

ESTUDO EXPERIMENTAL DOS EFEITOS DO ÓLEO-RESINA DE COPAÍBA E DO TALCO (SILICATO DE MAGNÉSIO HIDRATADO) NA PLEURA E PARÊNQUIMA PULMONAR DE RATOS

EVALUATION OF THE PLEUROPULMONARY ALTERATIONS AFTER INJECTION OF COPAIBA OIL AND TALC IN THE PLEURAL SPACE OF MICE - AN EXPERIMENTAL STUDY

Fernando Luiz Westphal*, Luiz Carlos de Lima*, Valdir Florêncio da Veiga Júnior**, Risonilce Fernandes Silva de Souza****, Saulo Brasil do Couto***, Tatiana Cortez Romero**, Alfredo Coimbra Reichl**

RESUMO: Objetivo: Identificar as alterações macroscópicas desencadeadas na pleura e parênquima pulmonar, após a injeção de óleo-resina de copaíba e talco no espaço pleural de ratos. **Método:** Foram utilizados 72 ratos da raça *Rattus norvegicus* var. *Wistar* da mesma linhagem, machos, adultos, com peso médio de 191,6 g, randomizados em três grupos: copaíba, talco e simulação. As substâncias foram injetadas no espaço pleural direito dos animais, os quais foram mortos em 24, 48, 72 e 504h para análise macroscópica da pleura visceral e pulmão direito. **Resultados:** Os animais tratados com copaíba apresentaram média de reação inflamatória de grau $1,4 \pm 0,27$ no grupo de 24h; $2,66 \pm 0,68$ no grupo de 48h; $3,5 \pm 0,42$ no grupo de 72h e $3,66 \pm 0,28$ no grupo de 504h. Aqueles que receberam o talco apresentaram grau $1 \pm 0,44$ no grupo de 24h; $0,66 \pm 0,26$ no grupo de 48h; $1,16 \pm 0,20$ no grupo de 72h e $1,83 \pm 0,49$ no grupo de 504h. Durante a realização do experimento, cinco animais morreram, todos tratados com copaíba e pertencentes ao tempo de 504h. No período compreendido entre a cirurgia e o sacrifício, 51,4% dos animais apresentaram perda ponderal, principalmente aqueles tratados pelo fitoterápico. Não houve relação significativa entre a perda ponderal e o óbito dos roedores. **Conclusão:** Constatou-se uma maior mortalidade no grupo tratado com óleo-resina de copaíba, que se mostrou muito irritante para a pleura e parênquima pulmonar de ratos, e o talco, levemente irritante. Novos estudos devem ser realizados a fim de aprimorar o uso do fitoterápico como agente esclerosante. **Descritores:** Plantas medicinais; Fitoterapia; Pulmão; Pleura.

ABSTRACT: Background: The Amazon is the largest reserve of natural products on the planet, its population uses these substance vastly, for many applications, empirically. Copaiba oil is a phitoterapic with anti-inflammatory and healing properties. There are no reports about its effects on the pleural cavity. The talc is a mineral widely used in the cosmetics industry and represents the most sclerosing agent used to promote pleural symphysis. **Objective:** To identify the macroscopic changes in the pleura and lung parenchyma after the injection of oil-resin of copaíba and talc in the pleural cavity of rats. **Methods:** 72 *Rattus norvegicus* var. *Wistar*, male, with average weight of 191,6g, were used and divided in three groups: copaíba, talc and control. These substances were injected in the right pleural space of the animals, witch were sacrificed in 24, 48, 72 and 504h, them submitted to macroscopical analysis of the lung and right visceral pleura. **Results:** The animals treated with copaíba showed average of inflammatory reaction of 1.4 ± 0.27 degree in group of 24h; 2.66 ± 0.68 in the group of 48h; 3.5 ± 0.42 in the group of 72h; and $3,66 \pm 0,28$ in the group of 504h. Those who received the talc had grade 1 ± 0.44 in the group 24h; 0.66 ± 0.26 in the group 48h; 1.16 ± 0.20 in the group 72h; and 1.83 ± 0.49 in the group 504h. During the experiment, five animals died, all treated with copaíba and belonging to the group of 504h. In the period between surgery and sacrifice, 51.4% of the animals showed weight loss, particularly those treated by phitoterapic. There was no significant relationship between weight loss and the death of rodents. **Conclusion:** There was a higher mortality in the group treated with oil-resin of copaiba, which was highly irritating to the pleura and lung

* Cirurgiões torácicos do HUGV.

