

PEDRO HENRIQUE XAVIER NABUCO DE ARAUJO

**Relação entre a elastância pleural e efetividade da pleurodese no
derrame pleural maligno recidivante**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção de título
de Doutor em Ciências.

Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Mingarini Terra

SÃO PAULO

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Araujo, Pedro Henrique Xavier Nabuco de
Relação entre a elastância pleural e efetividade da pleurodese no derrame
pleural maligno recidivante / Pedro Henrique Xavier Nabuco de Araujo. -- São
Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular.
Orientador: Ricardo Mingarini Terra.

Descritores: 1.Derrame pleural maligno 2.Recidiva 3.Pleurodese
4.Tomografia computadorizada por raios X 5.Qualidade de vida

USP/FM/DBD-078/15

Dedicatória

À minha querida esposa Marjorie.
Sempre ao meu lado. Obrigado pelo amor e apoio incondicionais.

Uma boa parte desta conquista é tua. Te amo!

Ao meu pequeno filho Francisco.
Um estímulo constante para que eu seja sempre uma pessoa melhor.

Papai te ama muito!

À minha mãe Marta.
Obrigado pelo amor, exemplo e empenho em educar os filhos.

Amo você!

Às minhas irmãs Carol e Nina.
Carinho desde a infância e verdadeira amizade.

Um grande beijo!

“Eu quase nada sei. Mas desconfio de muita coisa...”

**João Guimarães Rosa
Grande Sertão Veredas**

Agradecimentos

Aos meus avós Maria, Expedito, Lucília e Pedro que não estão mais neste mundo. Boa parte do que sou (a melhor parte) devo a vocês.

À minha família: Didi, Tio Zé Carlos, Tio Emílio, Tia Márcia, Tia Tereza, Tio Elson, Tia Nami e Tio Zé e todos os primos. Obrigado por maravilhosas lembranças de infância e carinho e respeito no presente.

Aos pacientes que aceitaram participar deste estudo. Mesmo em momentos de grande dificuldade demonstraram imensa nobreza de espírito. Não buscavam benefícios próprios, mas a esperança de poderem ajudar seus semelhantes

Ao meu Orientador Prof. Dr. Ricardo Mingarini Terra, um verdadeiro professor. Um grande amigo e meu compadre. Obrigado pelo exemplo e apoio.

Ao Prof. Paulo Manuel Pêgo-Fernandes por estimular que cada membro da tua equipe cresça e produza cada vez mais. Também por nunca negar meus “casinhos filés”, sempre me instruindo com bom humor e competência.

Ao Prof. Fabio Biscegli Jatene, meu eterno chefe e professor. Um exemplo de liderança e capacidade de trabalho para toda a vida.

Aos meus amigos cirurgiões torácicos do ICESP Letícia, Alberto e Benoit pelo companheirismo e apoio constante.

Aos demais médicos assistentes da Disciplina de Cirurgia Torácica Angelo Fernandez, Hélio Minamoto, José Ribas, Marcos Samano, Ricardo Beyruti, Luis Miguel Melero, Miguel Tedde, Paulo Cardoso, Lucas, Luis Gustavo e Orival pelo suporte e constante aprendizado.

Ao meu amigo Alessandro Mariani. Um verdadeiro parceiro para o que der e vier (menos andar de moto).

Ao Thiago “Maranhão Machão”. Ex-residente, ex-“fellow”, mas amigo para toda a vida. Figura ímpar que nunca mediu esforços em me ajudar com as tarefas mais chatas deste trabalho.

Aos demais colegas da CCT Ana, Ricardo e Augusto por me acolherem nessa grande equipe.

À querida equipe do GPPOT: Márcia e Priscila. Por toda ajuda no decorrer deste projeto e naqueles que ainda virão.

Ao biólogo Aristides Correia pela sua paciência sem fim, sempre me ajudando com a análise estatística deste projeto.

Aos residentes da Cirurgia Torácica do HCFMUSP que perderam alguns dos seus preciosos minutos para ajudar nos procedimentos e acompanhamento dos pacientes incluídos neste estudo.

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referencias: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

Lista de Figuras	IX
Lista de Tabelas	X
Lista de Gráficos	XI
Lista de Siglas e Abreviaturas	XIII
Lista de Símbolos	XIV
Lista de Acrônimos	XV
Resumo	XVI
Abstract	XVIII
1 – INTRODUÇÃO	2
2 – OBJETIVOS	8
2.1 – Objetivo Principal	8
2.2 – Objetivos Secundários	8
3 – REVISÃO DA LITERATURA	10
3.1 – O derrame pleural neoplásico	10
3.2 – Opções de tratamento do derrame pleural neoplásico	12
3.2.1 – Toracocentese	13
3.2.2 – Shunt pleuro-peritoneal.....	14
3.2.3 – Cateteres semi-implantáveis de longa permanência.....	16
3.2.4 – Pleurodese.....	19
3.3 - Manometria e Elastância Pleurais	28
3.3.1 - Mecânica da pressão pleural	29
3.3.2 - Metodologias de aferição da manometria pleural	30
3.3.3 - Sintomatologia, oxigenação e segurança do procedimento (edema de re- expansão).....	32
3.3.4 - Expansibilidade pulmonar	33
3.3.5 - Manometria no derrame pleural neoplásico.....	35
4 – MÉTODOS.....	39
4.1 – Delineamento do estudo	39
4.1.1– Cálculo da amostra	41
4.2 – Avaliação inicial	41
4.3 – Procedimento de drenagem pleural e cálculo da elastância.....	41
4.4 – Pleurodese	45
4.4.1 – Preparo do nitrato de prata e do talco mineral.....	45
4.5.1 – Cegamento	48
4.5.2 – Efetividade radiológica	48
4.5.3 – Efetividade clínica.....	50
4.5.4 – Análise da qualidade de vida.....	51
4.5.5 – Análise da dispneia	51

4.5.6 – Análise da dor.....	51
4.5.7 – Efeitos colaterais.....	52
4.5.8 – Posição da ponta do cateter pleural.....	52
4.6 – Análise dos dados.....	53
5 – RESULTADOS.....	58
5.1 – Casuística.....	58
5.2 – Análise das variações das elastâncias pleurais e dos desfechos primário e secundários.....	61
5.2.1 – Análise das elastâncias pleurais.....	61
5.2.2 – Análise dos volumes pleurais.....	62
5.2.3 – Análise da efetividade clínica.....	65
5.2.4 – Análise da qualidade de vida.....	66
5.2.5 – Análise da dispneia.....	70
5.2.6 – Análise da dor.....	71
5.2.7 – Complicações.....	72
5.3 – Análise das elastâncias pleurais com as características clínicas.....	73
5.4 – Análise das elastâncias pleurais com os desfechos radiológicos.....	78
5.5 – Análise das elastâncias pleurais com os desfechos não radiológicos.....	88
5.6 – Análise das sobrevidas.....	100
5.7 – Análise da posição da ponta do cateter pleural.....	104
5.8 – Demais análises.....	107
6 - DISCUSSÃO.....	110
6.1 – Casuística.....	111
6.2 - Variações da elastância e dos volumes pleurais e análise dos desfechos clínicos.....	112
6.3 – Análise das elastâncias com as características clínicas.....	115
6.4 – Análise das elastâncias com os desfechos radiológicos.....	116
6.5 – Análise das elastâncias com os desfechos não radiológicos.....	118
6.6 – Análise das sobrevidas.....	119
6.7 – Análise da posição da ponta do cateter pleural.....	119
6.8- Limitações.....	120
7 – CONCLUSÕES.....	123
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	125
9 – ANEXOS.....	135

Lista de Figuras

Figura 1 – Fotografias da toracocentese	13
Figura 2 - Ilustração do <i>shunt</i> pleuro-peritoneal.	15
Figura 3 – Implantação do cateter de longa permanência	17
Figura 4 – Procedimentos para a drenagem do líquido pleural	17
Figura 5 - Radiografia de paciente com mínima expansão pulmonar, contraindicando a pleurodese.	27
Figura 6 - Radiografias de paciente com expansão pulmonar parcial, mas que permitiu a realização da pleurodese.	28
Figura 7 - Radiografias de paciente com expansão pulmonar completa	28
Figura 8 - Características das curvas Pressão (cm H ₂ O) x Volume (x 100 mL) dos pulmões normal (Série1), em encarceramento (Série2) e encarcerado (Série3).	35
Figura 9 - Realização do exame de ultrassonografia torácica para guiar local de inserção do cateter pleural	42
Figura 10 - Inserção do cateter pleural na parede lateral do tórax.	43
Figura 11 – Cateter pleural conectado para aferição das pressões pleurais.	44
Figura 12 - Pleurodese	46
Figura 13 - Fluxograma com os procedimentos realizados em relação aos dias após a drenagem.	47
Figura 14 - Seleção da área da cavidade pleural.	49
Figura 15 - Cálculo do volume da cavidade pleural.	49
Figura 16 – Posição da ponta do cateter pleural à TC.	53
Figura 17 - Pulmão sem expansão pulmonar suficiente para permitir a pleurodese, caso excluído do estudo.	58
Figura 18 - Fluxograma com inclusão e exclusão dos pacientes do estudo	59
Figura 19 - Delta volume negativo (dreno em pleura esquerda).	64
Figura 20 - Delta volume inalterado (dreno em pleura direita).	65
Figura 21 - Delta volume positivo (dreno em pleura esquerda).	65
Figura 22 - Grupos de pacientes de acordo com a cavidade pleural residual à TC1	86
Figura 23 - Fluxograma dos pacientes com pequena cavidade pleural de acordo com o Delta volume categorizado à TC1.	87
Figura 24 - Fluxograma dos pacientes com grande cavidade pleural de acordo com o Delta volume categorizado à TC1	88

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características de pulmão encarcerado e em encarceramento	34
Tabela 2 - Características demográficas dos pacientes incluídos.	60

Lista de Gráficos

Gráfico 1 – Distribuição dos valores da elastância 400 mL entre os pacientes.	61
Gráfico 2 – Distribuição dos valores da elastância 800 mL entre os pacientes.	61
Gráfico 3 – Distribuição dos valores da elastância total entre os pacientes.	62
Gráfico 4 – Distribuição dos valores da TC1 entre os pacientes.	62
Gráfico 5 – Distribuição dos valores da TC30 entre os pacientes.	63
Gráfico 6 – Comparação entre os volumes pleurais medidos na TC1 e TC30.	63
Gráfico 7 – Distribuição dos valores do Delta Volume entre os pacientes.	64
Gráfico 8 – Curva de sobrevida livre de recidiva.	66
Gráfico 9 – Questionário de qualidade de vida, domínio geral.	67
Gráfico 10 – Questionário de qualidade de vida, domínio saúde.	67
Gráfico 11 – Questionário de qualidade de vida, domínio físico (PHY).	68
Gráfico 12 – Questionário de qualidade de vida, domínio psicológico (PSY).	69
Gráfico 13 – Questionário de qualidade de vida, domínio social (SOC).	69
Gráfico 14 – Questionário de qualidade de vida, domínio ambiental (ENV).	70
Gráfico 15 – Pontuação obtida pela escala MRC no momento inicial (MRC1) e após 30 dias (MRC30).	71
Gráfico 16 – Pontuação obtida na escala de dor EVA no momento inicial (EVA1) e após 30 dias (EVA30).	72
Gráfico 17 - Elastâncias em 800 ml de acordo com o sítio primário da neoplasia.	75
Gráfico 18 - Elastâncias totais de acordo com o sítio primário da neoplasia.	76
Gráfico 19 - Elastâncias em 400 mL de acordo aspecto do líquido.	77
Gráfico 20 - Correlação entre elastância em 400 mL e o Delta Volume.	80
Gráfico 21 - Correlação entre elastância em 400 mL e volume pleural à TC1.	80
Gráfico 22 - Correlação entre elastância em 400 mL e volume pleural à TC30.	81
Gráfico 23 - Correlação entre elastância em 800 mL e o Delta Volume	82
Gráfico 24 - Correlação entre elastância em 800 mL e volume pleural à TC1.	82
Gráfico 25 - Correlação entre elastância em 800 mL e volume pleural à TC30.	83
Gráfico 26 - Correlação entre elastância total e o Delta Volume.	84
Gráfico 27 - Correlação entre elastância total e volume pleural à TC1.	84
Gráfico 28 - Correlação entre elastância total e o volume pleural à TC30.	85
Gráfico 29 - Comparação da efetividade clínica entre os grupos de acordo com o volume da cavidade pleural após a drenagem.	86
Gráfico 30 - Comparação entre a elastância em 400 mL e efetividade clínica.	89
Gráfico 31 - Comparação entre a elastância em 800 mL e efetividade clínica	90
Gráfico 32 - Comparação entre a elastância total e efetividade clínica	90
Gráfico 33 - Comparação entre as elastâncias em 400 ml e melhora da dispneia.	91
Gráfico 34 - Comparação entre as elastâncias em 800 ml e melhora da dispneia	92
Gráfico 35 - Comparação entre as elastâncias totais e melhora da dispneia.	92
Gráfico 36 - Comparação entre a elastância em 400 mL e melhora da dor.	93
Gráfico 37 - Comparação entre a elastância em 800 mL e melhora da dor.	94
Gráfico 38 - Comparação entre a elastância total e melhora da dor.	94
Gráfico 39 - Comparação entre a elastância em 400 mL e complicações	95

Gráfico 40 - Comparação entre a elastância em 800 mL e complicações.	96
Gráfico 41 - Comparação entre a elastância total e complicações.	96
Gráfico 42 - Correlação entre elastância em 400 mL e PHY 1	97
Gráfico 43 - Correlação entre elastância em 400 mL e PHY 30.	98
Gráfico 44 - Correlação entre elastância em 800 mL e PHY 1.	98
Gráfico 45 - Correlação entre elastância em 800 mL e PHY 30.	99
Gráfico 46 - Correlação entre elastância total e PHY 1.	99
Gráfico 47 - Correlação entre elastância total e PHY 30	100
Gráfico 48 – Curva de sobrevida geral de todos os pacientes (incluídos + excluídos).	101
Gráfico 49 – Curva de sobrevida geral dos pacientes incluídos na análise.	101
Gráfico 50 – Curvas de Kaplan-Meier pelo KPS.	102
Gráfico 51 – Curvas de Kaplan-Meier pelo sítio primário.	103
Gráfico 52 – Frequências encontradas da posição das pontas dos cateteres pleurais.	104
Gráfico 53 – Comparação entre posição da ponta do cateter pleural e o volume pleural à TC1.	105
Gráfico 54 – Comparação entre posição da ponta do cateter pleural e o Delta Volume.	106
Gráfico 55 – Comparação entre posição da ponta do cateter pleural e a efetividade clínica.	107

Lista de Siglas e Abreviaturas

CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DPM	Derrame pleural maligno
DPMR	Derrame pleural maligno recidivante
DT	Dreno torácico
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EVA	Escala visual analógica
FAPESP	Fundação de amparo a pesquisa do estado de São Paulo
FDA	Food and Drug Administration
FiO ₂	fração inspirada de oxigênio
FMUSP	Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo
HC-FMUSP	Hospital das clínicas da faculdade de medicina da Universidade de São Paulo
HO	Hipótese nula
HR	Hazard ratio
ICESP	Instituto do câncer do estado de São Paulo
KPS	Karnofsky Performance Status
MRC	Medical Research Council
OMS	Organização mundial de saúde
PaO ₂	Pressão parcial arterial de oxigênio
PP	Pressão pleural
RR	Risco relativo
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VT	Videotoracoscopia

Lista de Símbolos

>	Maior
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
cm	Centímetros
dL	Decilitros
g	Gramas
L	Litro
mg	Miligramas
$\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$	Talco mineral
MHz	Mega-Hertz
mL	Mililitros
mm	Milímetros
μm	Micrometros
mmHg	Mililitro de mercúrio
®	Marca registrada
TC	Tomografia computadorizada
U	Unidades

Lista de Acrônimos

SARA Síndrome da Angústia Respiratória Aguda

ADA Adenosina deaminase

Resumo

Araujo PHXN. *Relação entre a elastância pleural e efetividade da pleurodese no derrame pleural maligno recidivante*. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: O tratamento para o derrame pleural maligno recidivado tem caráter paliativo, sendo a pleurodese o método mais utilizado. Contudo, nem todos os procedimentos são efetivos, em parte por um encarceramento do pulmão pela pleura visceral espessada que impede o contato entre os folhetos pleurais e subsequente pleurodese efetiva. A elastância pleural reflete o grau de encarceramento da pleura visceral, contudo sua correlação com a efetividade da pleurodese não é bem conhecido. **Objetivo:** Analisar a correlação entre a elastância pleural e a efetividade radiológica (quantificada por tomografia de tórax) da pleurodese realizada através de cateteres pleurais. Os objetivos secundários deste estudo são: correlacionar a elastância pleural com a qualidade de vida, graus de dispneia e dor após o procedimento, efetividade clínica, complicações e mortalidade. Correlacionar a posição da extremidade do cateter pleural com o sucesso radiológico e clínico da pleurodese. **Métodos:** Estudo prospectivo com 131 pacientes candidatos a pleurodese por instilação de nitrato de prata ou talco mineral por cateter pleural. As pressões pleurais foram aferidas através de manômetro hidrostático ou de transdutor eletrônico de pressão vascular durante o esvaziamento do líquido e usadas para calcular a elastância pleural, em cm H₂O/L. A efetividade radiológica foi avaliada pelos volumes pleurais medidos por tomografias computadorizadas de tórax logo após a drenagem e 30 dias após a pleurodese. A efetividade clínica foi avaliada conforme a necessidade de procedimentos adicionais para controle de sintomas. A qualidade de vida foi avaliada através do questionário geral da OMS. A avaliação da dor foi feita pela quantificação na Escala Visual Analógica de Dor. A análise da dispneia foi realizada através da quantificação da funcionalidade na escala de dispneia do British Medical Research Council. Todos esses questionários foram aplicados antes da drenagem, 30 dias após pleurodese e, então, trimestralmente. Para a análise da segurança dos procedimentos foram considerados os tempos de internação e de drenagem e a ocorrência de complicações. Todos os pacientes foram seguidos até o óbito ou até o término do estudo, em novembro de 2014, registrando as complicações e as datas do óbito para a construção da curva de sobrevida. **Resultados:** Avaliamos 87 pacientes de um total de 131 recrutados. Não houve diferença entre os volumes pleurais nas duas tomografias realizadas. A efetividade clínica foi observada em 86,20% dos pacientes. Não houve diferença em nenhum dos domínios da qualidade de vida. Encontramos diferenças entre a dispneia e a dor aferidas 30 dias após a pleurodese e antes da drenagem. Complicações ocorreram em 14,94% dos casos. A mediana da sobrevida global foi de 16 meses. Não foram encontradas correlações entre as elastâncias pleurais em 400 ml, 800 ml e total com nenhum dos desfechos radiológicos, clínicos (efetividade clínica, qualidade

de vida, dispneia, dor e complicações) ou com a sobrevida dos pacientes. A posição da ponta do cateter pleural não se correlacionou com o sucesso radiológico ou clínico da pleurodese. **Conclusões:** A elastância pleural não se mostrou, até o presente momento, capaz de prever os defeitos radiológicos, clínicos e a sobrevida em pacientes submetidos a pleurodese.

Descritores: derrame pleural maligno; recidiva; pleurodese; tomografia computadorizada por raios X; qualidade de vida

Abstract

Araujo PHXN. *Relationship between the success of bedside pleurodesis and pleural elastance in recurrent malignant pleural effusion* [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Background: The treatment of recurrent malignant pleural effusion has a palliative purpose. Pleurodesis is the most used method. However, not all the procedures are effective, in part because of the lung entrapment by the visceral pleura, preventing the contact between the pleural surfaces and subsequent effective pleurodesis. The pleural elastance reflects the degree of entrapment of the visceral pleura, but its correlation with the effectiveness of pleurodesis is not well known. **Objective:** To evaluate the correlation between pleural elastance and radiological effectiveness (measured by tomography) of bedside pleurodesis. The secondary objectives of this study are: correlating the pleural elastance with quality of life, degree of dyspnea and pain after the procedure, clinical effectiveness, complications and mortality. Evaluate the role of intrapleural position of the pleural catheter in early lung expansion and success of pleurodesis. **Methods:** Prospective study including 131 patients with recurrent malignant pleural effusion candidates for treatment with bedside pleurodesis with silver nitrate or mineral talc. Pleural pressures were measured through hydrostatic gauge or electronic pressure transducer during emptying of effusion and used to calculate the pleural elastance in cm H₂O/L. Pleural volumes measured by CT scans of the chest after drainage and 30 days after pleurodesis were assess the radiological effectiveness. The clinical effectiveness was evaluated as the need for additional procedures to control symptoms. The quality of life was assessed using the WHO general questionnaire. Quantifying the Visual Analog Scale of Pain did pain assessment. Measuring the functionality in the British Medical Research Council dyspnea scale made the analysis of dyspnea. All these questionnaires were applied prior to drainage, 30 days after pleurodesis and then quarterly. **Results:** We evaluated 87 patients of a total of 131 recruited. There was no difference between the two pleural volumes CT scans performed. The clinical effectiveness was observed in 86.20% of patients. There was no difference in any of the domains of quality of life. We found differences between dyspnea and pain measured 30 days after pleurodesis and before draining. Complications occurred in 14.94% of cases. The median overall survival was 16 months. No correlations between pleural elastance in 400 ml, 800 ml and complete were found with all the imaging, clinical (clinical effectiveness, quality of life, dyspnea, pain and complications) or with patient survival outcomes. The tip of the pleural catheter was not correlated with the radiological or clinical success of pleurodesis. **Conclusions:** The pleural elastance was not, so far, able to predict the radiological outcomes, clinical outcomes and survival in patients undergoing bedside pleurodesis.

Descriptors: pleural effusion, malignant; recurrence; pleurodesis; tomography, X-ray computed; quality of life.

INTRODUÇÃO

1 – INTRODUÇÃO

O derrame pleural maligno recidivante (DPMR) ocorre em cerca de 50% dos pacientes com neoplasias metastáticas [1], sendo mais frequentemente associada a carcinoma de pulmão, mama, ovário e doenças linfoproliferativas [2]. Nos Estados Unidos da América são relatados cerca de 200.000 novos casos por ano [1], o que o torna um significativo problema de saúde coletiva. A terapêutica desses pacientes tem objetivo essencialmente paliativo, visando restabelecer sua qualidade de vida através do controle sintomático. Deve-se ressaltar que a seleção do método de tratamento deve levar em consideração a curta expectativa de vida desta população.

Neste contexto insere-se o conceito da pleurodese, procedimento no qual um agente esclerosante é administrado na cavidade pleural provocando adesão entre os dois folhetos pleurais e, portanto impedindo o reacúmulo de líquido [3]. Diversos agentes são utilizados com este fim, entre eles antibióticos como tetraciclina e doxiciclina, antineoplásicos como a bleomicina, irritantes como o talco e o nitrato de prata [4].

A via de administração ideal do agente esclerosante é um assunto controverso. Particularmente em relação ao talco, agente com maior número de relatos na literatura, observam-se duas tendências: instilação de suspensão de talco através de dreno torácico (DT) e insuflação de talco através de videotoracoscopia (VT).

Um estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado com 482 pacientes com DPMR comparou DT e VT para pleurodese com talco [5]. As variáveis analisadas foram: eficácia em 30 dias (conforme radiografia de tórax demonstrando reacúmulo ou não de líquido), complicações e qualidade de vida (conforme questionário QLQ-C30). Esse estudo não demonstrou diferença entre os grupos quanto à eficácia

quando analisado o total de pacientes. Todavia, foi identificada diferença significativa entre DT e VT ao se dividir a amostra em subgrupos, sendo essa diferença mais evidente quando se considerou apenas pacientes com câncer de pulmão e mama (sucesso radiológico em 72% para VT contra 53% para DT). Porém, o desfecho principal avaliado foi o sucesso radiológico baseado em radiografia de tórax, método limitado para esta avaliação e que nem sempre se correlaciona com a evolução clínica. Estudo prospectivo randomizado realizado em nosso Serviço incluiu 60 pacientes comparando pleurodese por videotoracoscopia com a instilação através do dreno de tórax [6]. No total 15% dos pacientes precisaram de procedimentos pleurais adicionais. A maioria dessas recidivas clínicas foi observada nos primeiros 30 dias pós-pleurodese (77%). Não foram observadas diferenças entre os grupos quanto a recidiva clínica, complicações ou qualidade de vida.

Um dos principais fatores que levam à falha da pleurodese é a incapacidade do pulmão de expandir após a drenagem do líquido pleural [7]. A isto chamamos encarceramento pulmonar. Este pode ocorrer por uma doença pleural ou pulmonar. Um espessamento da pleura visceral por tumor pode impedir a expansão pulmonar completa, da mesma forma que doenças parenquimatosas como linfangite carcinomatosa e doenças intersticiais pulmonares, além de obstrução brônquica tumoral [8–10].

Alguns grupos conseguiram prever a expansão pulmonar, e consequentemente, se havia encarceramento pulmonar através de aferições de pressões intra-pleurais e da variação da mesma durante a toracocentese terapêutica [11–13]. Essa variação da pressão pleural em relação ao volume de líquido esvaziado da pleura é definida como elastância pleural. É calculada dividindo a diferença entre

as pressões pleurais inicial e final pelo volume de líquido retirado durante a toracocentese, sendo a unidade utilizada o cm H₂O/L.

Um pulmão normal apresenta uma pressão pleural (PP) inicial positiva e uma elastância pequena. Já o pulmão encarcerado apresenta pressões pleurais semelhantes ao normal numa fase inicial da toracocentese, mas conforme o líquido vai sendo retirado e o pulmão não expande completamente as pressões vão caindo até tornarem-se negativas e a elastância pleural aumenta [9–11,14].

O encarceramento pulmonar deve ser suspeitado se for encontrado durante o esvaziamento do derrame algum dos seguintes parâmetros: PP inicial negativa; queda da pressão pleural para valores iguais ou menores que - 20 cm H₂O; ou valores de elastância pleural $\geq 15,5$ cm H₂O/L [8,12].

Lan et al. [7] em um estudo prospectivo com 65 pacientes internados com DPM mostrou que 11 dos 14 pacientes (79%) com elastância do espaço pleural ≥ 19 cm H₂O / 500 mL tinham encarceramento pulmonar confirmado por radiografia de tórax e que nenhum desses 14 pacientes obtiveram sucesso terapêutico com pleurodese por bleomicina pelo dreno torácico. Ao contrário, 42 dos 43 pacientes (98%) com elastância pleural < 19 cm H₂O / 500 mL e que não tinham encarceramento pulmonar à radiografia de tórax obtiveram êxito com a pleurodese. A falha da pleurodese foi avaliada pela necessidade de nova intervenção pleural ou se, à radiografia de tórax, o volume de líquido re-acumulado era semelhante ao pré-tratamento. Assim sendo, a análise do sucesso da pleurodese foi baseada numa impressão radiológica subjetiva e não cegada, sem mensurações objetivas do acúmulo de líquido pleural. Também não foi avaliado de maneira objetiva o impacto da pleurodese em paliar os sintomas do acúmulo de líquido no espaço pleural, seja

através de avaliações da qualidade de vida ou dos graus de dispneia ou dor referidos pelos pacientes. Além disso, cinco dos 14 pacientes com encarceramento pulmonar e cinco dos pacientes com expansão pulmonar à radiografia de tórax perderam seguimento antes do primeiro mês após a retirada do dreno pleural, não podendo ser avaliados corretamente quanto ao sucesso da pleurodese.

Estudo prévio de nosso grupo demonstrou que a expansão pulmonar incompleta analisada por tomografia de tórax é comum (50% dos casos), sugerindo que o encarceramento em graus variáveis possa ser frequente. Além disso, a expansão pulmonar inicial não se correlacionou com os desfechos clínicos (necessidade de re-intervenção pleural) e com a evolução radiológica do quadro (novas tomografias de tórax). Desse modo, são necessárias novas informações sobre o espaço pleural acometido por neoplasia que possam ser correlacionadas com a efetividade clínica e a evolução radiológica [6].

A relação entre a elastância pleural e a expansão pulmonar, observada de modo mais fidedigno por tomografia de tórax, ainda não foi bem estudado. Não sabemos se essa medida pleural consegue prever se haverá re-acúmulo de líquido na cavidade pleural após a pleurodese, quantificado por tomografias posteriores, e consequente falha radiográfica da pleurodese. Também não foram estudadas de modo objetivo as relações entre a elastância pleural e a efetividade clínica, impacto na qualidade de vida e nos graus de dispneia e dor dos pacientes submetidos à pleurodese.

A importância de se aferir as pressões do espaço pleural durante uma drenagem terapêutica em um paciente com DPMR e que seja possível candidato a uma pleurodese parece estar em evitar que doentes que não se beneficiarão do

procedimento não sejam submetidos ao mesmo, evitando o desconforto e as complicações inerentes.

Outro aspecto interessante, mas pouco abordado pela literatura médica diz respeito ao papel da posição da ponta do cateter pleural na expansão pulmonar após a drenagem e no sucesso radiológico e clínico da pleurodese. Apesar da falta de evidência científica de qualidade, desde nossa graduação aprendemos que os drenos pleurais devem ser direcionados posteriormente com intuito de permitir um melhor esvaziamento da cavidade pleural ocupada por fluido [15–17].

Com os novos cateteres pleurais de pequeno calibre e mais flexíveis, tornou-se mais fácil a inserção de um dreno na cavidade pleural. Contudo, mesmo tentando direcioná-la, a posição final de sua ponta nem sempre depende da técnica de implantação. Ao nosso conhecimento, apenas um estudo explorou a relação entre a posição do dreno e a eficácia do esvaziamento do líquido pleural e o sucesso da pleurodese. Era utilizado um dreno tubular curvo de 18 Fr desenvolvido pelo próprio serviço. A posição da ponta do dreno era avaliada por radiografia de tórax, assim como a expansão pulmonar após a drenagem. Todos os 20 pacientes apresentaram sucesso clínico da pleurodese, mas a expansão pulmonar > 90% ocorreu mais frequentemente no grupo da posição paravertebral ($p= 0,024$) [18]. Infelizmente, não encontramos outros estudos que empregassem esse modelo de dreno pleural ou mesmo que estudassem o assunto com os novos cateteres pleurais.

Assim sendo, faltam informações para definirmos a real importância do posicionamento dos novos cateteres pleurais tanto para um melhor esvaziamento do derrame quanto para um maior sucesso da pleurodese.

OBJETIVOS

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivo Principal

Analisar a correlação entre a elastância pleural e a efetividade radiológica (quantificada por tomografia de tórax) da pleurodese realizada através de cateteres pleurais em pacientes com DPMR.

2.2 – Objetivos Secundários

Correlacionar a elastância pleural com:

- Qualidade de vida antes da drenagem pleural e 30 dias após a pleurodese.
- Dispneia antes da drenagem pleural e 30 dias após a pleurodese.
- Dor antes da drenagem pleural e 30 dias após a pleurodese.
- Efetividade clínica.
- Complicações.
- Mortalidade.

Correlacionar a posição da ponta do cateter pleural com:

- Efetividade radiológica.
- Efetividade clínica.

REVISÃO DA LITERATURA

3 – REVISÃO DA LITERATURA

3.1 – O derrame pleural neoplásico

Derrame pleural neoplásico representa uma complicação comum e debilitante de uma grande variedade de neoplasias. É o segundo mais comum derrame pleural exsudativo (atrás do parapneumônico), acometendo aproximadamente 200.000 pacientes por ano nos Estados Unidos [1].

Pelo menos cinco diferentes mecanismos podem explicar o surgimento desses derrames: 1- envolvimento da superfície pleural pelo tumor, aumentando a permeabilidade vascular das membranas pleurais, possivelmente mediado pelo VEGF (*vascular endothelial growth factor*); 2- obstrução do sistema de drenagem linfático e venoso da pleura, levando ao acúmulo de fluido; 3- Tumor endobrônquico com obstrução e atelectasia pulmonar, gerando diminuição das pressões pleurais; 4- pneumonia distal a um brônquio parcialmente ocluído ocasionando um derrame parapneumônico; e 5- rompimento do ducto torácico por invasão ou obstrução pela neoplasia, gerando quilotórax. Outros mecanismos indiretos relacionados à neoplasia podem originar derrames pleurais como embolismo pulmonar, síndrome da veia cava superior, queda da pressão oncótica por caquexia. Alguns tratamentos para o câncer também podem ser os responsáveis, entre eles estão a radioterapia e drogas quimioterápicas como bleomicina, ciclofosfamida, metotrexato e procarbazina [1,19].

Os sintomas mais comuns relacionados ao derrame pleural maligno são a dispneia (96% dos pacientes), que pode ser desproporcional ao volume de líquido acumulado, seguida por dor torácica (56%) e tosse (44%) [20]. Fadiga generalizada e emagrecimento são outras queixas comuns [19]. A remoção do líquido promove na maioria das vezes alívio sintomático, contudo, a melhora clínica não pode ser apenas

explicada pelo ganho do parênquima pulmonar (visto através de ganhos na prova de função pulmonar e na oximetria). A presença do líquido reduz a complacência da parede torácica, a movimentação diafragmática e pode até desviar o mediastino, além de diminuir o volume pulmonar. Tais fatos seriam os responsáveis pela dispneia associada ao derrame pleural [21]. A diminuição do volume da caixa torácica (diafragma, parede costal e mediastino) parece ser tão ou mais importante quanto o aumento do volume pulmonar para melhoria da dispneia após o esvaziamento do derrame [22].

Atualmente, o carcinoma pulmão é o tumor primário mais comum em homens e o de mama em mulheres [23,24]. Juntos são responsáveis por 50 a 65% dos casos. Linfomas e neoplasias dos tratos geniturinário e gastrointestinal respondem conjuntamente por outros 25%. Primário desconhecido ocorre em 7 a 15% dos pacientes [25–27].

O prognóstico é reservado na imensa maioria dos casos. A sobrevida mediana do paciente com derrame pleural neoplásico varia entre 3 e 12 meses, dependendo do estadio e do tipo histológico da neoplasia de base. Sobrevidas mais curtas costumam ser vistas em cânceres de pulmão, já as mais longas em de ovário. Em neoplasias de mama a sobrevida mediana é de 5 a 6 meses [28,29]. Características clínicas do líquido pleural foram analisadas como possíveis preditores de sobrevida, todavia, meta-análises não identificaram uma correlação clara. Entre os critérios disponíveis, o performance do paciente, embora com limitações, parece ser a melhor preditora de sobrevida [2,30,31].

3.2 – Opções de tratamento do derrame pleural neoplásico

O principal objetivo do tratamento do derrame pleural neoplásico é o alívio dos sintomas. Nenhuma intervenção sobre a pleura tem intenção curativa ou mesmo ação citotóxica sobre as células neoplásicas. O tratamento ideal seria aquele que promovesse o maior alívio dos sintomas, de forma mais duradoura possível, com o mínimo de efeitos colaterais, com menor custo e com a menor necessidade de internação ou consultas de retorno ao hospital.

Não existe um tratamento ideal, a melhor opção é determinada por fatores como presença e intensidade dos sintomas, estado clínico do paciente (performance), o sítio primário da neoplasia, expectativa de sobrevida e de resposta ao tratamento sistêmico, além o grau de expansão pulmonar após o esvaziamento do líquido pleural. De modo geral, pacientes assintomáticos e sem necessidade de diagnóstico do líquido podem ser observados. Contudo, a maioria tornar-se-á sintomática e irá necessitar de alguma intervenção. O método a ser utilizado irá variar conforme os fatores descritos acima.

As opções de tratamento locais incluem a toracocentese de alívio, instalação de cateter para drenagem pleural (tunelizado ou não), instalação de derivação pleuro-peritoneal, pleurodese (química ou mecânica, através do cateter ou dreno tubular, por aspensão durante uma videotoracoscopia ou pleuroscopia) e combinações de mais de uma técnica. Técnicas cirúrgicas como decorticação e pleurectomia são pouco utilizadas visto serem muito agressivas e mórbidas para esses pacientes com curta expectativa de vida [32].

3.2.1 – Toracocentese

A toracocentese normalmente é o primeiro passo no tratamento do derrame pleural neoplásico, sendo terapêutica e diagnóstica ao mesmo tempo. Permite colher amostra do líquido para exames diagnósticos, avaliar o grau de palição obtido com o esvaziamento pleural e observar o quanto o pulmão consegue expandir. Todavia, o método apresenta recorrência em quase 100% dos casos dentro de 30 dias, além do risco de pneumotórax, infecção (empiema) e sangramento a cada novo procedimento [33,34]. Mais recentemente, com a ampla utilização da ultrassonografia para guiar a toracocentese, os índices de complicações reduziram significativamente [35].

Toracocenteses de repetição são o tratamento de escolha para pacientes com ritmo lento de acúmulo de líquido, para aqueles que recusam ou são incapazes pela condição clínica de receberem tratamentos mais agressivos, ou para os com expectativa de vida muito limitada [15]. A figura 1 ilustra a técnica da toracocentese.

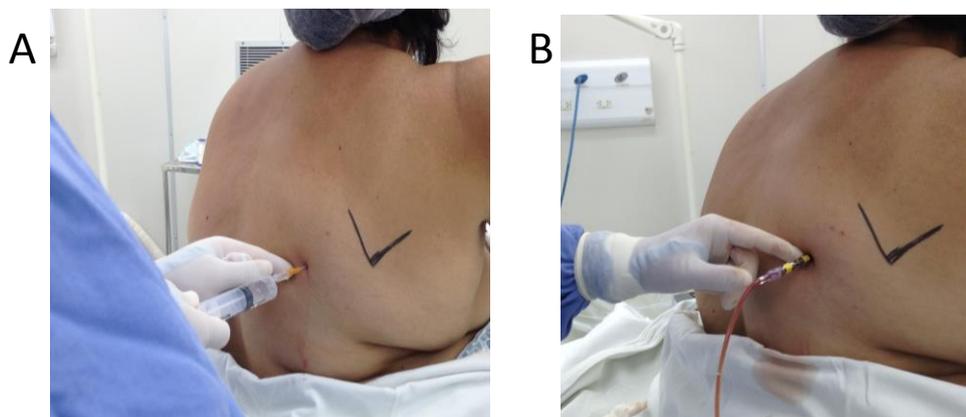


Figura 1 – Fotografias da toracocentese. A: Introdução da agulha sob aspiração e B: Esvaziamento do líquido pleural. Fotografias cedidas pelo Dr. José Dias Andrade Neto.

3.2.2 – Shunt pleuro-peritoneal

O *shunt* pleuro-peritoneal (Figura 2) é um dispositivo composto por uma câmara compressível com mecanismo de válvula unidirecional conectada a dois cateteres de fino calibre. Através de um procedimento cirúrgico simples, um cateter é implantado na cavidade pleural doente e o outro cateter na cavidade peritoneal. A câmara valvulada de bombeamento é implantada no tecido subcutâneo da parede torácica. Desse modo, ao comprimir a câmara, o fluido pleural é bombeado para a cavidade peritoneal.

Petrou et al [36] relatou em 1995 a experiência de 10 anos com o uso do *shunt* pleuro-peritoneal. Foram analisados retrospectivamente 180 pacientes encaminhados para palição cirúrgica de derrame pleural neoplásico. Destes, 117 apresentavam expansão pulmonar completa e foram submetidos a pleurodese por talco. Os demais 63 pacientes com encarceramento pulmonar receberam o *shunt*. A palição foi alcançada em mais de 95% dos casos, contudo houve perda de seguimento de 40% dos 180 pacientes.

Outro estudo do mesmo grupo publicado por Genc et al em 2000 [37] focou nas complicações do *shunt* ao longo de 15 anos. A indicação permanecia palição de derrame pleural neoplásico associado a encarceramento pulmonar (160 casos ou 44,4% do total). Não houve mortalidade intra-operatória. O seguimento foi possível em 88,1% dos pacientes. Complicações relacionadas ao *shunt* foram vistas em 21 pacientes (14,8%), sendo as principais a obstrução (8,5% dos pacientes, tratada com remoção ou troca do dispositivo) e infecção (4,37%, também requerendo a retirada do shunt). Foi observado um caso de disseminação neoplásica no trajeto do cateter,

mas nenhum de disseminação peritoneal. Mais uma vez, a palição efetiva foi obtida em 95% dos casos.

São poucos os artigos que abordam o uso desse dispositivo para o tratamento do derrame pleural neoplásico, especialmente após os anos 2000. Na última década quase todos os estudos sobre o *shunt* se concentram em pacientes com quilotórax. A explicação para esse fenômeno parece ser a popularização dos cateteres semi-implantáveis de longa permanência. Aqueles pacientes com pulmão parcialmente encarcerado, que seriam os candidatos ideais para o *shunt*, passaram a ser tratados por esse outro método. O calcanhar de Aquiles do *shunt* reside no tamanho da câmara de bombeamento, uma vez que fica implantada no subcutâneo do paciente, ela não pode ter grande volume, mas isso gera a necessidade de múltiplos e repetidos bombeamentos para transferir volumes suficientes para palição dos sintomas. Além desse grande inconveniente, há o temor da disseminação das células neoplásicas pela cavidade peritoneal [37–40].

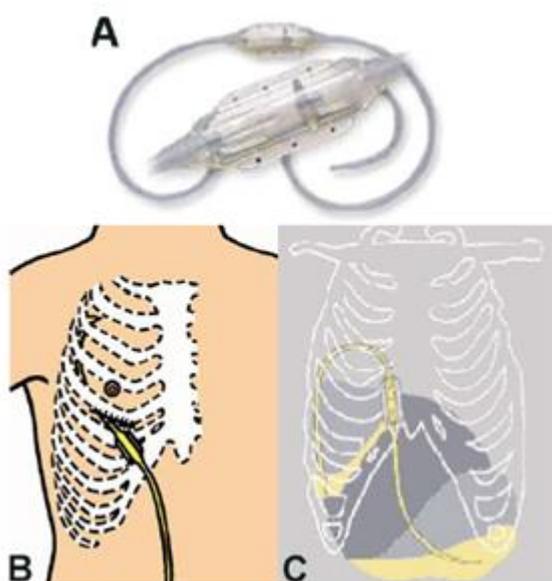


Figura 2 - Ilustração do *shunt* pleuro-peritoneal. A) Foto do dispositivo completo (destaque na câmara bombeadora); B) Instalação do cateter e C) Drenagem do líquido para a cavidade peritoneal. Reproduzido de Vaz MC (2006).

3.2.3 – Cateteres semi-implantáveis de longa permanência

Nos últimos anos mais estudos veem afirmando o importante papel dos cateteres de longa permanência no tratamento do derrame pleural neoplásico. Muitos serviços já os consideram a primeira linha terapêutica dependendo de algumas características do paciente incluindo a performance clínica e expectativa de vida, além de preferência do próprio paciente. As grandes vantagens do método residem na facilidade de implantação, que costuma ser feita em caráter ambulatorial, baixos índices de complicações, altos índices de palição dos sintomas e manuseio domiciliar pelo próprio paciente e familiares, reduzindo os retornos ao hospital. Além disso, o maior diferencial dessa técnica é a possibilidade de paliar sintomas em paciente cujo pulmão apresenta expansão incompleta após a retirada do líquido [41–43].

Pleur_x® é o modelo de longa permanência mais estudado, sendo aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) para uso em pacientes com derrame pleural maligno em 1997. O sistema consiste de um cateter de silicone com fenestras em sua margem distal (a parte que ficará intra-pleural) e uma válvula unidirecional na extremidade proximal externa do cateter. No meio do mesmo há um anel de poliéster que funciona como uma barreira contra infecção e favorece a fixação ao subcutâneo. Um adaptador próprio abre a válvula unidirecional ao ser acoplado, permitindo o esvaziamento do líquido através de frascos a vácuo específicos. Quando não está sendo esvaziado, uma tampa cobre a válvula evitando danos à mesma. O implante do Pleur_x (Figuras 3 e 4) se dá por punção e passagem de fio guia, é confeccionado um túnel de 5 a 10 cm de extensão no subcutâneo a parede torácica

com objetivo de reduzir as chances de infecção, sendo então exteriorizado o restante do cateter.



Figura 3 – Implantação do cateter de longa permanência. Cateter já passado pelo túnel em subcutâneo, momentos antes de ser inserido na cavidade pleural. Fotografia cedida pelo Prof. Dr. Ricardo M. Terra.

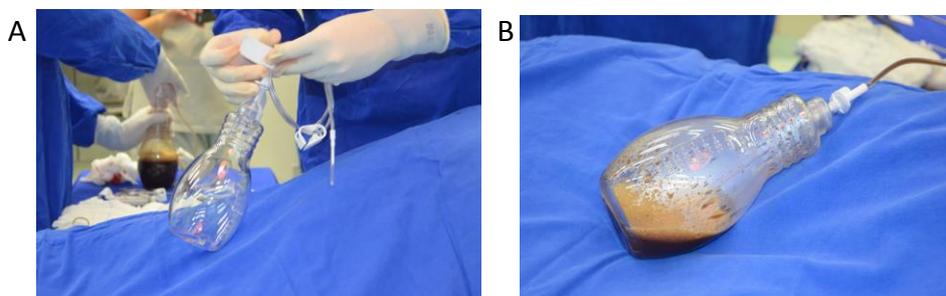


Figura 4 – Procedimentos para a drenagem do líquido pleural. A: conexão da extremidade distal do cateter ao frasco com vácuo. B: Líquido pleural sendo aspirado pelo frasco coletor. Fotografias cedidas pelo Prof. Dr. Ricardo M. Terra.

Tremblay e colaboradores [44] realizaram o primeiro estudo demonstrando a efetividade do cateter de longa permanência, onde foram colocados e avaliados 250 cateteres em 223 pacientes. Em 90,1% dos pacientes não foram necessárias qualquer outra intervenção pleural após. A palição dos sintomas foi parcial ou completa em 88,8% dos casos. A mediana de permanência dos cateteres foi 56 dias, ocorrendo a pleurodese espontânea (saída de menos de 50 ml de líquido em três drenagens

consecutivas associado a radiografia de tórax sem derrame pleural) em 42,9% na população geral e 60% naqueles com expansão pulmonar completa, numa mediana de 59 dias para tal. As complicações graves foram poucas e diminuíram conforme a experiência foi sendo adquirida, destacamos o empiema pleural em 3,2% e a loculação sintomática do derrame em 8,4%.

Uma revisão sistemática publicada em 2011 por Van Meter [45] incluiu 19 estudos, totalizando 1370 pacientes com sobrevida mediana de 4 meses. Melhora dos sintomas aconteceu em 95,6% dos pacientes (embora a magnitude da melhora não foi mensurada) e pleurodese espontânea em 45,6%. Complicações graves foram raras, destacando o empiema em 2,8% dos pacientes, infecções não-especificadas em 2%, e pneumotórax necessitando drenagem em 5,9%. Complicações menores como celulite (3,4%), obstrução do cateter (3,7%) e mau funcionamento não especificado do mesmo (9,1%) ocorreram um pouco mais frequentemente. Dos cateteres colocados, 47,1% foram retirados por pleurodese espontânea e 8,5% por complicações. Houve recorrência do derrame entre 5,1 a 7,7% dos pacientes após a retirada.

Um ensaio clínico randomizado controlado não-cego realizado em sete centros do Reino Unido denominado TIME2 foi publicado em 2012 [41]. Foram comparados o Pleur_x (em caráter ambulatorial) *versus* pleurodese por talco a beira do leito (internado até remoção do dreno) em 106 pacientes. O objetivo principal foi alívio da dispneia mensurado através de uma escala visual em milímetros (0 seria ausência e 100mm máxima dispneia) em 42 dias. Houve benefício em ambos os grupos (24,7mm longa permanência e 24,4mm pleurodese), mas sem diferença estatística entre eles. Houve diferença significativa entre os grupos quanto a alívio da dispneia em 6 meses favorecendo o cateter de longa permanência (-14mm). Nesse

grupo também foi observado menor período de internação hospitalar (1 *versus* 4,5 dias) e menor necessidade de outras intervenções pleurais (3% *versus* 22%). Em contrapartida, o grupo de pleurodese apresentou menos efeitos adversos considerados não sérios (13% *versus* 40%), já para os graves não se observou diferença. Também não houve diferenças quanto a qualidade de vida e dor torácica.

Em relação aos pacientes que não apresentaram expansão pulmonar após esvaziamento do líquido e, portanto, não são candidatos à pleurodese, os cateteres de longa permanência promovem grande ou moderada satisfação em relação ao alívio dos sintomas em quase 50% das vezes [46].

As grandes desvantagens dos cateteres de longa permanência são a necessidade de uma mínima estrutura familiar e de enfermagem domiciliar, do incômodo da longa permanência com um corpo estranho no tórax e do custo do sistema, especialmente dos frascos à vácuo descartáveis. Assim sendo, apresentariam melhor custo benefício em pacientes com menor expectativa de vida (inferior a 6 semanas quando analisado os dados nos Estados Unidos [47]). O Pleur_x já está disponível no Brasil, mas ainda não há publicação nacional relatando seu uso.

3.2.4 – Pleurodese

Pleurodese é definida como a sínfise entre as pleuras visceral e parietal que previne o acúmulo de líquido ou de ar no espaço pleural. É o tratamento mais comumente utilizado no manejo do derrame pleural neoplásico sintomático e recorrente, sendo recomendado como o principal método terapêutico no *guideline* da *British Thoracic Society* [15]. Algumas definições quanto a eficácia do tratamento foram estabelecidas [48]:

- Sucesso Completo: alívio dos sintomas relacionados ao derrame a longo prazo e ausência de re-acúmulo de líquido às radiografias de tórax até o óbito;
- Sucesso Parcial: diminuição da dispneia relacionada ao derrame, associado a re-acúmulo parcial do líquido à radiografia de tórax (< 50% do acúmulo inicial) e sem necessidade de nova intervenção sobre a pleura durante o seguimento;
- Falha: não obtenção dos critérios definidos acima.

Para a pleurodese ser bem sucedida, algumas condições devem ser levadas em consideração: aposição firme e completa entre os folhetos pleurais, desenvolvimento de inflamação local, além da cascata de coagulação com decréscimo da atividade fibrinolítica pleural. Uma aposição firme e completa entre as pleuras visceral e parietal é fundamental para a pleurodese, sem ela, os dois mecanismos seguintes não tem como promoverem a sínfise pleural. Esta resulta de uma forte irritação da superfície pleural cujo gatilho é o agente esclerosante administrado. No início do processo inflamatório, células mesoteliais normais são ativadas e envolvidas na sínfise dos folhetos. Após a administração do agente, há um influxo rápido de neutrófilos para o espaço pleural nas primeiras 24 horas, esses liberam uma variedade de citocinas que perpetuam o processo inflamatório. Uma segunda resposta crítica ao agente esclerosante consiste na ativação da cascata de coagulação e no decréscimo na atividade fibrinolítica pleural. Isso é necessário para a formação precoce de pontes de fibrina entre as lâminas pleurais. Essa rede de fibrina promove o recrutamento e subsequente proliferação de fibroblastos no espaço pleural que posteriormente provocam a sínfise dos folhetos. O mesotélio normal regula o equilíbrio entre coagulação e fibrinólise, tendo papel importante na formação da malha de fibrina, além disso, células neoplásicas estariam associadas com maior

atividade fibrinolítica pleural. Isso explica em parte porque pleuras com grande volume de neoplasia, e conseqüentemente, menos mesotélio normal respondem pior a pleurodese [49].

