes em que exista forte suspeita ou confirmação de infecção pleural. Se possível, a introdução da antibioterapia deve ser baseada preferencialmente nos resultados da cultura do líquido pleural ou hemocultura e respectivo teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA) [30]. Em virtude da urgência, o início do tratamento não deve ser protelado até que os resultados estejam disponíveis. Como tal, está recomendada antibioterapia empírica inicialmente enquanto se aguardam pelos resultados das culturas. Em 40% dos pacientes as culturas permanecem negativas. Deve procurar-se abranger as bactérias mais frequentes na prática clínica, com base na faixa etária e factores de risco [31-32].

Nos pacientes com péssima conservação dentária ou nos pacientes em que existe suspeita de aspiração, deve aventar-se a hipótese da presença de bactérias anaeróbias [33-34].

Nos empiemas secundários à PAC, os antibióticos escolhidos devem ter cobertura para *S milleri*, *S pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Haemophilus Influenzae* e agentes anaeróbios. Apesar do *S milleri* ser altamente sensível aos beta-lactâmicos, os outros agentes mencionados não o são e a infecção por anaeróbios ocorre em 10% dos casos. Recomenda-se, assim, a utilização de cefalosporinas de 2ª geração (ex. cefuroxime) ou amoxicilina associados ao ácido clavulânico e metronidazol (para cobrir os microrganismos anaeróbios). Em caso de hipersensibilidade à penicilina ou cefalosporinas, pode ser usada uma combinação de ciprofloxacina e clindamicina que confere cobertura para os microrganismos patogénicos em causa. Empiema por microrganismos “atípicos” é extremamente raro; no entanto, podem ser causa de DPP simples [13].

Nos empiemas secundários a pneumonia hospitalar, a presença de microrganismos gram negativos em associação a gram positivos e anaeróbios deve ser considerada. A cobertura deve ser baseada preferencialmente no conhecimento da resistência bacteriana típica de cada unidade hospitalar. Os *Staphylococcus* são uma causa importante de empiema hospitalar. A combinação de carbapenems (ex. meropenem) e vancomicina (com actividade anti-MRSA) parece ser uma opção terapêutica apropriada. A maior parte dos antibióticos apresenta uma excelente penetração intrapleural, não havendo por isso necessidade de administrar antibióticos via intrapleural. Enfatizamos que apesar do facto dos aminoglicosídeos (ex. gentamicina) terem excelente actividade anti-MRSA, este grupo farmacológico não

apresenta boa difusão no líquido pleural e tem fraca actividade em ambientes com pH ácido, não sendo portanto, recomendados para uso rotineiro [13].

Não existem dados que evidenciem a duração do tratamento do empiema. A maioria dos autores sugere um tratamento durante 3 semanas, sendo que pelo menos durante uma semana (de preferência na primeira) devem ser administrados por via endovenosa. Nos pacientes com diagnóstico de DPP não complicado, a melhoria clínica deve ocorrer até 72 horas. A persistência ou aparecimento de novos sintomas, como dor torácica, deve servir de alerta para a necessidade de novos exames complementares, podendo ser repetidas radiografias do tórax, ecografia e eventualmente nova toracocentese [13, 35].

a.3. Agentes fibrinolíticos

O DPP pode evoluir para a formação de loculações que dificultam a penetração de antibióticos no líquido pleural e também a expansão pulmonar adequada. Para que se possa proceder a lise das loculações, podem ser utilizados agentes trombolíticos. Tanto a estreptoquinase como a uroquinase ou o factor activador de plasminogénio podem auxiliar na dissolução da malha de fibrina [12].

O efeito dos agentes trombolíticos na literatura ainda é controverso. Num estudo controlado amplo, os trombolíticos não demonstraram eficácia no controlo do DPP loculado e do empiema, quando comparados aos tratamentos convencionais. Estudos recentes têm sugerido a utilização de agentes trombolíticos na primeira semana após a confirmação de existência de septações; os resultados são animadores principalmente

nos pacientes em idade pediátrica. Considera-se que pacientes de alto risco operatório podem beneficiar da utilização alternativa dos trombolíticos [6, 10].

Recomenda-se a administração de 250.000 UI de estreptoquinase, diluída em 30 ou 100 ml de solução fisiológica, por via intrapleural através de um dreno torácico uma ou duas vezes ao dia entre 3 – 5 dias (dose total máxima de 1.500.000 UI). A seguir, o dreno deve ser clampado por duas horas. Usualmente a resposta é rápida, desde que a droga seja utilizada no início da formação das loculações, e raramente requer mais do que três doses. Um aumento importante do volume de líquido drenado após a instilação do trombolítico é um dos sinais mais importantes que sugerem acção na lise das loculações. Alternativamente pode-se administrar 100.000 UI de urocinase [6, 10].