** Acadêmicos de Medicina da Ufam.

*** Biotécnica do Inpa.

**** Acadêmico de Medicina da UEA.

parenchyma of rats. Compared to copaiba, talc triggered a moderate reaction in the pleural cavity. Further studies must be conducted in order to improve the usage of copaiba oil as sclerosing agent.

Keywords: Plants, Medicinal; Plant Extracts; Phytotherapy; Lung; Pleura.

INTRODUÇÃO

O conhecimento sobre plantas medicinais simboliza muitas vezes o único recurso terapêutico de muitas comunidades e grupos étnicos. O uso de plantas no tratamento e na cura de enfermidades é tão antigo quanto à espécie humana. Ainda hoje nas regiões mais pobres do país e até mesmo nas grandes cidades brasileiras, plantas medicinais são comercializadas em feiras livres e mercados populares.¹

A *Copaifera multijuga*, pertencente à família *Leguminosae - Caesalpinoideae*, conhecida como copaibeira, muito utilizada na medicina popular da região amazônica, é árvore de grande porte e de cujo tronco é extraído um óleo-resina chamado óleo de copaíba. Em sua composição química, há uma mistura de sesquiterpenos e diterpenos em concentrações variadas.^{2,3}

Esse bálsamo é utilizado empiricamente como anti-inflamatório, analgésico, anestésico, antisséptico, cicatrizante e, ainda, no tratamento de infecções broncopulmonares.^{3,4} Há poucas descrições, contudo, na literatura que comprovem seus verdadeiros efeitos terapêuticos e colaterais.

A introdução de um agente químico no espaço pleural, a fim de induzir um processo inflamatório, denomina-se pleurodese e tem o objetivo de conduzir à formação de colágeno e a fusão das pleuras visceral e parietal.^{5,6} Os pacientes que desenvolvem pneumotórax recorrente e derrame pleural crônico podem se beneficiar pelo procedimento, aliviando os sintomas e evitando a reacumulação de líquido. Uma variedade de agentes pode ser usada para induzir pleurodese, e diversos estudos investigaram a resposta inflamatória na pleura, em experiências com animais e em seres humanos.^{7,8}

O talco, forma hidratada do silicato de magnésio pulverizado, é um mineral ortorrômbico

amplamente utilizado na indústria de cosméticos, papel, sabões, lubrificantes; na indústria farmacêutica é usado como excipiente em drágeas e comprimidos.⁹ Representa o agente esclerosante mais utilizado para promoção terapêutica da sínfise pleural pelo seu baixo custo, fácil manuseio e ser acessível em hospitais de todos os portes. Pode ser administrado como um aerossol ou diluído em solução salina. Diversos estudos experimentais comprovam sua eficácia.⁷

A escassez de estudos atualizados sobre os efeitos medicinais das plantas amazônicas e a necessidade de um agente indutor de pleurodese eficaz e com poucos efeitos colaterais tornou essencial a realização deste trabalho científico.

O objetivo do presente estudo é analisar as alterações macroscópicas desencadeadas na pleura e parênquima pulmonar de ratos pelo óleo-resina de copaíba e pelo talco.

MÉTODOS

Este trabalho foi desenvolvido no Biotério Central do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia - Inpa. O experimento foi supervisionado por zootecnista do Biotério Central do Inpa, a fim de garantir condições sanitárias adequadas, conforto e bem-estar aos animais, segundo determinações do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal.

Antes do início do experimento propriamente dito, foi desenvolvido um plano piloto com a finalidade de avaliar sua exequibilidade.

Os 72 *Rattus norvegicus* var. *Wistar*, machos, com peso médio 191,6g, foram distribuídos em três grupos contendo 24 ratos em cada: Grupo 1 (óleo de resina de copaíba); Grupo 2 (talco); Grupo 3 (simulação: soro fisiológico a 0,9%). Estes grupos foram subdivididos em quatro subgrupos, conforme o tempo de sacrifício dos ratos: 24, 48, 72 e 504h, de forma aleatória.

