Fernando Conrado Abrão

**Desfecho clínico em pacientes com derrame
pleural neoplásico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de
título de Doutor em Ciências
Programa de Fisiopatologia Experimental
Orientadora: Prof. Dra. Elnara Marcia Negri

São Paulo

2020

Fernando Conrado Abrão

**Desfecho clínico em pacientes com derrame
pleural neoplásico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de
título de Doutor em Ciências
Programa de Fisiopatologia Experimental
Orientadora: Prof. Dra. Elnara Marcia Negri

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Abrão, Fernando Conrado

Desfecho clínico em pacientes com derrame pleural
neoplásico / Fernando Conrado Abrão. -- São Paulo,
2020.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Fisiopatologia Experimental.

Orientadora: Elnara Márcia Negri.

Descritores: 1.Derrame pleural maligno
2.Recorrência 3.Fatores de risco 4.Neoplasias
pulmonares 5.Cuidados paliativos

USP/FM/DBD-046/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Jorge Aparecido Abrão e Sandra Regina Abude e agradeço por todo apoio, estímulo e carinho durante toda minha carreira. Sempre parceiros, em todos os momentos. Vocês foram meu estímulo para esta tese.

Dedico ao meu irmão Filipi Gustavo Abrão, pelo amor que tem por mim e por minha família e pela felicidade que tem com minhas conquistas.

Dedico esta conquista aos meus filhos Leticia Junqueira Abrão e João Junqueira Abrão e à minha esposa Maria Fernanda Cesarino Junqueira Abrão pelo suporte, paciência e companheirismo, sempre ao meu lado durante toda minha carreira.

Agradeço a toda família pela paciência em minhas ausências, neste período.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha Orientadora Prof.^a Dr^a. Elnara Marcia Negri por me aceitar como aluno, pela paciência, pela orientação e principalmente pelo estímulo durante todo o programa de doutorado. Foi uma honra ser seu aluno de doutorado e motivo de muito orgulho tê-la como orientadora, uma pessoa com conhecimento imensurável e proporcional a sua gentileza e acessibilidade.

Agradeço ao Prof. Dr. Riad Younes, co-orientador desta tese, pela inspiração, aprendizado e por todas as oportunidades dadas a mim. Minha maior referência profissional.

Agradeço aos funcionários Ygor e Gisele por todo apoio administrativo durante o programa de doutorado.

Agradeço aos colegas de equipe Dr. Igor Reanato Louro Bruno de Abreu, Dr^a. Maria Gabriela Cavalcanti e Sr^a. Talyta Lela pelo suporte e compreensão.

Agradeço principalmente aos pacientes que disponibilizaram seus dados para esta tese e proporcionaram a conclusão deste estudo, com informações que espero ser úteis no tratamento de futuros pacientes.

Agradeço as acadêmicas Sr^a. Geisa Garcia Viana e Sr^a. Mariana Campello de Oliveira pela ajuda na coleta de dados e análise dos mesmos.

Agradeço a Sr^a. Stela Verzinhasse Peres pela ajuda na análise estatística.

Agradeço a bibliotecária Denise Vieira Camacho pela ajuda na formatação desta tese.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese segue o padrão das seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

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.

Referências: de acordo com a norma 'International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)'.

Resumo informativo: de acordo com a norma ABNT NBR 6028:2003 'Informação e documentação – resumo e apresentação'.

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

SUMÁRIO

1. Projeto de Pesquisa apresentado à Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	14
1.1 INTRODUÇÃO	14
1.2 Opções terapêuticas	15
1.2.1 Toracocentese de Alívio	15
1.2.2 Drenagem Pleural	16
1.2.3 Pleurectomia	17
1.2.4 Shunt pleuroperitoneal	17
1.2.5 Quimioterapia intrapleural	18
1.2.6 Pleurodese	19
1.2.7 Instilação de Talco pelo dreno de tórax (TS).....	21
1.2.8 Instilação de talco pela Videotoroscopia (VATS).....	22
2. QUALIDADE DE VIDA	25
3. MÉTODOS	27
4. DISCUSSÃO	28
5. CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS.....	40
Apêndice	

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização da amostra de pacientes com diagnosticados com câncer de pulmão, segundo variáveis demográficas e clínicas.....	29
Tabela 2 – Análise da sobrevida livre de recorrência (%)e regressão de Cox univariada, segundo variáveis demográficas, performance status, volume drenado e PH.....	31
Tabela 3 – Análise da sobrevida livre de recorrência (%)e regressão de Cox univariada, segundo marcadores sanguíneos, espessamento pleural, infiltrado pulmonar e linhas de quimioterapia.....	32
Tabela 4 – Análise da sobrevida livre de recorrência (%) e regressão de Cox univariada, segundo variáveis do sangue.....	33
Tabela 5 – Análise dos fatores de risco para a recorrência do evento. Regressão múltipla de Cox.....	34

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1 – Sobrevida livre de doença.....	35
Figura 2 – Curvas de sobrevida livre de doença das variáveis, procedimento principal e sexo.....	36

RESUMO

Abrão FC. *Desfecho clínico em pacientes com derrame pleural neoplásico* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

A proposta foi reconhecer os fatores de risco de recorrência do derrame pleural maligno (DPM) em pacientes com derrame pleural maligno (DPM) sintomático. Métodos: Através de banco de dados prospectivamente organizado de casos com derrame pleural tratados em uma única instituição, foram realizadas duas análises separadamente. A primeira análise incluiu apenas pacientes com câncer de pulmão e a segunda análise contemplou pacientes portadores de câncer de diversos tipos sítios primários. Todos os pacientes com DPM submetidos a procedimentos paliativos foram incluídos em um estudo prospectivo. Em relação a primeira análise, o grupo I continha pacientes com recidiva pleural e o grupo II sem recidiva pleural. Os fatores prognósticos para recorrência pleural foram identificados por análise univariada, utilizando o teste exato de Fisher para variáveis categóricas e o teste t de Student para variáveis quantitativas. Posteriormente, as variáveis significativas foram inseridas em uma análise de regressão logística multivariável (com $P < 0,05$ considerado significativo). A curva ROC (receiver operating characteristics) determinou os pontos de corte para variáveis contínuas. Em relação a segunda análise, analisamos fatores prognósticos para recorrência pleural. Esta identificação foi feita através de análise univariada pelo método de Kaplan-Meier e o teste log-rank foi utilizado para comparação entre as curvas. Modelos de regressão de Cox univariados e múltiplos foram utilizados para avaliar o risco (Hazard Risk) de recorrência. A curva ROC (receiver operating characteristics) determinou os pontos de corte para variáveis contínuas. Resultados: em relação a nossa primeira análise, 82 pacientes foram incluídos na análise. Havia 15 pacientes (18,3%) no grupo I e 67 pacientes (81,7%) no grupo II. A análise univariada dos fatores que afetam a recorrência pós-operatória foi: concentração de adenosina desaminase no líquido pleural < 16 mg / dL ($p = 0,04$), concentração de albumina no líquido pleural $< 2,4$ mg / dL ($p = 0,03$), administração de quimioterapia paliativa de segunda linha ($p = 0,018$) e tipo de procedimento [toracocentese] ($p = 0,023$). Na análise multivariável, apenas o tipo de procedimento (toracocentese) ($p = 0,031$) foi identificado como preditor independente de recorrência. Por outro lado, quando analisamos nosso segundo subgrupo de pacientes (pacientes de diversos sítios primários), 288 pacientes foram incluídos na amostra. A sobrevida livre de recorrência foi de 76,6% em 6 meses e 73,3% aos 12 meses. Fatores positivos na análise univariada associados à recorrência pós-operatória foram: concentração de linfócitos e plaquetas no sangue periférico, procedimento pleural, linhas de quimioterapia realizadas e número de metástases. Os fatores independentes para sobrevida livre de recorrência foram procedimento pleural e linhas de quimioterapia. Pacientes submetidos à pleurodese apresentaram fator de proteção para recidiva, com HR = 0,34 (IC 95%, 0,15-0,74, $p = 0,007$). Por outro lado, os pacientes submetidos à 1ª e 2ª linha de TC paliativa apresentaram, respectivamente, um risco de recorrência maior, HR = 2,81 (IC 95%, 1,10-7,28, $p = 0,034$) e HR = 3,23 (IC 95%, 1,33-7,84, $p = 0,010$). Concluímos que em nosso estudo, os pacientes que receberam a primeira ou a segunda linha de tratamento sistêmico têm maior risco de recorrência do DPM quando comparados aos pacientes que foram submetidos ao tratamento pleural antes de iniciar o tratamento sistêmico. O uso da toracocentese esteve associado

com recorrência do DPM quando comparado a outros métodos de tratamento cirúrgico.