Febre, calafrios e reacções alérgicas podem ser relatados com a utilização da estreptoquinase, porém complicações mais sérias como hemorragia pleural, fibrilhação ventricular e insuficiência respiratória aguda são raras. Os agentes trombolíticos administrados no espaço pleural não alteram a coagulação a nível sistémico, sendo considerados fármacos seguros na prática clínica. As contra-indicações absolutas para a sua utilização são reacções alérgicas prévias ao trombolítico ou a presença de hemorragia activa no espaço pleural [9, 36].

a.4. Toracocentese terapêutica

A toracocentese é a abordagem terapêutica alternativa para o tratamento do DPP com a vantagem de ser menos invasiva e de reduzir a morbidade e incidência de infecções locais. Esta abordagem mostrou-se efectiva em modelos animais de empiema, e foi reportada em dois estudos randomizados com adultos e outro estudo em crianças. Apesar desses estudos demonstrarem uma taxa de sucesso em 25% a 94% dos casos no

tratamento do empiema, deve recorrer-se a toracocentese evacuadora somente nos pacientes com derrames menores que a metade de um hemitórax, com coloração de gram e cultura negativos e $\text{pH} > 7,2$ [9, 37].

a.5. Drenagem pleural

A drenagem pleural deve ser o tratamento de escolha para os DPP volumosos (mais de metade do hemitórax) ou para os casos em que o resultado da coloração de gram ou cultura são positivos e no empiema. O valor do pH pleural é o melhor preditor para a necessidade de colocação de drenagem torácica, estando estabelecido que valores $< 7,2$ são indicação para sua colocação. Se o derrame pleural não apresenta características de DPP complicado ou empiema, mas ocorrer uma diminuição progressiva do pH do líquido pleural em toracocenteses sequenciais ou nos pacientes com quadro clínico instável (com agravamento), a colocação de drenagem também está indicada [2]. É de referir ainda que a maior mortalidade em faixas etárias mais avançadas e em doentes com co-morbilidades deve equacionar uma atitude mais agressiva e colocação mais precoce de drenagem pleural.

A drenagem pleural dos DPP complicados e empiemas têm a vantagem de permitir a evacuação total do líquido pleural, reduzindo a reacção inflamatória no interior da cavidade pleural, diminuindo o foco séptico e permitindo uma recuperação mais rápida e eficaz.

A aspiração contínua com sistema de vácuo pode ser utilizada com a finalidade de aspirar o conteúdo e facilitar a re-expansão pulmonar, sendo imprescindível nos casos em que se constata a presença de fístulas aéreas do parênquima pulmonar [9, 38].

Não existem directrizes ou consenso geral quanto ao calibre do dreno a ser utilizado. A utilização de tubos de drenagem torácica de grande calibre (20, 24, 28, 32 CH/F) foi aconselhada de geral por se considerar que drenagens de pequeno calibre eram facilmente obstruídas. Estudos recentes demonstram que drenos de pequeno calibre (10 a 20 CH/F) (feito por controlo imagiológico) podem ser tão eficazes quanto os drenos de grande calibre e têm a vantagem de serem menos desconfortáveis para os pacientes. No entanto, até que novos estudos confirmem esta abordagem, considera-se que o tipo de derrame pleural condiciona o calibre do dreno a colocar. É recomendável proceder à drenagem com drenos mais calibrosos no empiema, de modo a evitar obstrução, com recurso a um dreno de calibre superior a 32 CH/F. Nos drenos de menor calibre sugere-se realização periódica (de 6-6 horas) de instilação e aspiração de 30 ml de soro fisiológico. Este procedimento em drenos de maior calibre é de difícil execução técnica, não tem mostrado melhores resultados na resolução de empiemas e está associado a maior taxa de infecção, pelo que não é aconselhado [9, 13].

