

INDICE

Resumo	1
Abstract	3
1. Introdução	5
2. Patogénese	7
3. Diagnóstico	9
3.1- Apresentação clínica.....	9
3.2- Diagnóstico radiológico.....	10
3.3- Toracocentese diagnóstica e exame do líquido pleural.....	12
3.4- Biópsia da pleura.....	16
4. Tratamento	21
4.1- Toracocentese terapêutica.....	22
4.2- Pleurodese.....	23
4.3- Drenagem com cateteres pleurais de longa duração.....	27
4.4- Shunt pleuro-peritoneal.....	29
4.5- Pleurectomia e outros procedimentos cirúrgicos.....	29
5. Considerações finais	31
Bibliografia	33

RESUMO

Introdução: A patologia oncológica ocupa cada vez mais um lugar de destaque na prática clínica em todo o mundo, dado o número crescente de casos. Uma das complicações mais frequentes nos pacientes com neoplasias avançadas é o derrame pleural maligno, sendo o cancro de pulmão a causa mais comum; no entanto, o cancro da mama, ovário, do tracto gastrointestinal e os linfomas são agentes etiológicos com alguma frequência. O prognóstico nestes doentes é geralmente reservado dado que a presença de derrame pleural traduz frequentemente disseminação da doença e a resposta à terapêutica sistémica é variável, comprometendo significativamente a qualidade de vida dos doentes, nomeadamente por sintomas como dispneia, tosse e dor torácica.

Objectivos: A presente revisão visa abordar a problemática do derrame pleural associado à patologia neoplásica, procurando integrar a informação disponibilizada pelos vários autores nos últimos 10 anos. A metodologia escolhida baseou-se na pesquisa de artigos indexados na PubMed.

Desenvolvimento: Avanços consideráveis foram feitos no diagnóstico de derrames pleurais malignos, através do recurso à análise do líquido pleural e dos estudos imagiológicos que melhoraram a execução das biópsias pleurais. A obliteração da cavidade pleural com talco continua a ser o *gold standard* no tratamento; no entanto, dependendo do prognóstico do doente, a abordagem varia, podendo passar por uma toracocentese para alívio sintomático ou então procedimentos mais invasivos como cateteres pleurais de longa duração.

Conclusões: Apesar da existência de múltiplas técnicas bem toleradas para o controlo e tratamento destes derrames pleurais, as estratégias actuais estão claramente inadequadas. Mais

pesquisa deve ser feita no sentido de encontrar novas abordagens e modalidades terapêuticas para este problema de incidência crescente.

Palavras-chave:

Derrame pleural maligno; Derrame pleural; Pleurodese; Cateter pleural; Toracocentese.

ABSTRACT

Introduction: The oncologic pathology occupies an increasingly prominent place on clinical practice in the world, due to the increasing number of cases. One of the most common complications in patients with advanced cancer is malignant pleural effusion, being the lung cancer the most common cause; however, breast cancer, ovarian, gastrointestinal tract and lymphomas are pathogens with some frequency. The prognosis in these patients is usually reserved as the pleural effusion often means spread disease and the response to systemic therapy is variable, significantly compromising the quality of life for patients, particularly for symptoms such as dyspnea, cough and chest pain.

Objectives: This review aims to address the issue of pleural effusion in the context of malignancy, by integrating the information provided by various authors in the last 10 years. The methodology chosen was based on the research of articles indexed in PubMed.

Results: Considerable progress has been made in the diagnosis of malignant pleural effusions by using pleural fluid analysis and imaging studies that have improved the performance of pleural biopsies. The obliteration of pleural cavity with talc remains the *gold standard* in treatment; however, depending on the patient's prognosis, the approach varies, and may undergo a thoracentesis for symptomatic relief or else more invasive procedures such as pleural catheters for long periods.

Conclusions: Despite the existence of multiple techniques well tolerated for the control and treatment of pleural effusions, the current strategies are clearly inadequate. More research must be done in order to find new approaches and therapeutic modalities for this problem of increasing incidence.

Key-words:

Malignant pleural effusion; Pleural effusion; Pleurodesis; Pleural catheter; Thoracentesis.

1. INTRODUÇÃO

O derrame pleural maligno (DPM) é uma complicação frequente nos doentes oncológicos. Estima-se que a incidência anual nos Estados Unidos seja acima de 1,5 milhões de casos e no Reino Unido de 40 mil, estando associada a elevados gastos em cuidados de saúde [1,2]. As etiologias mais comuns para o derrame pleural maligno são os cancros de pulmão e mama, linfoma, e neoplasias do ovário e gástrico, por ordem decrescente de frequência, correspondendo a cerca de 80% de todos os DPM (Tabela 1) [3]. O adenocarcinoma metastático do pulmão é o tipo histológico mais comum no homem e o cancro da mama na mulher [2-4]. Em cerca de 7 a 15% dos doentes com DPM, o foco primário do cancro não é conhecido no momento inicial do diagnóstico [3,5]. A descoberta de células malignas no líquido pleural ou na biópsia da pleura parietal significa disseminação ou progressão da doença primária e redução da expectativa de vida dos pacientes com cancro [1,3,6]. A sobrevida média após o diagnóstico varia entre os 3 e os 12 meses na maioria dos doentes, sendo a menor para os portadores de DPM secundário ao cancro de pulmão e a mais longa para quem tem cancro do ovário; os DPM secundários a neoplasia oculta têm tempo de sobrevida intermédio [3,7].

TABELA 1 - LOCALIZAÇÃO DE TUMORES PRIMÁRIOS EM DOENTES COM DPM

Localização do tumor primário	Salyer (n=95)	Chernow (n=96)	Johnston (n=472)	Sears (n=592)	Hsu (n=785)	Total (%)
Pulmão	42	32	168	112	410	764 (37.5)
Mama	11	20	70	141	101	343 (16.8)
Linfoma	11	-	75	92	56	234 (11.5)
Trato GI	-	13	28	32	68	141 (6.9)
Trato GU	-	13	57	51	70	191 (9.4)
Outra	14	5	26	88	15	148 (7.3)
Desconhecida	17	13	48	76	65	219 (10.7)

GI=gastrointestinal; GU=genitourinário

[Adaptado de “Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline. Thorax. 2010;65(Suppl 2):ii32-ii40”]

Os doentes com DPM que desenvolvem dispneia ou outros sintomas requerem tratamento. O objectivo da intervenção é o alívio sintomático bem como a prevenção da recorrência [8]. Numa fase inicial, embora raramente constitua uma opção, o DPM pode ser controlado tratando a doença neoplásica de base com agentes antineoplásicos e/ou radioterapia [9]. No entanto, o doente com DPM geralmente apresenta-se malnutrido e debilitado, com um mau performance status; se não lhe é oferecido um tratamento, ainda que paliativo, acaba por morrer, prematuramente, devido à doença primária ou por complicações relacionadas com o derrame pleural [5]. Deste modo, novas modalidades de tratamento, como a pleuroscopia e os cateteres pleurais de uso prolongado, oferecem uma opção barata, eficaz e com pouco tempo de hospitalização, garantindo maior conforto ao doente e a oportunidade de passar mais tempo com os seus familiares em casa ou numa unidade de cuidados paliativos [10].

2. PATOGÉNESE

A patogénese do DPM é complexa e multifactorial. A disseminação vascular das células tumorais de órgãos à distância para o pulmão e pleura visceral, com implantação secundária na pleura parietal, corresponde ao mecanismo de comprometimento pleural metastático mais frequente. Em exames necrópsicos, concluiu-se que a pleura visceral costuma estar envolvida em 87% dos casos de metástases enquanto a pleura parietal em apenas 47% dos casos. Outros mecanismos possíveis são a invasão directa da parede torácica, tal como ocorre no cancro primário do pulmão ou carcinoma da mama, a disseminação hematogénica directamente para a pleura parietal e o compromisso linfático [11]. O desequilíbrio entre produção e absorção de líquido pleural leva ao aumento de volume no espaço pleural que, em condições normais, é cerca de 10ml (0,1 a 0,2ml/Kg do peso corporal) [12].

Na grande maioria dos doentes com cancro do pulmão, os DPMs são causados por invasão arterial e embolização das células tumorais para a pleura visceral [5,7]. Uma vez estabelecidas no espaço pleural, as células neoplásicas depositam-se ao longo da pleura parietal e provocam obstrução dos estomas linfáticos, que drenam o líquido pleural; estimulam, também, a libertação de quimiocinas capazes de aumentar a permeabilidade vascular e pleural, como é o caso da produção de *vascular endothelium growth factor* (VEGF) pelo tumor, um dos mais potentes agentes conhecidos para aumento da permeabilidade vascular [4]. De facto, o nível médio de VEGF nos derrames pleurais malignos é muito superior ao dos derrames pleurais de etiologia inflamatória. O nível de VEGF pleural está também mais elevado em derrames pleurais hemorrágicos do que em não-hemorrágicos. Yano *et al.* desenvolveram um modelo animal de DPM injectando células de adenocarcinoma humano no espaço pleural de ratos *nude*. A formação de líquido pleural neste modelo foi altamente reduzida se fosse administrado um inibidor do receptor do VEGF [13].