Descritores: Derrame pleural maligno; Recorrência; Fatores de risco; Neoplasias pulmonares; Cuidados paliativos.

ABSTRACT

Abrão FC. *Clinical outcome in patients with neoplastic pleural effusion* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

Background: It is known that malignant pleural effusion (MPE) recurs rapidly, in a considerable number of patients. However, some patients do not have MPE recurrence. Since MPE is associated with an average survival of 4–7 months, accurate prediction of prognosis may help recognize patients at higher risk of pleural recurrence, aiming to individualize more intensive treatment strategies. **Methods:** Through a prospectively organized database of cases with pleural effusion treated in a single institution, two applied analyzes were performed. The first analysis included only patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) submitted to pleural palliative procedures. Group I contained patients who had pleural recurrence, and Group II with no pleural recurrence. Prognostic factors for pleural recurrence were identified by univariable analysis, using Fisher’s exact test for categorical variables and Student’s t test for quantitative variables. Afterwards the significant variables were entered into a multivariable logistic regression analysis (with $p < 0.05$ considered significant). Receiver operating characteristics (ROC) analysis determined the cutoff points for continuous variables. Regarding second analysis, prognostic factors for pleural recurrence were identified by univariable analysis using Kaplan-Meier method and the log-rank test was used for the comparison between the curves. Univariate and multiple Cox regression models were used to evaluate the risk (HR) of recurrence. Receiver operating characteristics (ROC) analysis also determined the cutoff points for continuous variables. **Results:** About our first analysis, a total of 82 patients were included in the analysis. There were 15 patients (18.3%) in Group I and 67 patients (81.7%) in Group II. Univariable analysis regarding factors affecting postoperative recurrence was: adenosine deaminase concentration in pleural fluid < 16 mg/dl ($p = 0.04$), albumin concentration in pleural fluid < 2.4 mg/dl ($p = 0.03$), administration of second-line palliative chemotherapy ($p = 0.018$) and type of procedure [therapeutic pleural aspiration (TPA)] ($p = 0.023$). At the multivariable analysis, only the type of procedure (TPA) ($P = 0.031$) was identified as independent predictor of recurrence. Regarding our second analysis, A total of 288 patients were included. Recurrence-free survival was of 76.6% at 6 months and 73.3% at 12 months. Univariable analysis regarding factors affecting postoperative recurrence was: lymphocytes, platelets, pleural procedure, chemotherapy lines and number of metastases. The independent factors for recurrence-free survival were pleural procedure and chemotherapy lines. Patients who were submitted to pleurodesis had a protective factor for recurrence, with an HR = 0.34 (95% CI, 0.15–0.74, $p = 0.007$). On the other hand, patients submitted to the 1st and 2nd line of palliative CT had, respectively, an HR risk = 2.81 (95% CI, 1.10–7.28, $p = 0.034$) and HR = 3.23 (95% CI, 1.33–7.84, $p = 0.010$). **Conclusions :** patients receiving the first or second line of systemic treatment have a higher risk of MPE recurrence when compared to patients who underwent MPE treatment before starting the systemic treatment. The definitive treatment of MPE, such as pleurodesis, was associated with a lower risk of MPE recurrence.

Descriptors: Pleural effusion malignant; Recurrence; Risk factors; Palliative care; Lung neoplasms.

1. Projeto de Pesquisa apresentado à Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

1.1 INTRODUÇÃO

Derrame pleural maligno (MPE) é comum na maioria dos pacientes com câncer avançado, especialmente em pessoas com câncer de pulmão, câncer de mama e linfoma. Os sintomas mais comuns na apresentação do MPE são a dispnéia, devido a uma combinação de redução da complacência da parede torácica, depressão do diafragma, desvio do mediastino e redução do volume pulmonar e a dor torácica, normalmente relacionada ao envolvimento da pleura parietal, costelas e outras estruturas intercostais, acompanhada de perda de peso, mal-estar e anorexia. O DPM apresenta manifestações clínicas que variam significativamente entre os pacientes. O espectro de variação destas apresentações é muito amplo, estando em um extremo um paciente assintomático, cujo derrame foi diagnosticado acidentalmente em radiografia controle e, em outro extremo, um paciente com insuficiência respiratória. Os sintomas mais frequentes são dispnéia, ortopnéia, tosse e dor torácica, que muitas vezes aparecem associadas e acabam levando a sofrimento, restrição progressiva das atividades diárias habituais e necessidade frequente de atendimento médico, justificando o impacto em qualidade de vida e os custos envolvidos. A dor torácica está relacionada ao envolvimento da pleura parietal, costelas e nervos intercostais, sendo geralmente unilateral e aguda, que piora na inspiração ou tosse, podendo irradiar para o ombro, pescoço ou abdome.

Ao exame físico, podemos observar alargamento dos espaços intercostais e diminuição da amplitude respiratória à inspeção; diminuição da expansibilidade pulmonar à palpação; percussão submaciça ou maciça, com perda do som claro pulmonar; frêmito toracovocal e murmúrios vesiculares reduzidos ou ausentes à ausculta, sem ruídos adventícios. Perto dos grandes derrames pode ocorrer egobroncofonia na borda superior do nível líquido onde o parênquima pulmonar subjacente é comprimido.

Marel et al. demonstraram que pacientes com DPM são mais propensos a apresentarem histórico de trabalho com produtos carcinogênicos ou terem histórico próprio de câncer. Com relação aos aspectos bioquímicos laboratoriais estes

pacientes apresentaram altos índices de LDH ($p < 0,01$), CEA ($p < 0,01$) e polipeptídio tissular ($p < 0,001$) no soro e altos índices de CEA ($p < 0,001$) e fosfatase alcalina ($p < 0,05$) no líquido pleural, quando comparados a pacientes com doença benigna. Além disso, os níveis de proteína ($p < 0,05$) no soro e os níveis de IgM ($p < 0,01$) tanto no soro quanto no líquido pleural se mostraram significativamente menores nos pacientes com DPM. Os níveis de IgG, IgA, glicose, amilase, colesterol, pH, C3 e C4 em pacientes com DPM não apresentaram diferença estatística significativa, tanto no soro quanto no líquido pleural, quando comparados a pacientes com doença benigna. Ainda através deste estudo, concluíram que o estudo citológico foi o procedimento mais importante na determinação do diagnóstico do derrame pleural, sendo definitivo em 60,8% dos pacientes.

A literatura relaciona várias possibilidades de tratamento para o derrame pleural maligno, que vão desde a conduta expectante nos derrames pequenos e assintomáticos até condutas invasivas como a pleurectomia, mas sempre com objetivo paliativo. Abaixo procuramos explicar um pouco de cada método, bem como suas vantagens e desvantagens, além dos resultados obtidos por diferentes autores com a utilização de cada um deles.

1.2 Opções terapêuticas

1.2.1 Toracocentese de Alívio

Pode-se dizer que a toracocentese é um procedimento essencial apenas como uma primeira abordagem no diagnóstico e tratamento do derrame pleural, já que traz uma melhora temporária do quadro e permite uma avaliação pulmonar inicial, porém, devido a alta taxa de recidiva e possibilidade de complicações em procedimentos repetidos, não é boa opção terapêutica de longo prazo. Além disso, sabe-se que a repetição excessiva da toracocentese resulta em depleção iônica, de fluidos e de proteínas, contribuindo para a deterioração da condição geral do paciente. Porém, pacientes com expectativa de vida bem curta ou reacúmulo lento

do derrame podem ainda se beneficiar deste método.

Consiste no esvaziamento do líquido contido no espaço pleural, através de uma punção por agulha (Jelco® calibre 14 ou 16). Deve ser realizada preferencialmente na parte posterior do tórax, alguns centímetros distantes da coluna vertebral e da musculatura paravertebral, com a introdução da agulha na borda superior da costela, evitando lesão do feixe vasculonervoso topograficamente localizado na borda inferior dos arcos costais. Método paliativo, minimamente invasivo e que traz uma melhora instantânea da dispnéia. Para que o derrame possa ser abordado, deve-se haver uma quantidade mínima de líquido no espaço pleura. Light, de forma empírica, sugere que derrames pleurais que se expressam na radiografia de tórax em decúbito lateral por uma faixa inferior a 10 mm não devem ser puncionados, já que há maior chance de acidente de punção.

Anderson et al. demonstraram que tal método tinha 97% de recidiva em 30 dias, e o tempo médio de reacúmulo do derrame de 4,2 dias. Böhle et al. e Anderson et al. observaram que o método estava ainda associado a complicações tais como loculação do derrame, pneumotórax iatrogênico, contaminação da cavidade pleural e consequentemente empiema.

