

# Pleurodese em câncer de pulmão Melhora na sobrevida

Sérgio Jamnik<sup>1</sup>, Ilka Lopes Santoro<sup>2</sup>, Hakaru Tadokoro<sup>3</sup>, Cesar Uehara<sup>4</sup>,  
Octávio Ribeiro Ratto<sup>5</sup>

## Resumo

Foram comparados dois grupos de pacientes portadores de carcinoma broncogênico com derrame pleural: num grupo com 21 pacientes realizou-se pleurodese com tetraciclina ou mitomicina, no outro grupo com 66 paciente não se realizou a pleurodese. Foram escolhidos, para realizar pleurodese, aqueles que apresentassem reacumulação rápida de líquido pleural e que tivessem a perspectiva de sobrevida de meses. Para que não houvesse uma tendenciosidade de colocar a população com melhor prognóstico num dos grupos, avaliou-se os índices de Karnofsky inicial para os 2 grupos com o teste de Mann-Whitney que os mostrou serem praticamente iguais. Realizou-se a curva de estimativa da probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier e o teste do produto do momento de Cox-Mantel para a comparação da sobrevida dos dois grupos. A sobrevida foi maior para os pacientes que realizaram a pleurodese e foi estatisticamente significativa ( $p = 0,01602$ ).

**Unitermos:** derrame pleural; carcinoma do pulmão; pleurodese; sobrevida.

O câncer de pulmão, em nosso meio, vem aumentando a sua incidência nas últimas décadas, em ambos os sexos, e causando grande mortalidade<sup>(36)</sup>. Cerca de 22% dos pacientes, quando diagnosticados, apresentam derrame pleural. Os seus sinais e sintomas mais comuns, a dor torácica, a dispnéia e a tosse<sup>(10)</sup>, estão presentes neste estágio.

A presença de derrame pleural implica uma fase avançada da doença e, independente do encontro ou não de células malignas no líquido pleural, o prognóstico é pior. Estes pacientes, em sua maioria, não são candidatos a cirurgia curativa, sendo por este motivo submetidos a terapia paliativa. Caso ocorra reacúmulo rápido no espaço pleural, o paciente apresentará sintomas, sendo a dispnéia o principal deles. No sentido de se evitar este fato, podemos realizar a pleurodese<sup>(22,27)</sup>. O principal objetivo deste método é o acolamento das pleuras através de injeção de substâncias esclerosantes na cavidade pleural. Várias substâncias podem ser

utilizadas como esclerosantes: talco, tetraciclina, bleomicina, mitomicina, oncocloramim, entre outras.

Neste trabalho comparamos um grupo de pacientes que foram submetidos a pleurodese e outro que não, avaliando a eficácia das drogas e os prognósticos.

## Casuística e método

Foram estudados 87 pacientes portadores de carcinoma broncogênico e derrame pleural. Estes doentes eram procedentes das enfermarias das Disciplinas de Pneumologia e Propedêutica Médica da Escola Paulista de Medicina.

A média de idade era de 64,0 anos, com variação de 31,0 a 88,0 anos. Sessenta e dois (71,3%) pacientes eram homens e 25 (28,7%) eram mulheres.

Em relação a raça, 67 (77,0%) eram brancos, 15 (17,2%) negros e 5 (5,8%) amarelos.

<sup>1</sup>Mestre em Pneumologia da Escola Paulista de Medicina.

<sup>2</sup>Médica Contratada da Disciplina de Pneumologia da EPM.

<sup>3</sup>Doutor em Pneumologia e Chefe do Grupo de Oncologia da EPM.

<sup>4</sup>Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia da EPM.

<sup>5</sup>Professor Titular da Disciplina de Pneumologia da EPM.

Todos os pacientes apresentaram diagnóstico de câncer de pulmão através de exames anatomopatológico do material obtido através de biópsias pulmonares ou pleurais.

O diagnóstico do derrame pleural era feito através dos aspectos clínicos e por imagem (radiografia simples, ultra-som e tomografia computadorizada de tórax).

Eram escolhidos para realizar a pleurodese os pacientes que tinham as características descritas em outros trabalhos<sup>(21,22)</sup>.