O principal critério para a retirada do dreno é a resolução da situação que motivou a sua colocação, ou seja, observação de melhoria clínica e radiológica e diminuição do débito de drenagem para menos de 150 ml/24h para os derrames não empiemáticos. No empiema, é conveniente aguardar até a paragem total da drenagem, seguida da confirmação da obliteração total do espaço pleural por uma técnica imagiológica usualmente ecografia. As drenagens torácicas podem estar associadas a várias complicações como resultado directo da técnica de colocação ou do funcionamento do sistema. As principais complicações são laceração de vasos intercostais ou do pulmão; infecção no local da incisão; colocação subdiafragmática e laceração do diafragma, fígado, baço ou estômago; drenagem incompleta ou oclusão do tubo de drenagem; enfisema subcutâneo ou *air leak*; edema de re-expansão. A

drenagem prolongada (> 7 - 10 dias), a formação de septos e a presença de fístula prolongada ou de espessamento pleural com encarceramento pulmonar devem levar à consideração de outras abordagens alternativas [13, 39], descritas a seguir.

b. Terapêutica cirúrgica

b.1. Pleuroscopia/Toracoscopia médica

A pleuroscopia é considerada uma alternativa eficaz nos DPP loculados se efectuada precocemente, com vantagens óbvias de ter menores custos e ser menos invasiva em comparação com a descorticação pulmonar. Estudos indicam que a videotoracoscopia higiénica no empiema é mais eficaz, com tempo de hospitalização mais curto e custos reduzidos, quando comparada com a utilização de um agente fibrinolítico. Adicionalmente, pode ser uma alternativa também na fase crónica do empiema, com bons resultados no que diz respeito à expansão pulmonar, melhor recuperação pós-operatória e menor tempo de hospitalização do que a descorticação por toracotomia convencional [40].

b.2. Toracotomia e descorticação pulmonar

A descorticação por toracotomia aberta está indicada no empiema pleural em que não ocorre re-expansão pulmonar adequada, em especial nos casos em que existem fístulas persistentes no parênquima ou quando há colecções enquistadas residuais pós-tratamento com fibrinolíticos ou pleuroscopia [41]. Felizmente, este procedimento tem sido usado com menor frequência, pela instituição precoce de antibioterapia e recurso a alternativas menos agressivas, actualmente. No entanto, é considerado o procedimento

mais eficaz, pois permite uma avaliação ampla da cavidade pleural e do parênquima pulmonar, sendo possível desfazer locas pleurais, realizar segmentectomia ou lobectomia de áreas consideradas necróticas, e drenar amplamente a cavidade pleural [5, 38].

Se indicada, recomenda-se a realização precoce, por representar menor agressão e estar associada a melhores resultados [42].

b.3. Drenagem torácica com tubo de pleurostomia

Esta modalidade terapêutica está indicada em pacientes muito debilitados e com empiemas crônicos (usualmente sem resolução após 30 dias de tratamento) que não suportam procedimentos terapêuticos mais agressivos. Nesses casos, o dreno torácico deve ser proceder a lavagem frequentemente para que se possa limpar os restos de fibrina, aguardando-se a obliteração espontânea da cavidade ou a melhoria do estado geral do paciente para eventual descorticação [2, 43]. Nos casos em que a cavidade residual é extensa e há previsão de encerramento a longo prazo, pode estar indicada ressecção de parte de um ou dois arcos costais na porção mais dependente da cavidade, com a transformação da loca empiemática em pleurostomia [28]. Uma alternativa à pleurostomia é a colocação de uma prótese, cuja finalidade é a de tornar o orifício menor, porém sem o risco de encerramento precoce [44].

8. Particularidades do derrame pleural de etiologia tuberculosa

A tuberculose é um dos maiores problemas de saúde pública nos países em vias de desenvolvimento. Em África a incidência anual é cerca de 363 casos por cada 100 mil habitantes e, nos EUA, cerca de 4,6 casos por cada 100 mil habitantes. Suazilândia é o país com a maior taxa de incidência a rondar os 1115 casos por cada 100 mil habitantes; o Principado do Mónaco está entre os locais de menor incidência, com cerca de 2 casos por cada 100 mil habitantes. Estima-se que 8 % dos tuberculosos são seropositivos para o vírus da imunodeficiência humana [45].

A principal forma de apresentação da tuberculose é a doença pulmonar, contudo é frequente haver envolvimento extrapulmonar, nomeadamente o envolvimento ganglionar e pleural. A tuberculose pleural ocorre em 4% dos doentes nos EUA [45], mas é a 3ª forma mais frequente de apresentação da doença no nosso País.