1.2.2 Drenagem Pleural

Nos casos de DPM, a drenagem pleural, apesar de ter o mesmo objetivo da toracocentese de alívio, esvaziar a cavidade pleural, é executada através da colocação de um dreno torácico, de preferência, lateralmente, ao nível da linha hemiaxilar. A drenagem pleural é requerida sempre que estiver indicada a manutenção constante de um acesso permeável, que mantenha a cavidade livre, até que o processo patológico responsável pela formação do derrame regride e o acúmulo de líquido cesse. Izbicki et al., utilizando esta técnica, demonstraram recidiva do derrame em 50 a 80% dos pacientes após a retirada do dreno pleural. Tais procedimentos, apesar de permitirem alívio sintomático imediato e esvaziamento da cavidade pleural, apresentavam alta taxa de recidiva, o que levou a busca de novas terapêuticas.

Na última década novos materiais têm sido desenvolvidos no sentido de promover uma drenagem pleural prolongada em ambiente domiciliar. Diversas

séries relatando o uso de cateteres pleurais de longa permanência têm mostrado a eficiência da técnica como tratamento paliativo em casos de DPM. Tremblay et al., através do maior estudo retrospectivo já realizado com 223 pacientes submetidos a 250 drenagens por esta técnica, demonstraram resultados interessantes. Conseguiram remissão completa e parcial dos sintomas em 38,8% e 50% dos casos, respectivamente, com diferença significativa entre os casos de câncer de mama (53,3% de remissão dos sintomas) e pulmão (31,1%); 4% de falha da técnica; 9,9% de necessidade de reabordagem ipsilateral;

1.2.3 Pleurectomia

É um método efetivo de pleurodese mecânica, porém muito invasiva para o tratamento de DPM, estando relacionada a uma substancial morbidade e mortalidade, sendo dificilmente utilizada como um procedimento paliativo. As complicações podem incluir empiema, hemorragia e falência cardiorespiratória, tendo uma taxa de mortalidade de 10-13%. Deve ser considerada, portanto, um procedimento de exceção no controle do DPM.

1.2.4 Shunt pleuroperitoneal

Previamente descrito como um método eficaz quando há extenso envolvimento da pleura visceral pelo tumor, encarceramento pulmonar ou existência de grande derrame pleural refratário a pleurodese química. Permite uma melhor ventilação pulmonar e oferece alguma proteção contra retenção de secreção, atelectasia e pneumonia. Por outro lado, há o risco de translocação de células tumorais para a cavidade peritoneal e oclusão do shunt por sangue ou fibrina, além de necessitar de compressão manual da válvula percutaneamente, por volta de 400 vezes por dia. Schulze et al. constataram controle da dispnéia em 73% dos 14 pacientes submetidos a este método, já Petrou et al. demonstraram eficácia no controle da recidiva em 95% dos 67 pacientes com DPM tratados. Deve ser considerada, portanto, uma alternativa nos casos em que os métodos convencionais

de pleurodese foram ineficazes para controlar a recidiva do derrame e dos sintomas respiratórios.

1.2.5 Quimoterapia intrapleural

A Quimoterapia Hipertérmica com Perfusão Intrapleural (QHPI) é uma terapia adjuvante para pacientes com disseminação pleural, cuja lesão primária tenha sido removida. Consiste da irrigação do espaço pleural por 1-2 horas com solução salina a 42-43°C contendo cisplatina através de um circuito extracorpóreo. A combinação da terapia hipertérmica com o efeito anti-tumoral da cisplatina promove a degeneração de células tumorais com fibrose da parede pleural e controle do derrame pleural. O uso apenas de uma solução salina de cisplatina por 30 minutos também demonstrou melhora no prognóstico destes pacientes, tendo uma ação preventiva da carcinomatose pleural. Cisplatina associada a %-Fluoracil utilizada através de cateter intrapleural de longa duração acoplado a um *port* de entrada também tem se mostrado uma outra técnica efetiva, segura e contínua de controle do DPM.

Matsuzaki et al., através de uma série de 19 pacientes, sendo 12 deles tratados com esta técnica, demonstraram sua viabilidade e eficácia no tratamento de lesões disseminadas pela superfície pleural. O aquecimento uniforme de toda a cavidade pleural pode ser conseguido com um dos pulmões colapsados. A segurança existente neste aquecimento decorre do fato de a condução térmica não penetrar mais que 10mm na superfície pleural, gerando efeitos sistêmicos muito brandos. Os pacientes com disseminação pleural tratados com esta técnica apresentaram controle total do derrame pleural e tempo de sobrevida médio superior aquele conseguido pelos pacientes não submetidos a QHPI (20 meses e 6 meses, respectivamente, $p < 0,01$). Porém, não houve diferença estatística no tempo de sobrevida médio dos pacientes com derrame pleural tratados ou não por esta técnica. Assim, a QHPI estaria bem indicada em pacientes submetidos à ressecção cirúrgica do sítio neoplásico primário e que apresentam disseminação pleural maligna.

A QHPI, originalmente descrita por Matsuzaki et al., é realizada através da

irrigação direta da cavidade torácica pela toracotomia. Apesar dos resultados favoráveis obtidos, o dano pulmonar secundário ao seu aquecimento direto, como edema, não deve ser subestimado. Por ser mais invasivo, ocasionalmente não deve ser realizado em pacientes com baixo *performance status*, portadores de limitada função pulmonar, complicações cardiovasculares, ou idade avançada. Uma modificação deste método, recentemente descrita por Shigemura et al., caracteriza-se por ser realizada através da V A TS, que parece ser menos invasiva, mais segura, além de apresentar baixo tempo de perfusão, prevenindo o dano por aquecimento durante o procedimento e possibilitando uma ampliação na indicação da QHPI. Shigemura et al., através de um estudo prospectivo, realizaram QHPI por

V A TS em 17 pacientes com neoplasia pulmonar complicada associada a DPM e carcinomatose pleural, sem sinais de metástase extra-torácica. Estes pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com o tempo de perfusão a que foram expostos: Grupo S - 1 hora, 7 pacientes; Grupo L - 2 horas, 10 pacientes. Como resultado obtiveram exame citológico do derrame pleural negativo em 70%, grupo L, e 71% dos casos, grupo S. Edema pulmonar foi evidenciado em 4 pacientes do grupo L, com melhora após tratamento convencional com suplementação de oxigênio, diurético e drogas vasoativas. Outras complicações como náusea, vômito, nefrotoxicidade, irregularidade hemodinâmica e fuga aérea, todas resolvidas com tratamento adequado. O tempo de sobrevida médio foi para os grupos L e S foram 17(variando de 8–36) e 19(variando de 12–22) meses, respectivamente. Não houve evidência de doença pulmonar ou pleural ipsilateral no seguimento destes pacientes, porém, dois deles apresentaram recorrência contralateral.

De maneira geral, a QHPI tem se mostrado uma técnica segura e eficaz, que pode ser utilizada em conjunto com as cirurgias pulmonares convencionais, sempre que disseminação pleural for encontrada, devendo-se, no entanto, levar em conta o *performance status* do paciente e as possíveis complicações relacionadas ao uso do quimioterápico e do aquecimento da cavidade torácica.

1.2.6 Pleurodese

Este método tem por objetivo provocar adesão entre os dois folhetos pleurais, com obliteração do espaço pleural, impedindo o reacúmulo de líquido. A pleurodese pode ser química, pela administração de um agente esclerosante (irritante) na cavidade pleural, ou mecânica, por pleurectomia ou abrasão. A eficácia deste método pode ser atribuída à resposta inflamatória gerada, resultando numa diminuição da atividade fibrinolítica, bem como lesão de célula mesotelial e estimulação da proliferação fibroblástica. Alguns preditores de falha da pleurodese devem ser considerados, tais como: baixo pH ($= 7,3 - 7,2$) do líquido pleural e grande quantidade de tumor verificado na pleura. Aelony et al., por outro lado, demonstraram que resultados efetivos de pleurodese podem ser obtidos mesmo com um líquido pleural de pH baixo.