Submeteram-se a pleurodese 21 pacientes, sendo utilizada a mitomicina em 8 pacientes e a tetraciclina em 13. A dose utilizada era de 20 a 25mg de mitomicina e 30mg/kg de tetraciclina.

Para cada paciente descreveu-se o "performance status", e neste estudo utilizou-se a escala de Karnofsky<sup>(10)</sup> (Tabela 1).

**Tabela 1** – Performance status – Escala de Karnofsky

Normal/sem queixas	→	100
Capaz de atividades normais; sinais e sintomas menores da doença	→	90
Atividade normal com esforço	→	80
Pode se cuidar; incapaz de atividade normal ou fazer trabalho ativo	→	70
Necessita ocasionalmente de assistência, mas capaz de fazer quase todas as suas necessidades fisiológicas	→	60
Requer assistência considerável e cuidados médicos freqüentes	→	50
Incapacitado, necessita cuidados especiais e assistência	→	40
Incapaz totalmente, necessário hospitalização, mas a morte não é iminente	→	30
Muito doente, necessário hospitalização + tratamento ativo e de suporte	→	20
Moribundo	→	10
Morte	→	0

As características dos 2 grupos, os que foram e os que não foram submetidos a pleurodese, eram semelhantes, com predomínio do sexo masculino sobre o feminino (Tabela 2).

**Tabela 2** – Quadro geral

	21 Pleurodese		66 Não Pleurodese	
Sexo	%		%	
masculino	12	57,2	50	75,7
feminino	9	42,8	16	24,2
Tipo histológico				
CEC	3	14,2	22	33,3
adenocarcinoma	13	61,9	29	44,0
CIPC	1	7,9	10	15,1
outros	4	19,0	5	7,6
Volume derrame pleural				
pequeno	4	19,0	23	34,9
moderado	10	47,7	21	31,8
grande	7	33,3	22	33,3
Aspecto				
citrino	10	47,6	26	39,3
hemorrágico	10	47,6	29	44,0
turvo	1	4,8	11	16,7
Citologia oncótica				
II	6	28,5	36	54,5
V	15	71,4	30	45,4
Biópsia pleural				
inflamação	6	28,6	14	21,2
neoplásica	10	47,6	24	36,4
não realizado	5	23,8	28	42,4

Em todos os pacientes submetidos a pleurodese colocavam-se tubos na cavidade pleural para a drenagem do líquido pleural, com o objetivo de aproximar a pleura parietal à visceral e obter reexpansão do pulmão. Quando isto era obtido, injetava-se, através do dreno, a substância esclerosante. Esta permanecia na cavidade pleural de 12 a 24 horas, seguindo-se o despinçamento do tubo, com sua drenagem pela gravidade em "selo d'água".

Considerava-se uma pleurodese com sucesso se a drenagem em 24 horas fosse igual ou superior a 100ml. Retirava-se, então, o dreno.

Realizou-se curvas de estimativa da probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier<sup>(12)</sup>, com a finalidade de se comparar as sobrevidas dos dois grupos. A comparação entre as curvas foi feita com o teste do produto do momento de Cox-Mantel<sup>(13)</sup> frente às duas variáveis. O nível de significância para rejeição da hipótese de nulidade foi sempre igual ou menor que 0,05 (5%). O teste de Mann-Whitney<sup>(13)</sup> para comparação entre dois grupos de pacientes foi utilizado para comparação dos índices de Karnofsky entre os pacientes que realizaram ou não a pleurodese.

### Resultados

A pleurodese foi realizada em 21 pacientes, sendo eficaz em 19 pacientes (90,4%). Nos 2 pacientes em que não houve sucesso, a tetraciclina foi utilizada em 1 paciente e a mitomicina no outro. As causas do fracasso foram atelectasia e uma “carapaça” de neoplasia que envolvia a pleura impedindo a expansão pulmonar (Tabela 3).

**Tabela 3** – Distribuição segundo a realização de pleurodese

Pleurodese	Nº	%	Karnofsky
Sim	21	24,1	80,0
Não	66	75,9	75,0
Total	87	100,0	

Analisando a curva de sobrevida temos que ela foi maior nos pacientes que se submeteram a pleurodese, sendo estatisticamente significativa ( $p = 0,01602$ ), quando comparada com a dos indivíduos que não fizeram pleurodese. Durante todo o período, não houve embricamento das curvas (Gráfico 1).