1. Diagnóstico

O diagnóstico de derrame pleural tuberculoso (DPT) assenta na identificação do *Mycobacterium tuberculosis* na expectoração, no líquido pleural ou por biópsia. O diagnóstico também pode ser estabelecido com algum grau de certeza através da demonstração da existência de granulomas na pleura parietal ou aumento dos níveis de adenosina desaminase (ADA), a valorizar no contexto clínico apropriado.

a. Características bioquímicas

Caracteristicamente, o derrame é exsudativo, com predomínio linfocítico em cerca de 90% dos casos. Ocasionalmente, há predomínio de polimorfonucleares até a

primeira semana, a partir da qual se altera o perfil celular. O líquido pleural raramente contém mais de 5% de células mesoteliais ou eosinofílicas [46].

b. Adenosina Desaminase

A quantificação dos níveis da ADA no líquido pleural é um método fácil e económico para diagnosticar o derrame tuberculoso. A ADA é uma enzima que existe predominantemente nos linfócitos T helper (mas também nos macrófagos e neutrófilos), que promove a desaminação da adenosina e desoxiadenosina em inosina e desoxinosina, respectivamente, utilizada como um marcador inespecífico na infecção tuberculosa [47]. Numa metanálise de 63 estudos, que incluiu 2796 pacientes com DPT e 5297 com derrame pleural de outras etiologias, concluiu-se que a ADA apresentava valores de 92% e 90% para sensibilidade e especificidade, respectivamente. A razão de verosimilhança positiva foi 0.93, a razão de verosimilhança negativa 0.10 e o *odds ratio* de diagnóstico 110,08 [45]. A ADA é assim um marcador sensível para o diagnóstico de DPT, inclusivé em pacientes VIH positivos com contagem baixa de linfócitos CD4. Valores abaixo de 40 U/L são considerados normais. Valores superiores estão associados à alta probabilidade de DPT. A baixa actividade da ADA depois de repetidas várias toracocenteses é um dado contra a existência de DTP, embora valores elevados da ADA também possam ocorrer no empiema [48]. Cerca de 1/3 dos DPP e 2/3 dos empiemas têm valores da ADA superiores a 40 U/L, mas estas patologias podem ser distinguidas do DPT pela diferença no quadro clínico e pelo predomínio linfocítico. Menos comumente, o valor da ADA é superior ao normal em patologias malignas (linfomas), infecciosas (brucelose, febre Q) e doenças do tecido conjuntivo (artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistémico). A isoenzima ADA2, existente em

monócitos e macrófagos, é a que mais contribui para a actividade total da ADA no DPT, enquanto que a ADA1 contribui para tal efeito nos derrames não tuberculosos (empiema e algumas patologias malignas). Contudo, apesar da quantificação da isoenzima ADA2 ser sensível e mais específica que a da actividade total da ADA para o diagnóstico de DPT, este procedimento não é efectuado rotineiramente [49].

Actualmente, a determinação dos níveis de ADA é prática frequente em países onde a tuberculose é endémica. Em áreas onde a prevalência da tuberculose é baixa, o valor preditivo negativo continua alto, enquanto o valor preditivo positivo declina. Portanto, pode inferir-se da validade deste teste para triagem dos derrames em que há elevada suspeita de etiologia tuberculosa subjacente [47].

c. Interferão- γ

O Interferão- γ (INF- γ) é uma citocina libertada por linfócitos CD4+ que aumenta a actividade bactericida dos macrófagos contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Uma metanálise de 34 estudos, sobre o valor da concentração do INF- γ no líquido pleural para o diagnóstico de DPT, revelou que os valores do INF- γ devem ser interpretados em paralelo com o contexto clínico, e também de acordo com os resultados dos testes microbiológicos convencionais e da biópsia pleural [50].

d. Lisozima

É uma enzima bacteriolítica que resulta principalmente da decomposição dos leucócitos. Níveis elevados desta enzima são encontrados no líquido pleural tuberculoso

e nos empiemas. A relação entre lisozima no líquido pleural/sangue $> 1,0$ pode ser utilizada no diagnóstico diferencial com exsudatos de outras etiologias. Porém, excluindo-se o empiema, o aumento significativo desta enzima (acima de 50 U/I) pode ser indicativo de tuberculose [46].