Os ratos foram pesados, tricotomizados no local da incisão e submetidos à anestesia com Hidrato de Cloral a 10% na dose de 0,4 mL para cada 100 g, por via subcutânea, seguindo de uma incisão de 5mm, precedida de assepsia local com

álcool iodado, na região subxifoide e injetadas as substâncias com agulha de anestesia peridural Tuohy 18G BD®, via transdiafragmática, na cavidade pleural direita. Para uma recuperação mais rápida e um menor índice de mortalidade no pós-anestésico, cada rato foi colocado numa campânula enriquecida com oxigênio, logo após a injeção, por dez minutos.

O cálculo da dose ideal das substâncias foi feito com base na proporção ponderal entre um homem adulto médio de 70 kg e o rato macho médio de 200 g, sendo o produto dessa “regra de três” multiplicado por dois, por causa da cavidade pleural dupla desse animal. Determinou-se que ratos com menos de 200 g receberiam a injeção de 0,35 ml das substâncias e ratos com mais de 200 g receberiam a injeção de 0,4 ml.

Com relação ao talco, num homem de 70 kg corresponde à injeção de 5 g. Dessa forma, num rato de 200 g corresponde à injeção de 30 mg, sendo este valor multiplicado por 2, temos 60 mg, diluído em 1 ml de solução salina.

Os animais foram mortos em grupos de 18 ratos com 24, 48, 72 e 504h, após a injeção da substância selecionada, pela técnica de exposição ao éter, em câmara fechada, até a parada cardiorrespiratória. Em seguida, os animais foram novamente pesados para se verificar o ganho ou a perda de peso no decorrer do experimento.

Procedeu-se, então, à incisão mediana do tórax e abdome e a observação das alterações macroscópicas, as quais foram classificadas em graus, conforme descrito por Tonietto (1999),¹⁰ de acordo com a modificação da cavidade pleural e do parênquima pulmonar:

Grau 0: nenhuma alteração macroscópica;

Grau 1: presença de exsudato, sem reação de fibrina ou aderências;

Grau 2: presença de exsudato, com reação de fibrina leve e aderências tênues;

Grau 3: presença de exsudato, com reação de fibrina leve e aderências moderadas;

Grau 4: ausência de exsudato, pulmão encarcerado pela intensa reação de fibrina e inúmeras aderências.

Os resultados foram avaliados por meio da análise de dados categorizados pelo teste da razão da máxima verossimilhança, com o objetivo de avaliar a existência de associação entre as substâncias e o tipo de alteração provocada por elas, no nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Conforme ilustrado no Gráfico 1, após 24 horas do procedimento, a copaíba desencadeou uma reação inflamatória média de grau $1,4 \pm 0,27$; reação maior que a provocada pelo talco na mesma variação de tempo, sendo esta de $1 \pm 0,44$, não havendo significância estatística ($p > 0,05$).

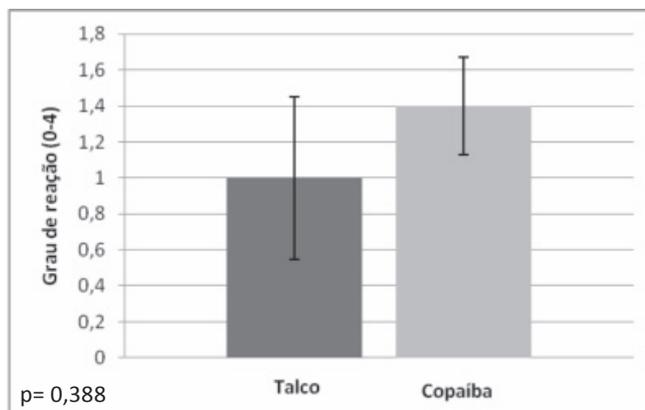


Gráfico 1 - Comparação do grau de reação macroscópica após 24 horas entre talco e óleo de copaíba.

No grupo de 48 horas (Gráfico 2), a copaíba destacou-se como agente indutor de reação ($2,66 \pm 0,68$), enquanto no grupo que recebeu o talco houve reação leve ao produto ($0,66 \pm 0,26$), havendo significância estatística ($p < 0,05$).