Diversos agentes vêm sendo utilizados ao longo dos anos, entre eles antibióticos como tetraciclina, largamente utilizados na América do Norte, minociclina e doxiciclina; antineoplásicos como a bleomicina; e irritantes como o talco, largamente utilizado na Europa e o nitrato de prata. O agente esclerosante ideal deveria apresentar alto peso molecular e polaridade química, baixo clearance regional, rápido clearance sistêmico, acentuada curva dose-resposta e ser bem tolerado, com o mínimo ou sem efeito colateral. O uso de tetraciclina como agente esclerosante tem mostrado a existência de complicações associadas, bem como resultados precoces e tardios insatisfatórios. Os principais efeitos colaterais observados são febre (10%) e dor pleurítica (30%), com rápida resposta a antipiréticos e analgésicos. Já com relação ao uso da bleomicina, relatos de caso têm sido publicados com relação a sua toxicidade sistêmica, gerando alopecia, mucosites, falência renal e lesão alveolar difusa, o que acaba por prejudicar sua utilização. Neste caso, o efeito colateral mais comum é a náusea, além de febre e dor pleurítica. Antibióticos e antineoplásicos, de maneira geral, não são considerados agentes de primeira linha devido à baixa efetividade, variando entre 55 a 67%; maior incidência de efeitos colaterais como dor; e, como no caso da bleomicina, alto custo. Moores et al., através de um estudo randomizado, comparou a efetividade do uso de tetraciclina em relação a bleomicina, obtendo resultados de 33% e 64%, respectivamente. Portanto o esclerosante mais utilizado atualmente é o talco, visto sua efetividade, eficácia igual ou superior a 90%, baixo custo e poucos efeitos colaterais, quando comparado a outros agentes esclerosantes.

A ideia de uma restrição da ventilação resultante de uma extensa esclerose

por talco é sempre questionada, porém Weissberg et al. demonstraram que este fenômeno é dose-dependente ocorrendo raramente com doses menores ou igual a 4 gramas. Da mesma forma, Paul et al. e Lang et al. demonstraram que não há deterioração da função ventilatória após este tipo de pleurodese. De Campos et al. demonstraram resultados muito efetivos (93,4%) com a insuflação intrapleurar de 2 gramas de talco. Na literatura existe um relato de três casos de SARA (Síndrome da angústia respiratória do adulto), um deles com óbito, atribuídos a pleurodese com 10g de talco. Outras complicações descritas na literatura, relacionadas ao uso do talco, são pneumonite, infecção local, empiema, arritmia e maciça absorção sistêmica comprovada em modelo de rato.

Ainda neste sentido devemos considerar a via de administração ideal do talco, lembrando que como citado previamente a pleurodese é um procedimento paliativo, que deve ter baixo índice de recidiva, baixo índice de complicações permitindo, portanto, melhora na qualidade de vida do paciente ao menor custo possível. Observamos na literatura duas tendências na administração de talco intrapleurar. A instilação de suspensão de talco através de dreno torácico “*talc slurry*” (TS) e insuflação de talco através de videotoracoscopia “*video assisted thoracoscopic surgery*” (VATS).

1.2.7 Instilação de Talco pelo dreno de tórax (TS)

A instilação de talco por dreno de tórax para tratamento do DPM foi descrita originalmente por Chambers em 1958, que relatou sucesso (pleurodese permanente) em 86% dos pacientes tratados. O método tornou-se foco de interesse após a série de Webb et al. que revelou sucesso de 100% em 28 pacientes tratados com TS sem complicações significativas. As demais séries revelaram taxas de sucesso que variaram entre 77 a 93,2%. O tempo de internação variou de 5,8 a 12,6 dias. Na série de Kennedy et al. observaram-se as seguintes complicações: 5% de empiema, 4% arritmias, 4% de hipotensão e 4% de insuficiência respiratória. Nas outras séries não foram descritas complicações maiores; observou-se dor, enfisema de subcutâneo, febre e insuficiência respiratória. O método é bastante atraente visto ser menos invasivo, dispensar anestesia geral e estar associado, pelo menos teoricamente, a menos complicações e custos.

1.2.8 Instilação de talco pela Videotoracoscopia (VATS)

A insuflação de talco por videotoracoscopia, uma modificação da técnica de TS, tem taxa de sucesso que varia de 90,2 a 93,4% e taxa de complicações que varia de 2,8 a 12,2%, conforme as 4 maiores séries de casos da literatura. O tempo médio de internação variou de 5,8 a 10,7 dias nestas séries. Shulze et al. consideram o método como de eleição para pleurodese em pacientes com DPM pois, permite melhor dispersão do talco, lise de eventuais aderências e, conseqüentemente, pleurodese mais efetiva com menor chance de recidiva e maior chance de completa expansão pulmonar. Os índices de morbidade, dor e tempo de internação são baixos e em conjunto com a taxa de sucesso revelam a VATS como excelente método de pleurodese em DPM sintomático recidivante. Em casos de encarceramento pulmonar, o pré-requisito para o sucesso na pleurodese está na realização da decorticação pulmonar no mesmo tempo cirúrgico, havendo, porém, aumento da morbidade.

O melhor método para administração do talco intrapleural ainda não está definido. Esta controvérsia fica clara ao observarmos os resultados da pesquisa realizada através de questionário encaminhado a serviços de pneumologia e cirurgia torácica de cinco países de língua inglesa, abordando preferências dos grupos quanto à pleurodese. Dos serviços que responderam ao questionário, 75% preferem realizar pleurodese através de instilação de esclerosante por dreno de tórax e 25% através de toracoscopia. É interessante que a variação de conduta entre os países é muito grande, 92% dos serviços da Nova Zelândia que responderam preferem a instilação pelo dreno, já na Austrália 59% preferem a toracoscopia. Enquanto a instilação do talco pelo dreno oferece um procedimento mais simples, menos invasivo e com menos complicações potenciais, a videotoracoscopia é um procedimento que permite melhor evacuação do espaço pleural e dissipação do talco e potencialmente melhores resultados. Porém, nas séries estudadas observamos taxa de sucesso semelhante para ambas as técnicas, apesar dos resultados serem mais heterogêneos para o TS. Quanto às complicações, são descritas de forma menos organizada nas séries TS e muitas das complicações são

relacionadas ao uso do talco e independem do método. Abordando esta questão, Erikson et al., publicaram um estudo comparativo com 34 pacientes, em que observou sucesso de 100% no grupo submetido a videotoracoscopia e insuflação de talco contra 77% de sucesso no grupo no qual o talco foi instilado pelo dreno. O grupo submetido a videotoracoscopia também teve tempo de internação menor. Tais resultados vão contra as séries em que observamos maiores taxas de sucesso com TS e em nenhuma a VATS alcançou 100% de sucesso, logo acreditamos tratar-se de viés de seleção uma vez que o estudo é retrospectivo.

Dresler et al., através de um estudo prospectivo randomizado, compararam a pleurodese com talco via VATS e TS realizadas em 501 pacientes, analisando suas porcentagens de sucesso num período de 30 dias, principalmente nos pacientes com taxa de re-expansão inicial > 90%. Os pacientes selecionados apresentavam pontuação entre 0-2 pela escala ECOG/Zubrod, expectativa de vida maior que 2 meses e eram capazes de serem submetidos a anestesia geral. Concluíram que não houve diferença estatística entre as duas formas de tratamento para todos os pacientes (VATS, 60%; TS, 53%, $p = 0,119$), porém, a mesma comparação feita com o grupo de pacientes com taxa de re-expansão inicial > 90% mostrou resultados favoráveis ao VATS (67%), quando comparado ao TS (56%, $p = 0,045$). A análise do subgrupo composto por pacientes com câncer de pulmão ou mama demonstrou resultados ainda mais expressivos, mais uma vez com superioridade do VATS (65%) em relação ao TS (50%, $p = 0,014$). A mesma comparação quando feita com o grupo de pacientes com taxa de re-expansão inicial > 90% mostrou eficácia ainda mais evidente do VATS (82%), em relação ao TS (67%, $p = 0,022$). A análise da curva de Kaplan-Meier para estimação do tempo de recorrência do DPM revelou ausência de diferença estatística entre as duas técnicas ($p = 0,622$). As complicações respiratórias (atelectasia, pneumonia e insuficiência respiratória) foram maiores no grupo VATS (13,5%) que no TS (5,6%, $p = 0,007$).

De maneira geral, ambos os métodos apresentam eficácias equivalentes, porém, a VATS é bem indicada quando da existência de procedimento prévio ou possibilidade de encarceramento pulmonar, já que permite a oportunidade de inspeção direta da pleura, corrigindo possíveis adesões ou loculações. A VATS é ainda considerada pelos pacientes como provedor de maior segurança e conforto, além de proporcionar menor fadiga que o TS.

Com relação à técnica, Shaw e Agarwal, através de uma meta-análise, concluíram que a pleurodese química tem maior chance de sucesso e entre os agentes esclerosantes, o talco é o mais indicado a ser utilizado, já que apresentou maior eficácia e equivalente toxicidade em relação aos outros; VATS, quando comparado ao TS, foi associado a uma maior taxa de sucesso, devido a uma possibilidade maior de drenagem pleural e a uma melhor dispersão do agente na cavidade pleural. Assim, as evidências sugerem que a pleurodese videotoracoscópica utilizando talco seja o melhor método de tratamento para pacientes com derrame pleural maligno. Porém, para a realização deste procedimento, o paciente deve estar apto a ser submetido à sedação e anestesia geral. Caso isto não seja possível, TS é o mais recomendado.