e. Cultura

Nos pacientes em que há suspeita de tuberculose pleural, é igualmente importante obter uma amostra de expectoração para coloração de Ziehl-Neelsen e cultura, mesmo que não haja envolvimento do parênquima pulmonar. Num estudo envolvendo 84 pacientes com pleurite tuberculosa, 12% dos esfregaços foram positivos e 52% das culturas também positivaram. Na maioria dos casos, esta positividade irá traduzir envolvimento pleuropulmonar, já que estes valores são significativamente mais baixos se houver infecção pleural isolada. O exame directo do líquido pleural pela técnica de Ziehl-Neelsen detecta bacilos ácido-álcool resistentes em 5% de casos de DPT, a menos que o paciente tenha empiema tuberculoso ou infecção pelo HIV. Numa série de 254 pacientes feita num único centro, 93 pacientes (36,6%) tiveram cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis* (meio de Lowenstein-Jensen) [45]. O teste microscópico de sensibilidade aos antibacilares é barato, de execução fácil, permite realizar uma cultura relativamente rápida do bacilo e o teste de sensibilidade em simultâneo. O novo sistema de cultura de micobactérias radiométrico (BACTEC®) acelera o diagnóstico em 2-3 semanas comparativamente ao método clássico, obtendo melhores resultados quando a inoculação é feita logo no local da colheita em vez de aguardar pelo laboratório [45].

f. Rentabilidade da biópsia

A obtenção de tecido pleural por biópsia fechada ou toracoscopia para exame anatomopatológico e cultura continua a ser um procedimento de referência, para a avaliação da suspeita de tuberculose pleural (TP) [51]. Biópsias fechadas efectuadas por clínicos treinados demonstram granulomas em aproximadamente 80% dos casos. Mesmo na ausência de granulomas, a peça de biópsia deve ser remetida para exame anatomopatológico e cultura do bacilo ácido-álcool resistente [45]. Devido à elevada eficácia do teste da ADA e da biópsia pleural, a toracoscopia não é usada rotineiramente. Contudo, a toracoscopia pode ser útil em casos excepcionais, quando a pesquisa da ADA não é possível e a biópsia é negativa por erro de amostragem ou outro motivo. Nessas circunstâncias é possível colher tecido por visualização directa e a acuidade diagnóstica é de cerca de 100% [45].

g. *Polymerase Chain Reaction*

Para a detecção de DNA do *Mycobacterium tuberculosis* em amostras de expectoração, a técnica de PCR apresenta uma taxa de falsos positivos inferior a 1%. No entanto, no líquido pleural, os resultados são díspares, com sensibilidade de 61 a 94% e especificidade de 78-100%, pelo que o seu uso não é rotineiramente recomendado [49].

2. Tratamento específico

O DPT não necessita drenagem, a menos que seja extenso e seja necessário produzir alívio sintomático (dispneia ou desconforto torácico). O tratamento definitivo é farmacológico, com esquemas padronizados para tuberculose [45].

O DPT não tratado resolve espontaneamente após 4 – 16 semanas, com o desenvolvimento de tuberculose pulmonar ou extra-pulmonar em 43% a 65% dos casos nos anos subsequentes. Estes dados sublinham a importância do diagnóstico e tratamento dos DPTs. De acordo com os protocolos, o tratamento antibacilar preconizado é o esquema standard de 2 meses de Rifampicina, Isoniazida, Etambutol e Pirazinamida, e 4 meses de Rifampicina e Isoniazida, num total de 6 meses [49].

Na co-infecção com o HIV, prioriza-se inicialmente o tratamento da tuberculose, desde que mantenha contagem de T CD4+ ainda normal. A terapia anti-retroviral deve ser ponderada após dois meses do início da terapêutica para a tuberculose. São preconizados esquemas anti-retrovirais compatíveis com o uso concomitante de Rifampicina ou, nessa impossibilidade, substituição da Rifampicina pela Rifabutina [45, 49].

O espessamento pleural é uma seqüela que na maior parte dos casos é circunscrita a pequenas áreas pleurais, sendo raro quando o tratamento é instituído precocemente e cumprido na totalidade. O uso de corticosteróides não parece interferir na diminuição das seqüelas ou na evolução da doença, portanto não é recomendado [51].

Níveis elevados de LDH e lisozima no líquido pleural, e valores baixos de glicose e pH são os principais preditores de evolução para espessamento pleural. A

avaliação radiológica da reabsorção de líquido pleural deve ser acompanhada clínica e radiologicamente após um a dois meses de tratamento. A manutenção do derrame pleural ou a presença de grandes espessamentos exige uma avaliação por TC antes do final do tratamento definitivo. A intervenção cirúrgica precoce por videotoracoscopia pode ser benéfica quando o processo de fibrose ainda não está totalmente completo [45, 51].