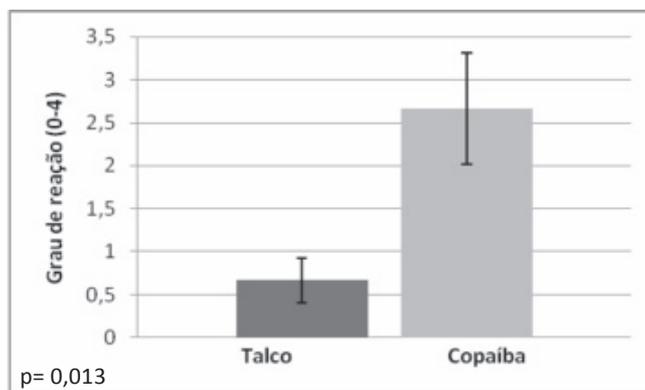


Gráfico 2 - Comparação do grau de reação macroscópica após 48 horas entre talco e óleo de copaíba.

Na análise macroscópica do grupo de 72 horas (Gráfico 3), a copaíba permaneceu como forte indutor de pleurodese ($3,5 \pm 0,42$). No grupo do talco, neste mesmo tempo, o grau de reação média foi de $1,16 \pm 0,20$, havendo significância estatística ($p < 0,05$).

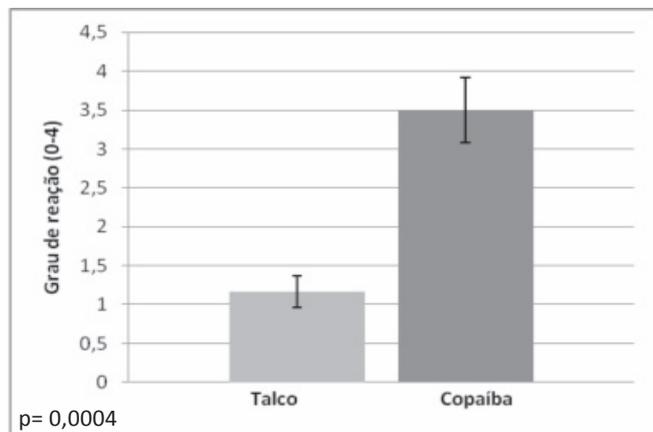


Gráfico 3 - Comparação do grau de reação macroscópica após 72 horas entre talco e óleo de copaíba.

Na avaliação de 504 horas, houve uma elevada mortalidade no grupo copaíba. Conforme descrito na metodologia, neste grupo de 504 horas, seis animais receberam a copaíba. Apenas um sobreviveu e este se enquadrava em grau 3.

Os cinco animais que morreram e participavam do grupo descrito acima, em apenas dois animais foi possível realizar classificação macroscópica. Ambos se enquadravam em grau 4. Um destes animais morreu nove dias após o experimento e o outro, 17 dias após.

Os outros três animais que não resistiram até a data do sacrifício e não foi possível realizar classificação: um morreu no primeiro dia, por uma importante hemorragia intratorácica. Nos dois animais restantes não foi encontrada a causa da morte. Um veio a óbito no terceiro dia e outro no décimo quarto dia após o procedimento.

Realizando a média, portanto, de reação inflamatória encontrada no grupo de 504 horas (Gráfico 4), a copaíba obteve grau de $3,66 \pm 0,28$ e o talco grau de $1,83 \pm 0,49$, havendo significância estatística ($p < 0,05$).

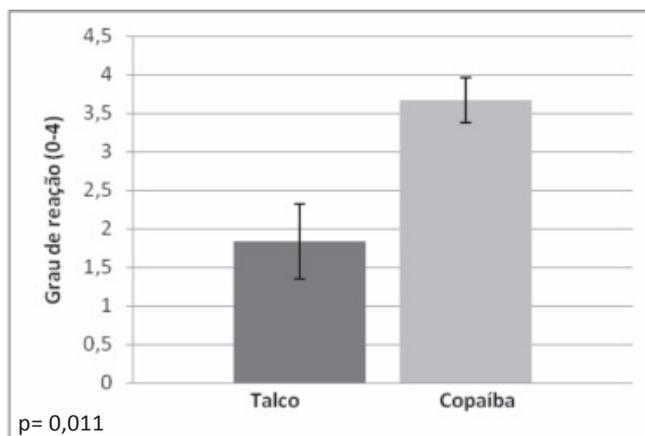


Gráfico 4 - Comparação do grau de reação macroscópica após 504 horas entre talco e óleo de copaíba.

