

**JOSÉ DIAS ANDRADE NETO**

**Perfil de segurança do uso de polivinilpirrolidona-iodo tópico  
como agente de pleurodese no tratamento do derrame pleural  
neoplásico**

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

2014

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Andrade Neto, José Dias

Perfil de segurança do uso de polivinilpirrolidona-iodo tópico como agente de pleurodese no tratamento do derrame pleural neoplásico / José Dias Andrade Neto. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular.

Orientador: Ricardo Mingarini Terra.

Descritores: 1.Pleurodese 2.Derrame pleural 3.Povidona-iodo 4.Efeitos colaterais e reações adversos relacionadas a medicamentos 5.Resultado do tratamento 6.Qualidade de vida

USP/FM/DBD-430/14

**Dedicatória**

---



*A minhas filhas Alice e Maria Luiza, que mesmo ainda tão  
pequeninhas, em seus sorrisos e gestos singelos fornecem  
sentido a minha vida e me dão força todos os dias para  
encarar seus desafios.*

*A minha querida esposa Joana, por todo seu carinho, amor e  
compreensão nas minhas ausências durante esta jornada.*

*Esta vitória não é só minha. Te amo!*

*A minha amada avó Maria Luiza, que sempre guiou nossa família  
como exemplo de caráter, força, ética, solidariedade, e sempre  
apostou na educação como a base para o sucesso.*



## **Agradecimentos**

---





Agradeço aos pacientes que estiveram envolvidos neste estudo, que mesmo no seu sofrimento, na luta pela recuperação de sua doença, tiveram paciência e não se opuseram a oferecer uma contribuição a mais para a ciência.

Aos meus pais pelo amor, ensinamentos de toda a vida e pelos exemplos de trabalho, perseverança e superação que tive dentro de casa.

A toda minha família, meus irmãos, padrinhos, tios e primos pela amizade e apoio durante toda a minha carreira profissional.

Ao meu orientador e grande amigo Dr. Ricardo Terra, por ter me aberto as portas para a ciência desde a época da residência em cirurgia torácica e por todo o seu estímulo e orientações na condução do trabalho.

Ao Professor Fábio Biscegli Jatene e ao Professor Paulo Manuel Pêgo-Fernandes, que estiveram a frente do Serviço de Cirurgia Torácica durante meus períodos de residência médica e de pós-graduação, como grande exemplos de liderança e incentivo acadêmico.

Ao Dr. Aristides Maltez Filho e a Liga Baiana de Combate ao Câncer não só pela oportunidade da realização da pesquisa, mas pelo belíssimo trabalho humanitário que vem realizando há muitos anos em minha cidade.

Aos meus colegas e amigos Dra. Sylvana Vianna e Dr. Rodrigo Maia, por suas contribuições para este trabalho, companheirismo e compreensão durante esta jornada.

Aos meus sócios Dr. Antonio Penna e Dr. Sandro Fabrício, por terem me aceitado como colega de trabalho no meu retorno da residência médica, e pela amizade durante todo esse período.

Aos meus amigos Pedro Henrique Nabuco e Alessandro Wasum Mariani pelos ensinamentos, companheirismo e cumplicidade durante a minha residência médica e pós-graduação.

A equipe do laboratório do Hospital Aristides Maltez, em especial as funcionárias Maria, Silvana e Bernadete.

A equipe de enfermagem, de radiologia e do centro cirúrgico do Hospital Aristides Maltez, que proporcionaram uma condução serena de toda a pesquisa.

A minha instrumentadora Maria Aída Rios, por ter ajudado nos procedimentos da pesquisa.

Ao biólogo Aristides Tadeu, por sua grande ajuda na análise estatística do trabalho.

A todo o grupo da pós-graduação, professores, colegas e funcionários, foi mesmo um período muito enriquecedor pelo conhecimento científico e pelas novas amizades.

**Normatização adotada**



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

Referências: 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, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com Lista of Journals Indexed in Index Medicus.



## **Sumário**

---





---

	<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b>	
	<b>LISTA DE SÍMBOLOS</b>	
	<b>LISTA DE TABELAS</b>	
	<b>LISTA DE GRÁFICOS</b>	
	<b>LISTA DE FIGURAS</b>	
	<b>RESUMO</b>	
	<b>ABSTRACT</b>	
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>01</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>09</b>
2.1	Objetivo primário.....	11
2.2	Objetivo secundário.....	11
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>13</b>
3.1	Derrame pleural neoplásico: fisiopatologia.....	15
3.2	Opções de tratamento do derrame pleural neoplásico.....	16
3.2.1	Toracocentese.....	17
3.2.2	Shunt pleuro-peritoneal.....	18
3.2.3	Cateteres de longa permanência.....	19
3.2.4	Pleurodese.....	22
3.3	O agente esclerosante ideal para a pleurodese.....	26
3.4	Polivinilpirrolidona-iodo e pleurodese.....	32
<b>4</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>43</b>
4.1	Delineamento do estudo.....	45
4.1.1	Definições quanto aos eventos adversos.....	47
4.1.2	Cálculo do tamanho amostral.....	49
4.1.3	Randomização e distribuição nos grupos.....	50
4.2	Avaliação inicial antes da pleurodese.....	51
4.3	Pleurodese: preparo e aplicação da solução.....	56
4.4	Coleta de dados após a pleurodese.....	58
4.4.1	Avaliação da segurança.....	62

4.4.2	Avaliação da efetividade clínica.....	62
4.4.3	Avaliação da qualidade de vida.....	63
4.5	Análise estatística.....	64
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>67</b>
5.1	Casuística do estudo.....	69
5.2	Avaliação da segurança quanto aos eventos adversos.....	73
5.2.1	Análise da acuidade visual.....	81
5.2.2	O comportamento da dor.....	82
5.2.3	A evolução da PCR.....	84
5.2.4	A evolução do leucograma.....	86
5.2.5	O comportamento dos hormônios tireoidianos.....	87
5.3	Avaliação da efetividade clínica.....	90
5.3.1	Análise radiológica.....	92
5.4	Avaliação da dispnéia e da qualidade de vida.....	96
5.5	Análise da sobrevida.....	102
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>105</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>115</b>
<b>8</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>119</b>
<b>9</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>145</b>

**Listas**

---



<b>BFGF</b>	Basic Fibroblast Growth Factor
<b>BT</b>	Bilirrubinas Totais
<b>BTS</b>	British Thoracic Society
<b>CAPPesq</b>	Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa
<b>CIOMS</b>	Council for International Organizations of Medical Sciences
<b>CPT</b>	Capacidade Pulmonar Total
<b>Cr</b>	Creatinina
<b>CTCAEV</b>	Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>CVF</b>	Capacidade vital forçada
<b>DPN</b>	Derrame Pleural Neoplásico
<b>DPO</b>	Dia de Pós-operatório
<b>et al.</b>	e outros
<b>EVA</b>	Escala Visual Analógica de dor
<b>FA</b>	Fosfatase Alcalina
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>Fr</b>	French
<b>HAS</b>	Hipertensão Arterial Sistêmica
<b>HCFMUSP</b>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<b>Insuf</b>	Insuficiência
<b>K</b>	Potássio
<b>LDH</b>	Desidrogenase láctica
<b>LEUCO</b>	Leucograma
<b>MRC</b>	Medical Research Council
<b>Na</b>	Sódio
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>PA</b>	Pressão arterial
<b>PCR</b>	Proteína C Reativa
<b>Plq</b>	Plaquetas
<b>PVP-I</b>	Polivinilpirrolidona-iodo
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>RR</b>	Risco Relativo
<b>SDRA</b>	Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto

<b>SVCS</b>	Síndrome de Veia Cava Superior
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>TEV</b>	Trombo-embolismo Venoso
<b>TGF</b>	Transforming Growth Factor
<b>TGO</b>	Transaminase Glutâmico Oxalacética
<b>TGP</b>	Transaminase Glutâmico Pirúvica
<b>TSH</b>	Thyroid Stimulating Hormone
<b>T3</b>	Triiodotironina
<b>T4</b>	Tiroxina
<b>UNESCO</b>	United Nations Education Science and Culture Organization
<b>Ur</b>	Uréia
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>WHOQoL</b>	World and Health Organization Quality of Life Questionnaire

<b>dl</b>	decilitro
<b>g</b>	grama
<b>Kg</b>	Kilograma
<b>mg</b>	miligrama
<b>ml</b>	mililitro
<b>ppm</b>	parte por milhão
<b>qsp</b>	quantidade suficiente para
<b>U</b>	Unidade
<b>μm</b>	Micrômetro
<b>μg</b>	Micrograma
<b>↑</b>	Aumento
<b>↓</b>	Diminuição
<b>%</b>	Porcento
<b>=</b>	Igual
<b>±</b>	Mais ou menos
<b>&gt;</b>	Maior
<b>&lt;</b>	Menor
<b>®</b>	Registrado

<b>Figura 1</b>	Radiografia do tórax da paciente número 30 do estudo, evidenciando derrame pleural extenso à direita em seu pré-operatório.....	05
<b>Figura 2</b>	Fotografias de toracocentese: A: Punção pleural. B: Drenagem do líquido pleural.....	17
<b>Figura 3</b>	Desenho esquemático de shunt pleuro-peritoneal: bomba propulsora e as extremidades do cateter nas cavidades pleural e peritoneal.....	19
<b>Figura 4</b>	Inserção pleural e tunelização do cateter de longa permanência em trajeto de subcutâneo.....	20
<b>Figura 5</b>	Manejo do cateter para drenagem do líquido. A: Acoplamento da extremidade distal do cateter a recipiente de sucção. B: Líquido pleural sendo coletado na bolsa de sucção.....	20
<b>Figura 6</b>	Radiografias de paciente com boa expansão pulmonar. A: Derrame pleural ocupando 1/3 do hemitórax esquerdo. B: Radiografia após toracostomia com drenagem fechada.....	23
<b>Figura 7</b>	Radiografias de paciente com expansão pulmonar incompleta. A: Derrame pleural volumoso à direita. B: Radiografia do mesmo paciente após toracostomia com drenagem fechada, com cavidade aérea residual.....	24
<b>Figura 8</b>	Teste de acuidade visual com a tabela de Snellen.....	53
<b>Figura 9</b>	A: Tabela de Snellen. B: Tabela adaptada para analfabetos e crianças.....	54
<b>Figura 10</b>	Toracostomia com drenagem pleural fechada.....	55
<b>Figura 11</b>	Preparo da solução a ser infundida. A: Acréscimo do PVP-I ao soro fisiológico. B: Homogeneização da solução.....	57
<b>Figura 12</b>	Aplicação da solução de PVP-I tópico diluída.....	58
<b>Figura 13</b>	Fluxograma com sequência dos procedimentos em relação aos dias de seguimento.....	61



<b>Figura 14</b>	Fluxograma de seleção e seguimento dos pacientes até 30 dias após a pleurodese.....	70
<b>Figura 15</b>	Radiografias de tórax da paciente de numero 36. A: radiografia inicial; B: radiografia após 30 dias da pleurodese.....	94
<b>Figura 16</b>	Radiografias de tórax da paciente de numero 54. A: radiografia inicial; B: radiografia após 30 dias da pleurodese.....	95
<b>Figura 17</b>	Radiografias de tórax da paciente de numero 58. A: radiografia inicial; B: radiografia após 30 dias da pleurodese.....	95
<b>Figura 18</b>	Evolução radiológica do paciente de número 28.....	96

<b>Tabela 1</b>	Características demográficas dos pacientes.....	72
<b>Tabela 2</b>	Total de eventos adversos clínicos.....	74
<b>Tabela 3</b>	Total de eventos adversos metabólicos.....	75
<b>Tabela 4</b>	Eventos adversos clínicos relacionados a pleurodese.....	76
<b>Tabela 5</b>	Eventos adversos metabólicos relacionados a pleurodese.....	77
<b>Tabela 6</b>	Distribuição de eventos sérios e relacionados por pacientes.....	80
<b>Tabela 7</b>	Comparações múltiplas da escala de EVA quando p significativo.....	83
<b>Tabela 8</b>	Comparações múltiplas entre as dosagens de PCR no pré-operatório e nos dias após a pleurodese.....	85
<b>Tabela 9</b>	Comparações múltiplas entre as dosagens do leucograma no pré-operatório e nos dias após a pleurodese.....	87
<b>Tabela 10</b>	Comparações múltiplas da dosagem de T3 no pré-operatório, segundo e 30º dias após a pleurodese.....	89
<b>Tabela 11</b>	Comparações múltiplas da dosagem de T4 no pré-operatório, segundo e 30º dias após a pleurodese.....	89
<b>Tabela 12</b>	Pacientes com procedimentos adicionais após a pleurodese..	92
<b>Tabela 13</b>	Análise univariada de fatores preditores de mortalidade.....	104
<b>Tabela 14</b>	Análise multivariada de fatores preditores de mortalidade.....	104

<b>Gráfico 1</b>	Análise visual referente ao olho direito, comparação dos valores do pré-operatório com o segundo dia após a pleurodese.....	81
<b>Gráfico 2</b>	Análise visual referente ao olho esquerdo, comparação dos valores do pré-operatório com o segundo dia após a pleurodese.....	82
<b>Gráfico 3</b>	Evolução das medidas de dor antes, durante, duas horas e alguns dias após a pleurodese.....	83
<b>Gráfico 4</b>	Comparação do escore de dor entre os dois grupos antes, durante, duas horas e alguns dias após a pleurodese.....	84
<b>Gráfico 5</b>	Evolução das medidas de PCR no pré-operatório e em alguns dias após a pleurodese.....	85
<b>Gráfico 6</b>	Evolução das medidas de leucograma no pré-operatório e em alguns dias após a pleurodese.....	86
<b>Gráfico 7</b>	Comparação das medidas de TSH no pré-operatório e após a pleurodese.....	88
<b>Gráfico 8</b>	Comparação das medidas de T3 no pré-operatório e após a pleurodese.....	88
<b>Gráfico 9</b>	Comparação das medidas de T4 no pré-operatório e após a pleurodese.....	89
<b>Gráfico 10</b>	Presença de líquido ou cavidade aérea na radiografia do tórax no pré-operatório e após 30 dias da pleurodese.....	93
<b>Gráfico 11</b>	Comparação entre grupos em relação a presença de líquido ou cavidade aérea na radiografia do tórax de pré-operatório...	93
<b>Gráfico 12</b>	Comparação entre grupos em relação a presença de líquido ou cavidade aérea na radiografia do tórax após 30 dias da pleurodese.....	94
<b>Gráfico 13</b>	Comparação da escala de dispnéia MRC, entre os períodos de pré-operatório e após 30 dias da pleurodese.....	97

<b>Gráfico 14</b>	Comparação da escala de dispnéia MRC, por grupos, entre os períodos de pré-operatório e após 30 dias da pleurodese...	97
<b>Gráfico 15</b>	Comparação do domínio geral do questionário de qualidade de vida, entre o pré-operatório e após 30 dias da pleurodese..	98
<b>Gráfico 16</b>	Comparação do domínio geral do questionário de qualidade de vida, por grupos, entre o pré-operatório e 30 dias após a pleurodese.....	99
<b>Gráfico 17</b>	Comparação do domínio saúde do questionário de qualidade de vida entre o pré-operatório e 30 dias após a pleurodese.....	99
<b>Gráfico 18</b>	Comparação do domínio saúde do questionário de qualidade de vida, por grupos, entre o pré-operatório e após 30 dias da pleurodese.....	100
<b>Gráfico 19</b>	Resultado do questionário de qualidade de vida nos domínios físico, social, psicológico e ambiental e comparação dos períodos de pré-operatório e 30 dias após a pleurodese.....	101
<b>Gráfico 20</b>	Resultado do questionário de qualidade de vida nos domínios físico, social, psicológico e ambiental por grupos e comparação dos períodos de pré-operatório e 30 dias após a pleurodese.....	101
<b>Gráfico 21</b>	Análise de Sobrevida – curva de Kaplan-Meier.....	102

**Resumo**

---



Andrade Neto JD. *Perfil de segurança do uso de polivinilpirrolidona-iodo tópico como agente de pleurodese no tratamento do derrame pleural neoplásico* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

**INTRODUÇÃO:** O polivinilpirrolidona-iodo (PVP-I) tópico vem sendo descrito como um agente esclerosante para pleurodese de fácil obtenção, baixo custo e com boa eficácia. Apesar disso, sua segurança ainda não foi estudada de maneira sistemática e alguns autores apresentam restrições ao seu uso por relatos de determinados eventos adversos. **OBJETIVOS:** descrever a ocorrência de eventos adversos sérios e comuns à pleurodese com PVP-I tópico. Avaliar se existe relação de dose-dependência na ocorrência dos eventos adversos; a efetividade clínica e a qualidade de vida dos pacientes. **MÉTODOS:** ensaio clínico envolvendo pacientes submetidos a pleurodese com PVP-I tópico, randomizados em dois grupos: grupo 1 com PVP-I tópico a 1% e grupo 2 com PVP-I tópico a 2%. A análise de segurança foi baseada na ocorrência de eventos adversos, graduados de acordo com o Common Terminology Criteria for Adverse Events. Foram realizadas avaliações clínicas e exames complementares no pré-operatório e em vários momentos do seguimento pós-operatório. Os dados clínicos avaliados foram dor, dispnéia, temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigênio e acuidade visual. Exames complementares envolveram hemograma, função renal, hepática e tireoidiana, eletrocardiograma e radiografia de tórax. A efetividade clínica foi determinada pela necessidade de procedimentos adicionais após a pleurodese e a qualidade de vida através de questionário específico. **RESULTADOS:** foram avaliados 60 pacientes, 30 em cada grupo. Predominou o sexo feminino, em 55 pacientes. A média de idade foi de  $55,9 \pm 11,7$  anos. A etiologia mais comum do derrame pleural foi neoplasia de mama em 43 pacientes, seguida por neoplasia pulmonar e de ovário. Foram encontrados 47 eventos adversos sérios relacionados ao procedimento distribuídos em 34 pacientes nos primeiros 30 dias de avaliação. Foram eles: dor, em onze pacientes, hipertensão em dez, empiema em um, hiponatremia em oito pacientes, elevação da fosfatase alcalina, transaminase oxalacética e transaminase pirúvica em dez, três e um pacientes respectivamente e hipocalemia em um paciente. A taxa de sucesso foi de 96% e não houve mudança na qualidade de vida após o procedimento. Na comparação dos grupos não se observou diferença estatística em relação aos dados avaliados. **CONCLUSÕES:** Os eventos adversos sérios mais esperados após a realização de pleurodese com PVP-I tópico são dor, hipertensão e alguns distúrbios metabólicos. A pleurodese com PVP-I tópico mostrou ser um procedimento eficaz, mas não ofereceu melhora na qualidade de vida dos pacientes. Não se observou relação de dose-dependência na ocorrência dos eventos adversos e na eficácia do procedimento.

**Descritores:** Pleurodese; Derrame pleural; Povidona-iodo; Efeitos colaterais e reações adversas relacionadas a medicamentos; Resultado do tratamento; Qualidade de vida.





**Abstract**

---



Andrade Neto JD. *Safety profile of the use of iodopovidone for pleurodesis as treatment of malignant pleural effusion* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2014.

**BACKGROUND:** Iodopovidone has been described as a sclerosing agent easily obtained, inexpensive and with good results. Despite this, its safety has not been systematically evaluated and some authors have restrictions to its use because of reports of some adverse events related. **OBJECTIVE:** To describe the occurrence of common and serious adverse events after iodopovidone pleurodesis. Second endpoints were to describe dose-dependent relation to adverse events, procedure efficacy and patient's quality of life. **METHODS:** clinical trial including patients with recurrent malignant pleural effusion, undergone to pleurodesis, randomized into two groups: group 1 received 1% iodopovidone and group 2 received 2% Iodopovidone. We sought adverse events systematically with clinical and complementary evaluations since before pleurodesis and on several times postoperative. Clinical evaluation involved pain analog scale, dyspnea scale, oxygen saturation, heart frequency, arterial blood pressure, body temperature and visual acuity. Complementary evaluation was done by electrocardiogram, chest x-ray and laboratory tests (hemogram, renal function, liver function and thyroid function). All adverse events were graduated according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAEV). Efficacy was considered when the patients did not need further pleural procedure after pleurodesis and quality of life analysis was determined by questionnaire. **RESULTS:** Sixty patients were enrolled, thirty in each group, 55 females and 5 males. Mean age was  $55,9 \pm 11,7$ . The mainly etiology of malignant pleural effusion was breast cancer, in 43 patients, followed by lung cancer and ovarian tumor. We found 47 serious adverse events, possibly related to iodopovidone pleurodesis that occurred in 34 patients on 30 days follow-up. Most frequent clinical adverse events of these were pain, eleven patients, hypertension, ten and empyema in one patients. Serious metabolic events founded were hyponatremia in eight patients, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase increased in ten, three and one patients respectively and hypokalemia in one patient. Success rate occurred in 96%. We didn't find change on quality of life after pleurodesis. We found no difference in patient's demographical data, occurrence of adverse events, efficacy and quality of life between groups. **CONCLUSIONS:** Observed common and serious adverse events related to iodopovidone pleurodesis were pain, hypertension, and some metabolic alterations. We found good efficacy for iodopovidone pleurodesis, but no significant change in patient's quality of life after procedure. This report does not suggest dose-dependent relation for the occurrence of adverse events.

**Descriptors:** Pleurodesis; Pleural effusion; Povidone-iodine; Drug-related side effects and adverse reactions; Treatment outcome; Quality of life.



# **1. Introdução**

---



O derrame pleural recidivante é uma entidade clínica frequente, e neoplasia maligna é uma das principais causas para esta patologia<sup>1</sup>. A descoberta de células malignas no líquido pleural ou na pleura parietal pode traduzir uma doença avançada e redução na expectativa de vida em pacientes oncológicos<sup>2, 3</sup>. A sobrevida média, a partir do diagnóstico, varia em torno de 3 a 12 meses e é dependente do tipo histológico, do estadiamento da doença e do tipo de tratamento da neoplasia primária<sup>3,4,5,6</sup>.

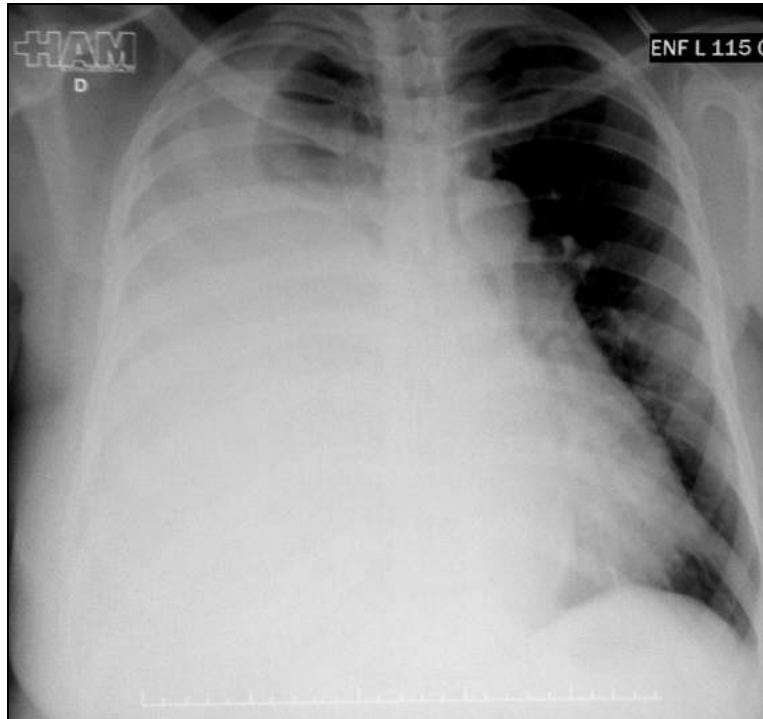
Em 1977 foi realizado um estudo que demonstrou o mau prognóstico de pacientes com derrame pleural neoplásico (DPN). Este estudo envolveu 96 pacientes, onde 52% morreu no primeiro mês de acompanhamento, 82% em até 6 meses e 95% em até 1 ano<sup>3</sup>. Já outro estudo comparou o prognóstico separando os pacientes por etiologia da doença de base e mostrou que a evolução parece ser pior quando a neoplasia é de origem pulmonar em relação à neoplasia pleural metastática com sítio primário desconhecido. Descreveu sobrevida média de 7,5 meses para os casos de câncer de pulmão, e 16 meses para os casos em que o sítio primário da neoplasia era desconhecido<sup>5</sup>.

Um outro estudo, mais recente, publicado em 2010, em busca de fatores prognósticos do DPN demonstrou que hipoalbuminemia, hipoxemia e leucocitose também estão relacionados a pior sobrevida. As diferenças nas curvas de sobrevida foram ainda mais acentuadas quando esses três fatores estiveram associados no mesmo paciente (sobrevida média de 42 dias para os pacientes com os três fatores combinados versus 702 dias para os pacientes sem qualquer desses fatores). Os autores sugerem que a análise desses fatores prognósticos possa de certa forma contribuir para a decisão terapêutica a ser adotada em cada caso<sup>7</sup>.

Os tumores que mais frequentemente apresentam metástases pleurais são câncer de pulmão em homens e câncer de mama em mulheres<sup>2, 3, 8</sup>; juntos eles representam de 50 a 65% dos derrames pleurais malignos<sup>4, 1 e 8</sup>.

Na maioria das vezes o DPN se apresenta com dispnéia, podendo ser acompanhado de tosse e dor torácica. A dor, geralmente, está presente quando há envolvimento neoplásico da pleura parietal ou de arcos costais. Sintomas sistêmicos como perda ponderal, anorexia, fraqueza generalizada também podem ocorrer e estão mais relacionados à própria doença de base. Apenas cerca de 25% dos pacientes são assintomático, e nesse caso o diagnóstico é feito através de um achado radiológico em radiografias ou tomografias de tórax<sup>3</sup>. Por conta de sua expressão clínica, o derrame pleural, quando não tratado, pode interferir também no tratamento da neoplasia primária, além de influenciar diretamente na qualidade de vida do paciente acometido. A Figura 1 ilustra a presença de derrame pleural extenso na radiografia de tórax de uma das pacientes do nosso estudo.





**Figura 1 -** Radiografia do tórax da paciente número 30 do estudo, evidenciando derrame pleural extenso à direita em seu pré-operatório

O tratamento do DPN pode se basear em observação clínica ou realização de algum tipo de procedimento cirúrgico. Os procedimentos descritos podem variar desde uma toracocentese de alívio, passando pelo uso de cateteres pleurais até a realização de pleurodese. O procedimento mais realizado atualmente, conforme literatura médica, é a pleurodese com talco estéril, podendo ser feita através da administração de solução diluída por dreno torácico (talc slurry), ou através de video-toracoscopia com aspersão de talco em pó (talc poudrage)<sup>9</sup>.

O talco estéril já demonstrou, em estudos anteriores, que tem uma melhor eficácia para pleurodese quando comparado a outros agentes como a tetraciclina, a doxiciclina, o *Corynebacterium parvum* e a bleomicina<sup>10</sup>. Além de apresentar uma eficácia satisfatória, o talco apresenta ainda algumas características que favorecem o seu uso, como o baixo custo e a fácil

administração<sup>9</sup>. A British Thoracic Society (BTS) recomenda a pleurodese com talco como o melhor tratamento para pacientes com derrame pleural neoplásico recidivante e que apresentam boa expansão pulmonar<sup>11</sup>.

Apesar destas vantagens do talco, a literatura também demonstra algumas complicações preocupantes com o uso do mesmo para a pleurodese, principalmente relacionadas a hipoxemia, Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto (SDRA), além de infecções pleurais<sup>12, 13, 14, 15</sup>. Estas complicações parecem de certa forma estar relacionadas ao tamanho das partículas do talco. Quanto menor a partícula do talco, maior a chance de resposta inflamatória sistêmica e inflamação pulmonar aguda, sendo recomendado na prática clínica o uso de talco calibrado com partículas maiores<sup>16, 17</sup>.

O talco disponível no Brasil, infelizmente, não tem tamanho uniforme de partículas, variando de 6,5 a 50,5  $\mu\text{m}$ , sendo que cerca de 10% das partículas são consideradas de tamanho pequeno<sup>17</sup>. Provavelmente isso pode ter influência no fato de que boa parte dos trabalhos que relatam tais complicações é brasileira<sup>12, 13, 15, 16, 17</sup>.

Por conta dessas preocupações em relação ao uso do talco, continua a busca por um agente ideal para a pleurodese. Trabalhos vêm sendo realizados, tentando demonstrar alternativas de agentes esclerosantes. O nitrato de prata é um dos exemplos. Estudos da década de 90 utilizando nitrato de prata a 10% apresentaram boa eficácia, mas trazem efeitos colaterais importantes, principalmente relacionados à dor e a grandes efusões pleurais após o seu uso<sup>18, 19</sup>. Em 2005 foi publicado no *Chest* um trabalho da nossa instituição, Instituto do Coração (InCor), que utilizou para pleurodese o nitrato

de prata numa concentração de dose menor, a 0,5 por cento<sup>20</sup>. Com isso a droga manteve a mesma eficácia em relação ao talco e apresentou redução dos efeitos colaterais presentes naqueles estudos prévios<sup>18, 19</sup>. Apesar disso, outro estudo mais recente realizado também na nossa instituição, com dados ainda não publicados, direcionado a pesquisar de forma mais ativa possíveis eventos adversos do nitrato de prata, vem questionando a sua segurança já que apresentou eventos adversos importantes, principalmente relacionados à hipoxemia.

O Polivinilpirrolidona-iodo (PVP-I) tópico também vem sendo estudado como alternativa para pleurodese quando administrado na cavidade pleural na dose de 2%<sup>21, 22, 23, 24</sup>. Tais estudos têm demonstrado boa eficácia do método e com aparente baixo índice de complicações que, quando existentes, estão mais relacionadas à dor e à hipotensão. Dentro dessa linha, publicamos um estudo retrospectivo em 2010 com 52 pacientes submetidos à pleurodese com PVP-I tópico, onde foi encontrado 98,4% de sucesso, e com baixo índice de complicações. A complicação mais encontrada também foi dor, e um paciente apresentou empiema pleural<sup>25</sup>.

Mesmo com resultados satisfatórios nesses estudos, ainda existem algumas restrições na comunidade médica em relação ao uso do PVP-I tópico. Isto se deve, principalmente, por conta do relato de alguns eventos adversos tais como insuficiência renal, tireoidopatias, confusão mental ou até mesmo distúrbios visuais após o uso do produto<sup>26, 27, 28, 29</sup>. Ocorre que a maioria destes eventos foram descritos em relatos de casos com a utilização de iodo para outros fins, como tratamento de mediastinite, por exemplo, com formas de

administração diferentes ou com doses muito mais elevadas do que a habitualmente utilizada para pleurodese.

Apesar de citarem as complicações mais frequentes, os estudos clínicos prévios não buscam de forma ativa os possíveis eventos adversos comuns após o uso de PVP-I tópico para pleurodese. Esses estudos prévios com PVPI-tópico também não explicam como foi escolhida a concentração de 2% para aplicação da droga, que é a dose utilizada em praticamente todos os estudos<sup>21, 22, 23, 24</sup>. Estudos experimentais em animais sugerem que os efeitos colaterais e complicações após o uso do PVP-I tópico intra-pleural sejam dose-dependente<sup>30</sup>.

Por conta de ainda existirem algumas preocupações com o uso do PVP-I tópico e dúvidas quanto as suas possíveis complicações, optamos por pesquisar de forma direta a ocorrência de eventos adversos que sejam frequentes após a pleurodese com este agente esclerosante. Levantamos uma hipótese também de que, a semelhança do que aconteceu com o nitrato de prata, ao reduzir a dose do PVPI-tópico sua eficácia seja mantida, com uma menor ocorrência de complicações. Sendo assim, pretendemos estudar quais os eventos adversos comuns esperados após realização de pleurodese com PVP-I tópico, se a apresentação destes eventos é dose-dependente, e se a redução na dose poderia comprometer a eficácia no uso clínico deste agente esclerosante.

## **2. Objetivos**

---



## **2.1 Objetivo Principal**

Descrever a ocorrência de eventos adversos sérios e frequentes relacionados a administração intra-pleural de PVP-I tópico para pleurodese em pacientes com derrame pleural neoplásico.

## **2.2 Objetivos Secundários**

- Avaliar a efetividade clínica da pleurodese com PVP-I tópico baseada na necessidade de procedimentos pleurais adicionais.
- Avaliar se a ocorrência de eventos adversos e a efetividade clínica são dose-dependente.
- Avaliar a qualidade de vida dos pacientes antes e após o procedimento.