O tratamento do empiema tuberculoso assenta na drenagem completa do líquido pleural através de um sistema fechado, até que ocorra a fixação do mediastino. Posteriormente, pleurostomia ou drenagem aberta (por dreno ou próteses) podem estar indicadas [49].

A pleuroscopia para lise de bridas e aderências deve ser indicada precocemente. Porém, em casos onde há um significativo espessamento pleural e não se observa expansão pulmonar pode ser necessária a descorticação pulmonar através de toracotomia para ressecção de toda a fibrose que recobre as pleuras visceral e parietal, permitindo assim a re-expansão do pulmão. Os esquemas quimioterápicos devem ser sempre associados ao tratamento cirúrgico. A fibrose localizada pode, por vezes, impedir que o nível local adequado do medicamento seja atingido, situação esta que pode levar à ocorrência rara de multirresistência [45, 49, 51].

9. Conclusões

A PAC continua a ser uma das principais causas de derrame pleural, com grande impacto na morbidade e mortalidade. Entre os principais microrganismos causadores de infecção pleural ou empiema estão as bactérias aeróbias gram-positivas, sendo as espécies estreptocócicas as mais frequentemente isoladas nos exames bacteriológicos. Infecções pleurais causadas por aeróbios têm uma apresentação clínica semelhante à PAC, enquanto que a infecção por anaeróbios é mais insidiosa e indolente. A avaliação bioquímica e microbiológica do líquido pleural e o recurso à radiografia do tórax em incidência postero-anterior e perfil são os principais exames auxiliares a serem usados por rotina. A ecografia torácica deve ser efectuada quando persistem dúvidas nas radiografias de rotina. Perante um derrame pleural pequeno, livre ou não septado, podemos ter uma atitude expectante enquanto tratamos conjuntamente a pneumonia. No caso de derrame pleural complicado ou empiema, deve proceder-se a toracocentese diagnóstica. Os principais diagnósticos diferenciais a ter em conta perante um DPP ou empiema são quilotórax, pseudoquilotórax, tromboembolia pulmonar, pleurite tuberculosa, pleurite reumatóide, pleurite lúpica, abscesso abdominal, derrame secundário a pancreatite, e em algumas patologias malignas.

O uso de TNF- α para a distinção entre DPP simples e DPPC ou empiema pode ser uma excelente alternativa, mas são necessárias mais evidências.

Todos os pacientes com DPP e empiema devem ser tratados precocemente com antibioterapia apropriada e terapêutica de suporte nutricional, havendo indicações precisas para eventual drenagem pleural. Recomenda-se a realização de toracocentese terapêutica nos pacientes com derrames de pequenas dimensões (menores que a metade de um hemitórax) com coloração de gram e cultura negativos e pH > 7,2. O uso de

agentes fibrinolíticos mantém-se controverso; no entanto, deve ser considerado quando há formação de loculações que dificultam a penetração de antibióticos no líquido e a adequada re-expansão pulmonar.

A pleuroscopia é uma alternativa eficaz para o tratamento de derrames loculados se indicada precocemente, com vantagens de ser menos invasiva e ter menor custo. A descorticação por toracotomia aberta é cada vez menos utilizada, porém está indicada no empiema com inadequada expansão pulmonar, em especial nos casos de existência de fístula persistente do parênquima ou quando há colecções enquistadas residuais pós-tratamento com fibrinolíticos ou pleuroscopia.

O derrame de etiologia tuberculosa reveste-se de algumas particularidades no diagnóstico e terapêutica, sendo essencial uma acurada suspeição clínica. A realização de toracocentese para colheita de líquido pleural acrescida de biópsia pleural permite uma melhor rentabilização diagnóstica que cada técnica isoladamente. A morosidade de resultados culturais levou ao desenvolvimento de métodos indirectos de inoculação do bacilo e à pesquisa de marcadores serológicos com validade diagnóstica, como é o caso da ADA. A terapêutica preconizada é semelhante ao padronizado para a Tuberculose pulmonar, com idênticos resultados.

