



---

---

**ARTIGO ORIGINAL**

---

---

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E DA TOXICIDADE DA SOLUÇÃO DE HIPOCLORITO DE SÓDIO A 1% NA INDUÇÃO DE PLEURODESE EM COELHOS ALBINOS****EVALUATION OF EFFICACY AND TOXICITY OF 1% SODIUM HYPOCHLORITE SOLUTION IN THE INDUCTION OF PLEURODESIS IN ALBINO RABBITS**

Romero Fenili<sup>1</sup>  
Ana Carolina de Avila<sup>2</sup>

**RESUMO**

**Objetivo:** verificar a eficácia e analisar possíveis alterações toxicológicas da indução de pleurodese com hipoclorito de sódio a 1% em modelos animais. **Métodos:** ensaio pré-clínico, randomizado com coelhos albinos (G1 e G2). Em G1 realizou-se pleurodese através da instilação 10ml de solução de hipoclorito de sódio a 1%. Em G2, 10ml de solução fisiológica a 0,9%. Traçaram-se perfis bioquímicos, de ambos os grupos, pré e pós-operatórios, para identificar alterações toxicológicas, comparados através do Teste Wilcoxon. Os animais foram eutanasiados, aleatoriamente, após 1, 7 ou 30 dias para autópsia, determinando a eficácia da pleurodese conforme a presença ou não de aderências na cavidade torácica. Os grupos foram comparados através do teste qui-quadrado ( $p < 0,05$ ). O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa em animais da Universidade Regional de Blumenau sob o protocolo 022/04. **Resultados:** foram incluídos 44 coelhos, 21 pertencentes ao G1 e 23 ao G2. 90,48% dos animais de G1 apresentaram aderências pleurais e apenas 10% de G2 ( $p < 0,001$ ). Quanto à análise da toxicidade, verificaram-se alterações significativas referentes às enzimas preditoras das funções cardíaca e hepática em ambos os grupos. **Conclusões:** a pleurodese com hipoclorito de sódio mostrou-se eficaz. As alterações bioquímicas em ambos os grupos devem-se, provavelmente, a um fator intrínseco do procedimento e não às substâncias. Não foram evidenciados prejuízos significativos decorrentes da solução proposta.

**Descritores:** Derrame pleural. Pleurodese. Hipoclorito de Sódio.

**ABSTRACT**

**Aims:** to verify the efficacy and possible toxicological alterations of the 1% sodium hypochlorite solution in the induction of pleurodesis in albino rabbits. **Methods:** randomized preclinical trial (G1 and G2) with rabbits. In the G1 the pleurodesis was done by the instillation of 10ml of a 1% sodium hypochlorite solution (SHS), and in the G2 by the instillation of 10ml of physiological solution (0,9%). Preoperative and postoperative biochemical profiles were done in both groups in order to identify toxicological alterations. These profiles were compared by the Wilcoxon Test. The animals were randomly euthanized after one, seven or thirty days for an autopsy. The efficiency of the pleurodesis was measured according to the presence or not of macroscopic adhesions in the thoracic cavity.

---

<sup>1</sup>Doutorado em Cirurgia torácica, professor titular das disciplinas de técnica cirúrgica e operatória e cirurgia torácica da faculdade de Medicina da Fundação Universidade Regional de Blumenau. E-mail: romerofurb@gmail.com.

<sup>2</sup>Graduanda em Medicina pela Fundação Universidade Regional de Blumenau. E-mail: anacdeavila@gmail.com.



Findings in both groups were compared by the chi-square test ( $p < 0,05$ ). The research project was approved by the ethical committee involving animals research of the Regional University of Blumenau under the protocol 022/04. **Results:** 44 rabbits were included. 21 from G1 and 23 from G2. 90,48% of the G1 animals showed pleural adhesions while 10% of the G1 did. Concerning the toxicological analysis, significant alterations were found in the cardiac and hepatic enzymes in both groups. **Conclusion:** pleurodesis induced by the SHS was shown to be effective. G1 and G2 exhibited toxicological alterations probably due to an intrinsic factor of the procedure and not caused by the different solutions used. The animals responded well to the proposed agent, no systemic effects were evidenced.