Como visto acima, é necessário um gatilho que dispare a inflamação, a coagulação e a formação da rede de fibrina pleural. Esse gatilho pode ser químico (agente esclerosante) ou mecânico (abrasão ou decorticação/pleurectomia cirúrgica). Entre os mecânicos, a abrasão por toracoscopia seria o menos agressivo, promove uma hemorragia petequial nas pleuras visceral e parietal e conseqüente inflamação. Em uma série com pacientes com neoplasia de mama, os índices de sucesso da abrasão foram semelhantes aos do uso do talco (ambos por toracoscopia), em torno de 90% [50]. Parece ser uma alternativa principalmente em pacientes com bom performance status e estado nutricional preservado [1,51]. Outra técnica mecânica é a pleurectomia. Contudo, acaba sendo mais utilizada no tratamento do pneumotórax recidivante, uma vez que em pacientes com derrame pleural neoplásico se mostrou mórbida mesmo quando realizada por videotoracoscopia. Suas taxas de complicações como hemorragia, fístula aérea prolongada, enfisema de subcutâneo e empiema são em torno de 2% cada [34]. Desse modo, a pleurectomia não é uma clara alternativa para o já visto fragilizado paciente neoplásico.

A pleurodese química por sua vez é o método de escolha para induzir a sínfise pleural. A literatura médica é farta em demonstrar o uso de inúmeras substâncias para tal fim. Entre elas estão o talco mineral estéril, o nitrato de prata, agentes quimioterápicos (bleomicina, doxorubicina e mitomicina), antibióticos (tetraciclina, doxiciclina e minociclina) e agentes biológicos (Interferon, Interleucina -2, *Corynebacterium parvum* e Superantígeno do *Staphylococcus aureus*) [34,52].

Todavia, essa diversidade demonstra que ainda não foi encontrado o agente esclerosante ideal. Este necessitaria possuir alto peso molecular e baixa polaridade química com baixa absorção local e rápida depuração sistêmica. Tais características conferem maior tempo de permanência do agente no espaço pleural, potencializando sua ação e diminuindo possíveis efeitos colaterais sistêmicos. Não obstante, ainda é de extrema importância ter baixo custo, boa disponibilidade comercial e fácil manipulação [15,40,53].

A tetraciclina e doxiciclina foram os agentes mais populares nos Estados Unidos até recentemente. Estudos mostraram grande variabilidade da sua eficácia (entre 15 e 92%, com média de 75%) além de boa segurança com o uso. Contudo, na medida que sua demanda para outros usos na medicina foi diminuindo, a produção de sua apresentação parenteral ficou comercialmente pouco viável, não estando mais disponível em vários países, incluindo o Brasil. O uso intra-pleural da apresentação oral da tetraciclina é muito questionável, especialmente no que diz respeito a sua esterilização [54].

A bleomicina é o agente anti-neoplásico mundialmente mais usado para o tratamento do derrame pleural maligno. Apresenta taxas de sucesso após administração única entre 58 e 85%, com mediana de 61%, não havendo estudos que demonstrem sua superioridade sobre o talco. Uma metanálise publicada na Cochrane Library demonstrou que, quando comparada com outros agentes, a bleomicina possui um baixo risco relativo de sucesso (RR 0.96, 95% CI 0.86 a 1.07). Além disso, o seu alto custo limita sua indicação para pleurodese [15,55].

A despeito de ser amplamente utilizado na década de 1970 e 1980, o nitrato de prata foi abandonado nos anos 1990. Isso devido a alguns dos seus efeitos

colaterais, em especial a dor e a produção de grandes volumes de líquido pleural após a sua administração. Contudo, na época eram usadas altas concentrações do nitrato de prata (1 a 10%) [52]. Um estudo clínico prospectivo randomizado de 2005 demonstrou, com uso de concentração de 0,5%, que o agente era similar ao talco em eficácia (96% em um mês) e efeitos colaterais [56]. Outro estudo prospectivo nacional analisou o uso do nitrato a 0,5% para pleurodese em caráter ambulatorial. A taxa de sucesso em 30 dias foi semelhante (95,8%), contudo foi observado maior índice de complicações, principalmente dor intensa [52]. Além disso, estudo ainda não publicado conduzido pelo Serviço de Cirurgia Torácica da FMUSP, com enfoque maior em identificar possíveis eventos adversos do nitrato de prata detectou morbidade elevada (especialmente elevação dos valores séricos de creatinina e hipoxemia). Tal fato ocorreu em 21,6% dos pacientes, sendo a toxicidade grau 3 ou 4 de acordo com o CTCAEV v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events – version 4.0).

Agentes como *Corynebacterium parvum*, interferons e interleucinas tem sido utilizados com taxas de sucesso variáveis. Apresentam a desvantagem de necessitarem de múltiplas aplicações [33]. O superantígeno do *Staphylococcus aureus*, um poderoso estimulador de linfócitos T, já foi usado em pacientes com neoplasia pulmonar sem metástases extra-torácicas. O mais interessante foi que os pacientes tratados com tal substância apresentaram sobrevida mediana de 7,9 meses, ao invés dos 2,5 meses do grupo que recebeu pleurodese com talco [57]. Contudo, todos esses agentes biológicos necessitam de maior comprovação de boa eficácia.

O talco mineral ($Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$) usado na pleurodese química é um pó de silicato de magnésio livre de asbesto e esterilizado por exposição ao calor seco,

óxido de etileno e radiação gama. Seu uso pleural foi descrito em 1935 [58], sendo atualmente o agente mais usado na literatura médica. É facilmente encontrado no mercado e seu custo é relativamente baixo. Pode ser administrado de duas formas: pulverizado durante uma videotoracoscopia (cirúrgica ou ambulatorial) chamada *talc poudrage* ou em suspensão através de um dreno pleural ou *talc slurry*.

Taxas de sucesso completo e parcial para o *talc slurry* variam de 81% a 100%. A maioria das publicações reflete a experiência de um serviço, sendo poucas comparativas. Um estudo randomizado comparou *talc slurry* com bleomicina e tetraciclina e não mostrou diferença entre os grupos quanto a sucesso em um mês [59]. Noutro estudo randomizado entre *talc slurry* e bleomicina, 90% no primeiro grupo alcançaram resposta completa em duas semanas comparado com 79% do segundo, contudo, não foi estatisticamente significativo [60]. Já uma revisão sistemática de 2006 demonstrou uma menor taxa de recidiva quando utilizado talco em relação à tetraciclina (RR 0.5, 95% IC 0.06 a 4.42) e bleomicina (RR 0.64, 95% IC 0,34 a 1,20), porém não houve significância estatística [61]. A metanálise publicada pela *Cochrane Library* em 2004 demonstrou a maior eficácia do talco em relação à bleomicina (RR 1.23, 95% IC 1.00 a 1.50), à tetraciclina (RR 1.32, 95% IC 1.01 a 1.72) e a outros agentes. Também concluiu não haver diferença estatisticamente significativa entre a tetraciclina, bleomicina e *Corynebacterium parvum* [55].

Três estudos compararam diretamente *talc slurry* com *talc poudrage*. No primeiro é sugerido superioridade do *poudrage* sobre o *slurry* [62]. Em outro foi comparado de modo não aleatorizado a pulverização através de toracoscopia ambulatorial (paciente sob sedação e anestesia local com uso de toracoscópio

dedicado para intervenções pleurais ambulatoriais) com o *slurry*. Os resultados foram favoráveis à pulverização, porém os grupos não eram homogêneos quanto a performance clínica [63]. O maior estudo dos três comparou a toracoscopia cirúrgica (paciente sob anestesia geral, com uso de material convencional de videocirurgia) com *slurry*. O objetivo primário foi recorrência radiográfica em 30 dias. Morbidade, mortalidade e qualidade de vida também foram avaliadas. Foram randomizados 501 pacientes entre os grupos, ambos apresentando similares demografia e sítio da primário da neoplasia. Não houve diferença entre os braços do estudo quanto ao desfecho principal (78% *poudrage* x 71% *slurry*, $p=0,169$). Contudo, em análise de subgrupo, pacientes com primários pulmonar e mamário obtiveram melhores resposta com a cirurgia (82% x 67%). Efeitos colaterais comuns incluíam febre, dispneia e dor. Mortalidade ocorreu em nove pacientes da toracoscopia e em sete do *slurry*. Complicações respiratórias foram mais observadas no grupo cirúrgico (14% x 6%). Insuficiência respiratória ocorreu em 8% no grupo *poudrage* (levando a seis mortes por toxicidade) contra 4% no *slurry* (cinco mortes). Em relação à qualidade de vida, o grupo de toracoscopia demonstrou menor fadiga, além desses pacientes também relataram maior sensação de conforto e segurança [5].

Efeitos adversos do uso do talco incluem dor torácica, febre, dispneia, atelectasia, empiema e Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA). Microembolização cerebral e pneumonite granulomatosa foram descritas após uso do talco. Cerca de 16% dos pacientes desenvolvem infiltrado pulmonar ipsilateral a pleura que recebeu o tratamento [64]. Estudo retrospectivo do Serviço de Cirurgia Torácica da FMUSP, analisou 614 pacientes com doenças malignas e benignas submetidos a pleurodese por talco através de videotoracoscopia. Foram identificadas

complicações como empiema em 4%, edema pulmonar de re-expansão em 2,2% e insuficiência respiratória atribuída à SARA em 1,3% dos pacientes [65]. O desenvolvimento de SARA está relacionado ao uso de talco com partículas de diâmetros menores, permitindo absorção sistêmica e extravasamento pelos capilares pulmonares. Desse modo, é recomendado o uso de talco calibrado com diâmetro mediano das partículas de 20 microns e sem aquelas menores que 10 microns [66,67]. Esse tipo de talco não é encontrado no Brasil, podendo justificar maiores taxas de complicações em estudos nacionais e de outros países sem acesso ao produto padronizado.

Como vimos, a pleurodese não é um procedimento isento de riscos e pode estar relacionada a complicações graves e mesmo levar ao óbito. Dessa forma, faz-se necessário o estudo de possíveis preditores da sobrevida do paciente e da falha do procedimento.

A maioria dos especialistas recomenda pleurodese para pacientes cuja expectativa de vida seja superior a 2-3 meses a fim de justificar o custo, risco e desconforto do procedimento. Entre os fatores usados para estimar a sobrevida estão a condição clínica (performance) do paciente, o estadió e a agressividade da neoplasia de base. Porém, mesmo nesses pacientes bem selecionados, mais de 32% não sobrevivem além dos primeiros 30 dias após a pleurodese [5,38,51,68–71]. O guideline da *American Thoracic Society / European Respiratory Society* não recomenda pleurodese caso o pH do líquido pleural seja $< 7,30$ pela relação entre baixo pH e curta sobrevida nos pacientes com derrame pleural neoplásico [48]. Contudo, meta-análises não confirmaram essa capacidade preditiva do pH [30,72]. Assim, o uso rotineiro do pH como indicador de pleurodese não encontra base

científica sólida. A performance clínica do paciente, a despeito das suas limitações, continua sendo o melhor preditor de sobrevida pós-pleurodese [2].

Algumas características do líquido pleural foram estudadas como sendo preditores de falha da pleurodese: glicose < 60 mg/dL, desidrogenase láctica > 600 U/L e pH $< 7,2$ [20,73,74], mas uma revisão sistemática não corroborou tais achados [31].

Para que ocorra a pleurodese é condição *sine qua non* o contato entre os folhetos visceral e parietal. Portanto, é imprescindível a expansão pulmonar após a retirada do líquido para o sucesso do procedimento. Pacientes com encarceramento pulmonar (encontrado em cerca de 30% dos casos) ou derrame multi-loculado devem ser submetidos a outra forma de tratamento paliativo pleural [5]. Alguns indícios da não expansão pulmonar são a identificação de hidro-pneumotórax após uma toracocentese esvaziadora, achados tomográficos como espessamento da pleura visceral, loculação do derrame, identificação de grandes massas intra-pleurais e de tumor central obstruindo a luz brônquica.

A sequência de radiografias de tórax exemplifica situações encontradas na prática clínica ao tratarmos pacientes com DPMR (Figuras 5 a 7).



Figura 5 - Radiografia de paciente com mínima expansão pulmonar, contraindicando a pleurodese.

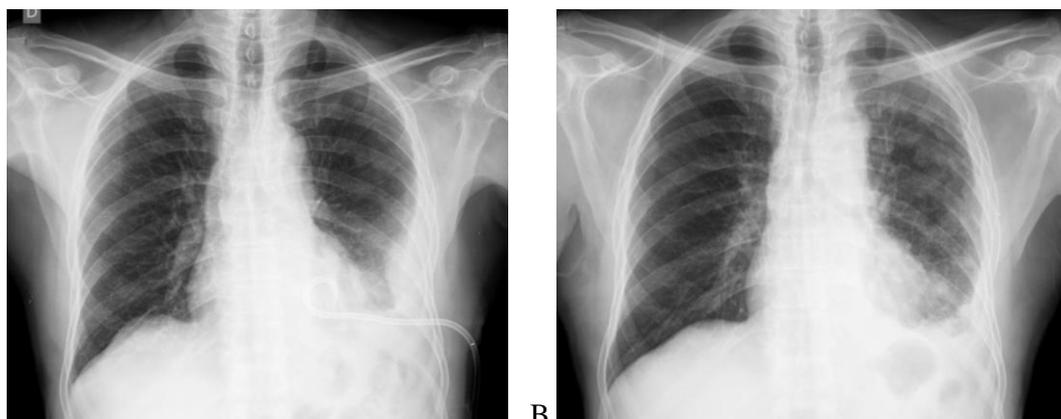


Figura 6 - Radiografias de paciente com expansão pulmonar parcial, mas que permitiu a realização da pleurodese. A: Após a drenagem pleural. B: Controle 3 meses após a pleurodese.

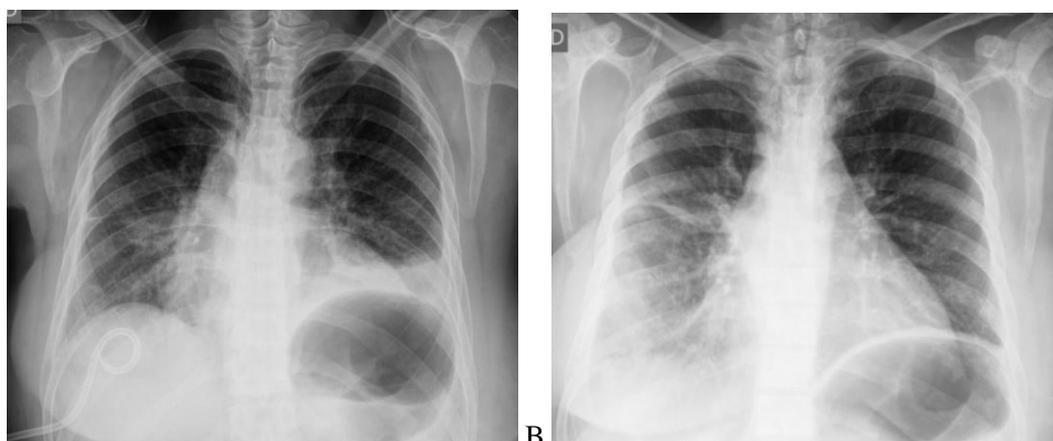


Figura 7 - Radiografias de paciente com expansão pulmonar completa. A: Após a drenagem pleural. B: Controle 3 meses após a pleurodese.

3.3 - Manometria e Elastância Pleurais

A capacidade de prever a expansão pulmonar após o esvaziamento do derrame pleural parece ser importante na seleção do bom candidato à pleurodese. Além disso, variáveis preditoras de sucesso propriamente dito são poucas e com resultados inconsistentes. Dessa forma, o estudo das pressões pleurais e suas variações ao longo da drenagem do derrame busca melhor entender a dinâmica do espaço pleural, relacionando os valores encontrados ao surgimento de sintomas durante o esvaziamento, oxigenação, segurança do procedimento e capacidade de

predizer a expansão pulmonar e o sucesso terapêutico. Abordaremos a seguir todos esses aspectos, após introduzirmos alguns princípios.

3.3.1 - Mecânica da pressão pleural

A mensuração direta das pressões numa cavidade pleural saudável é tecnicamente impossível. Isso porque em situação normal as pleuras estão em contato e com mínima quantidade de líquido. Dessa forma, a própria presença do cateter levaria a distorções geométricas e criaria forças de deformação que não representariam a pressão pleural normal. Contudo, esse efeito de volume do próprio cateter tornar-se-ia insignificante na presença de derrame pleural. Devemos lembrar que a coluna de líquido acima do cateter gera pressão hidrostática e que durante o ciclo respiratório há variações de pressão que se refletem no derrame pleural. Portanto, o valor pressórico então aferido pelo cateter seria uma combinação das forças elásticas do pulmão e da parede torácica, assim como da extensão vertical do derrame acima dele. Assim sendo, durante o ciclo ventilatório as mudanças pressóricas são geradas pelas forças criadas pela musculatura respiratória atenuadas pelo fluxo de ar que entra nos pulmões e pelas mudanças na disposição da coluna líquida conforme a geometria da cavidade torácica se modifica ao longo da ventilação[9].

Conforme o derrame é esvaziado as pressões aferidas se modificam como resultado das mudanças da geometria pleural que alteram as forças elásticas do pulmão e da caixa torácica e a disposição vertical do fluído. Ao término do esvaziamento as forças deformacionais ao redor do cateter sobressaem sobre os demais mecanismos. Basicamente, as diferentes forças elásticas dos pulmões e das paredes torácicas são as responsáveis pelas diferentes pressões pleurais observadas

entre os pacientes e ao longo do esvaziamento do derrame. Assim sendo, a manometria pleural fornece primordialmente dados sobre as propriedades elásticas da cavidade pleural [1].

3.3.2 - Metodologias de aferição da manometria pleural

A pressão do líquido pleural pode ser aferida por um simples manômetro de água ou por um sistema mais elaborado utilizando-se de transdutor hemodinâmico [1,2,7]. Costuma ser mensurada em cm de H₂O, podendo ser medida em vários momentos ao longo do esvaziamento do líquido. A elastância pleural é calculada de acordo com as mudanças das pressões pleurais a medida que o volume de líquido é retirado durante uma toracocentese, sendo a unidade utilizada o cm H₂O/L.[9,14].

O manômetro de água em “U” apresenta as vantagens de ter baixo custo, podendo ser utilizado em qualquer serviço de cirurgia torácica ou pneumologia. Porém apresenta como desvantagem a difícil leitura conforme a coluna de água oscila no decorrer do ciclo ventilatório. Isso pode ser minimizado com a interposição de uma agulha de 22-gauge como resistor, porém aumenta-se o tempo necessário para a coluna de água equilibrar-se com a pressão pleural, aumentando o tempo total do procedimento [1].

Sistemas eletrônicos de transdução podem ser configurados a partir de monitores hemodinâmicos padrões usados em anestesia e intensivismo. Contudo, esses monitores não são programados para aferir valores negativos, assim sendo se faz necessário ajustar a altura do transdutor em relação ao nível de referência zero para uma distância conhecida mais baixa. Além disso, as medidas são feitas em milímetros de mercúrio e o padrão usado na manometria pleural é centímetros de água, fazendo-se necessária a conversão de 1 mm Hg para 1,36 cm H₂O [75,76].

Todavia, os métodos digital e em coluna de água são equiparáveis. Estudo mostrou forte correlação entre as diferentes metodologias em qualquer momento da drenagem pleural ($r = 0,97$, $p < 0,001$)[11].

Os serviços que mais publicam nesse assunto usam como padrão as pressões medidas no final da expiração ou as pressões médias. Contudo não se sabe ao certo em qual fase do ciclo a pressão é mais fidedigna [9,14].

O intervalo entre as aferições da pressão durante o esvaziamento é muito variável entre os serviços. Intervalos curtos, por exemplo, a cada 100 ml, fornecem uma curva mais completa, mais o procedimento torna-se extremamente longo e cansativo para o paciente com grandes volumes de derrame. Se usarmos intervalos muito grandes, por exemplo, 500 ml, corremos o risco de perder valores importantes e a elastância pleural calculada ser irreal [5,7].

A elastância pode ser calculada para o esvaziamento total ou parcial, refletindo diversos momentos da retirada do líquido pleural. Um estudo comparou os valores obtidos para os 500 mL iniciais, os 500 mL finais e para o intervalo entre esses volumes. Na fase inicial, os valores de pressão diminuem rapidamente, na intermediária de modo mais gradual e, por fim, na fase final do esvaziamento a variação é a mais intensa (pequenas retiradas de derrame geram grandes quedas pressóricas). Nesta última fase também ocorrem mais interferências na mensuração devido ao surgimento de sintomas como tosse e dor pleurítica. Muitas vezes fica praticamente impossível aferir a pressão pleural nesse momento (grandes oscilações na coluna de água), podendo os valores obtidos não refletirem a realidade [10].

O término do procedimento se dá quando não há mais líquido, ao surgirem sintomas como dor torácica ou tosse mais intensa ou quando o valor aferido for

inferior a -20 cm H₂O/L. Lembramos que quando não há mais líquido na cavidade pleural as forças deformacionais ao redor do cateter fornecem um valor pressórico irreal, portanto na situação em que o término se dá por não haver mais saída de líquido, devemos desconsiderar para os cálculos um valor em que depois da aferição foi retirado menos que 20 ml de líquido [1].

3.3.3 - Sintomatologia, oxigenação e segurança do procedimento (edema de re-expansão)

Trabalho de Feller-Kopman et al de 2007 [77] não identificou relação entre desenvolvimento de sintomas durante o esvaziamento do derrame pleural e o volume total retirado. Porém, pacientes que apresentaram desconforto respiratório ao longo do esvaziamento apresentavam pressões finais mais negativas e maiores elastâncias pleurais quando comparados aos que apresentavam apenas tosse ou nenhum sintoma [77].

Estudo em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada e sob ventilação mecânica que apresentavam derrames pleurais transudativos clínicos e radiologicamente significativos submetidos a toracocentese esvaziadora confirmou tal fato. Quanto menor a elastância pleural (e conseqüentemente, maior expansão pulmonar) maior o ganho na oxigenação sanguínea medida através da pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂) e da relação da pressão parcial arterial e fração inspirada de oxigênio (PaO₂/FiO₂). Nesse mesmo estudo o volume total de líquido retirado não se correlacionou com mudanças na oxigenação [78].

O edema de re-expansão é uma síndrome clínica caracterizada por surgimento de edema em pulmão que foi rapidamente re-inflado após um período variável de colapso por derrame pleural ou pneumotórax. Pode se apresentar de uma forma leve até uma condição fatal. Pelo receio que tal fato ocorra, classicamente a toracocentese

é terminada após esvaziamento de 1000 a 1500 mL. Dois artigos em modelos animais publicados na década de 70 mostraram que a duração do derrame e o desenvolvimento de pressões pleurais excessivamente negativas ao longo do esvaziamento do líquido se correlacionaram com instalação de edema de re-expansão após o procedimento. Mostraram que pressões até -20 cm H₂O/L são seguras e menores que -40 cm H₂O/L são muito arriscadas [3,4]. Por esse motivo, na maioria dos grupos o procedimento é interrompido quando se atinge valores menores que os citados acima. Em dois estudos clínicos em que se respeitava o valor negativo máximo de -20 cm H₂O/L, não foram observados edema de re-expansão apesar do volume esvaziado ser superior a 1500 ml na maioria dos pacientes [5,6].

3.3.4 - Expansibilidade pulmonar

Conforme o líquido pleural é drenado, espera-se que haja uma expansão pulmonar e um remodelamento da cavidade torácica. Contudo, algumas situações podem impedir que isso ocorra. As principais são obstrução endobrônquica (gerando atelectasia e impedindo entrada de ar no parênquima), fibrose pulmonar severa e restrição pleural visceral (geralmente por um espessamento inflamatório ou neoplásico). A manometria pleural avalia o pulmão não expansível por restrição da pleura visceral. Alguns grupos conseguiram prever a expansão pulmonar, e conseqüentemente, se havia encarceramento pulmonar através de aferições de pressões intra-pleurais e da variação da mesma durante a toracocentese terapêutica [11–13,79].

Os pulmões impedidos de expandir por espessamento da pleura visceral são divididos entre os encarcerados e os em encarceramento (a tabela 1 resume características desses dois subgrupos). Nos pulmões encarcerados um processo

inflamatório crônico já resolvido gerou uma fibrose cicatricial da pleura visceral e um espaço pleural irreduzível. Clinicamente o paciente se apresenta com um derrame pleural crônico e não diagnosticado, geralmente assintomático, mas podendo referir dispneia. O líquido se forma por um desequilíbrio hidrostático (derrame *ex vacuo*) e a análise bioquímica revela um transudato. Não há desvio contralateral do mediastino à radiografia de tórax. Tipicamente, a pressão pleural inicial já é negativa e a curva pressão/volume é linear e com declive acentuado entre os intervalos de aferição. A elastância pleural é alta (normalmente $> 25 \text{ cm H}_2\text{O/L}$) [14].

No pulmão em encarceramento, a restrição visceral se dá por doenças inflamatórias (infecção, artrite reumatóide, uremia,...) ou neoplásica ativas. Essa situação é mais comum que o pulmão encarcerado, especialmente nas neoplasias. O paciente costuma referir dispneia, além dos sintomas da doença de base. A terapêutica do encarceramento se faz tratando diretamente a doença responsável por esta condição. A radiografia de tórax pode mostrar desvio mediastinal contralateral. A pressão pleural inicial costuma ser positiva e a elastância inicial pode ser alta ou mesmo normal. Conforme o líquido é esvaziado o pulmão se mostra com expansibilidade reduzida e a curva pressão/volume, que inicialmente pode estar normal, apresenta um declive acentuado [2]. A figura 8 mostra exemplos de curvas pressão x volume para as situações descritas acima.

Tabela 1 - Características de pulmão encarcerado e em encarceramento [14]

Critério	Pulmão Encarcerado	Pulmão em Encarceramento
Patogênese	Inflamação antiga resolvida; desequilíbrio hidrostático	Inflamação ativa; Neoplasia
Análise do líquido pleural	Transudato	Exsudato
Pressão pleural inicial	Negativa	Geralmente positiva
Elastância pleural	Alta ($>25 \text{ cmH}_2\text{O/L}$)	Normal ou alta

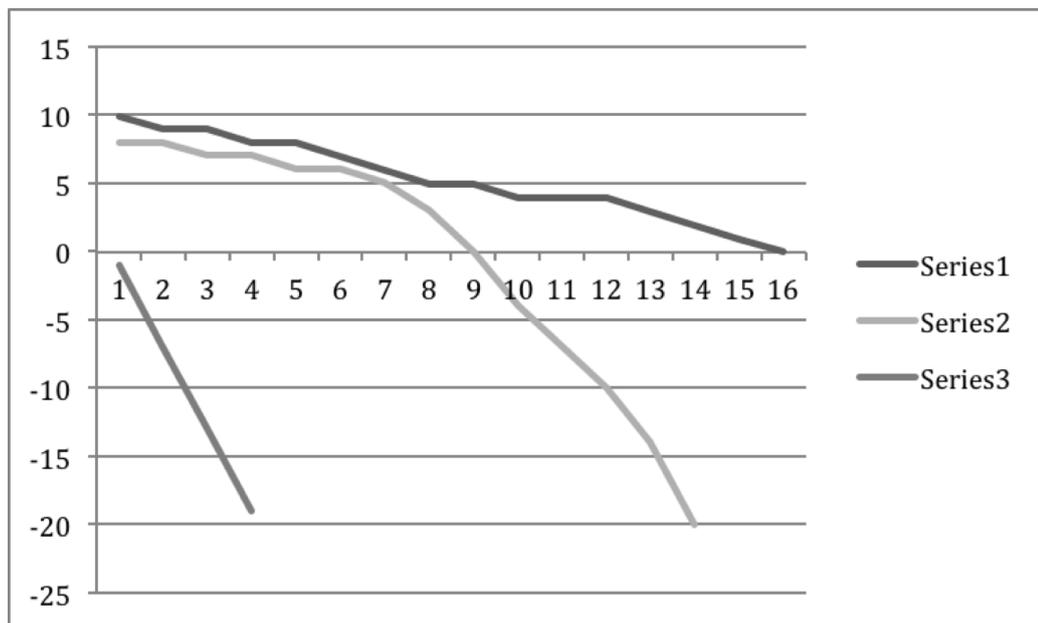


Figura 8 - Características das curvas Pressão (cm H₂O) x Volume (x 100 mL) dos pulmões normal (Série1), em encarceramento (Série2) e encarcerado (Série3). No pulmão normal a curva é monofásica e a queda pressórica gradativa, com elastância pleural de 6,25 cm H₂O/L. No pulmão em encarceramento a curva é monofásica, comporta-se como um pulmão normal inicialmente, mas após chegar no limite de expansão a queda torna-se mais acentuada, elastância pleural de 20 cm H₂O/L. No pulmão encarcerado a curva é monofásica e com queda acentuada, a elastância pleural é 45 cm H₂O/L [9].

3.3.5 - Manometria no derrame pleural neoplásico

Radiografia de tórax é o método mais utilizado para avaliar se há expansibilidade pulmonar após esvaziamento do derrame, porém é um método pouco sensível. Em estudo prévio do nosso grupo foi demonstrado que a expansão pulmonar incompleta analisada por tomografia de tórax ocorre em 50% dos casos, o que sugere que encarceramento em graus variáveis também seja comum [12].

No derrame pleural maligno o pulmão em encarceramento surge quando há o acometimento pleural por grande volume de células neoplásicas ou quando fibrose

induzida pelo tumor envolve o pulmão, impossibilitando sua expansão até a parede torácica. Na ausência de tumor endobrônquico ou linfangite carcinomatosa, deve-se suspeitar de encarceramento pulmonar se for encontrado durante o esvaziamento do derrame algum dos seguintes: pressão pleural inicial negativa; queda da pressão pleural para valores iguais ou menores que - 20 cm H₂O; ou valores de elastância pleural $\geq 15,5$ cm H₂O/L [13,14].

Estudo de Lan et al. sugere que possa existir correlação entre elastância e sucesso de pleurodese [7]. O trabalho é prospectivo com 65 pacientes e mostrou que 79% dos casos com elastância pleural ≥ 19 cm H₂O nos primeiros 500 ml apresentaram encarceramento pulmonar à radiografia de tórax. Além disso, nenhum dos pacientes com elastância elevada obteve sucesso terapêutico com pleurodese por bleomicina. Por sua vez, 98% dos pacientes com elastância pleural baixa obtiveram êxito com a pleurodese. A falha foi avaliada pela necessidade de nova intervenção pleural ou se, à radiografia de tórax, o volume de líquido re-acumulado era semelhante ao pré-tratamento. Assim sendo, a análise do sucesso da pleurodese era baseada numa impressão radiológica subjetiva e não cegada. Também não foi avaliado de maneira objetiva o impacto da pleurodese na paliação dos sintomas. Além disso, cinco dos 14 pacientes com encarceramento pulmonar e cinco dos pacientes com expansão pulmonar à radiografia de tórax perderam seguimento antes do primeiro mês após a retirada do dreno pleural, não podendo ser avaliados corretamente quanto ao sucesso da pleurodese.

Faltam dados do papel da manometria e elastância pleurais em predizer com maior acurácia (por tomografia ao invés de radiografia de tórax) a expansão pulmonar. Não sabemos se também são capazes predizer a quantidade de re-acúmulo

de líquido na cavidade pleural após a pleurodese. Também não foram estudadas de modo objetivo suas relações com a efetividade clínica, impacto na qualidade de vida e nos graus de dispneia e dor dos pacientes submetidos à pleurodese.

O intuito do nosso trabalho está em identificar pacientes com derrame pleural maligno recidivante que não se beneficiarão do tratamento com pleurodese. Permitindo oferecer a eles outras técnicas para paliar seus sintomas e evitando o desconforto e as complicações inerentes da pleurodese.

MÉTODOS

4 – MÉTODOS

4.1 – Delineamento do estudo

O presente estudo é um ensaio clínico prospectivo cegado para os valores da elastância pleural. A pesquisa foi revista e aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP em 07 de fevereiro de 2012 com número de protocolo 0654/11 (Anexo A). Também foi revista e aprovada pelo Núcleo de Pesquisa do ICESP em 06 de janeiro de 2011 com número de registro 198/11 (Anexo B). O estudo também recebeu auxílio da FAPESP em 09 de fevereiro de 2012 com número do processo 2011/50838-5 (Anexo C). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi também avaliado pelos mesmos Órgãos nos termos da Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do conselho Nacional de Saúde e o grupo de estudo só incluiu aqueles pacientes que concordaram em participar e assinaram o termo aprovado (Anexo D). O trabalho também foi inscrito no serviço *Clinical Trials.gov* sob o número identificador NCT1819363 em primeiro de junho de 2012 (Anexo E).

Os pacientes que participaram deste estudo foram selecionados nos ambulatórios do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP localizados no Prédio dos Ambulatórios e no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. Também participaram pacientes previamente internados nos Institutos do Coração e do Câncer do HC-FMUSP que necessitaram de tratamento com pleurodese. Foram considerados eleitos os pacientes que preencheram os seguintes critérios:

Critérios de Inclusão

- Derrame pleural maligno com diagnóstico confirmado por citologia do líquido pleural e/ou biópsia de pleura;
- Derrame pleural exsudato linfocítico e com valor de ADA normal em pacientes com neoplasia comprovadamente metastática;
- Derrame pleural recidivante e sintomático (dispneia e/ou dor torácica);
- Expansão pulmonar parcial (>50%) após a punção esvaziadora prévia, confirmada por radiografia de tórax;
- Índice de Karnofsky (KPS – Karnofsky Performance Status) > 30;
- Concordância em participar do estudo e em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Critérios de Exclusão:

- Volumes de derrame pleural esvaziado inferior a 800 mL;
- Expansão pulmonar inferior a 50% após a drenagem pleural, confirmada por radiografia de tórax;
- Pacientes com neoplasias endobrônquicas que impeçam a expansão de pelo menos um lobo pulmonar ipsilateral ao derrame;
- Distúrbios de coagulação ou plaquetopenia (atividade de protrombina < 50% e contagem de plaquetas < 80.000 mm³);
- Infecção pleural ou sistêmica ativa;
- Infiltração neoplásica maciça da pele;
- Incapacidade de compreender o questionário de qualidade de vida;
- Idade inferior a 18 anos;

- Procedimentos pleurais prévios (excetuando-se punções e biópsias com agulha).

4.1.1– Cálculo da amostra

Para definição do tamanho da amostra utilizaremos como desfecho principal a correlação entre a elastância pleural e a diferença entre os volumes pleurais às tomografias do primeiro mês e inicial. Baseado na literatura já apresentada, prevemos encontrar encarceramento pulmonar em 1/3 da amostra. Além disso, prevemos o índice de sucesso da pleurodese em torno de 80%. Dessa forma, sendo a hipótese nula (H0) não haver correlação e a hipótese alternativa haver correlação. Para estabelecer se há ou não correlação considerando-se alfa de 0.05, poder de 0.8 e aceitando apenas correlações moderadas $r > 0.8$, o número de pacientes necessário será de 125. Portanto, incluiremos 140 pacientes no estudo, prevendo perda de alguns pacientes.

4.2 – Avaliação inicial

Na avaliação inicial, após a seleção e assinatura do consentimento informado aprovado pela Comissão de Ética Institucional, são coletados os seguintes dados: sexo, idade, performance clínica (KPS), neoplasia primária, número de toracocenteses prévias e histórico de radioterapia no hemitórax do derrame pleural. Durante a avaliação inicial também são preenchidos os questionários de qualidade de vida, dispneia e dor. O documento padrão para preenchimento dos dados do estudo que serão incluídos nas tabelas encontra-se no Anexo F.

4.3 – Procedimento de drenagem pleural e cálculo da elastância

Todos os procedimentos são realizados em sala de pequenos procedimentos e curativos disponíveis em nosso ambulatório no Instituto Central do HCFMUSP, em

sala cirúrgica ambulatorial do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo ou em leito de enfermaria, quando o paciente encontra-se internado. Os pacientes são posicionados em posição ortostática e então selecionado o ponto de inserção do cateter através de ultrassonografia torácica (Figura 9). O espaço pleural é examinado pela ultrassonografia com transdutor convexo (3,5 a 5 MHz), sendo identificada a cúpula diafragmática ipsilateral e sua inserção no gradeado costal lateralmente. É marcado um ponto na parede torácica lateral logo acima à inserção diafragmática que permita uma drenagem segura e eficiente do líquido pleural.



Figura 9 - Realização do exame de ultrassonografia torácica para guiar local de inserção do cateter pleural.

O preparo da pele é realizado com clorexidine alcoólico e o campo operatório isolado com panos estéreis. A anestesia local é realizada com lidocaína 2% sem vasoconstritor, compreendendo todos os planos até a pleura visceral. A drenagem pleural é realizada em todos os pacientes com catéteres tipo “pig-tail” (“Wayne pneumothorax set”, Cook) pela técnica do trocarte. Após a introdução do

cateter, este é fixado à pele com fio inabsorvível e ferida operatória coberta com curativo (Figura 10).



Figura 10 - Inserção do cateter pleural na parede lateral do tórax.

O cateter é conectado a uma torneira de três vias. Em sua saída lateral é conectado um equipo para mensuração de pressão venosa central ou um equipo conectado a um transdutor eletrônico de pressão vascular (a logística diferente de cada instituto do complexo hospitalar não permitiu o uso de apenas um método. Mas como foi apresentado na revisão da literatura, os dois métodos são totalmente equiparáveis.). Na saída distal é conectada a extensão do dreno com a extremidade proximal da válvula de Heimlich e a extremidade distal desta é conectada a uma bolsa coletora. O nível zero da pressão pleural encontra-se na altura da inserção do dreno na pele (Figura 11). A pressão pleural é definida como o valor medido no final da expiração. A pressão pleural é aferida no momento inicial, após retirada de 20 mL de líquido, e a partir de então a cada 400 mL de derrame pleural esvaziado até a pressão ficar negativa, a partir desse momento a aferição se dá a cada 200 mL de

derrame pleural esvaziado. O término do procedimento ocorre em três situações: quando não há mais derrame na cavidade pleural, quando o paciente refere desconforto torácico importante ao longo do esvaziamento ou quando o paciente apresenta tosse intensa que não cesse. A elastância pleural foi então calculada para os 400 e 800 mL iniciais e para o volume total em $\text{cm H}_2\text{O}$. Tais pontos de corte foram escolhidos para refletir a variação pressórica em diversos momentos durante o esvaziamento do líquido. Um precoce (400 mL), outro excluindo as interferências que ocorrem na fase final do esvaziamento (800 mL) e o último que reflete a toda a amplitude de variação durante a drenagem do líquido.

Todos os pacientes foram submetidos a esvaziamento pleural prévio por toracocentese. Aqueles em que o reacúmulo de líquido foi pequeno no momento da drenagem, podem não ter a sua real elastância aferida em virtude dos artefatos de mensuração que ocorrem na fase final da retirada de líquido. Dessa forma, pacientes em que são retirados menos de 800 mL de líquido foram excluídos do estudo.



Figura 11 – Cateter pleural conectado para aferição das pressões pleurais. A: Manômetro em coluna d'água em U e B: Transdutor digital.

Os pacientes são observados por uma hora, período durante o qual são orientados quanto aos cuidados com o dreno. Ao fim desse período são dispensados.

Um retorno ambulatorial é agendado e radiografia de tórax é solicitada entre dois a três dias após o procedimento. Pacientes internados são seguidos diariamente.

Durante a drenagem pleural serão coletados os dados de pressão pleural inicial, as intermediárias e a final e calculado as elastâncias pleurais em 400 mL, em 800 mL e total. São anotados também o aspecto do líquido pleural (seroso, serohemático, hemático ou quiloso) e o motivo do término da mensuração da pressão pleural (término do líquido, dor torácica ou tosse intensa).

4.4 – Pleurodese

No dia do retorno ambulatorial são confirmados a melhora clínica e expansibilidade pulmonar à radiografia de tórax. O paciente é elegível para a pleurodese se houver expansão pulmonar com contato superior a 50% da extensão dos folhetos pleurais. Esses pacientes são submetidos à tomografia de tórax inicial, sempre realizada entre esses dois e três dias após a drenagem pleural.

Os pacientes eleitos para pleurodese são encaminhados à sala de procedimento ambulatorial ou permanecem nos seus leitos de enfermaria, onde, sob condições estéreis são submetidos à instilação de nitrato de prata ou talco mineral. Analgesia sistêmica é administrada apenas quando necessário. O dreno é mantido fechado por 1 hora. Após este período, o dreno é aberto. O paciente é dispensado e orientado a retornar dentro de 3 a 5 dias (variação de acordo com os dias dos ambulatoriais e com os finais de semana) nos casos ambulatoriais.

4.4.1 – Preparo do nitrato de prata e do talco mineral

Para a realização da pleurodese é utilizado 30 mL de solução de Nitrato de Prata a 0,5%. É realizada a diluição de 250 mg de Nitrato de Prata (Merck, Darmstadt, Germany) em 50 mL de água destilada, deixando homogeneizar por 5

minutos. Posteriormente, é realizada a esterilização da solução, em fluxo laminar, através da passagem da mesma por um filtro de 0,22 μm de porosidade. A solução é armazenada em frasco estéril, coberto com papel alumínio, para não receber o contato direto da luz. A solução é preparada, no máximo, 24 horas antes do início do procedimento.

Para a realização da pleurodese será utilizado 3,6g de talco mineral estéril suspensos em 100mL de soro fisiológico (Figura 12).

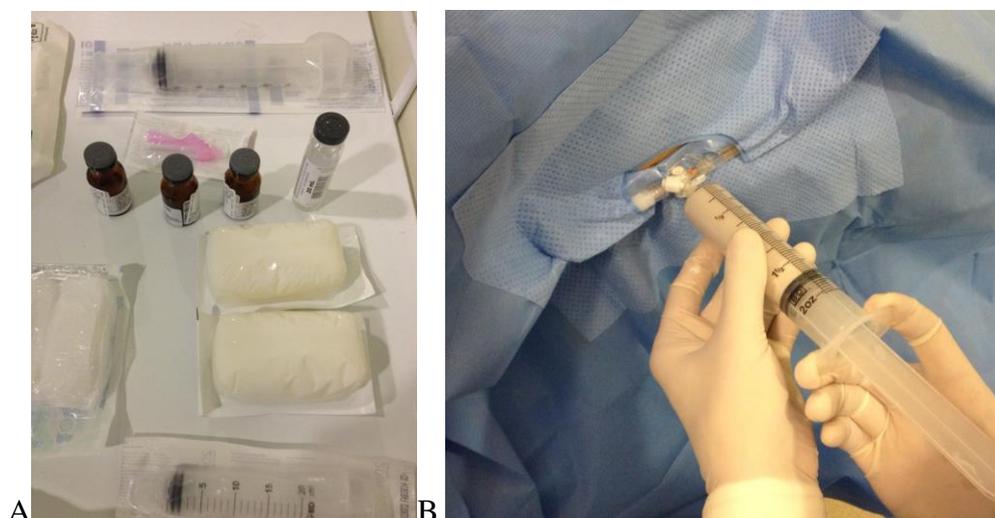


Figura 12 - Pleurodese. A: Mesa com material para pleurodese com talco. B: Infusão da suspensão de talco pelo cateter pleural.

4.5 – Avaliação pós-pleurodese e seguimento

No primeiro retorno ambulatorial após a pleurodese são avaliadas eventuais complicações. O dreno é retirado se o débito for inferior a 100 mL/dia. Para pacientes com débito superior é agendado retorno a cada dois ou três dias até atingirmos o valor que permita a retirada do dreno. Nos internados o seguimento é diário, sendo o dreno retirado conforme os mesmos critérios.

Após a retirada do dreno é agendado retorno para um mês após a pleurodese. Também já é agendada a tomografia de tórax de controle (cerca de 30 dias após a

pleurodese). Nesse retorno são novamente aplicados os questionários de qualidade de vida, dispneia e dor e é pesquisada ativamente ocorrência de complicações.

A partir de então os retornos são trimestrais. Em todos são avaliadas novas radiografias de tórax, os questionários de qualidade de vida, dispneia e dor são sempre aplicados, assim como é pesquisada ativamente ocorrência de complicações. Pacientes que não comparecem à consulta são contatados através de telefone. Consultas não-agendadas ocorrerem em caso de necessidade clínica (recidivas, complicações, etc.). A figura 13 mostra o fluxograma do estudo.

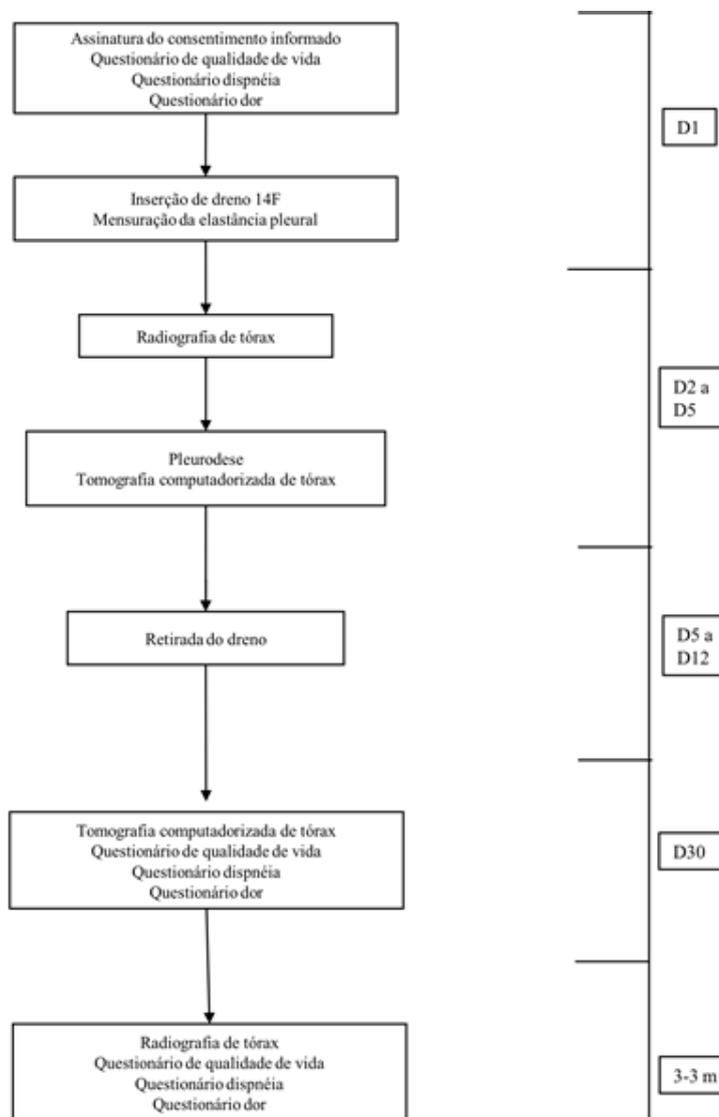


Figura 13 - Fluxograma com os procedimentos realizados em relação aos dias após a drenagem.

4.5.1 – Cegamento

O investigador que coleta as medidas da elastância pleural não segue os pacientes. Os investigadores que fazem as avaliações dos pacientes e das tomografias de tórax após a drenagem e a pleurodese estão cegados para as medidas da elastância pleural.

4.5.2 – Efetividade radiológica

Cada paciente é submetido a dois exames de tomografia de tórax sem contraste. O volume pleural sempre é calculado por médico radiologista especializado em radiologia torácica do Instituto do Coração do HC-FMUSP. A análise é feita a partir do programa de visualização *Aquarius Intuition Viewer®* (*Terarecon*) usando a ferramenta SAT (*segmentation analysis and tracking*) própria para análise e caracterização de massas e estruturas segmentadas à tomografia computadorizada. A área de interesse é selecionada (Figura 14) e o programa calcula seu volume aproximado (Figura 15). Mesmo após esse cálculo inicial, é possível para o radiologista realizar eventuais correções com adição de áreas segmentadas não incluídas na primeira avaliação. A unidade de volume usada foi o mililitro.

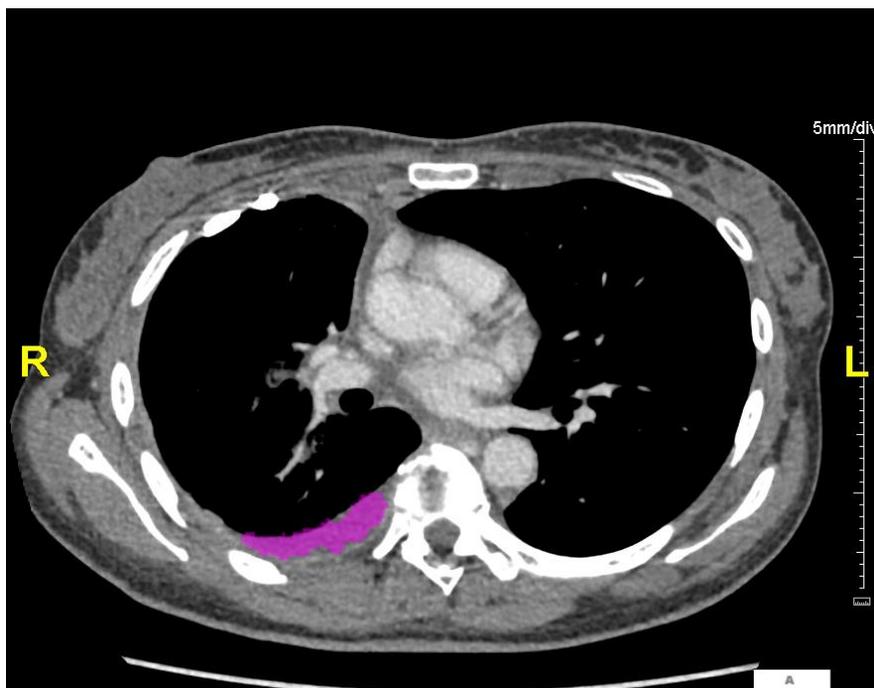


Figura 14 - Seleção da área da cavidade pleural.