2. QUALIDADE DE VIDA

É importante notar que raramente os autores abordam, em seus estudos, a avaliação de índices de qualidade de vida e dor. Somente em 1977 o termo “qualidade de vida” foi indexado ao MedLine. Entre 1978 e 1980, cerca de 200 trabalhos científicos foram disponibilizados pelo sistema. Entre 1987 e 1992 a média manteve-se em cerca de 400 trabalhos por ano e em 1993 este número triplicou⁶¹. Yim et al. consideraram a não abordagem da qualidade de vida dos pacientes como uma limitação de seu estudo. Neste caso, porém, os autores tiveram dificuldades com a tradução dos questionários, com o baixo nível educacional e o baixo estado geral de alguns pacientes. A preocupação com o conceito de “qualidade de vida”, definida pelo Grupo de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde como: “a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”, refere-se a um movimento dentro das ciências humanas e biológicas no sentido de valorizar parâmetros mais amplos que o controle de sintomas, a diminuição da mortalidade ou o aumento da expectativa de vida. Assim, a avaliação da qualidade de vida foi acrescentada nos ensaios clínicos randomizados como a terceira dimensão a ser avaliada, além da eficácia (modificação da doença pelo efeito da droga) e da segurança (reação adversa a drogas). A oncologia foi a especialidade que, por excelência, se viu confrontada com a necessidade de avaliar as condições de vida dos pacientes que tinham sua sobrevida aumentada com os tratamentos propostos, já que muitas vezes na busca de acrescentar “anos à vida” era deixado de lado a necessidade de acrescentar “vida aos anos”.

Conforme foi relatado no texto, há várias opções de tratamento cirúrgico para o derrame pleural neoplásico. E, uma vez que tenhamos conhecimento do prognóstico destes pacientes, é possível identificar aqueles com prognóstico ruim e então evitar procedimentos pleurais menos invasivos e tempo de internação prolongado, no período final de vida. Desta forma, poderemos preservar a qualidade de vida destes indivíduos.

Poucos estudos mostram fatores preditores de sobrevida e recorrência em pacientes com derrame pleural neoplásico submetidos a procedimentos pleurais,

incluindo características do tumor primário, comorbidades e a composição do líquido pleural, além de marcadores inflamatórios e laboratoriais. O objetivo primário deste estudo é identificar fatores preditores de recorrência em pacientes com derrame pleural neoplásico submetidos a procedimentos pleurais em nossa instituição.

3. MÉTODOS

As variáveis já coletadas na nossa prática assistencial diária: idade, sexo, lateralidade, tempo de derrame pleural, volume drenado durante o procedimento, tipo histológico do tumor, escala de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), hemoglobina sérica, contagem de leucócitos no sangue periférico antes do procedimento pleural, perfil bioquímico e citológico do líquido pleural serão revisadas retrospectivamente através do banco de dados do serviço de Cirurgia Torácica do Hospital Santa Marcelina – Itaquera no período de novembro de 2013 a julho de 2015 e analisadas como possíveis fatores relacionados a sobrevida e recorrência. A sobrevida será definida como tempo decorrido entre o procedimento pleural e o último registro no banco de dados do serviço de cirurgia torácica. A recorrência do derrame pleural será definida como a necessidade de nova drenagem pleural. Serão analisados todos os pacientes com derrame pleural que apresentaram diagnóstico estabelecido de neoplasia maligna metastática, ausência de coagulopatia ou trombocitopenia e que foram submetidos a algum procedimento pleural para tratamento do derrame pleural neoplásico (toracocentese, drenagem pleural ou pleurodese), inicialmente. Serão excluídos pacientes com quilotórax ou empiema. A análise estatística será realizada pelo teste de log-rank. Para realizar este teste, as variáveis contínuas serão dicotomizadas. A dicotomização será determinada pela análise de curva ROC (receiver operating characteristics). Fatores significantes na análise univariada serão submetidos a análise multivariada Cox. Os valores com p menor que 0.05, serão considerados estatisticamente significativos. Os cálculos serão realizados através do software SPSS, versão 20.0.

4. DISCUSSÃO

Nossa primeira publicação aborda apenas pacientes com câncer de pulmão e avalia fatores associados a recorrência do derrame pleural. Nesta avaliação, o estudo mostra algo novo que é a avaliação do impacto do tratamento sistêmico da neoplasia pulmonar na recorrência do derrame pleural. O objetivo é identificar pacientes com maior potencial de recorrência e tentar a partir desta identificação, escolher procedimento mais adequado para controle do derrame pleural. Identificamos que a toracocentese é um fator independente de recorrência do derrame pleural em pacientes com câncer de pulmão. Este achado não é novo, porém dois aspectos precisam de destaque: o otimismo com a melhora, de fato, substancial do tratamento sistêmico do câncer de pulmão, não deve influenciar na indicação da toracocentese, que deve ser restrita para pacientes com expectativa baixa (até 30 dias). Mostramos neste estudo que a sobrevida mediana dos pacientes submetidos a toracocentese foi 201 dias, ou seja, apesar de tardia, esta recorrência poderia ser evitada com a indicação de tratamento definitivo, inicialmente. O segundo aspecto é a indicação baseada em alguns estudos de utilizar a toracocentese como primeiro procedimento para checar o alívio da dispnéia e somente após este teste, realizar o tratamento definitivo. Entendemos que estes pacientes devem receber tratamento definitivo na primeira abordagem, pois são pacientes com doença neoplásica metastática, onde a qualidade de vida se não é o objetivo principal do tratamento, deve ser sempre uma das prioridades.

Nosso segundo artigo publicado. Nos dois artigos publicados, nossa amostra incluiu pacientes submetidos a pleurodese, videotoroscopia e cateter pleural de longa permanência. Após ajuste por técnica de regressão logística perante outras variáveis relevantes, estes procedimentos cirúrgicos tiveram sua influência na recorrência do derrame pleural definida de forma independente. No entanto, estas abordagens interagem com o tecido pleural seja pela substância esclerosante da pleurodese, seja pela drenagem contínua através do cateter pleural de longa permanência ou ainda, no caso da videotoroscopia, pela drenagem completa do líquido pleural e posicionamento do dreno sob visão direta associada ainda à pressurização da via aérea produzida pela intubação orotraqueal durante a anestesia geral. Por outro lado, não avaliamos em nossas publicações, qual seria a

medida de risco (Hazard Ratio) de recorrência do derrame pleural neoplásico em pacientes que tiveram abordagem pleural mais simples, sem interferir diretamente na pleura, ou seja, apenas drenagem pleural ou toracocentese de alívio. Para entender o risco de recorrência de derrame pleural neoplásico em pacientes sem intervenções mais complexas, fizemos uma análise deste subgrupo de pacientes tratados apenas com toracocentese de alívio ou drenagem pleural.

Analizamos 108 pacientes, sendo 62.0% do sexo feminino. A média de idade dos pacientes foi de 59.6 anos de idade (dp=15.5), mediana 60.5, variando entre 17 e 96 anos de idade. Quanto ao estado nutricional, 70.5% eram eutróficos no momento do diagnóstico da recorrência. O procedimento principal mais frequente foi a drenagem (84.3%). Para a performance status ECOG, o grau 2 apresentou percentual de 36.2% e o grau 3 32.4% (Tabela 1).

A recorrência da doença ocorreu em 38 pacientes (35.2%). O tempo médio foi de 0.8 meses (dp=1.4), mediana 0.3 meses, mínimo < 0.1 a 6.6 meses.

Tabela 1 - Caracterização da amostra de pacientes com diagnosticados com câncer de pulmão, segundo variáveis demográficas e clínicas.

Variáveis	Categorias	n	%
Sexo	Masculino	41	38.0
	Feminino	67	62.0
IMC (Kg/m2)*	Desnutrido	6	5.7
	Eutrófico	74	70.5
	Sobrepeso	21	20.0
	Obeso	4	3.8
Sítio primário	Mama	23	21.3
	Pulmão	31	28.7
	Ginecológico	14	13.0
	Gástrico	25	23.1
	Urológico	7	6.5
	Outros	8	7.4
Procedimento principal	Drenagem	91	84.3
	Toracocentese	17	15.7
ASA	I	2	1.9
	II	37	34.3
	III	59	54.6
	IV	10	9.3

ECOG	0	3	2.8
	1	17	15.7
	2	39	36.1
	3	35	32.4
	4	14	13.0
Total		108	100.0

* Pacientes com informação ignorada

A sobrevida livre de recorrência foi aos 6 meses de 56.6% e aos 12 meses de 53.2% (Tabela 1, Figura 1). Na Tabela 2, verifica-se que pacientes do sexo masculino mostraram probabilidade de sobrevida menor (37.5%) da observada entre as mulheres (62.1%) aos 12 meses ($p=0.028$). Verifica-se também que, pacientes submetidos ao procedimento drenagem pleural tiveram, em até 12 meses, sobrevida livre de recorrência superior de 60.6%, com $HR=0.26$ ($IC95\%= 0.13 - 0.52$) em relação aos pacientes que foram submetidos ao toracocentese.