O grupo simulação, constituído por ratos nos quais seria instalado soro fisiológico 0,9% à temperatura aproximada de $37,5^{\circ}\text{C}$, apresentou uma média escore de reação pleural macroscópica de grau 0 apenas no grupo de 24 horas. O grupo simulação, cujo sacrifício ocorreu em 48 horas após o experimento, apresentou uma média dos graus de reação pleural de $0,66 \pm 0,82$. O grupo de 72 horas apresentou uma média de reação pleural de grau $0,5 \pm 0,55$. O grupo de 504 horas apresentou uma média de reação pleural de grau $1,8 \pm 0,4$.

No período compreendido entre a cirurgia e o sacrifício, trinta e sete animais (51,4%) apresentaram perda ponderal (Tabela 1), representados principalmente pelo grupo tratado com copaíba, no qual todos os ratos que receberam a substância nos tempos 48 e 72h apresentaram tal alteração. Não houve relação significativa entre a perda ponderal e o óbito dos ratos.

Tabela 1- Quantidade de animais que apresentaram perda ponderal.

Reação Inflamatória	Grupo			Total
	Talco	Copaíba	Simulação	
24 horas	0	4	0	4
48 horas	5	6	4	15
72 horas	0	6	1	7
504 horas	3	4	4	11
Total	8	20	9	37

DISCUSSÃO

O derrame pleural recidivante é uma situação clínica frequente, resultante do comprometimento anatômico ou funcional dos folhetos pleurais por processos benignos ou malignos. Na atualidade, a melhor conduta para o controle do derrame pleural recidivante maligno é a pleurodese, isto é, o colabamento dos folhetos pleurais (visceral e parietal) produzindo a sínfise do espaço pleural impossibilitando o acúmulo de líquido). Historicamente, Bethune, em 1935, introduziu o talco pela primeira vez na cavidade pleural com o objetivo de colabar o espaço residual existente após ressecção pulmonar. Desde então, várias substâncias têm sido utilizadas para induzir a pleurodese, mas até o momento ainda não existe um consenso sobre o agente esclerosante ideal.¹¹

Dentre os produtos já testados, podemos citar como exemplo a doxiciclina, que se mostrou eficaz e segura, contudo não é disponível em muitos países (inclusive no Brasil).¹¹

O nitrato de prata, que ainda na década de 1980 foi abandonado por motivos não muito claros, atualmente tem sido objeto de novos estudos que otimizaram a sua utilização. Aparentemente, o abandono de tal substância teria sido causado por aspectos ligados à sua morbidade, a qual se explicaria pelo uso de altas concentrações (1-10%). A redução da concentração do nitrato de prata tem obtido resultados mais seguros e eficazes.^{11,12}

As copaíbas são árvores do gênero *Copaifera* L. (*Leguminosae – Caesalpinioideae*) que exsudam do seu tronco um óleo resinoso chamado de óleo de copaíba. Este gênero ocorre no norte da América do Sul, principalmente nos Estados brasileiros do Pará e Amazonas.¹

Na medicina popular, especialmente na Amazônia brasileira, o óleo de copaíba é utilizado como cicatrizante, anti-inflamatório e antisséptico, antitumoral, e como agente para tratar bronquites e doenças de pele.¹³

Algumas atividades da copaíba já foram estudadas experimentalmente. Um ensaio demonstrou que o óleo administrado por via oral reduziu

o edema induzido pela carregenina na pata de ratos e exerceu atividade analgésica ao diminuir o número de contorções abdominais nos animais após estímulo doloroso, pela injeção intraperitoneal de ácido acético.¹⁴ Outros estudos experimentais demonstraram ainda seu efeito na cicatrização de feridas cutâneas.^{15,16}

Um estudo experimental revelou que o produto da mesma espécie, ao ser aplicado na cavidade peritoneal, desencadeia irritação, traduzida por aderências em todos os casos estudados.¹⁷ Levando-se em consideração que a serosa abdominal assemelha-se histologicamente à pleural, presume-se que as respostas sejam similares.

No presente estudo o óleo de copaíba mostrou-se bastante irritante para a cavidade pleural, com graus de reação inflamatória progressivamente maiores, nos diferentes tempos do estudo. Em concordância, Westphal et al (2007)¹⁸ estudaram os efeitos do óleo de copaíba na pleura e parênquima pulmonar de ratos e encontrou reação inflamatória intensa, com espessamento pleural.