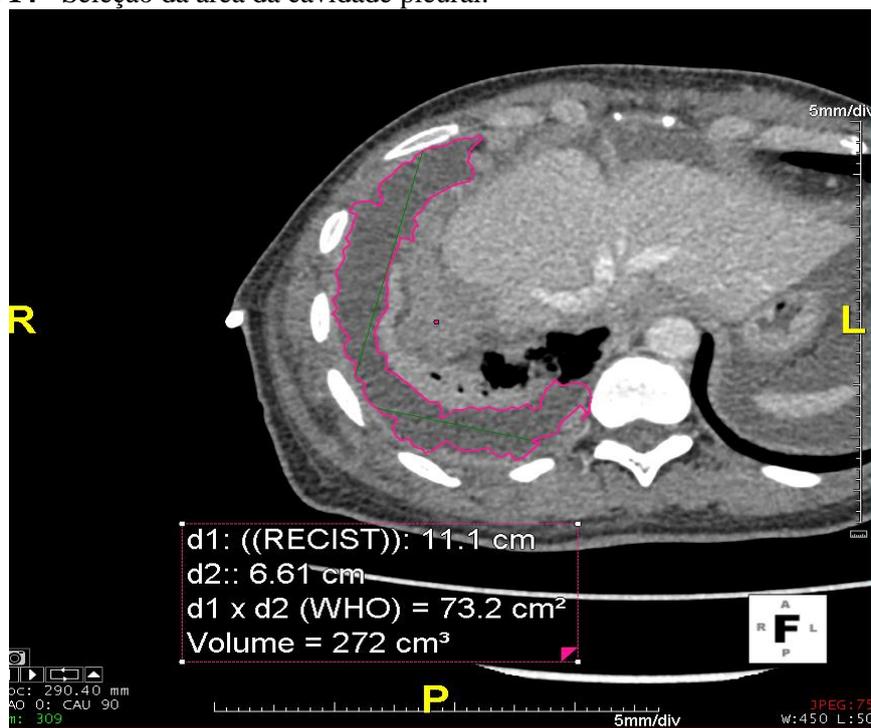


Figura 15 - Cálculo do volume da cavidade pleural.

A diferença entre o volume um mês após e o pré-pleurodese indicará o quanto houve de re-acúmulo de líquido no espaço pleural. Esse cálculo de subtração nos

fornece um valor numérico que chamamos de Delta Volume. Tal variável reflete a mudança volumétrica do espaço pleural provocada pela pleurodese. Quanto menor o Delta Volume, menor foi o re-acúmulo de fluido e mais efetiva a pleurodese do ponto de vista radiológico. De forma oposta, quanto maior o re-acúmulo de líquido, maior o Delta Volume.

Além disso, os volumes pleurais à TC1 foram arbitrariamente classificados em pequena cavidade após a drenagem (volume <500 mL) e grande cavidade após a drenagem (volume ≥ 500 mL).

O Delta volume também foi categorizado em inalterado ($\geq -268,77$ e $\leq 254,49$ mL), negativo ($< -268,77$ mL) e positivo ($> 254,49$ mL). Para tal usamos a média da variável numérica e metade do valor do desvio padrão para cima e para baixo.

Em caso de recidiva antes de 30 dias, a TC controle é antecipada para imediatamente antes da nova abordagem pleural e esse valor é considerado para o cálculo.

4.5.3 – Efetividade clínica

Neste estudo, a efetividade clínica é considerada uma variável binária (sucesso ou falha). Consideramos falha da pleurodese quando, em qualquer momento do seguimento pós-procedimento, tenha sido necessário algum novo procedimento para esvaziamento de derrame pleural, seja toracocentese, drenagem ou toracoscopia. Tais procedimentos são indicados pela equipe cirúrgica dos ambulatórios do Serviço de Cirurgia Torácica do HC-FMUSP baseando-se na recidiva sintomática (dispneia, tosse e dor torácica) associada à recidiva radiológica (re-acúmulo de líquido em radiografia ou tomografia de tórax) que justifique tal piora dos sintomas.

4.5.4 – Análise da qualidade de vida

Para análise da qualidade de vida utilizamos o WHOQoL-Bref [19] (Anexo G). O WHOQoL-Bref é a versão reduzida do questionário geral de qualidade de vida desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde num contexto multicultural, visando a abranger o maior número de países e culturas possível e, assim, pode ser utilizado internacionalmente, permitindo a comparação entre resultados obtidos em diferentes locais (Anexo F). Tal questionário já foi validado para a Língua Portuguesa [20] e abrange os seguintes domínios: qualidade de vida e estado geral de saúde (pontuados pelo próprio paciente), aspectos físicos, psicológicos, sociais e ambientais. Este questionário já foi previamente utilizado para análise de qualidade de vida pós-pleurodese [6] e será aplicado pelo mesmo pesquisador durante a avaliação inicial, nos retornos de um mês após a pleurodese e então trimestralmente.

4.5.5 – Análise da dispneia

A análise da dispneia é feita através da quantificação da funcionalidade, pelo próprio paciente, na escala de dispneia do British Medical Research Council (Anexo H). O questionário é aplicado pelo mesmo pesquisador durante a avaliação inicial, nos retornos de um mês após o procedimento e então trimestralmente.

4.5.6 – Análise da dor

A avaliação da dor é feita através da quantificação, pelo paciente, na Escala Visual Analógica de Dor (Anexo I). O questionário é aplicado pelo mesmo pesquisador durante a avaliação inicial, nos retornos de um mês após o procedimento e então trimestralmente.

4.5.7 – Efeitos colaterais

Para a análise da segurança dos procedimentos são considerados os tempos de internação e de drenagem e a ocorrência de complicações. Tais dados são obtidos durante o seguimento hospitalar e ambulatorial conforme previamente descrito. As complicações esperadas, e ativamente pesquisadas, conforme experiência do grupo e da literatura são: febre, sangramento, infecção (pulmonar e/ou pleural), dor, drenagem prolongada (>10 dias), fístula aérea, enfisema de subcutâneo, insuficiência respiratória, edema de reexpansão e óbito relacionado ao procedimento. As complicações são registradas conforme a ocorrência e graduadas conforme a Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) em maiores (≥ 3) e menores (≤ 2).

4.5.8 – Posição da ponta do cateter pleural

Para a análise da posição da ponta do cateter foram avaliadas as imagens das tomografias de tórax iniciais. Tal variável foi categorizada em póstero-lateral, anterior, fissural e subpulmonar. Exemplos de cada categoria podem ser vistos na figura 16. Dois avaliadores independentes (ambos cirurgiões de tórax graduados), cegados entre si, analisaram as imagens e classificavam a posição. Quando houve discordância, um terceiro avaliador, também cegado, resolveu o impasse.

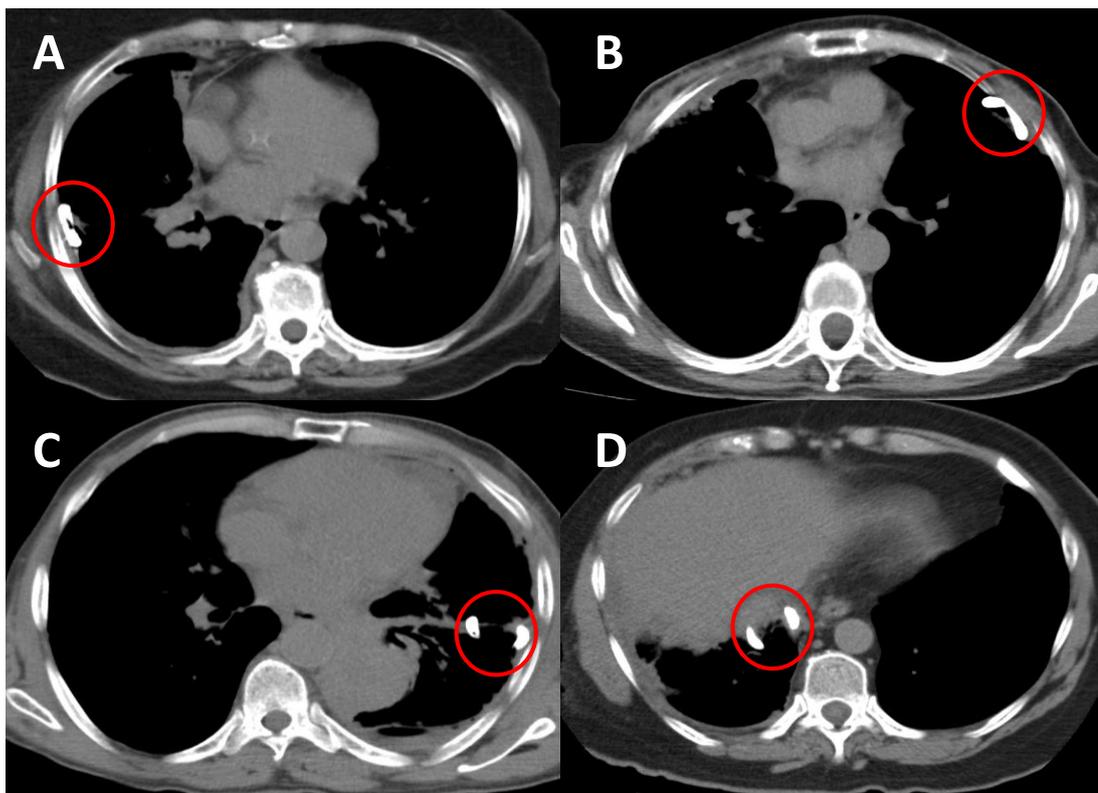


Figura 16 – Posição da ponta do cateter pleural à TC. A: pósterolateral; B: anterior; C: fissural e D: subpulmonar.

4.6 – Análise dos dados

As variáveis numéricas foram testadas quanto a sua distribuição conforme os testes de Shapiro-Wilk e Curtosis.

As variáveis com distribuição normal foram resumidas através de média e desvio padrão, aquelas com distribuição não normal foram representadas por mediana e quartis. Para todas as análises foram considerados significativos $p < 0,05$.

Os valores obtidos de volumes pleurais, dos diversos aspectos do questionário de qualidade de vida, da dispneia e da dor nos dois momentos distintos (inicial e 30 dias após a pleurodese) foram comparados. A significância dessa comparação foi avaliada através dos testes de Wilcoxon e McNemar. Comparamos alguns defechos em função do agente da pleurodese e do local do complexo em que foi realizado o

procedimento. Para tal foram empregados os testes de Mann Whitney e Qui quadrado ou Exato de Fisher.

A diferença entre os volumes pleurais trinta dias após a pleurodese e inicial, assim como os próprios volumes pleurais isolados, foram correlacionados com as elastâncias pleurais em 400 mL, em 800 mL e total. A significância desta correlação foi avaliada através do teste de Spearman.

Os valores de elastâncias pleurais em 400 mL, em 800 mL e total e da efetividade clínica nas categorias dos volumes pleurais à TC1 foram comparados. A significância desta comparação foi avaliada através do teste de Mann-Whitney e Exato de Fisher.

Os valores de elastâncias pleurais em 400 mL, em 800 mL e total e da efetividade clínica nas categorias do Delta volume foram comparados. A significância dessa comparação foi avaliada através do teste de Kruskal-Wallis e Qui Quadrado.

A efetividade clínica foi considerada como valor categórico (sucesso ou falha) e foi correlacionada com as elastâncias pleurais em 400 mL, em 800 mL e total. A significância dessa comparação foi avaliada através do teste de Mann-Whitney.

As diferenças de pontuação no questionário de qualidade de vida em seu domínio físico após a pleurodese e anteriormente à mesma foram correlacionadas com as elastâncias pleurais em 400 mL, em 800 mL e total. As significâncias destas correlações foram avaliadas através do teste de Spearman.

A dispneia foi considerada como valor categórico (melhora ou não) e foi correlacionada com as elastâncias pleurais em 400 mL, em 800 mL e total. A significância dessas comparações foi avaliada através do teste de Mann-Whitney.

A diferença de pontuação no questionário de dor após a pleurodese e anteriormente foi categorizada (melhora ou não) e foi correlacionada com as elastâncias pleurais em 400 mL, em 800 mL e total. A significância dessas comparações foi avaliada através do teste de Mann-Whitney.

As complicações foram consideradas como valor categórico (presença ou não) e foram correlacionadas com as elastâncias pleurais em 400 mL, em 800 mL e total. A significância dessas comparações foi avaliada através do teste de Mann-Whitney.

Uma curva de sobrevida foi construída considerando a pleurodese como tempo inicial e morte o evento. Foram censurados aqueles que não tiverem sofrido o evento até o momento do fim da análise. Foi realizada regressão de Cox à relevância dos seguintes fatores na mortalidade: elastâncias pleurais em 400 mL, em 800 mL e total, KPS e neoplasia primária.

Também foi construída uma curva de sobrevida livre de recidiva considerando a pleurodese como tempo inicial e recidiva clínica o evento. Foram censurados aqueles que não tiverem sofrido o evento até o momento do fim da análise. Foi realizada regressão de Cox à relevância dos seguintes fatores na mortalidade: elastâncias pleurais em 400 mL, em 800 mL e total, KPS e neoplasia primária.

A posição da ponta do cateter foi categorizada e correlacionada com o Delta Volume, volume pleural na TC inicial e com a efetividade clínica. As significâncias dessas comparações foram avaliadas através do teste Kruskal-Wallis e Qui quadrado.

RESULTADOS

5 – RESULTADOS

5.1 – Casuística

Os dados do estudo foram coletados entre agosto de 2009 e julho de 2014. Dos pacientes com derrame pleural neoplásico recidivado que foram atendidos nos diversos ambulatórios ou foram avaliados enquanto encontravam-se internados no complexo do HC-FMUSP, 131 apresentavam os critérios para inclusão. Desses, 44 foram excluídos. Dezesesseis por apresentarem óbito em antes do retorno em 30 dias após a pleurodese, impossibilitando a realização das análises radiológicas e clínicas. Quinze pacientes não apresentaram a expansão pulmonar mínima de 50% à radiografia de tórax após a drenagem pleural (Figura 17). Sete pacientes não apresentaram o volume de líquido pleural esvaziado mínimo de 800 ml. Já para os demais seis pacientes houve perda de seguimento (4,58% da amostra).



Figura 17 - Pulmão sem expansão pulmonar suficiente para permitir a pleurodese, caso excluído do estudo.

Foram comparados alguns dados clínicos entre os pacientes incluídos e excluídos no estudo. Em relação ao gênero, nos excluídos 68,20% eram mulheres e 31,80% homens, nos incluídos os números foram respectivamente 75,86% e 24,13% ($p=0,348$). A idade média encontrada foi de $61,56 \pm 15,09$ anos nos excluídos e $60,74 \pm 12,43$ anos, não apresentando diferença estatisticamente significativa ($p=0,741$). Quanto ao tumor primário, categorizamos em mama, pulmão e outros, sendo a distribuição entre os excluídos respectivamente 45,50%, 34,10% e 20,5% e entre os incluídos 51,72%, 22,98% e 25,30% ($p=0,393$). A única variável analisada que se mostrou diferente entre os grupos foi o performance clínico. Categorizamos em KPS > 70 e ≤ 70 , a distribuição entre os excluídos foi respectivamente 23,10% e 76,90% e entre os incluídos 48,30% e 51,70% ($p=0,008$). Tal fato é esperado uma vez que mais de um terço dos pacientes excluídos o foram por apresentarem óbito em menos de 30 dias da drenagem, como já foi discutido na revisão da literatura, a performance clínica é o melhor preditor de sobrevida nos pacientes com DPMR.

Oitenta e sete pacientes fizeram parte do estudo e mantiveram o seguimento mínimo de 30 dias. O fluxograma da figura 18 ilustra os dados de inclusão e exclusão e a tabela 2 resume as características demográficas dos pacientes incluídos.

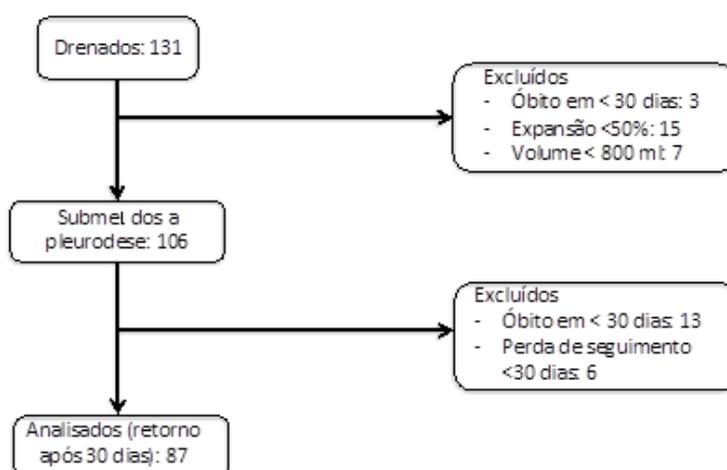


Figura 18 - Fluxograma com inclusão e exclusão dos pacientes do estudo

Tabela 2 – Características demográficas dos pacientes incluídos.

Dados Demográficos		
Gênero	Feminino	66 (75,86%)
	Masculino	21 (24,13%)
Idade (anos)		60,74 ±12,43
KPS		70 (60-80)
Primário	Mama	45 (51,72%)
	Pulmão	20 (22,98%)
	Ovário	9 (10,34%)
	Cólon	3 (3,44%)
	Rim	2 (2,29%)
	Próstata	2 (2,29%)
	Útero	1 (1,14%)
	Pâncreas	1 (1,14%)
	Estômago	1 (1,14%)
Primário desconhecido	2 (2,29%)	
Aspecto do líquido	Seroso	49 (56,32%)
	Serohemático	27 (31,03%)
	Hemático	5 (5,74%)
	Quiloso	3 (3,44%)
Radioterapia prévia no hemitórax	Sim	22 (25,28%)
	Não	65 (74,71%)
Número de punções pleurais prévias		1 (1-3)
Agente esclerosante	Talco mineral	52 (59,77%)
	Nitrato de prata	35 (40,22%)
Citologia oncótica	Positiva	63 (72,41%)
	Suspeita	5 (5,74%)
	Negativa	18 (20,68%)

NOTA: A variável idade está expressa em média e desvio padrão. As variáveis KPS e número de punções pleurais prévias estão expressas em mediana e intervalo inter-quartil 25-75. As variáveis categóricas (gênero, primário, aspecto do líquido, radioterapia prévia, agente esclerosante e citologia oncótica) estão expressas em número absoluto e porcentagem.

5.2 – Análise das variações das elastâncias pleurais e dos desfechos primário e secundários

5.2.1 – Análise das elastâncias pleurais

A elastância pleural em 400 mL variou de -7,5 a 30 cmH₂O/L e obteve mediana de 7,5 (IQ: 5,00-17,50) cmH₂O/L. A distribuição pode ser vista no gráfico 1. A 800 ml variou de -1,75 a 37,50 cmH₂O/L e obteve mediana de 6,87 (IQ: 6,25-12,18) cmH₂O/L. O gráfico 2 ilustra a distribuição da mesma. Por fim, a elastância total variou entre 3,85 e 51,00 cmH₂O/L e apresentou mediana de 9,95 (IQ: 7,50-13,55) cmH₂O/L. Sua distribuição é mostrada no gráfico 3.

Gráfico 1 – Distribuição dos valores da elastância 400 mL entre os pacientes.

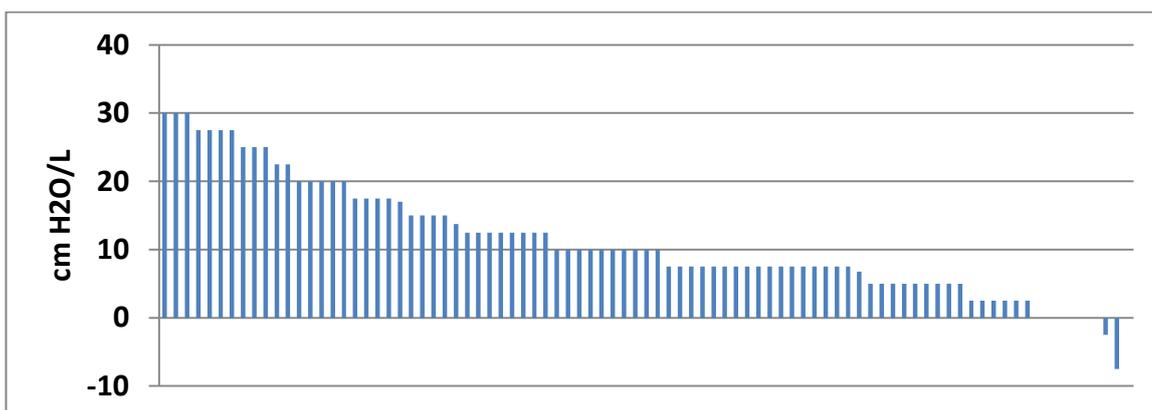


Gráfico 2 – Distribuição dos valores da elastância 800 mL entre os pacientes.

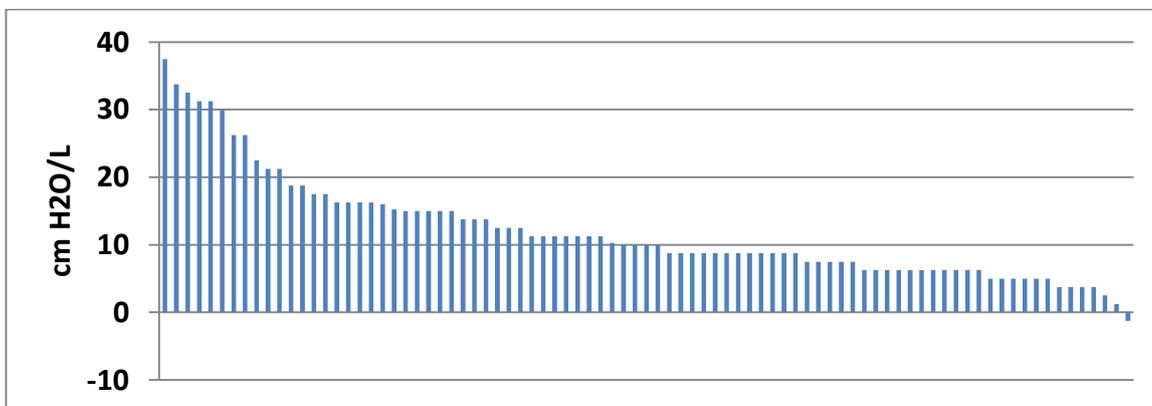
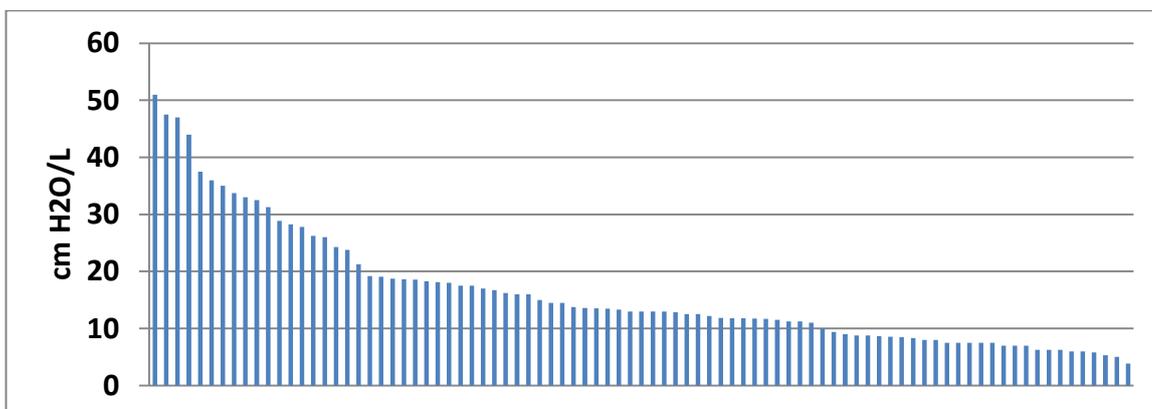


Gráfico 3 – Distribuição dos valores da elastância total entre os pacientes.



5.2.2 – Análise dos volumes pleurais

O volume pleural mensurado na TC1 variou de 2750 a 35 mL e obteve mediana de 377 (IQ: 171-722) mL (Gráfico4). Já na TC 30 a variação foi de 2995 a 0 mL, com a mediana de 386 (IQ: 164-726) mL (Gráfico 5). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas medidas do volume ($p=0,753$) (Gráfico 6). A variação do delta volume foi de -2557 até 1374 mL, com a mediana de 33 (IQ: -225-257) mL. Diferente do previsto na elaboração do estudo, em 42 pacientes o volume pleural na TC 30 foi menor que na TC1. Tal fato pode sugerir que, mesmo após a retirada do dreno, o espaço pleural pode continuar reduzindo de volume. (Gráfico 7).

Gráfico 4 – Distribuição dos valores da TC1 entre os pacientes.

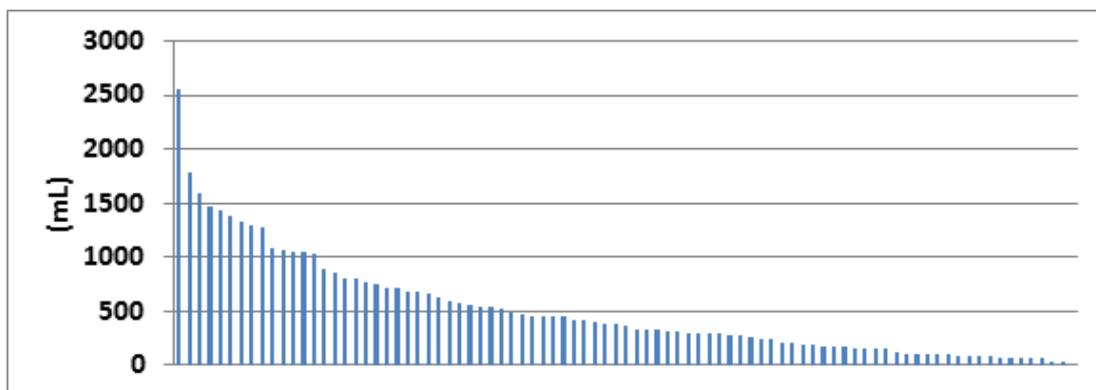


Gráfico 5 – Distribuição dos valores da TC30 entre os pacientes.

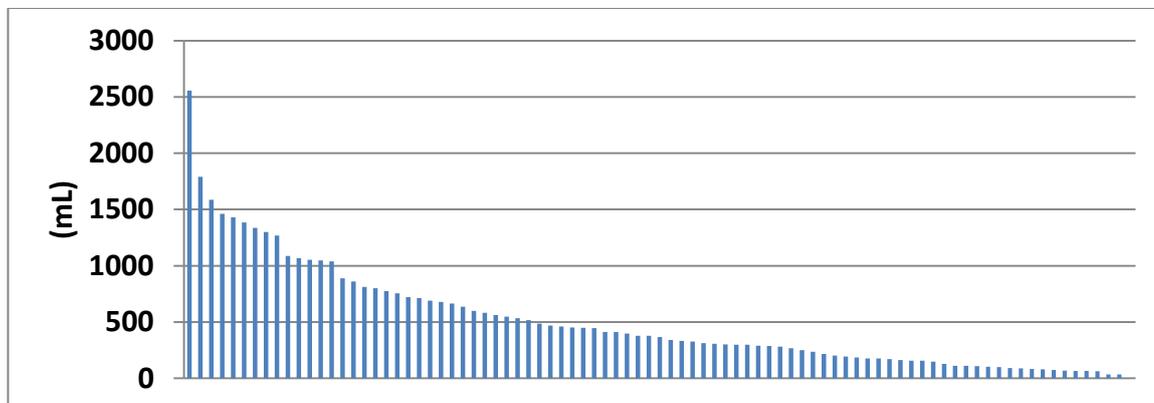


Gráfico 6 – Comparação entre os volumes pleurais medidos na TC1 e TC30.

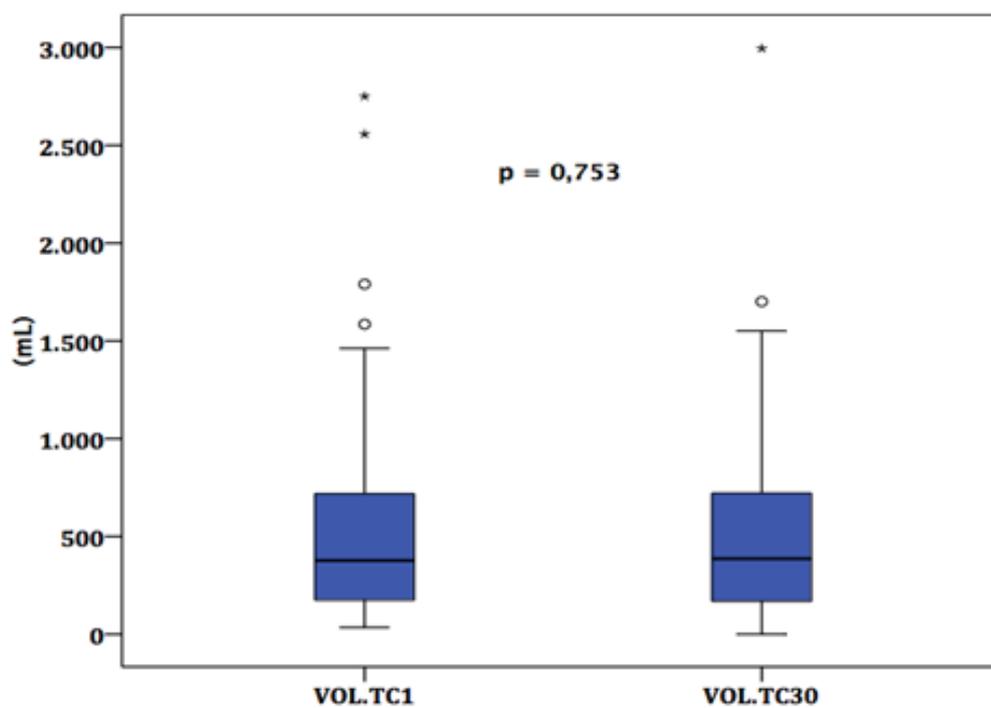
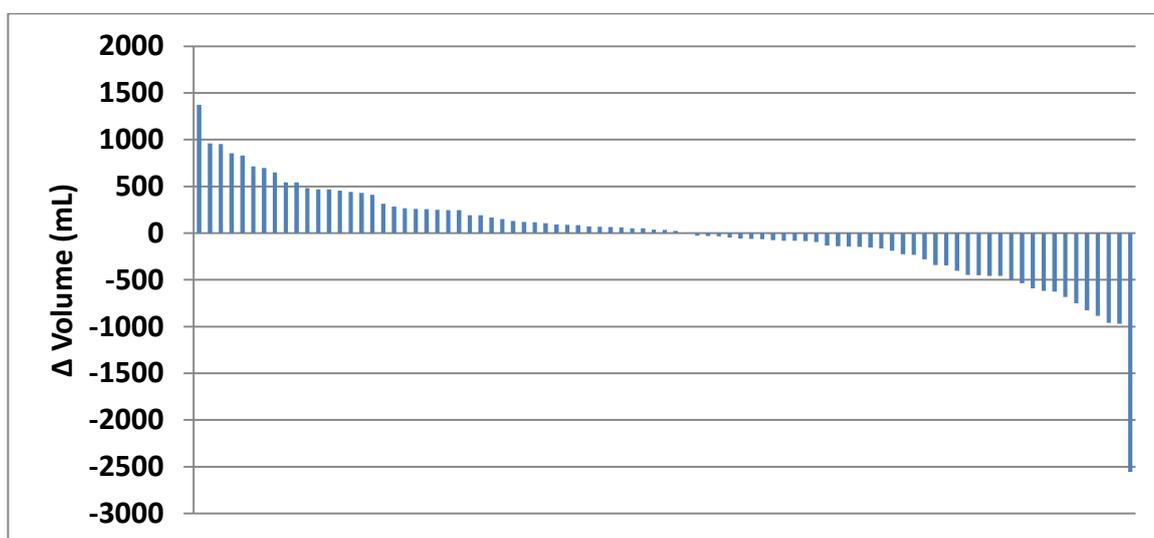


Gráfico 7 – Distribuição dos valores do Delta Volume entre os pacientes.



As figuras 19 a 21 mostram exemplos de pacientes do estudo com TC de tórax com diferentes graus de expansão inicial e de reacúmulo de líquido à TC de 30 dias.

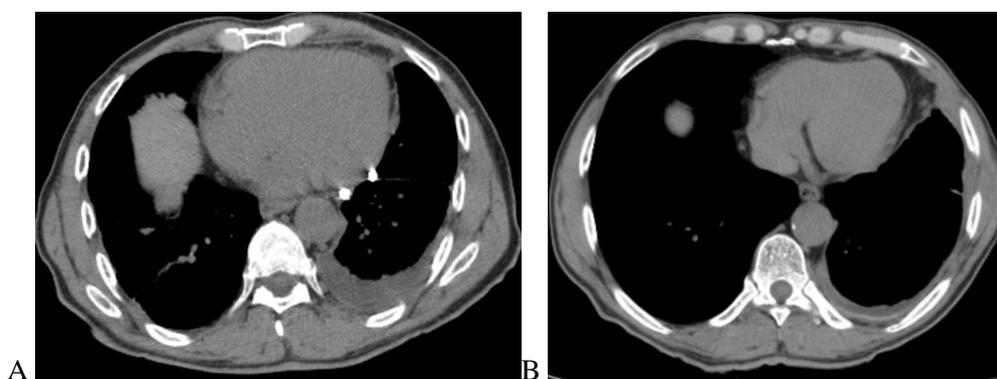


Figura 19 - Delta volume negativo (dreno em pleura esquerda). A: TC1 - expansão incompleta. B: TC30 - volume menor que o inicial.

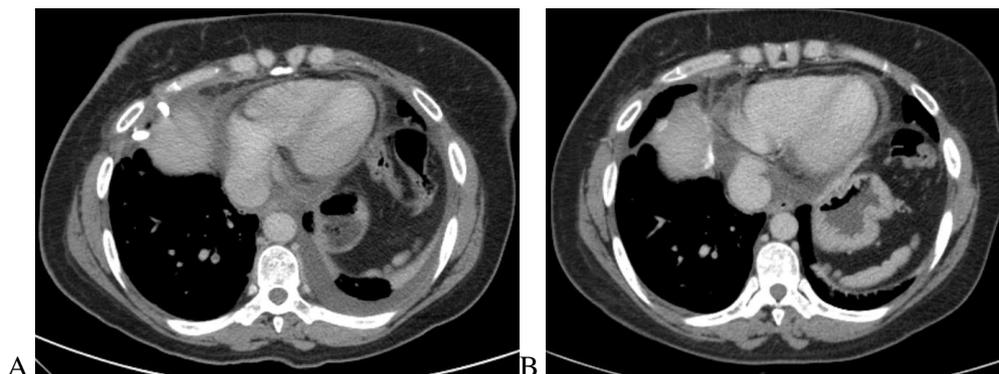


Figura 20 - Delta volume inalterado (dreno em pleura direita). A: TC1 - expansão completa inicial. B: TC30 - volume após 30 dias semelhante ao inicial.

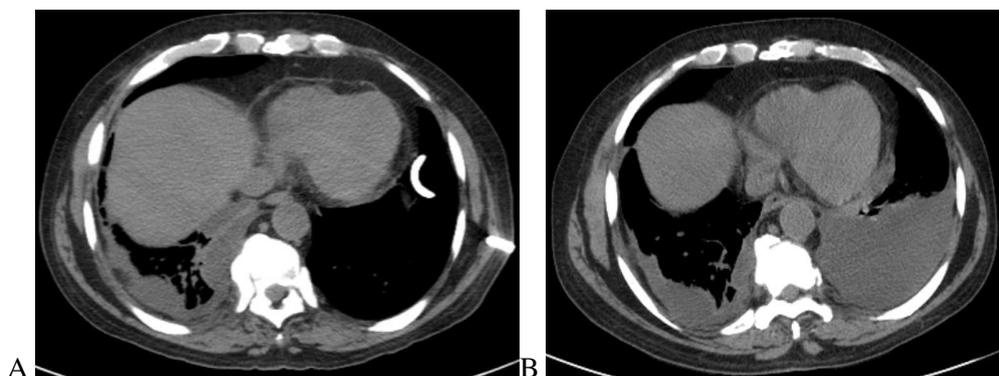
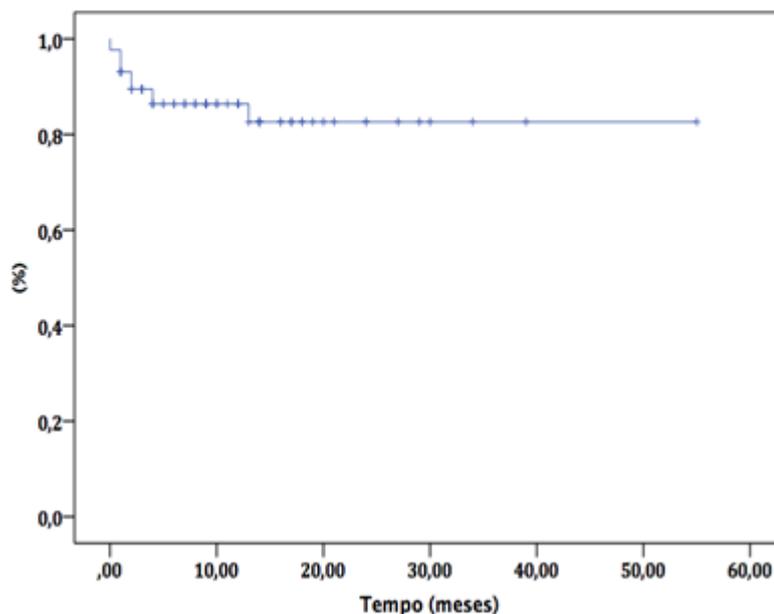


Figura 21 - Delta volume positivo (dreno em pleura esquerda). A: TC1 - expansão completa inicial. B: TC30 - volume após 30 dias maior que o inicial.

5.2.3 – Análise da efetividade clínica

O procedimento de pleurodese foi considerado efetivo quando não houve necessidade de novas intervenções pleurais para alívio dos sintomas decorrentes de novo acúmulo de líquido. A taxa de sucesso foi de 86,20%, ocorrendo falha em 12 (13,79%) pacientes. Destes, em 6 (6,68%) a recidiva ocorreu no primeiro mês, em 3 (3,44%) no segundo mês, 2 (2,29%) no quarto mês e em outro (1,14%) no décimo terceiro mês. Foi desenhada uma curva de sobrevida livre de recidiva (Gráfico 8).

Gráfico 8 – Curva de sobrevida livre de recidiva.

Analizamos a efetividade clínica com o desfecho radiológico principal. Assim, comparamos os valores numéricos do Delta volume de acordo com o sucesso ou a falha clínica da pleurodese. Não foi encontrada diferença significativa. No grupo sucesso a mediana foi -4,00 (IQ: -225,00-247,00) mL e no falha 206 (IQ: -281,00-671,00) mL com $p= 0,159$ (Anexo J).

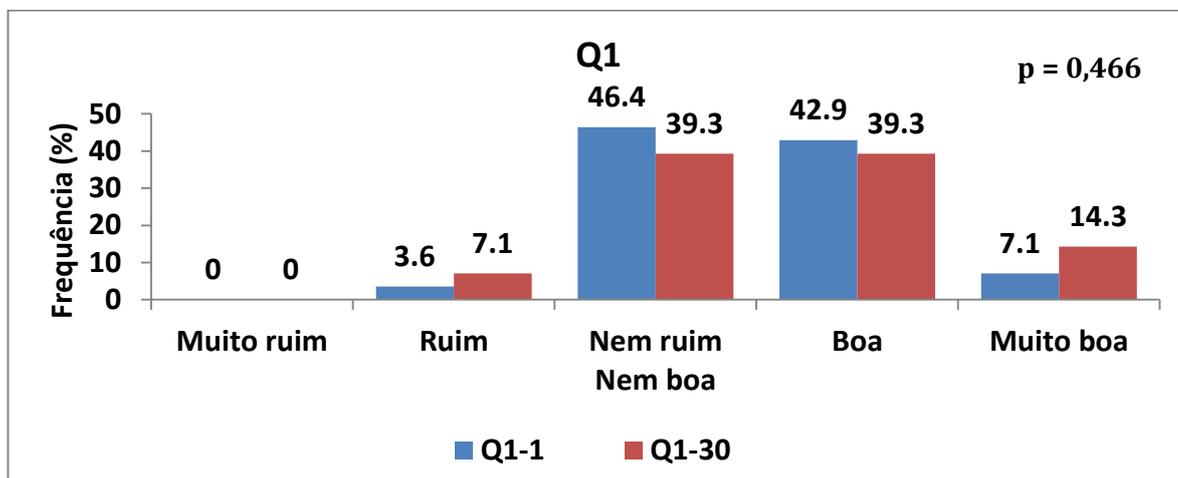
5.2.4 – Análise da qualidade de vida

Para análise da qualidade de vida utilizamos os resultados obtidos através da aplicação do questionário WHOQoL-Bref no momento inicial e 30 dias após a pleurodese. Como descrito na metodologia, avaliamos todos os aspectos da qualidade de vida incluídos no questionário.

A qualidade de vida no domínio geral (Q1) foi avaliada através de comparação das suas proporções no momento inicial (Q1-1) e 30 dias após a

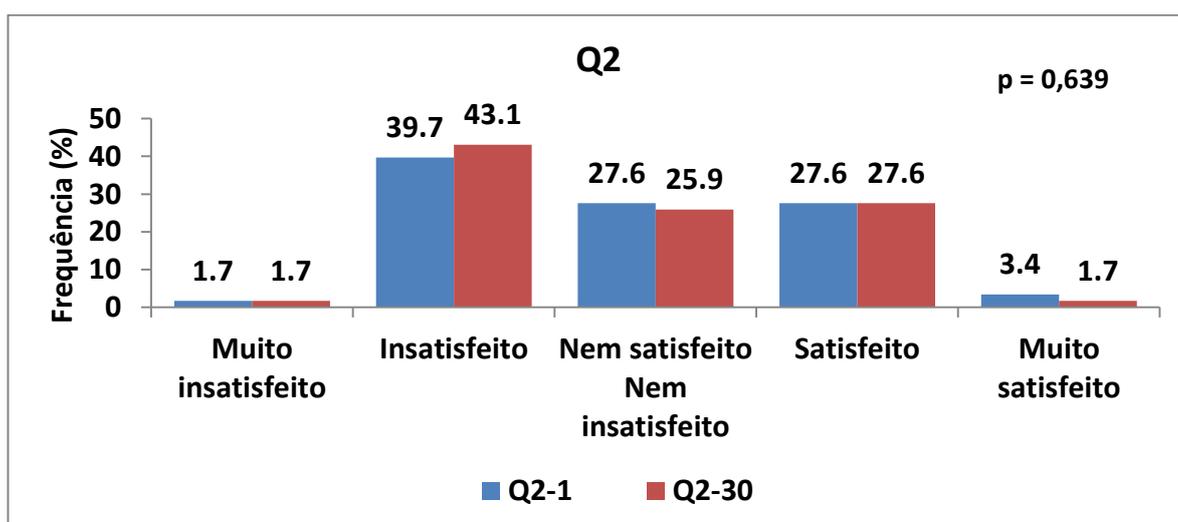
pleurodese (Q1-30). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos como visto no gráfico 9 ($p=0,466$).

Gráfico 9 – Questionário de qualidade de vida, domínio geral.



No domínio saúde (Q2), também comparamos as proporções no momento inicial (Q2-1) e 30 dias após a pleurodese (Q2-30). Mais uma vez, não encontramos diferenças significativas como mostra o gráfico 10 ($p=0,639$).

Gráfico 10 – Questionário de qualidade de vida, domínio saúde.



Os demais aspectos avaliados pelo questionário de qualidade de vida (físico, psicológico, social e ambiental) foram analisados com variáveis numéricas. Em

nenhum deles houve diferença estatisticamente significativa entre a avaliação inicial e 30 dias após a pleurodese (Gráficos 11 a 14).

Gráfico 11 – Questionário de qualidade de vida, domínio físico (PHY).

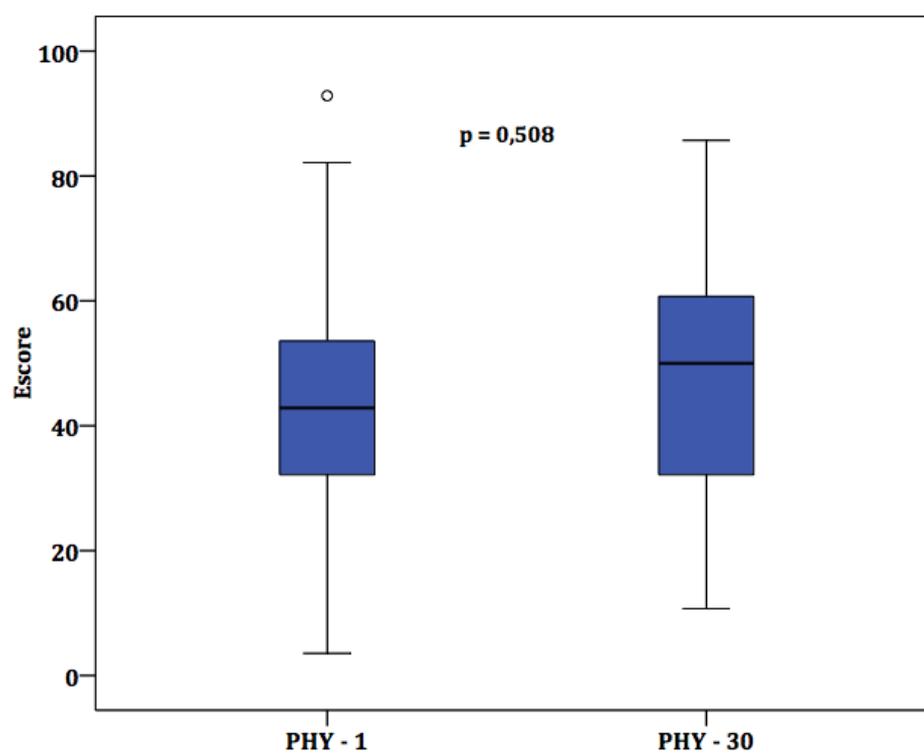


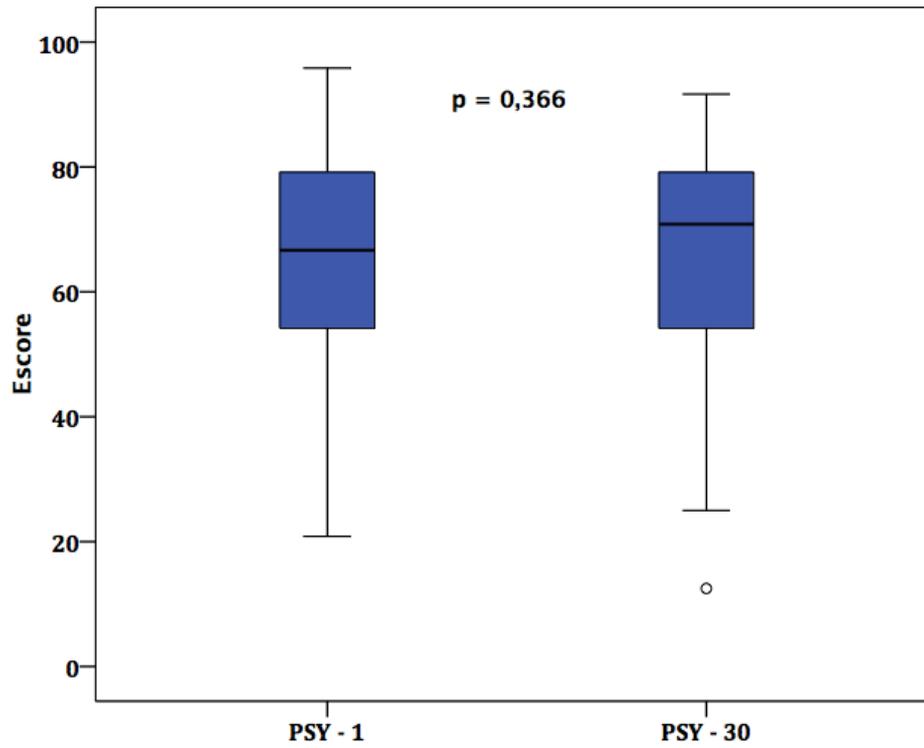
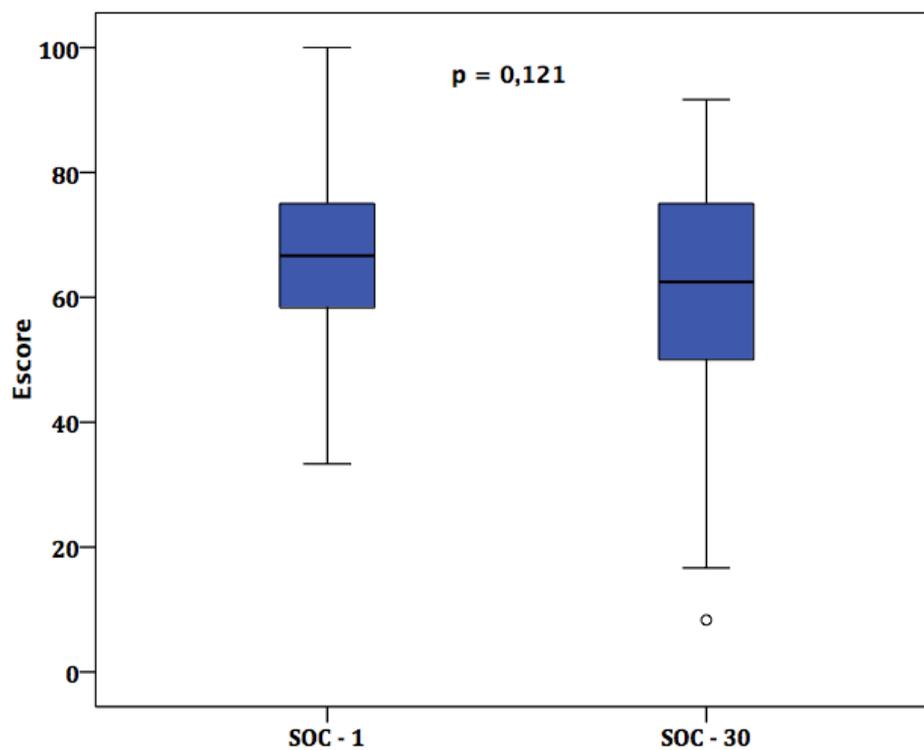
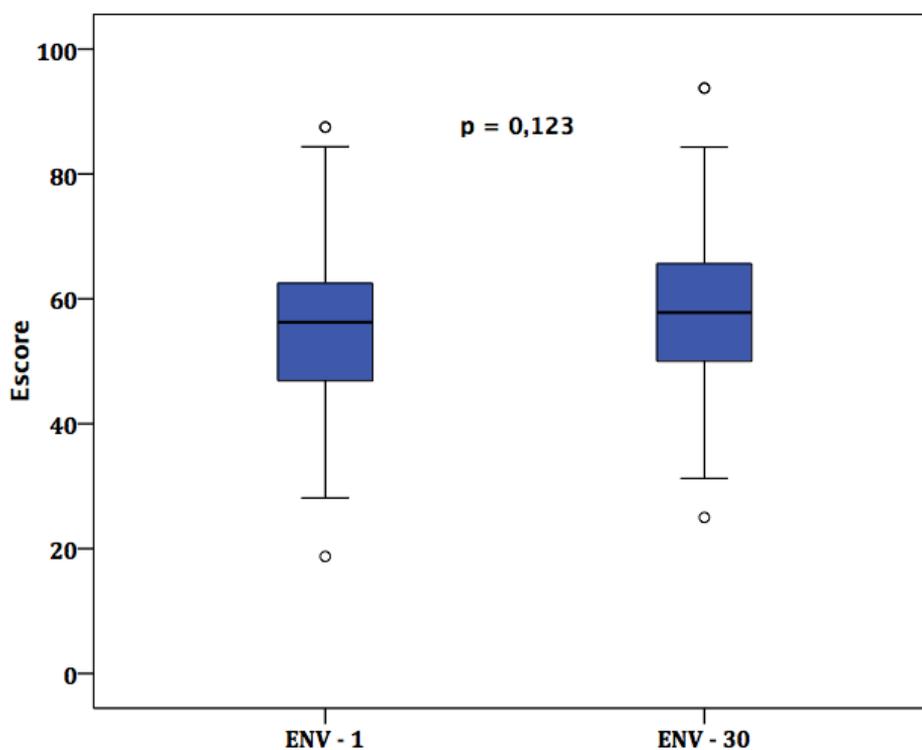
Gráfico 12 – Questionário de qualidade de vida, domínio psicológico (PSY).**Gráfico 13** – Questionário de qualidade de vida, domínio social (SOC).