Na Tabela 3, a 2ª linha de QT paliativa apresentou um risco de $HR=2.98$ ($IC95\%= 1.11 - 7.99$).

Tabela 2 – Análise da sobrevida livre de recorrência (%) e regressão de Cox univariada, segundo variáveis demográficas, performance status, volume drenado e PH.

Variáveis	n casos	n eventos	Sobrevida livre de recorrência (%)				Hazard Ratio	IC95%	p
			6 meses	12 meses	p (K-M)				
Geral	108	38	56.5	53.2	-		-	-	-
Sexo									
Masculino	41	19	37.5	37.5	0.028		1.99	1.10 – 3.77	0.035
Feminino	67	19	66.9	62.1			1.0		
Idade									
< 60 anos	54	19	61.8	56.7	0.724		0.89	0.47 – 1.69	0.729
≥ 60 anos	54	19	46.5	46.5			1.0		
Procedimento principal									
Drenagem	91	26	60.6	60.6	<0.001		0.26	0.13 – 0.52	<0.001
Toracocentese	17	12	35.3	17.6			1.0		
ASA									
I/II	39	12	64.6	64.6	0.213		1.0		
III/IV	69	26	50.6	44.3			1.53	0.77 – 3.04	0.224
ECOG									
0/1	20	5	73.6	73.6	0.155		1.0		
2	39	17	49.6	39.6			2.58	0.95 – 7.05	0.064
3/4	49	16	51.9	51.9			2.11	0.76 – 5.83	0.151
Volume Drenado									
> 1000 ml	50	20	52.7	43.9	0.205		1.0		
≤ 1000 ml	56	17	59.2	59.2			0.67	0.35 – 1.27	0.216
PH									
7.35 a 7.45	12	3	72.9	72.9	0.465		1.0		
Outros valores	79	29	56.7	52.7			1.54	0.47 – 5.10	0.478

Tabela 3 – Análise da sobrevida livre de recorrência (%) e regressão de Cox univariada, segundo marcadores sanguíneos, espessamento pleural, infiltrado pulmonar e linhas de quimioterapia.

Variáveis	n casos	n eventos	Sobrevida livre de recorrência (%)			Hazard Ratio	IC95%	p
			6 meses	12 meses	p (K-M)			
Leucócitos								
≤ 10.500	68	26	56.4	50.7	0.810	1.0	0.44 – 1.90	0.813
> 10.500	29	10	60.1	50.0		0.92		
Linfócitos								
Entre 900 e 2900	49	17	57.7	57.7	0.621	1.0	0.61 – 2.27	0.628
Outros valores	48	19	46.6	34.9		1.18		
Plaquetas								
≥ 150.000	77	27	55.1	55.1	0.868	1.0	0.49 – 2.35	0.870
< 150.000	23	8	67.1	50.3		1.07		
HB								
< 12	65	23	48.3	48.3	0.667	1.0	0.59 – 2.25	0.673
≥ 12	33	14	55.8	48.8		1.16		
Espessamento Pleural								
Não	75	26	55.8	49.6	0.836	1.0	0.46 – 1.89	0.839
Sim	29	11	56.5	56.5		0.93		
Infiltrado Pulmonar								
Não	56	18	58.7	58.7	0.328	1.0	0.72 – 2.61	0.338
Sim	48	19	52.5	45.0		1.37		
Linhas de QT								
Sem tratamento	30	5	76.9	76.9	0.066	1.0	0.65 – 6.11	0.226
QT paliativa 1ª linha	21	8	57.9	57.9		2.00		
QT paliativa gt 2ª linha	47	21	38.8	19.4		2.98		
Metástase								
Nenhuma	24	6	67.9	56.6	0.308	1.0	0.76 – 6.02	0.150
Uma	18	9	46.4	46.4		2.14		
Duas	23	8	61.6	41.1		0.98		
Três ou mais	37	13	58.1	58.1		1.19		

Tabela 4 – Análise da sobrevida livre de recorrência (%) e regressão de Cox univariada, segundo variáveis do sangue.

Variáveis	n casos	n eventos	Sobrevida livre de recorrência (%)			Hazard Ratio	IC95%	p
			6 meses	12 meses	p (K-M)			
ADA								
< 4.75	18	9	33.8	16.9	0.117	1.0		
≥ 4.75	74	26	57.3	57.3		0.56	0.26 – 1.20	0.133
DHL								
< 171.8	14	3	68.4	68.4	0.328	1.0		
≥ 171.8	87	34	54.2	50.4		1.77	0.54 – 5.76	0.344
Glicose								
≤ 46.5	13	3	66.5	66.5	0.386	1.0		
> 46.5	85	31	56.1	52.6		1.67	0.51 – 5.46	0.399
Albumina*								
≤ 1.68	7	0	-	-	0.228	--	--	--
> 1.68	39	10	67.4	67.4				
Proteína								
< 2.85	20	5	74.8	49.8	0.335	1.0		
≥ 2.85	78	33	49.6	49.6		1.57	0.61 – 4.02	0.323
PCR**								
< 9.15	5	0	-	-	0.178	--	--	--
≥ 9.15	17	5	70.6	70.6				
Linfócito no líquido***								
< 10.5	4	3	-	-	0.087	1.0		
≥ 10.5	75	30	52.1	47.3		0.37	0.11 – 1.23	0.106
Relação Neutrófilo/linfócito								
≤ 2.26	11	6	45.5	45.5	0.375	1.0		
> 2.26	85	30	54.7	50.2		0.68	0.28 – 1.63	0.387
Relação Plaquetas/linfócito								
< 131.5	22	8	60.3	60.3	0.910	1.0		
≥ 131.5	74	27	51.9	46.7		1.05	0.47 – 2.31	0.912

*avaliado até o segundo mês; ** avaliado até o primeiro mês; ***avaliado até o quarto mês.

Os fatores independentes para a sobrevida livre de recorrência foram procedimento principal e sexo. Pacientes que realizaram drenagem apresentaram fator protetor para recorrência de $HR=0.34$ ($IC95\%= 0.16 - 0.77$; $p=0.009$). Pacientes do sexo masculino tem um risco de $HR=2.04$ ($IC95\%= 1.02 - 4.05$ $p=0.043$). Ajustados pela variável linhas de QT (Tabela 5, Figura 2).

Tabela 5 – Análise dos fatores de risco para a recorrência do evento. Regressão múltipla de Cox.

Variável	Hazard Ratio*	IC95%	p
Procedimento principal			
Drenagem	0.35	0.16 – 0.77	0.009
Toracocentese	1.0		
Sexo			
Masculino	2.04	1.02 – 4.05	0.043
Feminino	1.0		

* ajustado pela variável linhas de QT

Figura 1 – Sobrevida livre de doença.

Figura 2 – Curvas de sobrevida livre de doença das variáveis - procedimento principal e sexo.

Estes resultados sugerem que mesmo dentre procedimentos mais simples (toracocentese e drenagem pleural), a drenagem pleural foi mais efetiva em diminuir risco de recorrência. Talvez por manter a pleura sem acúmulo de líquido por um período de tempo maior do que naqueles pacientes submetidos a simples toracocentese. De alguma forma, ocorreu um fenômeno visto também nos pacientes com cateter pleural de longa permanência que é a pleurodese espontânea, que ocorre pelo simples fato da persistência do dreno pleural. No caso de cateter pleural de longa permanência, assim como na presença da pleurodese, ocorre depósito de fibrina devido a persistência do cateter pleural, causando a pleurodese espontânea. A origem do acúmulo de fibrina, segundo alguns autores, ocorre por ativação da cascata de coagulação em decorrência da presença do cateter pleural de longa permanência. Outro ponto importante a se considerar é que nesta amostra tivemos perda de dados do variável tratamento sistêmico, que provavelmente também influenciaria na recorrência. Além do número de pacientes submetidos à toracocentese de alívio ser claramente menor do que aqueles submetidos à drenagem pleural. Esta análise de subgrupo também indica o padrão de recidiva do derrame pleural neoplásico em pacientes sem intervenções impactantes no espaço pleural, que seriam pleurodese, cateter pleural de longa permanência e videotoracoscopia com drenagem. Os principais dados relacionados ao padrão