A média inicial, antes da pleurodese, do índice de Karnofsky dos pacientes que se submeteram a pleurodese e dos que não realizaram a pleurodese foi praticamente idêntica de 71,1. Assim, não houve diferença estatística entre os 2 grupos (Teste de Mann-Whitney – 7 calc = 0,20 e 7 crit = 1,96). A mediana foi de 80,0 para os pacientes que realizaram a pleurodese e 75,0 para os pacientes que não realizaram a pleurodese.

### Comentários

O derrame pleural decorrente de doença neoplásica é uma das causas mais comuns de derrames pleurais em pacientes com idade superior

a 50 anos (35-43%) e a maior responsável pelo derrame pleural recidivante<sup>(3,9,20)</sup>. O derrame pleural maligno geralmente é causado pelo câncer de pulmão, linfoma, leucose e câncer de mama<sup>(15,16,29)</sup>.

Os pacientes com derrame pleural volumoso são sintomáticos, apresentando dispnéia, tosse e dor pleural, sendo necessária a drenagem pleural de alívio. A escolha do tratamento depende de vários fatores, que incluem a idade, o “performance status”, o local do tumor primário e o provável prognóstico. Infelizmente apenas em poucos pacientes o derrame pleural diminui em resposta à quimioterapia sistêmica, como nos secundários ao câncer de mama, linfoma, câncer de células germinativas e câncer de ovário.

A drenagem pleural pode aliviar a dispnéia e a tosse, mas na ausência de resposta ao tratamento sistêmico, o líquido reacumula-se dentro de 1 mês, com tempo médio de 4,2 dias, independente se foi por simples aspiração ou se foi por drenagem sob selo d’água<sup>(2)</sup>. Além disso, toracocenteses repetidas podem provocar complicações, como pneumotórax e empiema, e, também, provocar perda proteica levando a hipoproteinemia, que facilitará o reacúmulo de líquido<sup>(3)</sup>. Para se evitar estas complicações, vários agentes vêm sendo utilizados para se obter obliteração do espaço pleural (pleurodese), impedindo a recidiva do derrame pleural. Atingido este objetivo, os sintomas dos portadores do derrame pleural diminuirão e até podem desaparecer. Este efeito deve-se não só à descompressão direta do pulmão<sup>(34)</sup> mas, também, à diminuição do volume que leva a musculatura respiratória a operar numa força de curva tensão-volume mais vantajosa<sup>(7)</sup>.

Vários dos agentes utilizados na pleurodese são substâncias que produzem pleurite química. Alguns agentes citotóxicos podem agir, causando regressão da infiltração pleural. Em 1935, Bethume<sup>(4)</sup> descreveu a técnica da utilização do talco para a pleurodese. Ele instilou 0,5ml de talco estéril na cavidade pleural de cachorros e gatos, e observou que não havia formação de derrame pleural, mas, sim, aderências firmes das pleuras.

A pleurodese com talco foi efetiva nos pacientes com derrame pleural maligno. Já Throsrud<sup>(38)</sup>, em 1965, realizou os primeiros estudos da tetraciclina nas pleuras de coelho. Este autor injetou 100mg de tetraciclina no espaço pleural, observando exsudato pleural, com edema e infiltração celular com leucócitos e macrófagos nas primeiras 24-48 horas. A proliferação fibroblástica começava 72 horas após a instilação, com depósito de fibrina nas pleuras visceral e parietal, ocorrendo destruição das células mesoteliais. Do 6º ao 10º dia, pequeno