O impedimento da drenagem linfática pode ocorrer por efeitos invasivos directos do tumor ou compressivos dos gânglios linfáticos, podendo haver compromisso da rede linfática desde a pleura parietal até aos gânglios mediastínicos. Estudos pós-mortem apontam para uma forte relação entre a infiltração carcinomatosa dos gânglios linfáticos do mediastino e a formação de derrames pleurais.

Um tumor maligno pode originar derrame pleural de forma directa ou indirecta. Sahn *et al.* classificam como derrames “paramalignos” aqueles que, não resultando directamente da invasão tumoral da pleura, são uma consequência indirecta do tumor, o que sucede em casos como os de pneumonia obstrutiva, tromboembolia pulmonar ou pós-radioterapia (Tabela 2) [1,14,15].

TABELA 2 - MECANISMOS PATOGENÉTICOS PELOS QUAIS UM TUMOR MALIGNO PODE CONDICIONAR DERRAME PLEURAL [1,4-5,7,13-15]

ENVOLVIMENTO DIRECTO
Metástases pleurais com permeabilidade aumentada
Metástases pleurais com obstrução de vasos linfáticos pleurais
Envolvimento linfático mediastínico com drenagem linfática diminuída
Envolvimento pericárdico
ENVOLVIMENTO INDIRECTO
Obstrução do canal torácico (quilotórax)
Obstrução brônquica com atelectasia (pressões pleurais reduzidas)
Hipoproteinémia/desnutrição
Pneumonia pós-obstrutiva (com derrame inflamatório)
Tromboembolia pulmonar
Pós-radioterapia ou quimioterapia

3. DIAGNÓSTICO

Depois de uma história clínica e exame físico detalhados, a suspeita de DPM é avaliada através de um conjunto de procedimentos de diagnóstico que normalmente incluem, entre outros, estudos imagiológicos, toracontese com análise do líquido pleural bem como biópsia da pleura. Uma vez que cerca de 50% dos doentes com patologia tumoral têm derrames pleurais no decurso da doença não directamente relacionados com ela, convém estabelecer a etiologia destes novos derrames antes de iniciar o tratamento específico [16].

O derrame pleural maligno é diagnosticado quando células neoplásicas são encontradas na citologia do líquido pleural ou na biópsia da pleura parietal [5,6]. Um derrame encontrado no contexto de malignidade mas sem evidência de células neoplásicas na citologia é considerado paraneoplásico, sendo, como já referido, a obstrução linfática a maior causa de derrames paraneoplásicos [5]. Uma pequena percentagem de doentes com neoplasia pode desenvolver derrame pleural devido a patologias não neoplásicas como insuficiência cardíaca, infecções e hipoproteinémia [11].

3.1 – APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os derrames pleurais neoplásicos são geralmente volumosos e sintomáticos sendo a dispneia o sintoma mais comum, ocorrendo em mais de 50% dos casos. Esta pode ser acompanhada de dor torácica e tosse. Em cerca de 25% dos casos, o doente pode ser assintomático e o DPM diagnosticado de modo acidental através do exame físico e/ou telerradiografia torácica [4,7]. A dispneia é geralmente progressiva à medida que o derrame se vai tornando mais significativo e agrava em decúbito homolateral ao derrame pleural. Pode ter frequentemente como causa subjacente a diminuição da complacência da caixa torácica, desvio contralateral do mediastino e a diminuição do volume pulmonar ipsilateral. A tosse é caracteristicamente seca, sendo mais significativa em derrames de maiores dimensões. A

toracalgia não é frequente como manifestação inicial à exceção do mesotelioma onde, caracteristicamente, surge precocemente, não tem características pleuríticas e progride com o tempo. A dor torácica prende-se com o envolvimento pleural parietal, arcos costais e estruturas intercostais. Sintomatologia sistémica como perda de peso, astenia, anorexia, caquexia e adenomegalias está associada ao estado avançado da doença; no entanto, em alguns casos, o derrame pleural pode ser a única manifestação de malignidade [11,16]. O exame físico pode revelar diminuição ou abolição do murmúrio vesicular, macicez à percussão torácica e diminuição do frémido vocal nas áreas correspondentes ao derrame [14].

3.2 – DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

O raio X do tórax, apesar de ser um recurso diagnóstico prático e de detectar quantidades mínimas de derrame pleural de 500ml em incidências de perfil, apenas traduz achados sugestivos de DPM. Um derrame pleural maciço, definido como líquido pleural ocupando a totalidade do hemitórax, aumenta a probabilidade de etiologia maligna. Geralmente condiciona a formação de um sinal de menisco com o líquido na parede lateral, um desvio do mediastino contralateral e a inversão do diafragma. Um derrame pleural volumoso define-se como líquido pleural ocupando mais de 50% do hemitórax. Aproximadamente 15% dos doentes apresentam derrames mínimos (<500ml) e assintomáticos. Quando a radiografia de tórax revela a presença de derrame pleural bilateral sem aumento do índice cardiotorácico, o diagnóstico de derrame pleural neoplásico não deve ser excluído, principalmente na suspeita de carcinomas primários extratorácicos [4,11,16]. As incidências postero-anterior e lateral devem ser obtidas em todos os doentes com suspeita de DPM, ficando a radiografia em decúbito lateral quando a presença e/ou volume do derrame estão em dúvida [1]. Se perante um derrame volumoso não se observar desvio contralateral do

mediastino, isto sugere fixação mediastínica, obstrução brônquica por tumor ou extenso envolvimento pleural (ex: mesotelioma).

A ecografia torácica pode detectar derrames de 5ml e tem grande sensibilidade comparada com o raio X do tórax. Apesar de não ser suficiente para fazer o diagnóstico, pode auxiliar para outros estudos dado que identifica aspectos sugestivos de DPM. Pode servir de guia para toracocentese ou inserção de cateter torácico, sobretudo em derrames pequenos ou loculados, evitando assim possíveis complicações destes procedimentos [4,11]. Por outro lado, a ecografia tem como vantagens a ausência de radiação, baixo custo, flexibilidade, poder ser usada com o doente no leito e o pouco tempo necessário à sua realização, comparada com a TC [17].

A tomografia computadorizada (TC) do tórax com contraste fornece a informação imagiológica mais útil na avaliação de doentes com suspeita de DPM. Pode demonstrar precocemente a presença de pequenos derrames não observados na radiografia convencional, ser auxiliar na avaliação do parênquima pulmonar e na identificação de metástases pleurais, pulmonares ou à distância, bem como de adenopatias. Torna-se muito útil para guiar procedimentos diagnósticos como biópsias pleurais ou parenquimatosas. Realizar uma TC antes da drenagem de grande volume por toraconcentese melhora a sensibilidade diagnóstica por permitir uma melhor captação de imagens de ambas as pleuras. A TC pode fornecer dados sugestivos de doença maligna com acometimento da pleura, nomeadamente o espessamento pleural circunferencial, o espessamento pleural nodular, o espessamento pleural superior a 1cm e o envolvimento da pleura mediastínica, com ou sem evidência de tumor primário [4,11,16,18]. A TC tem ainda um papel importante na distinção entre patologia maligna e benigna da pleura, com uma sensibilidade e especificidade de 72% e 83%, respectivamente [14].

A ressonância magnética (RM) tem especificidade e sensibilidade iguais ou superiores à TC torácica para o diagnóstico de doença pleural maligna quando combinamos os critérios de espessamento pleural da TC e a intensidade do sinal da morfologia. A RM permite obter excelentes imagens dos tecidos moles de modo a poder avaliar a invasão do diafragma e da parede torácica. Apesar da RM com sequências ecográficas pulsáteis ser altamente sensível para detectar derrames pleurais e poder diferenciar exsudatos de transudatos, a TC continua a ser o *gold standard* para o estudo inicial de doentes com suspeita de malignidade pleural [4,16,18,19].

A tomografia por emissão de positrões (PET) tem a sua utilidade referida principalmente em pacientes com mesoteliomas, para avaliação da extensão da doença. A PET com ^{18}F -fluodeoxiglucose (PET-FDG) para diagnóstico de espessamento ou derrame pleural maligno foi associada num estudo de 98 doentes a uma sensibilidade de 96,8%, um valor preditivo negativo de 93,9%, especificidade de 88,5% e valor preditivo positivo de 93,8%. Os falsos positivos ocorreram em doentes com doença pleural inflamatória ou derrames parapneumónicos.