No momento, os estudos com óleo de copaíba e sua ação indutora de pleurodese ainda são incipientes. Tappin et al (2004)¹³ compilaram dados disponíveis na literatura a respeito dos diferentes efeitos farmacológicos obtidos na dependência da composição e concentração do óleo de copaíba. Por exemplo, há evidência da correlação entre a atividade anti-inflamatória com os óleos que apresentam maiores teores de ácidos diterpênicos em sua composição.

Isto ilustra a gama de variáveis envolvidas na eficiência desse produto tornando-se necessárias novas pesquisas, a fim de desvendar os mecanismos pelos quais a copaíba inicia o processo inflamatório e quais as concentrações mais apropriadas buscando melhores resultados.

O talco é classicamente considerado o esclerosante mais eficaz, já que apresenta diversas das características citadas de um agente ideal, como o baixo custo, ampla distribuição, fácil administração, alta eficácia e baixo índice de efeitos colaterais.¹¹

Vários estudos têm comprovado o efeito indutor de pleurodese do talco. Randall (1999)¹⁹

estudou um modelo experimental de pleurodese em coelhos e constatou que o talco foi moderadamente efetivo na sua indução, o mesmo observado em outro experimento, quando comparado com o nitrato de prata.¹²

Há evidências, contudo, de que o talco pode induzir a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (Sara) em até 8% dos pacientes, com mortalidade em torno de 1%. O mecanismo ainda não é conhecido, mas especula-se que resulte da absorção sistêmica de pequenas partículas do produto determinando maior risco de complicações à distância.^{20,21,22,23} Pode ainda estar envolvido em outras complicações menos frequentes, como: dor, febre, hipoxemia, hipotensão, arritmia cardíaca e empiema pleural.^{24,25,26,27,28}

Neste trabalho, constatamos que o talco foi levemente irritante para a cavidade pleural, com médias de grau de reação inflamatória que variaram desde $0,66 \pm 0,26$ no tempo de 48 horas até resposta máxima obtida no grupo de 504 horas com média de $1,83 \pm 0,49$.

CONCLUSÃO

No presente estudo, os grupos tratados com copaíba apresentaram reação mais intensa quando comparados aos resultados obtidos com os grupos tratados pelo talco. A copaíba revelou-se uma substância esclerosante promissora por provocar fortes alterações inflamatórias. Muitos animais tratados pelo fitoterápico, entretanto, apresentaram perda ponderal e houve alta mortalidade no grupo de sacrifício em 504 horas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Instituto Nacional de Pesquisas na Amazônia, Inpa, pelo fornecimento dos animais e estrutura necessária à realização do experimento.

REFERÊNCIAS

- MACIEL, M. A.; PINTO, A. C.; VEIGA JR., V. F. *et al.* Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Quím Nova**, 2002; 25(3):429-38.
- PAIVA, L. A. F.; GURGEL, L. A.; CAMPOS, A. R. *et al.* Attenuation of ischemia/reperfusion-induced intestinal injury by oleo-resin from *Copaifera langsdorffii* in rats. **Life Science**, 2004; 75(13):1979-87.
- VEIGA JR., V. F.; MACIEL, M. A. M. Plantas medicinais: cura segura?. **Quím Nova**, 2005; 28(3):519-28.
- FIEAM. **Plantas medicinais e suas aplicações na indústria**. Manaus: Fieam, 1996, p. 46-8.
- LIGHT, R. W.; VARGAS, F. S. Pleural sclerosis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. **Lung.**, 1997; 175:213-23.
- WALKER-RENARD, P. B.; VAUGHAN, L. M.; SAHN, S. A. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. **Ann Intern Med.**, 1994; 20:56-64.
- KENNEDY, L.; SAHN, S. A. Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. **Chest.**, 1994; 106:1.215-22.
- ANTHONY, P. C. *et al.* Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. **Ann Thorac Surg.**, 1996; 62:1.655-8.
- CUNHA, D. F. *et al.* Relato de caso: correlação anátomo-clínica: granulomatose sistêmica por talco em drogadicto HIV negativo. **Rer Ass Méd Brasil**, 1999; 45(3):285-8.
- TONIETTO, T.; PILA, E. S.; MADKE, G. R. *et al.* Empiema pleural experimental em ratos: avaliação dos efeitos do uso intrapleural de dextran - 40 na fase fibrinopurulenta. **J Pneumol.**, 1999; 25(3):147-52.
- VAZ, M. C.; MARCHI, E.; VARGAS, F. S. Pleurodese: técnicas e indicações. **J Bras Pneumol.**, 2006; 32(4):347-356.
- VARGAS, F. S.; ANTONANGELO, L. V. *et al.* Pleurodesis induced by intrapleural injection of silver nitrate or talc in rabbits: can it be used in humans?. **J Pneumologia**, 2003; 29(2):57-63.