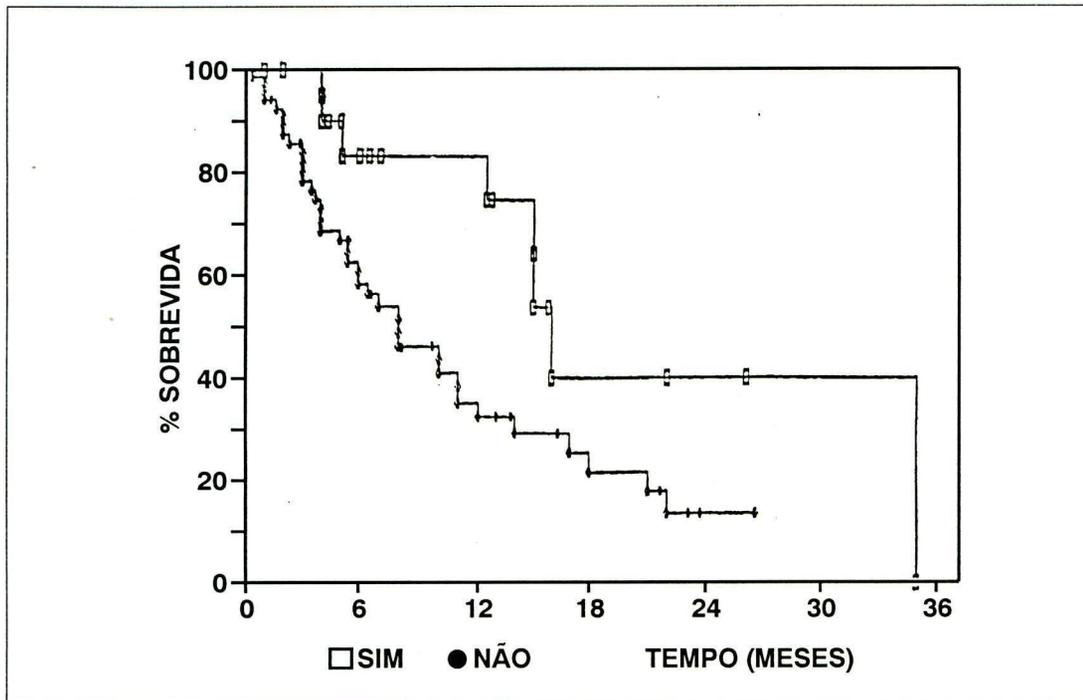


Gráfico 1 –  
Sobrevida  
segundo  
pleurodese

derrame sero-hemorrágico ocorria. A adesão pleural e fibrose causando a obliteração do espaço pleural eram observadas após 17 dias.

Utilizamos a tetraciclina para a pleurodese, por ser uma droga barata, comprovadamente efetiva e com mínimos efeitos colaterais<sup>(21,23,30)</sup>. Destes, o mais importante é a dor pleurítica, sendo possível o seu controle com o uso de narcóticos intramusculares ou a injeção intrapleural de lidocaína, conforme os trabalhos de Sahn<sup>(27)</sup> Wallach<sup>(41)</sup> Sarma e Moore<sup>(33)</sup>. Quando não dispúnhamos de tetraciclina, empregamos a mitomicina.

A pleurodese foi eficaz em 19 dos nossos pacientes (90,4%), compatível com a literatura que varia de 60 a 90%, com raros relatos atingindo 100%<sup>(14,25,26)</sup>.

O mecanismo de ação da tetraciclina ainda não está bem estabelecido. Uma possível explicação para a sua ação seria o pH ácido. Sahn e Potts<sup>(32)</sup>, utilizando tetraciclina com pH inicial de 2,5, obtiveram exsudato pleural rico em proteínas apenas quando o pH do líquido pleural era baixo (7,42). Este fato relacionava-se com altas doses de tetraciclina (35mg/kg)<sup>(30,32)</sup>. Com doses menores – 7mg/kg, o pH do líquido pleural era 7,53. Analisando estes dados, Sahn e Potts<sup>(32)</sup> correlacionaram esta diferença no pH à causa de efetividade da tetraciclina em produzir sínfese pleural, idéia esta apoiada por Robson e Balooki<sup>(23)</sup>. Sahn e col.<sup>(31)</sup>, Zaloznik e col.<sup>(42)</sup>, e Wallack<sup>(40)</sup> sugerem mecanismos adicionais, como o estímulo de proliferação fibroblástica e a atividade citostática de tetraciclina.

Recomendava-se, para melhorar o sucesso da pleurodese, que o paciente ficasse em várias posições, mudando o decúbito periodicamente, no intuito de se distribuir a tetraciclina em toda a cavidade pleural. Mas trabalhos recentes demonstraram não ser mais necessário a rotação do paciente<sup>(17,27)</sup>.