**Keywords:** Pleural Effusion. Pleurodesis. Sodium Hypochlorite.

## INTRODUÇÃO

O Derrame Pleural (DP) é definido como o acúmulo de líquido na cavidade pleural, que pode ser causado por diferentes condições como insuficiência cardíaca congestiva (ICC), pneumonia e neoplasia<sup>1</sup>. Derrames pleurais são um desafio à saúde pública sendo causa significativa de morbidade associada a doenças crônicas. A maioria dos derrames são sintomáticos, podendo cursar com dor, tosse, dispneia e têm a característica de serem recorrentes<sup>2</sup>.

Quando associados à malignidade, os sítios primários mais comuns são pulmão, mama, linfoma, trato gastrointestinal e geniturinário<sup>2</sup>. Derrames pleurais malignos são uma das causas mais comuns de derrame pleural exsudativo e a sua incidência vem crescendo conforme a prevalência de câncer aumenta, bem como o aumento de terapias efetivas para o tratamento do câncer<sup>3</sup>.

Até o presente momento, nenhuma das estratégias conhecidas para o manejo de derrames pleurais malignos é capaz de prolongar a sobrevida, de forma que o objetivo do manejo desses pacientes é evitar a recorrência do derrame e controlar os sintomas. Os pacientes diagnosticados com essa condição têm em média seis meses de vida, sendo considerados paliativos<sup>2</sup>. Nesse sentido, abordagens mais permanentes como a pleurodese podem ofertar melhor qualidade de vida aos pacientes<sup>1</sup>.

A pleurodese pode ser química ou mecânica. A mecânica envolve escarificação/abrasão da pleura com gaze ou a remoção da pleura parietal (pleurectomia)<sup>4</sup>. A química consiste na instilação de produtos esclerosantes na cavidade pleural através de um dreno de tórax após a drenagem completa do espaço pleural. É o procedimento de escolha no manejo dos derrames pleurais malignos. Tem como objetivo, provocar a aderência entre as pleuras parietal e visceral pela indução de processo inflamatório local e assim, impedir a recorrência do derrame. Entretanto, o agente esclerosante ideal ainda é motivo de debate e controversa<sup>5</sup>. O procedimento é considerado bem sucedido quando um novo derrame não for detectado em um período de 30 dias através da radiografia de tórax<sup>6,7</sup>.



Os principais efeitos colaterais relacionados a pleurodese são dor, febre e empiema<sup>6</sup>. O talco tem sido utilizado como o agente de escolha, embora tenha sido associado à ocorrência de síndrome da angústia respiratória<sup>8</sup>.

Fenili sugeriu um novo agente para a realização de pleurodese química, o hipoclorito de sódio a 1%. O agente foi empregado de forma experimental em cães observando-se alta efetividade na adesão pleural<sup>9</sup>.

Aventou-se a possibilidade do uso do hipoclorito de sódio por ser uma substância acessível, de baixo custo, com efeito irritativo conhecido pelo seu potencial oxidativo, além das suas propriedades antimicrobianas e de já ser amplamente utilizado clinicamente em procedimentos endodônticos em concentrações que variam de 1 a 5,25%<sup>10</sup>.

Os efeitos deletérios do hipoclorito de sódio relatados nos acidentes com a extrusão do agente em irrigação são potencialmente benéficos e desejáveis na utilização do agente para indução de pleurodese: processo inflamatório com formação de fibrose e tecido cicatricial, além de lesão nervosa sensorial, que poderia contribuir com a anestesia local temporária ou permanente, minimizando os sintomas do paciente<sup>10</sup>. Entretanto, os possíveis efeitos deletérios sistêmicos do agente são incertos e devem ser elucidados em estudos pré-clínicos previamente à realização de ensaios clínicos.

Este estudo teve por objetivo verificar a eficácia do hipoclorito de sódio a 1% na indução de pleurodese em coelhos da raça albina e analisar a sua possível toxicidade renal, hepática e cardíaca.