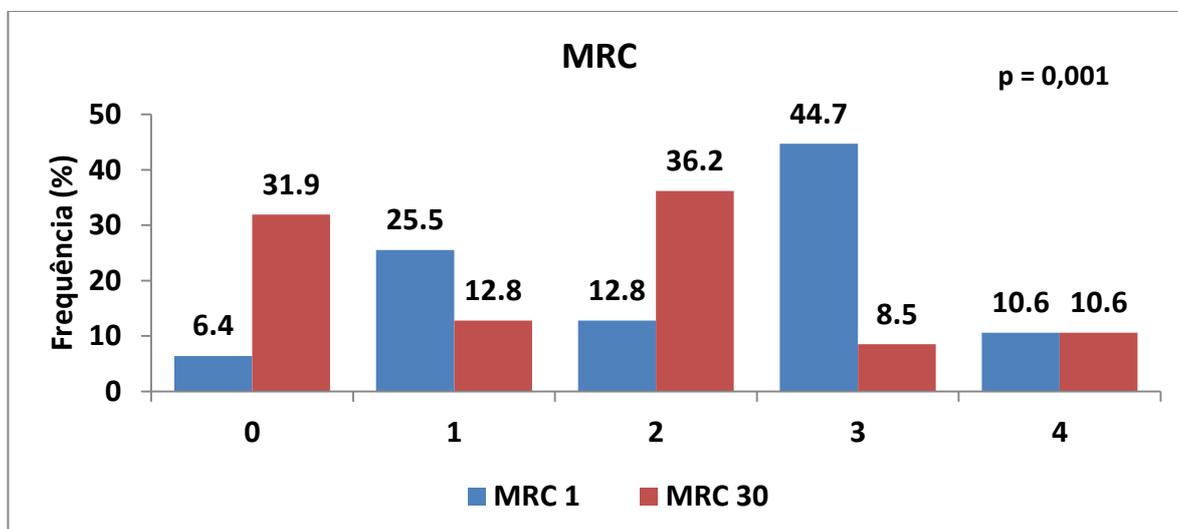
Gráfico 14 – Questionário de qualidade de vida, domínio ambiental (ENV).



5.2.5 – Análise da dispneia

Utilizamos a escala de dispneia MRC (Medical Research Council) modificada pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia nos momentos iniciais e 30 dias após a pleurodese. Pudemos observar alívio da dispneia nos pacientes submetidos a pleurodese (Gráfico 15).

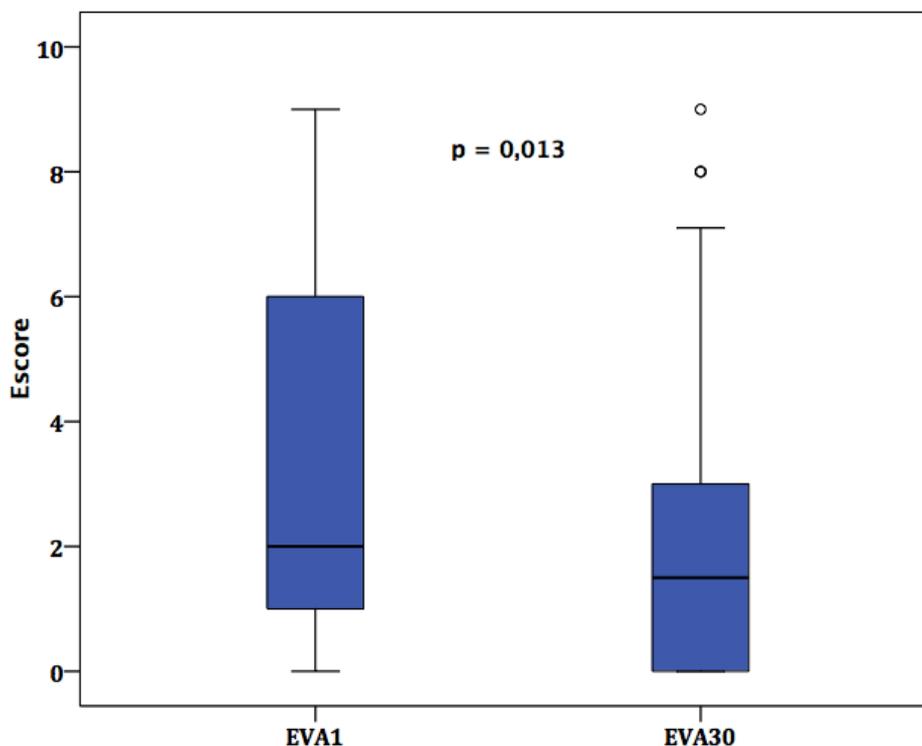
Gráfico 15 – Pontuação obtida pela escala MRC no momento inicial (MRC1) e após 30 dias (MRC30).



5.2.6 – Análise da dor

Para avaliar se há melhora da dor após a pleurodese, utilizamos a escala visual analógica (EVA) nos momentos inicial (EVA1) e 30 dias após a pleurodese (EVA30). Aqui também pudemos observar diferença entre os dois momentos, com melhora da dor nos pacientes submetidos à pleurodese (Gráfico 16).

Gráfico 16 – Pontuação obtida na escala de dor EVA no momento inicial (EVA1) e após 30 dias (EVA30).



5.2.7 – Complicações

Para a análise da segurança dos procedimentos as complicações foram registradas conforme a ocorrência e graduadas conforme a Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) em maiores (≥ 3) e menores (≤ 2). Complicações de qualquer graduação foram identificadas em 13 (14,94%) pacientes. As menores foram vistas em 12 (13,79%) pacientes, sendo febre em 3, dor em outros 3, oligúria em 3, pneumonia em 2 e íleo adinâmico em 1. As complicações maiores ocorreram em 5 (5,74%) casos: 2 com insuficiência respiratória aguda, 1 com empiema pleural, 1 com tromboembolismo pulmonar e 1 com sepse. Entre os 87 pacientes, não houve nenhum óbito relacionado diretamente à pleurodese ou na mesma internação do procedimento.

5.3 – Análise das elastâncias pleurais com as características clínicas

Através de comparações e correlações avaliamos a influência sob as elastâncias em 400 mL, 800 mL e total de características dos pacientes como gênero, idade, KPS, sítio primário da neoplasia, aspecto do líquido pleural, número de punções pleurais prévias e antecedente de tratamento radioterápico sobre o hemitórax estudado.

Em relação ao gênero, não houve diferença significativa nos valores das elastâncias em 400 mL, 800 mL e total. Na 400 mL as medianas foram 10,00 (IQ: 5,00-17,25) cmH₂O/L para as mulheres e 7,50 (IQ: 7,50-16,25) cmH₂O/L para os homens com p= 0,952 (Anexo K). Na 800 mL foram 10,00 (IQ: 6,56-16,18) cmH₂O/L para as mulheres e 8,75 (IQ: 6,25-14,37) cmH₂O/L para os homens com p= 0,459 (Anexo L). Na elastância total 13,16 (IQ: 8,93-19,12) cmH₂O/L para as mulheres e 11,25 cmH₂O/L (IQ: 7,50-16,00) para os homens com p= 0,197 (Anexo M).

A idade foi analisada como variável numérica, através de correlação, e também foi categorizada entre < 60 e ≥ 60 e comparadas as elastâncias obtidas em ambas. Em nenhum dos modos foram observadas correlações entre as idades e as elastâncias. Na 400 mL, a mediana nos < 60 foi 10,00 (IQ: 7,31-15,62) cmH₂O/L e 10 (IQ: 5,00-17,37) cmH₂O/L nos ≥ 60 com p= 0,512 (Anexo N). Na 800 mL foi 8,75 (IQ: 6,25-15,00) cmH₂O/L nos < 60 e 10 (IQ: 6,25-15,18) cmH₂O/L nos ≥ 60 com p= 0,569 (Anexo O). Na total, a mediana nos < 60 foi 13,33 (IQ: 8,75-19,20) cmH₂O/L e 13,00 (IQ: 8,12-18,09) cmH₂O/L nos ≥ 60 com p= 0,737 (Anexo P). As correlações entre as elastâncias 400 mL, 800 mL e total com a idade não apresentaram diferenças

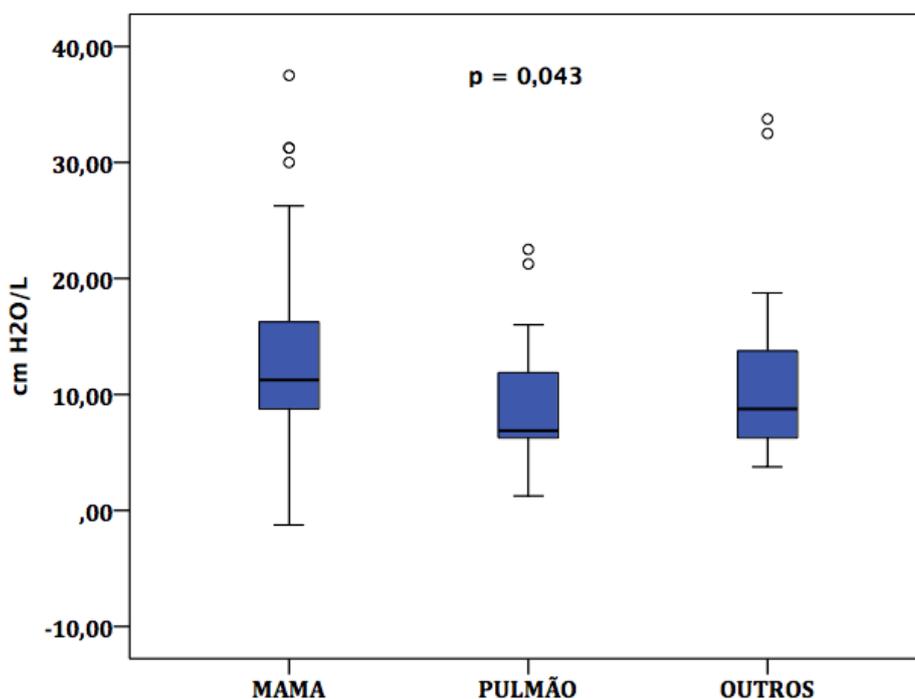
estatísticas com $p=0,661$ (Anexo Q), $p= 0,440$ (Anexo R) e $p= 0, 788$ (Anexo S) respectivamente.

A performance clínica foi avaliada através do KPS (escala de performance de Karnofsky). Optamos por categorizar entre ≤ 70 e > 70 . Na primeira ficaram pacientes com KPS 40, 50, 60 e 70, o que seria equivalente a ECOG 3 e 2; na segunda KPS 80, 90 e 100, ou ECOG 1 e 0. A escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) é outra escala de performance clínica muito usado em oncologia. Realizamos comparações entre as elastâncias em 400 mL, 800 mL e total dos grupos e não encontramos diferenças significativas em nenhuma delas. Na 400 mL, a mediana no grupo ≤ 70 foi 10,00 (IQ: 7,12-17,50) cmH₂O/L e 7,5 (IQ: 5,00-12,50) cmH₂O/L no > 70 com $p= 0,245$ (Anexo T). Na 800 mL foi 11,25 (IQ: 6,56-16,25) cmH₂O/L no ≤ 70 e 8,75 (IQ: 6,25-14,37) cmH₂O/L no > 70 com $p= 0,316$ (Anexo U). Na total, a mediana no ≤ 70 foi 13,16 (IQ: 8,75-20,00) cmH₂O/L e 12,87 (IQ: 7,75-18-85) cmH₂O/L nos > 70 com $p= 0,447$ (Anexo V).

Na análise dos sítios primários, agrupamos as neoplasias com menores prevalências no estudo (ovário, cólon, rim, próstata, primário desconhecido, útero, pâncreas e estômago) no grupo outros e comparamos com mama e pulmão. Encontramos diferença estatisticamente significativa entre as elastâncias em 800 mL desses grupos. Já com as 400 mL e total não foi observado o mesmo. Contudo, na total o valor de p ficou muito próximo à significância estatística. Na 400 mL a mediana foi 10,00 (IQ: 5,00-17,50) cmH₂O/L para mama, 7,5 (IQ: 7,5-14,37) cmH₂O/L para pulmão e 10,00 (IQ: 5,00-15,62) cmH₂O/L para outros com $p= 0,993$ (Anexo W).

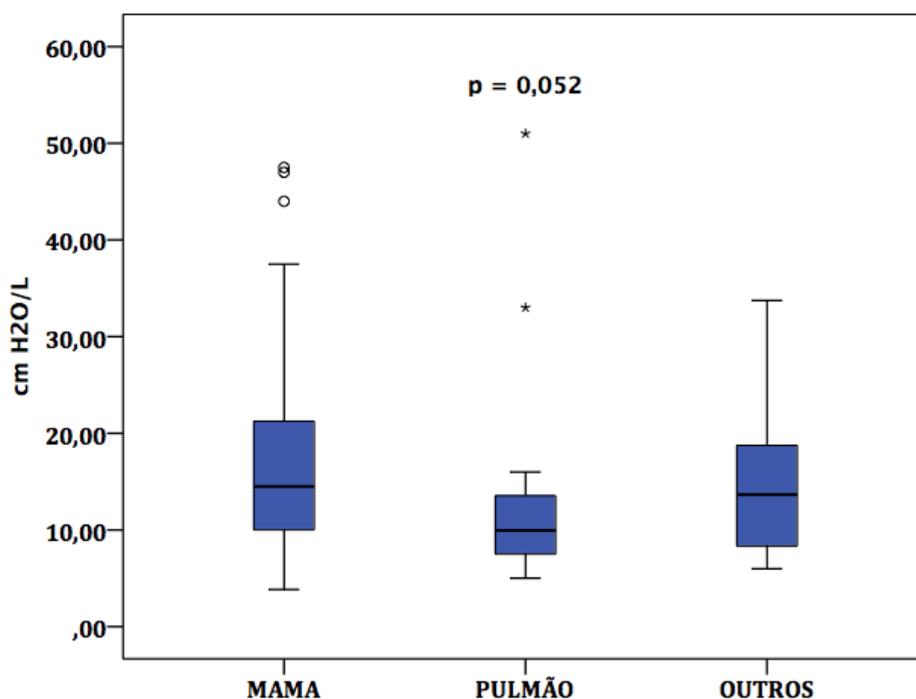
Na elastância 800 mL a mediana foi 11,25 (IQ: 8,75-16,25) cmH₂O/L para mama, 6,87 (IQ: 6,25-12,18) cmH₂O/L para pulmão e 8,75 (IQ: 6,25-14,37) cmH₂O/L para outros com $p = 0,043$ (Gráfico 17). Realizamos o teste de comparações múltiplas de Dunn e identificamos que a diferença encontra-se entre pulmão e mama, com $p = 0,043$.

Gráfico 17- Elastâncias em 800 ml de acordo com o sítio primário da neoplasia.



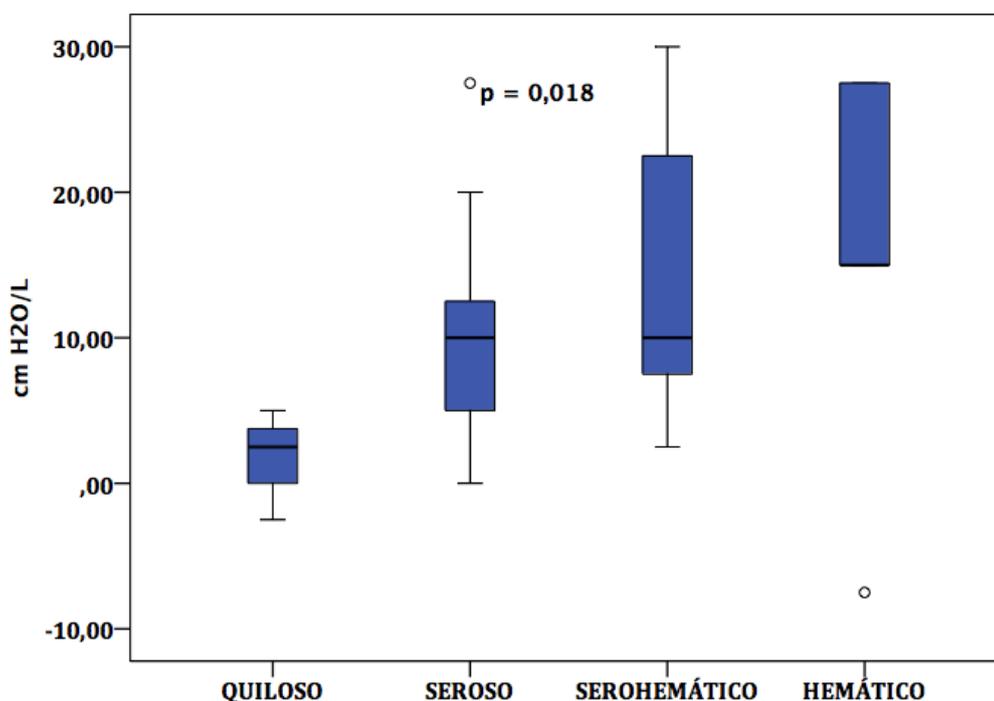
Na total a mediana foi 14,50 (IQ: 9,68-22,76) cmH₂O/L para mama, 9,95 (IQ: 7,50-13,55) cmH₂O/L para pulmão e 13,65 (IQ: 8,24-20,00) cmH₂O/L para outros com $p = 0,052$ (Gráfico 18).

Gráfico 18- Elastâncias totais de acordo com o sítio primário da neoplasia.



Para análise dos aspectos do líquido, dividimos em seroso, serohemático, hemático e quiloso. Encontramos diferença estatisticamente significativa entre as elastâncias em 400 mL desses grupos. As medianas foram 2,50 (IQ: -2,50-.) cmH₂O/L em quiloso, 10,00 (IQ: 5,00-12,50) cmH₂O/L em seroso, 10 (IQ: 7,50-22,50) cmH₂O/L em serohemático e 15,00 (IQ: 3,75-27,50) cmH₂O/L em hemático com $p=0,018$ (Gráfico 19). Realizamos o teste de comparações múltiplas de Dunn e identificamos que a diferença encontra-se entre hemático e quiloso, com $p=0,018$.

Gráfico 19 - Elastâncias em 400 mL de acordo aspecto do líquido.



Já para as elastâncias em 800 mL e total, não observamos diferença estatisticamente significativa. Na 800 mL as medianas foram 3,75 (IQ: 1,25-.) cmH₂O/L em quiloso, 10,00 (IQ: 6,87-15,00) cmH₂O/L em seroso, 10,75 (IQ: 6,25-16,56) cmH₂O/L em serohemático e 15,00 (IQ: 5,00-26,87) cmH₂O/L em hemático com $p = 0,071$ (Anexo X). Na total as medianas foram 12,50 (IQ: 8,88-.) cmH₂O/L em quiloso, 13,00 (IQ: 8,16-18-67) cmH₂O/L em seroso, 13,57 (IQ: 11,54-19,20) cmH₂O/L em serohemático e 18,57 (IQ: 7,55-32,86) cmH₂O/L em hemático com $p = 0,733$ (Anexo Y).

Em relação ao número de punções categorizamos em 1 e ≥ 2 . Não houve diferença significativa em nenhuma das elastâncias entre os grupos. Na 400 mL as medianas foram 10,00 (IQ: 5,00-15,00) cmH₂O/L para punção única e 8,75 (IQ: 6,87-18,12) cmH₂O/L para múltiplas punções com $p = 0,773$ (Anexo Z). Na 800 mL as medianas foram 9,37 (IQ: 6,56-15,00) cmH₂O/L para punção única e 11,25 (IQ: 6,25-

16.87) cmH₂O/L para múltiplas punções com p= 0,676 (Anexo A'). Na elastância total as medianas foram 13,00 (IQ: 8,68-18,59) cmH₂O/L para punção única e 13,00 (IQ: 7,50-19,20) cmH₂O/L para múltiplas com p= 0,946 (Anexo B').

Por fim, avaliamos o antecedente de tratamento radioterápico sobre o hemitórax estudado. O desfecho foi binário: sim ou não. Também não identificamos diferença significativa em qualquer dos valores de elastâncias entre os grupos. Na 400 mL as medianas foram 10,00 (IQ: 7,50-17,37) cmH₂O/L para ausência de radioterapia prévia e 7,50 (IQ: 4,37-15,62) cmH₂O/L para a presença com p= 0,400 (Anexo C'). Na 800 mL foram 8,75 (IQ: 6,25-15,00) cmH₂O/L para a ausência e 10,62 (IQ: 7,18-19,12) cmH₂O/L para a presença com p= 0,566 (Anexo D'). Na total foram 13,50 (IQ: 8,41-18,67) cmH₂O/L para a ausência e 12,60 (IQ: 9,17-19,12) cmH₂O/L para a presença com p= 0,800 (Anexo E').

5.4 – Análise das elastâncias pleurais com os desfechos radiológicos

Utilizamos correlações para avaliarmos a influência das elastâncias em 400 mL, 800 mL e total sobre os defechos radiológicos numéricos: volume pleural à TC inicial (TC1), volume pleural à TC de 30 dias após a pleurodese (TC30) e variação do volume pleural entre elas (Delta volume).

Além disso, para melhor compreender o comportamento do espaço pleural submetido ao procedimento de pleurodese, criamos grupos em função da cavidade pleural após a drenagem e do comportamento dessa mesma cavidade após a pleurodese. Dessa forma, classificamos os volumes pleurais à TC1 como pequena cavidade após a drenagem (volume <500 mL) e grande cavidade após a drenagem (volume ≥500 mL). O valor de corte de 500 mL foi criado arbitrariamente.

Acreditamos que tal valor possa distinguir dois grupos de comportamentos pleurais tanto clínica quanto radiologicamente.

Por sua vez, para categorização do Delta volume usamos nossos dados. A média encontrada para tal variável numérica foi -7,41 mL e o desvio padrão $\pm 523,26$ mL. A partir da média e usando metade do valor do desvio padrão para cima e para baixo criamos as três categorias do Delta volume. Definimos que valores de Delta volume entre -268,77 e 254,49 mL seriam considerados como sem mudança significativa no volume pleural (Delta volume inalterado). Valores menores que -268,77 mL representam redução significativa do volume pleural (Delta volume negativo). Valores maiores que 254,49 mL acúmulo significativo de líquido pleural (Delta volume positivo). A figura no anexo F' mostra, no gráfico de distribuição do volume pleural à TC 1, onde estão localizadas as categorias do Delta volume.

Quanto aos desfechos radiológicos numéricos, foi encontrada correlação significativa apenas entre a elastância em 400 mL e o Delta Volume numérico. Não encontramos correlações significativas entre a elastância em 800 mL com o Delta volume. O mesmo ocorreu entre todas as elastâncias e os volumes nas TC1 e TC 30.

A correlação entre elastância em 400 mL e Delta volume pode ser vista no gráfico 20, para tal obtivemos um $p= 0,039$. Contudo, a correlação foi fraca ou inexistente ($r= -0,223$). A correlação entre elastância em 400 mL e TC1 pode ser vista no gráfico 21, para tal obtivemos um $p= 0,111$. Por fim, a correlação entre elastância em 400 mL e TC30 pode ser vista no gráfico 22, com $p= 0,372$.

Gráfico 20 - Correlação entre elastância em 400 mL e o Delta Volume.

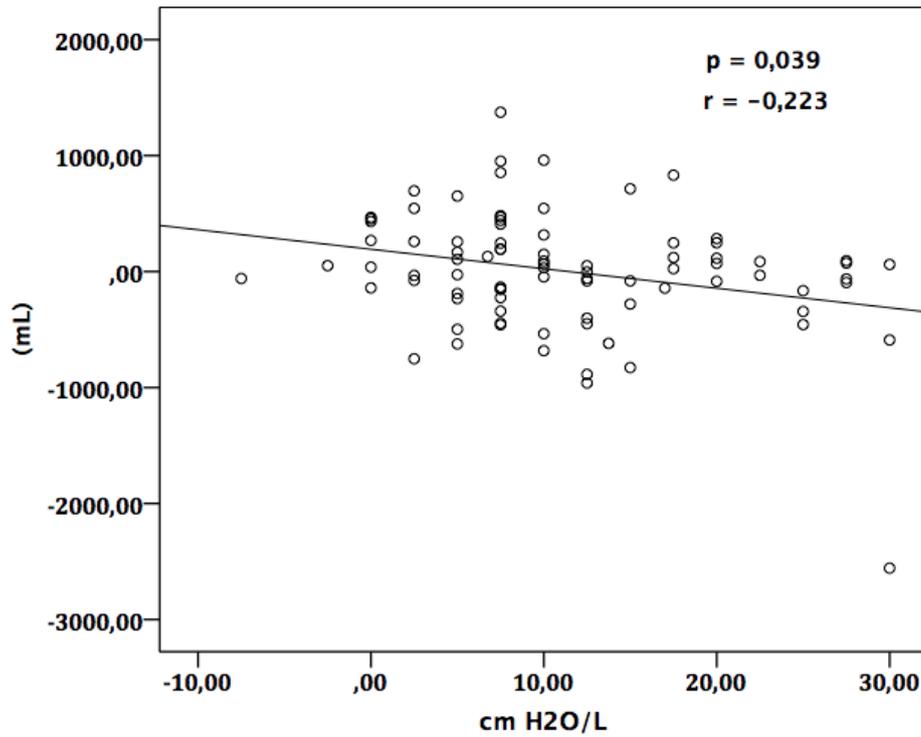


Gráfico 21- Correlação entre elastância em 400 mL e volume pleural à TC1.

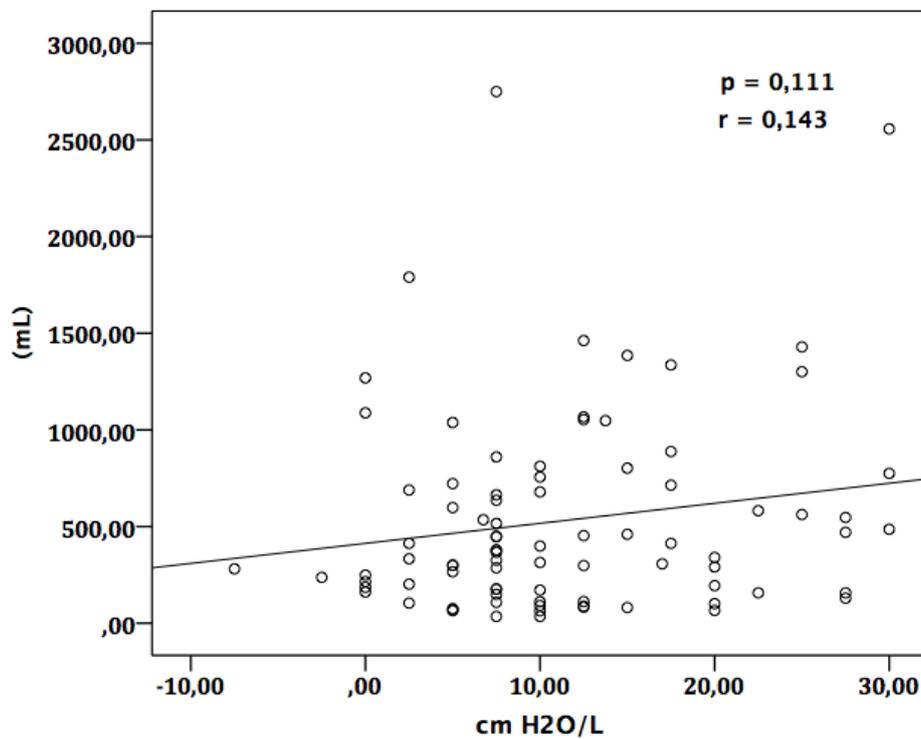
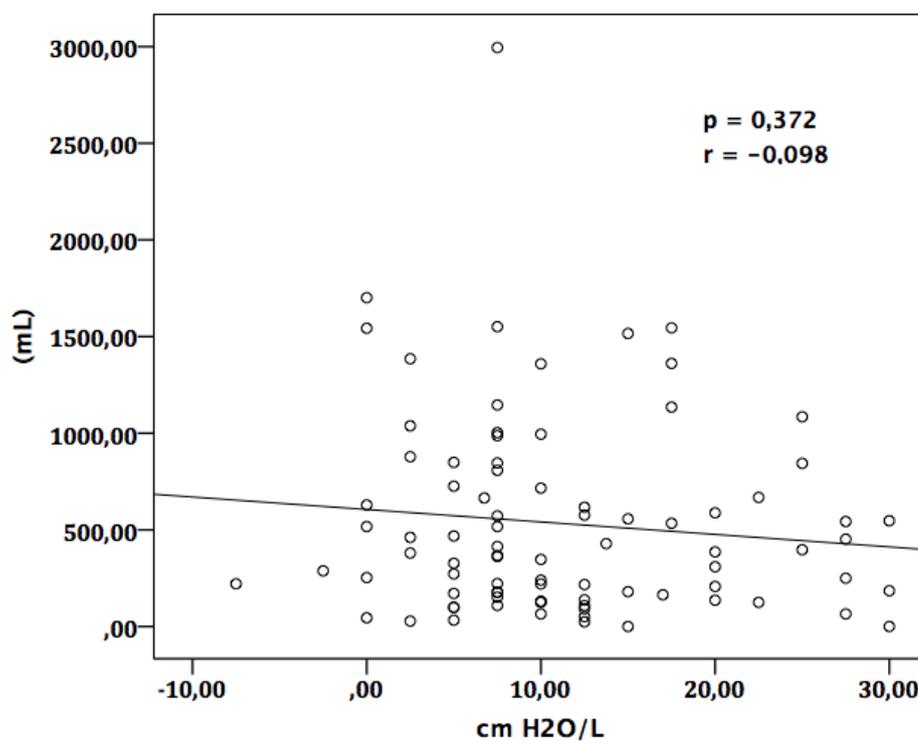


Gráfico 22 - Correlação entre elastância em 400 mL e volume pleural à TC30.



A correlação entre elastância em 800 mL e Delta volume pode ser vista no gráfico 23 ($p = 0,231$), com o volume pleural na TC1 no gráfico 24 ($p = 0,481$) e com o volume na TC30 no gráfico 25 ($p = 0,380$).

Gráfico 23 - Correlação entre elastância em 800 mL e o Delta Volume.

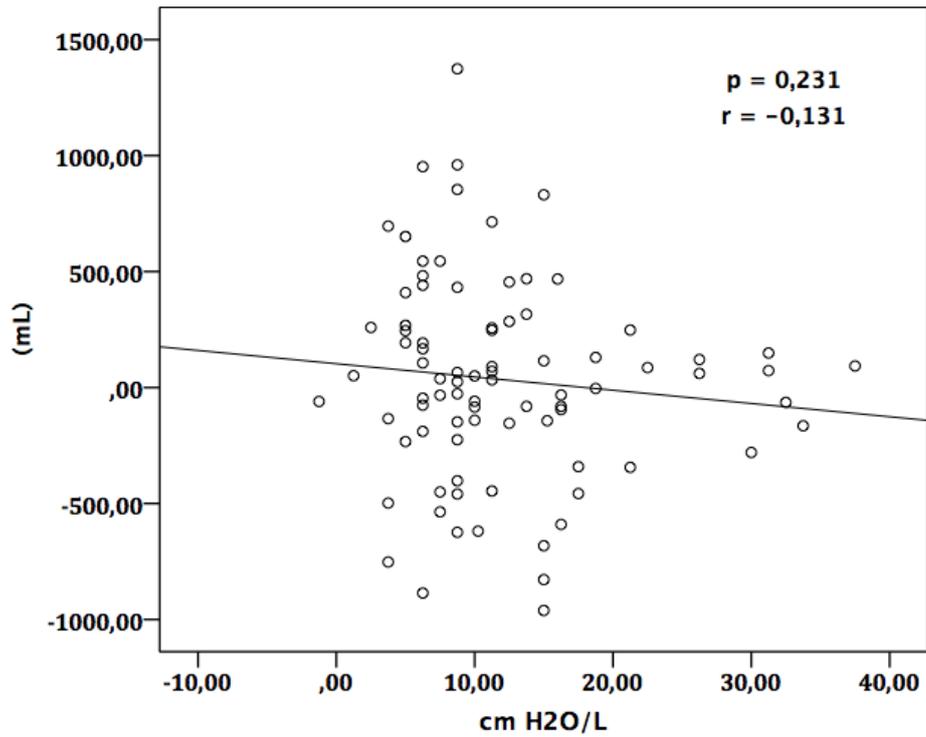


Gráfico 24 - Correlação entre elastância em 800 mL e volume pleural à TC1.

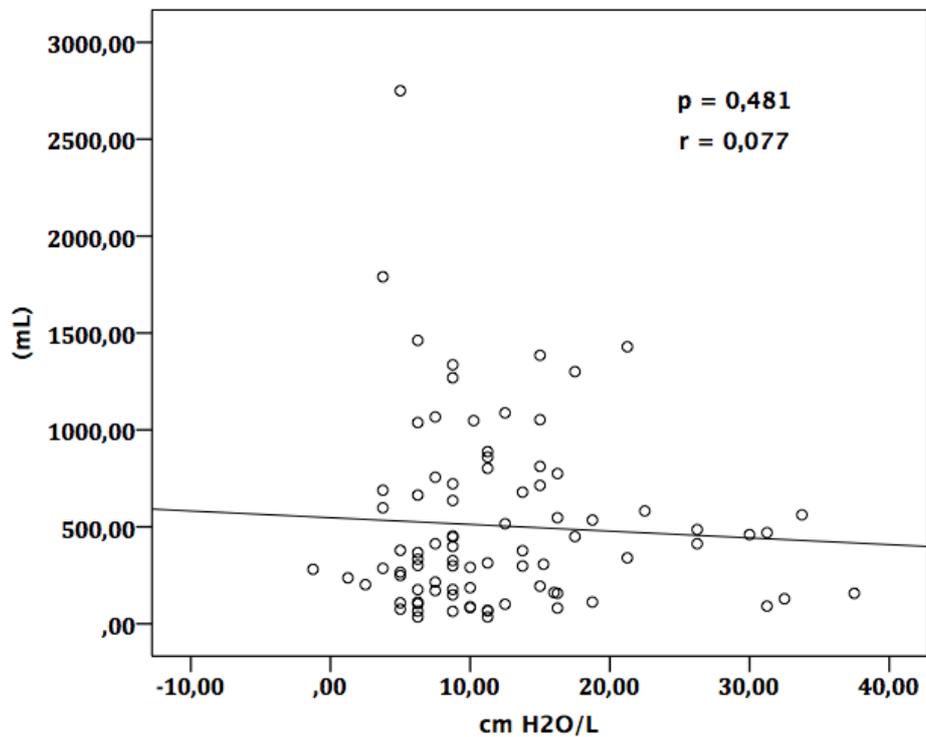
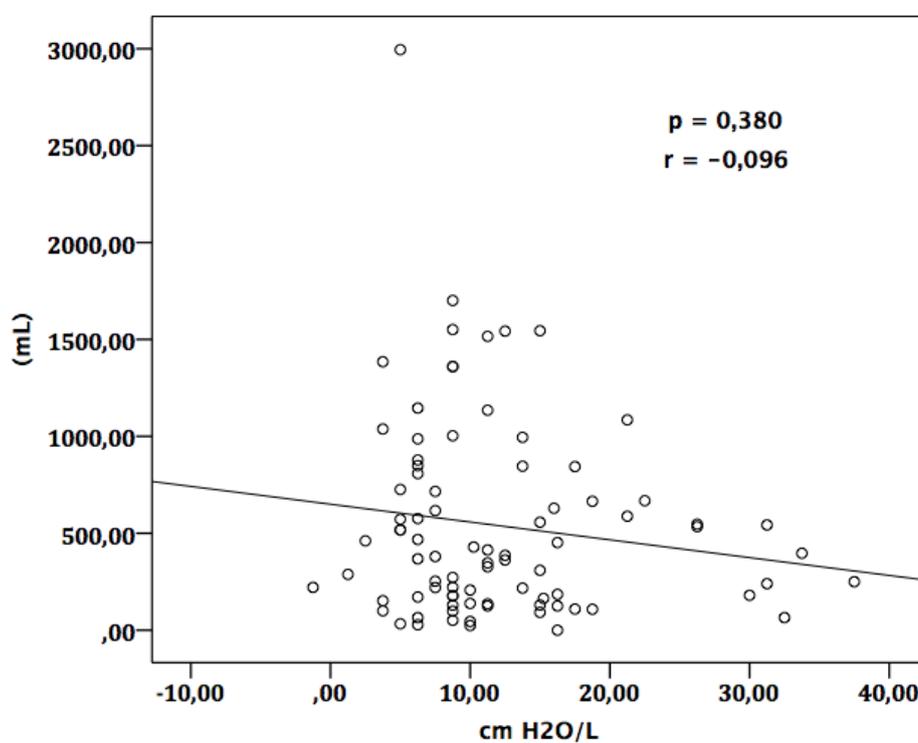


Gráfico 25 - Correlação entre elastância em 800 mL e volume pleural à TC30.



A correlação entre elastância total e Delta volume pode ser vista no gráfico 26 ($p=0,111$), com o volume pleural na TC1 no gráfico 27 ($p=0,156$) e com o volume na TC30 no gráfico 28 ($p=0,268$).

Gráfico 26 - Correlação entre elastância total e o Delta Volume.

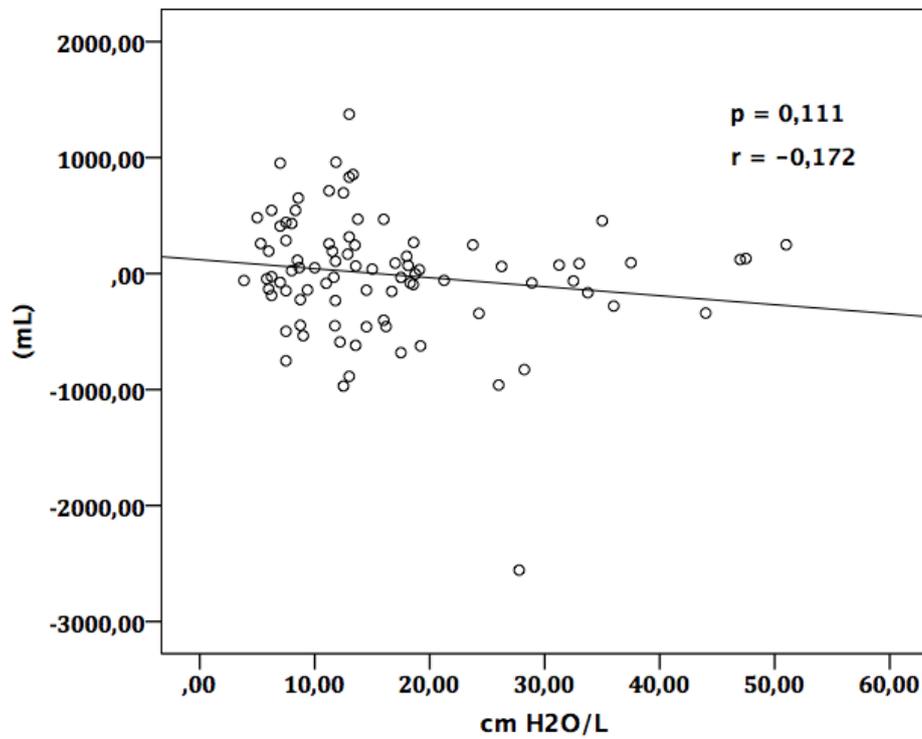


Gráfico 27 - Correlação entre elastância total e volume pleural à TC1.

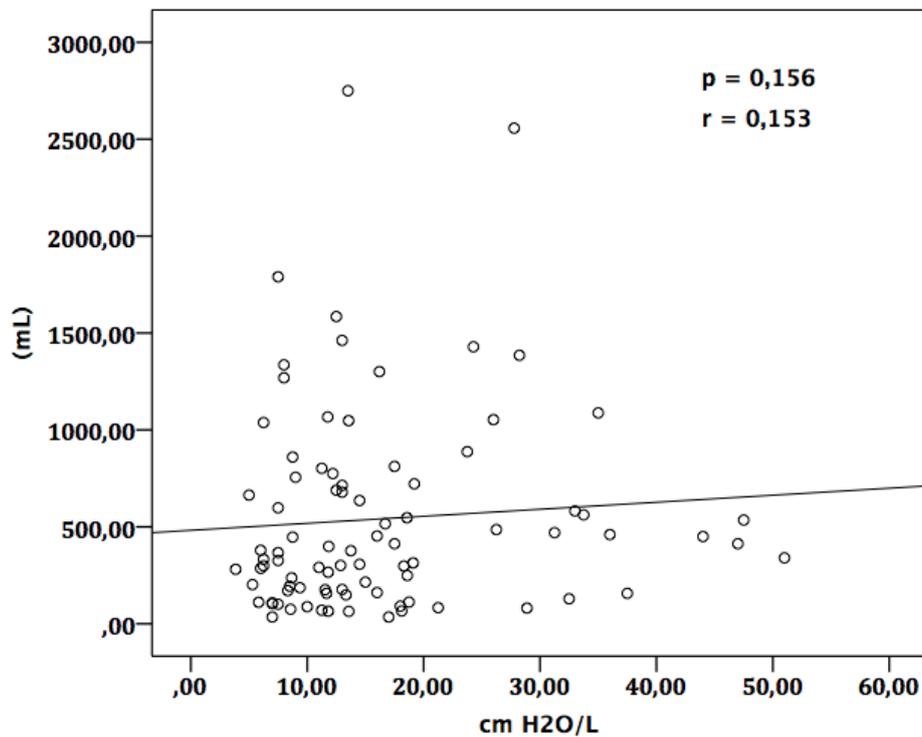
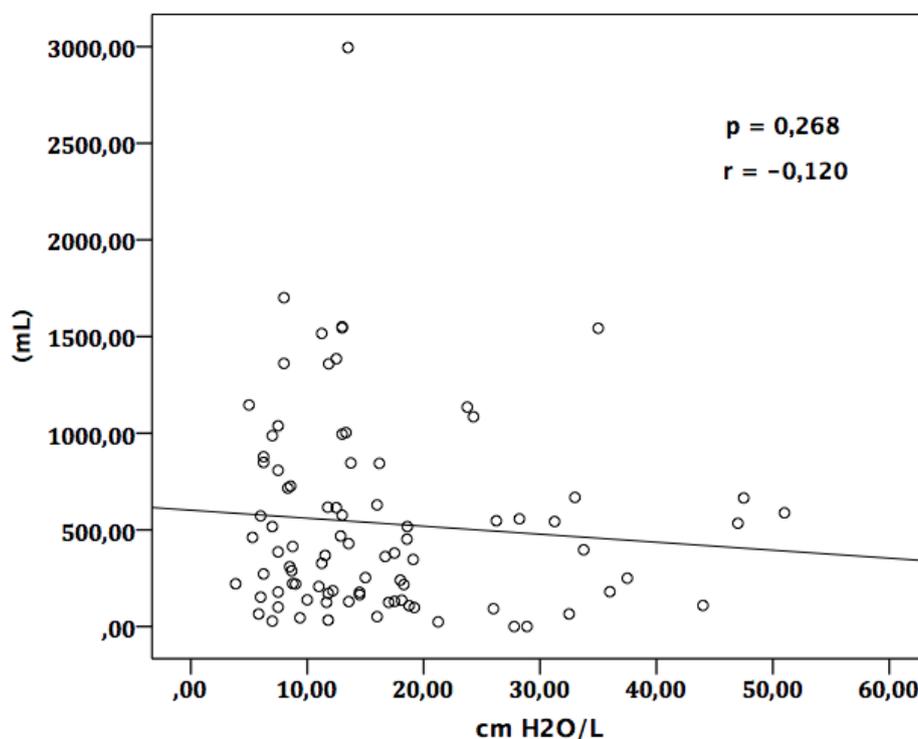


Gráfico 28 - Correlação entre elastância total e o volume pleural à TC30.



De acordo com a categorização entre pequena e grande cavidade pleural após a drenagem. Encontramos 54 pacientes (62,06%) no primeiro grupo e 33 (37,93%) no segundo. Comparamos as elastâncias pleurais e a efetividade clínica entre os grupos (Figura 22). Em relação às elastâncias não identificamos diferenças significativas com valores de $p = 0,200$ na 400 mL, $p = 0,478$ na 800 mL e $p = 0,268$ na total (Anexos G', H' e I'). Já para a efetividade clínica, encontramos um $p = 0,051$. A razão de chances é 4,00 (IC: 1,098-14,570). O gráfico 29 ilustra tal comparação.

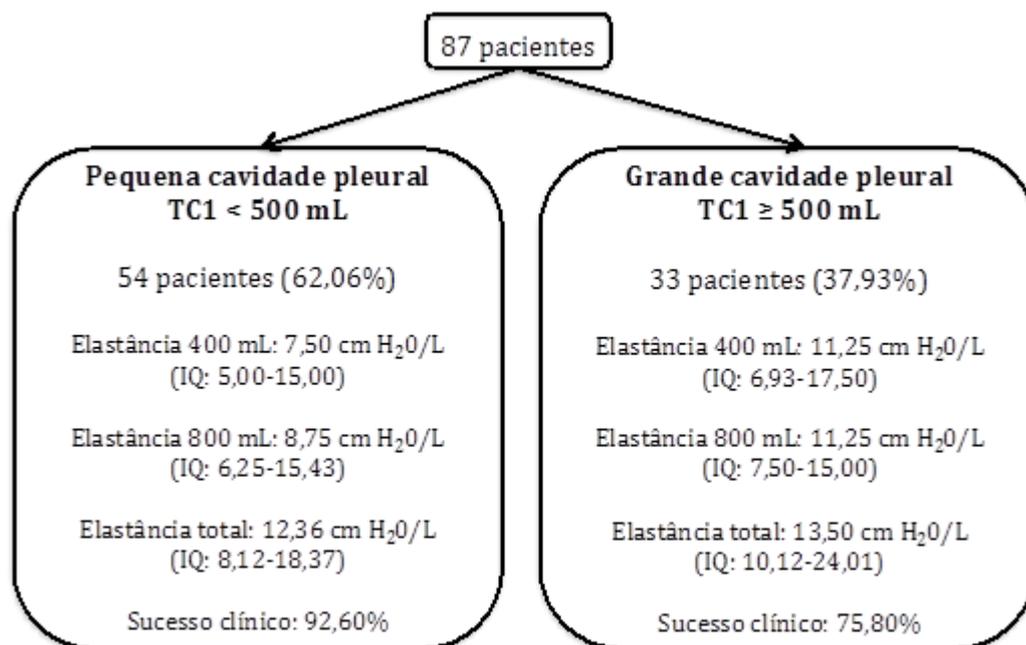
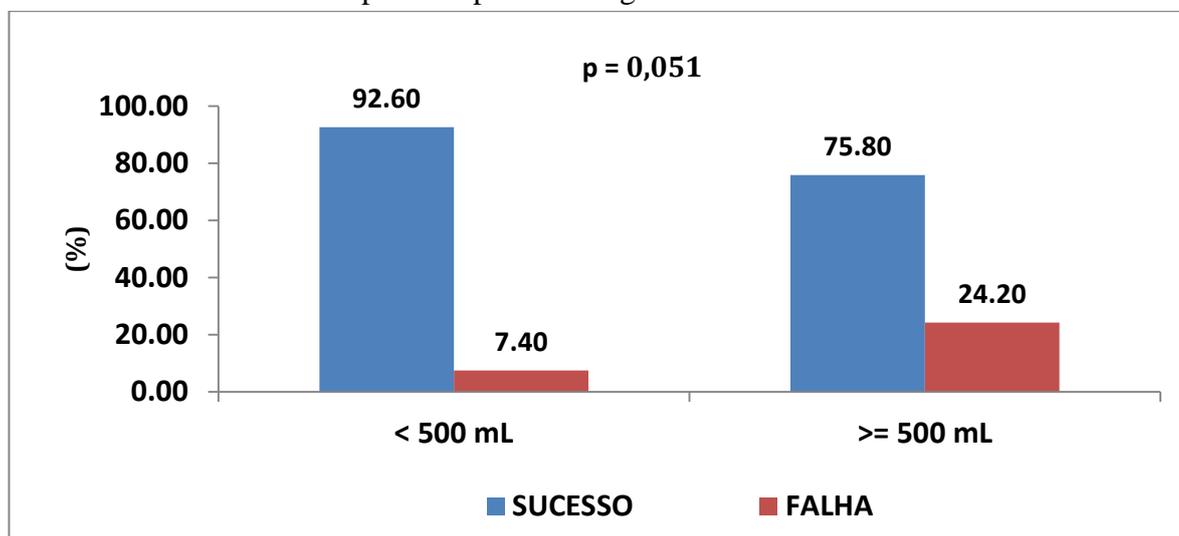


Figura 22- Grupos de pacientes de acordo com a cavidade pleural residual à TC1. As comparações das elastâncias pleurais entre os grupos não observaram diferenças significativas com respectivos $p = 0,200$, $p = 0,478$ e $p = 0,268$. Efetividade clínica $p = 0,051$, OR 4,00 (IC:1,098-14,570).

Gráfico 29 - Comparação da efetividade clínica entre os grupos de acordo com o volume da cavidade pleural após a drenagem.



Analizamos a distribuição do Delta volume categorizado em cada um dos grupos de cavidade após a drenagem. Entre os pacientes com pequena cavidade pleural, 27,77% evoluem com um acúmulo significativo de líquido, 66,66% não

apresentam mudanças significativas e 5,55% possuem diminuição do volume pleural. A figura 23 mostra as elastâncias pleurais e efetividade clínica para cada grupo de Delta volume nos pacientes com pequena cavidade pleural após a drenagem. Não foram encontradas diferenças significativas entre as elastâncias 400 mL, 800 mL e efetividade clínica, apresentando os respectivos valores de $p= 0,080$, $p= 0,072$ e $p= 0,552$ (Anexos J', K' e L'). Contudo, para a elastância total foi identificado um $p= 0,018$. Aplicando o teste de comparações múltiplas de Dunn, identificamos que a diferença encontra-se entre os grupos Delta volume positivo e o negativo, com $p= 0,027$. (Anexo M').