### **3. Revisão de Literatura**

---



### 3.1 Derrame pleural neoplásico: fisiopatologia

A produção e a reabsorção de líquido na cavidade pleural ocorrem de maneira fisiológica, graças a um equilíbrio constante de forças hidrostáticas e coloidosmóticas nos capilares pleurais, já definidos pela Lei de Starling para gradientes trans-membrana. Além destas forças mecânicas, a anatomia e a fisiologia do sistema linfático também desempenham um papel importante na manutenção da homeostasia do líquido pleural. Os vasos linfáticos possuem aberturas diretas no espaço pleural e no interstício dos tecidos chamados estomas, que servem para absorção de líquidos e proteínas. Essas aberturas, associadas a um sistema de válvulas antirrefluxo dos vasos linfáticos, funcionam como uma bomba propulsora, mantendo uma baixa concentração de líquidos e proteínas no espaço pleural, auxiliando também a manter uma pressão sub-atmosférica constante no compartimento<sup>31</sup>.

O DPN pode ser provocado por infiltração tumoral direta nas pleuras visceral e/ou parietal, gerando obstrução do sistema de drenagem linfática da pleura e favorecendo o acúmulo de líquido no espaço pleural. Além disso, pode também ser explicado por outros mecanismos, tais como: obstrução do sistema venoso e linfático, obstrução brônquica com atelectasia, pneumonia pós-obstrutiva com derrame para-pneumônico e/ou hipoproteinemia severa. Esses quatro últimos mecanismos justificam a baixa sensibilidade diagnóstica na biópsia pleural<sup>3</sup>. Mesmo quando ocorre infiltração direta do tumor, por vezes essa infiltração é focal, e não difusa. Um estudo publicado no *Chest* em 1975 demonstrou que o diagnóstico histológico do DPN poderia ser feito com agulha de biópsia em apenas 56% dos pacientes, através de análise de citologia

oncótica do líquido em cerca de 72%, mas que quando utilizados os dois métodos associadamente o diagnóstico foi alcançado em até 90% dos pacientes, de modo pouco invasivo, apenas com anestesia local<sup>1</sup>.

A dispnéia é o principal sintoma do DPN e acontece por uma combinação de fatores fisiológicos. A presença de líquido pleural provoca uma diminuição de complacência da caixa torácica, depressão do diafragma, desvio mediastinal e redução do volume pulmonar, gerando diminuição da Capacidade Vital Forçada (CVF) e da Capacidade Pulmonar Total (CPT) com consequente hipoxemia<sup>32</sup>. A recuperação das trocas gasosas nem sempre ocorrem após a drenagem do líquido da cavidade pleural. Este fenômeno está diretamente relacionado à capacidade de re-expansão pulmonar após toracocentese. Quanto maior o encarceramento e menor a complacência pulmonar, menor será o ganho nas trocas gasosas após remoção do líquido. Já a realização da sínfise pleural através de pleurodese não parece influenciar diretamente na mecânica pulmonar a curto e a longo prazo<sup>32</sup>.

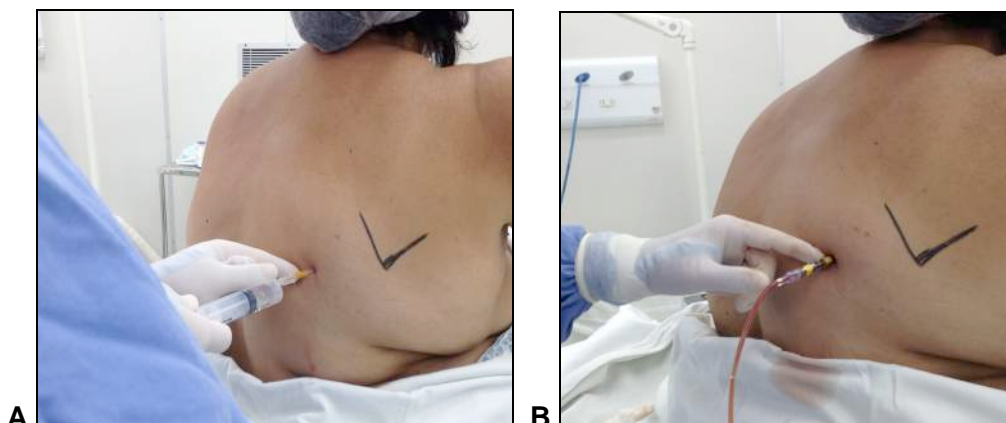
### **3.2 Opções de tratamento do derrame pleural neoplásico**

Existem várias opções para o tratamento do DPN, e a escolha delas depende de uma série de fatores como os sintomas do paciente, performance status, capacidade de expansão pulmonar após drenagem do líquido, tipo histológico e sítio primário da neoplasia, sua perspectiva de resposta ao tratamento sistêmico, entre outros. A partir desses fatores, o tratamento pode variar desde observação clínica, passando por métodos menos invasivos como

toracocentese, pleurodese, até métodos mais agressivos como derivações e pleurectomia. Na escolha do tratamento cada caso deve ser individualizado, levando em consideração, sempre, que estas metodologias têm finalidade apenas paliativa, visando o controle sintomático e a melhora na qualidade de vida dos pacientes.

### 3.2.1 Toracocentese

A toracocentese, apesar de ser pouco invasiva e costumar ser bem tolerada pelo paciente, na maioria das vezes é um procedimento que oferece alívio apenas temporário. Existirá sempre uma tendência ao re-acúmulo de líquido e necessidade de punções adicionais, o que pode trazer riscos de infecções locais, além de poder atrapalhar o tratamento da doença de base e até agredir emocionalmente o paciente por conta dos procedimentos repetitivos<sup>9</sup>. A técnica da toracocentese está ilustrada na Figura 2.



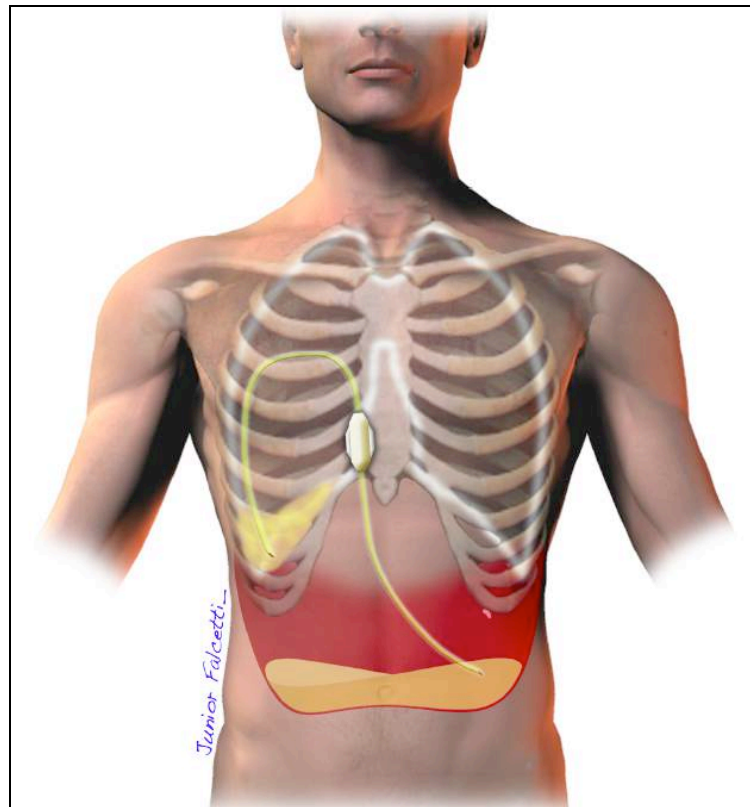
**Figura 2 -** Fotografias de toracocentese: A: Punção pleural. B: Drenagem do líquido pleural

### 3.2.2 Shunt pleuro-peritoneal

O shunt pleuro-peritoneal pode ser usado, principalmente, em casos de má expansão pulmonar, onde a pleurodese não está bem indicada. Trata-se de um dispositivo composto por um reservatório com válvula unidirecional e dois cateteres de fino calibre acoplados a esse reservatório. O reservatório é implantado no tecido subcutâneo e as extremidades de cada cateter são posicionadas nas cavidades pleural e peritoneal, de modo que, quando o reservatório é pressionado, há um bombeamento do líquido da cavidade pleural para a cavidade peritoneal<sup>9</sup>.

O dispositivo é defendido por alguns autores pela vantagem de se evitar toracocentese de repetição, o que poderia interferir na qualidade de vida dos pacientes por procedimentos repetitivos, além de riscos de infecção e de pneumotórax. Tem como desvantagens o risco de implantes neoplásicos no trajeto do cateter e na cavidade peritoneal, além de o reservatório ser pequeno e requerer múltiplos bombeamentos por parte do paciente para a transferência do líquido de um espaço a outro<sup>9, 33, 34, 35</sup>.

Em uma revisão com 160 pacientes submetidos à colocação do shunt, Genc et. al. encontraram como principais complicações a obstrução do cateter (8,5% dos pacientes), tratada com remoção ou troca do mesmo, e infecção (4,37%) tratada também com remoção do cateter e em alguns casos a colocação de dreno pleural. Erosão de pele e fratura do cateter foram complicações encontradas com menor frequência. Os autores não tiveram casos de implantes neoplásicos na cavidade peritoneal<sup>33</sup>. A Figura 3 ilustra o shunt pleuro-peritoneal na forma de desenho esquemático.



ADAPTADO DA FONTE: Vaz MC. 2006<sup>9</sup>

**Figura 3 -** Desenho esquemático de shunt pleuro-peritoneal: bomba propulsora e as extremidades do cateter nas cavidades pleural e peritoneal

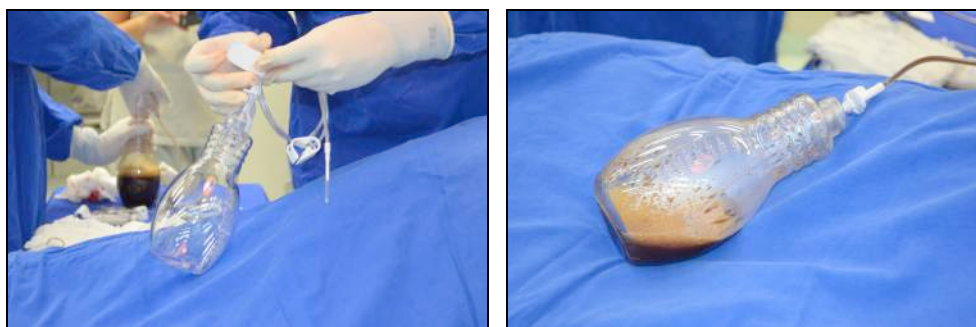
### 3.2.3 Cateteres de longa permanência

Cateteres de longa permanência também vêm sendo estudados como tratamento de derrame pleural neoplásico, demonstrando como principais vantagens a facilidade de implantação com pouco tempo de internação, ou mesmo a nível ambulatorial, além de possibilidade de manejo e drenagem pelo próprio paciente, em casa, sem necessidade de retorno ao hospital com frequência<sup>36, 37, 38</sup>. O cateter Pleur<sub>x</sub>® é o modelo de longa permanência mais estudado e foi aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) para uso em

pacientes com derrame pleural maligno em 1997. Tem comprimento longo, total de 66 cm, e sua extremidade intra-pleural apresenta múltiplos orifícios laterais para facilitação da drenagem. A extremidade extra pleural deve percorrer um túnel subcutâneo com cerca de 5 cm até sua exteriorização na pele. Este túnel em subcutâneo é sugerido a fim de prevenir infecções. A drenagem de líquido ocorre quando é acoplado um recipiente a vácuo na extremidade distal do cateter. As Figuras 4 e 5 ilustram a instalação e o funcionamento do cateter de longa permanência.



**Figura 4 -** Inserção pleural e tunelização do cateter de longa permanência em trajeto de subcutâneo. Fotografia cedida pelo Dr. Ricardo Terra



**Figura 5 -** Manejo do cateter para drenagem do líquido. A: Acoplamento da extremidade distal do cateter a recipiente de sucção. B: Líquido pleural sendo coletado na bolsa de sucção. Fotografias cedidas pelo Dr. Ricardo Terra



As preocupações principais com o uso dos cateteres de longa permanência estão relacionadas a infecção, implantes tumorais no trajeto do tecido subcutâneo e possibilidade de obstrução<sup>37, 38, 39, 40</sup>. Uma das maiores séries com o uso do cateter foi publicada por Tremblay et al. em 2006<sup>40</sup>. Foram utilizados 250 cateteres, com melhora dos sintomas em 96% dos casos e um período médio de permanência do cateter de 56 dias. Os autores relataram baixos índices de complicações, entre elas: empiema, implante tumoral no trajeto subcutâneo, pneumotórax e fístula aérea.

Em 2008 Warren et al. publicaram uma experiência com 231 cateteres implantados em 202 pacientes, sendo a grande maioria, 210 cateteres, em caráter ambulatorial. Desses, ocorreu infecção no sítio de inserção do cateter em quatro pacientes, tratados com remoção do mesmo, e empiema em um outro paciente. Outra complicação encontrada foi obstrução do cateter com necessidade de sua troca, o que ocorreu em 5% dos pacientes. A média de tempo de permanência de cateter foi em torno de 30 dias e, após sua retirada, foi identificado controle efetivo do derrame pleural em 96% dos pacientes. Apenas 12 pacientes permaneceram com o cateter por tempo mais prolongado, acima de 100 dias. O fator que mais influenciou para esta longa permanência do cateter foi expansão pulmonar incompleta<sup>37</sup>.

Em outra publicação, com um número maior de procedimentos, 295 cateteres implantados, Warren et al. relataram como bons fatores preditores para a retirada do cateter a etiologia da doença de base, sendo neoplasia de mama ou ginecológica mais favoráveis e a expansão pulmonar satisfatória após drenagem do líquido. Na sua discussão comenta que mesmo em pacientes onde não se consegue retirar o cateter, ele mantém um bom efeito

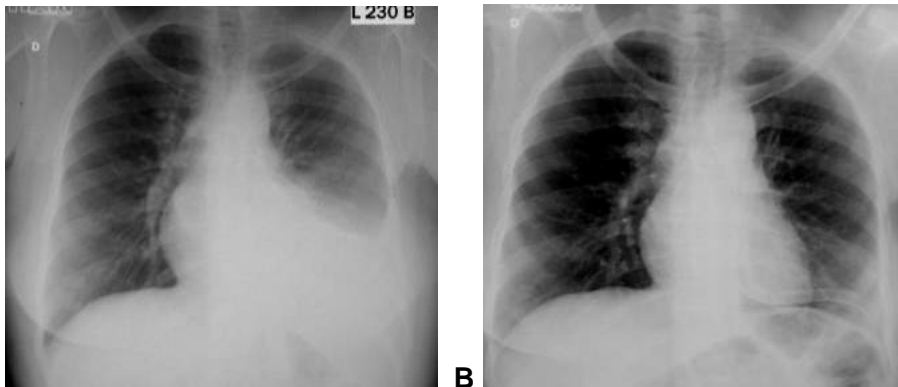
paliativo, com tolerância aceitável dos pacientes a sua permanência e baixo índice de complicações<sup>39</sup>.

Em 2013 foi publicado um estudo no Journal of American Medical Association (JAMA) que comparou o uso de cateteres implantáveis de longa permanência com pleurodese com talco esteril<sup>36</sup>. Os principais desfechos avaliados foram desfechos clínicos e relacionados à qualidade de vida. Não houve diferença estatística entre os grupos em relação a dispnéia e dor nos primeiros 6 meses. A média de dias de internação hospitalar durante o seguimento beneficiou o grupo dos cateteres (1 versus 4,5 dias), incluindo os dias quando houve a necessidade de reinternações por complicações e redrenagens. O grupo de cateteres de longa permanência apresentou mais eventos adversos, porém eventos considerados não sérios como celulite e obstrução de cateter. Quanto à aplicação e resultados dos questionários de qualidade de vida, não houve diferença entre os grupos. O estudo confirma algumas vantagens dos cateteres de longa permanência, mas ainda com maior número de eventos adversos em relação à pleurodese. No Brasil, a disponibilidade destes cateteres é bem recente, sendo nossa experiência ainda inicial.

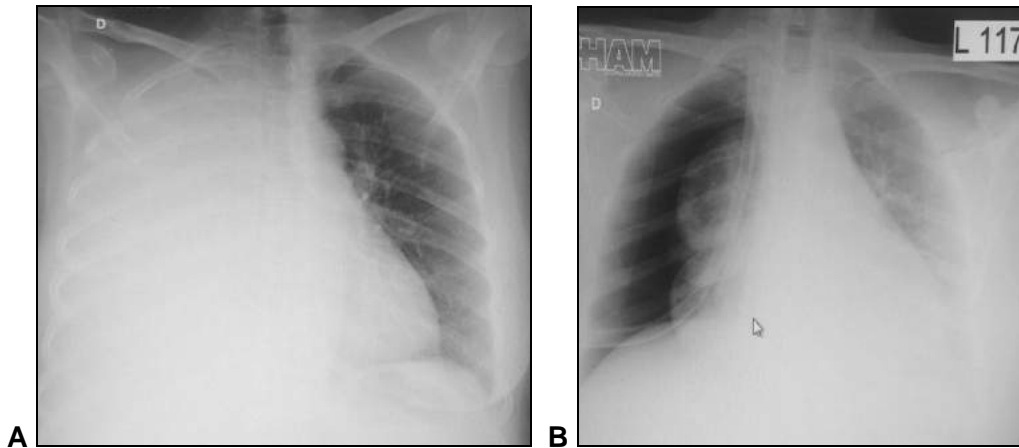
#### **3.2.4 Pleurodese**

Dentre as opções de tratamento do DPN, a pleurodese ainda é o tratamento de escolha em diversos serviços no mundo. O guideline da British Thoracic Society (BTS) recomenda a pleurodese como tratamento de escolha para os derrames pleurais recidivantes<sup>11</sup>. Consiste em aderência dos folhetos

pleurais, promovida por inflamação local, através de estímulos mecânicos ou químicos. Fatores prognósticos e maus indicadores para o sucesso na pleurodese são: baixo performance status do paciente, presença de quilotórax, glicose no líquido menor que 60 mg/dl, expansão pulmonar incompleta e septações pleurais após punção, além de linfangite carcinomatosa associada<sup>9</sup>. A Figura 6 demonstra radiografias de um paciente da nossa pesquisa (número 44), que apresentava derrame pleural a esquerda e que apresentou boa expansão pulmonar, satisfatória para pleurodese, após ser submetido a toracostomia com drenagem fechada. Na Figura 7 temos exemplo de um paciente que apresentou má expansão, tendo sido contra-indicado a pleurodese no nosso serviço.



**Figura 6-** Radiografias de paciente com boa expansão pulmonar. A: Derrame pleural ocupando 1/3 do hemitórax esquerdo. B: Radiografia após toracostomia com drenagem fechada.



**Figura 7-** Radiografias de paciente com expansão pulmonar incompleta. A: Derrame pleural volumoso à direita. B: Radiografia do mesmo paciente após toracostomia com drenagem fechada, com cavidade aérea residual

A falta de expansão pulmonar adequada não é tão difícil de ser encontrada nos derrames pleurais de etiologia neoplásica. Acontece principalmente por conta de um espessamento da pleura visceral pela infiltração neoplásica, mas também pode ser ocasionada por um acometimento do próprio tecido pulmonar ou obstrução brônquica, o que reduz a complacência dificultando a expansão<sup>41</sup>.

A pleurodese mecânica é realizada por abrasão direta dos folhetos pleurais e pode ser feita através de procedimento cirúrgico por toracotomia ou por videotoracoscopia. Durante o procedimento, é realizada abrasão na pleura parietal utilizando material com superfície áspera como gaze cirúrgica ou compressa. Isto provoca descamação das células mesoteliais e promove o desencadeamento da cascata de inflamação local com liberação de mediadores inflamatórios, migração de fibroblastos e produção de colágeno, o que resulta em aderências entre as pleuras visceral e parietal<sup>9, 42</sup>.

Pleurodese abrasiva por videotoracoscopia é um método muito utilizado com bons resultados e baixo índice de complicações no tratamento do

pneumotórax espontâneo de repetição<sup>43, 44</sup>. Quando empregada para o tratamento do DPN também apresenta uma boa eficácia, com baixo índice de recidivas, principalmente em pacientes com bom performance status e estado nutricional preservado<sup>42, 45</sup>. Apesar disso, tem como desvantagem requerer anestesia geral e maior morbidade, não se justificando sua realização frente à boa eficácia da pleurodese química, que pode ser realizada através de dreno torácico, com anestesia local<sup>9</sup>. Um estudo publicado em 2002 concluiu que toracotomia com pleurectomia ou pleurodese abrasiva não está indicada em pacientes com DPN por conta da baixa sobrevida destes pacientes além de alto índice de complicações do método e tempo de internação hospitalar prolongado<sup>45</sup>.

A pleurodese química também ativa a cascata de inflamação com migração de neutrófilos e liberação de uma série de citocinas que regulam esse processo, além de induzir também a cascata da coagulação, o que diminui a fibrinólise intra-pleural, estimula a formação de uma malha de fibrina tecidual e proliferação de fibroblastos gerando posteriormente a formação de aderências entre as pleuras visceral e parietal<sup>41</sup>.

Todo esse processo parece ser regulado pelas células mesoteliais. Estão envolvidos, além de citocinas, uma série de fatores de crescimento, dentre eles o Basic Fibroblast Growth Factor (BFGF). Quando o acometimento pleural neoplásico é mais avançado e o mesotélio pouco preservado, com grande parte do mesmo sendo recoberto por células tumorais, parece haver menor liberação do BFGF pelas células mesoteliais e o sucesso da pleurodese diminui em relação a um procedimento que seja realizado mais precocemente, ou em relação a patologias benignas, por exemplo, onde o mesotélio é

preservado. O uso de medicações anti-inflamatórias como os corticosteróides também pode inibir esse processo inflamatório, diminuindo a eficácia da pleurodese na prática clínica<sup>41</sup>.

O sucesso da pleurodese também pode ser influenciado pela etiologia de base da neoplasia. Neoplasias de origem pulmonar e mesotelioma pleural parecem ter taxas de sucesso na pleurodese menores em relação a tumores metastáticos de mama ou ovário, por exemplo. Isso é justificado pelo fato de o mesotelioma pleural e o câncer de pulmão costumarem apresentar menor expansão pulmonar em relação a outros tipos de neoplasia que acometem o espaço pleural<sup>41</sup>.

Ainda em relação à pleurodese química, diversas substâncias já foram descritas na literatura para tal fim, como a tetraciclina, bleomicina, talco estéril, nitrato de prata e agentes imunológicos como o *Corynebacterium parvum*, o Transforming Growth Factor – beta (TGF – beta), interferon 2 - alfa, entre outros<sup>9, 42</sup>.

### **3.3 O agente esclerosante ideal para a pleurodese**

Na escolha do agente ideal para a pleurodese, este deve apresentar algumas características, tais como: alto peso molecular e baixa polaridade química com baixa absorção local e rápida depuração sistêmica, o que confere maior tempo de permanência do agente no espaço pleural, aumentando o seu potencial de ação e diminuindo possíveis efeitos colaterais sistêmicos. Deve ainda apresentar baixo custo, boa disponibilidade no mercado e fácil manipulação<sup>9, 11 e 46</sup>.

A tetraciclina e doxiciclina foram utilizadas em alguns estudos, mostrando serem eficazes e seguras, porém sua apresentação parenteral não é comercializada em diversos países, inclusive no Brasil. O uso da apresentação oral da tetraciclina é questionável para a pleurodese principalmente por dúvidas quanto a sua esterilização, até por ser uma medicação preparada com a finalidade de uso oral. A bleomicina é um agente quimioterápico que já foi utilizado na realização de pleurodese, porém sua baixa eficácia em relação a outros agentes, além do seu alto custo, vem limitando sua indicação para este fim<sup>9</sup>. Uma metanálise publicada na Cochrane Library avaliou estudos que utilizaram a bleomicina comparando-a com outros agentes e chegaram a um baixo risco relativo de sucesso com o seu uso (RR 0.96, 95% CI 0.86 a 1.07)<sup>47</sup>.

O nitrato de prata já foi mais usado no passado, porém a partir da década de 80 passou a ser menos utilizado por conta da descrição de alguns efeitos colaterais, principalmente relacionados à dor e ao estímulo na produção de grandes volumes de líquido pleural após a sua administração<sup>18, 19</sup>. Já um estudo mais recente, publicado em 2005, com dose menor e mais diluída do nitrato de prata demonstrou boa eficácia, com diminuição nos efeitos colaterais<sup>20</sup>. Apesar disso, outro estudo cujo os dados ainda não foram publicados, realizado pelo Serviço de Cirurgia Torácica de nossa instituição, direcionado a pesquisar de forma mais ativa possíveis eventos adversos do nitrato de prata questiona a sua segurança, uma vez que apresentou eventos adversos sérios, principalmente relacionados à elevação na dosagem de creatinina e hipoxemia, o que ocorreu em 21,6% dos pacientes com toxicidade

grau 3 ou 4 de acordo com o CTCAEV v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events – version 4.0).

Agentes imunológicos também já foram testados para a realização de pleurodese, porém ainda não se comprovou boa eficácia para este fim<sup>9</sup>.

Dentre os diversos agentes existentes, o talco estéril parece ser o que mais se aproxima do agente ideal, sendo o mais reportado pela literatura médica atualmente. Uma metanálise realizada em 1994 demonstrou que o talco apresentou uma taxa de sucesso de 93%, o que foi significativamente maior em relação a outros agentes como o *Corynebacterium parvum* (76%), tetraciclina (67%), doxiciclina (72%) e bleomicina (54%)<sup>10</sup>. Outra metanálise publicada na Cochrane Library em 2004, envolvendo estudos randomizados na avaliação de pleurodese com diversos agentes esclerosantes, demonstrou 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<sup>47</sup>. Também concluiu não haver diferença estatisticamente significativa entre a tetraciclina, bleomicina e *Corynebacterium parvum*.

Outra revisão sistemática publicada em 2006 também demonstrou uma menor taxa de recidiva do derrame pleural 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), apesar dos intervalos de confiança muito alargados, não obtendo significância estatística. Esta revisão ainda comparou a utilização do talco através de videotoracoscopia e da infusão por dreno torácico. Apenas dois trabalhos foram contemplados nesta comparação com um número pequeno de pacientes, total de 112, e ambos demonstraram tendência a menor recidiva quando o talco foi utilizado através de videotoracoscopia (RR 0.21, 95% IC



0.05 a 0.93), entretanto o número de eventos também foi pequeno para a comparação: 13 pacientes com recidiva<sup>48</sup>.

Ainda em relação à pleurodese com talco através de videotoracoscopia, uma análise retrospectiva com 102 pacientes publicada por Kolschmann et al. em 2005 demonstrou eficácia de 82,6% com baixo índice de complicações relatadas<sup>49</sup>. Em 2005 Dresler et al. publicaram no *Chest* um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, envolvendo 449 pacientes elegíveis para tratamento, comparando pleurodese com talco através de infusão por dreno torácico (talc slurry) com videotoracoscopia e aspensão de talco (thoracoscopic talc insufflation). O estudo não demonstrou diferença na eficácia entre os dois métodos de pleurodese numa análise geral do tratamento (78% x 71% de sucesso em pacientes com expansão pulmonar > 90% e vivos em 30 dias –  $p=0,169$ ), entretanto houve diferença estatística na taxa de sucesso terapêutico em favor do grupo de videotoracoscopia quando analisado subgrupo de pacientes com neoplasia pulmonar ou neoplasia de mama (82% x 67% de sucesso em pacientes vivos em 30 dias com >90% de expansão pulmonar-  $p=0,022$ )<sup>50</sup>.

Apesar de o talco ser o agente esclerosante mais utilizado atualmente por sua boa eficácia, baixo custo e boa disponibilidade, preocupações com o seu uso vêm sendo levantadas na literatura médica. Em 1997, Campos et al. descreveram complicações em quatro pacientes, 24 a 48 horas após a pleurodese com talco<sup>12</sup>. Estes pacientes apresentaram infiltrado pulmonar bilateral, hipoxemia e hipercarbica, além de confusão mental e hipotensão. Todos eles foram submetidos a broncoscopia e lavado bronco-alveolar após 12 horas do ocorrido, e em todos foram encontrados partículas de talco no lavado.

Três deles evoluíram para óbito e foi realizado necropsia em um deles, onde foram encontrados cristais de talco em diversos órgãos como pulmões, fígado, cérebro, rins, coração e músculo esquelético. Corroborando com esses achados, Werebe et al.<sup>13</sup> demonstraram presença de partículas de talco em diversos órgãos como pulmões, rins, fígado, baço, coração e cérebro de animais de experimentação após pleurodese, comprovando sua disseminação sistêmica.

Em 1999 foi publicada uma série com 89 pleurodeses por talco, realizadas em 78 pacientes que apresentaram alto índice de efeitos colaterais. Complicações respiratórias ou morte ocorreram em 33% dos pacientes, sendo que em 9% ocorreu Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto (SDRA)<sup>14</sup>.

Uma experiência de 15 anos foi publicada por Campos et al. analisando retrospectivamente 614 pacientes submetidos a pleurodese por talco através de videotoracoscopia<sup>15</sup>. Apesar da boa eficácia demonstrada pelo método (93% em doença maligna, 97% em derrame de etiologia benigna e 100% em casos de pneumotórax), os autores também encontraram complicações como empiema em 4%, edema pulmonar de re-expansão em 2,2% e insuficiência respiratória atribuída a SDRA em 1,3% dos pacientes.

O estudo de Dresler et al., já citado anteriormente, apesar de ter demonstrado eficácia satisfatória dos métodos, também apresentou complicações respiratórias que ocorreram nos dois grupos de pacientes: 13,5% no grupo de videotoracoscopia e 5,6% no grupo slurry, insuficiência respiratória (8% e 4% respectivamente) e óbito de causa respiratória (seis e cinco pacientes respectivamente). Os autores concluíram que a segurança da pleurodese com talco ainda está por ser definida<sup>50</sup>.

Kuzniar et al.<sup>51</sup> também relataram complicações respiratórias e definiram como fatores preditores para a ocorrência das mesmas a presença de edema periférico e suplementação de O<sub>2</sub> no pré-operatório, além da realização de quimioterapia até 14 dias, antecedendo o procedimento.

Estas complicações com o uso do talco parecem estar relacionadas ao tamanho de sua partícula. Alguns estudos mostram maior número de complicações clínicas e maior resposta inflamatória à pleurodese quando utilizado talco com partículas pequenas<sup>16, 17, 52, 53</sup>. O ideal é que o talco seja homogêneo, com partículas maiores e livre de impurezas. Infelizmente o talco comercializado no Brasil assim como em outros países em desenvolvimento não apresenta essas características. Apresenta componentes mistos e heterogêneos na sua formulação, com partículas variando de 6 a 50 µg de tamanho<sup>17, 20</sup>. A característica de heterogeneidade das amostras do talco não ocorre em outros produtos, que costumam ter suas formulações padronizadas.

A pleurodese com talco também pode influenciar no estado da coagulação sanguínea e predispor a eventos trombóticos por conta da resposta inflamatória que se segue. Neste sentido a presença de partículas menores também parece aumentar o risco desses efeitos colaterais<sup>41, 52</sup>.

Por conta dessas complicações relatadas e relacionadas à pleurodese com talco, os eventos adversos do nitrato, além de algumas limitações de uso de outros agentes descritos anteriormente, a busca de novos agentes com boa eficácia e menores taxas de complicações deve ser continuada.

A partir de 2002, após o trabalho de Olivares-Torres et al.<sup>21</sup>, vem aumentando o interesse em se estudar o papel do PVP-I tópico na pleurodese,

e conseqüentemente aumentando o número de publicações na literatura médica a respeito do assunto.

### **3.4 Polivinilpirrolidona-iodo tópico e pleurodese**

O iodo é um elemento químico com propriedades antibacterianas e é largamente empregado no meio médico para tratamento de ferimentos há mais de 150 anos<sup>54</sup>. Seu uso foi mais amplamente difundido após combinação química com polivinilpirrolidona, conferindo a esta combinação propriedades hidrossolúveis e diminuindo sua irritação e capacidade de manchar a pele<sup>55, 56</sup>.

O complexo polivinilpirrolidona-iodo (PVP-I) é formado por iodo molecular e um veículo solubilizador ligados por pontes de hidrogênio. Ele age como uma reserva para o iodo livre e ativo. Pequena quantidade de iodo é liberada do complexo e permanece de forma livre na solução. Há uma constante renovação entre o complexo e a forma livre do iodo, atingindo um equilíbrio dinâmico. O iodo livre é o componente bactericida da solução e seus níveis são dependentes da concentração da solução de PVP-I. Solução de PVP-I a 10% contem 1 parte por milhão (ppm) de iodo livre<sup>57</sup>.

O PVP-I pode ser encontrado em uma série de formulações antissépticas, sendo mais utilizadas a solução aquosa (PVP-I tópico) e a solução alcoólica, ambas com PVP-I a 10%. A solução de PVP-I aquosa contem 90% de água, 8,5% de polivinilpirrolidona e uma concentração de iodo livre de cerca de 1ppm<sup>57</sup>.