## MÉTODOS

Trata-se de um ensaio pré-clínico no qual foram incluídos 44 coelhos albinos adultos (linhagem Nova Zelândia). Os animais foram mantidos no biotério da Universidade Regional de Blumenau até adquirirem o peso ideal, entre 4 e 6 kg.

Foram randomizados em dois grupos. No Grupo 1 (G1) realizou-se a pleurodese através da instilação 10ml de solução de hipoclorito de sódio a 1%. No Grupo 2 (G2) 10ml de solução fisiológica a 0,9%.

Previamente ao procedimento, traçou-se perfil bioquímico pré-operatório dos animais com a mensuração de creatinina, creatina (CK), creatinofosfaquinase fração MB (CK-MB), transaminase glutâmica oxalacética (TGO) e transaminase glutâmica pirúvica (TGP).

Para a realização do procedimento, os animais foram posicionados em mesa operatória em decúbito dorsal, anestesiados com Hidroclorato de Cetamina (35mg/kg) e mantidos em ventilação espontânea. Após a anestesia, fez-se tricotomia e assepsia no hemitórax direito. Realizou-se minitoracotomia anterior de 2 cm de extensão no quinto espaço intercostal, introduzindo-se um cateter



de número 14 conectado a seringa de 10ml contendo a solução de hipoclorito de sódio a 1% ou solução fisiológica a 0,9%, conforme o grupo ao qual o animal pertencia, com a posterior instilação da substância na cavidade torácica. Após instilação, o cateter foi clampeado por 15 minutos para a ação da substância. Após o tempo estipulado, o cateter foi desclampeado e a solução drenada.

Após o procedimento, os animais foram monitorados quanto a manifestações de dor (gemidos), taquipneia e agitação. Os casos positivos foram medicados com Dipirona 500mg por via intramuscular.

Em cada grupo, realizou-se eutanásia nos animais após um, sete ou trinta dias do procedimento aleatoriamente, com tiopental após anestesia com Hidrocloreto de Cetamina (35mg/kg). Previamente à eutanásia, amostras sanguíneas foram coletadas para análise do perfil bioquímico após o procedimento, a fim de serem comparadas com as amostras do pré-operatório, de forma a identificar alterações toxicológicas induzidas pelas substâncias instiladas na cavidade torácica dos animais. As alterações foram classificadas em agudas (um dia após o procedimento), subagudas (sete dias após o procedimento) e tardias (trinta dias após o procedimento).

Após a eutanásia, realizou-se autópsia com inventário da cavidade torácica para a avaliação macroscópica da pleurodese, permitindo avaliação da presença ou ausência de aderências entre as pleuras parietal e visceral.

Para a análise de toxicidade calculou-se a média (m) e o coeficiente de variabilidade (CV) das dosagens laboratoriais. Os perfis bioquímicos pré e pós-operatório foram comparados através do teste Wilcoxon. Na comparação entre a observação ou não de aderência utilizou-se o teste qui-quadrado, adotando-se um nível nominal de significância de 5% ( $p < 0,05$ )<sup>17</sup>.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa em animais da Universidade Regional de Blumenau sob o protocolo 022/04.

## RESULTADOS

Participaram do estudo 44 coelhos albinos adultos sadios, 21 pertencentes ao G1 e 23 ao G2. Dentre os animais do G1, 9 foram eutanasiados no primeiro dia do pós-operatório, 6 no sétimo dia e 6 no trigésimo. Em relação ao G2, 8 foram eutanasiados no primeiro dia, 8 no sétimo e 7 no trigésimo.

A indução da pleurodese através da instilação intrapleural de hipoclorito de sódio (G1) produziu aderências pleurais em 90,48% dos animais desse grupo, enquanto que no G2 apenas 10% apresentaram aderências ( $p < 0,001$ ).

Os animais do grupo 1 eutanasiados no primeiro dia do pós-operatório apresentaram alterações estatisticamente significantes em relação à enzima CK-mb (Tabela 1). Os eutanasiados no 7º dia do



pós-operatório apresentaram alterações na mensuração das enzimas CK e CK-mb (Tabela 2). Já os animais eutanasiados no trigésimo dia não apresentaram alterações estatisticamente significantes em seus exames laboratoriais (Tabela 3).