3.3 - TORACOCENTESE DIAGNÓSTICA E EXAME DO LÍQUIDO PLEURAL

Apesar da grande fidelidade dos estudos imagiológicos, o exame do líquido pleural ou a biópsia da pleura são necessários para confirmar o DPM. Inicialmente, recomenda-se a toracocentese diagnóstica avaliando o líquido pleural através da contagem de células, análise bioquímica (proteínas totais, lactatodesidrogenase – LDH, pH, glicose, amilase, albumina, adenosina desaminasa - ADA), contagem diferencial de células e citologia [4,14].

A mera observação sem realização de toracocentese apenas está indicada para doentes que pareçam propensos a insuficiência cardíaca ou outras causas de estabelecimento de derrame pleural transudativo. Estes doentes devem ser monitorizados para a resolução do

derrame com a terapêutica apropriada. A realização de toracocentese costuma ser “às cegas”, inserindo a agulha num local que relaciona os achados radiológicos com os dados do exame físico. Contudo, alguns estudos apontam para erros frequentes na selecção do local a puncionar, o que favorece a ideia de que este procedimento deveria ser guiado por ecografia [4,11,16].

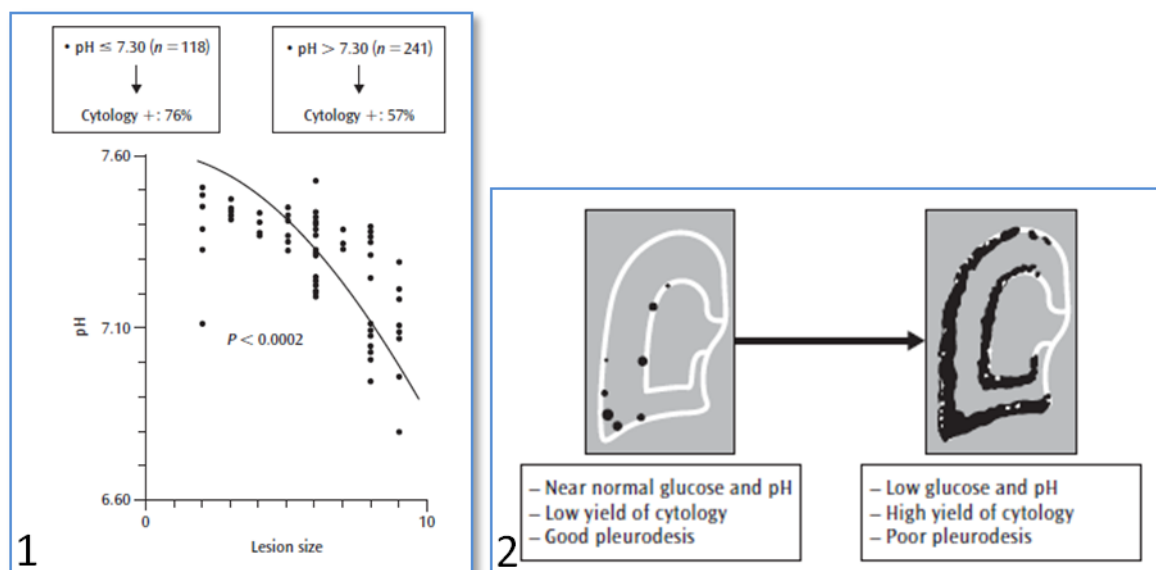
A aparência macroscópica do líquido pleural pode sugerir DPM ou derrame paraneoplásico se for hemorrágico (DPM) ou opalescente (quilotórax paraneoplásico), respectivamente, mas esta confirmação etiológica requer a análise detalhada amostra. Apesar de cerca de metade dos DPMs terem conteúdo hemático, apenas 11% têm aparência sanguinolenta [16]. Um estudo que se propunha estabelecer a correlação entre o aspecto do líquido pleural e a presença de células malignas na citologia, concluiu que a presença ou ausência de sangue nos derrames pleurais não poderia prever a sua etiologia em doentes com cancro extra-pleural e DPM recorrentes sintomáticos, apontando para 82,5% de citologia positiva nos derrames não hemáticos e 82,4% nos hemáticos. Os valores de LDH foram estatisticamente superiores nos derrames hemáticos [20]. Um outro estudo demonstrou que a viscosidade do líquido pleural é maior em exsudatos que em transudatos. Os derrames pleurais com resultados positivos no exame citológico tinham maior viscosidade comparados com outros, bem como níveis de proteínas e LDH, o que está de acordo com os Critérios de Light (Tabela 3) [21,22].

Tal como anteriormente referido, a maioria dos derrames neoplásicos são exsudatos; no entanto, a existência de uma pequena percentagem de transudatos (derrames paramalignos, concomitância com doenças sistémicas como a insuficiência cardíaca) faz com que seja necessário recorrer aos Critérios de Light [11]. Para fazer o diagnóstico de exsudato basta, apenas, que o líquido apresente um dos parâmetros.

TABELA 3 - CRITÉRIOS DE LIGHT**Nível total de proteínas >3g/100ml****ou****Relação proteínas do líquido pleural/proteínas séricas >0,5****Relação LDH do líquido pleural/LDH sérico >0,6****Relação LDH do líquido pleural >2/3 que o limite superior normal do LDH sérico**

[Adaptado de “Tassi GF, Cardillo G, Marchetti GP, Carleo F, Martelli M. Diagnostic and therapeutical management of malignant pleural effusion. Ann Oncol. 2006;17(Supplement 2):ii11-ii12”]

Cerca de um terço dos DPMs têm pH <7,3 e muitas vezes estão associados a níveis baixos de glicose (<60 mg/dl). A dificuldade de transferência da glicose para o espaço pleural e a incapacidade dos iões acídicos resultantes do seu metabolismo de sair devido à infiltração neoplásica, sugerem que baixas concentrações de glicose e pH podem apontar para maior carga tumoral no espaço pleural e, conseqüentemente, aumentar a probabilidade de uma citologia positiva [6]. Estes achados podem ser indicadores de doença avançada no espaço pleural, o que pode condicionar uma menor sobrevida e uma pior resposta à pleurodese. Uma meta-análise efectuada por Heffner e colaboradores, que englobou 9 estudos e cerca de 400 doentes, confirmou o pH como predictor independente de sobrevivência. No entanto, os autores concluíram que este parâmetro tem uma fiabilidade predictiva insuficiente para a selecção de pacientes para pleurodese baseada na sobrevivência, bem como tem papel apenas modesto na previsão da falência do procedimento. Assim, a análise deste parâmetro deve ser feita em conjunto com o estado geral do doente, tipo histológico do tumor e resposta terapêutica à toracocentese na decisão de efectuar pleurodese (Figuras 1 e 2) [5,11].



Figuras 1 e 2 - Relação entre pH do líquido pleural, citologia e pleurodese.
 ("Light RW, Lee G. Textbook of pleural diseases, 2nd Ed;2008")

Um estudo aponta para que níveis elevados de amilase (isótipo salivar) no líquido pleural, na ausência de ruptura esofágica, sejam sugestivos de malignidade em cerca de 61% dos doentes, maioritariamente em adenocarcinomas do pulmão [5].

A avaliação da ADA impõe-se num contexto de elevada prevalência de tuberculose, sendo utilizada para diagnóstico diferencial atendendo aos valores elevados daquele parâmetro nesta patologia. Nos DPM, este valor é caracteristicamente baixo.

A medição combinada de CEA, Ca 15.3 e TAG 72 no líquido pleural tem uma sensibilidade de 75% e um valor preditivo negativo de 79% [14]. Porcel e colaboradores verificaram que a medição de um conjunto de marcadores tumorais (CEA, Cyfra 21.1, Ca 15.3 e Ca 125) apresentaram uma sensibilidade de 54% no diagnóstico de DPM, valor este melhorado se se conjugasse esta avaliação com a citologia (sensibilidade de 69%).

A contagem diferencial de células do líquido pleural neoplásico revela habitualmente um predomínio de linfócitos ou outras células mononucleadas. A presença de neutrofilia ou eosinofilia é muito mais rara mas não exclui uma etiologia maligna.

O rendimento do exame citológico em estabelecer um diagnóstico de neoplasia é bastante variável (62% a 90%) e uma segunda toracocentese pode ser considerada

dependendo da possibilidade de realizar uma toracoscopia ou não. A sensibilidade da citologia varia desde os 10% em derrames causados por mesoteliomas até valores superiores a 70% para adenocarcinomas pulmonares metastáticos. Estudos recentes apontam para que a quantidade mínima de líquido necessária a ser estudada de modo a garantir uma análise adequada deve ser pelo menos 50ml. Se há suspeita de linfoma deve ser realizada uma citometria de fluxo para complementar o estudo. A determinação da mesotelina no líquido pleural, quando disponível, parece ser um marcador promissor no diagnóstico de derrames pleurais relacionados com mesoteliomas. A maioria das *guidelines* actuais recomenda o recurso à biópsia pleural percutânea após uma primeira citologia negativa, como complemento a uma segunda análise citológica. No entanto, atendendo ao padrão irregular de distribuição dos implantes metastáticos, o incremento na rentabilidade poderá não ser muito significativo. A análise de nova amostra de líquido pleural quando a primeira foi negativa será diagnóstica em 6% a 62% dos casos, segundo a literatura [6]. A toracoscopia deve ser o próximo passo entre os doentes em que haja suspeita de neoplasia, dada a sua sensibilidade geralmente superior a 90% [1,14].