O componente de polivinilpirrolidona do PVP-I aumenta a eficácia do caráter bactericida do iodo. Ele tem a capacidade de liberá-lo diretamente na

superfície celular bacteriana graças a sua afinidade por membrana celular. Uma vez na membrana celular, o iodo penetra rapidamente nos microorganismos e se ligam a grupos específicos de proteínas, nucleotídeos e ácidos graxos dentro do citoplasma e na membrana citoplasmática. Com isso, moléculas importantes para a sobrevivência dos microorganismos são desativadas, resultando em morte celular em questão de segundos<sup>56</sup>. O iodo tem um largo espectro em sua atividade antimicrobiana demonstrado em alguns estudos realizados *in vitro*, sendo ativo contra gram-positivos, gram-negativos, fungos, micobactérias e alguns vírus<sup>58</sup>.

Sua eficácia bactericida também é demonstrada na prática em algumas aplicações clínicas como na escovação cirúrgica das mãos, no preparo da pele antes de procedimentos cirúrgicos ou não cirúrgicos como passagem de sondas e cateteres, e para irrigação anti-séptica em alguns casos específicos como vesical, colônica, intraperitoneal e até mesmo mediastinal em alguns casos de re-esternotomia<sup>57, 59, 60</sup>.

Quando utilizado na cavidade pleural o PVP-I tópico apresenta capacidade de provocar irritação e aderências entre as pleuras visceral e parietal, promovendo pleurodese química. Acredita-se que isto ocorra por conta do seu baixo pH (2,97), além de possuir algumas propriedades oxidativas e citotóxicas que podem induzir este processo de inflamação pleural<sup>21,22</sup>.

Os primeiros relatos na literatura do seu uso como agente pleural esclerosante foram na década de XX. Dois trabalhos mexicanos foram publicados em 1993 e 1997. O primeiro realizou pleurodese com PVP-I em 36 pacientes com a diluição de 20%, descreveu 91,6% de eficácia e relatou baixo índice de complicações<sup>61</sup>. O segundo foi um estudo comparativo que utilizou

diluição a 2% do PVP-I em 14 pacientes e bleomicina na dose que era padronizada em oito pacientes. Houve 64,2% de eficácia no grupo de iodopovidine e 87,5% no grupo de bleomicina, ambos os grupos sem complicações sérias, a mais frequente foi hipertermia, e custo do procedimento menor no grupo de pleurodese com iodopovidine.

Os autores deste segundo estudo relataram que nesta época o uso de PVP-I tópico com finalidade de pleurodese era praticamente desconhecido e não havia sido relatado na língua inglesa. Eles costumavam usar o PVP-I como método de assepsia em alguns casos de toracotomias com o objetivo de lavagem da cavidade ao final dos procedimentos e perceberam que os pacientes que eram submetidos a essa lavagem apresentavam aderências pleurais mais firmes quando necessitavam de reoperações. Além disso, outros grupos mexicanos já haviam descrito resultados encorajadores no uso de iodopovidine para pleurodese, o que os estimularam a realizar tal estudo. Concluíram que, apesar de alguns questionamentos em relação à metodologia do estudo, o iodopovidine poderia ser um método alternativo de pleurodese com as vantagens de ser eficaz, de fácil aplicabilidade e menor custo em relação à bleomicina<sup>62</sup>.

Em 1998, solução de PVP-I tópico foi utilizada no tratamento de linfocele cervical por lesão de ducto torácico com sucesso, após múltiplas tentativas de ligadura cirúrgica do ducto, corroborando com a hipótese de propriedades esclerosantes do PVP-I tópico e sua capacidade em promover reação inflamatória e fibrose local<sup>63</sup>.

Apesar da escassez de trabalhos relacionados à pleurodese com PVP-I tópico até o século XX, a partir de 2002, após o trabalho de Olivares-Torres et

al.<sup>21</sup> publicado no Chest, o interesse em se estudar o papel deste agente esclerosante para pleurodese vem aumentando, e por conseguinte aumentando o número de publicações na literatura médica. Este trabalho foi realizado através de uma análise prospectiva, multicêntrica, envolvendo 14 hospitais no México, onde 52 pacientes foram envolvidos e submetidos à pleurodese com PVP-I tópico por conta de derrame pleural maligno ou recidivante. Foram excluídos pacientes com alergia a iodo, história de tireoidopatias, expansão pulmonar incompleta e expectativa de vida menor que 30 dias. O procedimento foi realizado através da infusão de solução de PVP-I tópico a 2% por dreno torácico previamente posicionado em 12 pacientes, e por videotoracoscopia em 40. Os procedimentos eram feitos com sedação e analgesia sistêmica (midazolam e nalbufina) nos casos realizados com infusão através de dreno, e com anestesia geral nos casos de videotoracoscopia. Os pacientes permaneciam no hospital até a retirada do dreno e a partir daí mantinham acompanhamento ambulatorial.

Os autores consideraram como taxa de sucesso da pleurodese a ausência de qualquer re-acúmulo de líquido pleural, o que ocorreu em 96,1% dos casos. Os efeitos adversos relatados foram dor e hipotensão, o que ocorreu em 5,8% dos casos e foram resolvidos com analgesia e infusão venosa de líquidos, com duração em torno de 45 minutos a 2 horas em relação ao procedimento. O tempo de seguimento foi em média de  $13 \pm 1,46$  meses e média de sobrevida de  $12 \pm 2,01$  meses. Concluíram que o PVP-I tópico oferece uma boa eficácia na pleurodese química, comparável a do talco em relação a estudos prévios, com baixo índice de efeitos colaterais.

Agarwal et al. publicaram um estudo desenvolvido na Índia em 2006 envolvendo 64 pacientes submetidos a pleurodese com PVP-I a 2%, todos através de dreno torácico, e não por videotoracoscopia (método nem sempre facilmente encontrado em países em desenvolvimento, e o que pode ter contribuído para o alto índice de eficácia da pleurodese no estudo anterior, no qual a maioria dos pacientes foram submetidos a pleurodese por videotoracoscopia); incluiu 37 pacientes com derrame pleural recidivante e 27 pacientes com pneumotórax espontâneo<sup>22</sup>. Os procedimentos eram realizados sob anestesia local e analgesia sistêmica com medicação opióide. A dor durante o procedimento foi registrada através da escala visual analógica de dor (EVA). Foi considerado sucesso na pleurodese quando os pacientes não apresentaram recorrência de líquido pleural ou recidiva do pneumotórax o que ocorreu em 86,5% dos casos com derrame pleural e 92,6% dos casos com pneumotórax. Os pacientes com derrame pleural apresentaram seguimento médio de 5 meses (doença maligna na maioria dos casos) e os de pneumotórax de 13 meses. O evento adverso mais comum foi dor, que ocorreu em todos os pacientes (variou na pontuação da escala de dor entre 10 a 95, com mediana de 50,5). A dor ocorreu no período de tempo entre os primeiros 15 minutos a até 3 horas em relação ao procedimento. Também foi relatado febre em 7 pacientes, que ocorreu até o terceiro dia, e empiema em 1 paciente com diagnóstico de imunossupressão. Os autores também concluíram que o PVP-I tópico tem boa eficácia e menor incidência de efeitos colaterais, ou pelo menos efeitos colaterais menos graves em relação ao talco.

Uma metanálise foi publicada, também em 2006, por Agarwal et al.<sup>64</sup> analisando 6 estudos de pleurodese com iodo publicados até esta época.



Avaliou um total de 265 pacientes submetidos a pleurodese, sendo que 157 pacientes por derrame pleural e 108 por pneumotórax, com taxa de sucesso média de 90,6% (64,3% a 100%). Considerou dor como o efeito colateral mais importante relatado nos estudos anteriores, e nos 265 pacientes estudados não houve relato de morte relacionada ao procedimento.

Em 2008 foi publicado um estudo por Caglayan et al.<sup>23</sup> na Turquia, com o uso de PVP-I tópico para pleurodese através de cateter pleural de fino calibre. Foi um trabalho prospectivo e randomizado, envolvendo 52 pacientes com diagnóstico de DPN e comparando a pleurodese com PVP-I tópico realizada através de cateter pleural de fino calibre, com dreno torácico convencional. O procedimento foi realizado com anestesia local nos dois grupos e sedação com diazepam. A eficácia foi classificada como resposta completa para os pacientes que apresentaram melhora dos sintomas e não demonstravam reacúmulo de líquido em três meses de seguimento, e resposta parcial os pacientes que melhoraram os sintomas, mas apresentaram reacúmulo de líquido em menor volume em relação a antes do procedimento e que não necessitaram de procedimento pleural adicional neste período de seguimento de 3 meses. A taxa de sucesso global foi de 88,4% e não houve diferença estatística entre os grupos. Também não houve diferença quando comparados o tempo de permanência do dreno ou cateter. O evento adverso mais frequente foi dor (16,2% dos pacientes), seguido por febre, enfisema de subcutâneo, dispnéia e hipotensão, não tendo diferença estatística entre os grupos em relação a esses eventos. O estudo mostra que o uso de cateteres pleurais para a pleurodese com iodo é factível e abre a possibilidade de se realizar pleurodese com iodo também a nível ambulatorial no futuro.

No serviço de cirurgia torácica do Hospital Aristides Maltez - Liga Baiana de Combate ao Câncer, do qual fazemos parte, foi feita uma análise retrospectiva de 61 pleurodeses com iodopovidine em pacientes com diagnóstico de derrame pleural maligno no período de janeiro de 2005 a junho de 2008, publicada em 2010 na revista *Respirology*<sup>25</sup>. Pudemos observar uma boa taxa de sucesso (98%), apenas um paciente necessitou procedimento pleural adicional após a pleurodese por conta do desenvolvimento de um empiema. Ocorreu uma baixa taxa de complicações, dentre as quais a mais comum foi dor torácica, em 16,4% dos pacientes além do empiema pleural em um paciente.

Mais recentemente Agarwal et al. realizaram um estudo comparativo e randomizado envolvendo 73 pacientes submetidos a pleurodese com talco estéril (34 pacientes) ou iodopovidine (39 pacientes)<sup>24</sup>. Sua amostra envolveu 38 pacientes com diagnóstico de derrame pleural e 35 pacientes com diagnóstico de pneumotórax (sem diferença estatística entre as características demográficas dos grupos). Eficácia foi de 92,3% no grupo do iodo versus 88,2% no grupo do talco, sem diferença estatística entre eles. Também não houve diferença estatística entre os grupos quanto ao tempo de permanência do dreno após o procedimento e em relação aos eventos adversos, sendo que os encontrados foram dor, em todos os pacientes, febre, em nove pacientes, e empiema em um paciente de cada grupo. Os autores concordam que a amostra foi pequena e que para atingir uma diferença estatisticamente significativa e um poder de estudo de 80% numa comparação dos dois métodos de pleurodese seriam necessários 404 pacientes (202 em cada grupo). Apesar

disso, concluem que o estudo sugere uma equivalência na eficácia e segurança dos dois métodos de pleurodese.

Em 2011 foi publicado um trabalho egípcio por Mohsen et al. comparando pleurodese com PVP-I tópico através da infusão por dreno torácico e insuflação de talco por videotoracoscopia<sup>65</sup>. Foram avaliados 42 pacientes sendo 22 no grupo de talco e 20 no grupo de iodo. Não houve diferença estatística quanto à eficácia dos métodos (91% com talco e 85% com iodo) e nem quanto aos eventos adversos, sendo dor o evento mais comum, que ocorreu nos dois grupos. Assim como no trabalho de Agarwal et al.<sup>24</sup>, o número de pacientes foi considerado pequeno para alcançar um poder de estudo satisfatório na comparação entre os dois métodos.

Apesar de todos esses estudos demonstrarem boa eficácia do PVP-I tópico e baixa taxa de complicações, a maioria deles têm algumas falhas metodológicas (amostragem pequena, grupos heterogêneos, envolvimento de patologias de comportamentos diferentes no mesmo estudo como o derrame pleural neoplásico e pneumotórax, ou envolvendo diferentes técnicas como videotoracoscopia com a infusão por dreno no mesmo estudo) e ainda representam um número pequeno na literatura médica.

Ainda há na comunidade científica algumas restrições ao uso do iodo e questionamentos quanto à influência do mesmo em determinadas funções do organismo. Isto se deve principalmente ao relato de casos de complicações renais, tireoidianas, neurológicas e até visuais<sup>26, 27, 28, 66, 67</sup>, após o uso do iodo. Ocorre que em todos esses relatos de complicações o uso do iodo foi diferente do que costuma ser feito para a pleurodese. A maioria dessas complicações foi relatada em casos de irrigação mediastinal com iodo para tratamento de

mediastinite pós-operatória, numa dose maior e por período de tempo mais prolongado que o utilizado para pleurodese.

Wagenfeld et al. relataram alguns casos de déficit de acuidade visual após a realização de pleurodese, entretanto os próprios autores chamam atenção para o fato de que a solução utilizada nesses casos foi uma solução específica contendo concentração muito alta de iodato, sabidamente tóxico a retina<sup>28</sup>. Também a dose utilizada nesses pacientes foi muito maior do que a preconizada para a realização do procedimento. Além disso, alguns daqueles pacientes foram submetidos à pleurectomia associado à pleurodese, o que poderia influenciar no aumento da absorção do iodo e na sua disponibilidade sistêmica.

Ao pesquisar alterações da função tireoidiana em pacientes submetidos a pleurodese com PVP-I tópico, Yeginsu et al. não encontraram diferenças estatisticamente significantes nas medianas dos valores hormonais quando os mesmos foram dosados de forma seriada após a realização do procedimento em 12 pacientes<sup>26</sup>.

Por conta dessas controvérsias e dúvidas, percebemos a ausência e, por conseguinte, a necessidade de um estudo mais detalhado quanto à pesquisa direta de eventos adversos após realização de pleurodese com o uso de PVP-I tópico em busca de certificar a segurança desta técnica.

Outra dúvida que tivemos é que a grande maioria dos estudos usa a dose de PVP-I tópico a 2%, mas eles não explicam como foi encontrada esta dose. Os relatos das complicações mais sérias com iodo ocorreram quando a substância foi utilizada em doses bem maiores, mesmo que para outros fins que não a pleurodese. Além disso, alguns poucos estudos experimentais<sup>30, 68</sup>

sugerem que os efeitos do iodo administrado intra-pleural parecem ser dose-dependente. Por isso optamos por, ao estudar os eventos adversos frequentes na pleurodese com iodo, utilizar duas concentrações de doses diferentes para certificar essa característica de dose-dependência do PVP-I tópico. Como já foi demonstrada a sua eficácia para a pleurodese na dose de 2%, julgamos não haver a necessidade de testar dose mais concentrada, e sim uma dose menos concentrada na tentativa de reduzir a frequência de eventos adversos e mantendo a eficácia do método, à semelhança do que foi visto com o nitrato no trabalho do Paschoalini et al.<sup>20</sup>.



## **4. Métodos**

---





#### 4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado e duplo-cego para a dose da droga administrada. A pesquisa foi revista e aprovada pela Comissão de Ética do Departamento de Ensino e Pesquisa do Hospital Aristides Maltez, Salvador-BA, em 27 de julho de 2009 com o número de protocolo 246/09 (Anexo A). A coleta de dados da pesquisa foi feita no Hospital Aristides Maltez a partir de janeiro de 2010. Em 08 de fevereiro de 2012 a pesquisa foi aprovada e acatada pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) – protocolo 0710/11 (Anexo B), com a finalidade acadêmica de doutorado pelo Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular.

Os indivíduos participantes do estudo concordaram em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), de acordo com os termos da Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde (Anexo C).

Todos os pacientes envolvidos na pesquisa foram selecionados a partir do ambulatório e da enfermaria de Cirurgia Torácica do Hospital Aristides Maltez e todas as etapas referentes a coleta de dados foram realizadas nesta instituição. Trata-se de um hospital terciário, voltado para o tratamento de pacientes com diagnóstico de câncer, e todos os pacientes da pesquisa tinham o diagnóstico de neoplasia avançada.

Foram considerados elegíveis ao estudo os pacientes que preencheram os seguintes critérios:

### **Critérios de Inclusão**

- Pacientes com diagnóstico de derrame pleural maligno confirmado por citologia do líquido pleural e/ou biópsia de pleura.
- Pacientes com diagnóstico de neoplasia avançada e derrame pleural recidivante com forte suspeita de etiologia neoplásica para o derrame.
- Expansão pulmonar >70% após punção pleural ou toracostomia com drenagem fechada confirmada por radiografia de tórax.
- Índice de performance status de Karnofsky  $\geq 40$ .
- Concordância em participar do estudo e em assinar o TCLE.

### **Critérios de Exclusão**

- Expansão pulmonar < 70% após toracostomia com drenagem fechada confirmada por radiografia de tórax.
- Distúrbios de coagulação ou plaquetopenia (atividade de protrombina < 50% e contagem de plaquetas < 80.000 mm<sup>3</sup>).
- Pacientes com função renal comprometida (Cr > 1,5; Ur > 50).
- Infecção pleural ou sistêmica ativa.
- Infiltração neoplásica maciça da pele.
- Incapacidade de compreender o questionário de qualidade de vida.
- Idade superior a 80 anos ou inferior a 18 anos.
- Procedimentos pleurais prévios (excetuando-se punções e biópsias com agulha).

- Alergia a Iodo.
- Tireoidopatias conhecidas previamente.
- Recusa em assinar o consentimento informado.

#### **4.1.1 Definições quanto aos eventos adversos**

Utilizamos a definição e classificação de eventos adversos quanto a sua toxicidade de acordo Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4.0 (CTCAEV)<sup>69</sup>. Trata-se de uma classificação de toxicidade de medicamentos e procedimentos criados pela NCI (National Cancer Institute) nos Estados Unidos, publicada em sua versão 4.0 em maio de 2009; largamente aceita e utilizada pela comunidade científica para estudos de segurança de novas drogas especialmente em oncologia.

O CTCAEV define eventos adversos da seguinte forma: sinal ou sintoma (incluindo achado laboratorial anormal) desfavorável e não intencional, temporariamente associado ao uso de algum tratamento medicamentoso ou procedimento que pode ou não ser considerado relacionado a este tratamento ou procedimento<sup>69</sup>.

De acordo com a severidade o CTCAEV ainda classifica os eventos conforme a graduação a seguir:

- Grau 1: leve; eventos de sintomas leves ou assintomático; não requer intervenção terapêutica, apenas observação clínica.
- Grau 2: moderado; indicado intervenção terapêutica mínima, local ou não invasiva; atividades de vida diária limitadas pela própria idade ou sem limitações.

- Grau 3: grave ou clinicamente significativo, mas não oferecendo risco de vida imediato; indicado hospitalização ou aumentando o tempo de hospitalização; incapacitante; limitando o auto-cuidado nas atividades de vida diária.
- Grau 4: consequências com risco de vida; indicado intervenção terapêutica urgente.
- Grau 5: morte relacionada ao evento adverso.

O NCI ainda recomenda a pesquisadores que estejam estudando eventos adversos de novas drogas ou intervenções que, ao descrever estes eventos, sua relação com a intervenção deva ser sinalizada de acordo com uma categorias de atribuição<sup>70</sup>. As categorias sugeridas estão descritas abaixo:

1- Evento não relacionado a intervenção/agente em investigação

- a) Não relacionado: evento claramente não relacionado à intervenção.
- b) Improvável: evento de relação duvidosa e improvável com a intervenção.

2- Evento relacionado a intervenção/agente em investigação:

- a) Possível: evento pode estar relacionado à intervenção.
- b) Provável: evento deve estar relacionado à intervenção.
- c) Preciso: evento claramente relacionado à intervenção.

Em nosso estudo nós seguimos estas recomendações e cada evento adverso encontrado foi classificado de acordo com a sua atribuição à intervenção, portanto considerados relacionados ou não relacionados à pleurodese com PVP-I tópico. O julgamento desta classificação foi feito por dois médicos pesquisadores participantes do estudo, ambos cegos para as doses utilizadas.

Com relação à frequência de eventos adversos utilizamos as definições do protocolo de farmacovigilância do CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences), instituição associada a UNESCO (United Nations Education Science and Culture Organization) e com relações oficiais com a OMS (Organização Mundial de Saúde). Este protocolo foi publicado em 2001, em Genebra, reportado pelo CIOMS - Working Group V<sup>71</sup> e cita a classificação dos eventos adversos de acordo com sua frequência conforme descrito a seguir:

- Muito comum:  $\geq 1/10$  (10%)
- Comum ou frequente:  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ )
- Incomum ou infrequente:  $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ )
- Raro :  $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$  ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ )
- Muito raro:  $< 1/10.000$  ( $<0,01\%$ )

#### **4.1.2 Cálculo do tamanho amostral**

Não encontramos na literatura trabalho prévio tendo analisado objetivamente e pesquisado ativamente a ocorrência de complicações com o

uso do PVP-I tópico intra-pleural como agente esclerosante. Também não encontramos trabalho na literatura analisando o impacto do PVP-I tópico intra-pleural nos diversos sistemas orgânicos, independente da ocorrência de complicações.

Para a detecção de eventos adversos após determinado tratamento, no cálculo da amostra se aplica uma regra prática onde, para se detectar um evento com probabilidade de  $1/x$ , seria preciso observar  $3x$  pessoas, o que forneceria uma chance de 95% de o evento não ter ocorrido ao acaso<sup>72</sup>. Se quiséssemos detectar um evento que ocorra com a probabilidade de  $1/100$ , por exemplo, necessitaríamos de 300 pacientes para demonstrar esse evento com 95% de chance de não ter ocorrido ao acaso. Neste estudo pretendemos observar e descrever eventos adversos considerados frequentes, ou comuns à pleurodese. De acordo com as definições apresentadas, eventos comuns seriam aqueles com ocorrência variando de 1% a 10%. Para o cálculo da nossa amostra utilizamos cinco por cento como um valor dentro desta faixa de eventos frequentes, que consideramos satisfatório ao nosso estudo. Com isso, eventos que ocorram em cerca de 5 por cento após a pleurodese com PVPI tópico, probabilidade de  $1/20$  de ocorrência, tem 95% de chance de não ocorrerem ao acaso em uma amostra de 60 pacientes.

#### **4.1.3 Randomização e distribuição nos grupos**

A randomização foi feita após a etapa de toracostomia com drenagem fechada e avaliação da expansão pulmonar adequada para o estudo.

Pacientes que apresentaram expansão pulmonar superior a 70% na radiografia de tórax foram eleitos para a pleurodese e portanto, incluídos no estudo. Os pacientes selecionados foram distribuídos em dois grupos. O primeiro grupo (grupo 1) realizou a pleurodese com concentração de PVP-I tópico a 1% na solução. O segundo (grupo 2) realizou a pleurodese com a concentração padrão de PVP-I tópico utilizada nos estudos documentados, a 2% na solução. Para a randomização utilizamos a estratégia de randomização em bloco. Foram criadas 15 sequências de 4 unidades através de software disponibilizado pelo site [www.randomization.com](http://www.randomization.com). A alocação vendada dos pacientes nos diferentes grupos, bem como o cegamento da avaliação foram garantidos visto que o pesquisador responsável pela coleta de dados não teve acesso à lista de randomização e não participou do preparo da solução no momento da pleurodese. Os pacientes também não souberam de que grupo estavam participando.

#### **4.2 Avaliação inicial antes da pleurodese**

Após a etapa de seleção e assinatura do TCLE, os pacientes foram submetidos a uma avaliação inicial de acordo com a ficha apresentada no Anexo D. Identificação do paciente e dados demográficos como sexo, idade, doença de base e co-morbidades foram coletados. A presença de procedimentos pleurais prévios foi documentada assim como a análise bioquímica do líquido pleural, diagnóstico histológico da pleura e citologia oncológica quando realizados previamente. Também foram registrados alguns

dados clínicos como performance status, oximetria de pulso, pressão arterial, frequência cardíaca e temperatura corporal. Para cada paciente foi aplicado um questionário de qualidade de vida, mais especificamente o WHOQoL-Bref (Anexo E), já validado no Brasil e utilizado na avaliação de pleurodese em outros estudos<sup>73, 74, 75, 76</sup>. Foi feita avaliação de dor torácica através de uma escala visual analógica (EVA), demonstrada no Anexo F, modelos também já utilizados em outros trabalhos relacionados a pleurodese<sup>20, 22, 75</sup>. Quantificação subjetiva da dispnéia foi realizada de acordo com a escala do British Medical Research Council (MRC) com versão traduzida e validada para o português<sup>77</sup>. A classificação desta escala encontra-se demonstrada no Anexo G. Estas escalas também foram utilizadas nas etapas de avaliações subsequentes descritas a seguir.

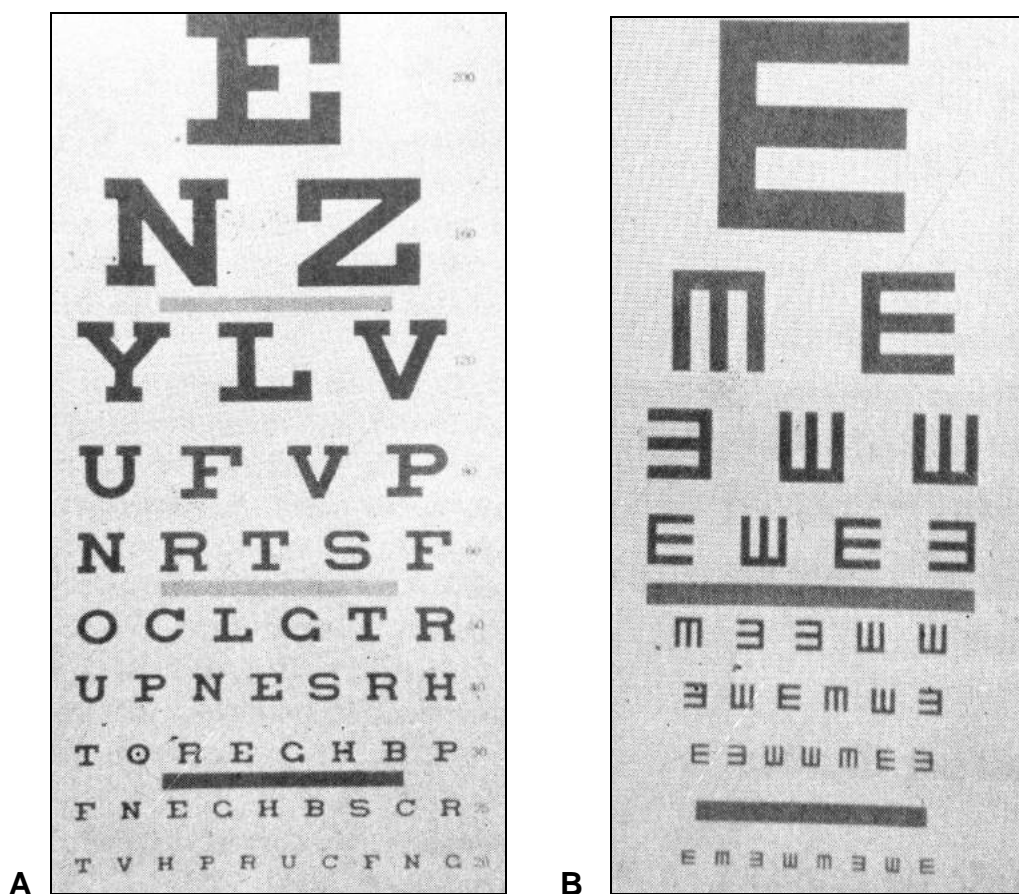
Exame oftalmológico básico foi realizado com medida de acuidade visual através da tabela de Snellen, no intuito de investigar possível comprometimento visual<sup>78, 79, 80</sup>. As avaliações foram realizadas pelo próprio pesquisador (Figura 8).





**Figura 8** - Teste de acuidade visual com a tabela de Snellen

A tabela de Snellen é composta por várias linhas de letras, com tamanhos progressivamente menores e deve ser apresentada ao paciente a uma distância de 6 metros (20 pés), em local de boa luminosidade. A menor linha que o paciente conseguir ler completamente representa sua medida de acuidade visual. Geralmente é representada por uma fração, onde o numerador representa a distância do paciente para a tabela (em pés), e o denominador representa a distância em que uma pessoa com visão normal conseguiria ler a letra daquele tamanho. A acuidade normal é de 20/20. Paciente com acuidade 20/100 significa que a uma distância de 20 pés ele só consegue ler determinada letra que uma pessoa com visão normal conseguiria a 100 pés de distância<sup>79, 80</sup>. Para cada uma dessas frações, existe um valor numérico correspondente na tabela que vai de 0,1 a 1,5, onde 1 é o valor normal e quanto menor o número, pior a acuidade visual. Existe tabela alternativa também para pacientes analfabetos representada na Figura 9.



FONTE: Yamane R. 1990<sup>79</sup>

**Figura 9-** **A:** Tabela de Snellen. **B:** Tabela adaptada para analfabetos e crianças

Também foram realizados exames complementares tais como eletrocardiograma, radiografia do tórax e exames laboratoriais: hemograma completo, dosagem de Proteína C Reativa (PCR) sérica, transaminases e função hepática (TGO/TGP, bilirrubinas, fosfatase alcalina, tempo de protrombina, proteínas totais), função renal (sódio, potássio, uréia e creatinina séricas) e função tireoidiana (TSH, T3 e T4).

Após esta avaliação inicial com questionários, coleta de dados clínicos e exames complementares, os pacientes foram encaminhados para realização de drenagem pleural através de toracostomia com drenagem fechada. Os

procedimentos foram realizados em sala de centro cirúrgico, com monitorização cardíaca, oximetria de pulso e medida de pressão arterial não invasiva. Os pacientes foram posicionados em decúbito lateral ou decúbito lateral com inclinação de 45 graus e selecionado o melhor ponto de inserção do dreno torácico. Era realizada assepsia adequada e o campo operatório isolado com panos estéreis. Anestesia local foi realizada com lidocaína 2% sem vasoconstrictor, compreendendo todos os planos até a pleura parietal. Passagem de dreno com 28 Fr de calibre e fixado o mesmo à pele com fio não absorvível. Após a realização deste procedimento o dreno foi mantido aberto em selo d'água para que houvesse drenagem completa do líquido pleural.



**Figura 10-** Toracostomia com drenagem pleural fechada.

Ao primeiro dia de pós-operatório da toracostomia foram feitas aferições de temperatura corporal do paciente, saturação de oxigênio, frequência cardíaca e pressão arterial. Também realizadas avaliação da dor e dispnéia segundo as escalas previamente mencionadas. Os pacientes foram

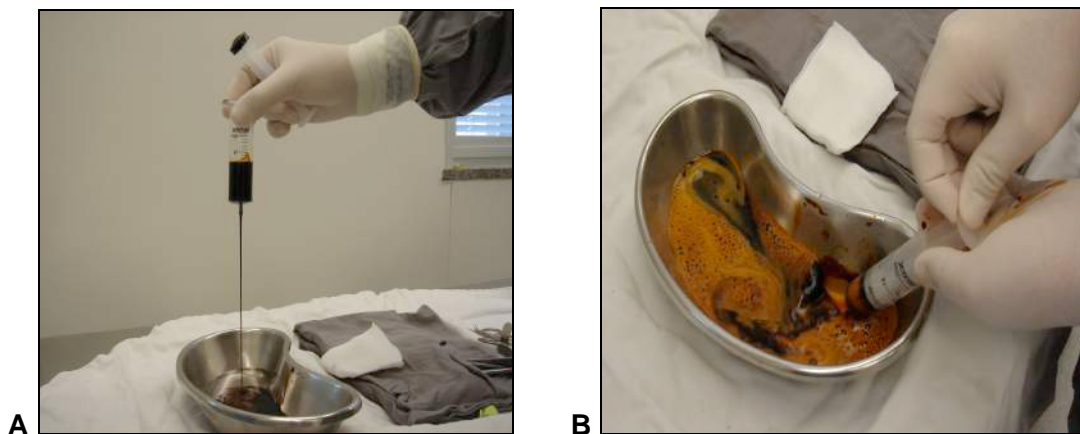
submetidos a radiografia de tórax para verificar expansão pulmonar, atentando para a presença e quantificação de líquido residual ou cavidade residual. A radiografia de tórax neste momento foi fator importante para definir a permanência do paciente no estudo e seleção do mesmo para a randomização entre os grupos.

Para uma padronização na interpretação das radiografias do tórax classificamos as mesmas de acordo com a expansão pulmonar ou presença de líquido residual da seguinte maneira: 0- Expansão pulmonar total e ausência de derrame, 1- Opacidade do seio costofrênico ou mínima cavidade aérea residual (em torno de 10% da área do hemitórax avaliado) 2- cavidade ou líquido  $\leq 1/3$  da cavidade pleural, 3- cavidade ou líquido  $>1/3$  e  $\leq 2/3$  da cavidade, 4- cavidade ou líquido  $> 2/3$  da cavidade. Os pacientes que se apresentaram na classificação acima como 3 ou 4 não foram incluídos para a randomização do estudo por conta de expansão pulmonar não satisfatória para realização da pleurodese. Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram distribuídos entre os grupos do estudo conforme randomização descrita no item 4.1.3 e posteriormente encaminhados para realização do procedimento de pleurodese.