Referências

1. Anevlavis, S. and D. Bouros, *Community acquired bacterial pneumonia*. Expert Opin Pharmacother, 2010. **11**(3): p. 361-74.
2. Adeoye, P.O., A.K. Salami, and A. Koledoye, *Early experience with outpatient tube drainage for management of pleural collections*. West Afr J Med, 2009. **28**(6): p. 364-7.
3. Calder, A. and C.M. Owens, *Imaging of parapneumonic pleural effusions and empyema in children*. Pediatr Radiol, 2009. **39**(6): p. 527-37.
4. Light, R.W., *Parapneumonic effusions and empyema*. Proc Am Thorac Soc, 2006. **3**(1): p. 75-80.
5. Porcel, J.M. and R.W. Light, *[Parapneumonic pleural effusions and empyema in adults:current practice]*. Rev Clin Esp, 2009. **209**(10): p. 485-94.
6. Schiza, S.E., et al., *Pharmacotherapy in complicated parapneumonic pleural effusions and thoracic empyema*. Pulm Pharmacol Ther, 2005. **18**(6): p. 381-9.
7. Na, M.J., O. Dikensoy, and R.W. Light, *New trends in the diagnosis and treatment in parapneumonic effusion and empyema*. Tuberk Toraks, 2008. **56**(1): p. 113-20.
8. Barthwal, M.S., *Intrapleural fibrinolytic therapy in complicated parapneumonic effusion and empyema: present status*. Indian J Chest Dis Allied Sci, 2008. **50**(3): p. 277-82.
9. Marchi, E., F. Lundgren, and R. Mussi, *[Parapneumonic effusion and empyema]*. J Bras Pneumol, 2006. **32 Suppl 4**: p. S190-6.
10. Bouros, D., et al., *Intrapleural fibrinolytic therapy for pleural infection*. Pulm Pharmacol Ther, 2007. **20**(6): p. 616-26.

11. Koegelenberg, C.F., A.H. Diaconi, and C.T. Bolligeri, *Parapneumonic pleural effusion and empyema*. Respiration, 2008. **75**(3): p. 241-50.
12. Ozkan, O.S., M.N. Ozmen, and O. Akhan, *Percutaneous management of parapneumonic effusions*. Eur J Radiol, 2005. **55**(3): p. 311-20.
13. Rahman, N.M., S.J. Chapman, and R.J. Davies, *The approach to the patient with a parapneumonic effusion*. Clin Chest Med, 2006. **27**(2): p. 253-66.
14. Soriano, T., et al., *Factors influencing length of hospital stay in patients with bacterial pleural effusion*. Respiration, 2005. **72**(6): p. 587-93.
15. Acencio, M.M., et al., *Pleural mesothelial cells mediate inflammatory and profibrotic responses in talc-induced pleurodesis*. Lung, 2007. **185**(6): p. 343-8.
16. Rahman, N. and F. Gleeson, *New directions in the treatment of infected pleural effusion*. Clinical Radiology, 2006. **61**(9): p. 719-722.
17. Pneumatikos, I. and D. Bouros, *Pleural effusions in critically ill patients*. Respiration, 2008. **76**(3): p. 241-248.
18. Foster, S. and N. Maskell, *Bacteriology of complicated parapneumonic effusions*. Current opinion in pulmonary medicine, 2007. **13**(4): p. 319.
19. Hernández Bou, S., et al., *Pediatric parapneumonic pleural effusion: epidemiology, clinical characteristics, and microbiological diagnosis*. Pediatric pulmonology, 2009. **44**(12): p. 1192-1200.
20. Bouros, D., et al., *Palpation vs pen method for the measurement of skin tuberculin reaction (Mantoux test)*. Chest, 1991. **99**(2): p. 416-9.
21. Alinari, L., et al., *Value of oxaliplatin treatment in heavily pretreated patients with non-Hodgkin's lymphoma*. Leuk Lymphoma, 2005. **46**(10): p. 1437-40.

22. Adzic, T.N., et al., *Clinical features of lung cancer in patients with connective tissue diseases: a 10-year hospital based study*. Respir Med, 2008. **102**(4): p. 620-4.
23. Picard, E., et al., *Predictive factors of morbidity in childhood parapneumonic effusion-associated pneumonia: a retrospective study*. Pediatr Infect Dis J, 2010. **29**(9): p. 840-3.
24. Chalmers, J.D., et al., *Risk factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia*. Thorax, 2009. **64**(7): p. 592-7.
25. Marchi, E., et al., *Evidence that mesothelial cells regulate the acute inflammatory response in talc pleurodesis*. Eur Respir J, 2006. **28**(5): p. 929-32.
26. Bishara, J., et al., *Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 for diagnosing empyema*. Ann Thorac Surg, 2009. **87**(1): p. 251-4.
27. Tarrago, D., et al., *Identification of pneumococcal serotypes from culture-negative clinical specimens by novel real-time PCR*. Clin Microbiol Infect, 2008. **14**(9): p. 828-34.
28. Chen, C.H., et al., *Transthoracic ultrasonography in predicting the outcome of small-bore catheter drainage in empyemas or complicated parapneumonic effusions*. Ultrasound Med Biol, 2009. **35**(9): p. 1468-74.
29. Jaffe, A., et al., *Role of routine computed tomography in paediatric pleural empyema*. Thorax, 2008. **63**(10): p. 897.
30. Chapman, S.J. and R.J. Davies, *The management of pleural space infections*. Respirology, 2004. **9**(1): p. 4-11.