de recidiva neste subgrupo foram taxa de recidiva global de 43,4% em 6 meses, tempo médio para recidiva de 0.8 meses ($dp=1.4$), mediana 0.3 meses, mínimo < 0.1 a 6.6 meses. Ainda em relação ao perfil de recidiva neste subgrupo, os pacientes submetidos ao procedimento drenagem pleural tiveram, em até 12 meses, sobrevida livre de recorrência superior de 60.6%, com $HR=0.26$ ($IC95\%= 0.13 - 0.52$) em relação aos pacientes que foram submetidos a toracocentese. Segundo Wang et al, reportou mediana de 11,4 meses para recorrência do derrame pleural. Vale destacar que os autores analisaram apenas um subgrupo de pacientes de câncer de pulmão (passíveis de receber inibidores de tirosina-quinase) que apresentam resposta ao tratamento muito mais efetiva do que outros subgrupos de câncer de pulmão. Por outro lado, nossa análise de subgrupo analisou pacientes com diferentes tipos de neoplasia e não selecionou subgrupos que apresentam resultados diferenciados a determinado tratamento. Outro estudo, publicado por Verma et al mostrou que pacientes também portadores de câncer de pulmão, mas submetidos ao tratamento padrão de quimioterapia apresentaram mediana para recorrência do derrame pleural de 1,6 meses. Claramente, há poucos estudos na literatura tentando identificar fatores associados a recorrência de derrame pleural neoplásico em pacientes tratados apenas com toracocentese ou drenagem pleural. Além disso, fica muito difícil comparar nossos dados com os dados dos artigos acima, pois nosso estudo envolveu pacientes de diferentes tipos histológicos.

Em relação ao nosso segundo artigo, continuamos incluindo nossa variável de interesse primário que é a fase do tratamento sistêmico em que o paciente se encontra. Neste estudo com amostra maior mais heterogênea, identificamos que pacientes elas estão na segunda linha de tratamento sistêmica apresentam risco 3 vezes maior de recorrência do derrame pleural do que pacientes que ainda não haviam iniciado o tratamento sistêmico para neoplasia. Por outro lado, os achados do primeiro estudo publicado foram mantidos, ou seja, toracocentese se manteve como fator de risco independente de recidiva do derrame pleural neoplásico.

Pacientes com alto de risco de recidiva de derrame pleural neoplásico e expectativa maior do que 30 dias, devem ser submetidos a tratamento definitivo

do derrame pleural como pleurodese ou cateter pleural de longa permanência. No entanto, a literatura apresenta mais dados relacionados a fatores associados a mortalidade do que a recorrência de derrame pleural neoplásico. Os poucos estudos que se regerem a recorrência foram acima citados ou relacionam apenas pleurodese como preditor de recorrência do derrame. Os poucos estudos citados no artigo mostraram para tratamento específico padrões de recorrência bem diferentes do nosso estudo. Nosso estudo mostrou mediana de recorrência de 0,3 meses ao passo que os dois estudos envolvendo quimioterapia apresentaram mediana maior do que 8 meses. Estes estudos envolveram no máximo 30 pacientes cada, ou seja, uma amostra bem menor do que a nossa, além do fato de incluir apenas pacientes com câncer de pulmão e submetidos ao mesmo regime de quimioterapia.

5. CONCLUSÃO

Encontramos fatores preditivos e prognósticos de recorrência de derrame pleural neoplásico em diferentes populações de pacientes. Incluindo análise de subgrupo com pacientes submetidos apenas a drenagem pleural por agulha (toracocentese) ou dreno (toracostomia com drenagem fechada). Ainda neste último cenário, conseguimos compreender um pouco melhor a evolução do derrame pleural neoplásico no que se refere à taxa de recorrência. Obviamente, nosso estudo apresenta limitações que são melhores descritas nos dois artigos publicados, assim como conclusões mais específicas relacionadas a cada amostra analisada.

REFERÊNCIAS:

1. Burrows CM, Mathews WC, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions: an assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of life measures of extent of disease. *Chest*. 2000;117(1):73-8.
2. Diacon AH, Wyser C, Bolliger CT, et al. Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1445.
3. Cardillo G, Facciolo F, Carbone L, Regal M, Corzani F, Ricci A, et al. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21(2):302-5.
4. Zimmer PW, Hill M, Casey K, et al. Prospective randomized trial of talc slurry vs bleomycin in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest*. 1997;112:430-4.
5. Antunes G, Neville E, Duffy J, et al. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax*. 2003;58(Suppl II):ii29-ii38.
6. Weissberg D, Ben-Zeev I. Talc pleurodesis. Experience with 360 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;106(4):689-95.
7. Yim AP, Chan AT, Lee TW, et al. Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg*. 1999;62:1655-8.
8. Cecil RL. *Tratado de medicina interna*. 22a ed. São Paulo: Elsevier; 2004.
9. Vargas FS, Teixeira LR, Marchi E. *Derrame pleural*. São Paulo: Roca; 2004.
10. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura. *Am J Med*. 1977;63:695-702.
11. Lynch TJ Jr. Management of malignant pleural effusions. *Chest*. 1993;103(4 Suppl):385S-389S.
12. Judson MA, Sahn SA. Pulmonary physiologic abnormalities caused by pleural disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 1995;16:346-53.
13. Bensenor IM, Atta JA, Martins MA. *Semiologia clinica*. São Paulo: Sarvier; 2002.
14. Marel M, Stastny B, Melinova L, et al. Diagnosis of pleural effusions: experience with clinical studies, 1986 to 1990. *Chest*. 1995;107:1598-1603.

15. Anderson CB, Philpott GW, Ferguson TB. The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer*. 1974;33(4):916-22.
16. Böehle AS, Kurdow R, Dohrmann P, et al. Effective treatment of malignant pleural effusion. Thoracoscopic talc pleurodesis. *Dtsch Med Wschr*. 1999;124:341-5.
17. Ratliff JL, Chavez CM, Jamchuck A. Re-expansion pulmonary edema. *Chest*. 1973;64:654-6.
18. 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.
19. Viallat JR, Rey F, Astoul P, Boutin C. Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions. A review of 360 cases. *Chest*. 1996;110(6):1387-93.
20. Izbicki R, Weyhing BT 3rd, Baker L, Caoili EM, Vaitkevicius VK. Pleural effusion in cancer patients. A prospective randomized study of pleural drainage with the addition of radioactive phosphorous to the pleural space vs. pleural drainage alone. *Cancer*. 1975;36(4):1511-8.
21. Tremblay A, Michaud G. Single-Center experience with 250 tunnelled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest*. 2006;129:362-8.
22. Martini N, Bains MS, Beattie EJ. Indications for pleurectomy in malignant effusion. *Cancer* 1975; 35:734-8.
23. Petrou M, Kaplan D, Goldstraw P. Management of recurrent malignant pleural effusion. The complementary role of talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunting. *Cancer*. 1995;75:801-5.
24. Tsang V, Fernando AC, Goldstraw P. Pleuroperitoneal shunt for recurrent malignant pleural effusion. *Thorax*. 1990;45:369-72.
25. Matsuzaki Y, Shibata K, Yoshioka M, et al. Intrapleural perfusion hyperthermo-chemotherapy for malignant pleural dissemination and effusion. *Ann Thorac Surg*. 1995;59:127-31.
26. Shigemura N, Akashi A, Tomoyuki N, et al. Pleural perfusion thermo-chemotherapy under VATS: A new less invasive modality for advanced lung cancer with pleural spread. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:1016-22.

27. Muraoka M, Oka Tadayuki, Akamine S, et al. Modified intrapleural cisplatin treatment for lung cancer with positive pleural lavage cytology or malignant effusion. *J Surg Oncol*. 2006;93:323-9.
28. Shoji T, Tanaka F, Yanagihara K, et al. Phase II study of repeated intrapleural chemotherapy using implantable access system for management of malignant pleural effusion. *Chest*. 2002;121:821-4.
29. Agrenius V, Chmielewska J, Widstrom O, et al. Pleural fibrinolytic activity is decreased in inflammation as demonstrated in quinacrine pleurodesis treatment of malignant pleural effusion. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:1381-5.
30. Sahn SA, Good JR Jr. Pleural fluid pH in malignant effusions. *Ann Intern Méd*. 1988;108:345-9.
31. Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Panadero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited: report of 125 cases. *Chest*. 1993;104:1482-5.
32. Aelony Y, King RR, Boutin C. Thoracoscopic talc poudrage in malignant pleural effusions. *Chest*. 1998;113:1007-12.
33. Dunkel TB. Intrapleural tetracycline in the treatment of malignant pleural effusions. *Minn Med*. 1986;69:717-25.
34. Sherman S, Grandy KJ, Seidman JC. Clinical experience with tetracycline pleurodesis of malignant pleural effusions. *South Med J*. 1987;80:716-9.
35. Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med*. 1994;120(1):56-64.
36. Dresler CM, Olak J, Herndon JE, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest*. 2005;127:909-15.
37. Vargas FS, Teixeira LR. Pleurodese. In Vargas FS, Teixeira LR, Marchi E, editores. *Derrame pleural*. São Paulo: Roca; 2004.
38. Sherman S. Optimum anesthesia with intrapleural lidocaine during chemical pleurodesis with tetracycline. *Chest*. 1988;93:553-7.
39. Gravelyn TR, Michelson MK, Gross BH, et al. Tetracycline pleurodesis for malignant pleural effusions: a 10-year retrospective study. *Cancer*. 1987;59:1977.
40. Siegel RD, Schiffman FJ. Systemic toxicity following intracavitary administration of bleomycin. *Chest*. 1990;98:507.