#### **4.3 Pleurodese: preparo e aplicação da solução**

Após esta avaliação inicial, randomização dos pacientes e escolha do grupo ao qual cada um deles fez parte, eles foram encaminhados para a pleurodese. A pleurodese foi realizada 48 horas após a realização da

toracostomia com drenagem fechada. Todos os procedimentos foram realizados em centro cirúrgico, com técnica estéril e monitorização adequada. As soluções foram preparadas com diluição a depender do grupo do paciente. No grupo 1 foi utilizado 10 ml de PVP-I tópico a 10% + 90 ml de solução fisiologia a 0,9%. No grupo 2, 20 ml de PVP-I tópico a 10% + 80 ml de solução fisiológica a 0,9%. Ainda foram acrescentadas a cada solução lidocaína a 2% sem vasoconstrictor na dose de 2 mg/Kg. As diluições foram feitas na própria sala de cirurgia, minutos antes da pleurodese, e o profissional que realizou a mesma não fez parte da coleta de dados, como já citado.

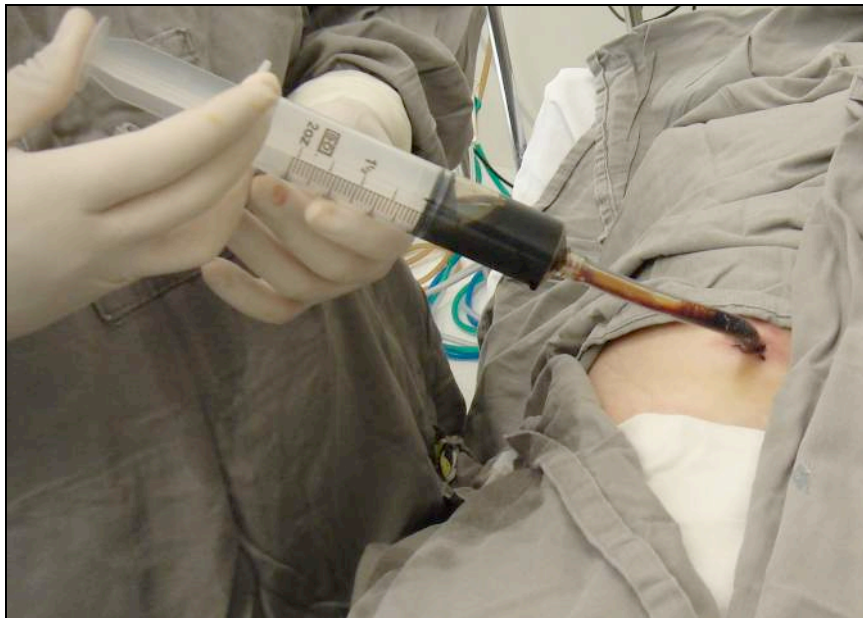


**Figura 11** - Preparo da solução a ser infundida. A: Acréscimo do PVP-I ao soro fisiológico. B: Homogeneização da solução

O PVP-I tópico utilizado foi preparado pelo serviço de farmácia do Hospital Aristides Maltez, sendo que sua matéria prima é industrializada e comercializada pela ISP do Brasil®. É constituída por 1.500g de PVP-I (polivinilpirrolidona), 15.000ml de água deionizada qsp, e 1ppm de iodo ativo. A fórmula utilizada não contém iodato de sódio ou de potássio, cuja ação está relacionada a distúrbio em retina<sup>28</sup>.

Após preparo e diluição da solução, a mesma era infundida através de dreno torácico com o auxílio de uma seringa de 60 ml, como demonstrado na Figuras 11 e na Figura 12.

Durante o procedimento, analgesia sistêmica era administrada se o paciente apresentasse dor > 7 de acordo com a EVA de dor. Foram coletados dados como pressão arterial, oximetria de pulso, dor e frequência cardíaca durante o procedimento.



**Figura 12** - Aplicação da solução de PVP-I tópico diluída.

#### **4.4 Coleta de dados após a pleurodese**

Após infusão da solução através do dreno torácico o mesmo permaneceu fechado por período de 2 horas. No pós-operatório analgesia foi padronizada com dipirona venosa (15 a 20 mg/Kg) a cada seis horas e opióide

venoso (tramadol 1 a 2 mg/Kg) a cada oito horas se persistência da dor nas primeiras 24 horas, e analgesia de demanda em caso de persistência da dor depois deste período. Após duas horas da pleurodese o dreno torácico era aberto e mantido em selo d'água até sua retirada. Neste momento os pacientes foram novamente avaliados clinicamente sendo aplicadas as escalas de dor e de dispnéia assim como medidas oximetria de pulso, aferição da temperatura corporal e pressão arterial.

Ao segundo dia após a pleurodese a avaliação clínica era repetida associada a uma nova avaliação oftalmológica e realizada nova coleta de exames laboratoriais como: hemograma completo, dosagem de PCR sérica, função e enzimas hepáticas (bilirrubinas, TGO/TGP, proteínas e tempo de protrombina), função renal (sódio, potássio, uréia, creatinina séricas) e função tireoidiana (TSH, T3 e T4). Neste dia também era realizado novo eletrocardiograma e radiografia do tórax.

Ao atingir débito de drenagem de 200 ml/24h e não apresentar escape aéreo, o dreno torácico era retirado e, se as condições clínicas permitissem, os pacientes recebiam alta hospitalar, mantendo acompanhamento ambulatorial para seguimento do estudo. Nos casos em que o dreno apresentou alto volume de drenagem, a pleurodese foi repetida no quinto dia de pós-operatório, com a concentração do PVP-I a 2%, independente do grupo ao qual o paciente pertencia.

Ao quarto dia e décimo primeiro dias de pós-operatório em relação à data da pleurodese, estivessem os pacientes internados ou em acompanhamento ambulatorial, novas avaliações foram feitas quanto a dor,

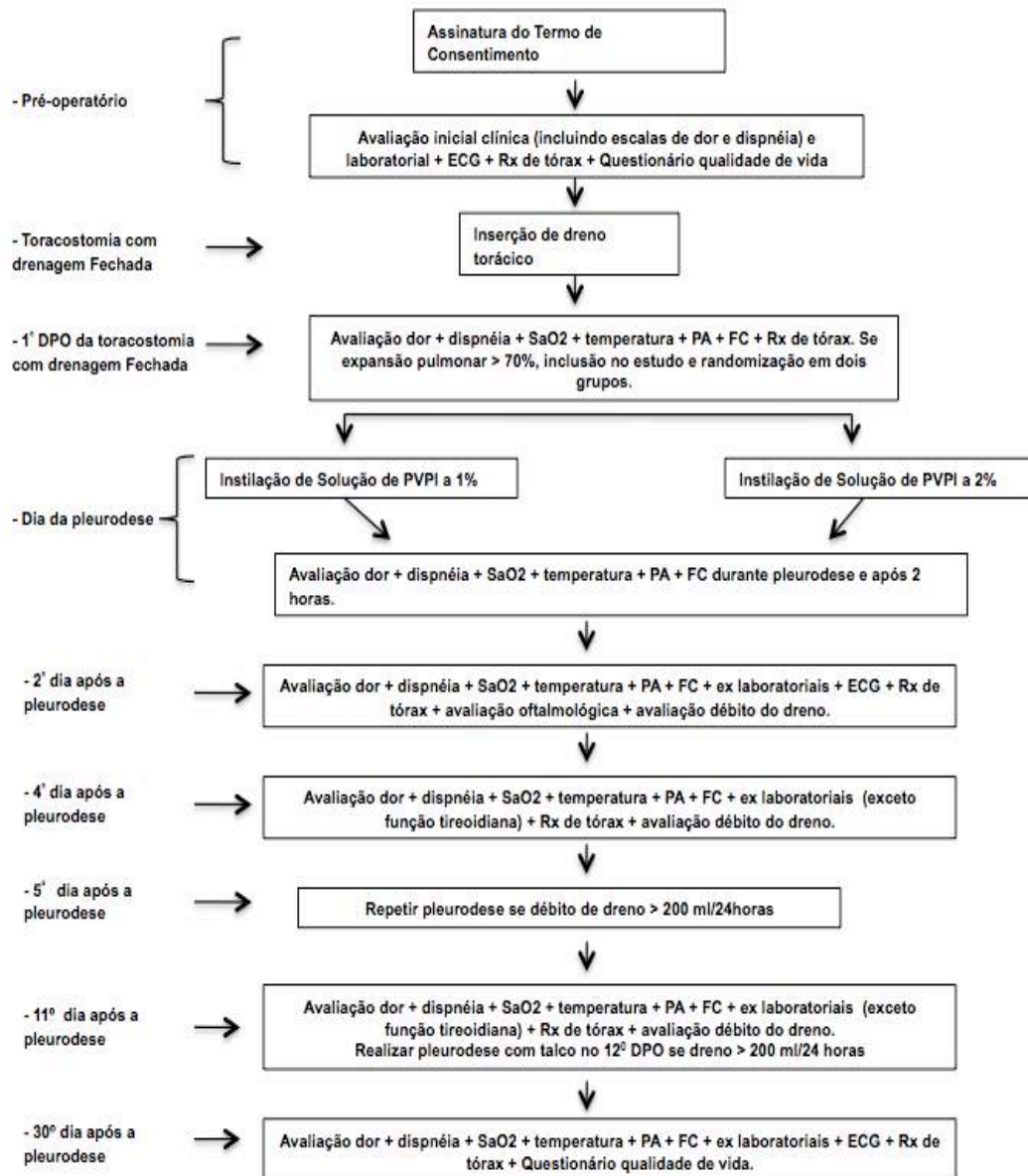
dispnéia, pressão arterial e foram repetidas radiografias do tórax e exames laboratoriais acima citados, com exceção da função tireoidiana.

Após 30 dias em relação à pleurodese a avaliação acima foi repetida, acrescida de dosagem de função tireoidiana e realização de novo eletrocardiograma.

A sequência das avaliações está demonstrada no Anexo D e pretendemos com ela abranger os diversos sistemas orgânicos e detectar os eventos adversos durante e após a realização da pleurodese em momentos variados. Após esse período de avaliações pós-operatórias, os pacientes continuaram a ser seguidos no ambulatório a cada três meses até o término do estudo ou óbito. Os pacientes que não retornavam na data programada eram contatados por telefone e convocados a manter o acompanhamento proposto.

Durante todo o período de internamento hospitalar e seguimento pós-operatório, além das avaliações direcionadas, complicações e eventos adversos outros foram documentados (ocorrência de infecção pleural ou pulmonar, alto débito de drenagem torácica, insuficiência respiratória, óbito relacionado ou não ao procedimento) e registrados conforme sua ocorrência. A Figura 13 mostra um fluxograma com os passos realizados no estudo, procedimentos, e a coleta de dados em cada período de tempo realizado.





**Figura 13-** Fluxograma com sequência dos procedimentos em relação aos dias de seguimento.

#### **4.4.1 Avaliação da segurança**

Para analisar a segurança do método computamos os eventos adversos que ocorreram no estudo. Estes eventos foram identificados tanto do ponto de vista clínico com apresentação de sinais e sintomas, quanto metabólicos, quando o paciente tenha apresentado alterações laboratoriais nas coletas seriadas, mesmo estando assintomáticos. Os eventos adversos ainda foram graduados de acordo com o CTCAEV v.4.0<sup>69</sup> e classificados como eventos sérios (CTCAEV graus 3, 4 ou 5) e não sérios (CTCAEV graus 1 ou grau 2).

#### **4.4.2 Avaliação da efetividade clínica**

A efetividade clínica foi considerada uma variável binária (sucesso ou falha). Consideramos falha quando, durante 30 dias de seguimento após a pleurodese, houve a necessidade de algum novo procedimento para esvaziamento de derrame pleural, ou necessidade de nova pleurodese com outro agente. Quando ocorridos, tais procedimentos foram indicados pela equipe de cirurgia torácica do Hospital Aristides Maltez, de acordo com critérios clínicos e radiológicos. Pacientes que apresentaram piora da dispnéia foram submetidos a nova radiografia de tórax e a mesma comparada com a radiografia do pós-operatório inicial. Quando ocorreu piora do derrame pleural, segundo a classificação previamente estabelecida (líquido em < 1/3 do

hemitórax;  $> 1/3$  e  $< 2/3$ ; ou  $> 2/3$ ), os pacientes foram submetidos a novo procedimento pleural (nova punção e avaliação para indicação de nova pleurodese). Em alguns casos de dúvida quanto ao benefício de novo procedimento foi solicitado tomografia de tórax.

#### **4.4.3 Avaliação da qualidade de vida**

Para análise da qualidade de vida utilizamos o WHOQoL-Bref (Anexo E), uma versão reduzida do WHOQoL-100. Este foi criado pela OMS, traduzido e já validado em diversos países, inclusive no Brasil, em Língua Portuguesa. Este questionário visa abranger o maior número de países e culturas possíveis e assim, pode ser utilizado internacionalmente, permitindo a comparação entre resultados obtidos em diferentes locais. Apresenta seis domínios, que são pontuados pelo próprio paciente: qualidade de vida em geral, estado geral de saúde, aspectos físicos, psicológicos, sociais e ambientais. O WHOQoL-Bref já foi previamente utilizado para análise de qualidade de vida em outros estudos também relacionados a pós-pleurodese<sup>73, 74, 75</sup>.

Todos os questionários no nosso estudo foram aplicados pelo mesmo pesquisador durante a avaliação inicial e após 30 dias do procedimento. Não foram feitas análises repetidas dos questionários após os retornos trimestrais, pois a alta mortalidade desta população gera muitas perdas de dados e comparações entre os grupos não seriam confiáveis.

#### 4.5 Análise estatística

Para comparação entre os grupos quanto a suas características assim como para a comparação da efetividade clínica e do número de eventos adversos, utilizamos testes de comparação de proporções: teste de Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para as variáveis categóricas. Variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas através do teste T de student e tiveram os resultados apresentados em média e desvio padrão. Variáveis contínuas de distribuição não normal foram comparadas através do teste de Mann-Whitney e resultados apresentados em mediana e intervalo inter-quartil.

Para avaliação de normalidade das variáveis utilizamos o teste de Shapiro-Wilk.

A avaliação do questionário de qualidade de vida nos domínios físico, social, psicológico e ambiental, assim como a avaliação da acuidade visual foram feitas através de ANOVA de dois fatores (grupo e tempo) com medidas repetidas para um fator (tempo).

Para as variáveis que apresentaram distribuição assimétrica (EVA, LEUCO, PCR, TSH, T3 e T4), foi utilizado o teste de Friedman (fator tempo) e quando foi necessário realizar comparações múltiplas, foi utilizado o teste de Dunn. Para comparação entre grupos (fator grupo) foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

As variáveis categóricas (Radiografias de tórax, MRC, WHOQoL geral, WHOQoL saúde) foram analisadas com o testes de Qui-quadrado (fator grupo) e de McNemar (fator tempo).

Avaliação da sobrevida foi feita através da curva de Kaplan-Meier e na comparação das curvas dos grupos o teste de Log-rank.

A análise univariada por regressão de Cox foi utilizada para exploração de correlação entre as variáveis preditoras e a variável desfecho (óbito). As variáveis que apresentaram valor de  $p \leq 0,1$  foram incluídas na análise multivariada por regressão de Cox modelo Stepwase Backward Likelihood Ratio.

Significância estatística foi considerada para níveis de  $p < 0,05$ .

A modelagem estatística e os testes foram realizados com o software estatístico SPSS® Statistic versão 21.0.



## **5. Resultados**

---





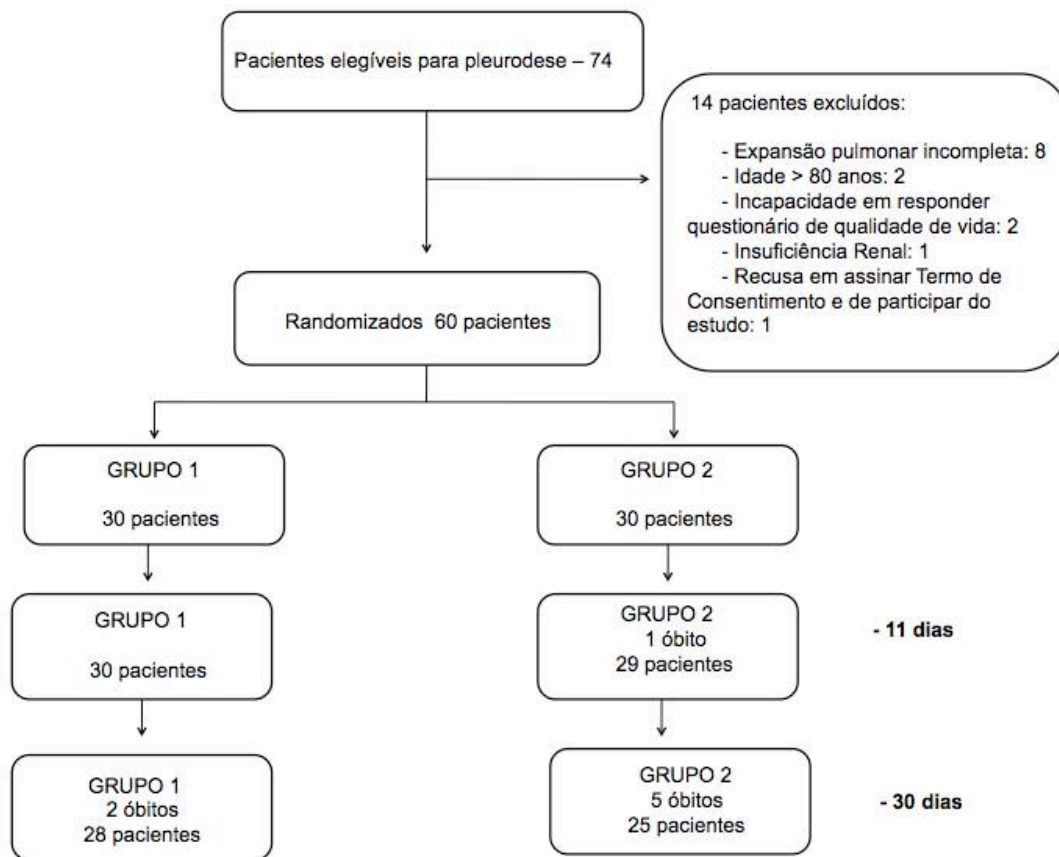
## 5.1 Casuística

Os dados do estudo foram coletados entre os meses de janeiro de 2010 a junho de 2013. Neste período ocorreram 74 pleurodeses no serviço. De acordo com os critérios, 14 pacientes foram excluídos do estudo. Oito deles por expansão pulmonar considerada menor que 70% na radiografia de tórax após a toracostomia com drenagem fechada. Dois pacientes foram excluídos por apresentarem idade maior que 80 anos, uma paciente por apresentar diagnóstico de insuficiência renal com dosagem de creatinina maior que 1,5 mg/dl, duas pacientes por incapacidade em responder questionário de qualidade de vida, sendo que uma delas por ser portadora de distúrbio psiquiátrico e outra paciente por recusa em assinar o termo de consentimento e em participar da pesquisa.

Sessenta pacientes fizeram parte do estudo e foram randomizados e alocados em dois grupos de acordo com a dose utilizada da solução de PVP-I (grupo 1 – 1% e grupo 2 – 2%). Trinta pacientes participaram de cada grupo. Tivemos um seguimento satisfatório dos pacientes, com retornos ambulatoriais trimestrais até o óbito do paciente ou até a conclusão da pesquisa.

Tivemos perda de seguimento de sete pacientes nos primeiros 30 dias por mortalidade, sendo cinco pacientes no grupo 2 e dois pacientes no Grupo 1. Um desses pacientes do grupo 2 faleceu antes de 15 dias de pós-operatório. Esta diferença de mortalidade em 30 dias não apresentou diferença estatística entre os grupos, com  $p = 0,42$ .

Os dados de seleção e seguimento dos pacientes nos primeiros 30 dias estão expostos no fluxograma demonstrado na Figura 14, a seguir.



**Figura 14** - Fluxograma de seleção e seguimento dos pacientes até 30 dias após a pleurodese

A idade dos pacientes variou de 31 a 80 anos, com média de  $55,92 \pm 11,71$  anos, sendo  $56,10 \pm 11,99$  anos no grupo 1 e  $55,73 \pm 11,63$  anos no grupo 2. Predominou sexo feminino no estudo e em ambos os grupos, com 28 (93,3%) pacientes no grupo 1 e 27 (90%) pacientes de sexo feminino no grupo 2.

Em relação à etiologia da neoplasia de base, tivemos predominância de neoplasia de mama que ocorreu em 43 (71,6%) pacientes, seguida por pulmão em seis pacientes (10%), ovário, útero e linfoma, cada um desses em 3

(5%) pacientes, um paciente (1,66%) com neoplasia de cabeça e pescoço e um paciente (1,66%) com sítio primário desconhecido.

Avaliamos o estado geral dos pacientes no momento em que eram selecionados para a pesquisa de acordo com a escala de Karnofsky. A mediana dos valores foi de 60, com intervalo interquartil 25-75 de 50 e 70.

Houve discreta predominância na ocorrência do derrame pleural no lado direito no grupo 1 (18 e 12) e distribuição igual no grupo 2 (15 do lado direito e 15 do esquerdo).

Dos pacientes estudados, todos tinham pelo menos uma biópsia de pleura para análise histológica, e 57 tinham estudo de citologia oncológica do líquido pleural (28 no grupo 1 e 29 no grupo 2). A comprovação de etiologia neoplásica seja por análise histológica ou citológica ocorreu em 47 (78,3%) pacientes, 27 (90%) no grupo 1 e 20 (66,6%) no grupo 2, com diferença estatística não significativa.

O resumo dos dados demográficos assim como as características bioquímicas do líquido pleural estão discriminados na Tabela 1. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação aos dados demográficos.

**Tabela 1-** Características demográficas dos pacientes

<b>Dados Demográficos</b>			
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Idade (anos)</b>	56,10 ± 11,99	55,73 ± 11,63	0,98
<b>Sexo (m / f)</b>	2 / 28	3 / 27	1
<b>Valor de Karnofsky</b>	60 (50-70)	60 (50 – 62,5)	0,56
<b>Etiologia</b>			
Mama	21	22	
Pulmão	4	2	
Outros*	5	6	0,67
<b>Aspecto Líquido</b>			
Amarelo Citrino	27	27	
Sero-Hemático	3	3	1
<b>Diagnóstico Patológico</b>			
Positivo	27	20	
Negativo	3	10	0,57
<b>Lado da Pleurodese</b>			
Direito	18	15	
Esquerdo	12	15	0,60
<b>Citologia do Líquido</b>			
Numero de Células	1246,5 ± 1561,5	646 ± 457	0,057
Linfócitos (%)	75,5 ± 22,2	81,4 ± 21,4	0,33
Neutrófilos (%)	16,5 ± 20,5	14,5 ± 20,6	0,69
<b>Bioquímica do Líquido</b>			
Desidrogenase Láctica (U/L)	674,9 ± 588,2	864,8 ± 782,0	0,35
Proteínas (g/dl)	4,36 ± 0,96	4,38 ± 1,11	0,96
Glicose (mg/dl)	105,2 ± 56,8	102,1 ± 36,5	0,80

NOTA: As variáveis contínuas estão expressas em media e desvio padrão. A variável Karnofsky está expressa em mediana e intervalo inter-quartil. As variáveis categóricas estão expressas pelo seu número absoluto.

Outros\*: ovário, útero, linfoma, neoplasia de cabeça e pescoço, sítio primário desconhecido.

## 5.2 Avaliação da segurança quanto aos eventos adversos

Os eventos adversos que encontramos nos primeiros 30 dias de avaliação e pesquisa direta dos mesmos estão expostos nas Tabela 2 e Tabela 3. Na Tabela 2 encontramos eventos adversos clínicos, e na Tabela 3 os eventos adversos metabólicos ou laboratoriais. Estão apresentados de acordo com sua classificação de severidade pelo CTCAEV v 4.0, considerados não sérios os de grau 1 e 2, e considerados eventos sérios os de grau 3, 4 e 5. A ordem dos eventos apresentados nas tabelas está disposta de acordo com a frequência de eventos sérios.

Identificamos eventos clínicos de acordo com os sinais e sintomas dos pacientes, além de exame físico seriado e eventos metabólicos, aqueles identificados com exames laboratoriais e complementares seriados.

Seguindo a recomendação do NCI, procuramos classificar os eventos adversos de acordo a atribuição dos mesmos à intervenção que os pacientes foram submetidos<sup>70</sup>. Desta forma, estão representados nas Tabelas 4 e 5 os eventos que, dentre os encontrados no estudo, consideramos relacionados ao procedimento de pleurodese. A ordem dos eventos está disposta na tabela de acordo com a frequência de eventos sérios.

**Tabela 2-** Total de eventos adversos clínicos

	Grupo 1	Grupo 2	p		Grupo 1	Grupo 2	p
<b>Dor</b>				<b>Hipertensão</b>			
Grau 1/2	12	11	0,94	Grau 1/2	15	17	0,6
Grau 3	6	7		Grau 3	7	4	
Grau 4	-	-		Grau 4	0	0	
Grau 5	-	-		Grau 5	0	0	
<b>Hipoxemia</b>				<b>Insuf Hepática</b>			
Grau 1/2	2	3	0,28	Grau 1/2	0	0	0,35
Grau 3	1	0		Grau 3	0	0	
Grau 4	2	0		Grau 4	0	0	
Grau 5	1	3		Grau 5	0	2	
<b>Empiema</b>				<b>Hipotensão</b>			
Grau 1/2	0	0	1	Grau 1/2	2	4	0,39
Grau 3	0	0		Grau 3	0	1	
Grau 4	0	0		Grau 4	0	0	
Grau 5	0	1		Grau 5	0	0	
<b>Taquicardia</b>				<b>Náuseas</b>			
Grau 1/2	18	19	1	Grau 1/2	0	2	0,49
Grau 3	0	0		Grau 3	0	0	
Grau 4	0	0		Grau 4	-	-	
Grau 5	0	0		Grau 5	-	-	
<b>Febre</b>				<b>TEV</b>			
Grau 1/2	0	0	1	Grau 1/2	0	0	1
Grau 3	0	0		Grau 3	0	0	
Grau 4	0	0		Grau 4	0	0	
Grau 5	0	0		Grau 5	0	0	

NOTA: As variáveis estão expressas em valores absolutos.

**Tabela 3-** Total de eventos adversos metabólicos

	Grupo 1	Grupo 2	p		Grupo 1	Grupo 2	p
<b>↑ FA</b>				<b>↓ Sódio</b>			
Grau 1/2	17	17		Grau 1/2	5	9	
Grau 3	7	6		Grau 3	4	4	
Grau 4	0	2	0,62	Grau 4	0	2	
Grau 5	-	-		Grau 5	0	0	0,24
<b>↑ TGO</b>				<b>↑ TGP</b>			
Grau 1/2	14	13		Grau 1/2	8	8	
Grau 3	1	3		Grau 3	2	1	
Grau 4	0	0	0,53	Grau 4	0	0	0,7
Grau 5	-	-		Grau 5	-	-	
<b>↑ BT</b>				<b>↓ Potássio</b>			
Grau 1/2	2	3		Grau 1/2	0	0	
Grau 3	0	1		Grau 3	1	1	
Grau 4	0	1	0,64	Grau 4	0	0	
Grau 5	-	-		Grau 5	0	0	1
<b>Insuf Renal</b>				<b>↑ Potássio</b>			
Grau 1/2	4	6		Grau 1/2	4	5	
Grau 3	0	0		Grau 3	0	0	
Grau 4	0	0		Grau 4	0	0	
Grau 5	0	1	0,36	Grau 5	0	0	0,33
<b>Anemia</b>				<b>↓ Leuco</b>			
Grau 1/2	7	6		Grau 1/2	0	0	
Grau 3	0	0		Grau 3	0	0	
Grau 4	0	0		Grau 4	0	0	1
Grau 5	0	0	1	Grau 5	-	-	
<b>Hipotireoidismo</b>				<b>Hipertireoidismo</b>			
Grau 1/2	4	2		Grau 1/2	0	0	
Grau 3	0	0		Grau 3	0	0	
Grau 4	0	0		Grau 4	0	0	
Grau 5	0	0	0,38	Grau 5	0	0	1

NOTA: As variáveis estão expressas em valores absolutos.

**Tabela 4-** Eventos adversos clínicos relacionados a pleurodese

	Grupo 1	Grupo 2	p		Grupo 1	Grupo 2	p
<b>Dor</b>				<b>Hipertensão</b>			
Grau 1/2	11	11	0,93	Grau 1/2	15	16	0,34
Grau 3	6	5		Grau 3	7	3	
Grau 4	-	-		Grau 4	0	0	
Grau 5	-	-		Grau 5	0	0	
<b>Empiema</b>				<b>Hipotensão</b>			
Grau 1/2	0	0	1	Grau 1/2	1	2	0,49
Grau 3	0	0		Grau 3	0	1	
Grau 4	0	0		Grau 4	0	0	
Grau 5	0	1		Grau 5	0	0	
<b>Taquicardia</b>				<b>Hipoxemia</b>			
Grau 1/2	13	11	0,79	Grau 1/2	2	3	0,81
Grau 3	0	0		Grau 3	0	0	
Grau 4	0	0		Grau 4	0	0	
Grau 5	0	0		Grau 5	0	0	
<b>Náuseas</b>				<b>Insuf Hepática</b>			
Grau 1/2	0	2	0,49	Grau 1/2	0	0	1
Grau 3	0	0		Grau 3	0	0	
Grau 4	-	-		Grau 4	0	0	
Grau 5	-	-		Grau 5	0	0	
<b>Febre</b>				<b>TEV</b>			
Grau 1/2	0	0	1	Grau 1/2	0	0	1
Grau 3	0	0		Grau 3	0	0	
Grau 4	0	0		Grau 4	0	0	
Grau 5	0	0		Grau 5	0	0	

NOTA: As variáveis estão expressas em valores absolutos.



**Tabela 5-** Eventos adversos metabólicos relacionados a pleurodese

	Grupo 1	Grupo 2	p		Grupo 1	Grupo 2	p
<b>↑ FA</b>				<b>↓ Sódio</b>			
Grau 1/2	13	15		Grau 1/2	2	6	
Grau 3	7	3		Grau 3	3	4	
Grau 4	0	0	0,55	Grau 4	0	1	
Grau 5	-	-		Grau 5	0	0	0,26
<b>↑ TGO</b>				<b>↑ TGP</b>			
Grau 1/2	11	6		Grau 1/2	7	6	
Grau 3	1	2		Grau 3	1	0	
Grau 4	0	0	0,26	Grau 4	0	0	0,49
Grau 5	-	-		Grau 5	-	-	
<b>↑ BT</b>				<b>↓ Potássio</b>			
Grau 1/2	2	3		Grau 1/2	0	0	
Grau 3	0	1		Grau 3	0	1	
Grau 4	0	0	0,38	Grau 4	0	0	
Grau 5	-	-		Grau 5	0	0	1
<b>Insuf Renal</b>				<b>↑ Potássio</b>			
Grau 1/2	3	5		Grau 1/2	1	2	
Grau 3	0	0		Grau 3	0	0	
Grau 4	0	0		Grau 4	0	0	
Grau 5	0	0	0,54	Grau 5	0	0	0,60
<b>Anemia</b>				<b>↓ Leuco</b>			
Grau 1/2	3	3		Grau 1/2	0	0	
Grau 3	0	0		Grau 3	0	0	
Grau 4	0	0		Grau 4	0	0	1
Grau 5	0	0	1	Grau 5	-	-	
<b>Hipotireoidismo</b>				<b>Hipertireoidismo</b>			
Grau 1/2	4	1		Grau 1/2	0	0	
Grau 3	0	0		Grau 3	0	0	
Grau 4	0	0		Grau 4	0	0	
Grau 5	0	0	0,35	Grau 5	0	0	1

NOTA: As variáveis estão expressas em valores absolutos.

Os eventos adversos que ocorreram, considerados sérios e relacionados a pleurodese foram dor, alterações pressóricas, empiema, alterações de enzimas hepáticas e distúrbios eletrolíticos.

Com relação à dor, sua ocorrência foi considerada relacionada a pleurodese em 33 (55%) pacientes. Desses pacientes, 11 (18,3%) apresentaram dor de forte intensidade (CTCAEV grau 3). Não houve diferença entre os grupos quanto a frequência e intensidade da dor.

As alterações pressóricas mais comuns consideradas sérias e relacionadas à pleurodese foram picos hipertensivos, o que ocorreu em 10 (16,6%) pacientes. Também observamos um caso de hipotensão em 1 (1,6%) paciente. Todas essas alterações pressóricas apresentadas como eventos sérios tiveram classificação grau 3 de acordo com o CTCAEV v 4.0.

Alguns pacientes apresentaram queda de saturação de oxigênio relacionada a pleurodese, classificadas como hipoxemia graus 2 de acordo com o CTCAEV. Não observamos casos de hipoxemia grave, considerado evento sério relacionado a pleurodese.