31. Tsang, K.Y., et al., *Complicated parapneumonic effusion and empyema thoracis: microbiology and predictors of adverse outcomes*. Hong Kong Med J, 2007. **13**(3): p. 178-86.
32. Hamm, H., [*The treatment of parapneumonic effusions and pleural empyemas*]. Pneumologie, 2005. **59**(10): p. 696-703.
33. Tu, C.Y., et al., *The changing pathogens of complicated parapneumonic effusions or empyemas in a medical intensive care unit*. Intensive Care Med, 2006. **32**(4): p. 570-6.
34. Lin, Y.C., et al., *An urgent problem of aerobic gram-negative pathogen infection in complicated parapneumonic effusions or empyemas*. Intern Med, 2007. **46**(15): p. 1173-8.
35. Cheng, G. and J.R. Vintch, *A retrospective analysis of the management of parapneumonic empyemas in a county teaching facility from 1992 to 2004*. Chest, 2005. **128**(5): p. 3284-90.
36. Dieguez, E.V., et al., [*Drug treatment with fibrinolytics (corrected) of secondary empyema secondary to complicated parapneumonic effusion*]. Cir Pediatr, 2009. **22**(3): p. 162-7.
37. Klopp, M., J. Pfannschmidt, and H. Dienemann, [*Treatment of pleural empyema*]. Chirurg, 2008. **79**(1): p. 83-94; quiz 95-6.
38. Hampson, C., J.A. Lemos, and J.S. Klein, *Diagnosis and management of parapneumonic effusions*. Semin Respir Crit Care Med, 2008. **29**(4): p. 414-26.
39. Hetzel, J., et al., [*Diagnosis and treatment of parapneumonic effusions--case 10/2009*]. Dtsch Med Wochenschr, 2009. **134**(46): p. 2341.

40. Rodriguez-Panadero, F., J.P. Janssen, and P. Astoul, *Thoracoscopy: general overview and place in the diagnosis and management of pleural effusion*. Eur Respir J, 2006. **28**(2): p. 409-22.
41. Murinello, A., et al., *Thoracic empyema - a review based on three cases reports*. Rev Port Pneumol, 2009. **15**(3): p. 507-19.
42. Luh, S.P., G.J. Hsu, and C. Cheng-Ren, *Complicated parapneumonic effusion and empyema: pleural decortication and video-assisted thoracic surgery*. Curr Infect Dis Rep, 2008. **10**(3): p. 236-40.
43. Sciuchetti, J.F., F. Corti, and D. Ballabio, [*Pleural empyema: considerations about experience of the Thoracic Surgery Division in Monza and proposal of therapeutic protocol*]. Minerva chirurgica, 2006. **61**(2): p. 103-12.
44. Filomeno, L.T., et al., *Prosthesis for open pleurostomy (POP): management for chronic empyemas*. Clinics (Sao Paulo), 2009. **64**(3): p. 203-8.
45. Porcel, J.M., *Tuberculous pleural effusion*. Lung, 2009. **187**(5): p. 263-270.
46. Trajman, A., et al., *Novel tests for diagnosing tuberculous pleural effusion: what works and what does not?* European Respiratory Journal, 2008. **31**(5): p. 1098.
47. Liang, Q.L., et al., *Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis*. Respiratory medicine, 2008. **102**(5): p. 744-754.
48. Morisson, P. and D.D. Neves, *Evaluation of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural tuberculosis: a Brazilian meta-analysis*. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2008. **34**(4): p. 217-224.
49. Gopi, A., et al., *Diagnosis and Treatment of Tuberculous Pleural Effusion in 2006**. Chest, 2007. **131**(3): p. 880.
50. Jiang, J., et al., *Diagnostic Value of Interferon- in Tuberculous Pleurisy**. Chest, 2007. **131**(4): p. 1133.

51. Seiscento, M., M.B. Conde, and M.M.P. Dalcolmo, *Tuberculous pleural effusions*. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2006. **32**: p. S174-S181.