41. Audu PBD, Sing RF, Mette SA, et al. Fatal diffuse alveolar injury following use of intrapleural bleomycin. *Chest*. 1993;103:1638.
42. Moores DWO. Malignant pleural effusion. *Semin Oncol*. 1991;18:59-61.
43. de Campos JR, Vargas FS, de Campos Werebe E, Cardoso P, Teixeira LR, et al. Thoracoscopy talc poudrage: a 15-year experience. *Chest*. 2001;119(3):801-6.
44. Kennedy L, Rusch VW, Strange C, Ginsberg RJ, Sahn SA. Pleurodesis using talc slurry. *Chest*. 1994;106(2):342-6.
45. DeCamp MM, Mentzer SJ, Swanson SJ, et al. Malignant effusive disease of the pleura and pericardium. *Chest*. 1997;112:291S-5S.
46. Paul JS, Beattie EJ, Blades B, et al. Lung function studies in poudrage treatment of recurrent spontaneous pneumothorax. *J Thorac Surg*. 1951;22:52-8.
47. Lange PJ, Mortensen J, Groth S. Lung function 22-35 years after treatment of idiopathic spontaneous pneumothorax with talc poudrage or simple drainage. *Thorax*. 1988;43:743-8.
48. Rinaldo JE, Owens GR, Rogers RM. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983; 85:523-6.
49. Bouchama A, Chastre J, Gaudichet A, et al. Acute pneumonitis with bilateral pleural effusion after talc pleurodesis. *Chest*. 1984;86:795-7.
50. Werebe EC, Pazetti R, Milanez de Campos JR, et al. Systemic distribution of talc after intrapleural administration in rats. *Chest*. 1999;115:190-3.
51. Chambers JS. Palliative treatment of neoplastic pleural effusion with intercostal intubation and talc instillation. *West J Surg Obstet Gynecol*. 1958;66(1):26-8.
52. Webb WR, Ozmen V, Moulder PV, Shabahang B, Breaux J. Iodized talc pleurodesis for the treatment of pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;103(5):881-5.
53. Spiegler PA, Hurewitz AN, Groth ML. Rapid pleurodesis for malignant pleural effusions. *Chest*. 2003;123(6):1895-8.
54. Erickson KV, Yost M, Bynoe R, Almond C, Nottingham J. Primary treatment of malignant pleural effusions: video-assisted thoracoscopic surgery poudrage versus tube thoracostomy. *Am Surg*. 2002;68(11):955-9.
55. Adler RH, Sayek I. Treatment of malignant pleural effusion: a method using tube thoracostomy and talc. *Ann Thorac Surg*. 1976;22(1):8-15.

56. Sahin U, Unlu M, Akkaya A, Ornek Z. The value of small-bore catheter thoracostomy in the treatment of malignant pleural effusions. *Respiration*. 2001;68(5):501-5.
57. Waller DA, Rengarajan A. Thoracoscopic decortication: a role for video-assisted surgery in chronic postpneumonie pleural empyema. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:1813-6.
58. Lee YC, Baumann MH, Maskell NA, Waterer GW, Eaton TE, Davies RJ, et al. Pleurodesis practice for malignant pleural effusions in five English-speaking countries: survey of pulmonologists. *Chest*. 2003;124(6):2229-38.
59. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. (Cochrane Systematic Reviews). The Cochrane Library, Issue 4, Jan, 2004.
60. Morton RP. Evolution of quality of life assessment in head and neck cancer. *J Laryngol Otol*. 1995;109:1029-35.
61. The Whoqol Group. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL). In: Orley J, Kuyken W, editors. *Quality of life assessment: international perspectives*. Heidelberg: Springer Verlag; 1994. p. 41- 60.
62. Bech P. Quality of life measurements in the medical setting. *Eur Psychiatry*. 1995;10(Suppl 3):83-5.
63. Katschnig H. How useful is the concept of quality of life in psychiatry? *Cur Opin Psychiatry*. 1997;10:337-45.
64. Pilling JE, Dusmet ME, Ladas G, Goldstraw P. Prognostic factors for survival after surgical palliation of malignant pleural effusion. *J Thorac Oncol*. 2010;5:1544–50.
65. Bielsa S, Salud A, Martinez M, et al. Prognostic significance of pleural fluid data in patients with malignant effusion. *Eur J Intern Med*. 2008;19:334–9.
66. Banka R, Terrington D, Mishra EK. Management of septated malignant pleural effusions. *Curr Pulmonol Rep* 2018; 7: 1–5.
67. Lui MMS, Thomas R, Lee YCG. Complications of indwelling pleural catheter use and their management. *BMJ Open Respir Res* 2016; 3: e000123.
68. Chung C-L, Chen Y-C, Chang S-C. Effect of repeated thoracenteses on fluid characteristics, cytokines, and fibrinolytic activity in malignant pleural effusion. *Chest* 2003; 123: 1188–1195.

- 69.Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. *Thorax* 2014;69:1098-104.
- 70.Abrao FC, Peixoto RD, Abreu IR, et al. Prognostic factors in patients with malignant pleural effusion: Is it possible to predict mortality in patients with good performance status? *J Surg Oncol* 2016;113:570-4.
- 71.Lim JU, Yeo CD, Kang HS, et al. Elevated pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio is associated with poor survival in stage IV non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion. *Sci Rep* 2019;9:4721.
- 72.Das SK, Saha SK, Das A, et al. A study of comparison of efficacy and safety of talc and povidone iodine for pleurodesis of malignant pleural effusions. *J Indian Med Assoc* 2008;106:589-590, 592.
- 73.Mohsen TA, Zeid AA, Meshref M, et al. Local iodine pleurodesis versus thoracoscopic talc insufflation in recurrent malignant pleural effusion: a prospective randomized control trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:282-6.
- 74.Demmy TL, Gu L, Burkhalter JE, et al. Optimal management of malignant pleural effusions (results of CALGB 30102). *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:975-82.
- 75.Stefani A, Natali P, Casali C, et al. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:827-32.
- 76.Lin JB, Lai FC, Li X, et al. Sequential treatment strategy for malignant pleural effusion in non-small cell lung cancer with the activated epithelial grow factor receptor mutation. *J Drug Target* 2017;25:119-24.
- 77.Tamiya M, Tamiya A, Yasue T, et al. Vascular endothelial growth factor in plasma and pleural effusion is a biomarker for outcome after bevacizumab plus carboplatin-paclitaxel treatment for non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion. *Anticancer Res* 2016;36:2939-44.
- 78.Wang W, Jiang X, Zhang Y, Song Y, Song Z. *J Thorac Dis* 2019;11(9):3712-3720.
- 79.Verma A, Chopra A, Lee YW, et al. Can EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) Alone Without Talc Pleurodesis Prevent Recurrence of Malignant Pleural Effusion (MPE) in Lung Adenocarcinoma. *Curr. Drug Discov. Technol* 2016;(13(2).
- 80.Kinase Inhibitors (TKI) Alone Without Talc Pleurodesis Prevent Recurrence of Malignant Pleural Effusion (MPE) in Lung Adenocarcinoma. *Curr Drug Discov Technol* 2016;13:68-76.

81. Banka R, Terrington D, Mishra EK. Management of septated malignant pleural effusions. *Curr Pulmonol Rep* 2018; 7: 1–5.
82. Lui MMS, Thomas R, Lee YCG. Complications of indwelling pleural catheter use and their management. *BMJ Open Respir Res* 2016; 3: e000123.
83. Chung C-L, Chen Y-C, Chang S-C. Effect of repeated thoracenteses on fluid characteristics, cytokines, and fibrinolytic activity in malignant pleural effusion. *Chest* 2003; 123: 1188–1195.