3.4 - BIÓPSIA DA PLEURA

Quando a citologia não conseguiu estabelecer um diagnóstico específico e se continua a suspeitar de um DPM, a biópsia pleural pode estar indicada. A biópsia pleural guiada por imagiologia (ecografia ou TC) melhorou a acuidade diagnóstica comparada com a tradicional biópsia fechada usando agulhas Abrams ou Cope, havendo autores que defendem a substituição da biópsia pleural fechada com agulha por aquele método. A especificidade da biópsia por agulha sem o uso de toracoscopia para diagnóstico de DPM é alta, apenas precisando de 3 ou 4 amostras de tecido para atingir o seu máximo potencial de sensibilidade. No entanto, varia segundo o estágio do tumor, a extensão do comprometimento da pleura

parietal, o número de amostras representativas e a experiência do profissional. Segundo casos relatados recentemente, a sensibilidade deste método para mesotelioma é de 31% e para adenocarcinoma de 69%, quando é obtido tecido adequado. Salienta-se que só em apenas 7% dos doentes com citologia negativa é que o diagnóstico por biópsia se apresenta positivo [4,11]. A biópsia pleural por toracoscopia médica tem uma sensibilidade que varia entre 76% e 86% e uma especificidade de 100% para o diagnóstico de doença maligna, com poucas complicações associadas [14,16]. A combinação das sensibilidades da citologia e da biópsia fechada foi de 74%, sendo, portanto, inferior à observada na biópsia por toracoscopia. A combinação dos três métodos foi diagnóstica em 97% dos casos (Figura 3) [11,23].

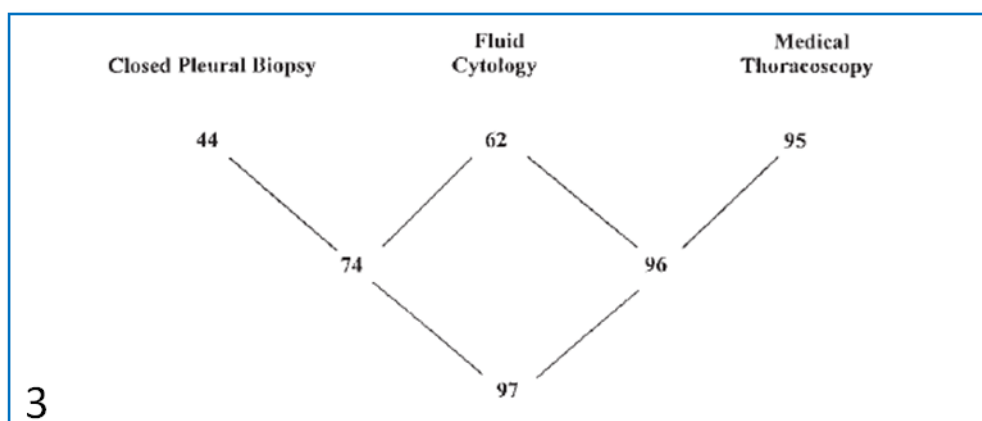


Figura 3 - Avaliação das sensibilidades dos diferentes métodos diagnósticos em percentagem (%).
 (“Antony VB, Loddemkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J, et al. Management of a malignant pleural effusion: American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162:1987-2001”)

Estudos demonstram que a obtenção de amostras de material pleural guiada por biópsia com agulha cortante garante a maior acuidade diagnóstica entre as técnicas percutâneas disponíveis e pode inclusive fazer diagnósticos em doentes com espessamento mínimo da pleura de 5mm.

Em alguns casos em que a biópsia percutânea não é possível ou o diagnóstico permanece incerto, a toracoscopia médica ou a cirurgia toracoscópica assistida por vídeo (VATS) podem estar indicadas, mesmo que estejam associadas a um aumento da morbidade ou desconforto do doente. A cirurgia toracoscópica assistida por vídeo permite uma melhor

visualização do espaço pleural e a aquisição de fragmentos maiores para estudo. O procedimento requer anestesia geral e a indução de pneumotorax, o que pode dificultar a tolerância a doentes com função respiratória comprometida. Recentemente, o uso de pleuroscópios semi-rígidos tem sido descrito, através de sedação moderada, tornando o procedimento mais acessível, uma vez que tem a mesma fonte de luz, equipamento de vídeo e controlos manuais que o broncoscópio de fibra óptica [14,16].

O mesotelioma maligno representa um desafio diagnóstico por biópsia na medida em que são necessárias amostras grandes para o estabelecer bem como para fazer a classificação do subtipo histológico da doença. Uma vez que o subtipo epitelial requer uma terapia muito agressiva que consiste em pneumectomia extra-pleural e quimio-radioterapia pós-cirurgia, a abordagem na suspeita de mesotelioma maligno abrange biópsia com pleura aberta. Mesmo com este tipo de biópsia a sensibilidade para mesotelioma maligno epitelial é de 97% e a especificidade de 56% [16].

Apesar do alto valor diagnóstico atribuído à toracoscopia para DPM, torna-se menos efectiva no diagnóstico específico de doença pleural não maligna, sendo positiva em apenas 50% dos casos de doentes com derrames pleurais exsudativos de causa inexplicada. A toracoscopia deve ser feita em doentes em que há elevada probabilidade de que o derrame exsudativo seja maligno. Assim, foram estabelecidos achados clínicos predictores de DPM baseados em quatro critérios: sintomas com duração superior a 1 mês, ausência de febre, líquido pleural hemático e achados na TC torácica sugestivos de malignidade. Segundo um estudo com 93 doentes, 100% dos 28 que apresentavam os 4 critérios tinham efectivamente DPM, enquanto que nenhum dos 21 com zero critérios apresentava diagnóstico de malignidade [4,16].

Em termos mais simplistas, são propostos os seguintes algoritmos de actuação, perante um derrame pleural de etiologia maligna suspeitada (Figuras 4 a 6).

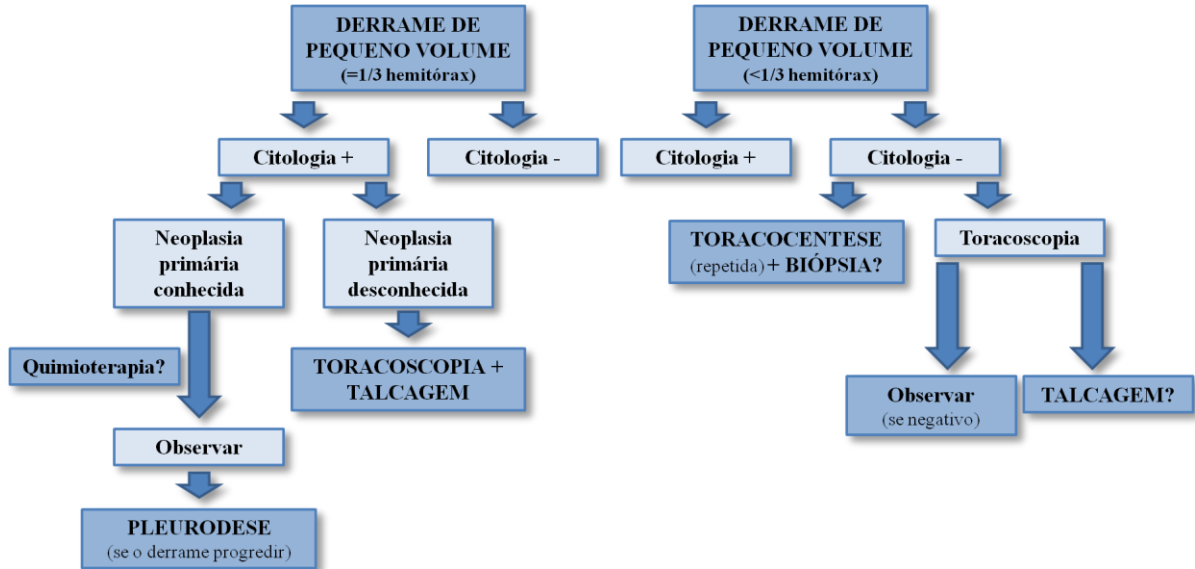


Figura 4 - Abordagem do derrame de pequenas dimensões.
(Adaptado de “Light RW, Lee G. Textbook of pleural diseases, 2nd Ed;2008”)