Um paciente apresentou empiema no pós-operatório após 28 dias da pleurodese, tratado com toracostomia com drenagem fechada e antibioticoterapia, mas evoluindo a óbito logo em seguida.

Insuficiência renal foi considerada severa em apenas um paciente que, na quarta semana após a pleurodese cursou com hidronefrose por obstrução de vias urinárias por conta de massa pélvica. Portanto não consideramos esta insuficiência renal como relacionada à pleurodese. As alterações renais que foram consideradas relacionadas a pleurodese ocorreram em oito pacientes e foram todas classificadas como eventos não sérios, caracterizados apenas

como pequena elevação nos níveis de creatinina em relação aos valores basais.

Insuficiência hepática também ocorreu em dois pacientes, considerado como eventos sérios, mas não tiveram relação com a pleurodese por terem ocorrido tardiamente e as pacientes terem sido portadoras de múltiplas metástases hepáticas.

Os eventos metabólicos, detectados através de dosagem de exames laboratoriais, encontrados e classificados como sérios e relacionados a pleurodese foram: aumento de bilirrubinas, fosfatase alcalina, TGO, TGP, hiponatremia e hipocalemia.

Com relação à função tireoidiana, nenhum paciente desenvolveu hipertireoidismo ou hipotireoidismo após realização da pleurodese, que necessitasse de introdução de algum tratamento medicamentoso. Apesar disso, alguns pacientes apresentaram alteração subclínica na dosagem dos hormônios, classificados como baixa toxicidade (CTCAEV graus 1 ou 2).

No total, encontramos 47 eventos adversos sérios relacionados a pleurodese nos primeiros 30 dias de avaliação, distribuídos em 34 (56%) pacientes. Vinte e cinco eventos ocorreram em 17 pacientes do grupo 1 e 22 eventos ocorreram em 17 pacientes do grupo 2. Não houve diferença estatística entre os grupos quanto ao número de eventos adversos sérios apresentados ( $p= 0,67$ ). A maioria dos pacientes apresentou apenas um desses eventos adversos, oito pacientes apresentaram dois eventos e um paciente, do grupo 1, apresentou mais que dois eventos, seis eventos.

A distribuição dos eventos sérios e relacionados a pleurodese está representada na Tabela 6.

**Tabela 6-** Distribuição de eventos sérios e relacionados por pacientes

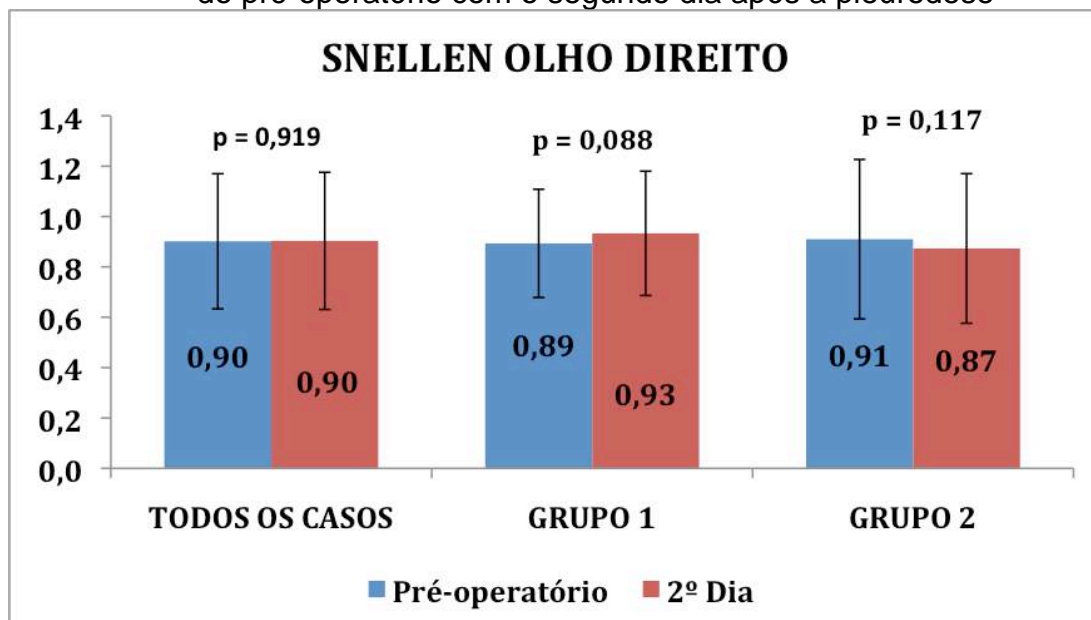
Grupo	Dor	↑ PA	↓ PA	Empiema	↑ FA	↓ Na	↑ BT	↑ TGO	↑ TGP	↓ K
2						X				
1	X	X								
2		X								
2					X		X			
1	X									
2						X				
2								X		
2	X									
1	X									
2	X					X				
2			X			X				
1					X					
2		X								
1		X								
1					X					
2						X				
1		X								
2				X						
1					X					
2	X									X
1	X									
1		X								
2								X		
1					X	X				
2					X					
1	X				X					
1						X				
1					X					
2	X	X								
2					X					
1		X								
1		X								
2	X									
1	X	X			X	X		X	X	

NOTA: O valor de "X" na tabela representa a presença do evento adverso.

### 5.2.1 Análise da acuidade visual

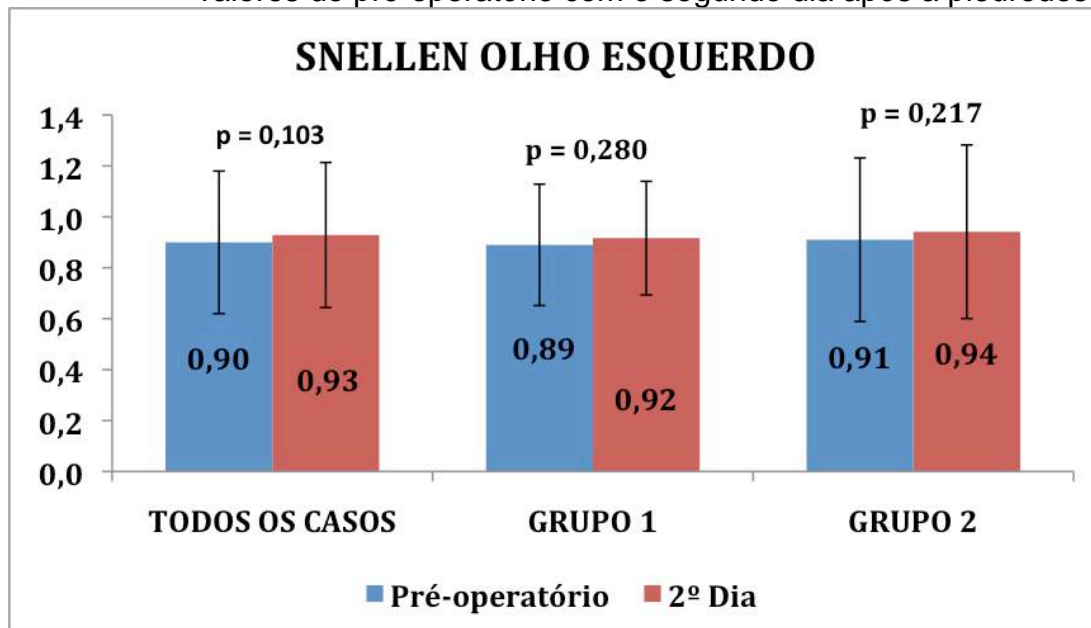
A avaliação de acuidade visual foi feita através do teste de Snellen. Foi feita comparação do resultado através de ANOVA de duplo fator (grupo e tempo), considerando os dois momentos de avaliação: antes da pleurodese e no segundo dia após o procedimento. Nesta avaliação não identificamos diferença estatisticamente significativa entre os dois exames no total dos pacientes e nos dois grupos separadamente, em ambos os olhos (Gráficos 1 e 2). Também não houve diferença estatística na comparação entre os grupos nos dois momentos avaliados ( $p = 0,75$  para ambos os olhos). Nenhum paciente referiu alguma queixa visual diferente das já presentes antes do procedimento quando questionados no segundo dia de pós-operatório.

**Gráfico 1** – Análise visual referente ao olho direito, comparação dos valores do pré-operatório com o segundo dia após a pleurodese



NOTA: Os valores nas barras expressam a média dos resultados da avaliação de Snellen e as barras de erro expressam o desvio padrão.

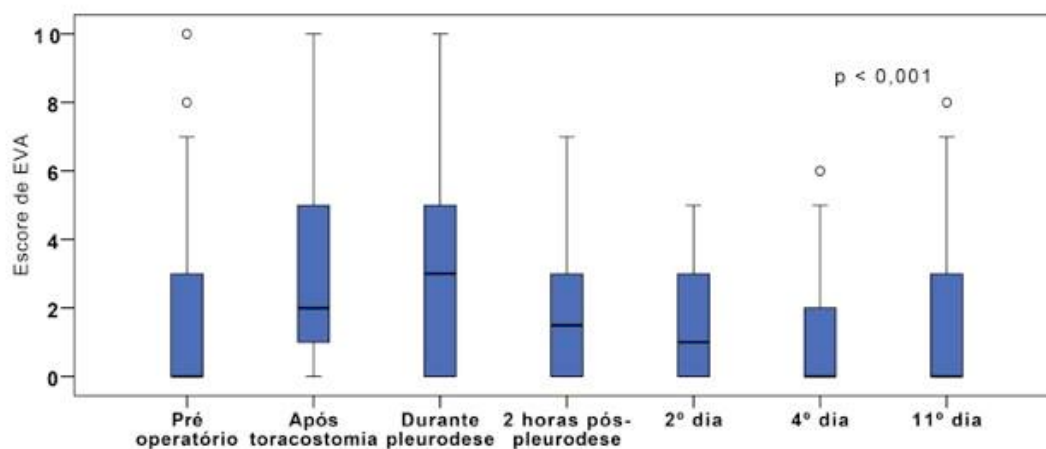
**Gráfico 2** - Análise visual referente ao olho esquerdo, comparação dos valores do pré-operatório com o segundo dia após a pleurodese



NOTA: Os valores nas barras expressam a média dos resultados da avaliação de Snellen e as barras de erro expressam o desvio padrão.

### 5.2.2 O comportamento da dor

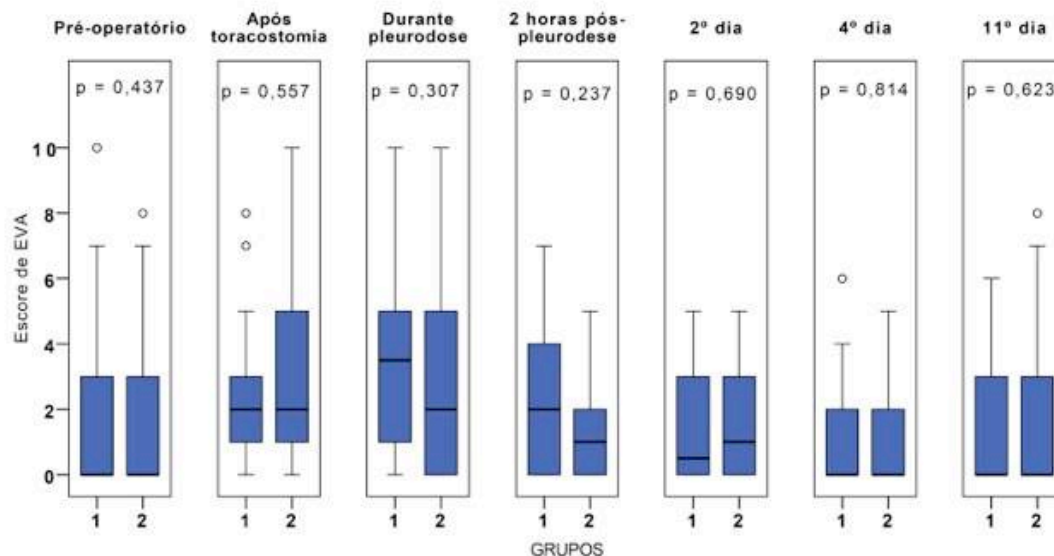
Os valores para dor foram classificados de acordo com o escore da Escala Analógica Visual (EVA). Os valores estão expressos nos diversos momentos de aplicação da escala desde o pré-operatório, após a toracostomia com drenagem fechada, durante a pleurodese, após 2 horas da pleurodese, no segundo, quarto e décimo primeiro dias após a pleurodese. Estes dados estão apresentados no Gráfico 3.

**Gráfico 3** – Evolução das medidas de dor antes, durante, duas horas e alguns dias após a pleurodese**Tabela 7** – Comparações múltiplas da escala de EVA quando p significativo

Comparações	p
EVA Pré-operatório X EVA Após toracostomia	<b>0,046</b>
EVA Após toracostomia X EVA 4º dia após pleurodese	<b>&lt; 0,001</b>
EVA Após toracostomia X EVA 11º dia após pleurodese	<b>0,004</b>
EVA Durante pleurodese X EVA 4º dia após pleurodese	<b>&lt; 0,001</b>
EVA Durante pleurodese X EVA 11º dia após pleurodese	<b>0,005</b>

Os momentos em que a dor foi mais intensa foram durante a realização da pleurodese, e após a toracostomia com drenagem fechada. Após os procedimentos a dor foi reduzindo com o decorrer do tempo. Não houve diferença estatística entre os grupos quando comparado o escore de dor em cada momento isoladamente como podemos observar no Gráfico 4.

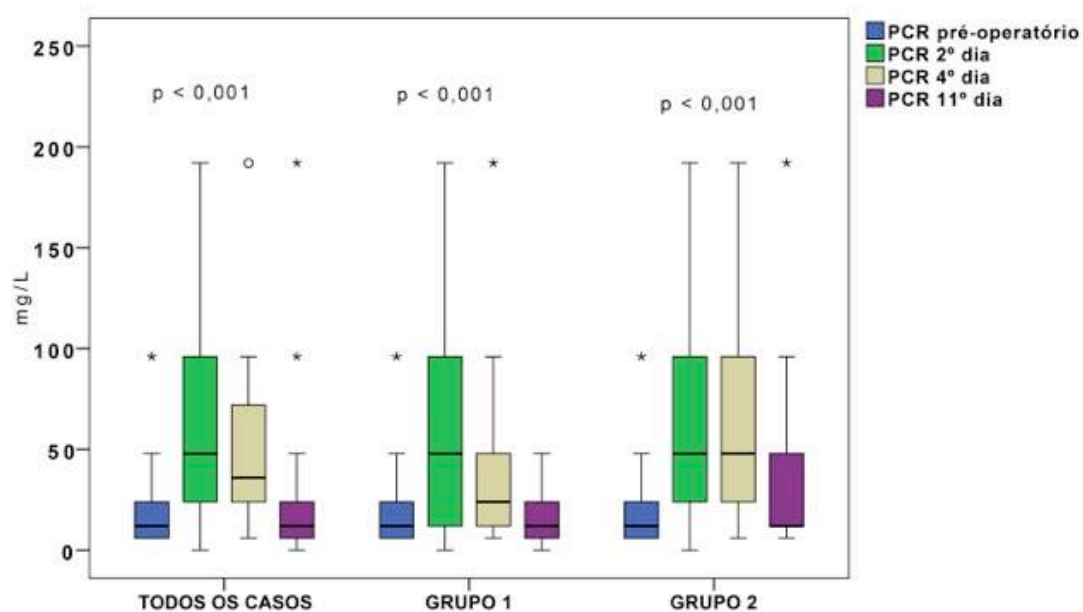
**Gráfico 4** – Comparação do escore de dor entre os dois grupos antes, durante, duas horas e alguns dias após a pleurodese



### 5.2.3 A evolução da PCR

A dosagem de PCR foi analisada no pré-operatório, segundo, quarto e décimo primeiro dias de pós-operatório. Houve diferença significativa no valor de PCR entre os momentos da coleta quando avaliados todos os pacientes em conjunto e quando avaliados cada grupo isoladamente. O comportamento da PCR foi semelhante em ambos os grupos, com tendência a formação de uma curva entre o segundo e quarto dias após o procedimento, sugerindo que o mesmo pode induzir a uma resposta inflamatória sistêmica. Os resultados da análise do comportamento da PCR estão apresentados no Gráfico 5. A Tabela 8 mostra em que momentos as comparações foram estatisticamente significantes.



**Gráfico 5** - Evolução das medidas de PCR no pré-operatório e em alguns dias após a pleurodese**Tabela 8** - Comparações múltiplas entre as dosagens de PCR no pré-operatório e nos dias após a pleurodese

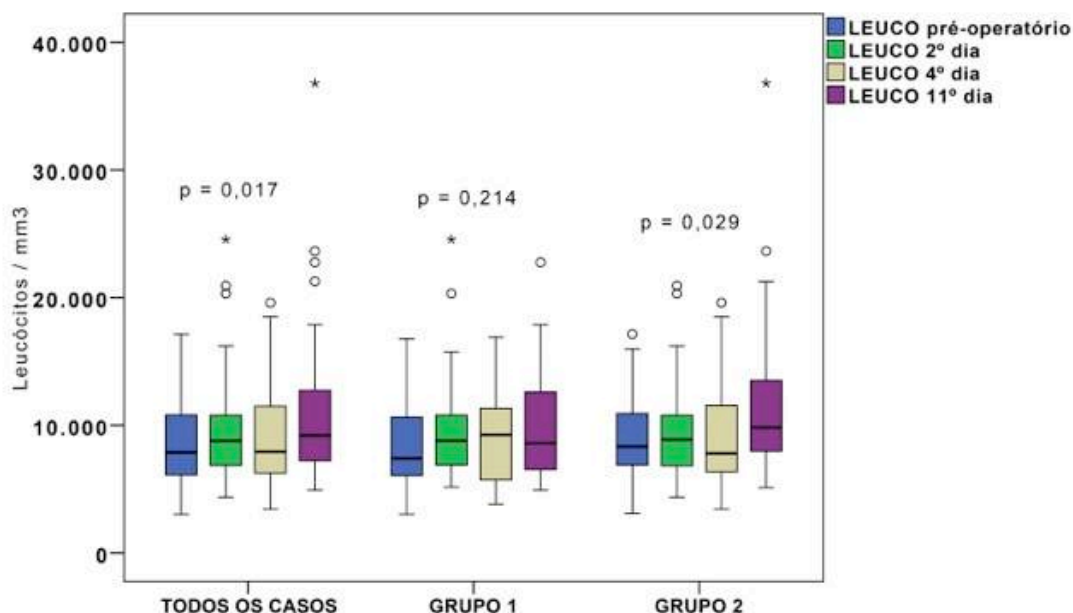
Comparações	p		
	TODOS	GRUPO 1	GRUPO 2
PCR pré-operatório X PCR 2º dia	< 0,001	0,036	0,001
PCR pré-operatório X PCR 4º dia	0,001	0,036	0,071
PCR pré-operatório X PCR 11º dia	0,999	0,999	0,999
PCR 2º dia X PCR 4º dia	0,999	0,999	0,999
PCR 2º dia X PCR 11º dia	< 0,001	0,025	0,037
PCR 4º dia X PCR 11º dia	0,008	0,025	0,751

Quando comparados os grupos em cada tempo isoladamente, não observamos diferença estatística entre eles na dosagem de PCR (Anexo H).

### 5.2.4 A evolução do leucograma

A dosagem de leucograma também foi realizada em momentos semelhantes ao PCR: pré-operatório, segundo, quarto e décimo primeiro dias após a pleurodese. Diferente do PCR, não obtivemos curva sugerindo inflamação sistêmica pelo procedimento na avaliação do leucograma. Houve elevação dos valores do leucograma estatisticamente significativa apenas no 11º dia após a pleurodese, alteração esta não observada quando avaliado o grupo 1 isoladamente. Os resultados estão apresentados no Gráfico 6. A Tabela 9 mostra em que momentos as comparações foram estatisticamente significantes na avaliação do leucograma.

**Gráfico 6** – Evolução das medidas de leucograma no pré-operatório e em alguns dias após a pleurodese



**Tabela 9** - Comparações múltiplas entre as dosagens do leucograma no pré-operatório e nos dias após a pleurodese

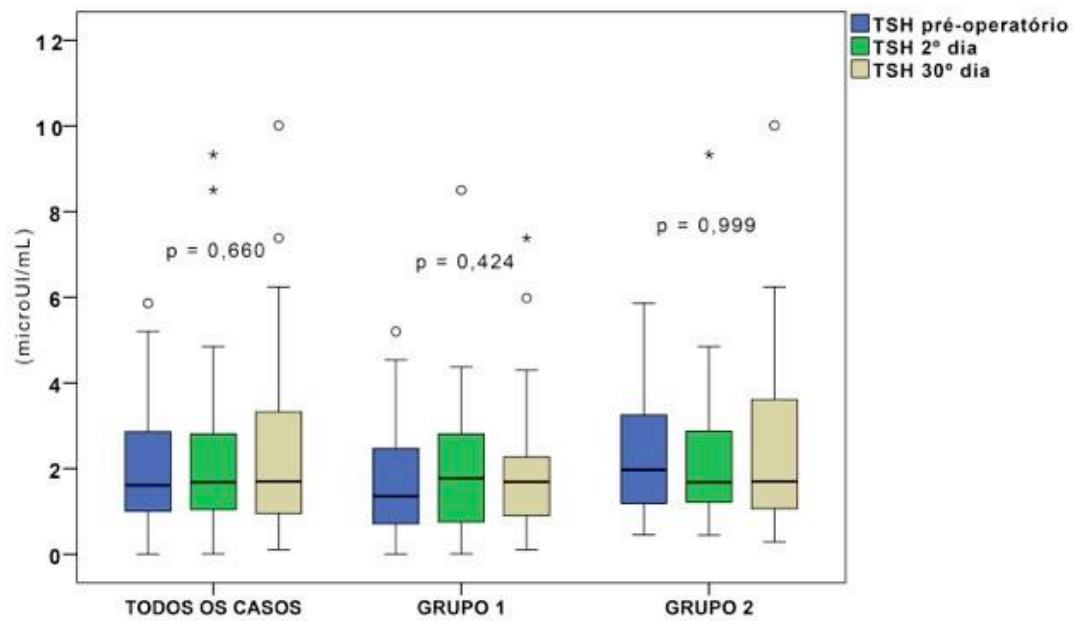
Comparações	p		
	TODOS	GRUPO 1	GRUPO 2
LEUCO pré-operatório X LEUCO 2º dia	0,746	NS	0,999
LEUCO pré-operatório X LEUCO 4º dia	0,999	NS	0,999
LEUCO pré-operatório X LEUCO 11º dia	0,050	NS	0,151
LEUCO 2º dia X LEUCO 4º dia	0,644	NS	0,999
LEUCO 2º dia X LEUCO 11º dia	0,999	NS	0,622
LEUCO 4º dia X LEUCO 11º dia	0,041	NS	0,026

Quando comparados os grupos em cada tempo isoladamente, não observamos diferença estatística entre eles na dosagem do leucograma (Anexo H).

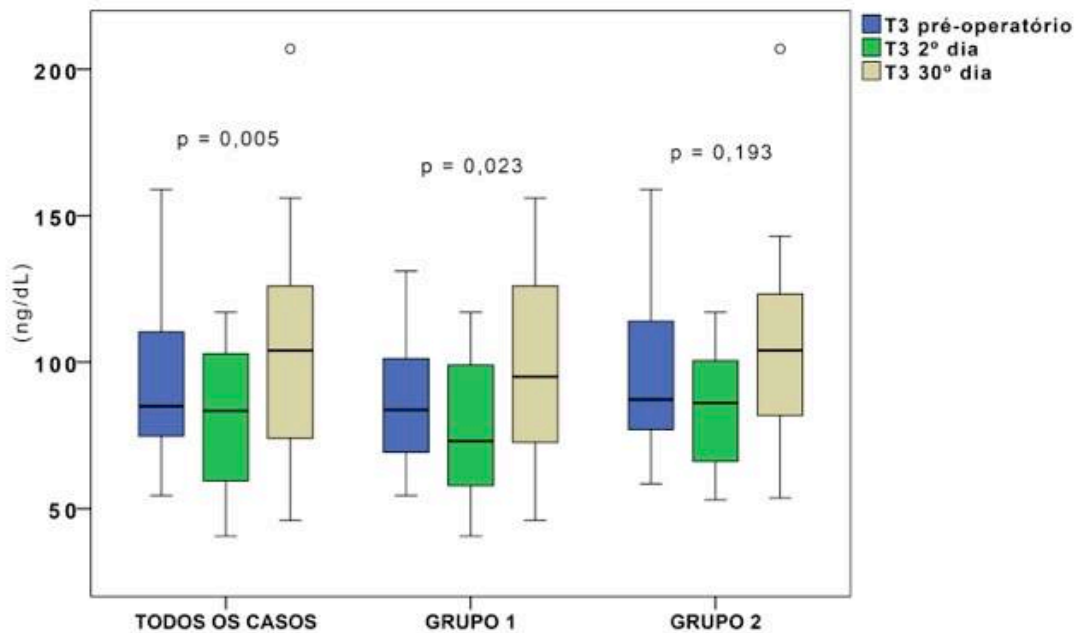
### 5.2.5 O comportamento dos hormônios tireoidianos

Apesar de os pacientes não terem apresentado alterações clínicas significativas na função tireoidiana, existiram algumas alterações nas dosagens hormonais nos momentos da pesquisa em que foram realizadas. O TSH, T3 e T4 foram dosados no pré-operatório, no segundo e trigésimo dias após a pleurodese e seus resultados estão apresentados nos Gráficos 7, 8 e 9. As comparações entre os momentos que apresentaram diferença estatística estão disponíveis nas Tabelas 10 e 11.

**Gráfico 7** – Comparação das medidas de TSH no pré-operatório e após a pleurodese

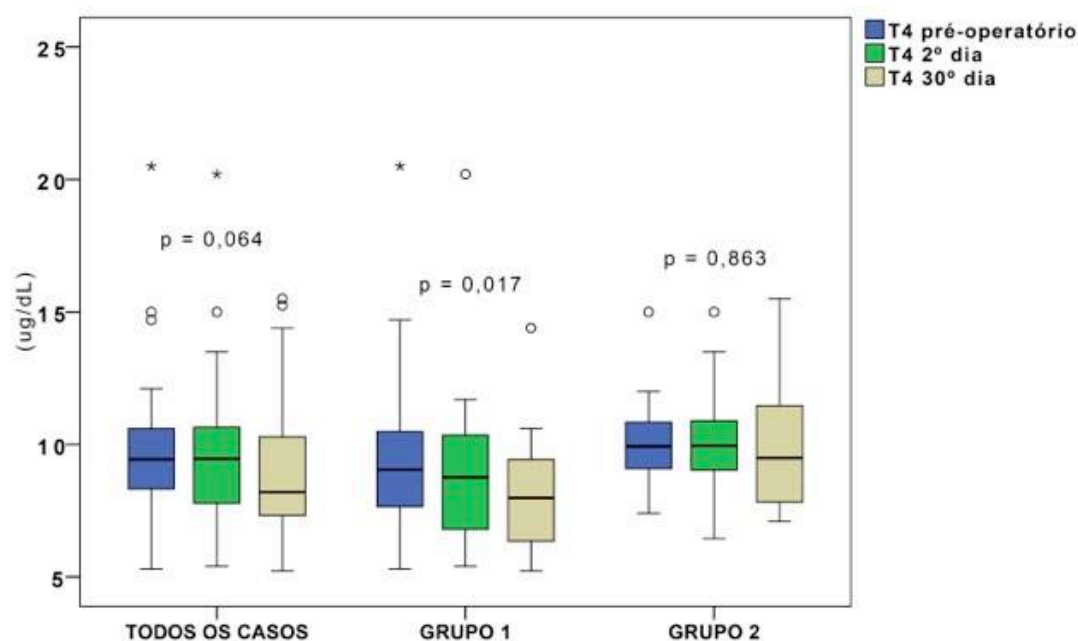


**Gráfico 8** – Comparação das medidas de T3 no pré-operatório e após a pleurodese



**Tabela 10** - Comparações múltiplas da dosagem de T3 no pré-operatório, segundo e 30º dias após a pleurodese

Comparações	p		
	TODOS	GRUPO 1	GRUPO 2
T3 pré-operatório X T3 2º dia	<b>0,047</b>	0,128	NS
T3 pré-operatório X T3 30º dia	0,999	0,999	NS
T3 2º dia X T3 30º dia	<b>0,007</b>	<b>0,028</b>	NS

**Gráfico 9**– Comparação das medidas de T4 no pré-operatório e após a pleurodese**Tabela 11**- Comparações múltiplas da dosagem de T4 no pré-operatório, segundo e 30º dias após a pleurodese

Comparações	p		
	TODOS	GRUPO 1	GRUPO 2
T4 pré-operatório X T4 2º dia	NS	0,464	NS
T4 pré-operatório X T4 30º dia	NS	<b>0,013</b>	NS
T4 2º dia X T4 30º dia	NS	0,464	NS

Não houve diferença estatística entre as dosagens de TSH no decorrer do tempo. Houve diferença estatística nas dosagens de T3 e T4 no decorrer do tempo apenas no grupo 1, com uma tendência a diminuição na dosagem sérica destes hormônios a partir do segundo dia de pós-operatório. No caso do T3 houve tendência a recuperação e até aumento na dosagem sérica no 30º dia, o que não ocorreu no caso do T4.

Quando comparados os grupos em cada momento de dosagem dos hormônios isoladamente, não houve diferença estatística entre eles na maioria destes momentos, exceto na dosagem de T4 após 30 dias da pleurodese ( $p=0,046$ ).

### **5.3 Avaliação da efetividade clínica**

A efetividade clínica foi avaliada a partir da necessidade de novos procedimentos pleurais para alívio da dispnéia nos primeiros 30 dias de pós-operatório da pleurodese. Necessidade de procedimento adicional neste período ocorreu em dois pacientes (3,3%), um em cada grupo, não tendo havido diferença estatística entre eles. Tivemos, portanto, uma taxa de sucesso global de 96,6% em ambos os grupos nos primeiros 30 dias.

O primeiro paciente a apresentar necessidade de procedimento adicional foi o de número 19 da pesquisa, do grupo 1, portador de neoplasia pulmonar. Após a realização da pleurodese ele persistiu com produção elevada de líquido pleural mensurado pelo dreno torácico e por conta disto repetiu a pleurodese no 5º DPO com a concentração de dose de 2% de PVPI, de acordo com o que definimos na metodologia. Por permanecer com débito de dreno

ainda elevado, repetiu novamente no 12<sup>o</sup> DPO, desta vez com talco estéril. Mesmo com o emprego do talco, o paciente persistiu com débito elevado do dreno, até que foi decidido iniciar tratamento quimioterápico. Após início da quimioterapia o paciente apresentou diminuição progressiva no volume de drenagem, permitindo enfim a retirada do dreno. Evoluiu posteriormente sem a necessidade demais procedimentos pleurais durante seu acompanhamento, que foi de 3 meses até seu óbito por progressão de doença.

A paciente de número 28, portadora de neoplasia de mama, grupo 2, apesar de expansão pulmonar satisfatória após punção pleural e toracostomia com drenagem fechada, apresentou derrame pleural septado com coleção apical e outra basal a direita desde o 2<sup>o</sup> DPO da pleurodese, entretanto sem repercussão clínica. Foi optado na ocasião por acompanhamento e retirada de dreno quando atingiu seus critérios, o que ocorreu no 3<sup>o</sup> DPO. No 28<sup>o</sup> DPO a paciente foi re-internada com piora do quadro clínico geral e piora do derrame. Submetida a nova toracostomia com drenagem fechada com saída de líquido turvo, sem melhora clínica ou radiológica após este procedimento. Como tratava-se de paciente já com diagnóstico de neoplasia avançada, com múltiplas metástases, estado geral ruim desde o início, poli-tratada do ponto de vista oncológico, optamos, em conjunto com a equipe de oncologia clínica, por evitar procedimentos mais invasivos e mantivemos apenas medidas de conforto e suporte clínico. Evoluiu para óbito no 30<sup>o</sup> DPO em relação a pleurodese com os diagnósticos de pneumonia, empiema pleural e progressão de doença oncológica.

A Tabela 12 demonstra esses pacientes que apresentaram falha na pleurodese nos primeiros 30 dias de pós-operatório.