A mitocina, como outras drogas citotóxicas, pode tanto atuar reduzindo a invasão pleural como provocando sinéquia. A maior limitação do uso dessas drogas é a chance de absorção sistêmica, causando efeitos colaterais.

Outro fator importante para se obter o sucesso na pleurodese é que seja utilizada a técnica adequada da drenagem para aproximação das pleuras. A aspiração com agulha do derrame pleural, com a administração de substância esclerosante logo em seguida, tem os seus defensores<sup>(18,19,20)</sup>. Entretanto, resultados melhores são obtidos quando o derrame pleural é drenado por vários dias, e a injeção da substância é feita quando o débito do dreno torácico é menor do que 100ml nas 24 horas<sup>(2,8,24)</sup>.

Optamos pela drenagem tubular, porque as pleuras permanecendo mais em contato aumenta a chance do sucesso das substâncias esclerosantes. Após a administração da tetraciclina ou mitocina através do dreno, mantínhamo-lo pinçado por 12 a 24 horas. O dreno era removido quando o débito era 100ml ou menor nas 24 horas, pois considerávamos que havia acolamento das pleuras.

Em 2 pacientes não obtivemos a pleurodese, sendo que a tetraciclina foi utilizada em 1 paciente

e a mitomicina no outro. As causas deste fracasso foram a atelectasia e uma “carapaça” neoplásica que envolvia a pleura, impedindo a expansão pulmonar. Estes dados confirmam a necessidade de o pulmão estar expandido, para que se consiga a sínfese pleural.

A sobrevida foi maior nos pacientes que se submeteram a pleurodese, sendo estatisticamente significativa, quando comparada com a dos indivíduos que não fizeram pleurodese. Este fato é pouco citado na literatura, onde temos uma referência de Light<sup>(15)</sup>, relatando apenas uma melhora na qualidade de vida, sem influência na sobrevida.

Como a literatura recomenda que a pleurodese seja realizada em indivíduos com suspeita de sobrevida de alguns meses não-debilitados e pH pleural superior a 7,30<sup>(15-21)</sup>, ela poderia estar sendo realizada tendenciosamente para a população com melhor prognóstico. Avaliamos, antes da pleurodese, os índices de Karnofsky, que têm sido descritos como importante indicador de prognóstico, assim como parâmetro para indicarmos ou não o tratamento paliativo a portadores de câncer de pulmão<sup>(36)</sup>. As médias dos índices de Karnofsky para os 2 grupos foram de 71,1, com mediana de 80,0 para os pacientes que realizaram a pleurodese e 75,0 para o outro grupo.

O volume do derrame pleural apresenta relação inversa com a sobrevida, ou seja, esta é maior para os pacientes portadores de derrame pleural pequeno. Isto se deve a estado mais avançado da doença e ao comprometimento da própria função pulmonar. Nos 2 grupos houve predominância de volumes maiores (grande ou moderado), com 81% no grupo de pleurodese e 65,9% no de não-pleurodese.

A sobrevida de pacientes portadores de líquido hemorrágico é menor em relação ao aspecto amarelo citrino ou outro aspecto, pois o líquido hemorrágico indica envolvimento de pleura, estágio avançado do tumor. Decker e Bupp<sup>(6)</sup>, Springs e Bodington<sup>(38)</sup>, Sahn<sup>(28)</sup> e Justin-Bedançon e col.<sup>(11)</sup> acham que a causa do derrame hemorrágico poderia ser a invasão tumoral local de vasos sanguíneos, com extravasamento de hemácias para o líquido pleural ou dilatação de capilares por substâncias vasoativas. A porcentagem de líquido hemorrágico nos 2 grupos era semelhante, 47,6% para o grupo da pleurodese e 44,0% para o da não-pleurodese.

A presença do derrame pleural no paciente com neoplasia é sinal de pior prognóstico<sup>(1,5,37)</sup>. Este fato independe de as células malignas estarem ou não presentes na análise do líquido pleural ou

biópsia pleural, embora possa existir uma tendência a maior sobrevida para os portadores de derrame classe II. No grupo da pleurodese, houve predominância de classe V (71,4%), ao passo que no grupo de não-pleurodese, a distribuição foi mais homogênea, com discreta predominância de classe II (54,5%).