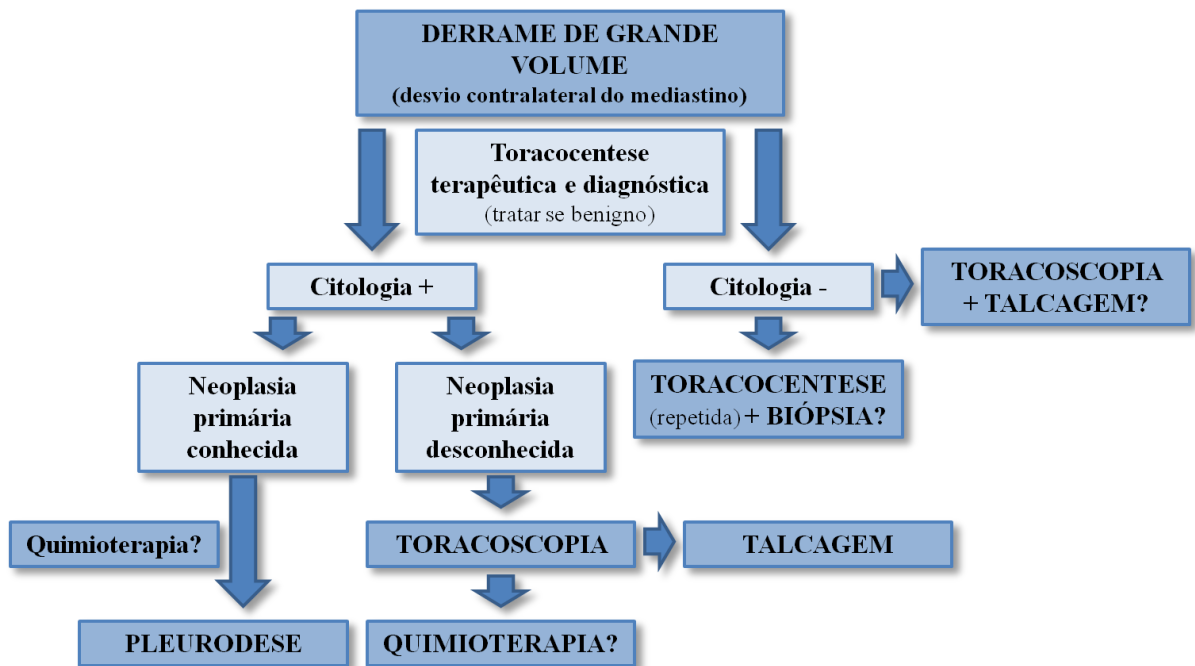


Figura 5 - Abordagem do derrame pleural volumoso com desvio contralateral do mediastino.
(Adaptado de “Light RW, Lee G. Textbook of pleural diseases, 2nd Ed;2008”)

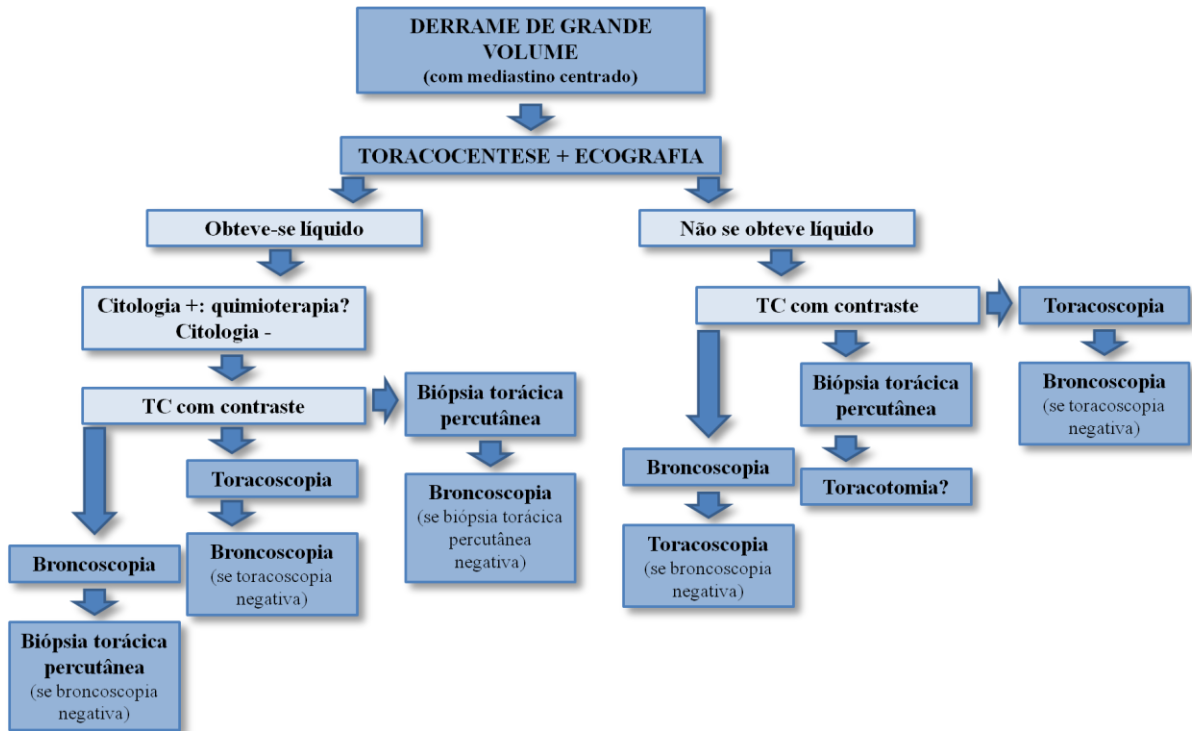


Figura 6 - Abordagem do derrame pleural volumoso com mediastino centrado.
(Adaptado de “Light RW, Lee G. Textbook of pleural diseases, 2nd Ed;2008”)

4. TRATAMENTO

Sendo o derrame pleural neoplásico uma manifestação de doença maligna avançada e sistemicamente disseminada, o tratamento é paliativo. A quimioterapia sistémica é, ocasionalmente, efectiva para o cancro do ovário, mama e pulmonar de células pequenas; no entanto, o tratamento local continuar a ser o pilar central da terapia [24]. As opções terapêuticas para o DPM são determinadas por vários factores nomeadamente a sintomatologia da doença de base, o *performance status* do doente, a expectativa de vida do doente, o tipo primário do tumor e a sua resposta à terapia sistémica bem como o grau de re-expansão após a evacuação de líquido. Os objectivos fundamentais do tratamento passam por controlar de forma duradoura o derrame, aliviar ou suprimir os sintomas directamente relacionados com a doença e re-expandir o pulmão, preferencialmente com o método mais simples, de baixo custo e com mínimo tempo de hospitalização [3,11]. A tabela seguinte (Tabela 4) mostra as opções disponíveis para o tratamento de derrames pleurais malignos e o algoritmo (Figura 7) propõe uma abordagem terapêutica.

TABELA 4 - OPÇÕES PARA O TRATAMENTO DE DERRAMES PLEURAIIS MALIGNOS

Tratamento da malignidade adjacente (raramente adequado)
Tratamento de suporte
Toracocentese
Toracocenteses repetidas
Toracostomia através de tubo com escleroterapia e pleurodese
Cirurgia toracoscópica com escleroterapia e pleurodese
Cateteres pleurais de longa duração
Shunt pleuro-peritoneal
Pleurectomia e outros procedimentos cirúrgicos

[Adaptado de “Spector M, Pollak JS. Management of malignant pleural effusions. Semin Respir Crit Care Med. 2008;29:4”]