**Tabela 12 - Pacientes com procedimentos adicionais após a pleurodese**

Paciente	Grupo	Tipo de Recidiva	Tempo de recidiva	Procedimento Adicional	Evolução
19	1	- Persistência de alto débito em dreno		- Nova pleurodese com PVP-I 2% no 5 dia e talco no 12 dia.	- Diminuição de volume de drenagem após QT. Após retirada de dreno, sem mais recidiva durante acompanhamento de cerca de 3 meses.
28	2	- Empiema pleural com aumento de líquido	28 dias	- Toracostomia com drenagem fechada + antibioticoterapia	- Óbito após dois dias por piora clínica

### 5.3.1 Análise radiológica

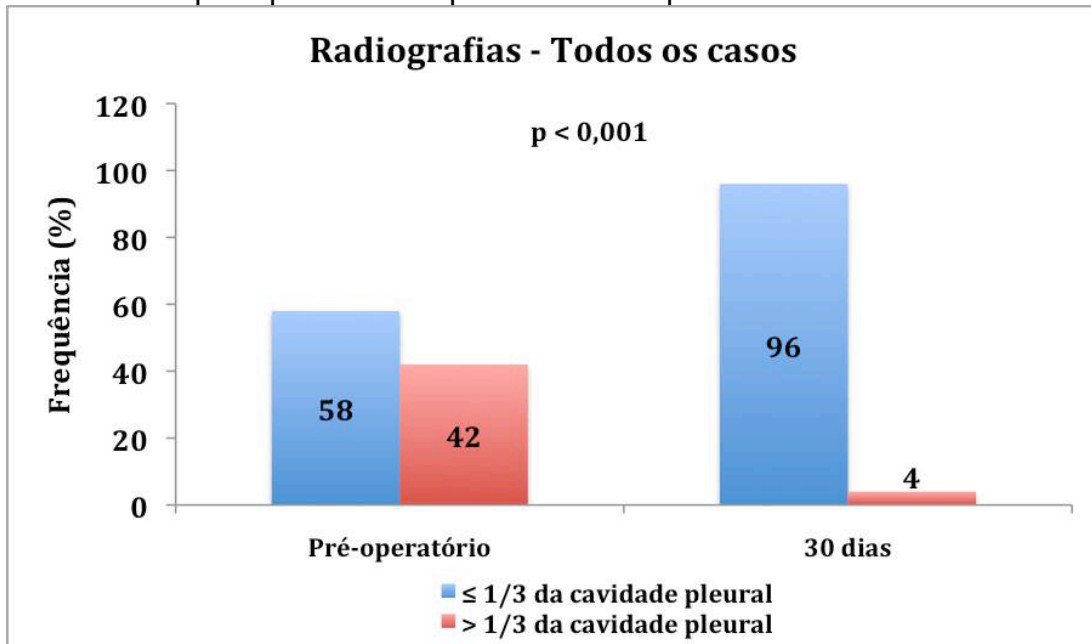
Radiografias do tórax foram realizadas em cada paciente durante vários momentos da pesquisa e para a facilitação da interpretação das radiografias, classificamos as mesmas de acordo com a expansão pulmonar conforme descrito na metodologia no item 4.2, página 48.

Para análise dos nossos dados optamos por recategorizar esta classificação em  $\leq 2$  (cavidade aérea ou líquido ocupando  $\leq 1/3$  da cavidade pleural) e  $> 2$  (cavidade aérea ou líquido ocupando  $> 1/3$  da cavidade pleural) e comparamos as radiografias iniciais, do período pré-operatório, no momento inicial em que o paciente recebia a indicação da pleurodese, com as radiografias realizadas após 30 dias do procedimento.

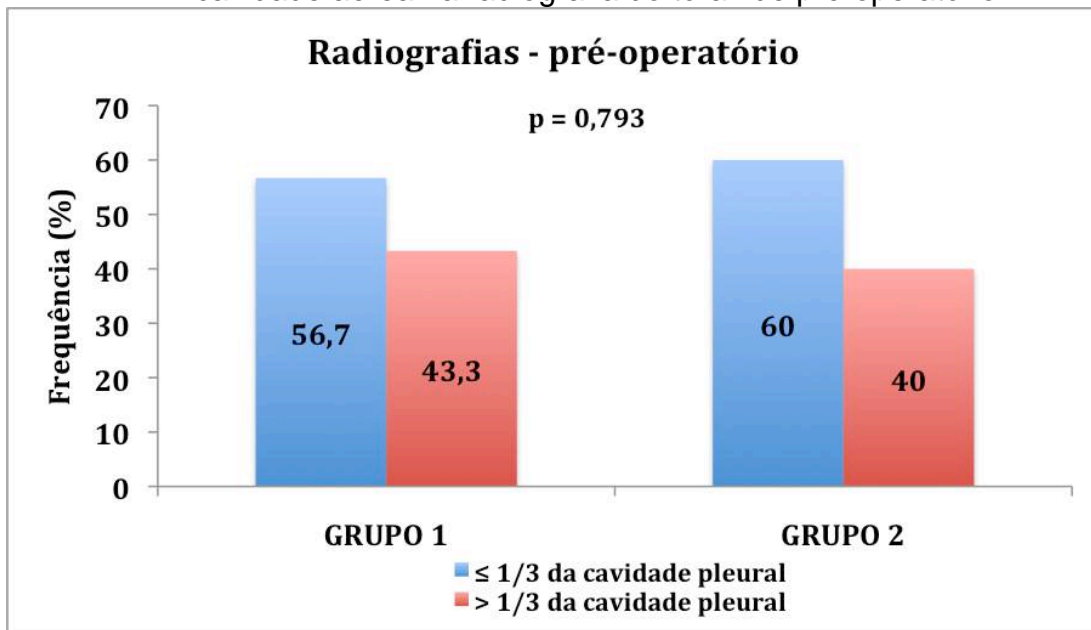
O gráfico 10 ilustra esta comparação e demonstra ter havido diferença estatística significativa entre os dois momentos com redução de líquido e melhora na expansibilidade pulmonar após o procedimento. Os gráficos 11 e 12 demonstram que os grupos se comportaram de maneira semelhante nesta análise.



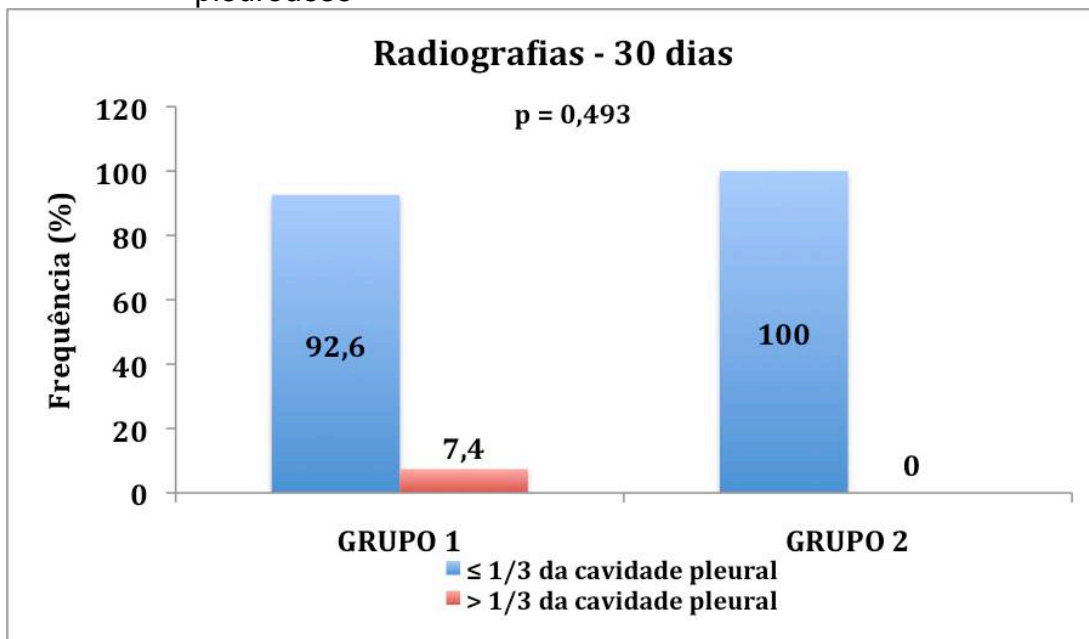
**Gráfico 10** - Presença de líquido ou cavidade aérea na radiografia do tórax no pré-operatório e após 30 dias da pleurodese



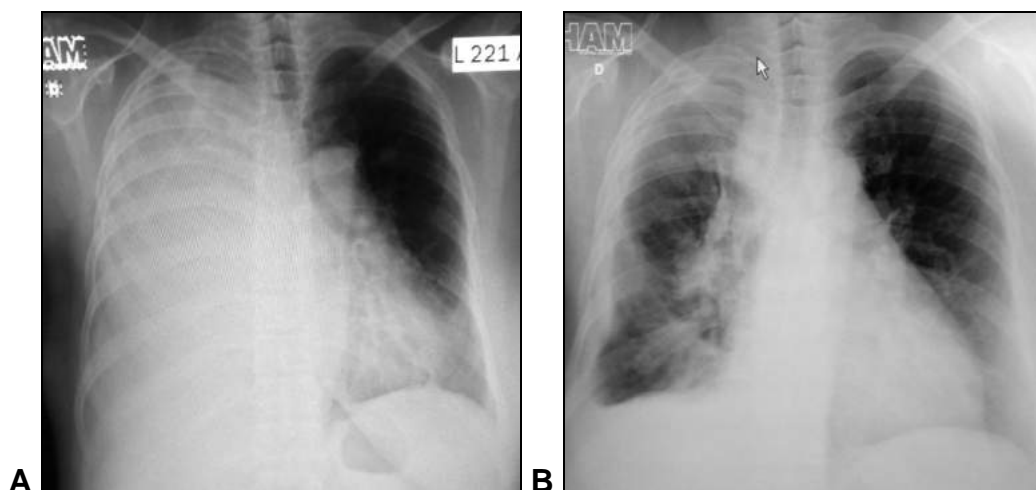
**Gráfico 11** - Comparação entre grupos em relação a presença de líquido ou cavidade aérea na radiografia do tórax de pré-operatório



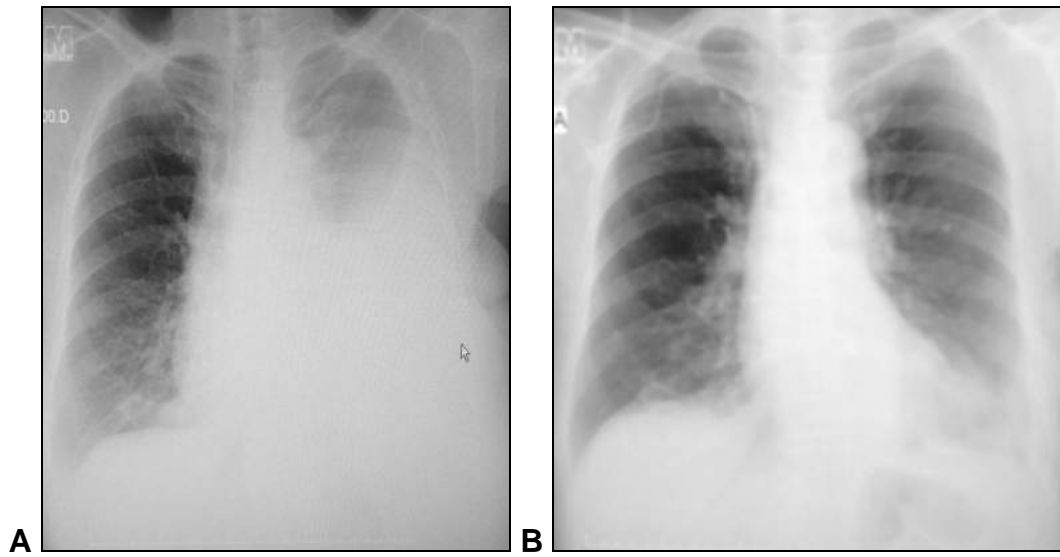
**Gráfico 12** - Comparação entre grupos em relação a presença de líquido ou cavidade aérea na radiografia do tórax após 30 dias da pleurodese



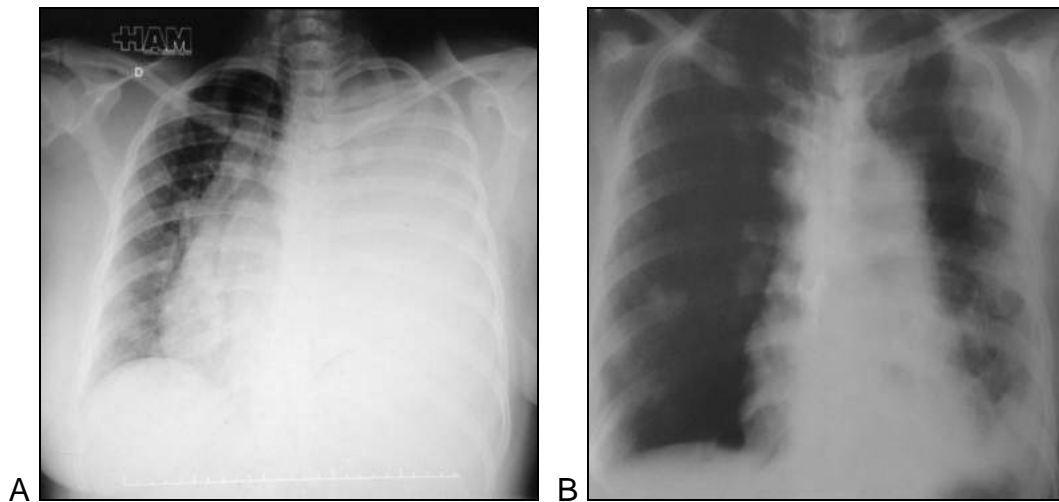
Podemos observar nas Figuras 15, 16 e 17 as radiografias de alguns desses pacientes que obtiveram melhora radiológica após o procedimento.



**Figura 15** - Radiografias de tórax da paciente de número 36. A: radiografia inicial; B: radiografia após 30 dias da pleurodese

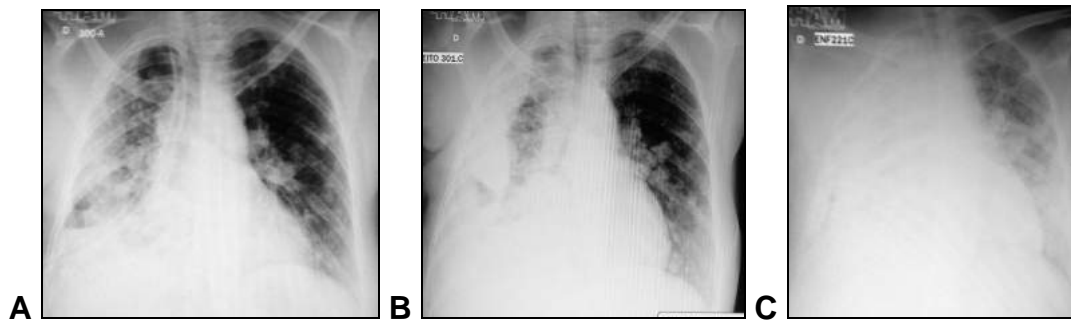


**Figura 16** - Radiografias de tórax da paciente de número 54. A: radiografia inicial; B: radiografia após 30 dias da pleurodese



**Figura 17** - Radiografias de tórax da paciente de numero 58. A: radiografia inicial; B: radiografia após 30 dias da pleurodese

A Figura 18 mostra a evolução radiológica não satisfatória da paciente que apresentou recidiva de derrame pleural e empiema com 28 dias da pleurodese, requerendo nova toracostomia com drenagem fechada. Foi uma das pacientes onde foi considerado falha do procedimento.



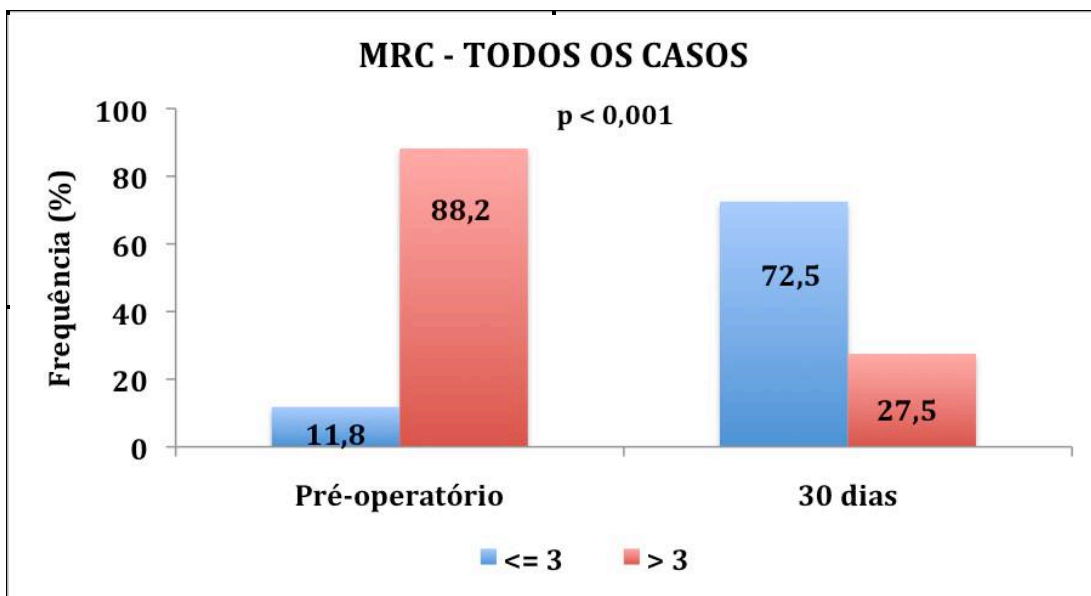
**Figura 18-** Evolução radiológica do paciente de número 28. A: após toracostomia; B: 11 dias após pleurodese; C: 28 dias após a pleurodese

#### 5.4 Avaliação da dispnéia e da qualidade de vida

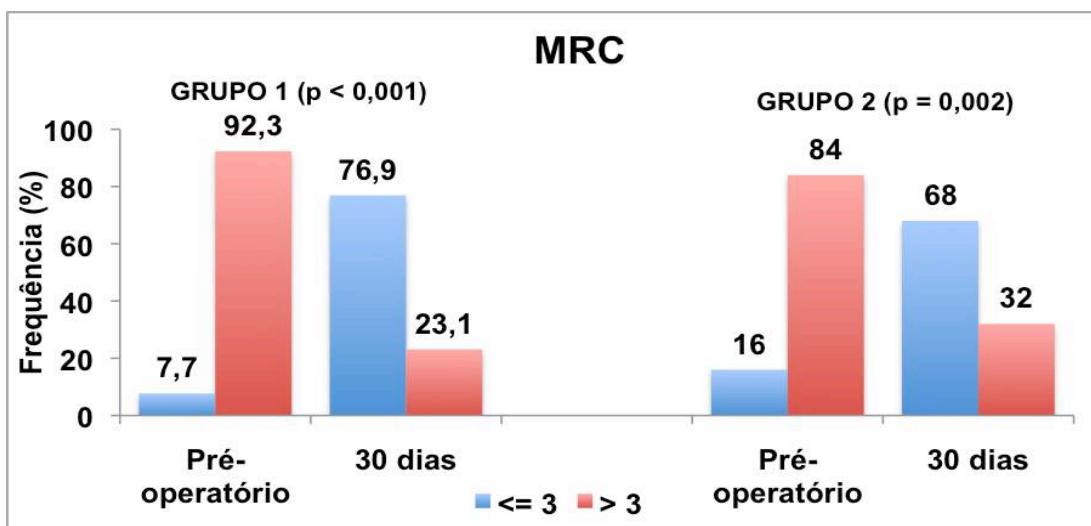
Avaliamos a evolução da dispnéia através de uma quantificação subjetiva de acordo com a escala do MRC. A escala é pontuada com valores de 1 a 5 e quanto maior a pontuação, mais intensa é a dispnéia do paciente (ANEXO G). Foi aplicada na pesquisa em diversos momentos do estudo e, para melhor interpretação na apresentação dos resultados, comparamos a escala no momento pré-operatório e no momento de 30 dias após a pleurodese. Também para melhor interpretação da análise re-categorizamos a escala comparando pacientes que tiveram pontuação menor ou igual a 3 (sem dispnéia ou com dispnéia menos intensa), com pacientes que tiveram

pontuação 4 ou 5 (dispnéia mais intensa, com limitações mesmo ao andar). O Gráfico 13 demonstra que houve melhora significativa na escala de dispnéia dos pacientes submetidos a pleurodese. O gráfico 14 demonstra que os grupos se comportaram de maneira semelhante na avaliação da dispnéia.

**Gráfico 13** - Comparação da escala de dispnéia MRC, entre os períodos de pré-operatório e após 30 dias da pleurodese



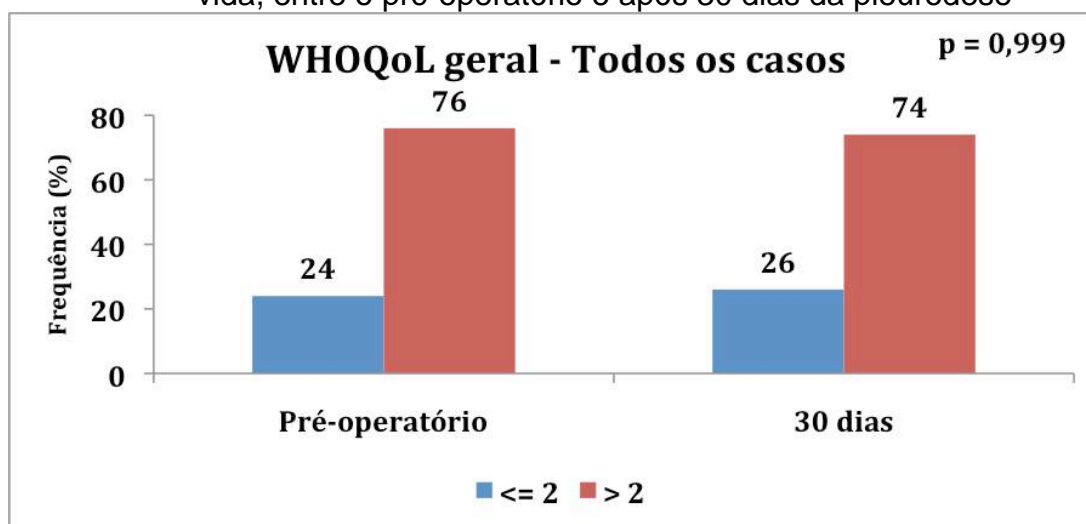
**Gráfico 14** - Comparação da escala de dispnéia MRC, por grupos, entre os períodos de pré-operatório e após 30 dias da pleurodese



Para análise da qualidade de vida dos pacientes utilizamos o WHOQoL-Bref, conforme descrito na metodologia. Os dados foram coletados em dois momentos: no pré-operatório quando cada paciente foi randomizado para a realização da pleurodese, e após 30 dias da realização da pleurodese.

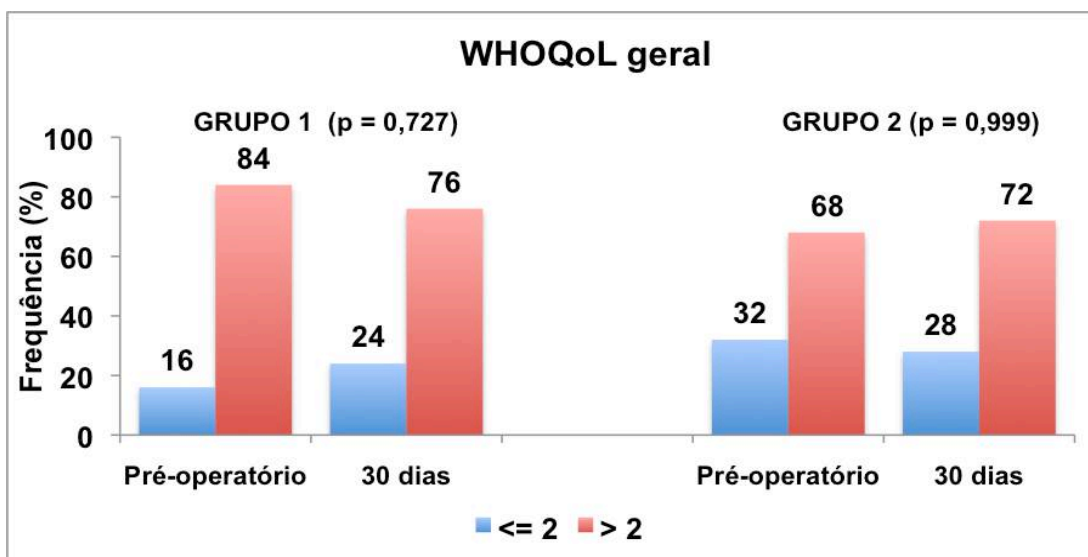
Os domínios geral e saúde se caracterizam no questionário por terem uma classificação cuja pontuação varia de um a cinco, onde quanto maior o valor, melhor a qualidade de vida. Os resultados desses domínios foram avaliados através de comparação de proporções. Para esta análise categorizamos os mesmos em grupo com valores de menor ou igual a dois, e outro grupo com valores maiores que dois. As análises desses domínios estão demonstradas nos Gráficos 15 a 18.

**Gráfico 15** – Comparação do domínio geral do questionário de qualidade de vida, entre o pré-operatório e após 30 dias da pleurodese



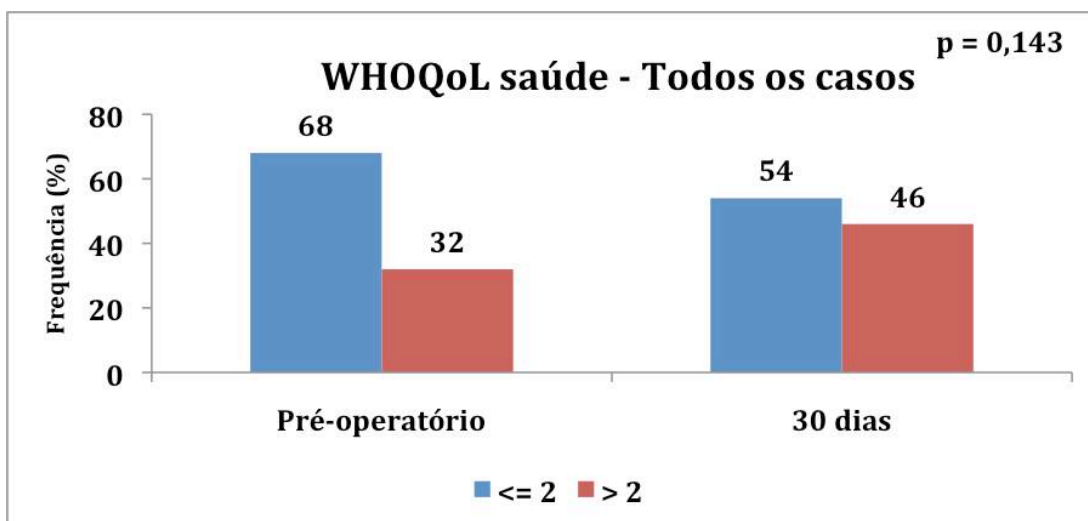
NOTA: Os valores de escore do domínio estão categorizados em <= 2 ou >2.

**Gráfico 16** – Comparação do domínio geral do questionário de qualidade de vida, por grupos, entre o pré-operatório e 30 dias após a pleurodese



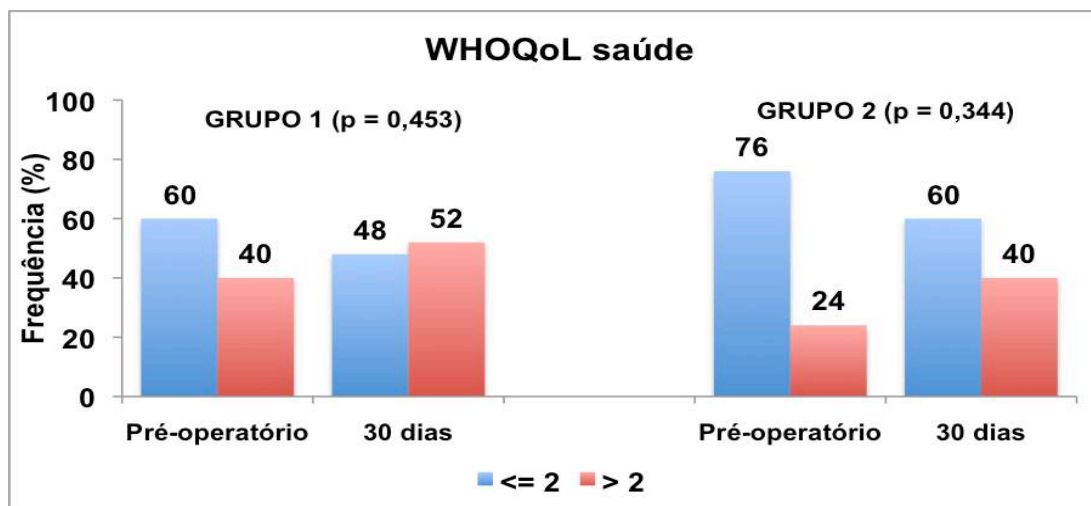
NOTA: Os valores de escore do domínio estão categorizados em  $\leq 2$  ou  $> 2$ .

**Gráfico 17-** Comparação do domínio saúde do questionário de qualidade de vida entre o pré-operatório e 30 dias após a pleurodese



NOTA: Os valores de escore do domínio estão categorizados em  $\leq 2$  ou  $> 2$ .

**Gráfico 18-** Comparação do domínio saúde do questionário de qualidade de vida, por grupos, entre o pré-operatório e após 30 dias da pleurodese

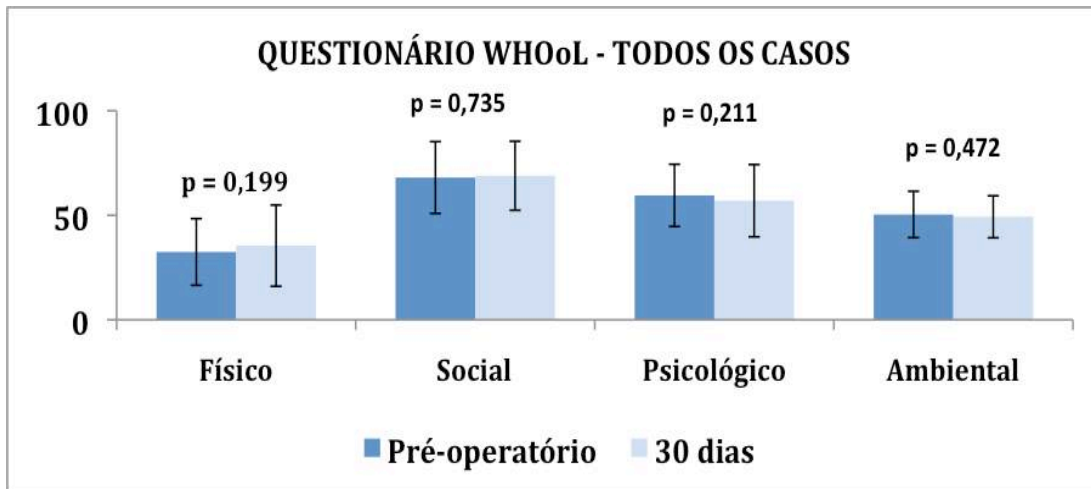


NOTA: Os valores de escore do domínio estão categorizados em <= 2 ou >2.

Os domínios físico, social, psicológico e ambiental se caracterizam no questionário por terem uma classificação cuja pontuação varia de zero a 100, onde quanto maior o valor, melhor a qualidade de vida. Os resultados desses domínios foram avaliados através de ANOVA de duplo fator e as comparações do fator tempo estão ilustradas nos Gráficos 19 e 20.

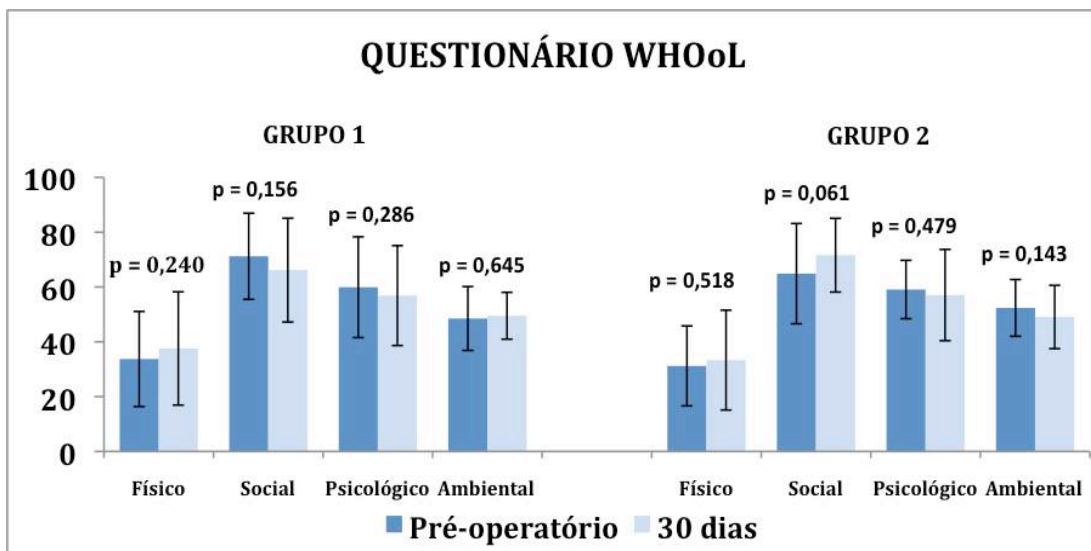


**Gráfico 19 –** Resultado do questionário de qualidade de vida nos domínios físico, social, psicológico e ambiental e comparação dos períodos de pré-operatório e 30 dias após a pleurodese



NOTA: As barras representam as médias e as barras de erro o desvio padrão.