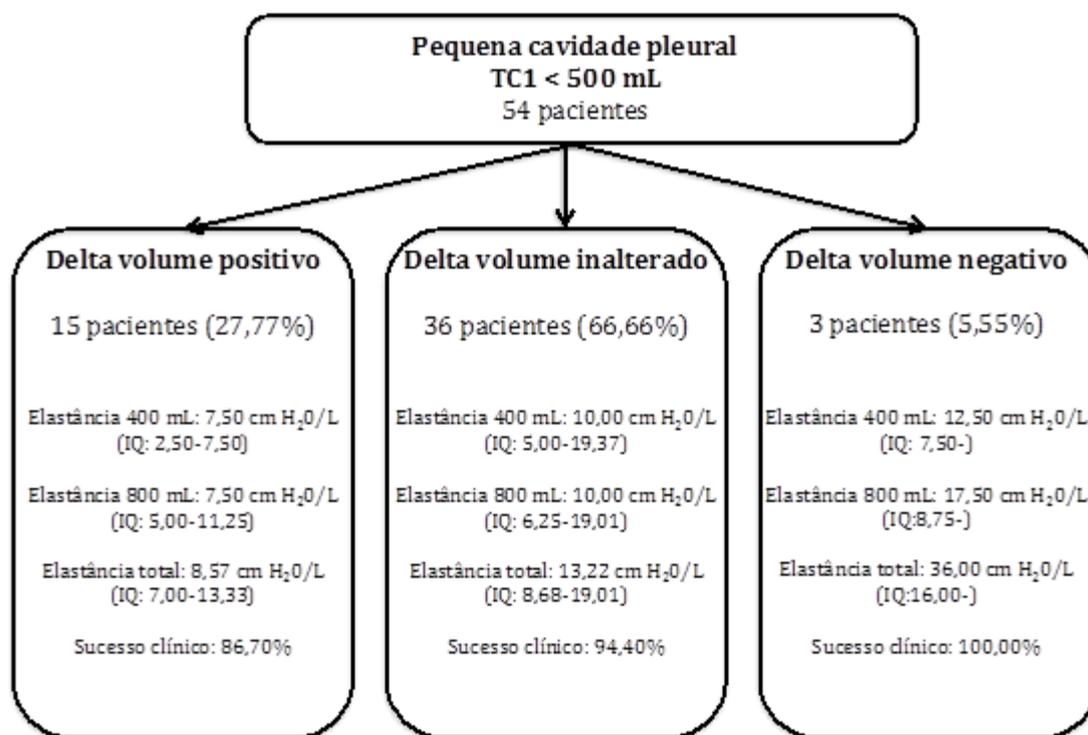


Figura 23- Fluxograma dos pacientes com pequena cavidade pleural de acordo com o Delta volume categorizado à TC1. As comparações das elastâncias 400 mL e 800 mL e da efetividade clínica entre os grupos não observaram diferenças significativas com respectivos $p= 0,080$, $p= 0,072$ e $p= 0,552$. Com a elastância total houve diferença, com o $p= 0,018$.

Já entre os pacientes com grande cavidade pleural, 21,21% evoluem com um volume ainda maior da cavidade pleural, 27,27% não apresentam mudanças significativas e a maioria (51,51%) evolui com uma diminuição do volume pleural. A figura 24 mostra as elastâncias pleurais e efetividade clínica para cada grupo de Delta volume nos pacientes com grande cavidade pleural após a drenagem. Não foram encontradas diferenças significativas entre eles em nenhuma dessas análises. Os valores encontrados foram $p= 0,221$ na 400 mL, $p= 0,480$ na 800 mL, $p= 0,256$ na total e $p= 0,418$ na efetividade clínica (Anexos N', O', P' e Q').

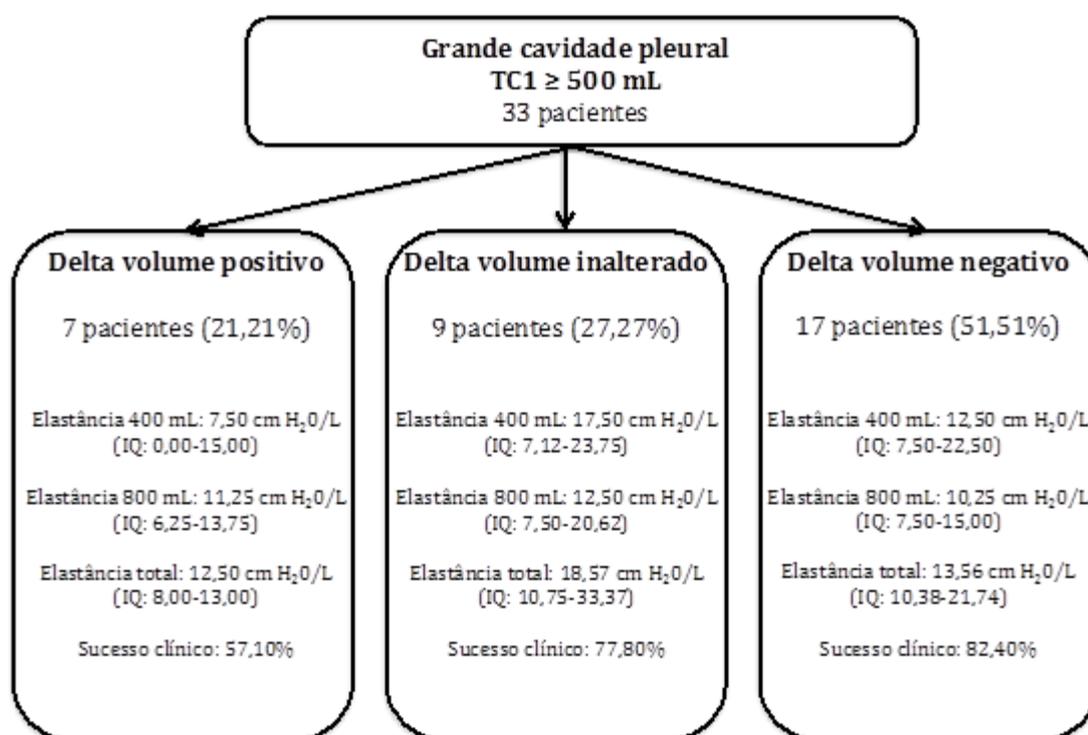


Figura 24- Fluxograma dos pacientes com grande cavidade pleural de acordo com o Delta volume categorizado à TC1. As comparações das elastâncias pleurais e da efetividade clínica entre os grupos não observaram diferenças significativas com respectivos $p= 0,221$, $p= 0,480$, $p= 0,256$ e $p= 0,418$.

5.5 – Análise das elastâncias pleurais com os desfechos não radiológicos

Utilizamos comparações para avaliarmos a influência das elastâncias em 400 mL, em 800 mL e total sobre os desfechos clínicos categóricos: efetividade clínica, melhora da dispneia, melhora da dor e complicações. Além disso, usamos correlações para estudar a influência das duas elastâncias sobre o aspecto físico (PHY) da qualidade de vida.

Quanto a efetividade clínica, estabelecemos uma comparação entre as elastâncias em 400 mL dos grupos falha e sucesso. As medianas foram 8,75 (IQ: 5,00-15,50) cmH₂O/L para sucesso e 11,25 (IQ: 7,50-23,12) cmH₂O/L para falha com $p = 0,256$ (Gráfico 30). Fizemos o mesmo para a elastância em 800 mL com medianas de 10,00 (IQ: 6,25-15,12) cmH₂O/L para sucesso e 11,25 (IQ: 6,25-15,93) cmH₂O/L para falha, com $p = 0,776$ (Gráfico 31). Com a total as medianas foram 12,50 (IQ: 8,33-19,20) cmH₂O/L para sucesso e 13,00 (IQ: 12,90-16,80) cmH₂O/L para falha, com $p = 0,791$ (Gráfico 32).

Gráfico 30- Comparação entre a elastância em 400 mL e efetividade clínica.

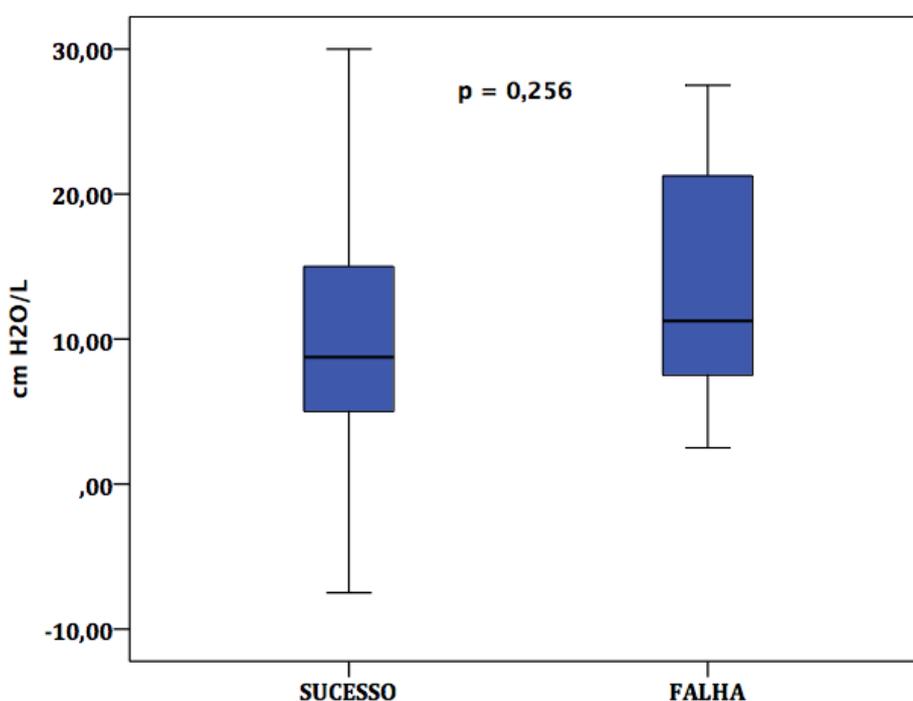


Gráfico 31- Comparação entre a elastância em 800 mL e efetividade clínica.

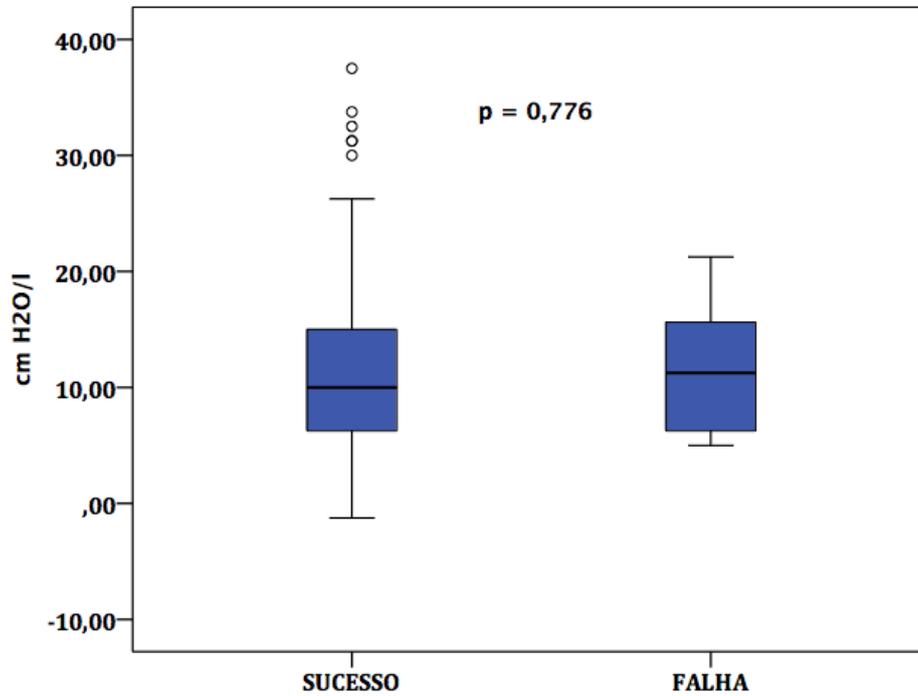
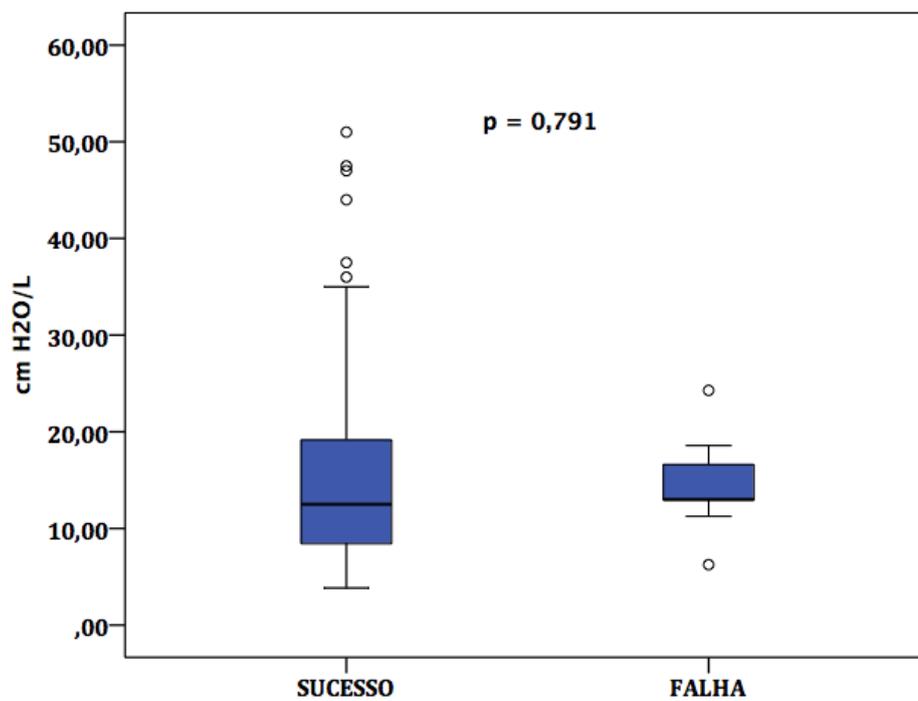


Gráfico 32- Comparação entre a elastância total e efetividade clínica.



Em relação à melhora da dispneia, categorizamos em sim (valor obtido em 30 dias após a pleurodese inferior ao inicial) e não (valor obtido em 30 dias após a pleurodese superior ou igual ao inicial). Estabelecemos uma comparação entre as elastâncias em 400 mL desses grupos. As medianas foram 8,75 (IQ: 5,00-20,00) cmH₂O/L para Sim e 7,50 (IQ: 5,00-12,50) cmH₂O/L para Não, com $p = 0,590$ (Gráfico 33). Fizemos o mesmo para a elastância em 800 mL com medianas de 11,25 (IQ: 5,93-15,81) cmH₂O/L para Sim e 8,75 (IQ: 7,50-15,00) cmH₂O/L para Não, com $p = 0,872$ (Gráfico 34). Com a total as medianas foram 13,57 (IQ: 8,57-19,20) cmH₂O/L para Sim e 12,50 (IQ: 8,33-18,28) cmH₂O/L para Não, com $p = 0,633$ (Gráfico 35).

Gráfico 33 - Comparação entre as elastâncias em 400 ml e melhora da dispneia.

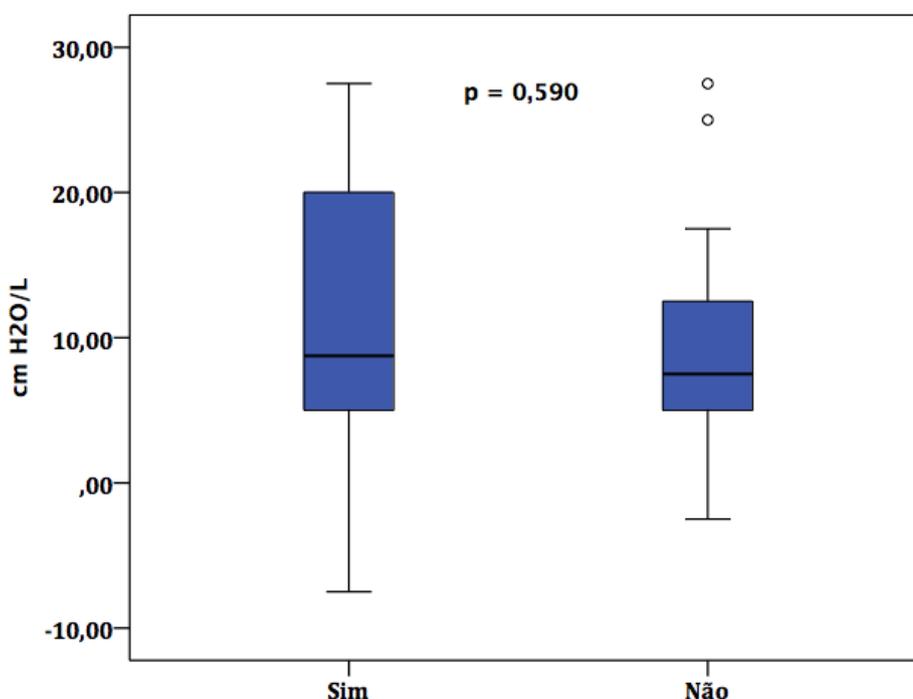


Gráfico 34 - Comparação entre as elastâncias em 800 ml e melhora da dispneia.

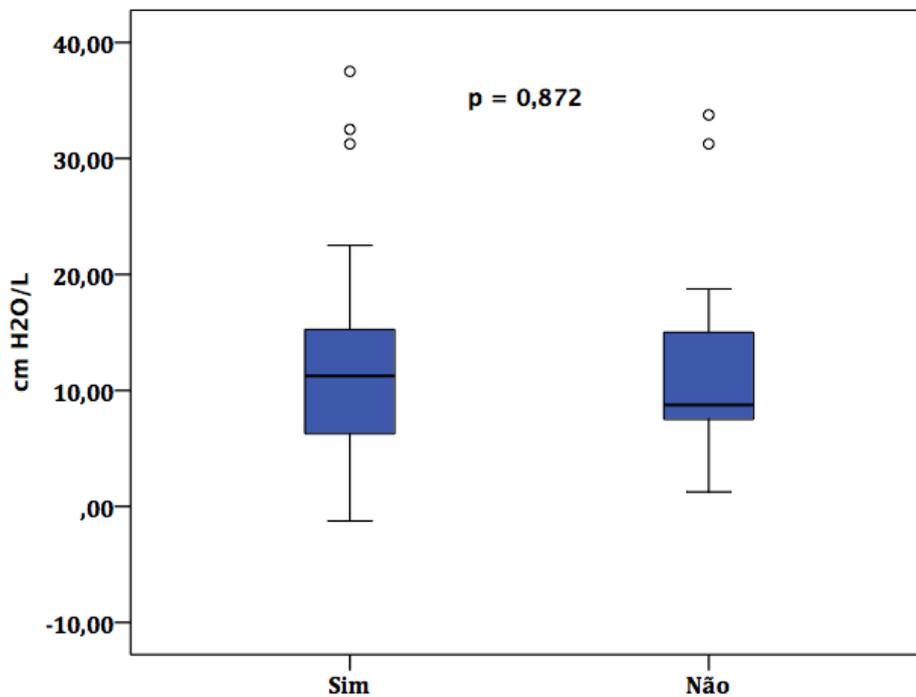
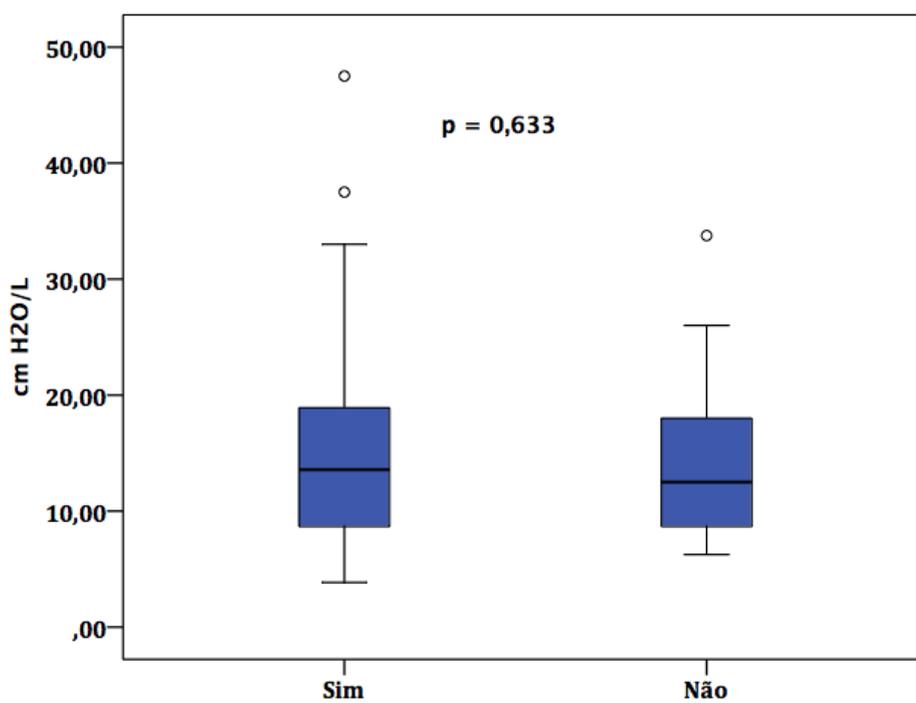


Gráfico 35 - Comparação entre as elastâncias totais e melhora da dispneia.



Quanto à melhora da dor, encontramos o valor de -1,7 após avaliarmos a diferença entre a média dos valores obtidos nos 30 dias após a pleurodese e inicial (-1,2) somada a meio desvio padrão acima (0,5). Dessa forma, categorizamos em não (diferença entre o valor obtido em 30 dias após a pleurodese e o inicial era $< 1,7$) e sim (diferença entre o valor obtido em 30 dias após a pleurodese e o inicial era $\geq 1,7$). Estabelecemos uma comparação entre as elastâncias em 400 mL esses grupos. As medianas foram 8,75 (IQ: 7,31-17,50) cmH₂O/L para Sim e 7,50 (IQ: 4,37-17,12) cmH₂O/L para Não, com $p= 0,438$ (Gráfico 36). Fizemos o mesmo para a elastância em 800 mL com medianas de 11,25 (IQ: 8,43-17,50) cmH₂O/L para Sim e 12,75 (IQ: 8,72-18,16) cmH₂O/L para Não, com $p= 0,343$ (Gráfico 37). Com a total as medianas foram 13,57 (IQ: 8,00-26,00) cmH₂O/L para Sim e 12,75 (IQ: 8,72-18,16) cmH₂O/L para Não, com $p= 0,396$ (Gráfico 38).

Gráfico 36- Comparação entre a elastância em 400 mL e melhora da dor.

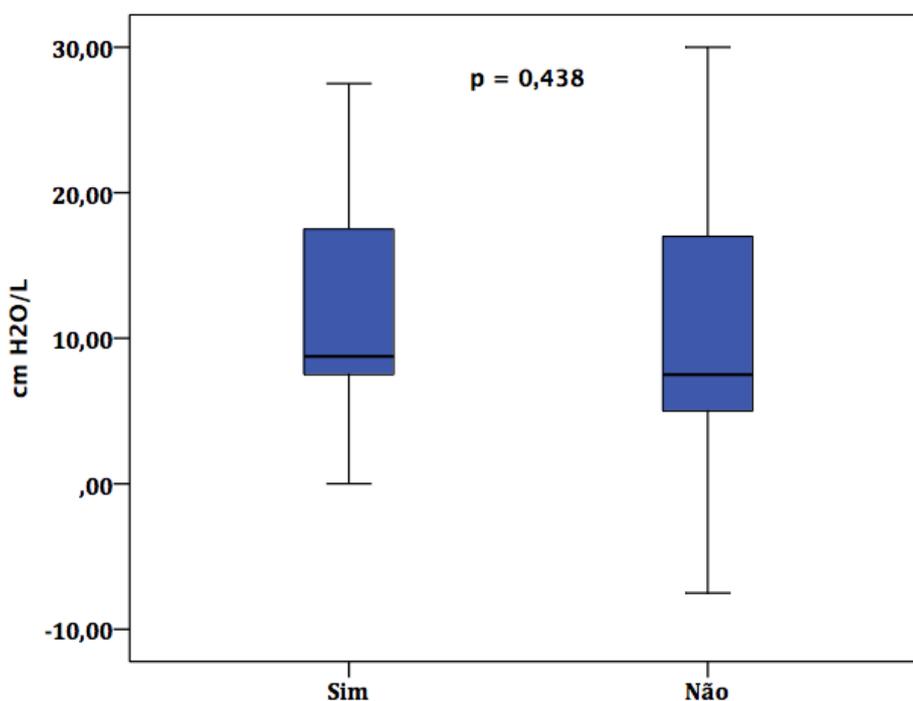


Gráfico 37- Comparação entre a elastância em 800 mL e melhora da dor.

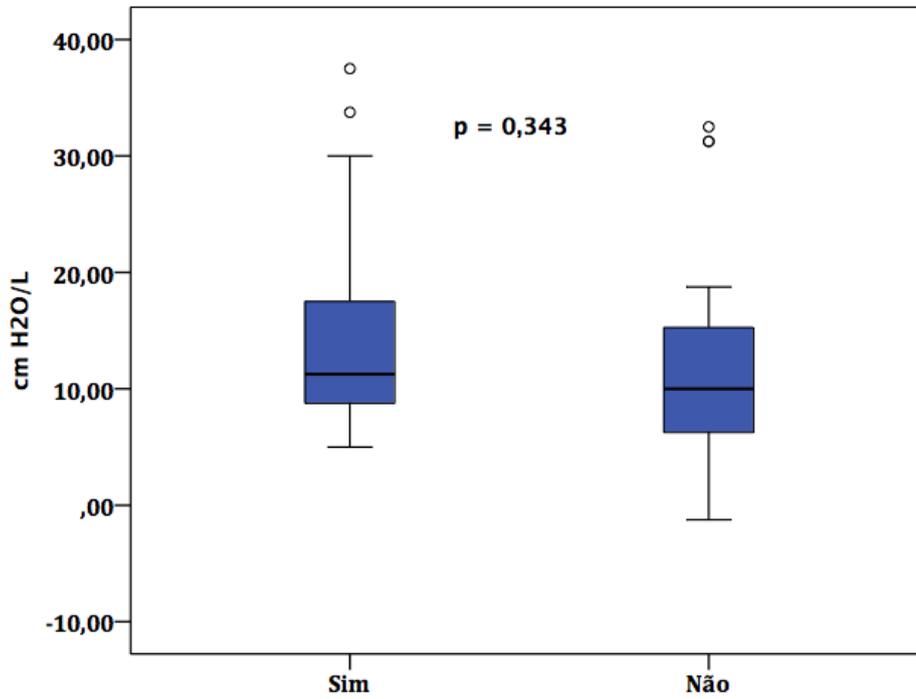
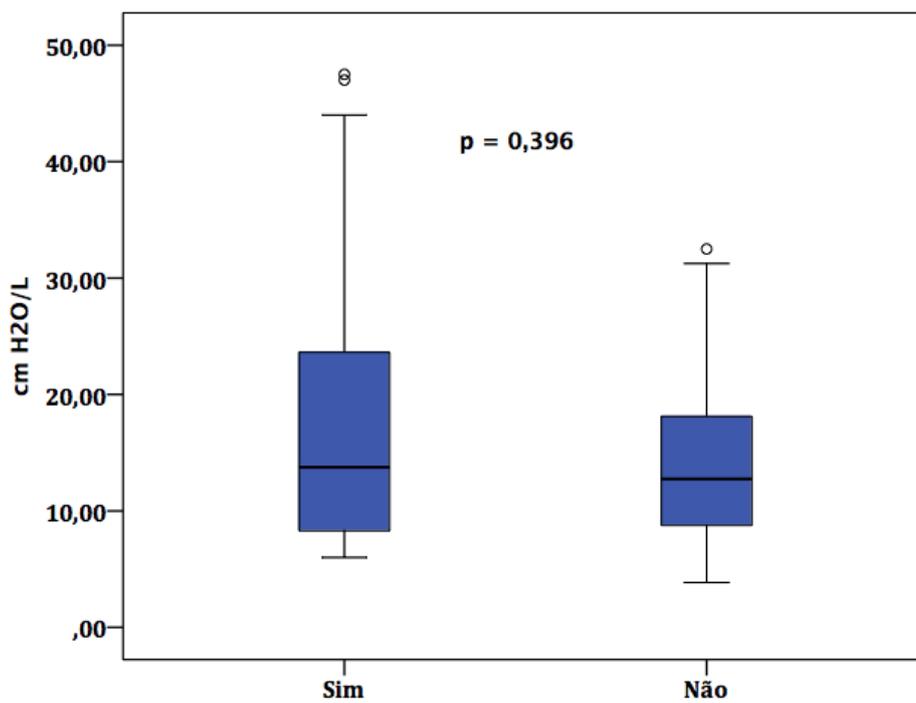


Gráfico 38- Comparação entre a elastância total e melhora da dor.



A ocorrência de complicações foi categorizada entre Não e Sim (somamos os pacientes com qualquer complicação). Estabelecemos uma comparação entre as elastâncias em 400 mL esses grupos. As medianas foram 10,00 (IQ: 5,87-16,00) cmH₂O/L para Não e 10,00 (IQ: 2,50-18,75) cmH₂O/L para Sim, com $p = 0,790$ (Gráfico 39). Fizemos o mesmo para a elastância em 800 mL com medianas de 10,00 (IQ: 6,25-15,00) cmH₂O/L para Não e 10,00 (IQ: 5,62-16,12) cmH₂O/L para Sim, com $p = 0,722$ (Gráfico 40). Com a total as medianas foram 13,00 (IQ: 8,55-19,12) cmH₂O/L para Não e 13,50 (IQ: 8,75-18,05) cmH₂O/L para Sim, com $p = 0,780$ (Gráfico 41).

Gráfico 39 - Comparação entre a elastância em 400 mL e complicações.

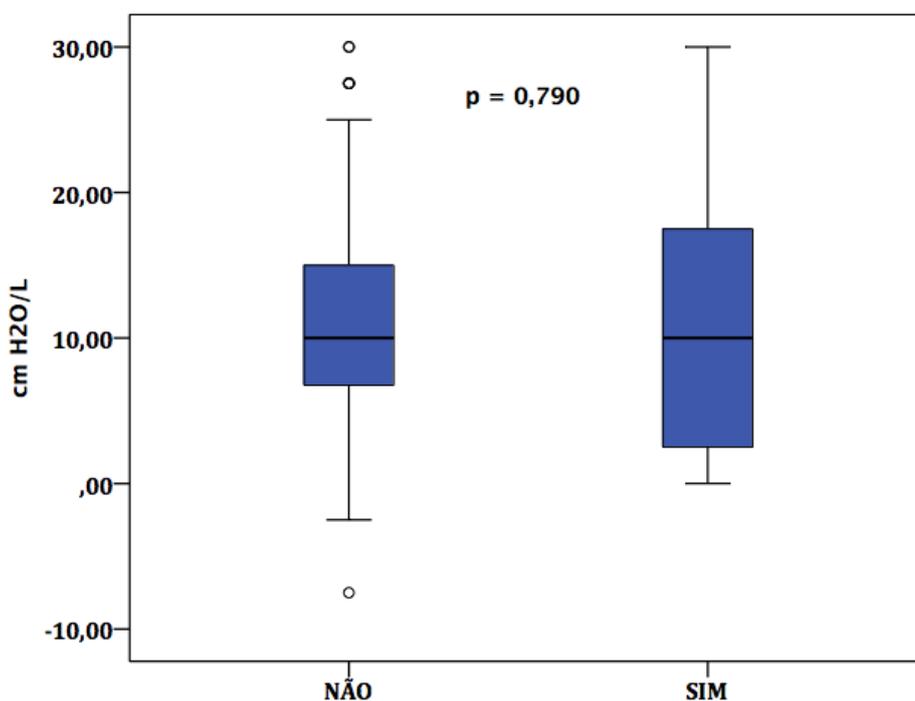


Gráfico 40 - Comparação entre a elastância em 800 mL e complicações.

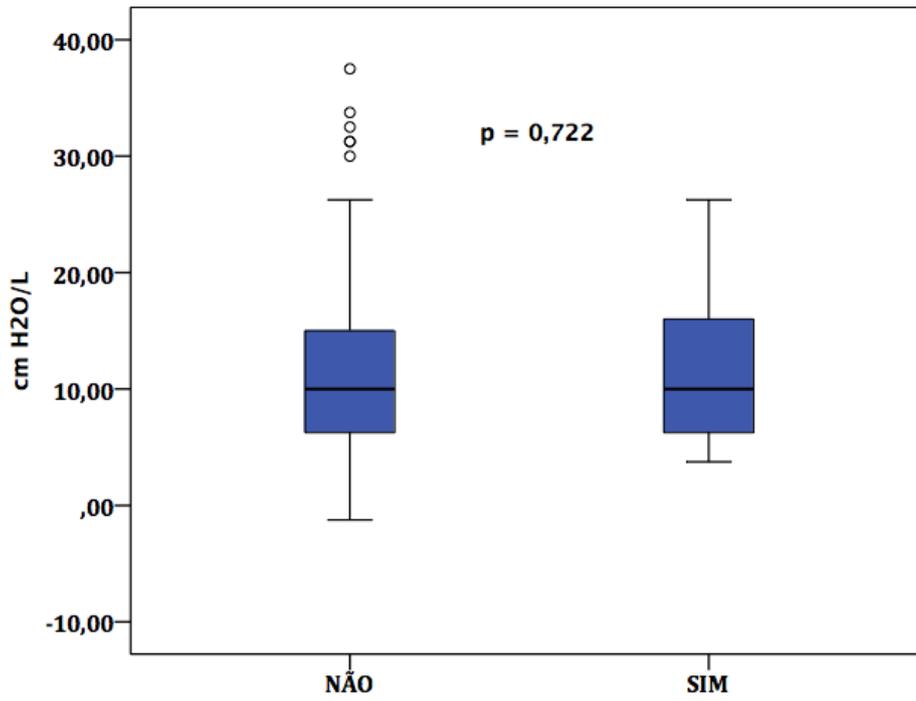
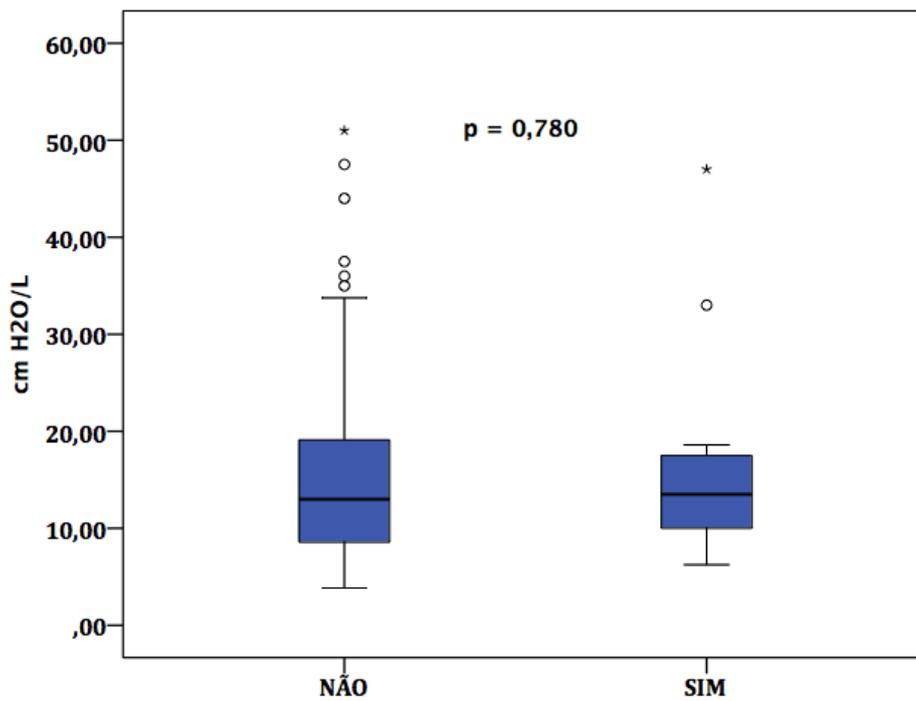


Gráfico 41- Comparação entre a elastância total e complicações.



Por fim, estabelecemos correlações entre as elastâncias em 400 mL, 800 mL e total e os valores encontrados no domínio físico do questionário de qualidade de vida no momento inicial (PHY1) e 30 dias após a pleurodese (PHY30). Não houve correlação significativa entre elas. Encontramos $p=0,856$ entre elastância em 400 mL com PHY 1 e $p= 0,965$ com o PHY 30 (Gráficos 42 e 43). Com a elastância em 800 mL foi visto $p= 0,760$ com PHY 1 e $p= 0,974$ com PHY 30 (Gráficos 44 e 45). Por fim, na total $p= 0,329$ foi identificado com o PHY 1 e $p= 0,283$ com o PHY 30 (Gráficos 46 e 47).

Gráfico 42 - Correlação entre elastância em 400 mL e PHY 1.

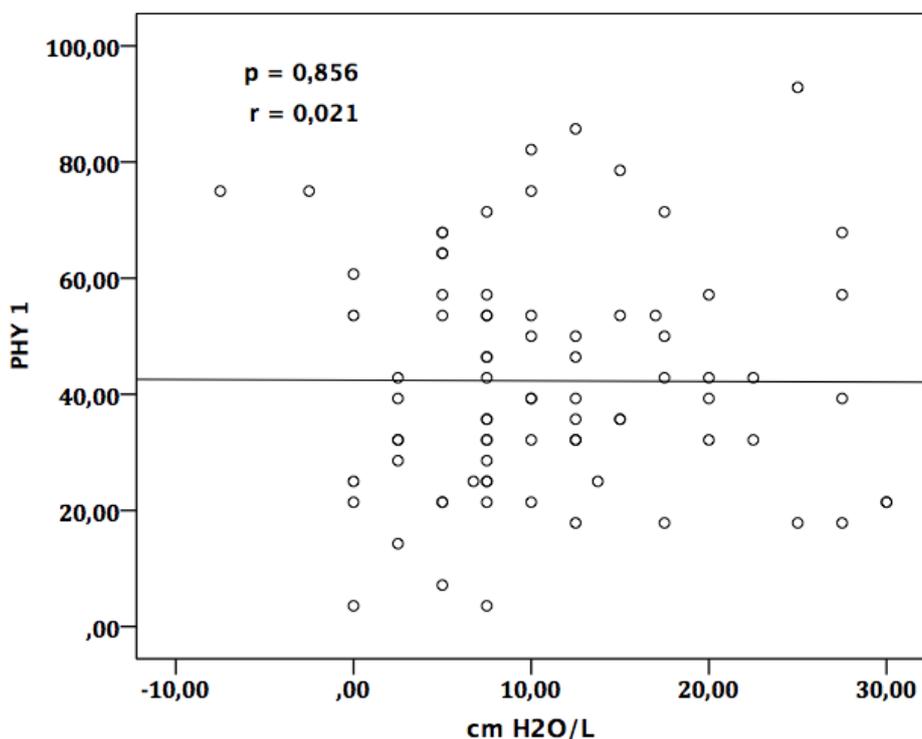


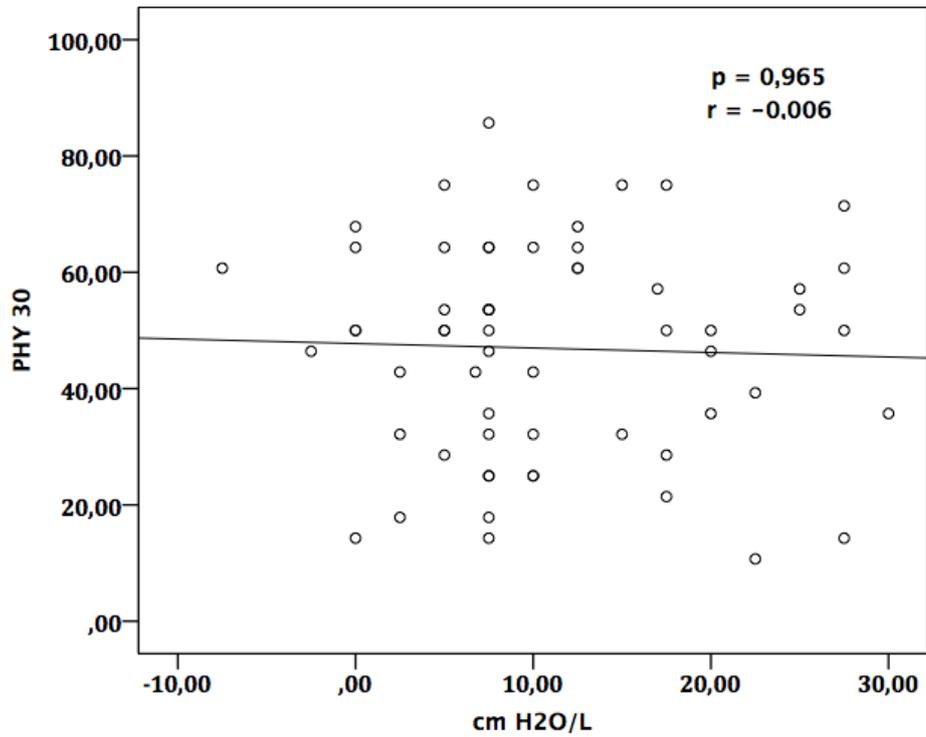
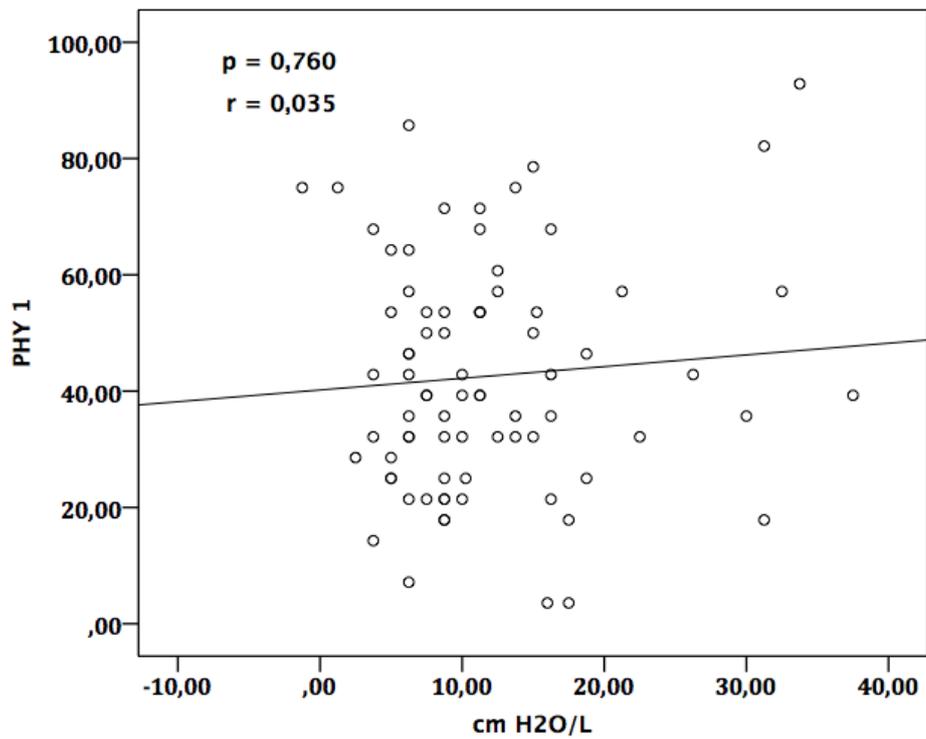
Gráfico 43 - Correlação entre elastância em 400 mL e PHY 30.**Gráfico 44** - Correlação entre elastância em 800 mL e PHY 1.

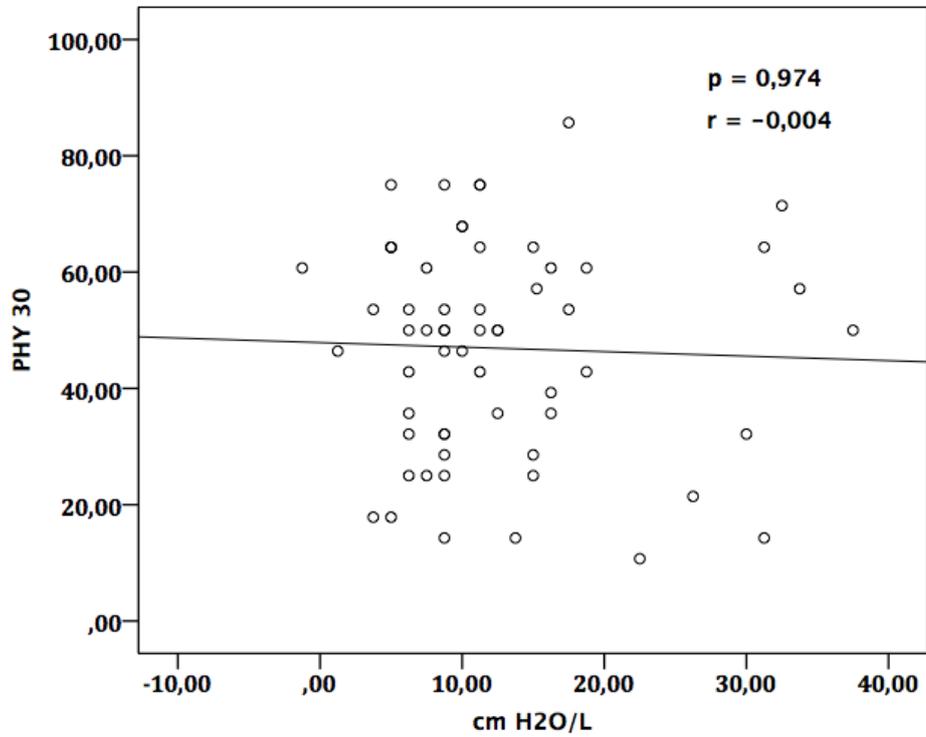
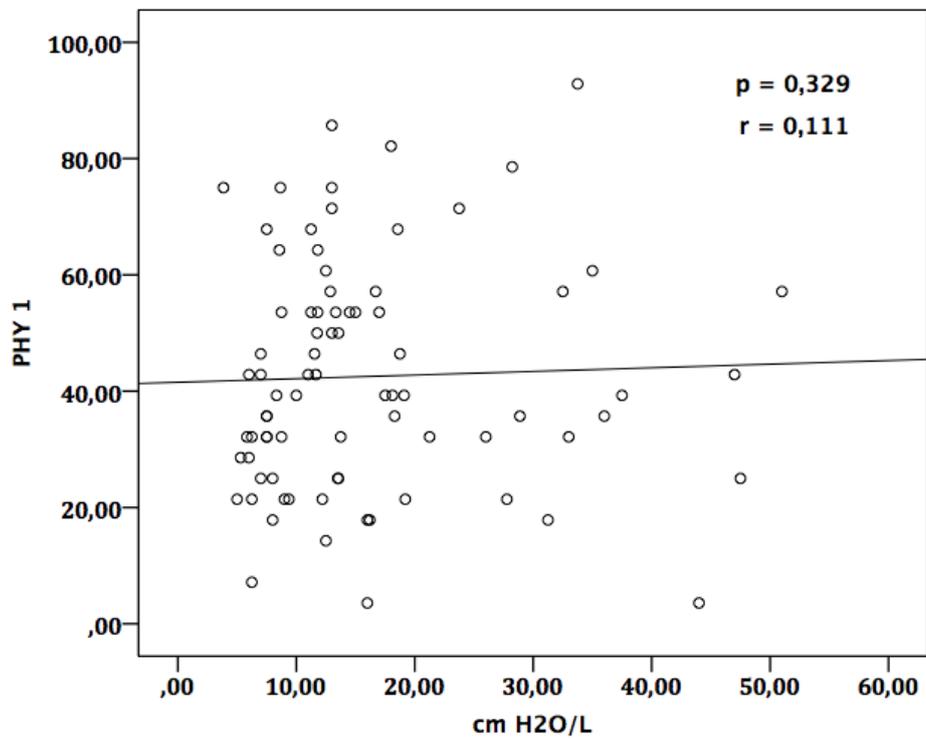
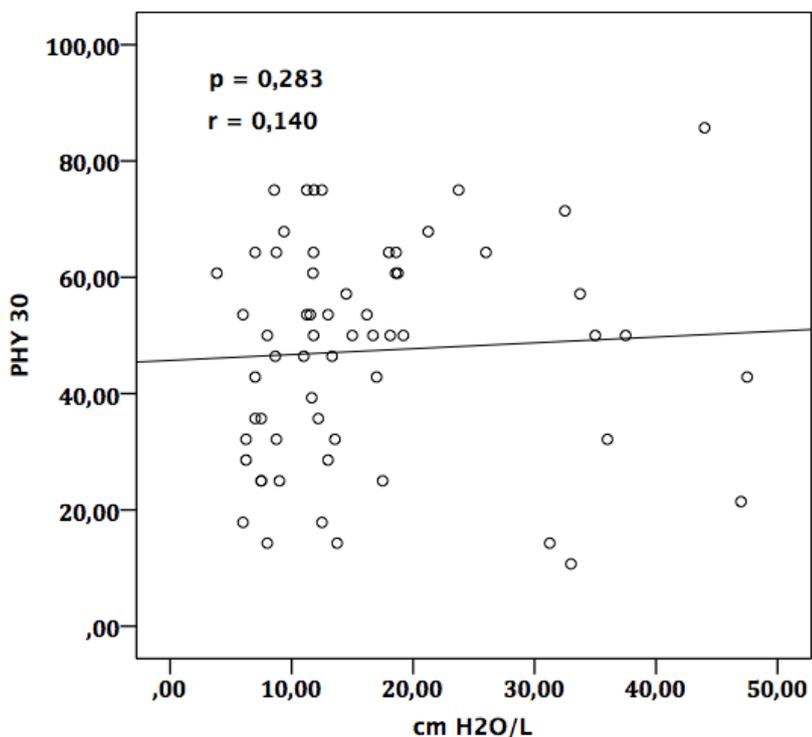
Gráfico 45 - Correlação entre elastância em 800 mL e PHY 30.**Gráfico 46** - Correlação entre elastância total e PHY 1.

Gráfico 47 - Correlação entre elastância total e PHY 30.

5.6 – Análise das sobrevidas

Analizamos as sobrevidas gerais de todos os pacientes que foram drenados e apenas daqueles incluídos na análise. Para todos os pacientes (131), a sobrevida mediana foi de 12 meses com erro padrão de $\pm 1,71$ (Gráfico 48). Já entre os incluídos, a sobrevida mediana foi de 16 meses com erro padrão $\pm 3,50$ (Gráfico 49).

Gráfico 48 – Curva de sobrevida geral de todos os pacientes (incluídos + excluídos).