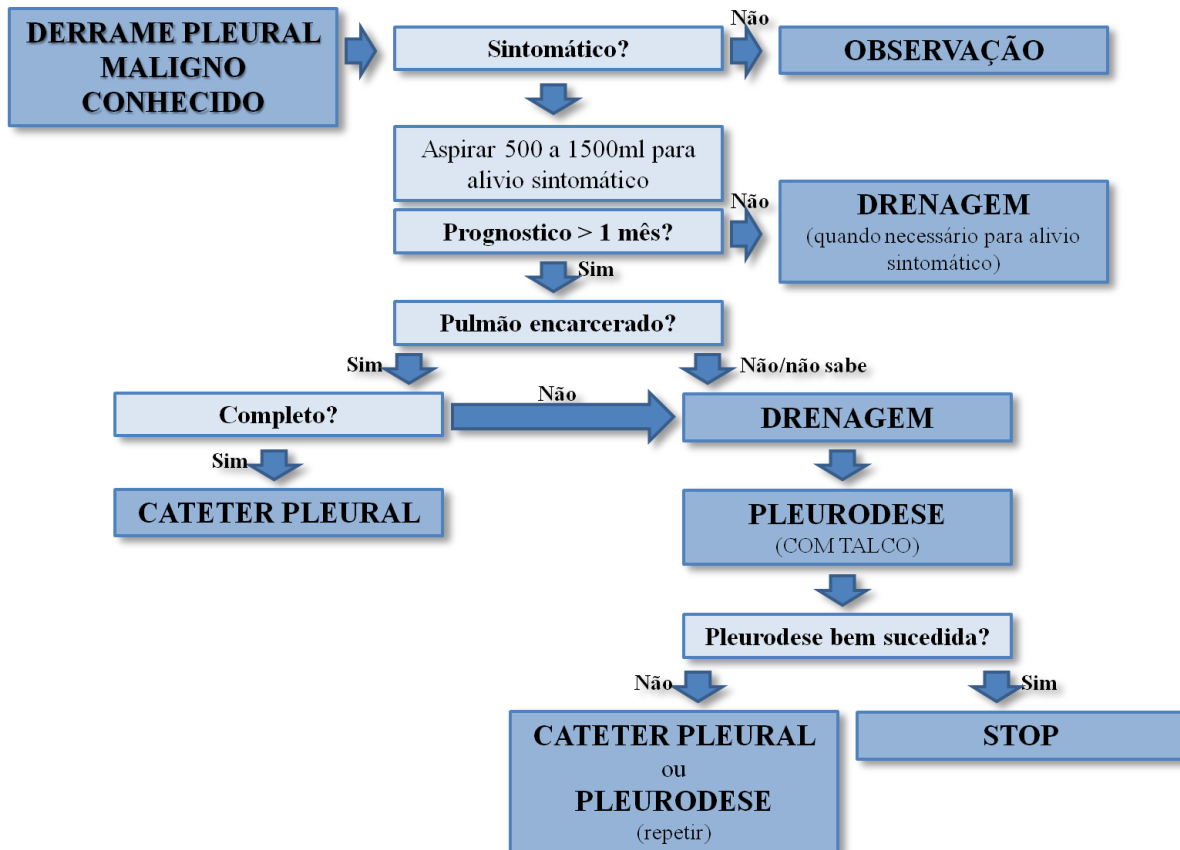


Figura 7 – Algoritmo de abordagem terapêutica do derrame pleural maligno.

(Adaptado de “Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline. Thorax. 2010;65-Suppl 2:ii32-ii40”)

4.1 – TORACOCENTESE TERAPÊUTICA

O primeiro passo no tratamento do DPM é determinar se o doente beneficia em termos sintomáticos da drenagem de líquido pleural. O alívio da dispneia e o grau e rapidez da recorrência são parâmetros essenciais para determinar a abordagem subsequente. Se a dispneia não for aliviada pela toracocentese, outras causas devem ser investigadas como linfangite carcinomatosa, atelectasia ou tromboembolia. Muitos doentes (até cerca de 50%) com DPM podem não ter melhoria da função respiratória ou da tolerância ao exercício devido também a co-morbilidades (ex: enfisema), mau estado geral condicionado pelo tumor ou presença de pulmão encarcerado. Este procedimento é puramente paliativo, uma vez que geralmente há recidiva do derrame pleural tornando-se o paciente novamente sintomático. Este procedimento não deve ser utilizado repetidamente dados os riscos aumentados de

pneumotórax, empiema ou loculação do líquido, devendo efectuar-se sob orientação ecográfica. Deste modo, a toracocentese terapêutica recomenda-se ser feita em doentes cujo prognóstico não ultrapassa o mês de vida. O volume de líquido a retirar durante o procedimento é desconhecido; no entanto, recomenda-se a drenagem de cerca de 1 a 1,5 L. Se houver monitorização da pressão pleural e esta não for inferior a $-20\text{cmH}_2\text{O}$, pode ser continuada a toracocentese para além daqueles valores. De igual forma, se o doente apresentar desvio contralateral do mediastino, a toracocentese poderá ser efectuada em segurança para volumes superiores a 1,5L, na ausência de opressão torácica, dispneia ou tosse do paciente. A remoção de grandes volumes de líquido pleural pode condicionar edema pulmonar associado a rápida re-expansão do pulmão. Não há contra-indicações absolutas à realização deste procedimento. As contra-indicações relativas incluem DPM mínimo (menos de 1cm de altura em decúbito lateral no raio X torácico), diátese hemorrágica, anti-coagulação e ventilação mecânica [3,5,7,10].

4.2 – PLEURODESE

A pleurodese é uma opção terapêutica cujo objectivo principal consiste na produção de fibrose da pleura através de meios químicos ou físicos de modo a obliterar o espaço pleural. A prevenção de acumulação de líquido pleural e o alívio da sintomatologia associada ao DPM são também objectivos desta técnica. Para se obter sucesso neste procedimento, ambas as pleuras, visceral e parietal, devem estar justapostas de modo a haver uma fusão uniforme entre elas. Nos doentes em que a expansão total do pulmão não acontece depois da drenagem do líquido pleural (condição conhecida por pulmão encarcerado), a pleurodese não é bem sucedida. Nestes casos, a abordagem terapêutica pode passar pela colocação de um cateter pleural de longa duração. Outra condição essencial para o sucesso da pleurodese reside no facto do doente conseguir ou não uma resposta inflamatória capaz de provocar a fusão das

pleuras. O uso de medicação anti-inflamatória está, portanto, contra-indicado neste tipo de procedimento.

Os agentes esclerosantes são instilados no espaço pleural de modo a induzirem a pleurodese. Vários agentes foram testados para este propósito (Tabela 5) [12]. Desde que começou a ser utilizado em 1935, o talco é o agente mais utilizado na pleurodese e parece ser, efectivamente, o que apresenta maior taxa de sucesso [5,8]. De acordo com 10 estudos randomizados envolvendo 308 doentes, o risco de não recorrência do derrame pleural com o talco era menor comparado com outros agentes como a bleomicina, tetraciclina, mustina ou drenagem por tubo com abrasão física da pleura. Tipicamente, a instilação de 5g de talco é suficiente para induzir a pleurodese. O talco pode ser administrado através de uma suspensão em 50 a 100ml de soro fisiológico por cateter intrapleural (toracostomia) ou insuflação por toracoscopia, podendo incluir cirurgia vídeo-assistida [12,14].

TABELA 5 - AGENTES ESCLEROSANTES MAIS USADOS E TAXA DE SUCESSO ASSOCIADA [5,7,14,25]

AGENTE	TAXA DE SUCESSO (%)
Talco	70-100
Bleomicina	58-85
Tetraciclina	50-92
Doxiciclina	60-89

A toracostomia com dreno torácico associada a pleurodese química com talco (técnica de “slurry”) é a modalidade mais usada no tratamento dos DPMs [10,26]. Geralmente, um dreno com 28-32Fr de diâmetro é inserido no espaço pleural, com o doente sob anestesia local ou sedação consciente. Após a evacuação do líquido pleural com consequente re-expansão pulmonar, faz-se uma radiografia torácica para descartar situações de pulmão encarcerado ou existência de locas com fluido pleural [7,10]. Aconselha-se a instilação de lidocaína (3mg/Kg; máximo 250mg) antes da instilação da substância esclerosante e pré-medicação para aliviar a

ansiedade e dor associadas ao procedimento [3]. Depois procede-se a instilação da substância esclerosante e clampagem do tubo durante 1 a 2h, com ou sem rotação do doente para melhorar a distribuição. O dreno torácico é, então, ligado a um sistema de sucção (-5 a -20cm H₂O) até que a drenagem das 24h seja inferior a 150ml [7,10]. O uso de drenos torácicos de menor calibre (10 a 14 Fr) condiciona menor desconforto comparado com outros de maior diâmetro. São facilmente colocados recorrendo a orientação por ecografia, revelando-se igualmente eficazes [7]. Este procedimento pode ser feito no leito ou no bloco operatório, necessitando de um tempo de internamento médio de 5 a 7 dias [10].

A toracoscopia médica com talcagem é realizada com o doente posicionado em decúbito contralateral ao lado afectado. Após a anestesia local, faz-se uma incisão na linha médio-axilar onde se insere um trocar de 11mm de diâmetro. Drena-se algum volume de líquido pleural e posteriormente o pleuroscópio é introduzido na cavidade pleural de modo a inspeccionar o pulmão, diafragma e superfície pleural. Tal como anteriormente referido, pode fazer-se recolha de fragmentos para biópsia ou de líquido e depois proceder à pulverização de 5g de talco esterilizado. Após este procedimento, insere-se um dreno de 24Fr através do trocar e faz-se uma radiografia torácica para verificar a posição do dreno e avaliar o pneumotórax [5,10]. Esta técnica produz uma pleurodese efectiva em 71% a 97% dos doentes, com uma morbilidade de 3% a 26% e mortalidade inferior a 1% [4].