**Gráfico 20 -** Resultado do questionário de qualidade de vida nos domínios físico, social, psicológico e ambiental por grupos e comparação dos períodos de pré-operatório e 30 dias após a pleurodese



NOTA: As barras representam as médias e as barras de erro o desvio padrão.

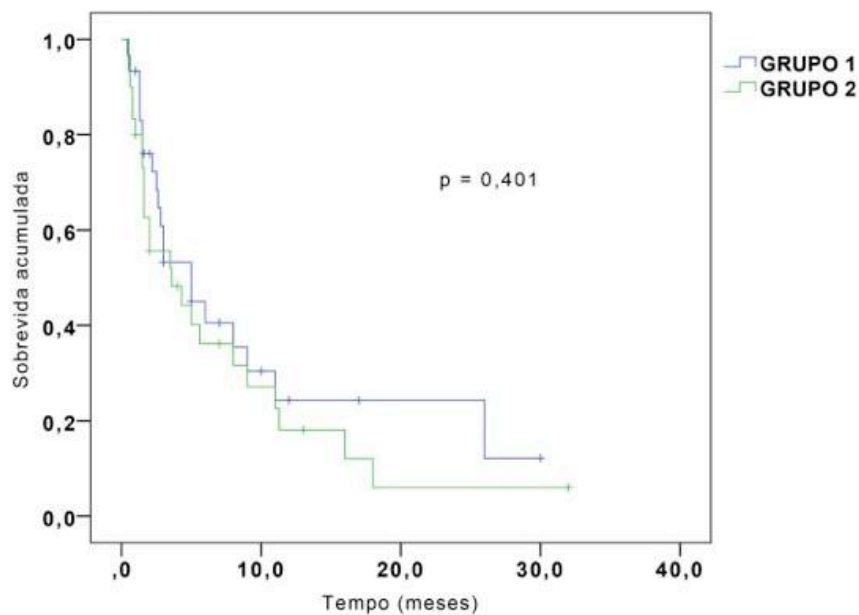
Não observamos diferença estatística na qualidade de vida em todos os domínios testados no nosso estudo, quando comparados os questionários de

pré-operatório e após 30 dias da pleurodese. Também não encontramos diferenças entre os grupos quando avaliados cada tempo isoladamente.

### 5.5 Avaliação da sobrevida

A mediana da sobrevida estimada no estudo foi de 4,3 meses (IC 95% de 2,45 – 6,14). No grupo 1, a mediana foi de 5 (IC 95% de 2 – 7,99) e no grupo 2 foi de 3,6 (IC 95% de 0 – 7,2). Não houve diferença estatística entre nas curvas com Log Rank evidenciando  $p = 0,4$ . A curva de sobrevida está demonstrada no Gráfico 21.

**Gráfico 21-** Análise de Sobrevida – curva de Kaplan-Meier



NOTA: Os valores no eixo Y estão apresentados em proporção.

Mortalidade em tempo menor que 30 dias ocorreu em sete pacientes. Desses, cinco pertenciam ao grupo 2 e dois pertenciam ao grupo 1, não tendo havido diferença entre os grupos ( $p = 0,42$ ).

Uma dessas pacientes teve óbito por empiema, tendo sido considerado óbito diretamente relacionado ao procedimento. Os demais óbitos não foram considerados como diretamente relacionados a pleurodese. A causa mais frequente atribuída a mortalidade foi insuficiência respiratória por linfangite carcinomatosa e progressão de doença neoplásica, o que ocorreu em quatro pacientes, dois de cada grupo. A paciente de número 34 foi a óbito por abdômen agudo obstrutivo por conta de carcinomatose peritoneal (grupo2). A paciente de número 60, grupo 2, foi a óbito no 24<sup>o</sup> DPO por Insuficiência Hepática grave, que apareceu de forma súbita.

Com relação à mortalidade após 30 dias, a causa mais comum foi a própria progressão de doença, seja com insuficiência respiratória ou disfunção de múltiplos órgãos.

Realizamos análise univariada e multivariada através da Regressão de Cox para análise de fatores preditores de sobrevida dos pacientes, demonstradas nas Tabelas 13 e 14. Testamos variáveis que acreditamos poder influenciar na mortalidade. Foram elas: idade, doença neoplásica de base, documentação da etiologia neoplásica do derrame por citologia ou histologia, valor do Karnofsky no pré-operatório, domínio físico do questionário de qualidade de vida no pré-operatório, graduação inicial da escala de dispnéia (MRC), citologia inflamatória do líquido pleural, glicose do líquido pleural, LDH do líquido pleural e dosagem de PCR no 2<sup>o</sup> DPO. As variáveis preditoras de mortalidade na análise univariada com  $p < 0,1$  foram: valor do karnofsky e

domínio físico do questionário de qualidade de vida no pré-operatório, LDH do líquido pleural e valor de PCR no 2º DPO. Com os valores de p ajustados na análise multivariada o modelo final incluiu apenas a variável valor de Karnofsky no pré-operatório (HR= 0,937, IC 95% 0,975 – 0,999).

**Tabela 13-** Análise univariada de fatores preditores de mortalidade

VARIÁVEIS	HR	IC (95%)	p
- Idade	1,003	0,977 - 1,030	0,812
- Sexo (F/M)	0,457	0,174 - 1,202	0,112
- Neoplasia de base (pulmão/mama)	1,086	0,398 - 2,964	0,872
- Neoplasia de base (outros/pulmão)	0,589	0,291 - 1,193	0,142
- Comprovação de neoplasia na pleura	0,603	0,309 - 1,178	0,139
- Karnofsky pré-operatório	0,933	0,903 - 0,964	< 0,001
- WHOQoLphys pré-operatório	0,966	0,945 - 0,988	0,002
- MRC pré-operatório	0,973	0,343 - 2,765	0,960
- Citologia do líquido pleural	1,000	1000 - 1000	0,820
- Glicose do líquido pleural	1,001	0,994 - 1,007	0,866
- LDH do líquido pleural	1,000	1,000 - 1,001	0,046
- PCR NO 2º dia após pleurodese	1,006	1,001 - 1,011	0,026

**Tabela 14-** Análise multivariada de fatores preditores de mortalidade

VARIÁVEIS	HR	IC (95%)	p
- Karnofsky pré-operatório	0,937	0,999 - 0,975	0,001
- WHOQoLphys pré-operatório	0,987	0,959 - 1,017	0,394
- LDH do líquido pleural	1,000	1,000 - 1,001	0,103
- PCR NO 2º dia após pleurodese	1,001	0,994 - 1,007	0,877

## **6. Discussão**

---



No estudo pudemos perceber que é comum a ocorrência de eventos adversos após a realização de pleurodese química com PVP-I tópico em pacientes com DPN. Nós encontramos um total de 227 eventos possivelmente relacionados a pleurodese, pesquisados de forma ativa no período inicial de 30 dias após a pleurodese, em 60 pacientes. A grande maioria desses eventos foi classificada de acordo com o CTCAEV v4.0 como eventos não sérios, com graduação menor ou igual a dois. Quarenta e sete eventos foram classificados como sérios, com graduação maior ou igual a três, e ocorreram em 34 (56,6%) pacientes, sendo que em um deles o evento foi classificado como grau 5, resultando em óbito. Não observamos relação de dose-dependência na ocorrência dos eventos adversos. Pudemos perceber também que a pleurodese com PVP-I tópico provoca uma resposta inflamatória sistêmica no organismo, o que foi documentado através de curva de dosagem de PCR, com pico nas primeiras 48 horas.

O evento adverso considerado relacionado a pleurodese que ocorreu com maior frequência no estudo foi dor pleurítica. Ocorreu em 33 (55%) pacientes, sendo considerado evento sério em 11 (18%). Dor pleurítica já tinha sido reportada em outros estudos de pleurodese, não só com PVP-I tópico mas também com outros agentes<sup>13-20, 29,30</sup>. Olivares-Torres et al. relataram dor em apenas 5,8% dos pacientes em seu estudo<sup>16</sup>. Acreditamos que eles encontraram este menor número de dor porque a maioria dos seus pacientes, 76%, foram submetidos a pleurodese através de videotoracoscopia, com anestesia geral. Já Agarwal et al. avaliaram 64 pacientes que foram submetidos a pleurodese com PVP-I tópico sob anestesia local. Eles também utilizaram a escala visual analógica de dor e perceberam que todos os

pacientes tiveram algum nível de dor no pós-operatório, com uma mediana de 50.5 na pontuação de uma escala cujo valor máximo era de 100<sup>17</sup>. Em nosso estudo nós observamos que a maioria dos pacientes que apresentaram dor de forte intensidade, esta foi de caráter transitório, com tendência a ocorrer nas primeiras horas de pós-operatório, melhorando com o uso de analgésicos e no decorrer do tempo, como demonstrado no Gráfico 3.

Outro tipo de evento adverso relacionado a pleurodese que ocorreu de maneira frequente foi alteração pressórica. Quarenta e um pacientes apresentaram picos hipertensivos, trinta e um destes classificados como não sérios, e dez classificados como sérios. Apesar desta frequência elevada, todos os eventos considerados sérios foram classificados como grau 3 de acordo com o CTCAEV v4.0, tiveram melhora espontânea no decorrer do tempo e não necessitaram de nenhum tratamento específico. Não tivemos picos hipertensivos mais graves, com classificação de grau 4 ou 5, com consequências mais severas como lesão de órgão alvo associado, eventos cardiovasculares associados, necessidade de internamento em UTI ou mesmo óbito. Tivemos alguns casos também de hipotensão, quatro no total, sendo apenas um classificado como evento sério, se apresentando como grau 3, também de característica transitória, com melhora após reposição volêmica no paciente e melhora rápida.

Hipotensão já havia sido relatado como evento adverso após realização de pleurodese com PVP-I tópico<sup>16-18</sup>. Mas nós não encontramos relatos de hipertensão na literatura como evento adverso de pleurodese com PVP-I tópico, talvez porque se trate de um evento que na maioria das vezes é assintomático e os demais estudos não terem tido esta característica de



medidas sistemáticas de pressão arterial, na busca direta por eventos adversos, como nós fizemos.

O evento clínico mais grave que tivemos em nosso estudo, classificado como grau 5, foi empiema. Foi diagnosticado em uma paciente com 28 dias de pós-operatório. Esta paciente foi tratada com toracostomia com drenagem fechada e antibioticoterapia. Apesar de ter tido um desfecho desfavorável grave, evoluindo para óbito, tratava-se de uma paciente que se encontrava com estado geral muito ruim, portadora de doença oncológica avançada com múltiplas metástases, além de já ter sido tratada com múltiplos esquemas quimioterápicos. Ao apresentar piora clínica, foi optado em conjunto com equipe de oncologia clínica, por evitar medidas mais invasivas e encaminhamento a UTI, tendo evoluído para óbito rapidamente, após apenas dois dias do diagnóstico de empiema.

Da mesma forma que ocorreu com hipertensão arterial, por conta de uma busca sistemática por eventos adversos, nós detectamos alguns eventos adversos metabólicos que costumam ser assintomáticos e que provavelmente não teriam sido diagnosticado não fosse esta característica de nosso estudo. Encontramos muitas alterações laboratoriais no pós-operatório. Dentre elas, as que foram classificadas como evento sério foram a elevação na dosagem de fosfatase alcalina e transaminases hepáticas e distúrbios eletrolíticos como hiponatremia e hipocalcemia.

Possivelmente estas alterações metabólicas estejam relacionadas a uma resposta inflamatória sistêmica provocada pela pleurodese. Através de dosagens laboratoriais de PCR, nós pudemos observar que esta resposta inflamatória está presente após pleurodese com PVP-I tópico. O Gráfico 5

apresenta a dosagem sérica de PCR em diversos momentos e nele verificamos que os valores mais elevados ocorreram no segundo dia de pós-operatório, seguido por uma queda no decorrer do tempo. Além disso o fato de outros eventos também terem se apresentado de maneira transitória, com o pico de ocorrência próximo ao momento da pleurodese, como foi o caso da dor, das alterações pressóricas e de algumas dosagens laboratoriais, corrobora com a idéia de reação inflamatória provocada pela pleurodese com PVP-I tópico.

Outros estudos com outros agentes também já demonstraram que pleurodese pode provocar esta resposta inflamatória sistêmica inclusive com alguns eventos adversos graves como é o caso da SDRS no caso do talco<sup>12, 14-17, 41</sup>. Um estudo realizado na nossa instituição, com dados ainda não publicados na literatura, pesquisou por eventos adversos após a realização de pleurodese com nitrato de prata e também demonstrou que este agente é capaz de provocar resposta inflamatória sistêmica, com algumas alterações laboratoriais graves e também hipoxemia severa em alguns pacientes. Aparentemente os eventos adversos causados pela reação inflamatória do PVP-I tópico encontrados em nosso estudo foram mais brandos que os já reportados após pleurodese com talco e com nitrato de prata. Não encontramos ocorrência de SDRA em nosso estudo e, os casos de hipoxemia que foram considerados relacionados a pleurodese foram classificados como não sérios de acordo com o CTCAEV v4.0. Até encontramos alguns casos de hipoxemia classificadas como evento sério, mas foram relacionadas a outras causas tais como linfangite carcinomatosa, metástases pulmonares e a própria evolução da doença oncológica.

Alguns eventos adversos já reportados na literatura após o uso do PVP-I tópico e que são alvo de preocupações por parte de alguns cirurgiões não foram encontrados, ou pelo menos não foram classificados como sérios em nosso estudo, como seria o caso de complicações neurológicas, renais, tireoidianas e visuais<sup>26, 27, 28, 29, 66, 67</sup>.

Existem alguns relatos de pacientes que apresentaram confusão mental, delírio e até convulsões após o uso de PVP-I tópico para desinfecção de ferida operatória em casos de mediastinite após cirurgia cardíaca<sup>29</sup>. Wong et al. demonstraram que estas complicações ocorrem principalmente em pacientes que apresentam elevação do nível sérico de iodo, e que esta elevação acontece principalmente em pacientes que apresentam função renal alterada<sup>67</sup>. No presente estudo, não encontramos pacientes com estas complicações neurológicas. É certo que, selecionamos pacientes para entrada no estudo que não tivessem a função renal comprometida e também não tivemos casos de insuficiência renal grave no pós-operatório da pleurodese.

Com relação a função renal observamos algumas alterações nos valores de creatinina em oito pacientes, consideradas como evento não-sérios e relacionados a pleurodese. Apenas um paciente apresentou insuficiência renal grave, classificada como grau 5, o que ocorreu na quarta semana de pós-operatório. Esta paciente era portadora de neoplasia de útero e evoluiu com hidronefrose por obstrução de vias urinárias por conta de massa pélvica. Portanto este evento não teve relação direta com a pleurodese e foi considerado como evento não relacionado à intervenção.

Um estudo publicado no *New England Journal of Medicine* em 2007 relatou alguns pacientes com déficit de acuidade visual após realização de

pleurodese com PVP-I tópico<sup>28</sup>. Esses pacientes foram submetidos ao procedimento com uma solução diferente, e uma concentração de iodo muito maior que a habitualmente usada nos demais estudos publicados na literatura. Realizamos exames de acuidade visual através de teste de Snellen e não encontramos diferença estatística entre os valores de pré e de pós-operatório nos dois grupos do nosso estudo. Possivelmente aquelas complicações visuais relatadas por Wagenfeld et al. estavam mesmo relacionadas ao tipo da solução e a concentração de dose de iodo utilizada<sup>28</sup>.

Existe também uma preocupação por parte de alguns autores na possível influência do tratamento com iodo na função tireoidiana<sup>26,27</sup>. Yenginsu et al. dosaram os hormônios tireoidianos em doze pacientes submetidos a pleurodese com PVP-I tópico e não encontraram diferença estatística nas medianas dos valores quando comparados o pré com o pós-operatório<sup>26</sup>.

Nós dosamos os hormônios no pré-operatório, no segundo e trigésimo dias de pós-operatório. Não houve diferença estatística nos valores do TSH. A dosagem de T3 e T4 demonstraram algumas diferenças nos momentos dosados mas nenhum dos nossos pacientes desenvolveu sintomas ou critérios de hiper ou hipotireoidismo clínico. Apenas cinco pacientes apresentaram alteração subclínica na dosagem dos hormonal, classificados como baixa toxicidade e como eventos não sérios de acordo com o CTCAEV. Desses cinco pacientes, quatro pertenciam ao grupo 1, submetidos a uma concentração menor de PVP-I tópico na pleurodese. Sendo assim, mesmo esses eventos tendo sido considerados possivelmente relacionados a pleurodese, ainda temos dúvidas se sua ocorrência foi mesmo por conta do procedimento ou por outros fatores não diretamente relacionados.

Nosso estudo apresentou também algumas limitações. Durante o decorrer da pesquisa e principalmente na análise de resultados nós percebemos que é difícil atribuir quais dos eventos encontrados têm verdadeiramente uma relação direta com a pleurodese. Os pacientes com DPN são portadores de doença maligna avançada e, na maioria das vezes, já apresentam um estado geral comprometido, estado nutricional ruim, envolvimento também de outros órgãos e baixa reserva funcional. Portanto, este perfil de pacientes já apresenta um risco elevado de complicações clínicas e metabólicas em seu seguimento, mesmo sem a realização da pleurodese. Além disso, o tratamento de neoplasia com estadiamento avançado se baseia na realização de quimioterapia, o que pode influenciar diretamente na ocorrência de eventos adversos. Muitos dos nossos pacientes estavam em programa de tratamento quimioterápico quando submetidos a pleurodese. Para tentar minimizar esse problema é que nós optamos por classificar os eventos como possivelmente relacionados a pleurodese e outros como não relacionados. Dois pesquisadores participaram do julgamento de cada evento nesta classificação.

Este perfil de pacientes também torna muito difícil sua avaliação de qualidade de vida. Ainda com a estabilização ou melhora do quadro respiratório, esses pacientes sofrem com os tratamentos adotados e com outras complicações presentes na doença neoplásica avançada. Portanto o fato de nosso estudo não ter demonstrado diferença na qualidade de vida nos momentos em que os questionários foram aplicados pode ter sofrido a influência destes fatores.

Outra limitação que tivemos no nosso estudo foi com a nossa amostra. O número de pacientes foi calculado para detectar eventos com frequência igual ou maior que cinco por cento de ocorrência. É possível que alguns eventos mais raros não tenham sido detectados. A amostra também não foi calculada com o objetivo de comparação entre os grupos. Apesar disso, o estudo não demonstrou nenhuma tendência a relação de dose-dependência na ocorrência dos eventos encontrados com as concentrações de PVP-I tópico utilizadas. Por fim, tivemos uma predominância importante do sexo feminino (91%) e de neoplasia de mama (71%) por conta do perfil dos pacientes da nossa instituição, e isto pode de certa forma comprometer a validade externa dos nossos resultados.

Mesmo com estas limitações, consideramos que o estudo foi pioneiro no sentido de mostrar de forma objetiva quais são os principais eventos adversos esperados após a realização de pleurodese com PVP-I tópico e esclarecendo algumas dúvidas ainda presentes na literatura a respeito da segurança deste tratamento.

## **7. Conclusões**

---





- Os eventos adversos sérios mais frequentemente esperados e relacionados a pleurodese com PVP-I tópico em pacientes com derrame pleural maligno são: dor, picos hipertensivos e alguns distúrbios metabólicos tais como elevação de TGO, TGO, fosfatase alcalina e hiponatremia.
- A pleurodese com PVP-I tópico oferece boa efetividade clínica para o tratamento do derrame pleural maligno.
- Neste estudo não conseguimos detectar relação de dose-dependência quanto a presença de eventos adversos ou a efetividade clínica após pleurodese com PVP-I tópico nas doses utilizadas.
- Não houve mudança na qualidade de vida dos pacientes após trinta dias da realização do procedimento.



## **8. Anexos**

---



Anexo A- Comitê de Ética em Pesquisa - CEP



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

22/09

Salvador, 20 de agosto de 2009

Aos Senhores:

Jose Dias Andrade Neto, Sylvana Vianna, Lucimeire Duarte, Ricardo Mingarini Terra e Fábio Biscegli Jatene

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Aristides Maltez, analisou e aprovou sem restrições o Projeto de Pesquisa Intitulado “**Perfil de segurança do uso de PVPI tópico como agente de pleurodese no tratamento do derrame pleural neoplásico**”, em reunião ocorrida na data de 27 de julho de 2009.

Atenciosamente,

*Jane Hilton*  
20/08/09  
Coodenação  
Comitê de Ética em Pesquisa

MCM/vaa

**Anexo B- Aprovação CAPPesq**

3673/11/091



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

**Nº Protocolo:** 0710/11

**Título:** PERFIL DE SEGURANÇA DO USO DE POLI-VINIL-PIRROLIDONA TÓPICO COMO AGENTE DE PLEURODESE NO TRATAMENTO DO DERRAME PLEURAL NEOPLÁSICO

**Pesquisador Responsável:** RICARDO MINGARINI TERRA

**Pesquisador Executante:** JOSÉ DIAS ANDRADE NETO

**Co-autores:** Fabio Bisceglia Jatene, José Dias Andrade Neto, Sylvana Vianna Pereira, Flávia Villas-Boas

**Finalidade Acadêmica:** Doutorado

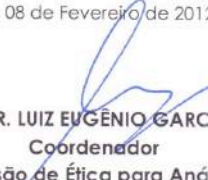
**Departamento:** COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR

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.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) a 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, 08 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  
C. Leme

**Anexo C-** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**HOSPITAL ARISTIDES MALTEZ – LIGA BAIANA DE COMBATE AO CÂNCER**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(Instruções para preenchimento no verso)

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE:.....

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  
(.....)

**II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA **PERFIL DE SEGURANÇA DO USO DE PVPI TÓPICO COMO AGENTE DE PLEURODESE NO TRATAMENTO DO DERRAME PLEURAL NEOPLÁSICO.**

1. PESQUISADOR: JOSÉ DIAS ANDRADE NETO

CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO PESQUISADOR INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 15846 - BA

UNIDADE DO HCFMUSP: SERVIÇO DE CIRURGIA TORÁCICA

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO X

RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 ANOS

### III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

#### 1. Justificativa e os objetivos da pesquisa.

Derrame pleural é o acúmulo de líquido na pleura (espaço entre o pulmão e a parede do tórax) e pode ocorrer devido diversas doenças, entre elas os tumores. O tratamento atual para o controle do derrame pleural que causa falta de ar ou dor no peito é a pleurodese, que consiste em “grudar” o pulmão na parede torácica a fim de evitar novos acúmulos de líquido. Neste procedimento, iodopovidine é colocado no espaço pleural a fim de provocar aderência entre pleura parietal (membrana que recobre a parede torácica) e pleura visceral (membrana que reveste o pulmão). O iodopovidine gera uma intensa reação inflamatória que provoca a aderência. Diversos outros agentes podem ser utilizados, mas o iodopovidine vem sendo estudado mais recentemente, demonstrando boa eficácia e com poucos efeitos colaterais e complicações. O objetivo deste trabalho é avaliar a efetividade e segurança da pleurodese por iodopovidine em pacientes com derrame pleural neoplásico.

#### 2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

Os procedimentos realizados serão: Drenagem do derrame pleural seguida de instalação do iodopovidine através de dreno torácico. Com o paciente sob anestesia local, será realizada uma pequena incisão no tórax, introduzindo depois o dreno pleural. Os pacientes serão sorteados para a utilização do iodopovidine em dois grupos, com dosagens diferentes: a dose já habitualmente empregada na literatura, e uma dose menor, no intuito de estudar possibilidade de redução dos efeitos colaterais, mantendo a mesma eficácia. Os pacientes não saberão para quais grupos foram sorteados. Dois dias após a drenagem do derrame pleural, o iodopovidine é colocado através deste dreno de acordo com a dosagem estabelecida. Os pacientes serão submetidos a exames complementares no pré e pós-operatórios, a fim de avaliar possíveis influências nas diversas funções orgânicas alterações após o procedimento. Serão aplicados questionários já validados para o Português abordando os seguintes temas: qualidade de vida, dor, ansiedade, depressão e sono. A rotina pré e pós-operatória é semelhante à já realizada, exceção feita ao preenchimento dos questionários e realização de exames complementares como ECG e exames laboratoriais.

#### 3. Desconfortos e riscos esperados:

Não se espera nenhum desconforto ou risco adicional ao já previsto para estes procedimentos, uma vez que seguiremos a mesma rotina já estabelecida. Esperamos que no grupo de pacientes sorteados para utilização de dosagem menor, tenham as



possíveis complicações ainda minimizadas em relação a dosagem já empregada atualmente, exceto a possibilidade de maior ocorrência de recidiva de derrame, o que pode ser corrigida repetindo-se o procedimento com a dosagem habitual. Os riscos e complicações mais comuns esperadas para os procedimento são: sangramento, infecção da cavidade pleural, drenagem prolongada e recidiva do derrame pleural, o que já pode ocorrer com qualquer outro agente de pleurodese empregado.

**4. Benefícios que poderão ser obtidos:**

Espera-se que, ao final do estudo, tenhamos subsídios para defender a utilização rotineira do método, baseado-nos em: efetividade, qualidade de vida, e análise de segurança e talvez propor uma dosagem alternativa do produto, visando reduzir efeitos colaterais, se mantiver a mesma eficácia no estudo.

**IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:**

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no Hospital Aristides Maltez, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

**V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.**

Dr. José Dias Andrade Neto	Hospital Aristides Maltez, Av Dom João VI, SN, Brotas, Salvador- BA. Serviço de Cirurgia Torácica. Ambulatório, Sala 04. Tel 71-3357-6886.
----------------------------	---

Dr. Ricardo M. Terra	InCor – Av. Dr. Éneas de Carvalho Aguiar, 45 Bairro Cerqueira César 2º Andar CEP 05403-000. Serviço de Cirurgia Torácica Fone: 3069-5248
----------------------	---

**VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:**

**VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

Salvador, de de 20 .

\_\_\_\_\_  
assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

\_\_\_\_\_  
assinatura do pesquisador  
(carimbo ou nome Legível)

**INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO  
(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)**

1. Este termo conterà o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

**Anexo D- Ficha pleurodese iodopovidine****Ficha pleurodese iodopovidine****IDENTIFICAÇÃO**

Nome: \_\_\_\_\_

Número Pesquisa: \_\_\_\_\_

RG (prontuário): \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_

Telefone \_\_\_\_\_

Idade:

Sexo:

Dç de Base:

- Pulmão       Gastrointestinal       Próstata  
 Mama       Linfoma       Cabeça e Pescoço  
 Partes Moles       Ovário       Outros

\_\_\_\_\_

Sítio Primário desconhecido

Comorbidades:

- HAS       Alergia  
 DM       Outras  
 Cardiopatia

Primeira punção (\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)

- Quantidade líquido \_\_\_\_\_

- Aspecto \_\_\_\_\_

Demais

punções:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Diagnóstico Histológico da Pleura:

- Adenocarcinoma       Linfoma       Carcinoma Ductal  
 CEC       Sarcoma       Outros \_\_\_\_\_  
 Sem diagnóstico, porém quadro clínico muito sugestivo de derrame pleural

neoplásico, recidivante \_\_\_\_\_

Citologia do líquido:

( ) Positiva ( ) Negativa

Bioquímica:

LDH\_\_\_\_\_ PT\_\_\_\_\_ Glc\_\_\_\_\_

Citologia Diferencial

Céls \_\_\_\_\_ Linf \_\_\_\_\_ Seg \_\_\_\_\_ Eos \_\_\_\_\_ Monócitos \_\_\_\_\_

**Estado Geral (Karnofsky)**

- ( ) 100 – Normal sem queixas, sem evidências de doença.
- ( ) 90- Capaz de atividade normal, sinais e sintomas menores da doença
- ( ) 80- Atividade normal com esforço, alguns sinais e sintomas da doença
- ( ) 70- Cuida de si mesmo, incapaz de atividade normal de trabalho
- ( ) 60- Requer assistência ocasional, mas é capaz de cuidar de si mesmo

para a maioria das necessidades

- ( ) 50- Requer assistência considerável e cuidado médico freqüente
- ( ) 40- Incapaz, requer cuidado e assistência especial
- ( ) 30- Indicado hospitalização. Gravemente incapacitado. Morte não iminente.
- ( ) 20- Muito doente. Hospitalização está indicada. Morte não iminente
- ( ) 10- Moribundo, processo fatal em progressão rápida

**Aplicar Qualidade de vida– ANEXO 3 ( \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ )**

- Overall - \_\_\_\_\_
- General Health - \_\_\_\_\_
- Physical - \_\_\_\_\_
- Physiochological - \_\_\_\_\_
- Social Relationship - \_\_\_\_\_
- Environment - \_\_\_\_\_

**Avaliação do grau de dispnéia MRC:**

**(Exclui pacientes com limitação cardíaca, neuroortopédica ou reumatológica)**

- ( ) 1- Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos
- ( ) 2- Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve

( ) 3- Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade ou ter que parar para respirar mesmo quando andando devagar

( ) 4- Pára para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos

( ) 5- Sente falta de ar que não sai de casa, ou quando está se vestindo

**Avaliar acuidade visual ( \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ )**

Queixas visuais (?) \_\_\_\_\_

( ) Hiperemia Conjuntival

( ) Edema palpebral

( ) Lacrimejamento

( ) Visão trêmula

( ) Escotomas

**Tabela de Snellen** (tentar com correção)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Escala de Dor (EVA)** \_\_\_\_\_

- Temp \_\_\_\_\_ Oximetria \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_ PA \_\_\_\_\_

**- Rx de Tórax:** \_\_\_\_\_

( ) DP peq – borramento seio

( ) < 1/3 Hemitórax

( ) 1/3 a 2/3 Hemitórax

( ) > 2/3 - grande

**-ECG=(\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_)**

\_\_\_\_\_

**- Exames Laboratoriais ( \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ )**

Hb/Ht: \_\_\_\_\_ Leuco \_\_\_\_\_ PLQ \_\_\_\_\_ TP \_\_\_\_\_

RNI \_\_\_\_\_ TGO/TGP \_\_\_\_\_ BT e frações \_\_\_\_\_

FA \_\_\_\_\_ PT e frações \_\_\_\_\_ Ur \_\_\_\_\_ Cr \_\_\_\_\_

Na+ \_\_\_\_\_ K+ \_\_\_\_\_ TSH \_\_\_\_\_

T3 \_\_\_\_\_ T4 \_\_\_\_\_ PCR \_\_\_\_\_ IL-8 \_\_\_\_\_

TGF-β \_\_\_\_\_ VEGF \_\_\_\_\_

**TORACOSTOMIA DREN FECHADA ( \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ )**

Líquido drenado

( ) > 1000 ml                      ( ) < 1000 ml    ( ) >2000 ml

### **Após Drenagem**

#### **Avaliação do grau de dispnéia MRC:**

- ( ) 1- Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos
- ( ) 2- Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve
- ( ) 3- Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade ou ter que parar para respirar mesmo quando andando devagar
- ( ) 4- Pára para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos
- ( ) 5- Sente falta de ar que não sai de casa, ou quando está se vestindo

**Escala de Dor (EVA)** \_\_\_\_\_

- Temp \_\_\_\_\_ Oximetria \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_ ΔPA \_\_\_\_\_

- **Radiografia de Tórax** ( \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ )

- ( ) DP peq ou cavidade – borramento seio
  - ( ) < 1/3 Hemitórax
  - ( ) 1/3 a 2/3 Hemitórax
  - ( ) > 2/3 - grande
  - Expansão Total ( )
  - Linfangite Carcinomatosa ( )
  - Observação
- 

### **PLEURODESE**

Data da Pleurodese: \_\_\_\_\_

Lado da pleurodese \_\_\_\_\_

Complicações Intra-op

- ( ) Dor
- ( ) Hipotensão

( ) Reação alérgica

**Escala de Dor (EVA)** \_\_\_\_\_

- Temp \_\_\_\_\_ Oximetria \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_ PA \_\_\_\_\_

Complicações pós-op

( ) Febre – Em que DPO?? \_\_\_\_\_

( ) Fístula aérea > 5 dias

( ) Sangramento

( ) Empiema

( ) Óbito relacionado a pleurodese

( ) Óbito não relacionado a pleurodese

( ) Re-pleurodese por alto débito do dreno

( ) Diminuição de acuidade visual

Tempo de permanência do dreno torácico (em relação a pleurodese)

## **AValiação APÓS 2 HORAS**

**Avaliação do grau de dispnéia MRC:**

( ) 1- Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos

( ) 2- Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve

( ) 3- Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade ou ter que parar para respirar mesmo quando andando devagar