13. TAPPIN, M. R. R.; PEREIRA, J. F. G.; LIMA, L. A *et al.* Análise química quantitativa para a padronização do óleo de copaíba por cromatografia em fase gasosa de alta resolução. **Quím. Nova**, 2004; 27(2):236-240.
14. BASILE, A. C.; SERTIE, J. A. A.; FREITAS, P. C. D *et al.* Anti-inflammatory activity of oleoresin from brazilian copaifera. **J Ethnopharm.**, 1988; 22:101-09.
15. BRITO, N. M. B.; SIMÕES, M. J.; PESSOA, A. F *et al.* Efeitos do óleo de copaíba na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos. **Rev Par Méd.**, 1998; 12(1):28-32.
16. COSTA, C. A. S.; HEBLING, J.; LIA, R. C. C *et al.* Estudo preliminar da compatibilidade biológica do cimento de óxido de zinco e copaíba: avaliação histológica de implantes subcutâneos em ratos. **Rev Fac Odontol.**, 1996; 37(1):24-6.
17. SOUZA JR., O. G.; GUIMARÃES NETO, H. P.; PINTO, N. T *et al.* Achados macroscópicos na cavidade peritoneal de ratos, após aplicação do óleo de copaíba. **Rev Para Med.**, 2002; 16(1):14-8.
18. WESTPHAL, F. L.; LIMA, L. C.; GUIMARÃES, R. A *et al.* Avaliação das alterações pleuropulmonares após a injeção de óleo de resina de copaíba, extrato aquoso de cajuru e polivinilpirrolidona iodado (PVPI) na pleura e parênquima pulmonar de ratos. **Rev Col Bras Cir.**, 2007; 34(3):170-6.
19. RANDALL, E. M.; BETTY, L. H.; RUSSELL, M. F.; AGOSTINO, M.; CYNTHIA, N. B.; GEORGE, R. R. Pleurodesis by autologous blood, doxycycline, and talc in a rabbit model. **Ann Thorac Surg.**, 1999; 67:917-21.
20. BOUCHAMA, A *et al.* Acute pneumonitis with bilateral pleural effusion after talc pleurodesis. **Chest.**, 1984; 86:795-7.
21. TODD, T. R. J *et al.* Talc poudrage for malignant pleural effusion. **Chest.**, 1980; 78:542- 3.
22. LIGHT, R. W *et al.* Talc should not be used for pleurodesis. **Am J Respir Crit Care Med.**, 2000; 162:2.024-6.
23. MAK, S *et al.* Long-term follow-up of thoracoscopic pleurodesis for hydrothorax complicating peritoneal dialysis. **Ann Thorac Surg.**, 2002; 74:218-21.
24. BRANT, A.; EATON, T. Serious complications with talc slurry pleurodesis. **Respirology**, 2001; 6:181-5.
25. MILTON, R.; CALE, A. R. J. Chronic pain due to talc pleurodesis for spontaneous pneumothorax. **Ann Thorac Surg.**, 2003; 76:1.740-1.
26. ANTONY, V. B *et al.* Thoracic society guidelines: management of malignant pleural effusions. **Am J Respir Crit Care Med.**, 2000; 162:1.987.
27. LIGHT, R. W *et al.* Clinical practice: pleural effusion. **N Engl J Med.**, 2002; 346:1.971.
28. CHESNUTT, M. S.; PRENDERGAST, T. J. Lung. In: TIERNEY, L. M.; MCPHEE, S. J.; PAPADAKIS, M. A. editors. **Current: medical diagnosis & treatment**. New York: McGraw-Hill, 2004, p. 294-9.

Endereço profissional

Universidade Federal do Amazonas, Hospital
Universitário Getúlio Vargas, Serviço de Cirurgia
Torácica. Rua Apurinã, 4 - Praça 14 -
69010-130 - Manaus-AM - Brasil Telefone: (92)
3621-6500 (ramal 6504); 9122-3356

Órgão financiador da pesquisa

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do
Amazonas - Fapeam