A VATS, apesar de garantir melhor acesso ao espaço pleural e maior número de opções diagnósticas e terapêuticas, exige maior nível de experiência cirúrgica. Este procedimento tem de ser realizado sob anestesia geral, com entubação endobrônquica selectiva e pelo menos três portas de entrada. Com a toracoscopia assistida por vídeo pode fazer-se a lise de aderências pleurais de modo a obter uma maior expansibilidade pulmonar e, conseqüentemente, uma pleurodese mais eficaz [5,10].

Segundo um estudo comparativo entre pleurodese através de dreno torácico e por toracoscopia, observou-se que para um pH do líquido pleural $<7,30$, os melhores resultados foram obtidos pela toracoscopia (81% contra 55%). O pH pode, eventualmente, ser utilizado para identificar doentes com loculações e aderências intrapleurais passíveis de serem lisadas por toracoscopia cirúrgica. No entanto, isto não passa de uma hipótese levantada que carece de estudos comprovativos [4].

As complicações mais frequentes na pleurodese química são a febre e a dor. Outras complicações incluem infecção do local da instilação, pneumotórax, empiema, arritmias, enfarte do miocárdio e hipotensão. Síndrome da dificuldade aguda respiratória, pneumonite aguda e falência respiratória também foram descritos após o uso de talco [10]. Estes efeitos parecem estar relacionados com a dose e o tamanho das partículas do talco sendo que estas devem ser pequenas e uniformes necessitando de filtração prévia [12, 27]. Não há diferenças significativas entre efeitos adversos da talcagem por slurry ou por toracoscopia. No entanto, um estudo prospectivo multi-cêntrico está a ser conduzido com o intuito de aferir a eficácia, segurança e avaliação subjectiva do paciente em relação a estas técnicas. Dos dados já publicados, verificou-se uma eficácia global semelhante para os dois procedimentos mas uma certa preferência para a toracoscopia com talcagem no subgrupo de doentes com neoplasia pulmonar ou da mama [28].

Quando a pleurodese não é bem sucedida, várias alternativas podem ser consideradas. Pode repetir-se a pleurodese seja com instilação de substância esclerosante através de tubo torácico ou por toracoscopia. Toracocenteses repetidas apenas são alternativas para doentes com pouca esperança de vida, tal como referido anteriormente. A colocação de um cateter pleural pode ser a solução [10].

Em casos de multiloculação, que se apresenta como uma causa frequente de insucesso no tratamento dos DPMs, pode proceder-se a instilação de agentes fibrinolíticos intrapleurais

tais como a estreptoquinase, a uroquinase ou o t-PA. A estreptoquinase (250000 Unidades) diluída em 30 a 50ml de soro fisiológico tem sido muito utilizada através de tubo torácico. Após instilação, clampa-se o tubo durante 2h, com rotação do doente, de modo a obter uma distribuição mais uniforme. Este tratamento pode ser feito duas vezes por dia até um máximo de seis doses. Se houve boa resposta, procede-se a posterior pleurodese. A estreptoquinase intrapleural é bem tolerada, sem complicações alérgicas ou hemorrágicas significativas [7].

Apesar de existirem numerosos estudos acerca da pleurodese com talco, restam algumas dúvidas em relação a este ser o melhor e mais seguro agente esclerosante. Deste modo, a busca do agente ideal para protagonizar uma pleurodese mais eficaz continua. Assim, começam a surgir estudos acerca da eficácia de injeções de adenovírus p53 recombinante associado a cisplatina ou o uso de ácido lipoteicoico da parede celular de bactérias Gram positivas [14].

4.3 – DRENAGEM COM CATETERES PLEURAIIS DE LONGA DURAÇÃO

Durante a última década, a drenagem do líquido pleural através do uso de cateteres de longa duração com trajecto subcutâneo tem constituído uma alternativa mais barata, minimamente invasiva e paliativa na abordagem ao DPM. Deste modo a sua popularidade tem vindo a aumentar, sendo que conseguem aliviar a dispneia em 90 a 100% dos doentes, persistindo a melhoria clínica por mais de 30 dias em 90% dos doentes [4,10,14]. Estes cateteres constituem uma alternativa para os doentes que obtêm alívio sintomático através da drenagem mas não mostram re-expansão pulmonar completa e, por isso, não são candidatos a pleurodese, ou nos casos em que ela falha, como opção paliativa [12]. De igual forma, em doentes que estão demasiado debilitados ou cuja expectativa de vida é curta para serem submetidos a toracostomia ou toracosopia, este sistema de drenagem pode ser uma opção [8].

O cateter pleural de longa duração é um tubo de silicone com 15,5Fr de diâmetro e 66cm de comprimento, possuindo fenestrações nos 24cm distais. Possui uma válvula proximal que impede a entrada de ar ou a saída de líquido e uma pequena manga em poliéster a 14 cm da extremidade proximal que vai ficar junto à entrada do trajecto subcutâneo de modo a actuar de barreira a infecções. A colocação do cateter é simples e geralmente faz-se em ambulatório com uso de anestesia local. Uma vez que o líquido pleural é identificado através do uso de uma agulha sonda, esta é substituída por um fio-guia. Faz-se uma incisão de 0,5 a 2cm a cerca de 5 a 7cm de distância, inferiormente ao local onde se encontra o fio-guia. Insere-se o cateter com ajuda de um trocar através do percurso subcutâneo e a extremidade distal entra no sítio onde esta o fio-guia. A manga em poliéster fica junto a incisão inferior dentro do túnel subcutâneo. Finalmente são suturadas as incisões e o cateter ligado a um recipiente em vácuo ou a um saco colector descartável. A drenagem é geralmente feita todos os dias, mas pode ser mais frequente. Se o doente tiver três drenagens com débito inferior a 50cm³ e a imagiologia demonstrar que não há recidiva de líquido pleural, o cateter é removido porque pode ter ocorrido pleurodese espontânea [1,5,12,29]. A pleurodese espontânea foi descrita em 40% a 70% dos doentes com drenagem por cateteres de longa duração depois de 2 a 6 semanas de uso [4,30]. Uma grande vantagem do uso destes cateteres reside no facto da drenagem de líquido pleural poder ser feita em regime ambulatório sem necessidade de hospitalização [8,14].

Embora cerca de 90% dos doentes não necessitem de reintervenção, foram descritas complicações nomeadamente colocação ineficaz, loculações, infecções, empiema, enfisema subcutâneo ou deslocamento accidental do cateter [12,14,31]. Há um grande risco de deslocamento do cateter se for utilizado um sistema de drenagem que não seja subcutâneo [7,31].

4.4 – SHUNT PLEURO-PERITONEAL

Os *shunts* pleuro-peritoneais transferem o líquido pleural do espaço pleural para a cavidade peritoneal [1]. Este cateter, disponível em versão com activação manual (Shunt pleuro-peritoneal de Denver) e em versão passiva (Shunt pleuro-peritoneal LeVeen), é inserido com uma extremidade no espaço pleural e outra, através de um túnel, na cavidade peritoneal. A bomba propulsora é colocada num bolso subcutâneo ao longo da margem costal. O seu uso está indicado em doentes com derrames pleurais refractários, pulmão encarcerado, quilotórax maligno ou nos casos de insucesso da pleurodese química [30,32]. O shunt pode ser particularmente benéfico em doentes com quilotórax refractário, uma vez que permite a recirculação linfática [5].

Segundo o maior estudo descrito na literatura médica, realizado em 160 doentes com DPM e síndrome do pulmão encarcerado, atingiu-se um efeito paliativo efectivo em 95% dos casos com uma percentagem de complicações na ordem dos 14,8%, devido a oclusão do *shunt* (8,5%) e infecção (4,37%) [14]. Apesar da eficácia e segurança do procedimento nas mãos de profissionais experientes, bem como do nível paliativo alcançado, o uso destes *shunts* foi declinando ao longo do tempo, devido às suas complicações [1,10].

4.5 – PLEURECTOMIA E OUTROS PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

A maioria dos procedimentos cirúrgicos para tratamento do DPM como a pleurectomia parietal, a descorticação ou a pleuropneumectomia estão associados a grandes taxas de mortalidade e morbilidade [1,26]. Estes procedimentos podem controlar DPMs em doentes nos quais a pleurodese química falhou ou então no tratamento primário de derrames causados por mesotelioma pleural maligno. Os candidatos a esta modalidade terapêutica

devem ter uma expectativa de vida razoável uma vez que a pleurectomia/descorticação requer toracostomia [30]. Em doentes com cancro metastático, DPMs sintomáticos e com mau estado geral esta abordagem deve ser evitada [12].