Nos nossos pacientes, o volume, o aspecto hemorrágico e a citologia do derrame pleural apresentavam distribuição equivalente nos pacientes com pleurodese e sem pleurodese. Houve tendência do grupo de pleurodese a apresentar parâmetros com pior prognóstico; em conseqüência, menor sobrevida seria esperada. Porém, encontramos maior sobrevida nos pacientes que se submeteram a pleurodese. Isto nos faz pensar que a pleurodese pode estar realmente interferindo no prognóstico destes pacientes, através da melhora da relação ventilação/perfusão e melhora do funcionamento da musculatura respiratória.

### Summary

*We compared two groups (A and B) of patients with lung cancer and pleural effusion. The A group with 21 patients, we performed pleurodesis with tetracyclin or mitomycin, and the B group of 66 patients without pleurodesis. The A group was patients with a rapid relapses of pleural effusion and a possibility of survival of months. To not choose good performances status for one group, we randomized the patients with initial for both groups, that the Mann-Withney test was equal to both. We performed the Kaplan-Meyer survival probability curve and the test of Cox-Mantel to compare the two groups. The survival was longer for the patients with pleurodesis ( $p = 0,016502$ ).*

**Key words:** pleural effusion; lung cancer; pleurodesis; survival.

### Referências Bibliográficas

1. America Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting Manual for Staging of Cancer. Chicago American College of Surgeons, 1977, p. 59-61.
2. ANDERSON, C.B.; PHILPOTT, G.W.; FERGUSON, T.B. – The treatment of malignant pleural effusion. *Cancer*, 88:532-7, 1978.
3. AUSTIN, E.H.; FLYE, M.W. – The treatment of recurrent malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg*, 28:190-203, 1979.
4. BETHUME, N. – Pleural poudrage. A new technique for the deliberate production of pleural adhesions as a preliminary to lobectomy. *J Thorax Surg*, 4:251-61, 1935.
5. BRINKMAN, G.L. – The significance of pleural effusion complicating otherwise operable bronchogenic carcinoma. *Dis Chest*, 36:152-4, 1959.