Os animais do grupo 2 eutanasiados no primeiro dia do pós-operatório não apresentaram alterações em seus exames laboratoriais (Tabela 1). Os eutanasiados no 7º dia do pós-operatório apresentaram alterações nas mensurações das enzimas TGO e TGP (Tabela 2). Já os eutanasiados no trigésimo dia apresentaram alterações estatisticamente significantes referentes às enzimas cardíacas (Tabela 3).

## DISCUSSÃO

Dos 21 animais pertencentes ao G1 em cuja cavidade torácica instilou-se hipoclorito de sódio 1%, 19 apresentaram aderências à análise macroscópica, de forma que em média, 90,48% dos animais responderam positivamente à utilização da solução, com pleurodese significativa. Caso esta mesma eficácia for reproduzida em humanos, poderia ser comparada e até considerada superior aos resultados encontrados em estudos que avaliaram a eficácia do talco na indução da pleurodese, cujos valores de eficácia variam de 80,5%<sup>12</sup>, 78,6%<sup>13</sup> e 76,9%<sup>14</sup>.

Como ainda não há agentes ideais para a realização de pleurodese em derrames pleurais malignos, vários estudos, a exemplo deste, têm sido realizados na busca por esse agente. Pode-se citar a pesquisa realizada com o nitrato de prata como agente para a realização de pleurodese química também realizado em coelhos, em caráter experimental. Nesse estudo, o nitrato de prata mostrou-se mais efetivo que o talco na indução de pleurodese<sup>15</sup> e vem sendo testado e utilizado em humanos<sup>16</sup>. Nesse sentido, nota-se a tendência de novos agentes transporem os benefícios produzidos pelo talco e substituam-no como agentes de escolha.

Além da avaliação da eficácia da solução de hipoclorito de sódio na indução da pleurodese, este estudo também pretendeu avaliar as possíveis alterações deletérias renais, hepáticas e cardíacas através de análises laboratoriais. Ao se comparar as dosagens bioquímicas pré-operatórias e pós-operatórias, pode-se verificar alterações estatisticamente significantes referentes às enzimas preditoras das funções cardíaca e hepática tanto no G1, nas fases aguda e subaguda, quanto no G2, nas fases subaguda e tardia. Sugere-se que tais alterações não estejam associadas aos efeitos tóxicos da substância em questão, mas decorrentes do próprio estresse cirúrgico envolvido no procedimento.

Traçaram-se comparações entre os perfis bioquímicos pré-operatórios e pós-operatórios nas diferentes datas correspondentes ao dia da realização da eutanásia. No G1 observaram-se alterações nas enzimas CK e CK-MB referentes aos animais eutanasiados nos dias 1 e 7 do pós-operatório, sendo



que não foram constatadas alterações enzimáticas nos animais eutanasiados no trigésimo dia, reforçando que tais alterações não estejam associadas aos efeitos tóxicos da substância em questão, mas decorrentes do próprio estresse cirúrgico envolvido no procedimento, por serem agudas e subagudas.

## CONCLUSÃO

Sabe-se que o hipoclorito de sódio apresenta elevada toxicidade local, podendo ser extremamente irritativo e cáustico dependendo de sua concentração<sup>10</sup>. Em relatos de pacientes expostos inadvertidamente a hipoclorito de sódio em acidentes domésticos revelam que a ingestão do agente pode provocar, em ordem de frequência, disfagia e odinofagia, náuseas e vômitos, dor epigástrica, eritema labial, dor retroesternal, dispneia, distúrbio respiratório, sangramento gastrointestinal, sialorreia, tosse e disfonia. Outras raras complicações incluem hipernatremia, hiperclorêmia e distúrbios metabólicos<sup>17</sup>. Tais alterações, se presentes, não foram mensuradas neste estudo.

O agente esclerosante ideal deveria apresentar baixo custo, alta eficácia, poucas complicações, baixo perfil de toxicidade, quesitos estes compatíveis com o agente proposto. Outros pontos a favor da solução de hipoclorito de sódio seriam a facilidade de aquisição, fácil manipulação, sem necessidade de esterilizar o produto, fácil aplicação e mínima morbidade em coelhos.