( ) 4- Pára para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos

( ) 5- Sente falta de ar que não sai de casa, ou quando está se vestindo

**Escala de Dor (EVA)** \_\_\_\_\_

- Temp \_\_\_\_\_ Oximetria \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_ PA \_\_\_\_\_

## **2º DPO**

**Avaliação do grau de dispnéia MRC:**

( ) 1- Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos

( ) 2- Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve

( ) 3- Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade ou ter que parar para respirar mesmo quando andando devagar

( ) 4- Pára para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos

( ) 5- Sente falta de ar que não sai de casa, ou quando está se vestindo

**Escala de Dor (EVA)** \_\_\_\_\_

**- Exames Laboratoriais ( \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ )**

Hb/Ht:\_\_\_\_\_ Leuco\_\_\_\_\_ PLQ\_\_\_\_\_ TP\_\_\_\_\_

RNI\_\_\_\_\_ TGO/TGP\_\_\_\_\_ BT e frações \_\_\_\_\_

FA\_\_\_\_\_ PT e frações\_\_\_\_\_ Ur\_\_\_\_\_ Cr\_\_\_\_\_

Na+\_\_\_\_\_ K+\_\_\_\_\_ TSH\_\_\_\_\_

T3\_\_\_\_\_ T4\_\_\_\_\_ PCR \_\_\_\_\_ IL-8 \_\_\_\_\_

TGF-β \_\_\_\_\_ VEGF \_\_\_\_\_

**- Temp \_\_\_\_\_ Oximetria \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_ ΔPA \_\_\_\_\_**

**- Radiografia de Tórax ( \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ )**

( ) DP peq ou cavidade – borramento seio

( ) < 1/3 Hemitórax

( ) 1/3 a 2/3 Hemitórax

( ) > 2/3 - grande

Expansão Total ( )

Linfangite Carcinomatosa ( )

Observação

**- ECG=** ( \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ )

---

**Avaliar acuidade visual ( \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ )**

Queixas visuais (?) \_\_\_\_\_

( ) Hiperemia Conjuntival

( ) Edema palpebral



- ( ) Lacrimejamento ( ) Visão trêmula  
 ( ) Escotomas

**Tabela de Snellen**

---



---

#### 4º DPO

##### Avaliação do grau de dispnéia MRC:

- ( ) 1- Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos  
 ( ) 2- Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve  
 ( ) 3- Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade ou ter que parar para respirar mesmo quando andando devagar  
 ( ) 4- Pára para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos  
 ( ) 5- Sente falta de ar que não sai de casa, ou quando está se vestindo

**Escala de Dor (EVA)** \_\_\_\_\_

##### - Exames Laboratoriais (\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)

Hb/Ht:\_\_\_\_ Leuco\_\_\_\_ PLQ\_\_\_\_ TP\_\_\_\_  
 RNI\_\_\_\_ TGO/TGP\_\_\_\_ BT e frações\_\_\_\_  
 FA\_\_\_\_ PT e frações\_\_\_\_ Ur\_\_\_\_ Cr\_\_\_\_  
 Na+\_\_\_\_ K+\_\_\_\_ PCR\_\_\_\_ IL-8\_\_\_\_  
 TGF-β\_\_\_\_ VEGF\_\_\_\_

- Temp\_\_\_\_ Oximetria\_\_\_\_ FC\_\_\_\_ ΔPA\_\_\_\_

##### - Radiografia de Tórax (\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_)

- ( ) DP peq ou cavidade – borramento seio  
 ( ) < 1/3 Hemitórax  
 ( ) 1/3 a 2/3 Hemitórax  
 ( ) > 2/3 - grande  
 Expansão Total ( )  
 Linfangite Carcinomatosa ( )

Observação

---

**11º DPO**

**Avaliação do grau de dispnéia MRC:**

- ( ) 1- Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos
- ( ) 2- Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve
- ( ) 3- Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade ou ter que parar para respirar mesmo quando andando devagar
- ( ) 4- Pára para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos
- ( ) 5- Sente falta de ar que não sai de casa, ou quando está se vestindo

**Escala de Dor (EVA)** \_\_\_\_\_

**- Exames Laboratoriais ( \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ )**

Hb/Ht: \_\_\_\_\_ Leuco \_\_\_\_\_ PLQ \_\_\_\_\_ TP \_\_\_\_\_  
RNI \_\_\_\_\_ TGO/TGP \_\_\_\_\_ BT e frações \_\_\_\_\_  
FA \_\_\_\_\_ PT e frações \_\_\_\_\_ Ur \_\_\_\_\_ Cr \_\_\_\_\_  
Na+ \_\_\_\_\_ K+ \_\_\_\_\_ PCR \_\_\_\_\_ IL-8 \_\_\_\_\_  
TGF-β \_\_\_\_\_ VEGF \_\_\_\_\_

**- Temp \_\_\_\_\_ Oximetria \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_ PA \_\_\_\_\_**

**- Radiografia de Tórax ( \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ )**

- ( ) DP peq ou cavidade – borramento seio
- ( ) < 1/3 Hemitórax
- ( ) 1/3 a 2/3 Hemitórax
- ( ) > 2/3 - grande
- Expansão Total ( )
- Linfangite Carcinomatosa ( )
- Observação

---

**30º DPO**

**Avaliação do grau de dispnéia MRC:**

- ( ) 1- Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos

( ) 2- Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve

( ) 3- Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade ou ter que parar para respirar mesmo quando andando devagar

( ) 4- Pára para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos

( ) 5- Sente falta de ar que não sai de casa, ou quando está se vestindo

**Escala de Dor (EVA)** \_\_\_\_\_

**- Exames Laboratoriais ( \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ )**

Hb/Ht: \_\_\_\_\_ Leuco \_\_\_\_\_ PLQ \_\_\_\_\_ TP \_\_\_\_\_

RNI \_\_\_\_\_ TGO/TGP \_\_\_\_\_ BT e frações \_\_\_\_\_

FA \_\_\_\_\_ PT e frações \_\_\_\_\_ Ur \_\_\_\_\_ Cr \_\_\_\_\_

Na+ \_\_\_\_\_ K+ \_\_\_\_\_ TSH \_\_\_\_\_

T3 \_\_\_\_\_ T4 \_\_\_\_\_ PCR \_\_\_\_\_ IL-8 \_\_\_\_\_

TGF- $\beta$  \_\_\_\_\_ VEGF \_\_\_\_\_

**- Temp \_\_\_\_\_ Oximetria \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_ PA \_\_\_\_\_**

**- Radiografia de Tórax ( \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ )**

( ) DP peq ou cavidade – borramento seio

( ) < 1/3 Hemitórax

( ) 1/3 a 2/3 Hemitórax

( ) > 2/3 - grande

Expansão Total ( )

Linfangite Carcinomatosa ( )

Observação

**- ECG= ( \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ )**

**Aplicar 2º questionário de qualidade de vida – ANEXO 3 ( \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ )**

Overall - \_\_\_\_\_

General Health - \_\_\_\_\_

Physical - \_\_\_\_\_

Physiochological - \_\_\_\_\_

Social Relationship - \_\_\_\_\_

Environment - \_\_\_\_\_

**Retornos trimestrais para eficácia e mortalidade, acompanhar até óbito**

Presença de líq (30 dias)

( ) Não            ( ) Igual pós-op      ( ) > pós-op

Piora da dispnéia ( 30 dias)

( ) Sim            ( ) Não

Dor torácica após 30 dias

( ) Sim            ( ) Não

Re-pleurodese

( ) Sim    \_\_\_\_\_ DPO            ( ) Não

Resolução após re-pleurodese

( ) Sim            ( ) Não

Óbito pós-operatório relacionado a pleurodese (<30 dias)

( ) Sim            ( ) Não

Seguimento

Última consulta : \_\_\_\_\_ - meses

Necessidade de novo procedimento pleural durante seguimento

---

Óbito: \_\_\_\_\_ meses

Motivo \_\_\_\_\_ do

óbito \_\_\_\_\_

## Anexo E- Questionário de qualidade de vida - WHOQoL-Bref (OMS)

### Questionário de qualidade de vida - WHOQoL-Bref (OMS)

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 satisfeit o
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	bastant e	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

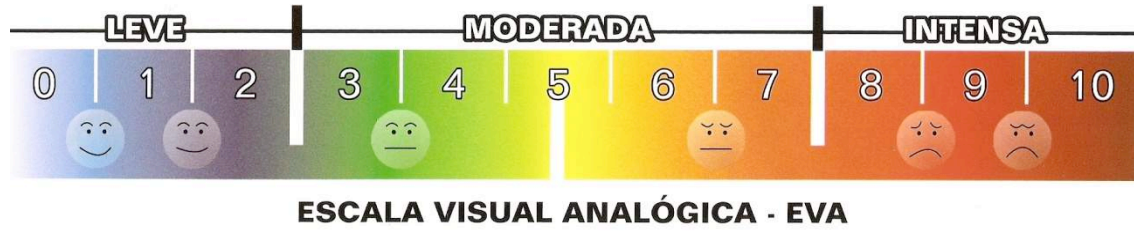
		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade 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 F-** Escala Visual Analógica de dor

**Escala Visual Analógica de dor**



**Anexo G-** Escala de dispnéia – British Medical Research Council

**Escala de dispnéia – British Medical Research Council**

1- Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos.

2- Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve.

3- Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade ou ter que parar para respirar mesmo quando andando devagar.

4- Pára para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos.

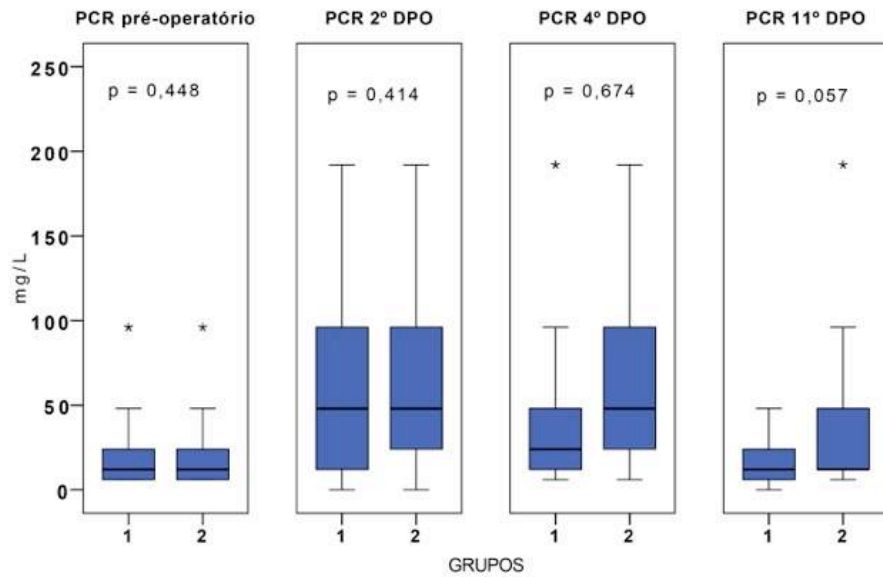
5- Sente falta de ar que não sai de casa, ou quando está se vestindo.



**Anexo H-** Comparação dos grupos entre os momentos de dosagens de PCR, Leucograma, TSH, T3 e T4

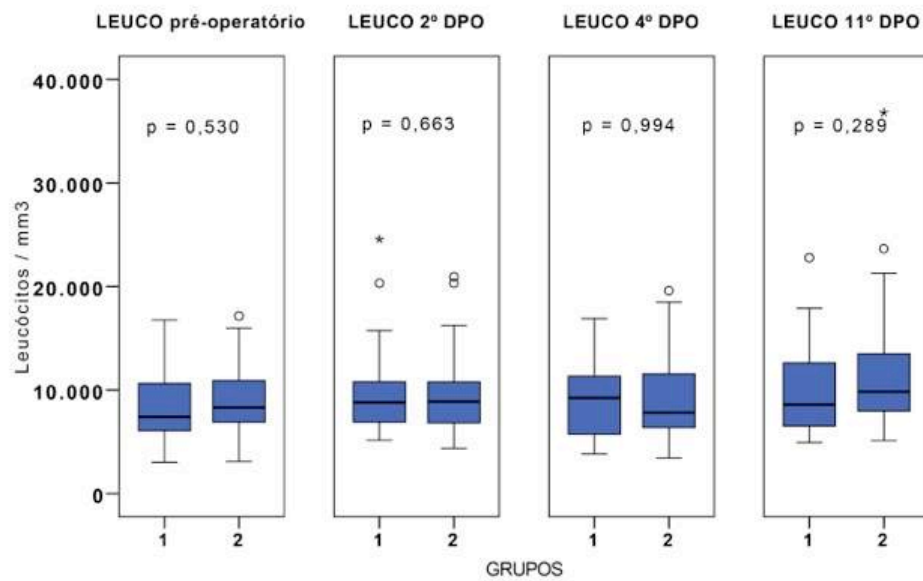
**Comparação dos grupos entre os momentos de dosagens de PCR, Leucograma, TSH, T3 e T4**

Comparação das medidas de PCR entre os grupos nos momentos avaliados



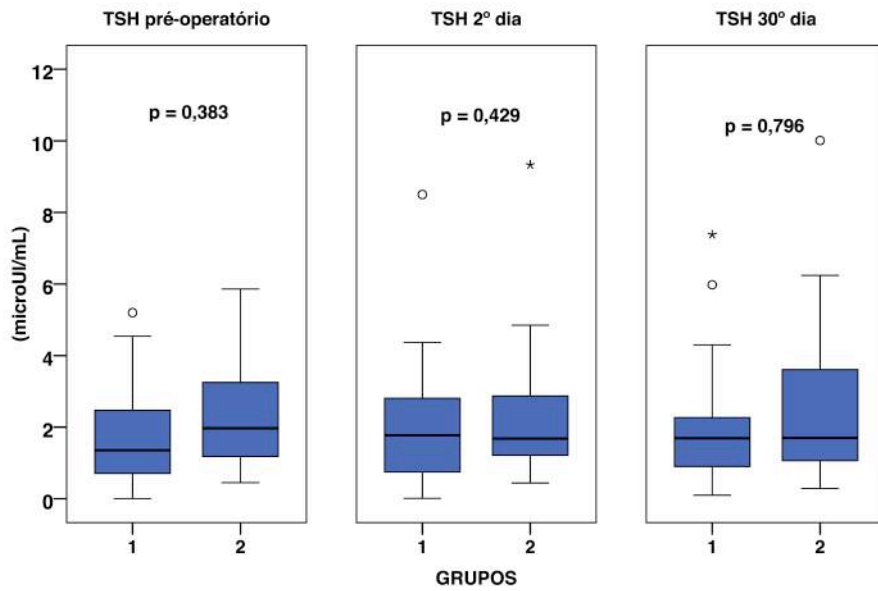
NOTA: DPO – dia de pós-operatório

Comparação das medidas de leucograma entre os grupos nos momentos avaliados

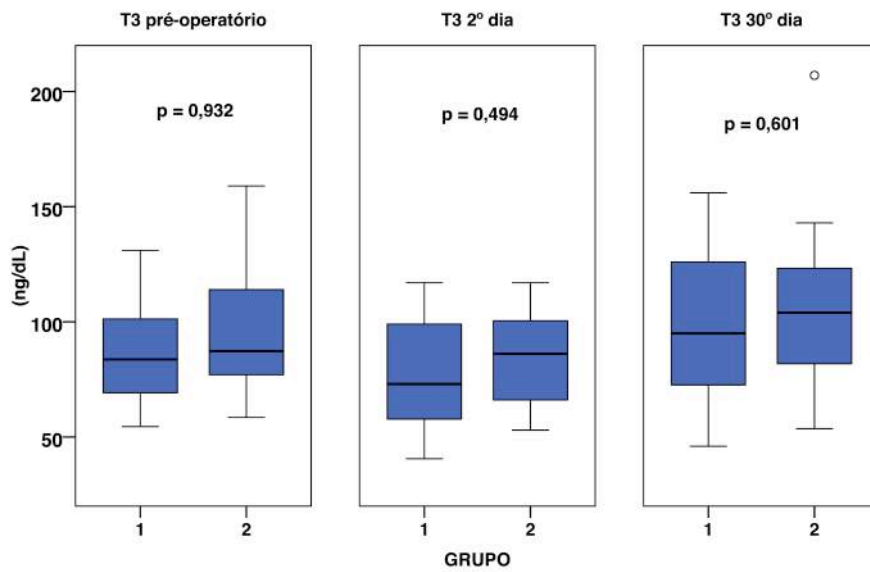


NOTA: DPO – dia de pós-operatório

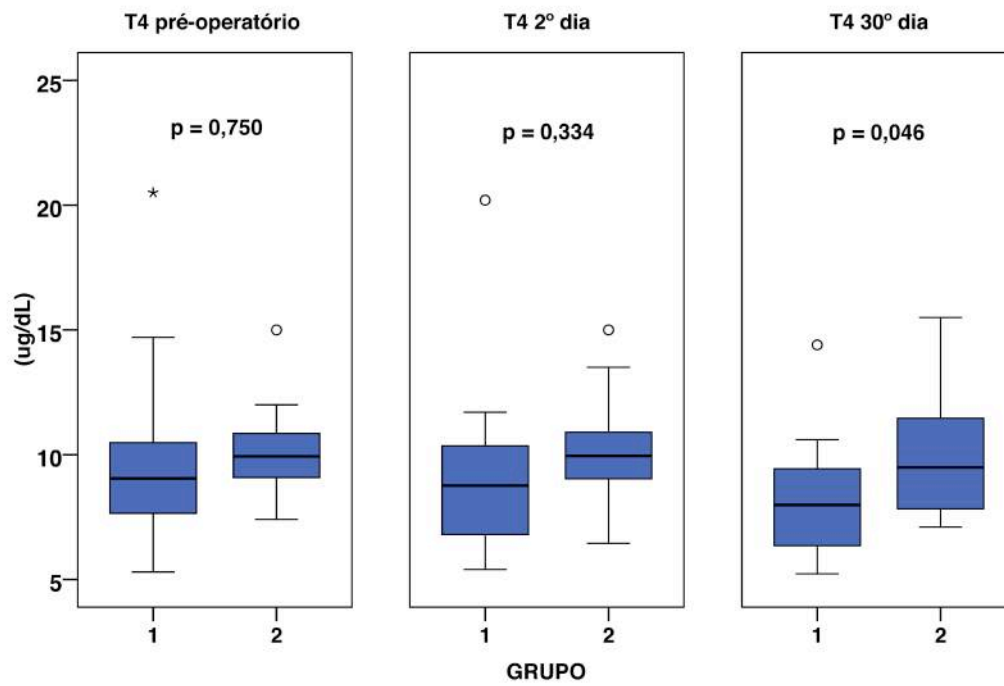
Comparação das medidas de TSH entre os grupos nos momentos avaliados



Comparação das medidas de T3 entre os grupos nos momentos avaliados



Comparação das medidas de T4 entre os grupos nos momentos avaliados





## **9. Referências Bibliográficas**



1. Salyer WR, Eggleston JC, Erozan YS. Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. *Chest*. 1975; 67: 536–9.
2. 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*. 1992; 36(3): 329-32.
3. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura. *Am J Med*. 1977; 63: 695–702.
4. Van de Molengraft FJJM, Vooijs GP. Survival of patients with malignancy-associated effusions. *Acta Cytol*. 1989; 33(6): 911–6.
5. Bonnefoi H, Smith IE. How should cancer presenting as a malignant effusion be managed? *Br J Cancer*. 1996; 74: 832–5.
6. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Lenzi R, Frost P. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol*. 1994; 12(6): 1272–80.
7. Pilling JE, Dusmet ME, Ladas G, Goldstraw P. Prognostic Factors for Survival after Surgical Palliation of Malignant Pleural Effusion. *J Thorac Oncol*. 2010; 5: 1544-1550
8. Johnston WW. The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer*. 1985; 56(4): 905–9.
9. Vaz MC, Marchi E, Vargas FS. Pleurodese: técnica e indicações. *J Bras Pneumol*. 2006; 32(4): 347-56.

10. Walker-Renard PB; Vaughan LM; Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med.* 1994; 120(1): 56-64.
11. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ. Management of malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax* 2010; 65(Suppl 2): ii32- ii40.
12. Campos JRM, Werebe EC, Vargas FS, Jatene FB, Light RW. Respiratory failure due to insufflated talc [letter]. *The Lancet.* 1997; 349: 251-2.
13. Werebe EC; Pazzeti R; de Campos JRM, Fernandez PP, Capelozzi VL, Jatene FB, Vargas FS. Systemic distribution of talc after pleural administration in rats. *Chest.* 1999; 115(1): 190-3.
14. Rehse DH, Aye RW, Florence MG. Respiratory failure following talc pleurodesis. *Am J Surg.* 1999; 177: 437-440.
15. Campos JR, Vargas FS, Werebe EC, Cardoso P, Teixeira LR, Jatene FB, Light RW. Thoracoscopy talc poundrage: a 15-year experience. *Chest.* 2001; 119(3): 801-6.
16. Rossi VF, Vargas FS, Marchi E, Acencio MMP, Genofre EH, Capelozzi VL, Antonangelo L. Acute inflammatory response secondary to intrapleural administration of two types of talc. *Eur Respir J.* 2010; 35(2): 396-401.
17. Genofre EH, Vargas FS, Acencio MMP, Antonangelo L, Teixeira LR, Marchi E. Talc pleurodesis: Evidence of systemic inflammatory response to small size talc particles. *Respir Med.* 2009; 103, 91-7.
18. Wied U, Andersen K, Schultz A, Rasmussen E, Watt-Boolsen S. Silver nitrate pleurodesis in spontaneous pneumothorax. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981; 15:305-7.



19. Wied U, Halkier E, Hoeier-Madsen K, Plucnar B, Rasmussen E, Sparup J. Tetracycline versus silver nitrate pleurodesis in spontaneous pneumothorax. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983; 86(4): 591-3.
20. Paschoalini MS, Vargas FS, Marchi E, Pereira JR, Jatene FB, Antonangelo LA, Light RW. Prospective randomized trial of silver nitrate vs talc slurry in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest.* 2005; 128(2): 684-9.
21. Olivares-Torres CA, Laniado-Laborýn R, Chávez-García C, Leon-Gastelum C, Reyes-Escamilla A, Light RW. Iodopovidone pleurodesis for recurrent pleural effusions. *Chest.* 2002; 122(2): 581-3.
22. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Efficacy and safety of iodopovidone pleurodesis through tube thoracostomy. *Respirology* 2006; 11(1): 105-8.
23. Caglayan B, Torun E, Turan D, Fidan A, Gemici C, Sarac G, Salepci B, Kiral N. Efficacy of iodopovidone pleurodesis and comparison of small-bore catheter versus large-bore chest tube. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15(9): 2594-9.
24. Agarwal R, Paul AS, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. A randomized controlled trial of the efficacy of cosmetic talc compared with iodopovidone for chemical pleurodesis. *Respirology.* 2011; 16(7) : 1064-9.
25. Neto JDA, Oliveira SFQ, Vianna SP, Terra RM. Efficacy and safety of iodopovidone pleurodesis in malignant pleural effusions. *Respirology.* 2010; 15(1): 115-8.
26. Yeginsu A, Karamustafaoglu A, Ozugurlu F, Etikan I. Iodopovidone pleurodesis does not effect thyroid function in normal adults. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007; 6(4): 563-4.

27. Bryant WP, Zimmerman D. Iodine-induced hyperthyroidism in a new-born. *Pediatrics* 1995; 95(3): 434-6.
28. Wagenfeld L, Zeitz O, Richard G. Visual loss after povidine-iodine pleurodesis [letter]. *N Engl J Med.* 2007; 357 (12): 1264-5.
29. Wong RHL, Ng CSH, Underwood MJ. Iodine pleurodesis – a word of caution [letter]. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 41(5): 1209.
30. Guo Y, Tang K, Bilaceroglu S, Kalomenidis I, Salleng KJ, Lane KB, Light RW. Iodopovidone is as effective as doxycycline in producing pleurodesis in rabbits. *Respirology.* 2010; 15(1): 119-25.
31. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J.* 1997; 10(1): 219–25.
32. Judson MA, Sahn SA. Pulmonary physiologic abnormalities caused by pleural disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 1995; 16(4): 346–53.
33. Genc O, Petrou M, Ladas G, Goldstraw P. The long-term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000; 18(2): 143-6.
34. Schulze M, Boehle AS, Kurdow R, Dohrmann P, Henne-Bruns D. Effective treatment of malignant pleural effusion by minimal invasive thoracic surgery: thoracoscopic talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunts in 101 patients. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71(6): 1809–12.
35. Baeyens I, Berrisford RG. Pleuroperitoneal shunts and tumor seeding. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 121(4), 813.

36. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, Wrightson JM, Stanton AE, Guhan A, Davies CWH, Grayes J, Harrison R, Prasad A, Crosthwaite N, Lee YCG, Davies RJO, Miller RF, Rahman NM. 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*. 2012; 307(22): 2383 – 9.
37. Warren WH, Kalimi R, Khodadadian L, Kim AW. Management of malignant pleural effusions using the Pleur<sub>x</sub> catheter. *Ann Thorac Surg*. 2008; 85(3): 1049-55.
38. Antevil JL, Putman JB. Talc pleurodesis for malignant effusions is preferred over the PleurX catheter (pro position). *Ann Surg Oncol*. 2007; 14 (10): 2698-9.
39. Warren WH, Kim AW, Liptay MJ. Identification of clinical factors predicting Pleur<sub>x</sub> catheter removal in patients treated for malignant pleural effusion. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 33(1): 89-94.
40. Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunneled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest*. 2006; 129(2): 362-8.
41. Rodriguez-Panadero F, Montes-Worboys A. Mechanisms of pleurodesis. *Respiration*. 2012; 83(2): 91-8.
42. Light RW. *Pleural Diseases*. 5th ed., MD: Philadelphia, PA: Lippincott Williams &Wilkins; 2007.
43. Ayed AK, Al-Din HJ. The results of thoracoscopic surgery for primary spontaneous pneumothorax. *Chest*. 2000; 118 (1): 235-8.

44. Chan P, Clarke P, Daniel FJ, Knight SR, Seevanayagam S. Efficacy study of video-assisted thoracoscopic surgery pleurodesis for spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71 (2): 452-4.
45. Bernard A, de Dompure RB, Hagry O, Favre JP. Early and late mortality after pleurodesis for malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74(1): 213-7.
46. Agarwal R. Iodopovidone: An inexpensive and effective agent for chemical pleurodesis [letter]. *Lung Cancer.* 2007; 55(2), 253-4.
47. Shaw PHS, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (1): CD002916.
48. Tan C, Sedrakyan A, Browne J, Swift S, Treasure T. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 29(5): 829—38.
49. Kolschmann S, Ballin A, Gillissen A. Clinical efficacy and safety of thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions. *Chest.* 2005; 128 (3): 1431-5.
50. Dresler CM, Olak J, Herndon II JE , Richards WG, Scalzetti E, Fleishman SB, Kernstine KH, Demmy T, Jablons DM, Kohman L, Daniel TM, Haasler GB, Sugarbaker DJ. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest.* 2005; 127(3): 909-15.
51. Kuzniar TJ, Blum MG, Kasibowska-Kuzniar K, Mutlu GM. Predictors of acute lung injury and severe hypoxemia in patients undergoing operative talc pleurodesis. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82 (6): 1976-81.
52. Arellano-Orden E, Romero-Falcon A, Juan JM, Jurado MO, Rodriguez-Panadero F. Small particle-size talc is associated with poor outcome and

- increased inflammation in thoracoscopic pleurodesis. *Respiration*. 2013; 86(3): 201-9.
53. Maskell NA, Lee YCG, Gleeson FV, Hedley EL, Pengelly G, Davies RJO. Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talco f varying particle size. *AM J Respir Crit Care Med*. 2004; 170(4): 377-82.
54. Hugo WB. A brief history of heat and chemical preservation and disinfection. *J Appl Bacteriol*. 1991, 71(1): 9-18.
55. Shelanski HA, Shelanski MV. PVP-iodine: history, toxicity and therapeutic uses. *J Int Coll Surg*. 1956; 25(6): 727-34.
56. McDoneell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action and resistance. *Clin Microbiol Ver* 1999; 12(1): 147-79.
57. Durani P, Leaper D. Povidone-iodine: use in hand disinfection, skin preparation and antiseptic irrigation. *Int Wound J*. 2008; 5(3): 376-87.
58. Larson EL. APIC guideline for handwashing and hand antisepsis in health care settings. *Am J Infect Control*. 1995; 23(4): 251-69.
59. Yap EYL, Levine A, Strang T, Dunning J. Should additional antibiotics or an iodine washout be given to all patients who suffer an emergency re-sternotomy on the cardiothoracic intensive care unit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008; 7(3): 464-9.
60. Flynn J. Povidone-Iodine as a topical antiseptic for treating and preventing wound infection: a literature review. *Br J Community Nurs*. 2003; 8 (6 Suppl): S36-42.

61. Moráles Gómez J, Tellez Becerra JL, Martínez Ormeño JE, Villalba Caloca II J. Pleurodesis con yodopovidona en el derrame pleural neoplásico. *Rev Inst Nal Enf Resp Méx.* 1993; 6: 71-4.
62. Kelly-Garcia J, Roman-Berumen JF, Ibarra-Perez. Iodopovidone and bleomycin pleurodesis for effusions due to malignant epithelial neoplasms. *Arch Med Res.* 1997,28 (4): 583-5.
63. Seelig MH, Klingler PJ, Oldenburg WA. Treatment of a postoperative cervical chylous lymphocele by percutaneous sclerosing with povidone-iodine. *J Vasc Surg.* 1998; 27(6): 1167-70.
64. Agarwal R, Agarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Efficacy and safety of iodopovidone in chemical pleurodesis: a meta-analysis of of observational studies. *Resp Med.* 2006; 100(11): 2043-7.
65. Mohsen TA, Zeid AAA, Meshref M, Tawfeek N, Redmond K, Ananiadou OG, Haj-Yahia S. Local iodine pleurodesis versus thoracoscopic talc insufflation in recurrent malignant pleural effusion: a prospective randomized control trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 40(2): 282-6.
66. Wong RHL, Hung ECW, Wong VWY, Wan IYP, Ng CSH, Wan S, Underwood MJ. Povidine-iodine wound irrigation: a word of caution. *Surg Pract.* 2009; 13: 123-4.
67. Wong RHL, Wong VWY, Hung ECW, Lee PY, Ng CSH, Wan IYP, Wan S, Underwood MJ. Topical application of povidone-iodine before wound closure is associated with significant increase in serum iodine level. *Surg Pract.* 2011; 15: 79-82.
68. Teixeira LR, Vargas FS, Puka J, Acencio MMP, Terra RM, Damico FM, Pitta FG, Marchi E. Effectiveness and safety of iodopovidone in an experimental pleurodesis model. *Clinics.* 2013; 68(4): 557-62.

- 
69. National Institute of Health. National cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.0 June 14, 2010. U.S. Department of health and human services [cited 2014 nov 18] Available from: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
70. National Cancer Institute (NCI) guidelines for investigators: adverse events report requirements for DCTD (CTEP and CIP) and DCP INDs and IDEs. Effective September 16, 2013 [cited 2014 nov.18] Available from: [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ae\\_guidelines.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ae_guidelines.pdf)
71. *Current challenges in pharmacovigilance: pragmatic approaches*. Geneva: CIOMS; 2001. ebook; 2013 [cited 2014 nov 18] Available from: <http://www.cioms.ch/index.php/component/booklibrary/?task=view&Itemid=&id=47&catid=58>.
72. Robert HF, Suzanne WF. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 4a ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
73. Fleck MPA, Leal OF, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, dos Santos L, Pinzon V. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQoL-100). *Rev Bras Psiquiatr*. 1999; 21(1): 19-28.
74. Terra RM, Junqueira JJM, Teixeira LR, Vargas FS, Pego-Fernandes PM, Jatene FB. Is full postpleurodesis lung expansion a determinant of a successful outcome after talc pleurodesis? *Chest*. 2009; 136(2): 361-8.
75. Terra RM. *Análise de resultados clínicos e radiológicos de dois métodos de pleurodese com talco em pacientes com derrame pleural maligno recidivante*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.

- 76.** Terra RM, PhD; Ishii V; Andrade Neto JD, MD; Suesada M, PhD; Pego-Fernandes P, PhD; Jatene F, PhD. Quality-of-life in Patients With Malignant Pleural Effusion Undergoing Pleurodesis. *Chest Meeting Abstracts 2012*; 142(4): 489A. doi:10.1378/chest.1389268
- 77.** Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validação do Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire e da escala do Medical Research Council para o uso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2008; 34(12): 1008-18.
- 78.** Kanski JJ, principal colaborador. *Oftalmologia clínica: uma abordagem sistemática.* 5a ed., Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
- 79.** Yamane R. Biblioteca Brasileira de Oftalmologia. *Semiologia ocular.* Rio de Janeiro: Cultura Médica; 1990.
- 80.** Vaughan D, Asbury T, Riordan-Eva P. *Oftalmologia geral.* 15a ed. São Paulo: Atheneu Editora; 2003.