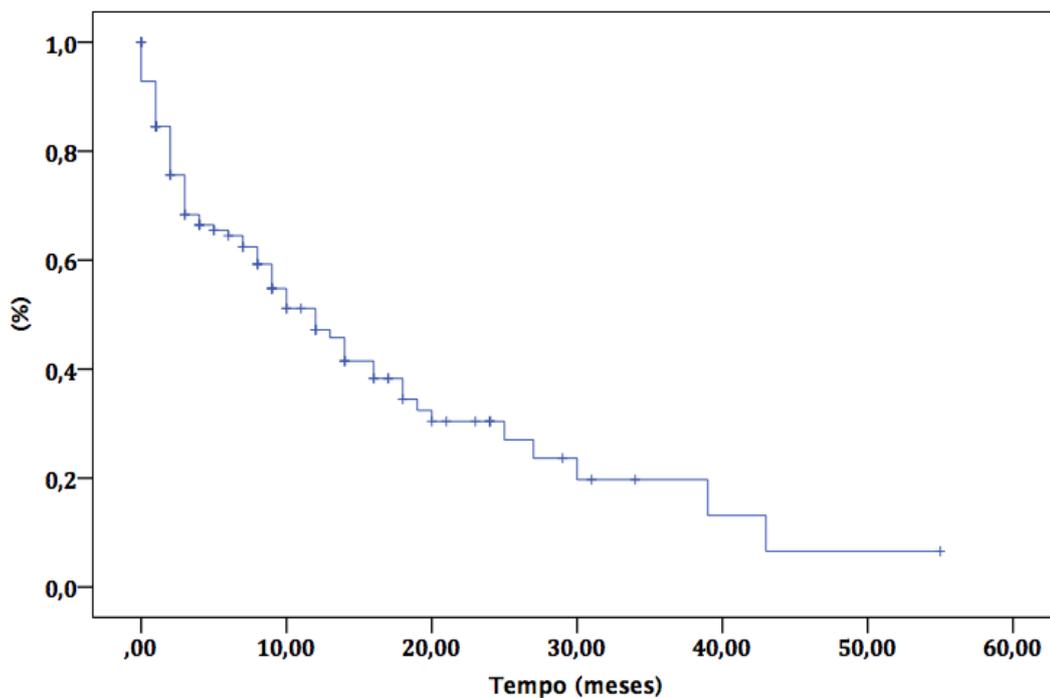
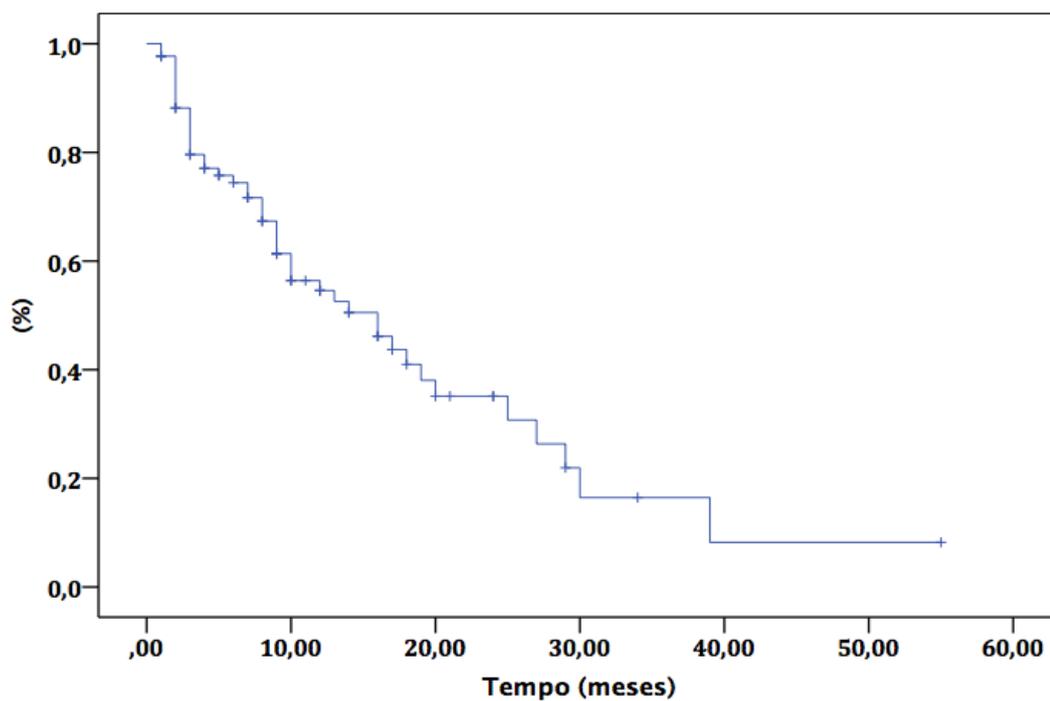


Gráfico 49 – Curva de sobrevida geral dos pacientes incluídos na análise.



Foi realizada regressão de Cox para tentar estabelecer correlação entre as elastâncias em 400 mL, 800 mL e total e a sobrevida dos pacientes incluídos. Não foram encontradas correlações significativas para nenhuma delas. Em 400 mL observamos $p=0,105$, $HR=0,972$ (IC95%: 0,939-1,006), em 800 mL $p=0,370$, $HR=0,982$ (IC95%: 0,945-1,021) e total $p=0,698$, $HR=0,994$ (IC95%: 0,965-1,024).

Analisamos a sobrevida de acordo com o KPS do paciente e o sítio primário da neoplasia. Como foi dito na revisão da literatura, esses são duas variáveis relacionadas com a sobrevida dos pacientes com DPMR. Quanto ao $KPS \leq 70$ e >70 , obtivemos Log Rank com $p=0,015$ (Gráfico 50). Também realizamos regressão de Cox que encontrou correlação entre KPS e sobrevida com $p=0,020$, $HR=2,049$ (IC95%: 1,118-3,755). Já em relação ao sítio primário, não houve diferença significativa, Log Rank com $p=0,136$ (Gráfico 51).

Gráfico 50 – Curvas de Kaplan-Meier pelo KPS.

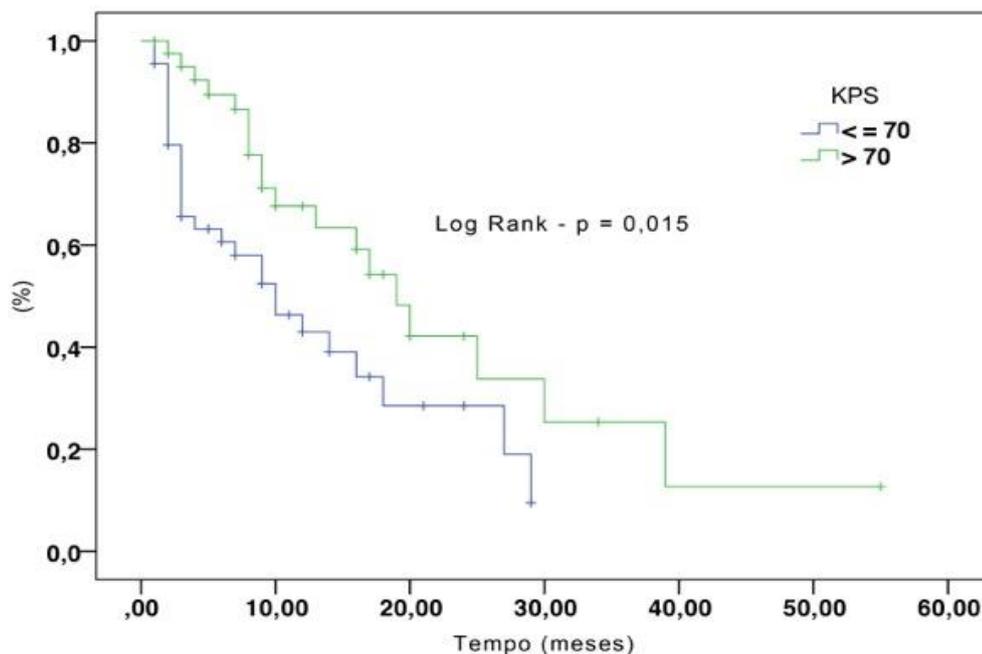
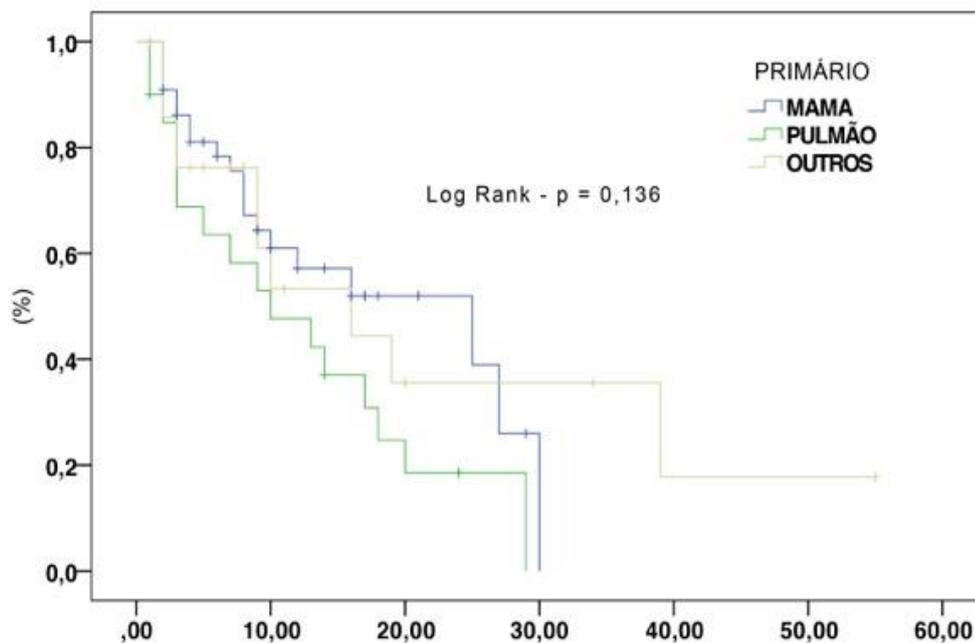


Gráfico 51 – Curvas de Kaplan-Meier pelo sítio primário.



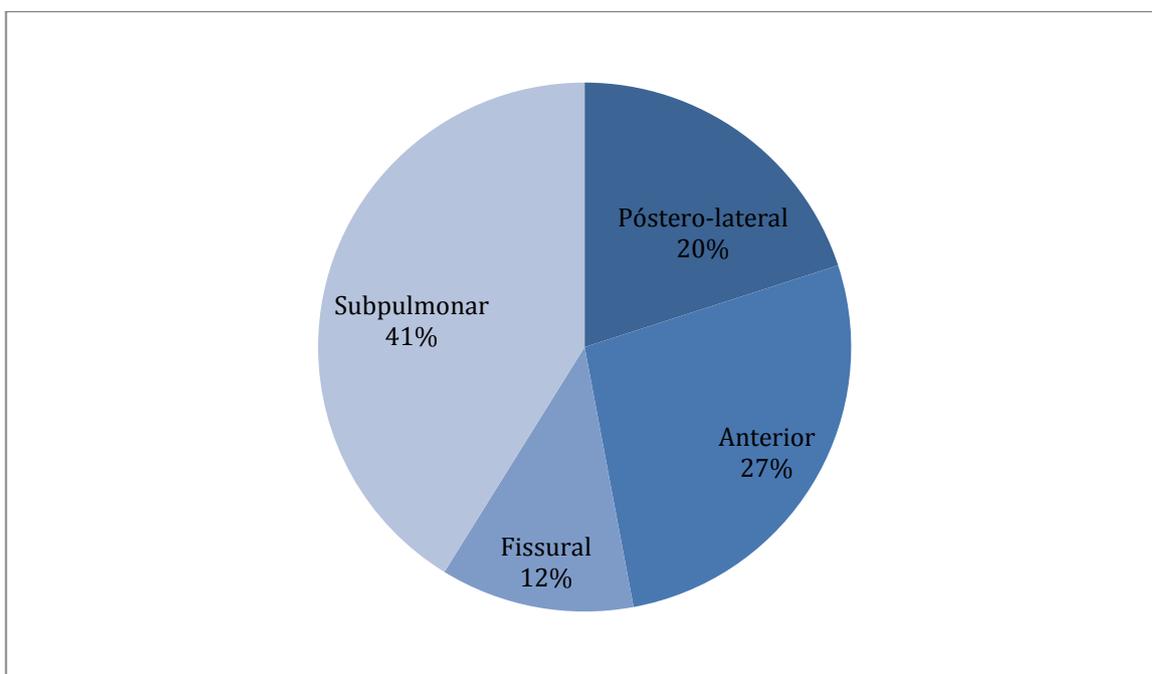
Também avaliamos a correlação das elastâncias em 400 mL, 800 mL e total com a sobrevida livre de recidiva, em todas não identificamos correlação significativa. Para a 400 mL a regressão de Cox encontrou $p = 0,323$, $HR = 1,032$ (IC95%: 0,969-1,099), para a 800 mL $p = 0,800$, $HR = 0,990$ (IC95%: 0,919-1,067) e para a total $p = 0,485$, $HR = 0,978$ (IC95%: 0,917-1,042).

Assim como para sobrevida, analisamos a sobrevida livre de recidiva de acordo com o KPS do paciente e o sítio primário da neoplasia. Em nenhuma delas evidenciamos diferenças significativas entre as curvas. Quanto ao KPS o Log Rank obteve $p = 0,589$ (Anexo R'). Em relação ao sítio primário encontramos Log Rank com $p = 0,348$ (Anexo S').

5.7 – Análise da posição da ponta do cateter pleural

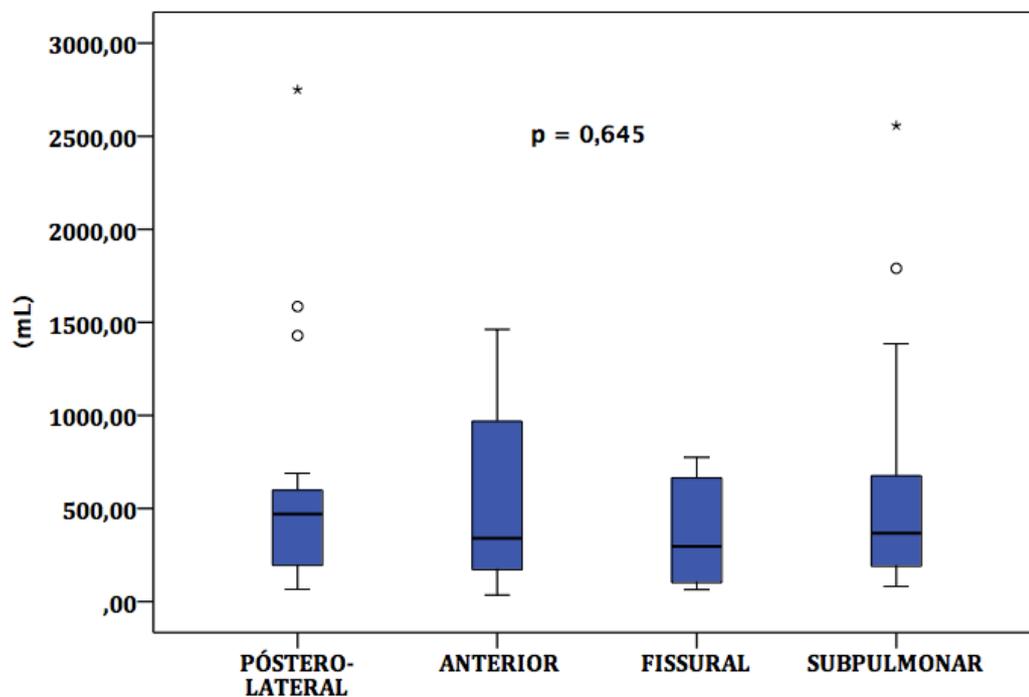
Em relação à ponta do cateter pleural observamos que se encontrava em posição póstero-lateral em 20,00% dos casos, anterior em 27,05%, fissural em 11,76% e subpulmonar em 41,17% (Gráfico 52).

Gráfico 52 – Frequências encontradas da posição das pontas dos cateteres pleurais.



Com intuito de avaliarmos o papel da posição da ponta do cateter sobre a expansão pulmonar comparamos o volume pleural à TC1 das diferentes categorias. Não observamos diferenças significativas. As medianas foram 470,00 (IQ: 185,00-643,50) mL para o póstero-lateral, 340,00 (IQ: 157,00-1048,00) mL para o anterior, 296,00 (IQ: 92,00-678,50) mL para o fissural e 367,00 (IQ: 177,00-714,00) mL para o subpulmonar, com $p=0,645$ (Gráfico 53).

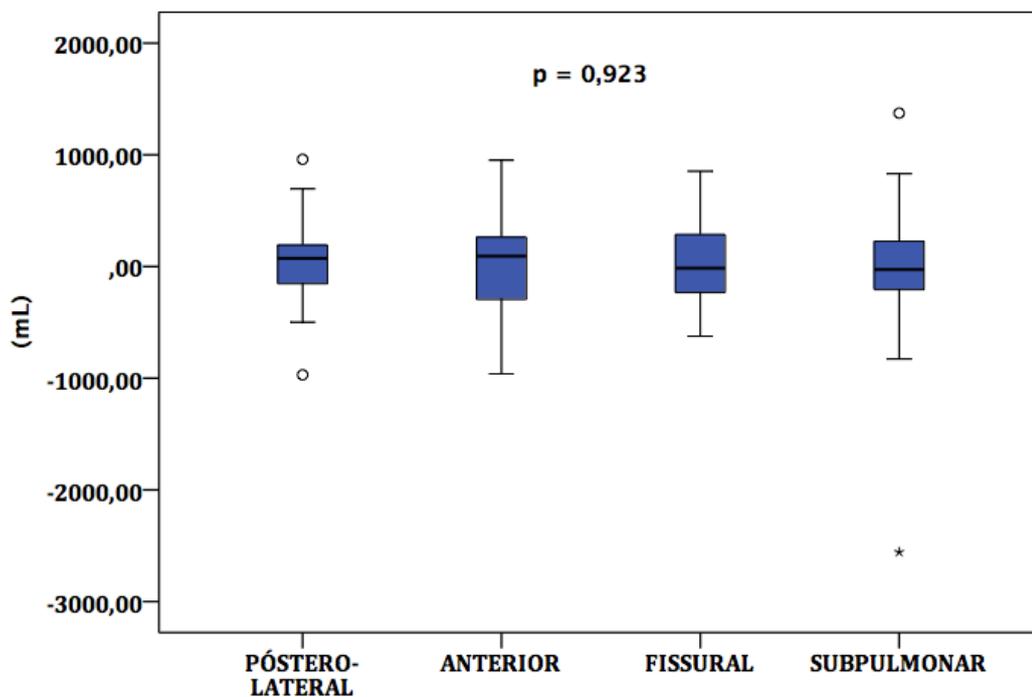
Gráfico 53 – Comparação entre posição da ponta do cateter pleural e o volume pleural à TC1.



Para avaliarmos o papel da posição da ponta do cateter sobre a efetividade radiológica da pleurodese comparamos o Delta Volume das diferentes categorias. Não observamos diferenças significativas. As medianas foram 73,00 (IQ: -217,00-218,50) mL para o póstero-lateral, 93,00 (IQ: -446,00-268,00) mL para o anterior, -15,00 (IQ: -322,25-334,25) mL para o fissural e -27,00 (IQ: -225,00-259,00) mL para o subpulmonar, com $p=0,923$ (Gráfico 54).

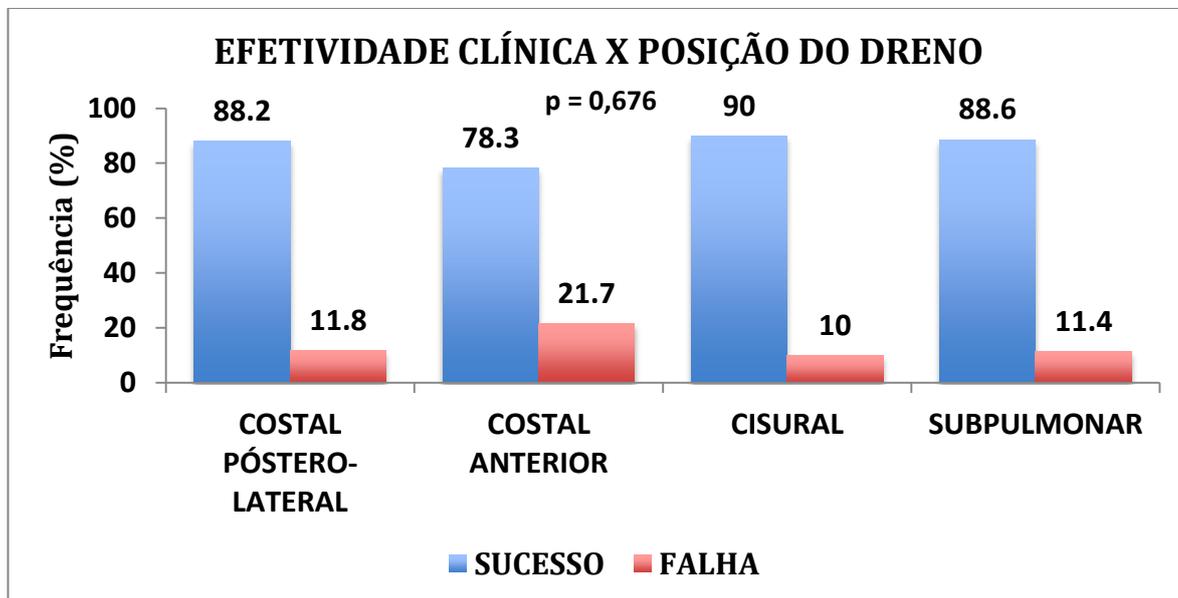
Gráfico 54 – Comparação entre posição da ponta do cateter pleural e o Delta

Volume.



Por fim, avaliamos a influência da ponta do cateter pleural sobre a efetividade clínica da pleurodese. Comparamos as taxas de sucesso e falha entre os grupos. Falha ocorreu em 11,80% no póstero-lateral, 21,70% no anterior, 10,00% no fissural e 11,40% no subpulmonar, com $p=0,676$ (Gráfico 55).

Gráfico 55 – Comparação entre posição da ponta do cateter pleural e a efetividade clínica.



5.8 – Demais análises

No presente estudo dois agentes esclerosantes foram empregados. Tanto o talco mineral e o nitrato de prata são usados rotineiramente pela Divisão de Cirurgia Torácica do HC-FMUSP. Dessa forma, realizamos comparações entre esses agentes para avaliarmos suas possíveis influências sobre os principais desfechos. Todavia, não foram encontradas diferenças significativas em nenhuma delas.

A mediana do Delta Volume foi 58,00 (IQ: -124,25-278,50) mL para talco e -81,00 (IQ: -402,00-245,00) mL para nitrato (p= 0,080). A mediana do volume pleural em 30 dias foi 391,00 (IQ: 155,00-845,00) mL para talco e 362,00 (IQ: 178,00-615,00) mL para nitrato (p= 0,785). Em relação à efetividade clínica talco obteve sucesso em 82,70% dos casos e nitrato 91,40% (p= 0,247). Quanto à melhora da dispneia, aconteceu em 50,00% com talco e 68,80% com nitrato (p= 0,217).

Referente à melhora da dor ocorreu em 57,6% com talco e 60,00% com nitrato ($p=0,862$). Por fim, analisando a ocorrência de complicações, encontramos 11,50% no talco e 20,00% no nitrato ($p=0,278$).

Por fim, realizamos algumas comparações entre os pacientes incluídos nos dois institutos do complexo do HC-FMUSP envolvidos nesse estudo. Os pacientes do Incor vinham em sua maioria encaminhados de outro serviço oncológico mais focado em neoplasias ginecológicas femininas (Hospital Pérola-Byton). Por sua vez, os pacientes do ICESP apresentavam primários mais diversificados. Não encontramos diferenças significativas entre qualquer uma das três elastâncias pleurais medidas. Também não houve diferença significativa quanto à efetividade clínica. Apenas identificamos mais pacientes com $KPS > 70$ naqueles do ICESP (71,40%) em relação aos do Incor (32,70%). Tal gráfico pode ser visto no Anexo T'.

DISCUSSÃO

6 - DISCUSSÃO

Vários trabalhos mostram que a elastância pleural pode ser usada para prever a expansão pulmonar após o esvaziamento do derrame pleural [11–13,79]. Além disso, permite a realização desse procedimento com maior segurança, evitando complicações como o edema de re-expansão [77]. Contudo, apenas um estudo explorou o papel da elastância pleural como preditor de sucesso da pleurodese feita pelo cateter pleural em pacientes com DPMR [7].

Este trabalho é pioneiro em estudar o impacto da manometria pleural como preditor da expansão pulmonar e do sucesso radiológico (medidos de modo mais preciso) em pacientes submetidos à pleurodese a beira do leito. Além disso, diversos desfechos clínicos importantes foram avaliados e correlacionados com a elastância pela primeira vez.

No estudo não encontramos correlações entre a elastância pleural medida em três momentos diferentes do esvaziamento do derrame pleural maligno e os volumes pleurais mensurados em tomografias de tórax. Também não encontramos correlações entre as três elastâncias e alguns desfechos clínicos importantes como efetividade clínica, impacto na qualidade de vida, melhora da dispneia, da dor ou ocorrência de complicações relacionadas ao procedimento da pleurodese. Tampouco a sobrevivência desses pacientes está correlacionada com as medidas das pressões pleurais. Dessa forma, a elastância pleural não se mostrou um bom fator preditor do sucesso da pleurodese a beira do leito.

Todavia, pudemos extrair interessantes informações sobre o comportamento da cavidade pleural acometida por neoplasia e submetida ao procedimento de

pleurodese química. Ao contrário daquilo que supúnhamos no desenho do estudo, em quase um quarto dos pacientes, a cavidade pleural diminuiu significativamente de volume após a realização da pleurodese e retirada do dreno. Além disso, pudemos esclarecer uma dúvida prática rotineira entre os médicos envolvidos com o tratamento do DPMR: a posição da ponta do cateter pleural não influencia a expansão pulmonar após uma drenagem nem o sucesso radiológico e clínico da pleurodese.

6.1 – Casuística

Foram usados 131 pacientes no estudo. Originalmente, planejávamos 140 pacientes. Contudo, após a análise interina dos dados para a qualificação (com 119 pacientes) pudemos notar que o acréscimo dos nove pacientes restantes não mudariam de forma significativa os resultados. Além disso, por mudanças no referenciamento da Secretaria de Saúde Estadual, houve uma queda abrupta do número de pacientes que recebíamos de um hospital de especializado no tratamento de câncer ginecológico (Hospital Pérola-Byington). Dessa forma, nos últimos dois anos o ritmo de inclusão diminuiu de forma considerável. Por fim, participaram da análise 87 pacientes e 44 foram excluídos. Comparando esses dois grupos, apenas encontramos diferenças significativas em relação à performance clínica. No grupo de incluídos havia mais pacientes com KPS > 70 ($p= 0,008$). Tal fato era esperado, uma vez que pacientes que evoluíram a óbito em menos de 30 dias não participaram da análise. Como mencionado na revisão da literatura, a performance clínica é o melhor preditor de sobrevida nos pacientes com DPMR [2,30,31].

Na nossa casuística o primário mais comum foi mama (51,72%) seguido de pulmão (22,98%). Tal fato se deve a sermos, nos primeiros anos do estudo, a

referencia em cirurgia torácica para os pacientes do Hospital Pérola-Byington. De qualquer modo, esses dois primários também são os mais prevalentes segundo a literatura médica [23,24]. Em relação à citologia do líquido pleural, todos os pacientes apresentavam exsudatos linfocíticos com ADA baixo. Aqueles sem células neoplásicas identificadas no líquido pleural apresentavam doença metastática comprovada em outros sítios além de forte suspeita clínica e radiológica de acometimento neoplásico pleural. Assim, mesmo que 26,42% dos casos não possuam células neoplásicas no líquido pleural, acreditamos que todos os incluídos representem pacientes com DPMR.

6.2 - Variações da elastância e dos volumes pleurais e análise dos desfechos clínicos

Quanto ao comportamento da elastância pleural, não houve diferenças importantes entre as mensurações realizadas nos três momentos do esvaziamento. Como esperado, os valores tendem a serem mais elevados na elastância total e menores na em 400 mL e 800 mL. Nenhum caso apresentou elastância ≥ 38 cm H₂O/L em 400 mL ou 800 mL e apenas quatro possuíam na total. No estudo de [7], esses foram os pacientes que apresentaram falha da pleurodese, lembrando que as elastâncias eram calculadas apenas com nos 500 mL iniciais do esvaziamento. Provavelmente, tal fato se deva a excluirmos pacientes com expansão pulmonar inferior a 50% ou com lesões endobrônquicas da nossa análise. Usamos dois métodos diferentes para a mensuração das pressões pleurais (coluna d'água e digital). Contudo, estudo que comparou os dois métodos encontrou excelente correlação entre ambos ($r= 0,97$, $p < 0,001$) [11]. Não acreditamos que essa duplicidade de metodologia possa interferir nos resultados encontrados.

O volume pleural apresentou grande variabilidade entre os pacientes, tanto na TC1 quanto na TC30. O mesmo ocorreu no Delta volume. Aceitamos incluir no estudo casos com expansão pulmonar mínima de 50% à radiografia de tórax prévia. Tal fato pode justificar a grande variabilidade encontrada nos volumes pleurais. Além disso, nossa amostra incluía pacientes com diversas etiologias e em diferentes estágios da doença de base. Todos os volumes superiores a 500 mL tanto na TC1 quanto na TC30 foram reavaliados em busca de possíveis falhas nas mensurações. Também todos os volumes superiores a 1000 mL foram novamente calculados. Tal cuidado visava certificar que os casos extremos correspondessem a medidas reais.

Quando categorizamos o Delta volume, notamos que 51,72% dos pacientes não apresentaram diferença significativa entre as tomografias. Em 25,28% houve aumento do volume pleural (falha radiológica). Por outro lado, em 22,98% ocorreu diminuição do volume. Explorando esse último grupo, não pudemos identificar um motivo comum entre eles. Em alguns pacientes havia redução do hemitórax, noutros uma aparente expansão pulmonar e em poucos progressão da doença de modo grosseiro (dificultando a mensuração).

Estudo prévio de Terra et al [6] demonstrou que 45% dos pacientes com DPMR apresentavam expansão pulmonar total ($> 90\%$), 50 % expansão parcial ($< 90\%$ e $> 50\%$) e 5% expansão mínima ($< 50\%$) em TC logo após a retirada do dreno. Ao comparar a TC 30 dias após a pleurodese com a inicial, havia melhora da expansão pulmonar em 31% dos casos, em 39,6% permanecia inalterado e em 29,3% havia falha radiológica. No presente estudo, pouco mais da metade dos pacientes mantiveram o volume pleural inalterado, cerca de um quarto evoluiu com aumento e outro quarto com diminuição da cavidade pleural. Nosso trabalho utilizou um valor

numérico objetivo ao invés de uma classificação subjetiva. Além disso, no estudo de Terra et al [52] metade dos pacientes foi tratada com pleurodese por videotoracoscopia. Tais fatos podem justificar a pequena diferença dos resultados.

Em relação à efetividade clínica, obtivemos 86,20% de sucesso. Índice muito próximo aos da literatura e condizente com resultados previamente publicados por nosso serviço [5,6,55]. Além disso, apenas uma das doze falhas ocorreu após o quarto mês da pleurodese. Tal concentração das recidivas logo após o procedimento já era esperada.

A qualidade de vida não apresentou diferença significativa em nenhum dos seus domínios, a despeito da melhora significativa encontrada na dispneia e na dor com a realização da pleurodese. Acreditamos que tal fato tenha ocorrido porque nossos pacientes são muito graves. Alguns em fase terminal de vida ou recebendo tratamento quimioterápico (por vezes mórbido). Muitos apresentavam sintomas diversos e não diretamente relacionados ao derrame pleural. A resolução desse não necessariamente impactaria na qualidade de vida. Outro dado importante que pode justificar esses achados é a perda de dados referentes à qualidade de vida, conseguimos as informações nos dois momentos analisados de apenas 58 pacientes (66,70%).

Complicações de qualquer grau ocorreram em 13 dos 87 pacientes (14,94%), as menores em 12 (13,79%) e as maiores em 5 (5,74%). Esses números assemelham-se aos previamente divulgados pelo nosso grupo e por trabalhos de outros serviços [49,56,64,65,80,81].

6.3 – Análise das elastâncias com as características clínicas

As elastâncias pleurais não foram influenciadas por diversas características clínicas com gênero, idade, KPS, número de punções pleurais prévias e antecedente de radioterapia sobre o hemitórax estudado. Já em relação ao sítio primário, a elastância em 800 mL mostrou-se diferente entre os grupos mama, pulmão e outros. Na elastância total o valor de p ficou muito próximo da significância estatística. Em ambas o primário mama apresentava as elastâncias maiores e o pulmão as menores. Acreditamos que tal fato se deva às pacientes de mama apresentarem tempo de doença mais prolongado e na sua maioria virem encaminhadas de outro serviço, provavelmente com maior intervalo entre nossa intervenção e o surgimento da doença pleural. Por sua vez, na neoplasia pulmonar (mais agressiva) os pacientes eram incluídos no início do tratamento e casos com tumor central foram excluídos. Para melhor elucidar esse raciocínio, comparamos algumas características clínicas entre os pacientes tratados no ICESP e no Incor (grande parte mulheres como neoplasia de mama referenciadas do Hospital Pérola-Byington). Assim, os pacientes deste último instituto apresentavam-se com KPS significativamente mais baixo: apenas 32,70% com KPS > 70, contra 71,40% no ICESP. Essa maior prevalência de pior performance clínica denotaria doença mais avançada e poderia justificar elastâncias mais elevadas compatíveis com maior encarceramento pleural [2]. A presença de mais pacientes com antecedente de tratamento radioterápico prévio sobre o hemitórax estudado poderia justificar uma maior elastância. Contudo, não houve diferenças em nenhuma das elastâncias quando comparamos os grupos com ou sem radioterapia prévia.

Em relação ao aspecto do líquido, a elastância em 400 mL apresentava valores menores no derrame quiloso, aumentando progressivamente entre seroso, serohemático até o hemático. Tal achado nos parece ter como justificativa que quanto mais hemático o derrame neoplásico, maior seria a quantidade de doença na pleura. Assim sendo, maior o grau de encarceramento pulmonar e restrição pleural e, conseqüentemente, maior a variação das pressões pleurais.

Também não encontramos diferenças significativas quando comparamos os agentes usados na pleurodese (talco mineral ou nitrato de prata) em relação ao Delta volume, volume pleural à TC30, efetividade clínica, melhora da dispneia e dor e ocorrência de complicações. Em função disso, acreditamos que o uso de dois agentes não tenha interferido nos resultados encontrados.

6.4 – Análise das elastâncias com os desfechos radiológicos

Ao fazermos as correlações entre os valores numéricos obtidos no Delta volume, na TC1 e na TC30 com os valores numéricos das elastâncias calculadas em 400 mL, em 800 mL e total, apenas encontramos significância entre a elastância em 400 mL e o Delta volume ($p= 0,039$). Contudo, a correlação obteve um valor de $-0,223$, ou seja, fraca ou inexistente. Dessa forma, nenhuma das elastâncias pode prever os volumes pleurais após a drenagem, 30 dias após a pleurodese ou mesmo a variação entre eles. Como dito previamente, poucos pacientes apresentaram valores de elastância extremamente elevados e que estariam melhor correlacionados com a falha radiológica do pleurodese [7]. Na inclusão para o estudo, pacientes com encarceramento pulmonar grosseiro ($> 50\%$) eram excluídos. Tal fato poderia justificar essa ausência de correlação.

Por outro lado, encontramos informações muito interessantes quanto ao comportamento do espaço pleural logo após a drenagem e 30 dias depois da pleurodese. Categorizamos a cavidade residual após a drenagem em pequena (< 500 mL) e grande (≥ 500 mL). Percebemos que, mesmos nesses pacientes previamente selecionados, 37,93% apresentavam um volume pleural superior a 500 mL mesmo com um dreno pleural posicionado. Quando comparamos esses pacientes com aqueles com menor volume residual (62,06%), não encontramos diferenças nas elastâncias dos dois grupos em nenhum momento de cálculo. Já a efetividade clínica foi significativamente maior no grupo com cavidade pequena (92,60% x 75,80%, $p=0,051$). Além disso, encontramos uma razão de chances de 4,00 (IC: 1,098-14,570). Ou seja, um paciente com volume pleural inicial < 500 mL tem 4 vezes maior chance de obter sucesso clínico com a pleurodese quando comparado a outro com cavidade inicial superior a 500 mL. A prerrogativa de que para que ocorra a pleurodese é condição *sine qua non* a aposição dos folhetos pleurais suporta tal achado.

Ao esmiuçar os pacientes com pequena cavidade pleural, vimos que dois terços (66,66%) mantiveram o volume pleural e uma minoria evoluiu com uma cavidade pleural ainda menor (5,55%). Por outro lado, 27,77% apresentaram um acúmulo significativo de líquido, o que poderíamos considerar uma falha radiológica. Mais uma vez, as elastâncias pleurais não puderam predizer tal desfecho. Apenas a elastância total mostrou-se diferente entre os grupos, mas o grupo do Delta volume negativo apresentava apenas 3 pacientes. E como mostrou [10], a mensuração da pressão pleural na fase final do esvaziamento está sujeita a mais interferências em virtude de sintomas como tosse e dor pleurítica, podendo muitas vezes não refletir a realidade. Notamos uma tendência a melhor efetividade clínica conforme o Delta

volume diminui: 86,70%, 94,405 e 100,00% respectivamente, mas sem diferença significativa.

Nos pacientes com grande cavidade pleural inicial, pouco mais da metade (51,51%) evoluiu com diminuição significativa da cavidade pleural 30 dias após a pleurodese. Outros 27,27% não apresentaram mudanças. Em 21,21% houve um acúmulo de líquido pleural ou falha radiológica. Não identificamos diferenças significativas entre as elastâncias dos grupos ou mesmo entre as efetividades clínicas. Todavia, novamente pudemos notar uma tendência de melhor efetividade clínica conforme o Delta volume diminui: 57,10%, 77,80% e 82,40% respectivamente. Vale notar que mesmo a melhor taxa de sucesso em grande cavidade residual (82,40%) é numericamente inferior à pior taxa do grupo de pequena cavidade residual (86,70%).

6.5 – Análise das elastâncias com os desfechos não radiológicos

As elastâncias pleurais não puderam predizer nenhum dos desfechos clínicos: efetividade clínica, melhora da dispneia, melhora da dor e ocorrência de complicações.

Em relação à efetividade clínica e às complicações, o tamanho da amostra pode explicar a ausência de significância. A falha clínica só ocorreu em 12 pacientes e complicações foram vistas em 13. Essas prevalências pequenas podem impossibilitar a significância estatística.

Quanto à melhora da dispneia e da dor, a ausência de correlação pode ser justificada pela perda de dados. As escalas de MRC modificadas só puderam ser analisadas nos dois momentos em 47 pacientes (54,02%). A escala EVA em 53 pacientes (60,90%). Tal perda de dados pode ter impedido uma análise estatística mais próxima da realidade.

6.6 – Análise das sobrevidas

Nossa sobrevida geral mostrou-se elevada quando comparadas a diversos estudos [28,29]. A mediana de sobrevida de 16 meses dos incluídos pode refletir um maior rigor dos critérios de inclusão (KPS > 30) e exclusão (condições clínicas graves como discrasias sanguíneas, infecção pleural, infiltração maciça da pele e mesmo incapacidade de compreender o questionário de qualidade de vida). Tal dado também pode demonstrar a evolução do tratamento oncológico nos últimos anos, permitindo que pacientes vivam mais tempo mesmo com doença metastática.

Mais uma vez, nenhuma elastância pode prever a sobrevida geral. Também não encontramos diferenças nas sobrevidas em função dos primários. Apenas com o KPS categorizado em ≤ 70 e > 70 foi vista uma diferença significativa (Log Rank com $p= 0,015$). Esse achado é condizente com os dados da literatura que mostram a performance clínica como o melhor preditor de sobrevida em pacientes com DPMR [2,30,31].

Para a sobrevida livre de recidiva, tanto as elastâncias quanto o sítio primário e a performance clínica não apresentaram diferenças significativas. Mais uma vez, tal fato pode ser justificado pela pequena ocorrência dos eventos falhas.

6.7 – Análise da posição da ponta do cateter pleural

Por último, elucidamos uma dúvida clínica rotineira para quem trata DPMR. Mostramos que o volume pleural residual após a drenagem, a variação desse volume 30 dias após a pleurodese e a efetividade clínica independem da posição da ponta do cateter pleural. O cateter pleural é igualmente efetivo em esvaziar o líquido em qualquer das categorias do seu posicionamento. O efeito parácrino do agente esclerosante parece garantir resultados clínicos e radiológicos semelhantes,

independente do local em que é injetado no espaço pleural. Ao nosso conhecimento, o único estudo que explorou tal assunto utilizava um dreno tubular curvo de 18 Fr desenvolvido pelo próprio serviço. A posição da ponta do dreno e a expansão pulmonar eram avaliadas por radiografia de tórax. Sucesso clínico da pleurodese foi de 100% (20 pacientes), mas a expansão pulmonar > 90% ocorreu mais frequentemente no grupo da posição paravertebral ($p= 0,024$) [18]. Infelizmente, não encontramos outros estudos que empregassem esse modelo de dreno pleural ou mesmo que estudassem o assunto com os novos cateteres pleurais. Assim, nossos resultados nos parecem mais reproduzíveis (usamos cateter pleural amplamente difundido) e mesmo mais precisos (participaram mais pacientes, usamos tomografia de tórax para categorizar e avaliar o volume residual pleural).

6.8- Limitações

As principais limitações do nosso estudo são:

- O desfecho radiológico principal (Delta volume) não se comportou como havíamos imaginado no desenho do estudo. Em pouco mais da metade dos pacientes a cavidade pleural se manteve inalterada. Em pouco mais de um quarto ocorreu acúmulo de líquido como era esperado. Mas, de modo inesperado, em quase um quarto dos pacientes ocorreu a diminuição do volume pleural. Nesses casos, não pudemos identificar um motivo comum para justificar a redução do volume.

- Perda de dados referentes a alguns desfechos clínicos: qualidade de vida (33,30%), dispneia (45,98%) e dor (39,10%). Esses graus de perda são muito elevados e podem impossibilitar a real análise dos desfechos.
- Os pacientes com DPMR possuem doença neoplásica avançada, estado geral muitas vezes comprometido e com baixa reserva funcional. Além disso, em muitos casos estão recebendo outras modalidades de tratamento como quimioterapia e radioterapia que podem ser mórbidas e interferirem nos desfechos clínicos analisados.

A despeito dessas limitações, acreditamos que o estudo foi importante em mostrar de forma objetiva o que ocorre com a cavidade pleural neoplásica submetida ao tratamento com pleurodese. Também pudemos mostrar o papel reservado da elastância pleural nesse cenário. Além disso, identificamos que a posição da ponta do cateter pleural não interfere em importantes desfechos radiológicos e clínicos da pleurodese.

CONCLUSÕES

7 – CONCLUSÕES

- Não houve correlação entre nenhuma das elastâncias com a efetividade radiológica quantificada por tomografia de tórax. As elastâncias não puderam prever os volumes pleurais após a drenagem, 30 dias depois da pleurodese e a variação entre esses dois períodos. O mesmo ocorreu quando categorizamos o tamanho da cavidade pleural inicial e o Delta volume.
- Nenhuma elastância apresentou correlação com mudanças na qualidade de vida, dispneia ou dor.
- Nenhuma elastância apresentou correlação com a efetividade clínica, ocorrência de complicações ou sobrevida.
- A localização da ponta do cateter pleural não se correlacionou com a efetividade clínica e radiológica da pleurodese.
- A cavidade pleural após a drenagem pode ser classificada em pequena e grande. Dessa forma é possível prever o sucesso clínico da pleurodese.
- É grande a variação do volume pleural após a pleurodese. Em cerca de metade dos pacientes se mantém inalterado. Em cerca de um quarto há aumento do volume (falha radiológica). No restante ocorre redução do da cavidade pleural.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Light RW (2001) *Pleural Diseases*. 4 th. W.W. Lippincot, editor Baltimore. Available: http://books.google.com.br/books/about/Pleural_Diseases.html?id=vHEpRHQXaKUC&pgis=1. Accessed 31 May 2014.
2. Burrows CM, Mathews WC, Colt HG (2000) Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions: an assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of life measures of extent of disease. *Chest* 117: 73–78. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10631202>. Accessed 31 May 2014.
3. Junqueira JJM, Anjos DM dos, Terra RM, Jatene FB (2013) Derrame pleural maligno: abordagem individualizada conforme apresentação clínica. *Rev Med* 86: 39–51. Available: <http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/59171>. Accessed 31 May 2014.
4. Vargas FT (2004) Pleurodese, in *Derrame Pleural*. 1 st. F.T. Vargas LM, editor São Paulo: Rocca.
5. Dresler CM, Olak J, Herndon JE, Richards WG, Scalzetti E, et al. (2005) Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 127: 909–915. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15764775>.
6. Terra RM, Junqueira JJM, Teixeira LR, Vargas FS, Pêgo-Fernandes PM, et al. (2009) Is full postpleurodesis lung expansion a determinant of a successful outcome after talc pleurodesis? *Chest* 136: 361–368. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19349389>. Accessed 31 May 2014.
7. Lan RS, Lo SK, Chuang ML, Yang CT, Tsao TC, et al. (1997) Elastance of the pleural space: a predictor for the outcome of pleurodesis in patients with malignant pleural effusion. *Ann Intern Med* 126: 768–774. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9148649>. Accessed 31 May 2014.
8. Huggins JT, Sahn S a, Heidecker J, Ravenel JG, Doelken P (2007) Characteristics of trapped lung: pleural fluid analysis, manometry, and air-contrast chest CT. *Chest* 131: 206–213. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17218577>. Accessed 31 May 2014.
9. Feller-Kopman D, Parker MJ, Schwartzstein RM (2009) Assessment of pleural pressure in the evaluation of pleural effusions. *Chest* 135: 201–209. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19136407>. Accessed 31 May 2014.

10. Villena V, López-Encuentra a, Pozo F, De-Pablo a, Martín-Escribano P (2000) Measurement of pleural pressure during therapeutic thoracentesis. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 1534–1538. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11029373>.
11. Doelken P, Huggins JT, Pastis NJ, Sahn S a (2004) Pleural manometry: technique and clinical implications. *Chest* 126: 1764–1769. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596671>. Accessed 31 May 2014.
12. Heidecker J, Huggins JT, Sahn S a, Doelken P (2006) Pathophysiology of pneumothorax following ultrasound-guided thoracentesis. *Chest* 130: 1173–1184. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17035453>. Accessed 31 May 2014.
13. Light RW, Jenkinson SG, Minh VD, George RB (1980) Observations on pleural fluid pressures as fluid is withdrawn during thoracentesis. *Am Rev Respir Dis* 121: 799–804. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7406313>. Accessed 31 May 2014.
14. Huggins JT, Doelken P (2006) Pleural manometry. *Clin Chest Med* 27: 229–240. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16716815>. Accessed 31 May 2014.
15. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ (2010) Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 65 Suppl 2: ii32–ii40. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20696691>. Accessed 31 May 2014.
16. The merck manual professional edition (n.d.): http://www.merckmanuals.com/professional/injuries_.
17. Trauma.org (n.d.): <http://trauma.org/>.
18. Ishikawa H, Satoh H, Yamashita YT, Kamma H, Naito T, et al. (1998) Curved chest tube for drainage of malignant pleural effusion. *Respir Med* 92: 633–637. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9659528>. Accessed 22 February 2015.
19. Heffner JE (2008) Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Respirology* 13: 5–20. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18197908>. Accessed 31 May 2014.
20. Martínez-Moragón E, Aparicio J, Sanchis J, Menéndez R, Cruz Rogado M, et al. (1998) Malignant pleural effusion: prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. *Respiration* 65: 108–113. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9580921>. Accessed 31 May 2014.

21. Judson MA, Sahn S (1995) Pulmonary physiologic abnormalities caused by pleural disease. *Semin Respir Crit Care Med* 16: 346–353.
22. Wang L-M, Cherng J-M, Wang J-S (2007) Improved lung function after thoracocentesis in patients with paradoxical movement of a hemidiaphragm secondary to a large pleural effusion. *Respirology* 12: 719–723. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17875061>. Accessed 31 May 2014.
23. Sears D, Hajdu SI The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions. *Acta Cytol* 31: 85–97. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3469856>. Accessed 31 May 2014.
24. DiBonito L, Falconieri G, Colautti I, Bonifacio D, Dudine S The positive pleural effusion. A retrospective study of cytopathologic diagnoses with autopsy confirmation. *Acta Cytol* 36: 329–332. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1580116>. Accessed 31 May 2014.
25. Salyer WR, Eggleston JC, Erozan YS (1975) Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. *Chest* 67: 536–539. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1126189>. Accessed 31 May 2014.
26. Van de Molengraft FJ, Vooijs GP Survival of patients with malignancy-associated effusions. *Acta Cytol* 33: 911–916. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2588923>. Accessed 31 May 2014.
27. Johnston WW (1985) The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 56: 905–909. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4016683>. Accessed 31 May 2014.
28. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Lenzi R, et al. (1994) Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 12: 1272–1280. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8201389>. Accessed 31 May 2014.
29. Kolschmann S, Ballin A, Gillissen A (2005) Clinical efficacy and safety of thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions. *Chest* 128: 1431–1435. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16162739>. Accessed 31 May 2014.
30. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C (2000) Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *Chest* 117: 79–86. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10631203>. Accessed 31 May 2014.
31. Heffner JE, Heffner JN, Brown LK (2003) Multilevel and continuous pleural fluid pH likelihood ratios for evaluating malignant pleural effusions. *Chest*

- 123: 1887–1894. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796164>. Accessed 31 May 2014.
32. Inoue T, Ishida A, Nakamura M, Nishine H, Mineshita M, et al. (2013) Talc Pleurodesis for the Management of Malignant Pleural Effusions in Japan. *Intern Med* 52: 1173–1176. Available: <http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/internalmedicine/52.9281?lang=en&from=CrossRef&type=abstract>. Accessed 31 May 2014.
 33. Neragi-Miandoab S (2006) Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management. *Lung Cancer* 54: 1–9. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16893591>. Accessed 29 May 2014.
 34. Kaifi JT, Toth JW, Gusani NJ, Kimchi ET, Staveley-O'Carroll KF, et al. (2012) Multidisciplinary management of malignant pleural effusion. *J Surg Oncol* 105: 731–738. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960207>. Accessed 31 May 2014.
 35. Gordon CE, Feller-Kopman D, Balk EM, Smetana GW (2010) Pneumothorax following thoracentesis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 170: 332–339. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177035>. Accessed 31 May 2014.
 36. Petrou M, Kaplan D, Goldstraw P (1995) Management of recurrent malignant pleural effusions. The complementary role of talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunting. *Cancer* 75: 801–805. Available: [http://doi.wiley.com/10.1002/1097-0142\(19950201\)75:3<801::AID-CNCR2820750309>3.0.CO;2-H](http://doi.wiley.com/10.1002/1097-0142(19950201)75:3<801::AID-CNCR2820750309>3.0.CO;2-H). Accessed 31 May 2014.
 37. Genc O, Petrou M, Ladas G, Goldstraw P (2000) The long-term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 18: 143–146. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10925221>.
 38. Schulze M, Boehle AS, Kurdow R, Dohrmann P, Henne-Bruns D (2001) Effective treatment of malignant pleural effusion by minimal invasive thoracic surgery: thoracoscopic talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunts in 101 patients. *Ann Thorac Surg* 71: 1809–1812. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11426752>. Accessed 31 May 2014.
 39. Baeyens I, Berrisford RG (2001) Pleuroperitoneal shunts and tumor seeding. *J Thorac Cardiovasc Surg* 121: 813. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11279426>. Accessed 31 May 2014.
 40. Vaz, MC, Marchi, E, Vargas F (2006) Pleurodese:técnica e indicações. *Pleurodese técnica e indicações* 32.

41. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, Wrightson JM, Stanton AE, et al. (2012) Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA* 307: 2383–2389. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22610520>. Accessed 31 May 2014.
42. Warren WH, Kalimi R, Khodadadian LM, Kim AW (2008) Management of malignant pleural effusions using the Pleur(x) catheter. *Ann Thorac Surg* 85: 1049–1055. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18291195>. Accessed 31 May 2014.
43. Antevil JL, Putnam JB (2007) Talc pleurodesis for malignant effusions is preferred over the pleurx catheter (pro position). *Ann Surg Oncol* 14: 2698–2699. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17657544>. Accessed 31 May 2014.
44. Tremblay A, Michaud G (2006) Single-center experience with 250 tunnelled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest* 129: 362–368. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16478853>.
45. Van Meter MEM, McKee KY, Kohlwes RJ (2011) Efficacy and safety of tunneled pleural catheters in adults with malignant pleural effusions: a systematic review. *J Gen Intern Med* 26: 70–76. Available: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3024099&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 31 May 2014.
46. Efthymiou CA, Masudi T, Thorpe JAC, Papagiannopoulos K (2009) Malignant pleural effusion in the presence of trapped lung. Five-year experience of PleurX tunnelled catheters. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 9: 961–964. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19638358>. Accessed 31 May 2014.
47. Olden AM, Holloway R (2010) Treatment of malignant pleural effusion: PleuRx catheter or talc pleurodesis? A cost-effectiveness analysis. *J Palliat Med* 13: 59–65. Available: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2939851&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 31 May 2014.
48. Antony VB, Loddenkemper R AP, Boutin C, Goldstraw P, Hott J et al (2000) Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 1987–2001. Available: <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.162.5.ats8-00#U4pqjPmzFOE>. Accessed 31 May 2014.
49. Rodriguez-Panadero F, Montes-Worboys A (2012) Mechanisms of pleurodesis. *Respiration* 83: 91–98. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22286268>. Accessed 31 May 2014.

50. Crnjac A (2004) The significance of thoracoscopic mechanical pleurodesis for the treatment of malignant pleural effusions. *Wien Klin Wochenschr* 116 Suppl : 28–32. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15506307>. Accessed 31 May 2014.
51. Bernard A, de Dompure RB, Hagry O, Favre JP (2002) Early and late mortality after pleurodesis for malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 74: 213–217. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118761>. Accessed 1 June 2014.
52. Terra RM, Kim SY, Pego-Fernandes PM, Teixeira LR, Vargas FS, et al. (2011) Is silver nitrate pleurodesis for patients with malignant pleural effusion feasible and safe when performed in an outpatient setting? *Ann Surg Oncol* 18: 1145–1150. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21161728>. Accessed 31 May 2014.
53. Agarwal R (2007) Iodopovidone: an inexpensive and effective agent for chemical pleurodesis. *Lung Cancer* 55: 253–254. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17118489>. Accessed 1 June 2014.
54. Heffner JE, Unruh LC (1992) Tetracycline pleurodesis. Adios, farewell, adieu. *Chest* 101: 5–7. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1729109>. Accessed 1 June 2014.
55. Shaw P, Agarwal R (2004) Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane database Syst Rev*: CD002916. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14973997>. Accessed 1 June 2014.
56. Genofre EH, Vargas FS, Acencio MMP, Antonangelo L, Teixeira LR, et al. (2009) Talc pleurodesis: evidence of systemic inflammatory response to small size talc particles. *Respir Med* 103: 91–97. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789662>. Accessed 1 June 2014.
57. Ren S, Terman DS, Bohach G (2004) Superantigen Induces Resolution of Malignant Pleural Effusions and a Survival Benefit in Non-Small Cell Lung Cancer *: 1529–1539.
58. N. B (1935) Pleural poudrage: new technique for deliberate production of pleural adhesions as preliminary to lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 3: 251–261.
59. Lynch T, Kalish L, Mentzer S, Decamp M, Strauss G, et al. (1996) Optimal therapy of malignant pleural effusions. *Int J Oncol* 8: 183–190. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21544348>. Accessed 1 June 2014.
60. Zimmer PW, Hill M, Casey K, Harvey E, Low DE (1997) Prospective randomized trial of talc slurry vs bleomycin in pleurodesis for symptomatic

malignant pleural effusions. *Chest* 112: 430–434. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9266880>. Accessed 1 June 2014.

61. Tan C, Sedrakyan A, Browne J, Swift S, Treasure T (2006) The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 29: 829–838. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16626967>. Accessed 31 May 2014.
62. Manes N, Rodrigues-Panadero F, Bravo J et al (2000) Talc pleurodesis. Prospective and randomized study clinical follow up (abstract). *Chest* 118: 131s.
63. Stefani A, Natali P, Casali C, Morandi U (2006) Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg* 30: 827–832. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17113008>. Accessed 1 June 2014.
64. Huggins JT, Doelken P, Sahn S a (2011) Intrapleural therapy. *Respirology* 16: 891–899. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21672085>. Accessed 31 May 2014.
65. De Campos JR, Vargas FS, de Campos Werebe E, Cardoso P, Teixeira LR, et al. (2001) Thoracoscopy talc poudrage : a 15-year experience. *Chest* 119: 801–806. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11243960>. Accessed 1 June 2014.
66. Maskell NA, Lee YCG, Gleeson F V, Hedley EL, Pengelly G, et al. (2004) Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 377–382. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142871>. Accessed 1 June 2014.
67. Janssen JP, Collier G, Astoul P, Tassi GF, Noppen M, et al. (2007) Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. *Lancet* 369: 1535–1539. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482984>. Accessed 1 June 2014.
68. Marom EM, Patz EF, Erasmus JJ, McAdams HP, Goodman PC, et al. (1999) Malignant pleural effusions: treatment with small-bore-catheter thoracostomy and talc pleurodesis. *Radiology* 210: 277–281. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9885620>. Accessed 1 June 2014.
69. Adler RH, Sayek I (1976) Treatment of malignant pleural effusion: a method using tube thoracostomy and talc. *Ann Thorac Surg* 22: 8–15. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/938141>. Accessed 1 June 2014.
70. Jones GR (1969) Treatment of recurrent malignant pleural effusion by iodized talc pleurodesis. *Thorax* 24: 69–73. Available:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=471923&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 1 June 2014.

71. Kennedy L, Rusch VW, Strange C, Ginsberg RJ, Sahn SA (1994) Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 106: 342–346. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7774299>. Accessed 1 June 2014.
72. Hirsch A, Ruffie P, Nebut M, Bignon J, Chrétien J (1979) Pleural effusion: laboratory tests in 300 cases. *Thorax* 34: 106–112. Available: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=471017&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed 1 June 2014.
73. Sahn SA, Good JT (1988) Pleural fluid pH in malignant effusions. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 108: 345–349. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3341671>. Accessed 1 June 2014.
74. Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Panadero F (1993) Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited. Report of 125 cases. *Chest* 104: 1482–1485. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8222811>. Accessed 1 June 2014.
75. Salamonsen M, Ware R, Fielding D (2014) A New Method for Performing Continuous Manometry during Pleural Effusion Drainage. *Respiration* 88: 61–66. Available: <http://www.karger.com?doi=10.1159/000358842>.
76. Krenke R, Guć M, Grabczak EM, Michnikowski M, Pałko KJ, et al. (2011) Development of an electronic manometer for intrapleural pressure monitoring. *Respiration* 82: 377–385. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21921672>. Accessed 22 February 2015.
77. Feller-Kopman D, Berkowitz D, Boiselle P, Ernst A (2007) Large-volume thoracentesis and the risk of reexpansion pulmonary edema. *Ann Thorac Surg* 84: 1656–1661. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17954079>. Accessed 31 May 2014.
78. Chen W-L, Chung C-L, Hsiao S-H, Chang S-C (2010) Pleural space elastance and changes in oxygenation after therapeutic thoracentesis in ventilated patients with heart failure and transudative pleural effusions. *Respirology* 15: 1001–1008. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20646242>. Accessed 31 May 2014.
79. Boshuizen RC, Sinaasappel M, Vincent AD, Goldfinger V, Farag S (2013) Pleural Pressure Swing and Lung Expansion After. *20*: 200–205.
80. Campos JR, Werebe EC, Vargas FS, Jatene FB, Light RW (1997) Respiratory failure due to insufflated talc. *Lancet* 349: 251–252. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9014915>. Accessed 22 February 2015.

81. Rehse DH, Aye RW, Florence MG (1999) Respiratory failure following talc pleurodesis. *Am J Surg* 177: 437–440. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10365887>. Accessed 22 February 2015.

9 – ANEXOS

Anexo A

CÓPIA
HC
FACULDADE DE MEDICINA

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0654/11

Título: RELAÇÃO ENTRE ELASTÂNCIA PLEURAL E EFETIVIDADE DA PLEURODESE NO DERRAME PLEURAL MALIGNO RECIDIVANTE

Pesquisador Responsável: Ricardo Mingarini Terra

Pesquisador Executante: Pedro Henrique Xavier Nabuco de Arujo

Co-autores: Rodrigo Caruso Chate, Prof. Dr. Paulo Manoel Pêgo-Fernandes, Prof. Francisco Suso Vargas, Prof. Fabio Biscegli Jatene, Visctor Ishii

Finalidade Acadêmica: Doutorado

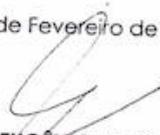
Departamento: COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR

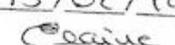
A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 01/02/2012, o protocolo acima, conforme parecer anexo.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 07 de Fevereiro de 2012

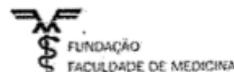

PROF. DR. LUIZ EUGÊNIO GARCEZ LEME
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO
15/02/12


Anexo B



INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO
Octávio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo



São Paulo, 06 de janeiro de 2011

Registro: NP 198/11

Ref. Solicitação de execução de estudo: "Relação entre a Elastância pleural e efetividade da pleurodese no derrame pleural maligno recidivante"

Pesquisador responsável: **Dr. Ricardo Terra / Dr. Pedro Henrique Nabuco**

CONSIDERAÇÕES

Trata-se de um estudo prospectivo com finalidade para obtenção de doutorado cujo objetivo é analisar a correlação entre a elastância pleural e a efetividade radiológica da pleurodese realizada através de cateteres pleurais em pacientes com Derrame Pleural Maligno Recidivante. Serão incluídos 140 pacientes submetidos a pleurodese em 30 dias.

RESPONSABILIDADES DO PESQUISADOR

- Iniciar as atividades do estudo somente após aprovação/ciência do Comitê de Ética em Pesquisa para execução no ICESP segundo a Res. 196/96;
- Fornecer cópia da Carta de Aprovação e Relatório Semestral com ciência do CEP ao NP- ICESP;
- Enviar Publicação dos resultados do estudo;

Informamos que sua solicitação foi **DEFERIDA**.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Paulo', is written over a horizontal line.

Prof. Dr. Paulo Marcelo Gehm Hoff
Diretor Clínico

Anexo C

	Para uso exclusivo da FAPESP Processo : 2011/50838-5 Data impressão: 06/02/2012 20:46:06 Folha : _____ Volume : _____ Rubrica : _____
FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO TERMO DE OUTORGA E ACEITAÇÃO DE AUXÍLIOS PROCESSO 2011/50838-5	
<p>Pelo presente instrumento, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, com sede na Rua Pio XI, nº 1500, Alto da Lapa, São Paulo, Capital, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 43.828.151/0001-45, doravante denominada OUTORGANTE, por meio de seu Conselho Técnico-Administrativo, nos termos do Artigo 14, letra "b", da Lei Estadual nº 5.918, de 18 de outubro de 1960, concede ao OUTORGADO, a seguir qualificado, Auxílio para a realização do Projeto de Pesquisa a seguir especificado, nas instalações e com o apoio da INSTITUIÇÃO SEDE, de acordo com as especificações, cláusulas e condições descritas a seguir e nos Anexos, que passam a ser parte integrante deste Termo.</p>	
1.OUTORGADO:	RICARDO MINGARINI TERRA CPF: 174.973.008-14 RG: 268257474
2.Correspondência:	R LUMINARIAS, 274 - APTO 61, SAO PAULO/SP, CEP 05439000 RMTERRA@UOL.COM.BR
3.Instituição Sede:	INST CORACAO DO HOSP CLINICAS SAO PAULO/INCOR SECR EST SAUDE DE SAO PAULO/SSSP
4.Projeto de Pesquisa:	RELACAO ENTRE A ELASTANCIA PLEURAL E EFETIVIDADE DA PLEURODESE NO DERRAME PLEURAL MALIGNO RECIDIVANTE.
5.Linha de Fomento:	AUXILIO PESQUISA - REGULAR
6.Área / Subárea:	MEDICINA CIRURGIA
7.Coordenação:	SAUDE I
8.Período da Vigência:	01/02/2012 a 31/01/2014
9.Relatórios Científicos:	30/01/2013, 28/02/2014
10.Prestações de Contas:	28/02/2013, 28/02/2014





Para uso exclusivo da FAPESP
 Processo : 2011/50838-5
 Data impressão: 06/02/2012 20:46:06
 Folha : _____
 Volume : _____
 Rubrica : _____

ANEXO I : Relação dos Benefícios e Materiais Concedidos

Descrição	Discriminação e/ou Valor
Reserva Técnica	(1) Conforme normas vigentes No total de R\$ 10604,85
Material Permanente no País	(1) 1 Aparelho de ultrassom portátil (2) 1 Microcomputador portátil e acessórios No total de R\$ 70699,00
Benefícios Complementares	(1) no valor de R\$ 8.000,00 por pesquisador principal, por ano, para uso de acordo com as normas em vigor. No total de R\$ 16000,00
Observações	
- Benefícios Complementares - Pesquisador Principal: Prof. Dr. Ricardo Mingarini Terra	

Anexo D**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº

APTO:

BAIRRO:

CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD
(.....)

2. RESPONSÁVEL
LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador
etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: RELAÇÃO ENTRE A ELASTÂNCIA PLEURAL E EFETIVIDADE DA PLEURODESE NO DERRAME PLEURAL MALIGNO RECIDIVANTE.
2. PESQUISADOR : RICARDO MINGARINI TERRA
CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO ASSISTENTE INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 97469
UNIDADE DO HCFMUSP: DISCIPLINA DE CIRURGIA TORÁCICA.
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	X	RISCO MÉDIO	<input type="checkbox"/>
RISCO BAIXO	<input type="checkbox"/>	RISCO MAIOR	<input type="checkbox"/>
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 ANOS

Derrame pleural é o acúmulo de líquido na pleura (espaço entre o pulmão e a parede do tórax) e pode ocorrer devido a diversas doenças, entre elas os tumores. O derrame pleural pode causar falta de ar ou dor no peito. Quando a causa do derrame é um tumor, o tratamento atualmente mais aceito é a pleurodese, que consiste em “grudar” o pulmão na parede torácica, a fim de evitar que o líquido retorne. Neste procedimento, uma substância é colocada na pleura, para provocar essa aderência. Durante a retirada do líquido pleural podem ser medidas as pressões da pleura, sem riscos para o paciente. O objetivo deste trabalho é analisar se existe relação entre as pressões da pleura durante seu esvaziamento e o sucesso da pleurodese.

Os procedimentos realizados serão: drenagem do derrame (retirada do líquido) com cateteres pleurais (tubos plásticos, finos, macios e flexíveis), medidas das pressões pleurais durante o esvaziamento do líquido (este último é o procedimento que estará sob estudo) e, na seqüência, aplicação do agente esclerosante (substância que faz grudar o pulmão na parede do tórax) pelo cateter. Estes procedimentos serão realizados sob anestesia local, após a qual será realizado um pequeno corte no tórax para colocação do cateter pleural. Depois da drenagem do derrame pleural, a substância esclerosante é injetada no espaço pleural através deste cateter. Os procedimentos serão realizados de acordo com as normas já padronizadas em nosso serviço e, portanto, seguirá a rotina já estabelecida. Os pacientes preencherão questionários abordando os seguintes temas: qualidade de vida, dor e falta de ar. A rotina antes e depois do procedimento é semelhante à já realizada, exceção feita ao preenchimento dos questionários.

Todos os pacientes serão submetidos a radiografias de tórax (“chapa do pulmão”), procedimento rotineiro no primeiro mês após a pleurodese e depois, a cada 3 meses. Serão também submetidos a Tomografias computadorizadas de tórax no período próximo à pleurodese e no primeiro mês após. Preencherão também questionários de qualidade de vida, escalas de falta de ar e dor nas datas em que o paciente retornar para seguimento ambulatorial.

Os riscos para os procedimentos são: dor, sangramento, infecção da cavidade pleural, drenagem prolongada e retorno do líquido pleural. Tais riscos são mais relacionados à drenagem do que à medida das pressões da pleura, portanto, não se espera nenhum desconforto ou risco adicional ao já previsto para a drenagem e pleurodese.

Espera-se que, ao final do estudo, tenhamos informações para defender a utilização rotineira do método de medição das pressões pleurais, baseando-nos em: redução do líquido

pleural comprovada pela tomografia de tórax e sintomas do paciente, qualidade de vida, melhora de falta de ar e da dor, bem como redução do número de complicações.

Outros procedimentos alternativos incluem punções pleurais (agulha de grosso calibre inserida dentro do tórax), drenagem com dreno de tórax conectado a um selo d'água (colocação de tubo plástico com diâmetro de 1,5 a 2,0 cm colocado cirurgicamente no interior do tórax e conectado a um frasco externamente ao paciente), além do uso de diferentes substâncias para pleurodese. Esses procedimentos são alternativos e não necessariamente vantajosos.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Ricardo Mingarini Terra pode ser encontrado no endereço **Instituto do Coração – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Cerqueira César 7º andar, bloco 2, sala da Cirurgia Torácica, CEP 05403-000 Serviço de Cirurgia Torácica, Telefone(s) 3069 7145.**

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

9 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Efetividade e segurança da pleurodese

ambulatorial com cateteres pleurais e nitrato de prata no derrame pleural maligno recidivante”.

Eu discuti com o Dr. RICARDO MINGARINI TERRA sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

Anexo E

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

[Find Studies](#) ▾ [About Clinical Studies](#) ▾ [Submit Studies](#) ▾ [Resources](#) ▾ [About This Site](#) ▾

[Home](#) > [Find Studies](#) > [Search Results](#) > [Study Record Detail](#)

Trial record 1 of 1 for: [elastance AND pleura](#)

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

Relationship Between Pleural Elastance and Effectiveness of Pleurodesis on Recurrent Malignant Pleural Effusion

This study is currently recruiting participants. (see [Contacts and Locations](#))

Verified March 2013 by Grupo de Pesquisa em Pleura e Oncologia Toracica

Sponsor:

Grupo de Pesquisa em **Pleura** e Oncologia Toracica

Collaborator:

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

Information provided by (Responsible Party):

Grupo de Pesquisa em Pleura e Oncologia Toracica

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT01819363

First received: June 1, 2012

Last updated: March 24, 2013

Last verified: March 2013

[History of Changes](#)

Anexo F

Protocolo de Elastância Pleural

Nome:

RGHC:

Instituto: () ICESP () InCor

Idade:

Sexo: ()M ()F

KPS:

Sítio do tumor primário:

Radioterapia prévia ()Sim ()Não

Número toracocenteses prévias:

Data da drenagem:

Aspecto do líquido:

()seroso ()serohemático ()hemático ()quiloso

()outro, descreva:

Pressões pleurais:

Inicial:	200 ml:	400 ml:
600 ml:	800 ml:	1000 ml:
1200 ml:	1400 ml:	1600 ml:
1800 ml:	2000 ml:	2200 ml:
2400 ml:	2600 ml:	2800 ml:

Motivo do término:

()sem líquido ()dor intensa ()tosse importante

Elastância 800 ml:

Elastância Total:

Exclusão () Não () Sim, motivo:

Data da pleurodese:

Agente () Talco mineral () Nitrato de prata

Líquido pleural:

pH:

DHL:

Glicose:

ADA:

Células nucleadas:

Ly (%):

Citologia oncológica

Data TC1:

Volume TC1:

Data TC30:

Volume TC30:

Efetividade Clínica:

() Sim () Não

Data da falha:

Complicação:

() Não () Sim, descreva:

Data da complicação:

Qualidade de Vida inicial:

Q1-1:
Q2-1:
PHY1:
PSY1:
SOC1:
ENV1:

Dispneia inicial - MRC1:

Dor inicial - EVA1:

Qualidade de Vida retorno 30 dias:

Q1-30:
Q2-30:
PHY30:
PSY30:
SOC30:
ENV30:

Dispneia retorno 30 dias – MRC30:

Dor retorno 30 dias – EVA30:

Data do Óbito:

Data do último contato:

Anexo G

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número e lhe parece a melhor resposta.

		muito ruim	ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
2	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre **o quanto** você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	médio	muito	completamente
10	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão bem ou satisfeito** você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

		muito ruim	ruim	nem ruim nem bom	bom	muito bom
15	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

As questões seguintes referem-se a **com que frequência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

		nunca	algumas vezes	frequentemente	muito frequentemente	sempre
26	Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

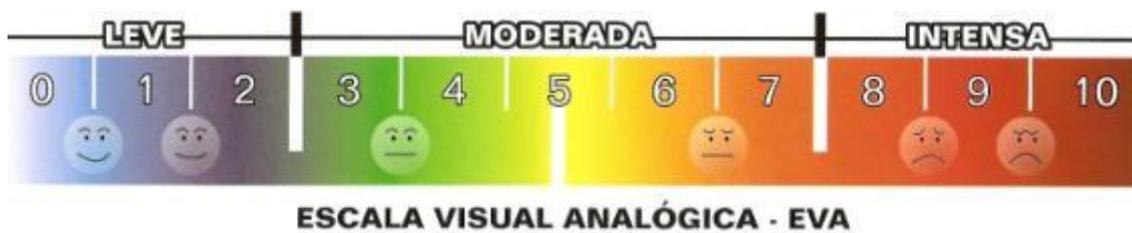
Anexo H**ESCALA DE DISPNEIA MRC MODIFICADA (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA)**

-
- 0 – Tenho falta de ar ao realizar exercício intenso.
 - 1 – Tenho falta de ar quando apresso o meu passo, ou subo escadas ou ladeira.
 - 2 – Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que outras pessoas de minha idade.
 - 3 – Preciso parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto de 100 metros, ou poucos minutos de caminhada no plano.
 - 4 – Sinto tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho.
-

(Modificado de: Ferrer M, Alonso J, Morera J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1997;127:1072-9)

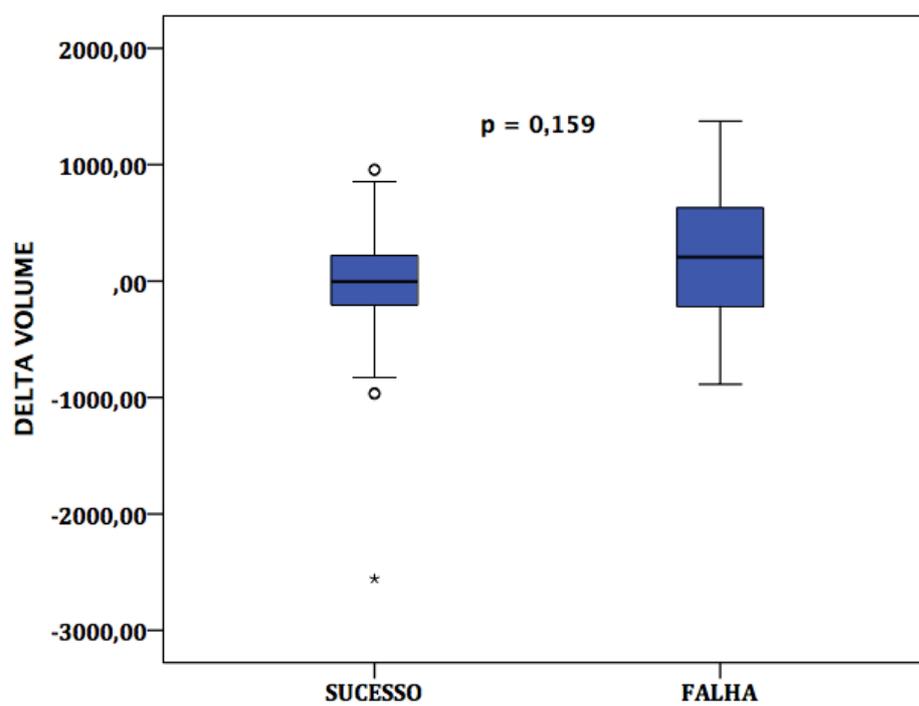
Anexo I

Escala Visual Analógica de Dor



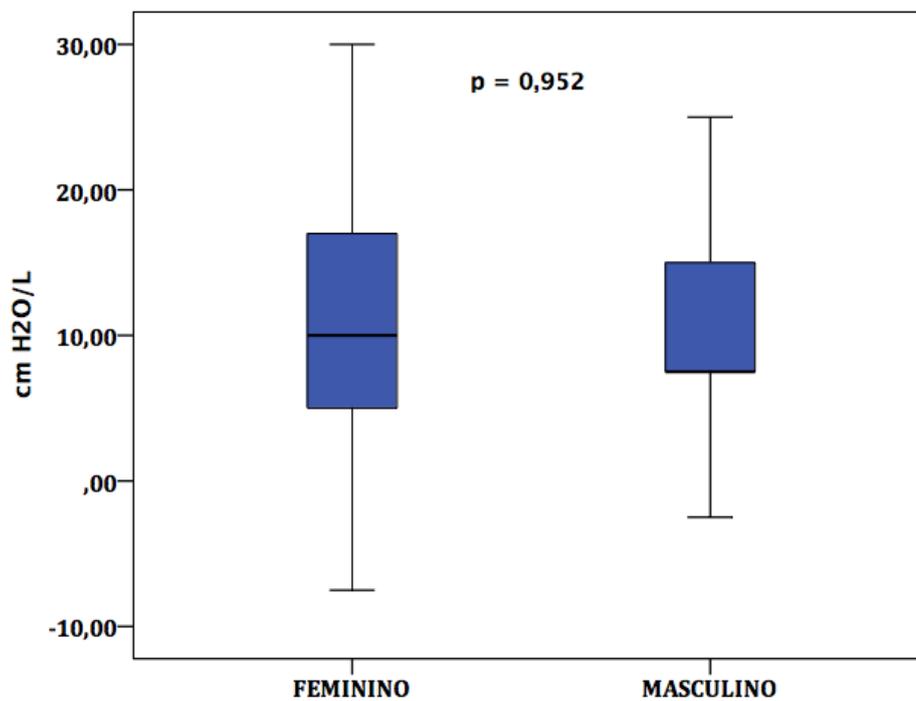
Anexo J

Comparação do Delta volume com efetividade clínica.



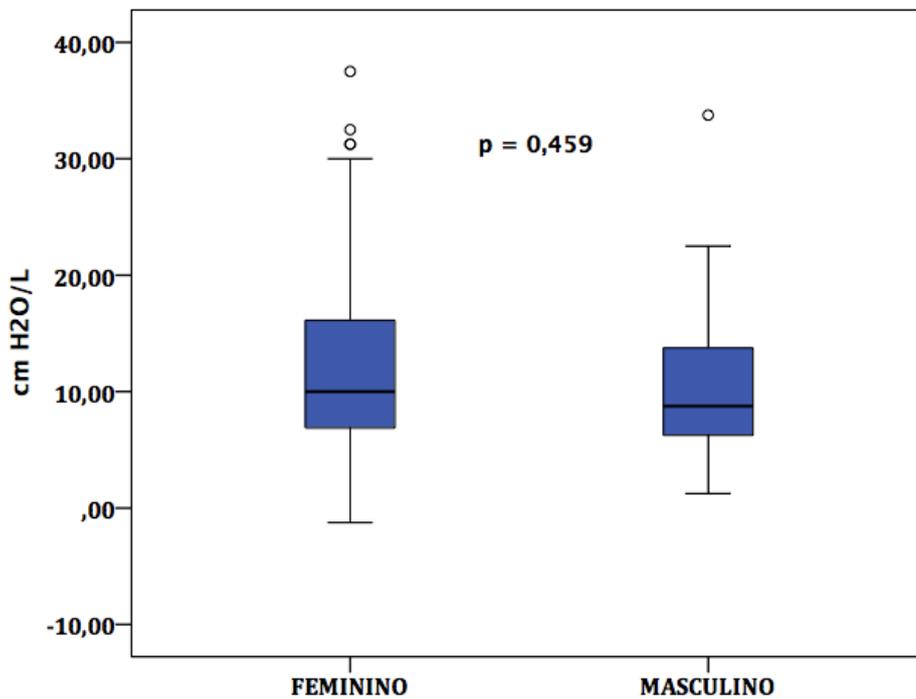
Anexo K

Comparação de elastância em 400 mL com gênero.



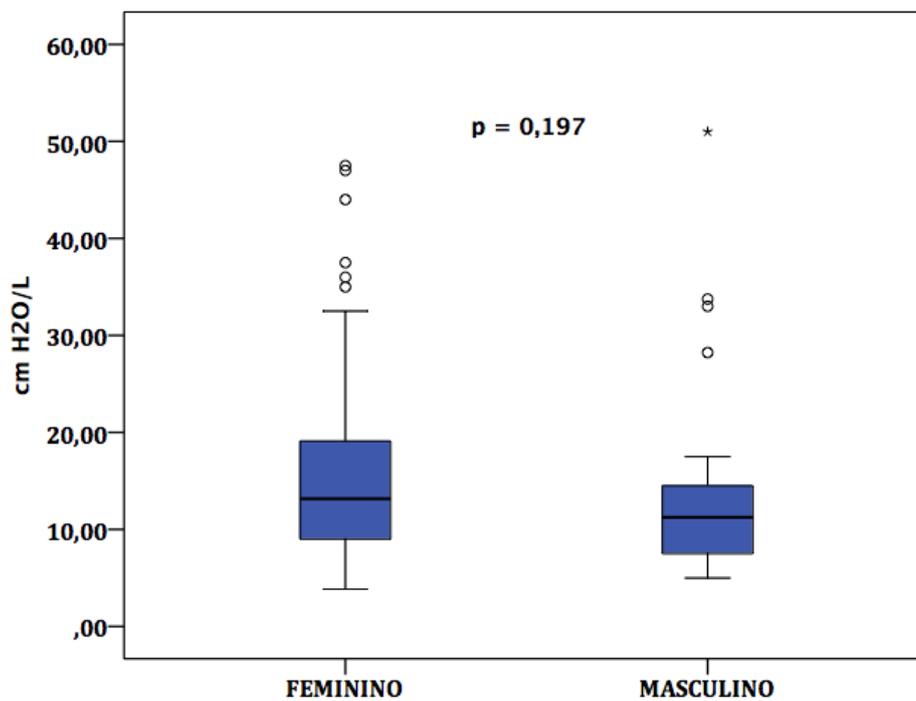
Anexo L

Comparação de elastância em 800 mL com gênero.



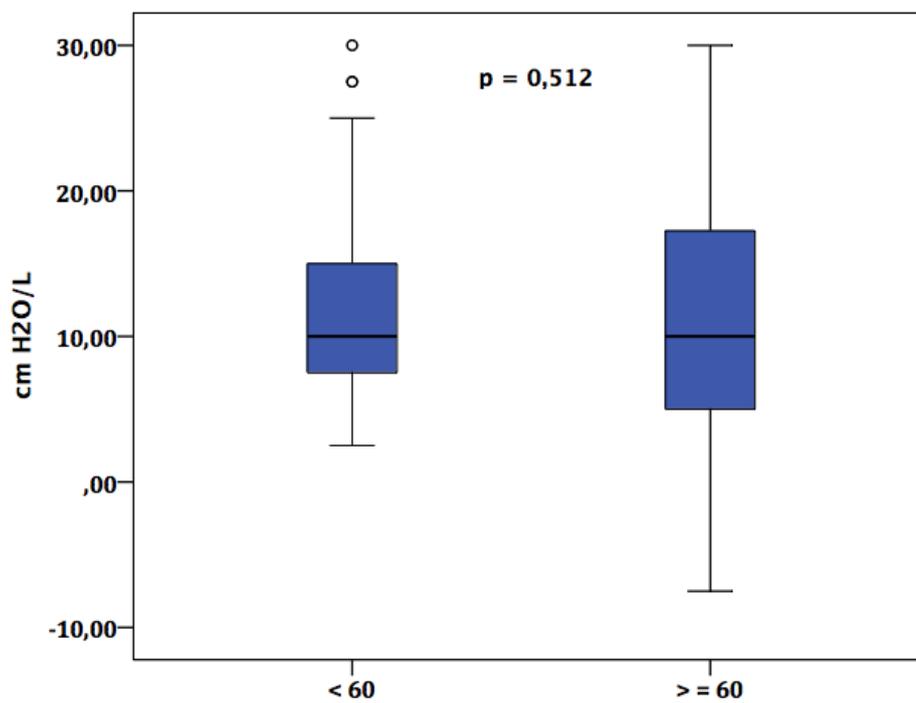
Anexo M

Comparação de elastância total com gênero.



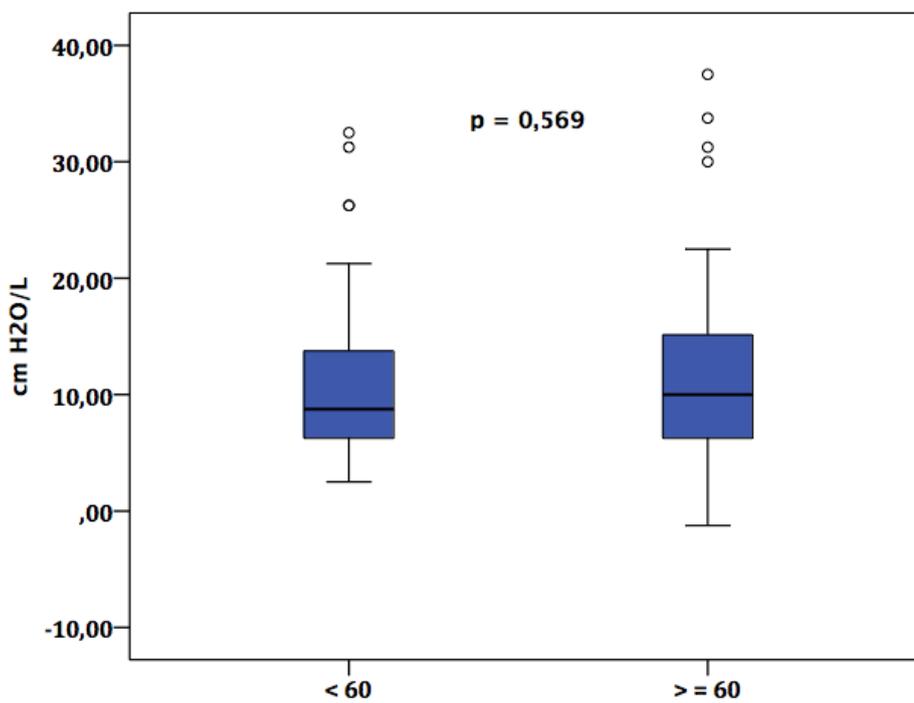
Anexo N

Comparação de elastância em 400 mL com idade categorizada.



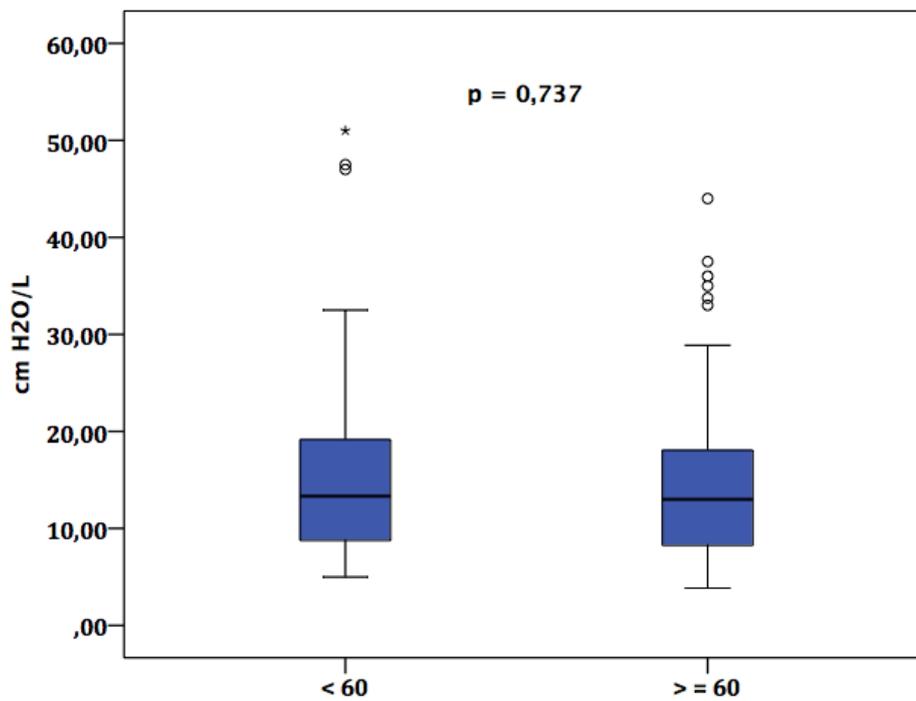
Anexo O

Comparação de elastância em 800 mL com idade categorizada.



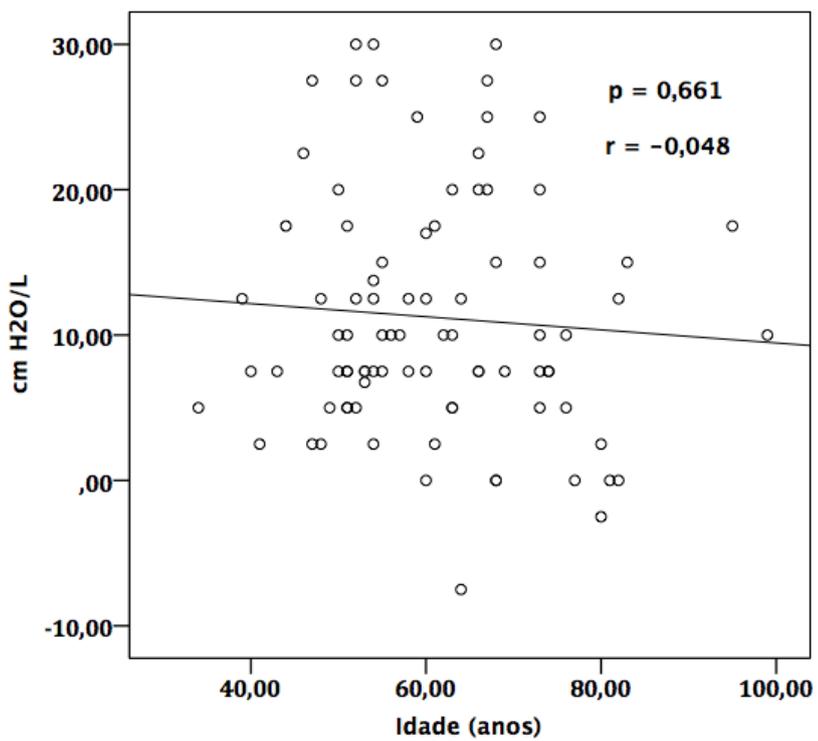
Anexo P

Comparação de elastância total com idade categorizada.



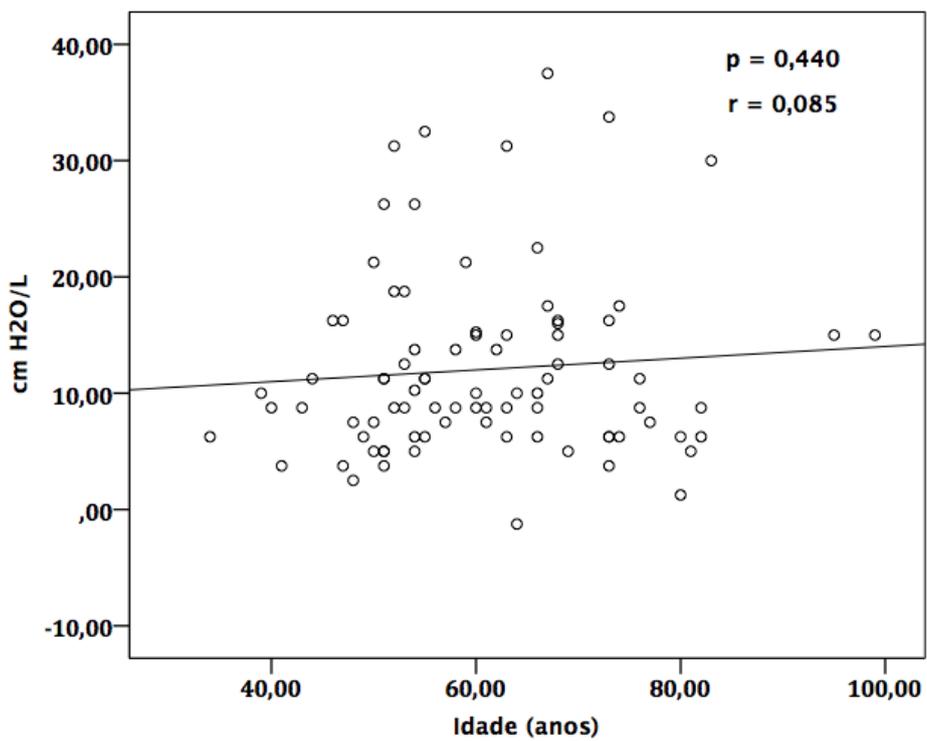
Anexo Q

Correlação da elastância em 400 mL com idade numérica.



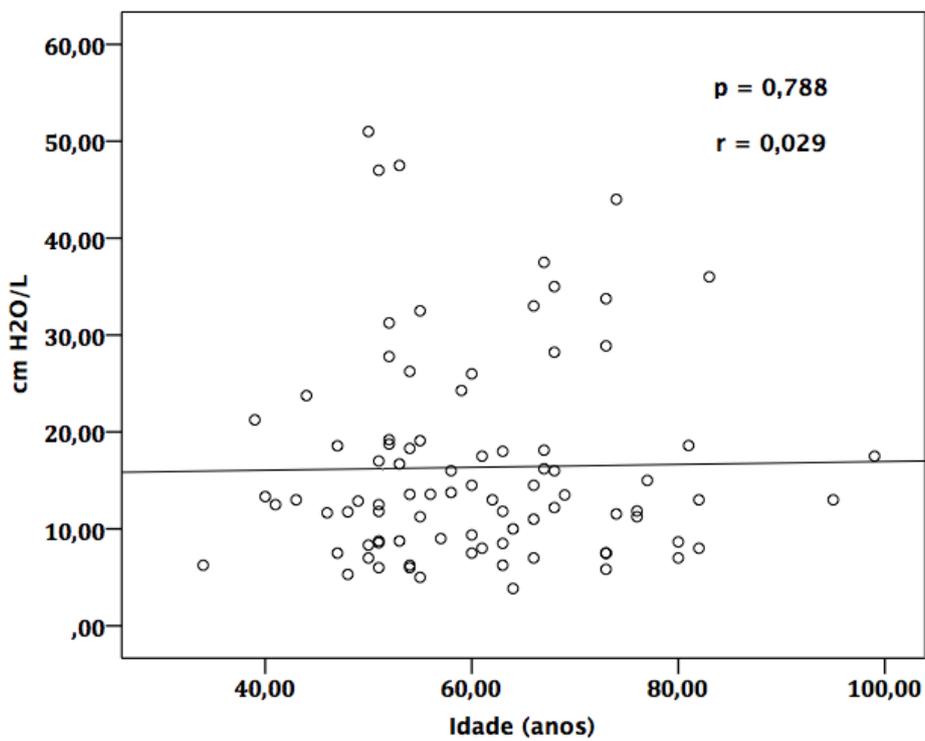
Anexo R

Correlação da elastância em 800 mL com idade numérica.



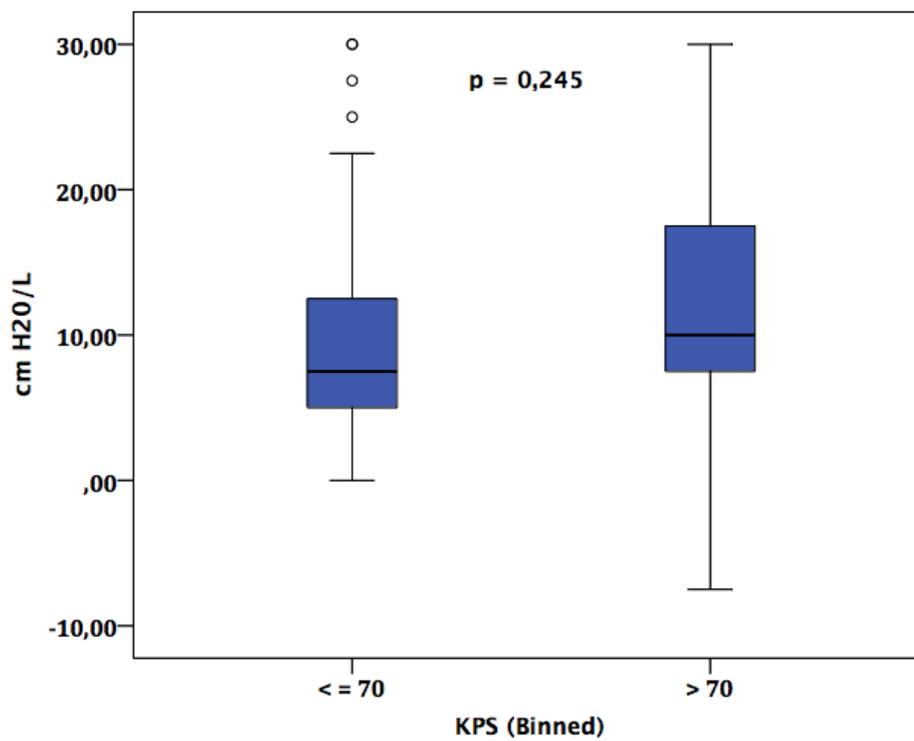
Anexo S

Correlação da elastância total com idade numérica.



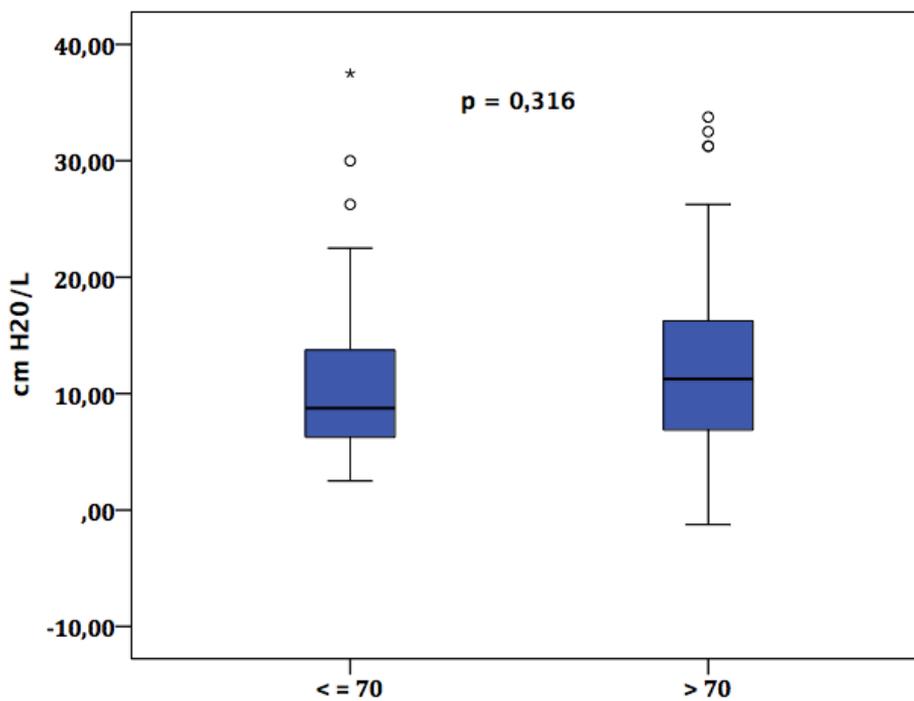
Anexo T

Comparação de elastância em 400 mL com KPS categorizado.



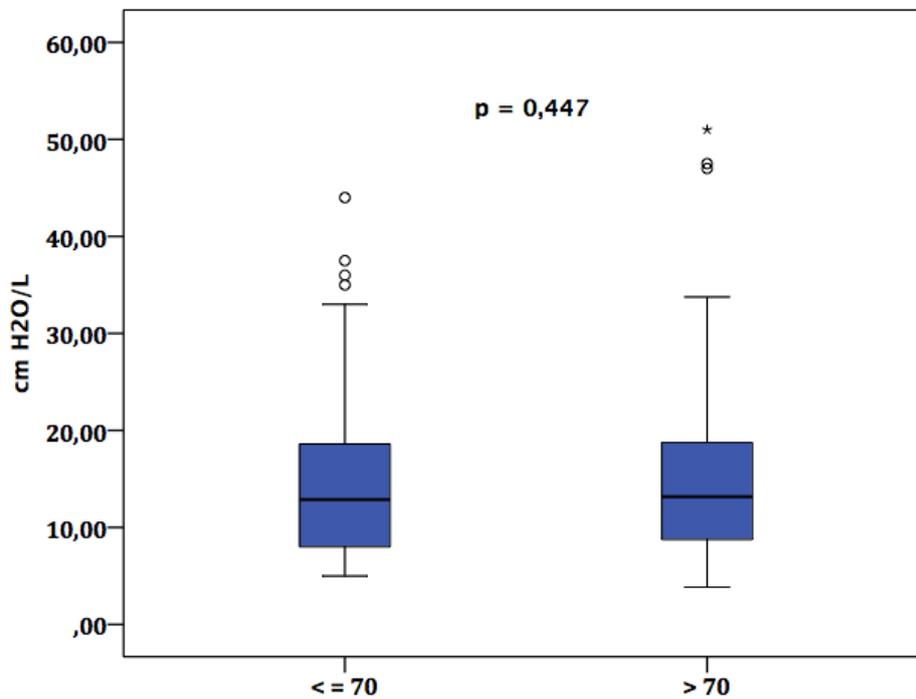
Anexo U

Comparação de elastância em 800 mL com KPS categorizado.