## REFERÊNCIAS

1. El-Kolaly RM, Abo-Elnasr M, El-Guindy D. Outcome of pleurodesis using different agents in management of malignant pleural effusion. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2016;65:435-440.
2. Thomas JM, Musani AI. Malignant pleural effusions: a review. *Clin Chest Med* 2013;34:459-471.
3. Asciak R, Rahman NM. Malignant Pleural Effusion: From Diagnostics to Therapeutics. *Clin Chest Med* 2018; 39: 181–193.
4. Sonoda A, Jeudy J, White CS, Kligerman SJ, Nitta N, Lempel J, et al. Pleurodesis: indications and radiologic appearance. *Jpn J Radiol* 2015;33:241-245.
5. Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, Preston NJ, Maskell N. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 5 (CD010529).
6. Marchi E, Vargas FS, Madaloso BA, Carvalho MV, Terra RM, Teixeira LR. Pleurodesis for malignant pleural effusions: a survey of physicians in South and Central America. *J Bras Pneumol* 2010;36:759-767.



7. Egan AM, McPhillips D, Sarkar S, Breen DP. Malignant pleural effusion. *Q J Med* 2014; 107:179–184.
8. Thomas R, Francis R, Davies HE, Lee YC. Interventional therapies for malignant pleural effusions: the present and the future. *Respirology*. 2014;19:809-22.
9. Fenili R, Zucco F. Pleurodesis using sodium hypochloride. A new possible agent to treat pleural effusions. Official Scientific Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2005;49:348.
10. Guivarc'h M, Ordioni U, Ahmed HMA, Cohen S, Catherine JH, Bukiet F. Sodium Hypochlorite Accident: A Systematic Review. *J Endod* 2017 jan; 43 (1): 16-42.
11. Hackbarth Neto AA, Stein, CE. Uma abordagem dos testes não-paramétricos com utilização do Excel. Uma abordagem dos testes não-paramétricos com utilização do Excel. 2003.
12. Huang J, Liu Y, Zhang H, Wang G. Talc Poudrage vs Iodophor in Pleurodesis. *Chest*. 2016;149:A438-A438.
13. Wang X, Wang G, Zhang H, Zhang W. Pleurodesis With Povidone-Iodine Versus Talc in Malignant Pleural Effusion: A Retrospective Study. *Chest*. 2016;149:A442-A442.
14. Nohara K, Takada K, Kojima E, Ninomiya K, Miyamatsu S, Shimizu T, et al. A propensity score-matched comparison of the efficacies of OK-432 and talc slurry for pleurodesis for malignant pleural effusion induced by lung adenocarcinoma. *Respir Investig*. 2016;54:341-346.
15. Vargas FS, Antonangelo L, Vaz MA, Marchi E, Capelozzi L, Genofre EH, et al. Pleurodese induzida pela injeção intrapleural de nitrato de prata ou talco em coelhos: há perspectivas para o uso em humanos?. *J Bras Pneumol*. 2003;29:57-63.
16. da Silveira Paschoalini M, Vargas FS, Marchi E, Pereira JR, Jatene FB, Antonangelo L, et al. Prospective randomized trial of silver nitrate vs talc slurry in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest*. 2005;128:684-689.
17. Khorasani AG, Erfantalab P, Rezai M. Predictive Factors of Gastrointestinal Injuries after Exposure to Sodium Hypochlorite. *Iranian Journal of Toxicology* 2017 mai-jun; 11 (3): 7-10.



## TABELAS

**Tabela 1** – Comparação dos marcadores bioquímicos no pré e pós-operatório dos animais dos grupos 1 e 2 eutanasiados no 7º dia do pós-operatório (Blumenau, 2005):