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Espera-se que a incidência de DPM aumente nos próximos anos uma vez que a esperança média de vida da população mundial se tem tornado maior. Um controlo adequado do derrame pode aliviar significativamente os sintomas dos doentes, nomeadamente a dispneia, e melhorar a sua qualidade de vida. Avanços consideráveis foram feitos no diagnóstico de DPMs através do recurso a análise do líquido pleural e dos estudos imagiológicos que melhoraram a execução das biópsias pleurais. Apesar da existência de múltiplas técnicas bem toleradas para o controlo e tratamento destes derrames, as estratégias actuais estão claramente inadequadas. A obliteração da cavidade pleural com talco continua a ser o *gold standard* no tratamento, caso contrário, o doente tem de se sujeitar a repetidos procedimentos invasivos de drenagem. No entanto, as modalidades disponíveis de pleurodese têm frequentemente efeitos adversos e uma significativa percentagem de doentes que não são candidatos ao procedimento. Em geral, a abordagem deste doente depende de vários factores, particularmente do seu *performance status*, custo-benefício da técnica e expectativa de sobrevida.

Dado que o factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF) desempenha um papel importante na patogénese do DPM, a eficácia do uso de drogas anti-angiogénese deveria ser investigada, não só com o intuito de reduzir a neovascularização do tumor mas também para diminuir o estado de hiper-permeabilidade vascular. O alvo da terapêutica deveria ser a raiz do problema, isto é, a formação excessiva de líquido pleural. Já nesta área, a literatura recente aponta para que o uso de bifosfonatos como o ácido zoledrónico possa ser útil devido ao seu potente efeito anti-angiogénico e anti-neoplásico. A aplicação bem sucedida de anti-angiogénicos para impedir a formação de derrame na patologia maligna pode, potencialmente, vir a revolucionar a forma de abordar estes doentes que, pelas características da doença subjacente, não costumam ter bom estado geral, poupando-os de procedimentos

invasivos como a pleurodese e permitindo o controlo de sintomas como a dispneia, melhorando, assim, a sua qualidade de vida. A aplicação de técnicas de genética e biologia molecular poderá trazer a breve prazo um contributo significativo no diagnóstico etiológico dos derrames pleurais, permitindo uma identificação mais fácil e precoce da etiologia neoplásica, obviando possivelmente à biopsia pleural por poderem ser aplicadas em amostras de líquido pleural.

Outro aspecto a merecer atenção futura será a possível identificação de marcadores relacionados com o tumor que possam prever a evolução de um derrame pleural maligno, já que se sabe que uma pleurodese efectuada precocemente terá sempre melhores resultados. Sendo o derrame pleural de pequeno volume e não condicionando sintomas, este tipo de marcadores poderia fornecer um contributo importante para a selecção de pacientes para pleurodese. Sabe-se hoje que a diminuição progressiva do pH e a elevação dos d-dímeros relacionam-se directamente com a posterior necessidade de pleurodese, embora não seja possível aferir ainda o *timing* ideal de actuação.

A identificação de um agente esclerosante mais eficaz e seguro ou, por outro lado, uma optimização da utilização do talco por forma a evitar os efeitos adversos da sua instilação serão igualmente aspectos a considerar em investigação futura.

Por fim, explorar e clarificar o papel potencial de intervenções terapêuticas intrapleurais, incluindo não só o uso de agentes quimioterápicos mas também imunomoduladores como citocinas ou interferon, poderá acrescentar eficácia terapêutica ou alargar o manancial terapêutico nesta patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Uzbeck MH, Almeida FA, Sarkiss MG, Morice RC, Jimenez CA, Eapen GA, *et al.* Management of malignant pleural effusions. *Adv Ther.* 2010;27(6):334-347
2. Lee YC, Wilkosz S. Malignant pleural effusions: fixing the leaky faucet. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178
3. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline. *Thorax.* 2010;65(Suppl 2):ii32-ii40
4. Heffner JE, Klein JS. Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(2):235-250
5. Khaleeq G, Musani AI. Emerging paradigms in the management of malignant pleural effusions. *Respir Med.* 2008;102:939-948
6. Bielsa S, Panades MJ, Egido R, Rue M, Salud A, Matias-Guiu X, *et al.* Rentabilidad del estudio citológico pleural en el derrame pleural maligno. *An Med Interna (Madrid).* 2008;25:173-177
7. Spector M, Pollak JS. Management of malignant pleural effusions. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008;29:4

8. Chen H, Brahmer J. Management of malignant pleural effusion. *Curr Oncol Rep.* 2008;10:287-293
9. Haas AR, Sterman DH, Musani AI. Malignant pleural effusions: management options with consideration of coding, billing and a decision approach. *Chest.* 2007;132:1036-1041
10. Musani AI. Treatment options for malignant pleural effusion. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15:380-387
11. Teixeira LR, Pinto JA, Marchi E. Derrame pleural neoplásico. *J Bras Pneumol.* 2006;32(Supl 4):182-189
12. Christie NA. Management of pleural space: effusions and empyema. *Surg Clin N Am.* 2010;90:919-934
13. Zhou WB, Bai M. Diagnostic value of vascular endothelial growth factor and endostatin in malignant pleural effusions. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(3):381-386
14. Lombardi G, Zustovich F, Nicoletto MO, Donach M, Artioli G, Pastorelli D. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion: a systematic literature review and new approaches. *Am J Clin Oncol.* 2010;33:420-423

15. Cobanoglu U, Sayir F, Mergan D. Reactive oxygen metabolites can be used to differentiate malignant and non-malignant pleural effusions. *Ann Thorac Med.* 2010;5(3):140-144
16. Heffner JE. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Respirology.* 2008;13:5-20
17. Liu YH, Lin YC, Liang SJ, Tu CY, Chen CH, Chen HJ, *et al.* Ultrasound-guided pigtail catheters for drainage of various pleural diseases. *Am J Emerg Med.* 2009;28:915-921
18. Medford AR, Entwisle JJ. Thoracic ultrasound in malignant pleural effusion: a real world perspective. *Thorax.* 2009;64:1005
19. Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax.* 2008;64:139-143
20. Ozcakar B, Martinez CH, Morice RC, Eapen GA, Ost D, Sarkiss MG, *et al.* Does the pleural fluid appearance really matter? The relationship between fluid appearance and cytology, cell counts, and chemical laboratory measurements in pleural effusions of patients with cancer. *J Cardiothorac Sur.* 2010;5:63
21. Chang LC, Hua CC, Liu YC, Chu CM, Chen HJ, Lee N. Pleural fluid viscosity may help identifying malignant pleural effusions. *Respirology.* 2008;13:341-345

22. Tassi GF, Cardillo G, Marchetti GP, Carleo F, Martelli M. Diagnostic and therapeutical management of malignant pleural effusion. *Ann Oncol.* 2006;17(Supplement 2):ii11-ii12
23. Antony VB, Loddemkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J, *et al.* Management of a malignant pleural effusion: American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:1987-2001
24. Stefani A, Natali P, Casali C, Morandi U. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion: a prospective comparative study. *Eur J Cardio-thorac Surg.* 2006;30:827-832
25. Qureshi RA, Collinson SL, Powell RJ, Froeschle PO, Berrisford RG. Management of malignant effusion associated with trapped lung syndrome. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2008;16:120-123
26. Thornton RH, Miller Z, Covey AM, Brody L, Sofocleous CT, Solomon SB, *et al.* Tunneled pleural catheters for treatment of recurrent malignant pleural effusion following failed pleurodesis. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21:696-700
27. Mohsen TA, Zeid AA, Meshref M, Tawfeek N, Redmond K, Ananiadou OG, *et al.* Local iodine pleurodesis versus thoracoscopic talc insufflation in recurrent malignant pleural effusion: a prospective randomized control trial. *Eur J Cardio-thorac Surg.* 2010, doi:10.1016/j.ejcts.2010.09.005

28. Dresler CM, Olak J, Herndon JE, Richards WG, Scalzetti E, Fleishman SB, *et al.* Phase III Intergroup Study of Talc Poudrage vs Talc Slurry Sclerosis for Malignant Pleural Effusion. *Chest.* 2005;127:909-915
29. Daniel C, Kriegel I, Maria S, Patrubani G, Levesque R, Livartowski A, *et al.* Use of a pleural implantable Access system for the management of a malignant pleural effusion: the Institut Curie experience. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:1367-70
30. Heffner JE. Management of malignant pleural effusions. UpToDate; 2009 [Consultado em 12.05.2010]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>
31. Schneider T, Reimer P, Storz K, Klopp M, Pfannschmidt J, Dienemann H, *et al.* Recurrent pleural effusion: who benefits from a tunneled pleural catheter?. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;57:42-46
32. Efthymiou CA, Masudi T, Thorpe JA, Papagiannopoulos K, *et al.* Malignant pleural effusion in the presence of trapped lung. Five-year experience of PleurX tunneled catheters. *Eur J Cardio-thorac Surg.* 2009;9:961-964