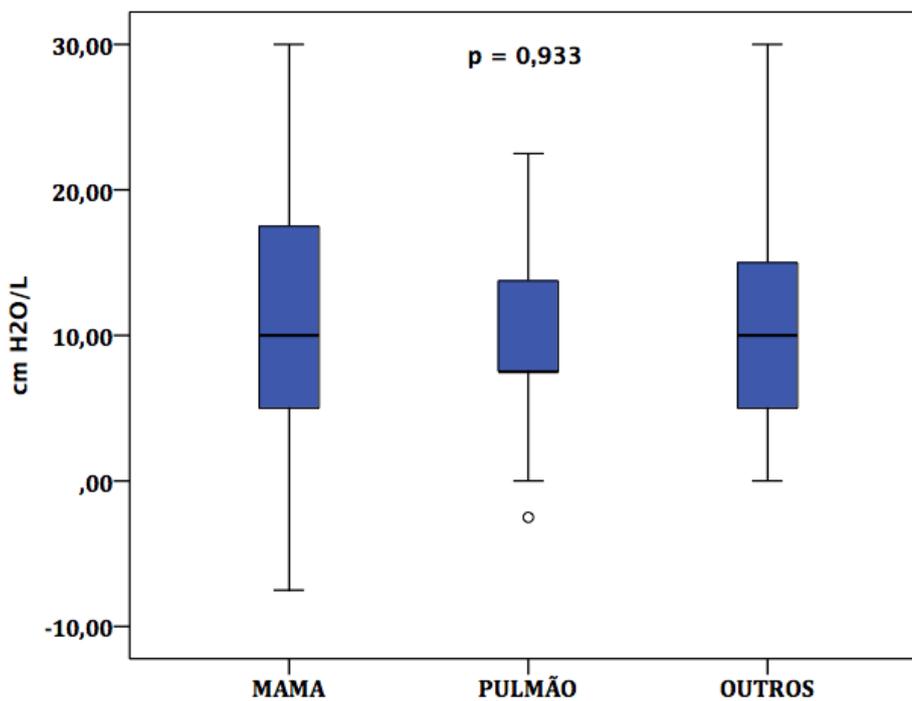
Anexo V

Comparação de elastância total com KPS categorizado.



Anexo W

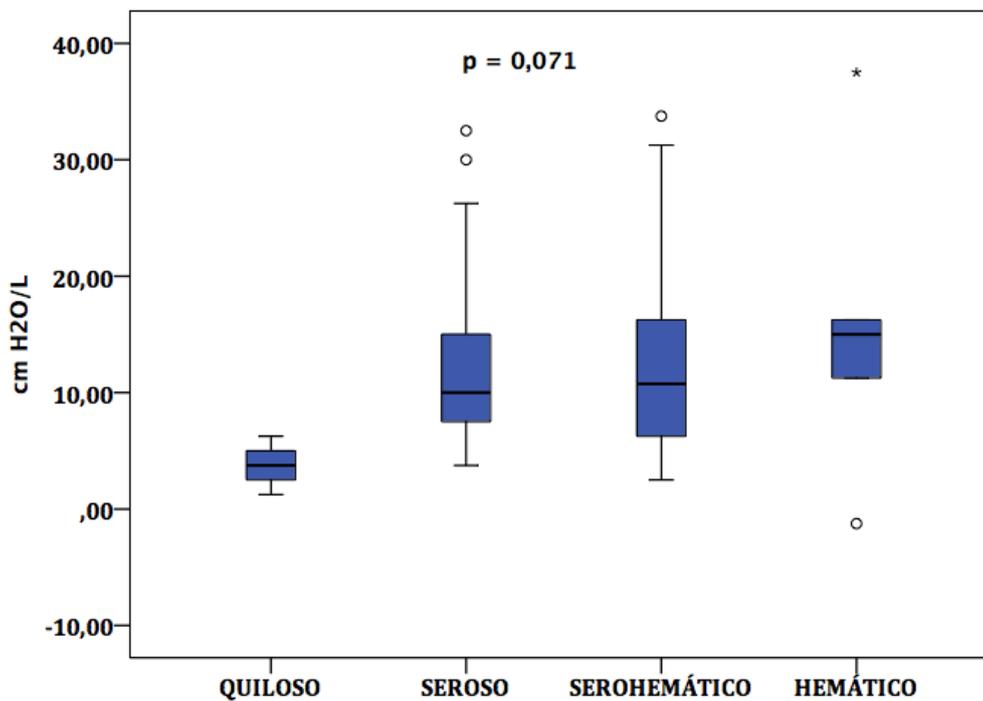
Comparação de elastância em 400 mL com primário.



Comparação de elastância total com aspecto do líquido.

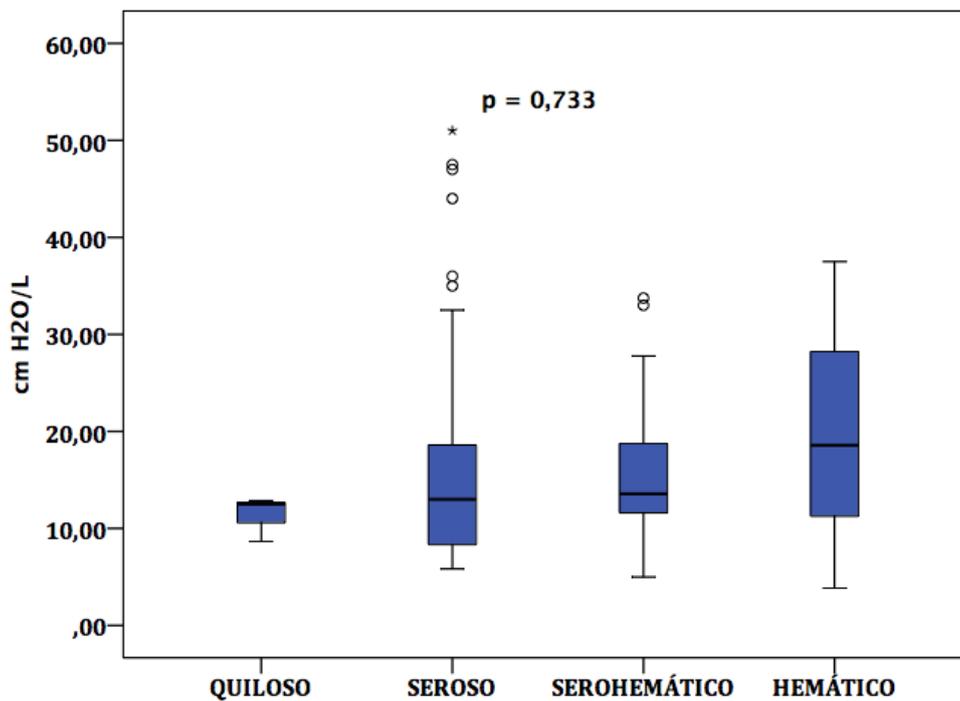
Anexo X

Comparação de elastância em 800 mL com aspecto do líquido.



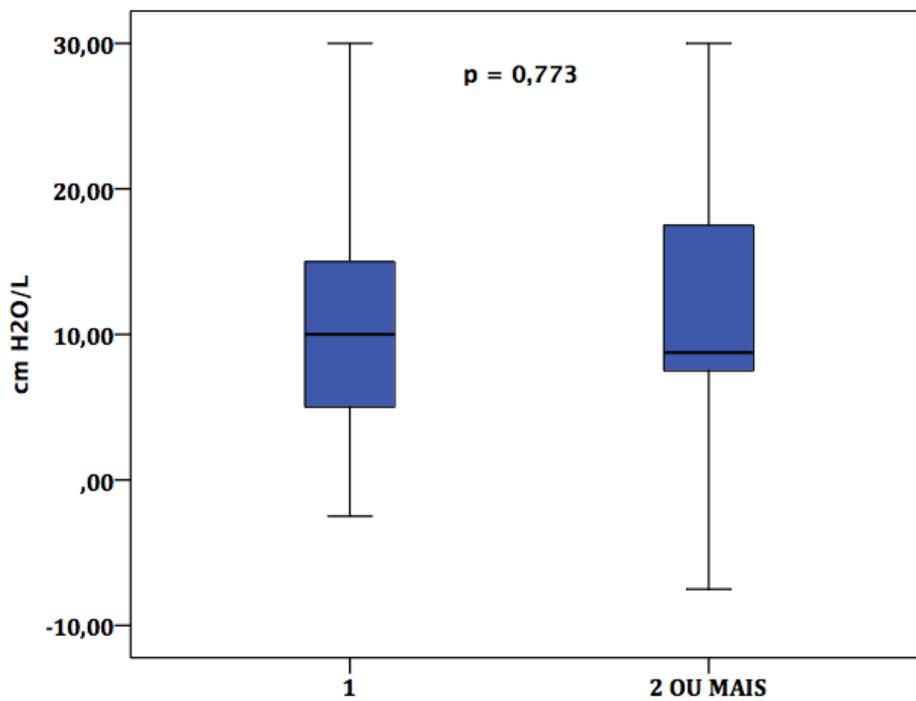
Anexo Y

Comparação de elastância total com aspecto do líquido.



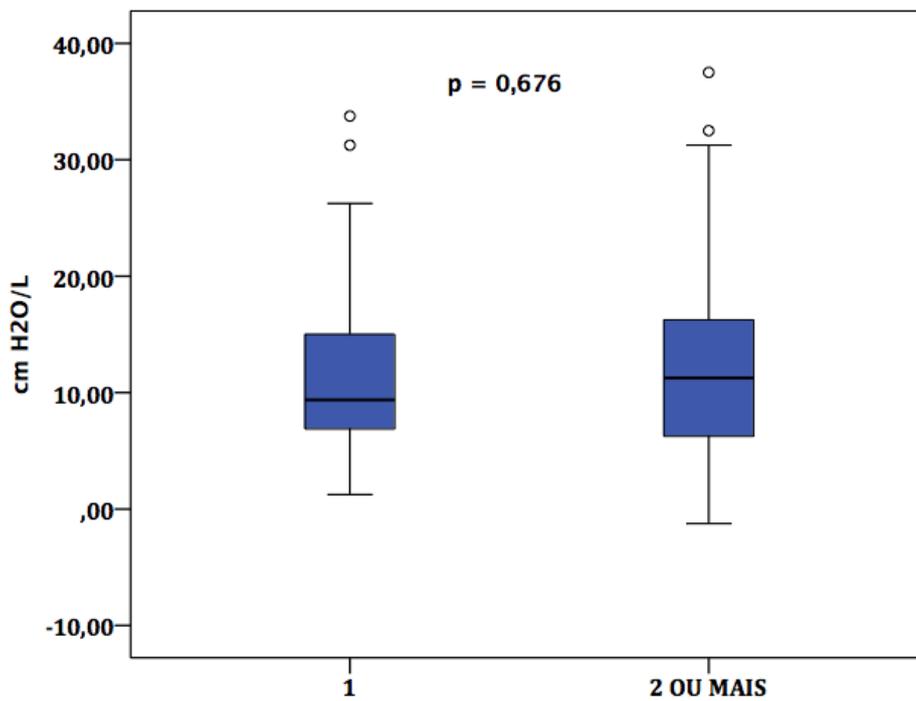
Anexo Z

Comparação de elastância em 400 mL com número de punções categorizado.



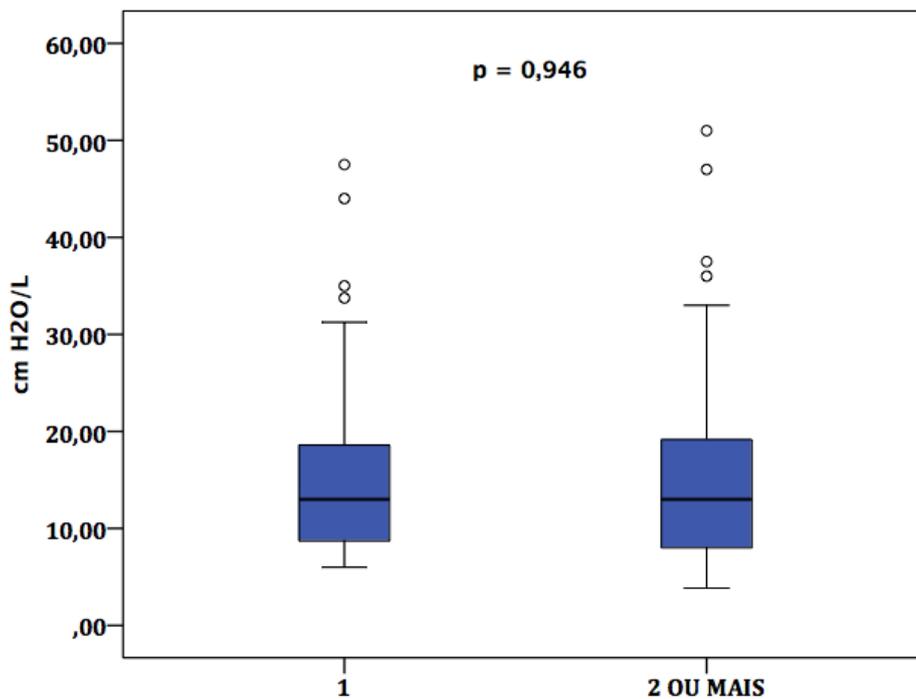
Anexo A'

Comparação de elastância em 800 mL com número de punções categorizado.



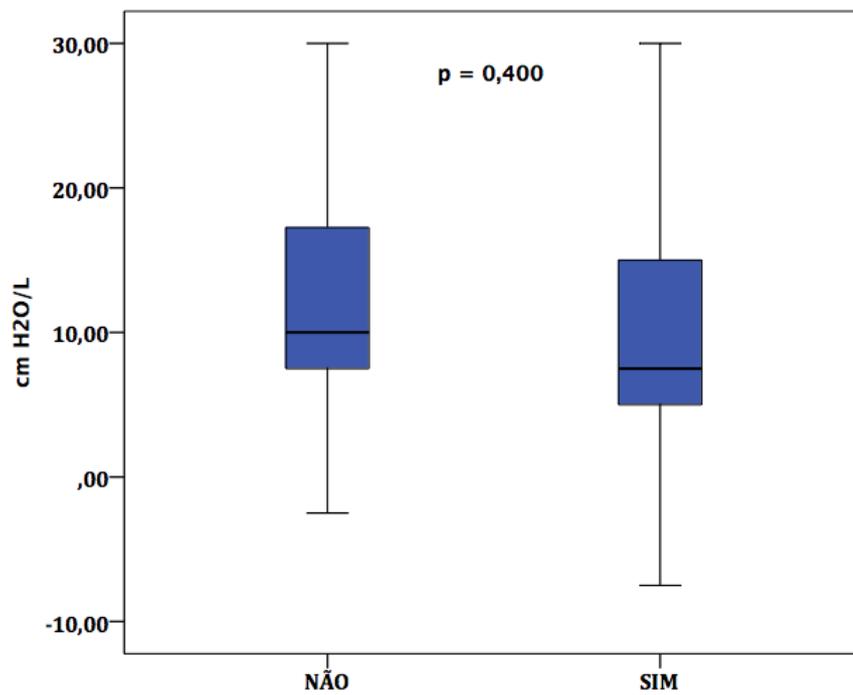
Anexo B'

Comparação de elastância total com número de punções categorizado.



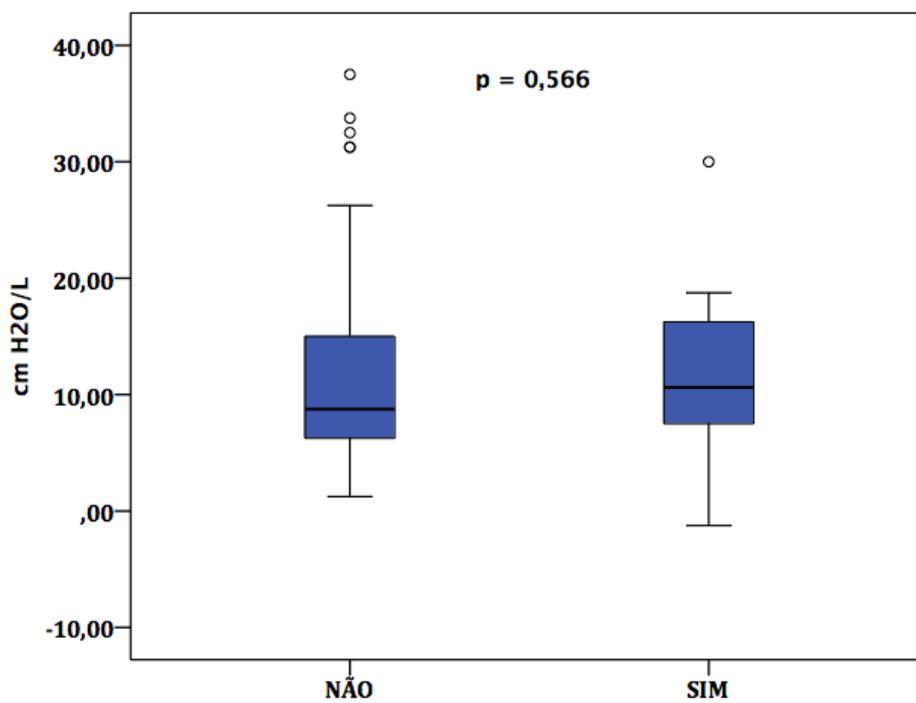
Anexo C'

Comparação de elastância em 400 mL com radioterapia prévia no hemitórax.



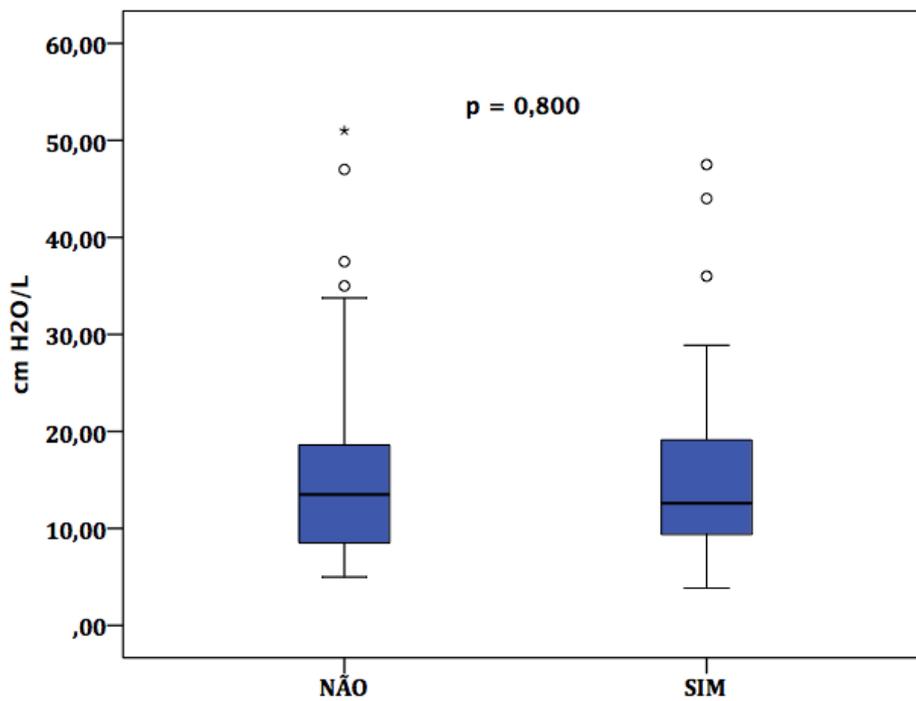
Anexo D'

Comparação de elastância em 800 mL com radioterapia prévia no hemitórax.



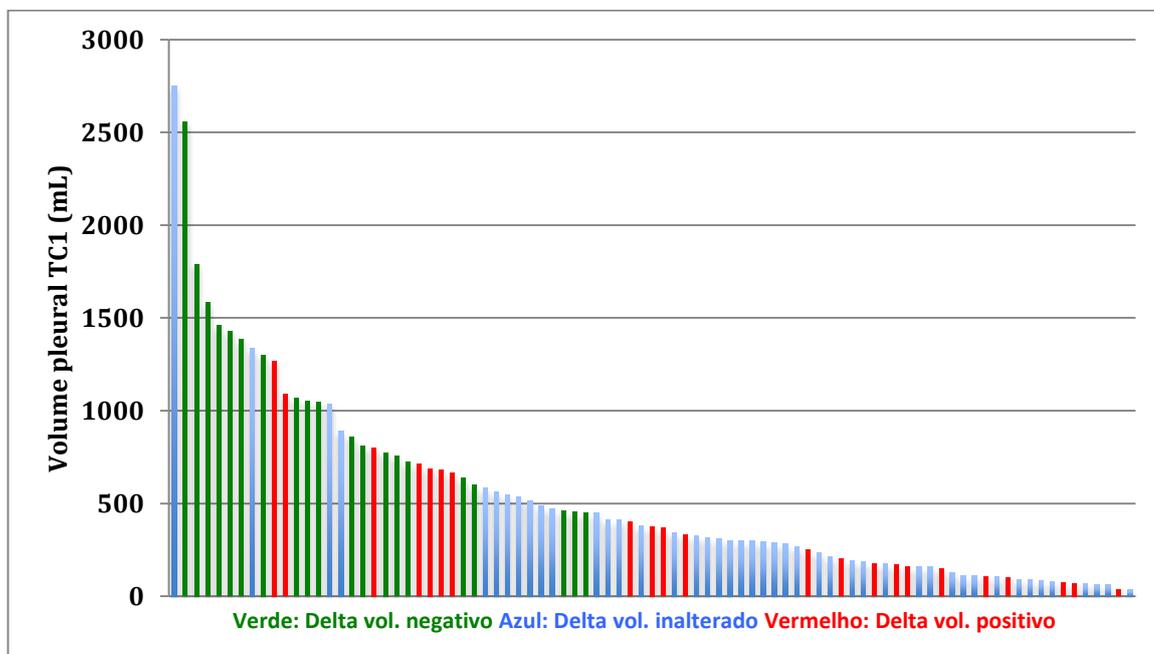
Anexo E'

Comparação de elastância total com radioterapia prévia no hemitórax.



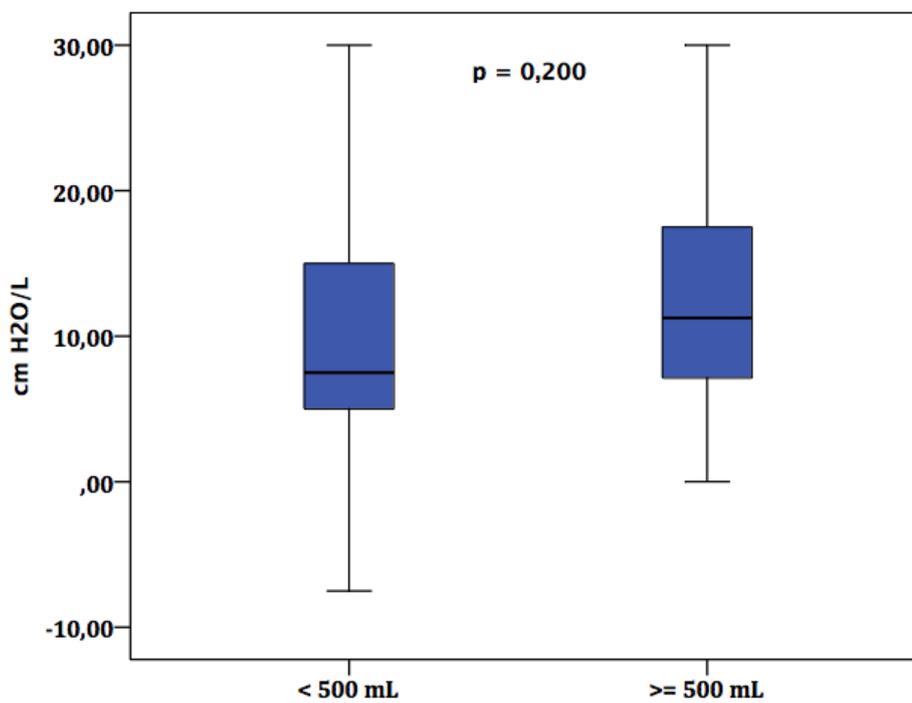
Anexo F'

Distribuição do volume pleural à TC1 pelo Delta volume categorizado.



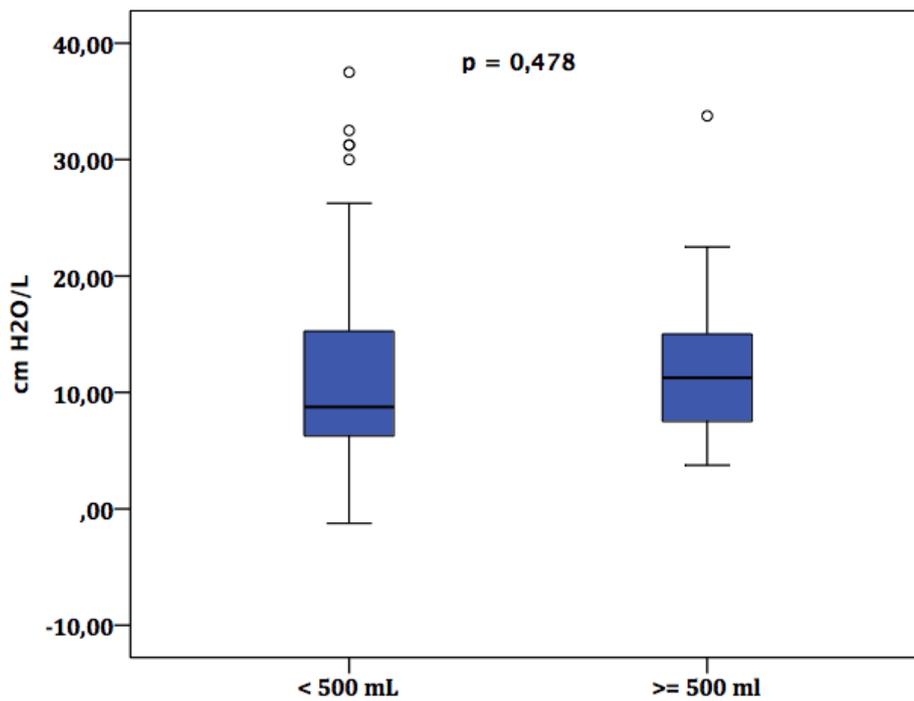
Anexo G'

Comparação de elastância em 400 mL com cavidade pleural após a drenagem.



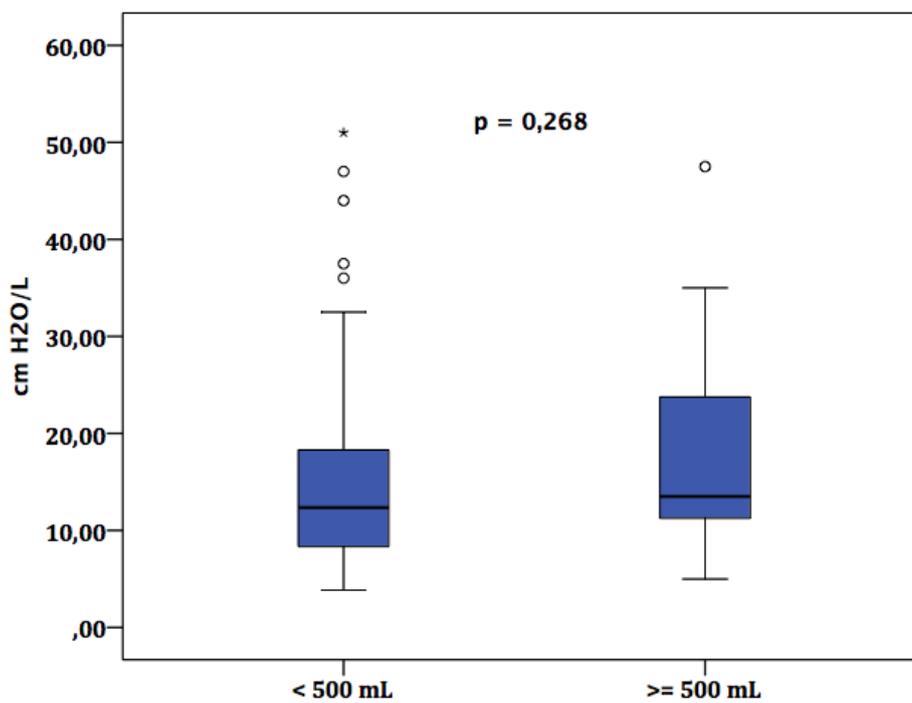
Anexo H'

Comparação de elastância em 800 mL com cavidade pleural após a drenagem.



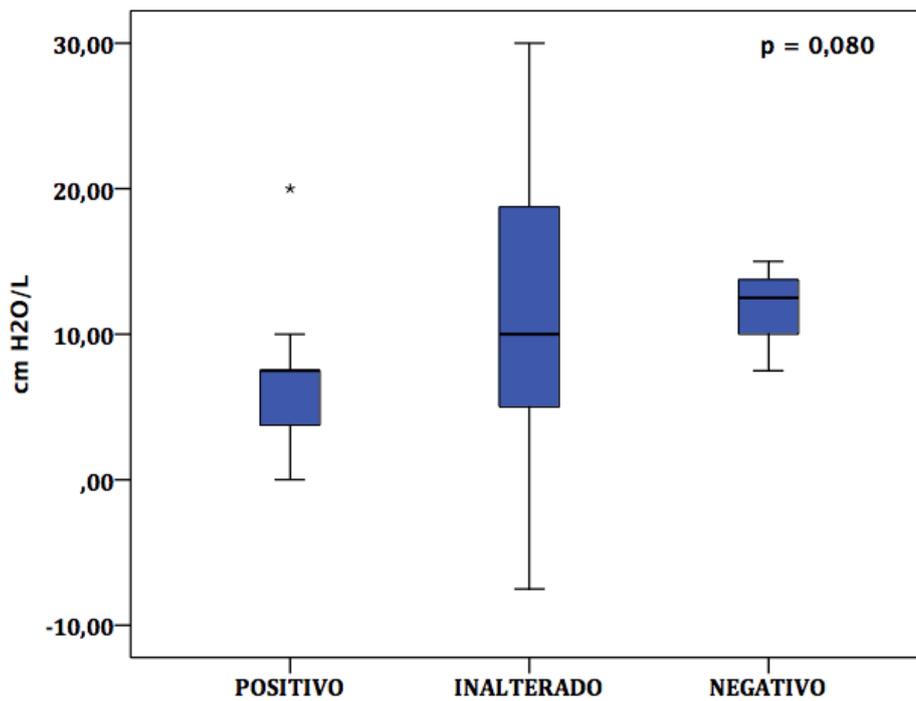
Anexo I'

Comparação de elastância total com cavidade pleural após a drenagem.



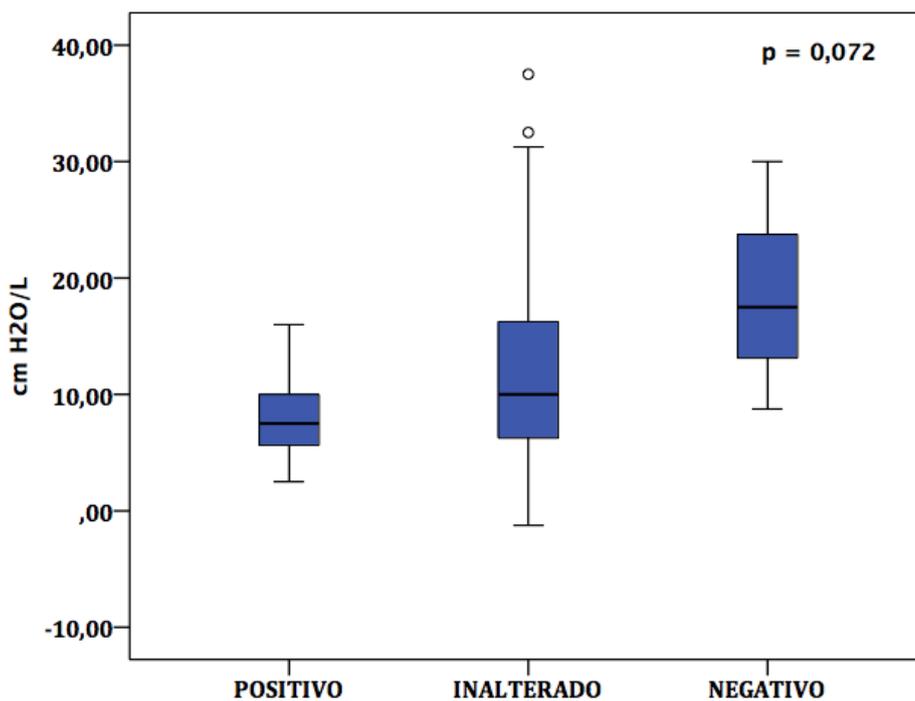
Anexo J'

Comparação de elastância em 400 mL com delta volume categorizado nos pacientes com pequena cavidade pleural após a drenagem.



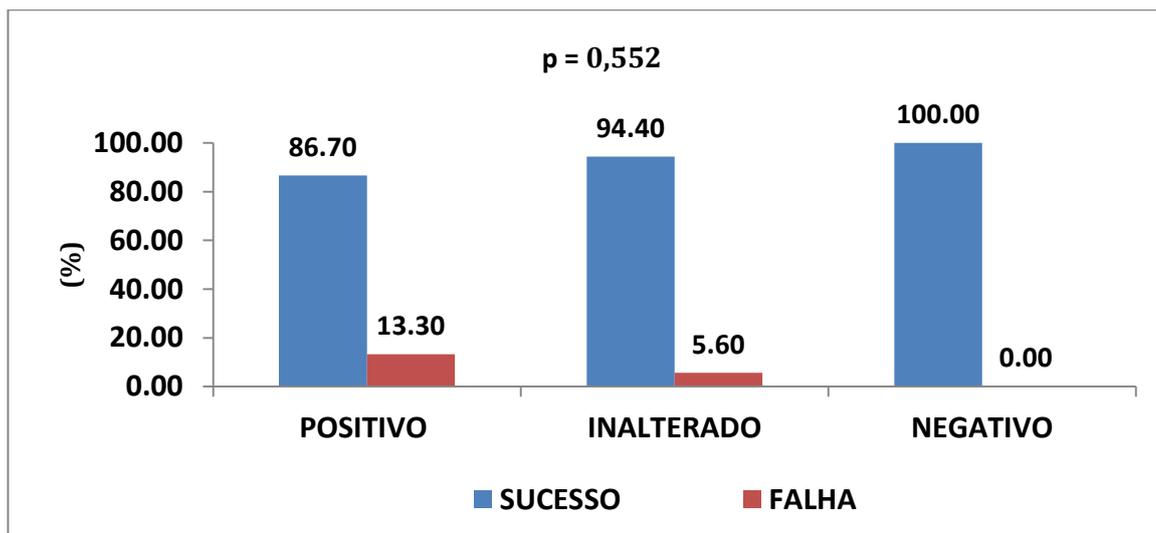
Anexo K'

Comparação de elastância em 800 mL com delta volume categorizado nos pacientes com pequena cavidade pleural após a drenagem.



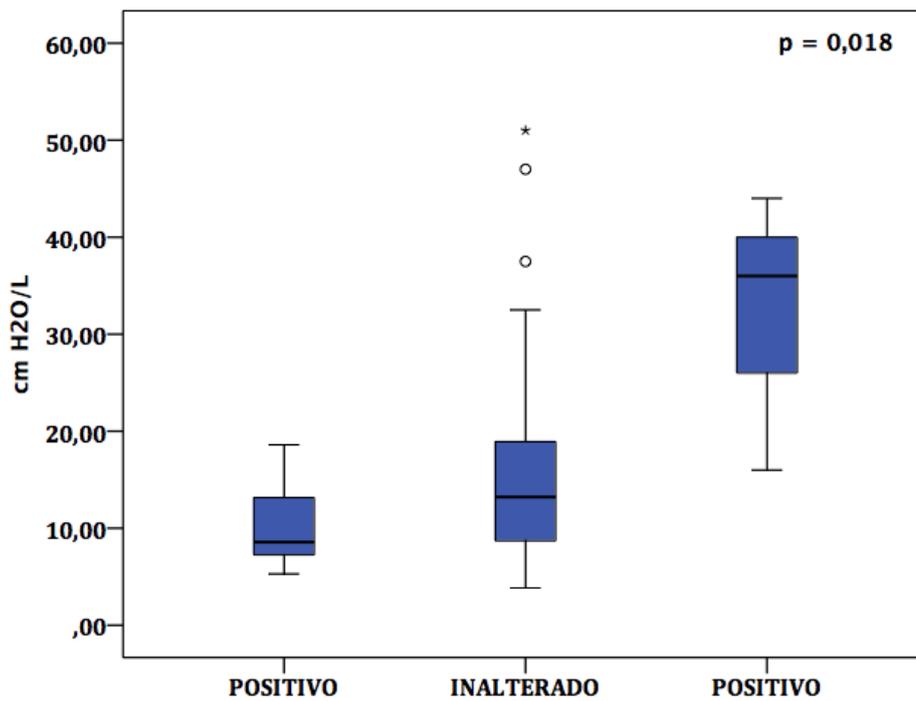
Anexo L'

Comparação da efetividade clínica com delta volume categorizado nos pacientes com pequena cavidade pleural após a drenagem.



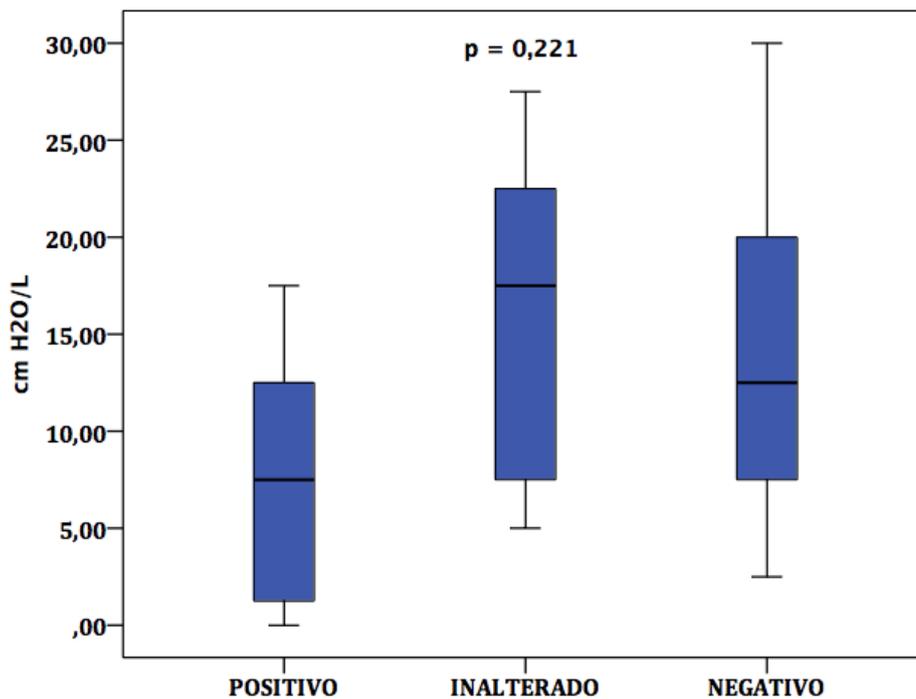
Anexo M'

Comparação de elastância total com delta volume categorizado nos pacientes com pequena cavidade pleural após a drenagem.



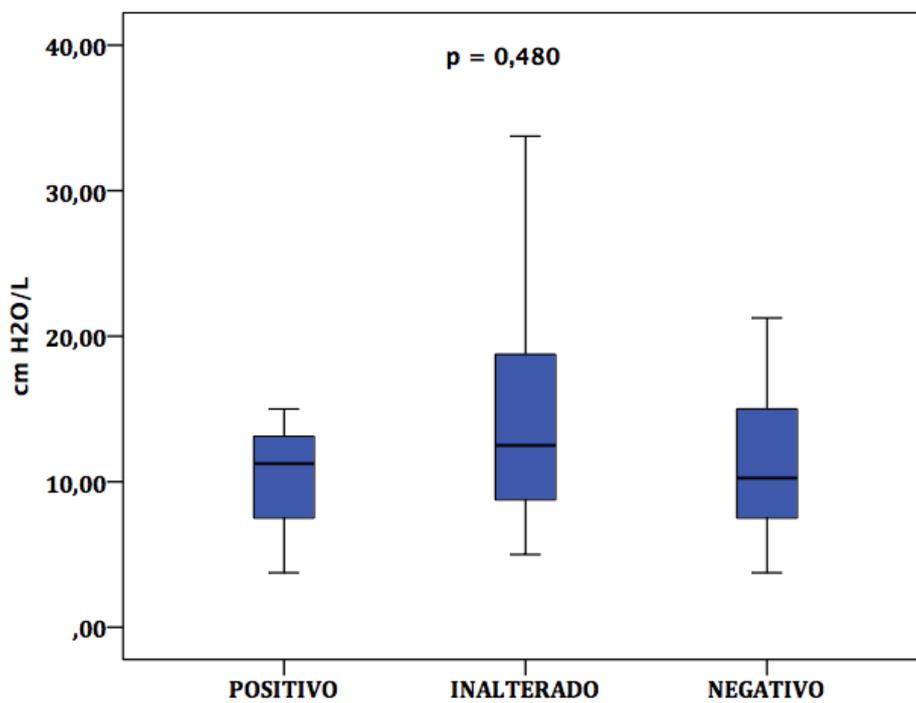
Anexo N'

Comparação de elastância em 400 mL com delta volume categorizado nos pacientes com grande cavidade pleural após a drenagem.



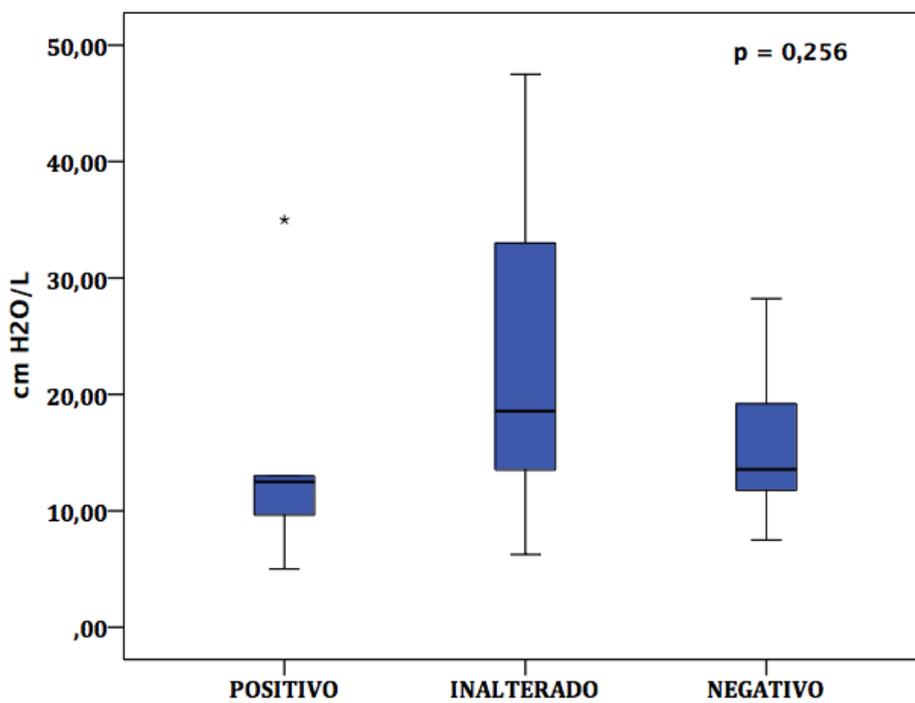
Anexo O'

Comparação de elastância em 800 mL com delta volume categorizado nos pacientes com grande cavidade pleural após a drenagem.



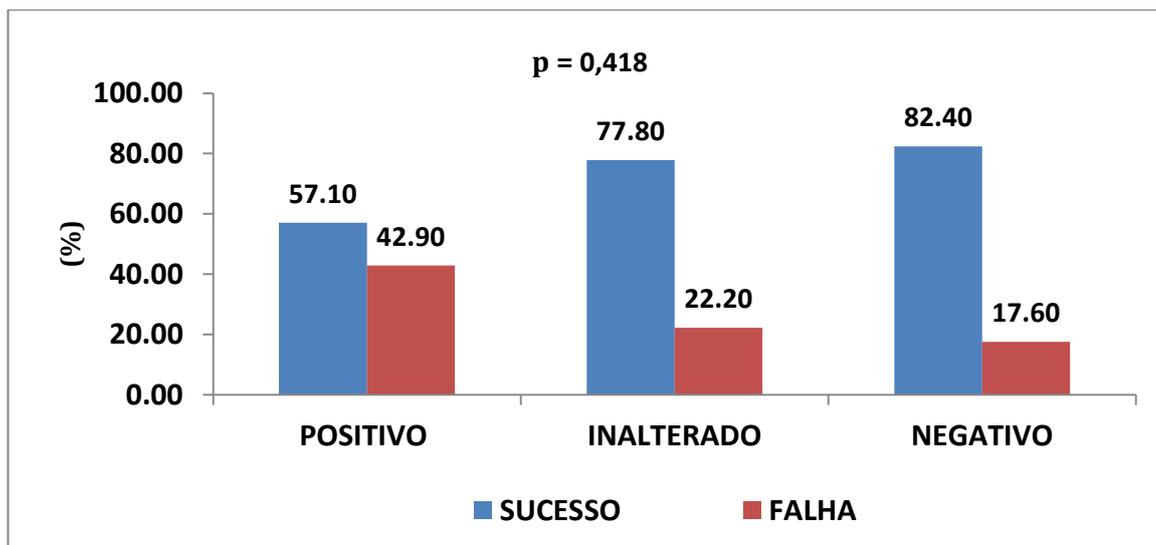
Anexo P'

Comparação de elastância total com delta volume categorizado nos pacientes com grande cavidade pleural após a drenagem.



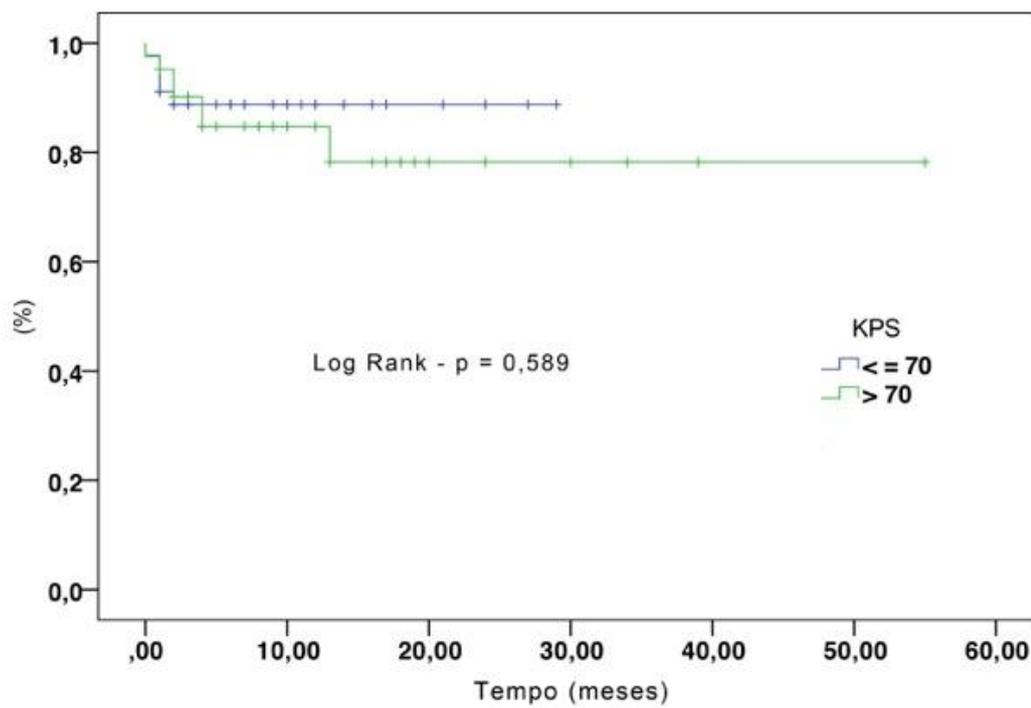
Anexo Q'

Comparação de efetividade clínica com delta volume categorizado nos pacientes com grande cavidade pleural após a drenagem.



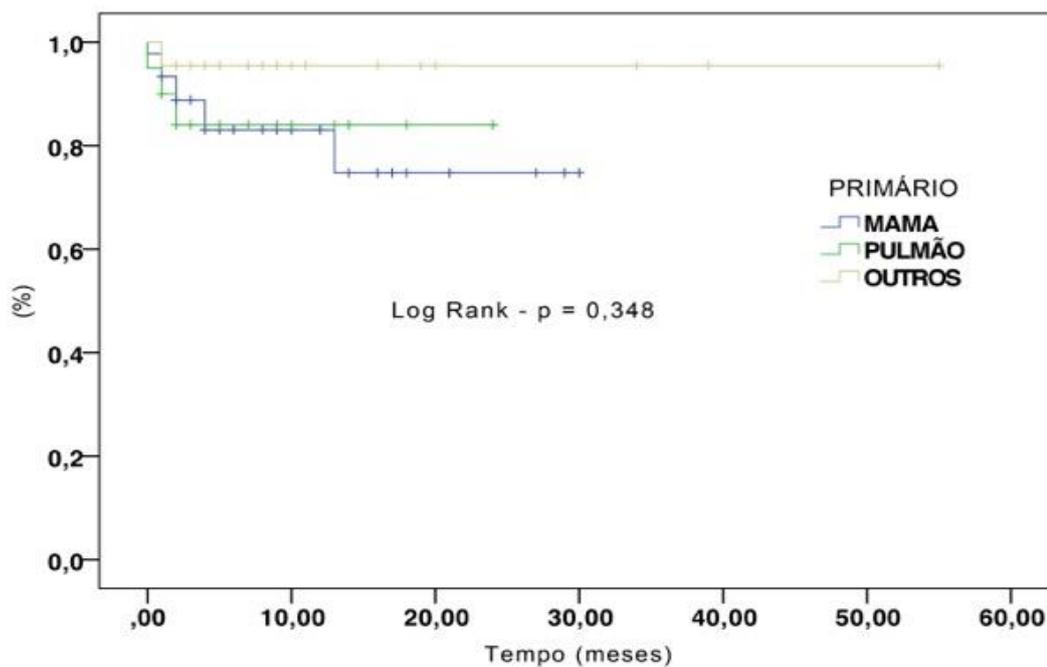
Anexo R'

Curva de sobrevida livre de recidiva pelo KPS categorizado.



Anexo S'

Curva de sobrevida livre de recidiva pelo primário.



Anexo T'

Comparação dos Institutos com o KPS categorizado.