Exames	Grupo 1				Grupo 2			
	Pré-op Média (CV)	7º Pós-op Média (CV)	Zcal	p	Pré-op Média (CV)	7º Pós-op Média (CV)	Zcal	p
Cr	1,78 (13,37%)	1,49 (21,01%)	1,78	0,07	1,54 (12,57%)	1,67 (19,44%)	0,98	0,32
TGO	65,33 (37,85%)	85,83 (17,05%)	1,57	0,11	58,12 (35,24%)	95,62 (8,66%)	2,38	<b>0,02</b>
TGP	73,67 (44,23%)	75 (10,70%)	0,52	0,60	63 (31,27%)	83,25 (11,39%)	2,10	<b>0,03</b>
CK	825,33 (12,53%)	972,5 (4,81%)	1,99	<b>0,046</b>	929,5 (27,61%)	908,87 (15,20%)	0,14	0,88
CK-mb	373 (25,98%)	766,66 (14,95%)	2,20	<b>0,03</b>	515,37 (34,34%)	663,5 (18,19%)	1,68	0,09

I - Cr = creatinina; CK = Creatina; CK-MB = Creatinofosfaquinase fração MB; TGO = transaminase glutâmica oxalacética; TGP = transaminase glutâmica pirúvica; CV = Coeficiente de variabilidade; p = Valor de significância.

Fonte: Elaborado pelos autores (2005).

**Tabela 2** - Comparação dos marcadores bioquímicos no pré e pós-operatório dos animais dos grupos 1 e 2 eutanasiados no 7º dia do pós-operatório (Blumenau, 2005):

Exames	Grupo 1				Grupo 2			
	Pré-op Média (CV)	7º Pós-op Média (CV)	Zcal	p	Pré-op Média (CV)	7º Pós-op Média (CV)	Zcal	p
Cr	1,78 (13,37%)	1,49 (21,01%)	1,78	0,07	1,54 (12,57%)	1,67 (19,44%)	0,98	0,32
TGO	65,33 (37,85%)	85,83 (17,05%)	1,57	0,11	58,12 (35,24%)	95,62 (8,66%)	2,38	<b>0,02</b>
		<b>continua</b>						



	<b>continua</b>							
TGP	73,67 (44,23%)	75 (10,70%)	0,52	0,60	63 (31,27%)	83,25 (11,39%)	2,10	<b>0,03</b>
CK	825,33 (12,53%)	972,5 (4,81%)	1,99	<b>0,046</b>	929,5 (27,61%)	908,87 (15,20%)	0,14	0,88
CK-mb	373 (25,98%)	766,66 (14,95%)	2,20	<b>0,03</b>	515,37 (34,34%)	663,5 (18,19%)	1,68	0,09

I - Cr = creatinina; CK = Creatina; CK-MB = Creatinofosfaquinase fração MB; TGO = transaminase glutâmica oxalacética; TGP = transaminase glutâmica pirúvica; CV = Coeficiente de variabilidade; p = Valor de significância.

Fonte: Elaborado pelos autores (2005).

**Tabela 3** - Comparação dos marcadores bioquímicos no pré e pós-operatório dos animais dos grupos 1 e 2 eutanasiados no 30º dia do pós-operatório (Blumenau, 2005).

Exames	Grupo 1				Grupo 2			
	Pré-op Média (CV)	30º Pós-op Média (CV)	Zcal	p	Pré-op Média (CV)	30º Pós-op Média (CV)	Zcal	p
Cr	1,15 (9,12%)	1,63 (24,72%)	1,78	0,07	1,15 (15,23%)	1,46 (25,61%)	1,35	0,17
TGO	58 (28,69%)	70,33 (19,96%)	1,36	0,17	76,57 (43,28%)	72,43 (22,88%)	0,17	0,86
TGP	73,33 (19,96%)	88,33 (19,41%)	1,36	0,17	88 (43,23%)	84,43 (17,67%)	0,07	1
CK	711,67 (22,79%)	840,17 (20,06%)	0,31	0,75	785,57 (22,21%)	917,43 (5,45%)	1,35	0,17
CK-mb	456,17 (22,79%)	541,33 (27,58%)	0,73	0,46	486,71 (17,74%)	631,71 (5,77%)	2,36	<b>0,02</b>

I - Cr = creatinina; CK = Creatina; CK-MB = Creatinofosfaquinase fração MB; TGO = transaminase glutâmica oxalacética; TGP = transaminase glutâmica pirúvica; CV = Coeficiente de variabilidade; p = Valor de significância.

Fonte: Elaborado pelos autores (2005).