6. DEKKER, A; BUPP, P.A. – Cytology of serous effusion: An investigation into the usefulness of cell blocks versus smears. *Am Clin Pathol*, 70:855-60, 1978.
7. ESTENNE, M; YERNAULT, J.C.; DE TROYER, A. – Mechanisms of relief of dyspnea after thoracentesis in patients with large pleural effusion. *Am J Med*, 74:813-819, 1983.
8. FRACCHIA, A.A.; KNAPPER, W.H.; CAREY, J.T.; FARROW, J.H. – Intrapleural chemotherapy for effusion from metastatic breast cancer. *Cancer*, 26:626-9, 1970.
9. FRIEDMAN, M.A.; SLATER, E. – Malignant pleural effusion. *Cancer Treat Rev*, 5:49-66, 1978.
10. JAMNIK, S. – Derrame pleural em portadores de carcinoma broncogênico. São Paulo, 1993. (Tese – Mestrado – Escola Paulista de Medicina).
11. JUSTIN-BEDANÇON, L.; BROVET, G.; CHRETIEN, J. – Deux observations hémopneumothorax spontané révélateur de tumeur maligne de la pleure. *J Fr Med Clin Thor*, 8:616-32, 1954.
12. KAPLAN, G.; MEIER, P. – Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, 53:457-81, 1958.
13. LEE, E.T. – Statistical Methods for survival data analysis, Belmont, USA Lifetime Heasning Publication, 1980.
14. LEFF, A.; HOPERWELL, P.C.; CASTELLO, J. – Pleural effusion from malignancy. *Ann Intern Med*, 88:532-7, 1978.
15. LIGHT, R.W. – Malignant pleural effusion – In the pleural diseases. Philadelphia, Lea & Febiger, 1983, p. 77-85.
16. LIGHT, R.W. – Tumours of the pleura. In textbook of Respiratory Medicine. Edited by W.B. Saunders, Philadelphia, USA, 1988, p. 1770-80.
17. LORCH, D.G.; GORDON, L.; WOOTEN, S. et al. – The effect of patient positioning on the distribution of tetracycline in the pleural space during pleurodesis. *Chest*, 98:527-9, 1988.
18. OSTROWSKI, M.J.; HALSALL, G.M. – Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions: A multicenter study. *Cancer Treat Rev*, 66:1902-7, 1982.
19. OSTROWSKI, M.L.; PRIESTMAN, T.J.; HOUSTON, R.F.; MARTIN, W.M.C. – A randomized trial of intracavitary bleomycin and *Corynebacterium parvum* in the control of malignant pleural effusion. *Radiother Oncol*, 14:19-26, 1989.
20. PALADINE, J.W.; CUNNINGHAM, T.J.; SPONZO, R.; DONOVAN, M.; OLSON, K.; HORTON, J. – Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions. *Cancer*, 38:1902-8, 1976.
21. POE, R.H.; ISRAEL, R.H.; UTELL, M.J. et al. – Sensitivity, specificity, and predictive values of closed pleural biopsy. *Arch Int Med*, 144:325, 1984.
22. PRYCE, D.M.; WALTER, J.B. – The frequency of gross vascular invasions in lung cancer with special reference to arterial invasion. *J Pathol Bacteriol*, 79:141-9, 1960.
23. RUBSON, R.M.; BALOOKI, H. – Intrapleural tetracycline for control of malignant pleural effusion: a preliminary report. *South Med J*, 65:847-9, 1972.
24. RUCKDESCHEL, J.C. – Management of malignant pleural effusion. *An Overview Semin Oncol*, 15:24-8, 1988.
25. SAHN, S.A. – When cancer patients develop pleural effusions. *J Respir Dis*, 2:53-63, 1981.
26. SAHN, S.A. – Malignant pleural effusions. *Clin Chest Med*, 6:113-25, 1985.
27. SAHN, S.A. – Malignant pleural effusions. *Semin Respir Med*, 9:43-53, 1987.
28. SAHN, S.A. – The Pleura. *Am Rev Respir Dis*, 38:184-234, 1988.
29. SAHN, S.A. – Malignant pleural effusion In Fishman A.P. – Pulmonary Disorders and Disorders, 2a. ed. New York, Mac Graw – Hill, 1988, 2159-69.
30. SAHN, S.A.; GOOD, J.T.JR. – The effect of common sclerosing agents on the rabbit pleural space. *Am Rev Respir Dis*, 124:65-7, 1981.
31. SAHN, S.A.; GOOD, J.T.JR.; POTTS, D.E. – The pH of sclerosing agents a determinant of pleural symphysis. *Chest*, 76:198-200, 1979.
32. SAHN, S.A.; POTTS, D.E. – The effect of tetracycline on rabbit pleura. *Am Rev Respir Dis*, 117:493-9, 1978.
33. SARMA, P.R.; MOORE, M.R. – Approach to the management of pleural effusion in malignancy. *South Med J*, 71:133-6, 1978.
34. SILVERBERG, I. – Management of effusion. *Oncology*, 24:26-30, 1970.
35. SPRINGS, A.I.; BODDINGTON, M.M. – The cytology of effusions 2a. ed. Edition New York, Grune e Stratton, 1968.
36. TADOKORO, H. – Câncer de pulmão: Considerações sobre 300 casos. São Paulo, 1992. (Tese – Doutorado – Escola Paulista de Medicina).
37. TANDON, R.K. – The significance of pleural effusion associated with bronchial carcinoma. *Br J Dis Chest*, 60:40-53, 1966.
38. THORSRUD, G.K. – Pleural reactions to irritants: An experimental study with special reference to pleural adhesions and concrescence in relation to pleural turnover of fluid. *Acta Chir Scand*, 355 (suppl):10-74, 1965.
39. TORREGROSA, M.V. – Results of latic dehydrogenase determinations in benign and malignant effusions. *Amer J Med Sci*, 238:553-3, 1959.
40. WALLACH, H.W. – Intrapleural tetracycline for malignant effusions. *Chest*, 68:510-2, 1975.
41. WALLACH, H.W. – Intrapleural therapy with tetracycline and lidocaine for malignant pleural effusions. *Chest*, 73:246-247, 1978.
42. ZALOZNIK, A.J.; OSWALD, S.G.; LANGEM, M. – Intrapleural Tetracycline in malignant pleural effusions. A randomized study *Cancer*, 5:752-5, 1985.