

Dosagem de bilirrubina para classificar transudato e exsudato pleural

Bilirubin dosage to separation of transudates from pleural exudates

Carlos Leonardo Carvalho Pessoa¹, Cyro Teixeira da Silva Junior², Gilberto Perez Cardoso³, Nicolau Pedro Monteiro⁴

RESUMO

Introdução: distinção entre exsudatos e transudatos caracteriza-se por ser a primeira etapa na investigação da síndrome de derrame pleural. Essa diferenciação é realizada através da análise bioquímica do líquido pleural. O critério de Light é o mais utilizado nesta classificação, mas alguns casos, especialmente os transudatos, podem ser classificados incorretamente. O objetivo é avaliar a utilidade do critério de Meisel, relação entre a bilirrubina total do líquido pleural e a do soro (Bb-L/Bb-S), para separar exsudatos e transudatos pleurais. **Material e métodos:** estudo prospectivo com casuística composta por 71 pacientes, com idades entre 9 e 81 anos, atendidos no Ambulatório de Pesquisa em Pleurologia da Universidade Federal Fluminense, Cidade de Niterói, Rio de Janeiro, entre março de 1996 e março de 2000. Quadro clínico, imagem e o critério de Light para diagnóstico final. **Resultados:** quarenta e cinco (63%) indivíduos do sexo masculino e 26 (37%) do sexo feminino. Quarenta e um (58%) casos de tuberculose, 11 (15,5%) adenocarcinomas, 3 (4,2%) tromboembolismo pulmonar, 2 (3%) derrames parapneumônicos, 3 (4,2%) empiemas, 3 (4,2%) linfomas e 8 (11%) transudatos. De acordo com o critério de Meisel, a relação Bb-L/Bb-S quando $\geq 0,6$ caracteriza um derrame pleural exsudativo. Para o diagnóstico de exsudatos pleurais, obteve-se: sensibilidade: 89%, especificidade: 75%, valor preditivo positivo: 97%, valor preditivo negativo: 46%, acurácia: 87% ($p < 0,001$). **Conclusão:** conclui-se que o critério de Meisel é um método auxiliar na diferenciação de derrames pleurais transudativos e exsudativos.

Descritores: derrame pleural, exsudato, transudato, critério de Meisel, bilirrubina pleural.

ABSTRACT

Introduction: the first step in the diagnostic study of a pleural effusion is to classify as a transudate or exudate. Light's criteria is the mostly used, but incorrectly classify some cases, especially transudates. For this reason, different alternative criteria has been proposed. The aim of this study was to evaluate usefulness of pleural fluid/serum bilirubin ratio (Meisel's criteria) as a method to differentiate transudates and pleural exudates. **Material e methods:** a prospective study. The casuistic was composed of 71 patients between 9 and 81 of age, admitted between March 1996 and March 2000. The standard manner in which transudates have been separated from exudates is by the Light's criteria, associated with clinical and radiological characteristic. Meisel's criteria in separation of exudates from transudates were evaluated. **Results:** forty-five were males (63%) and 26 females (37%). Forty-one (58%) cases of pleural tuberculosis, 11(15.5%) malignant effusions, 3 (4.2%) pulmonary infarction, 2 (3%) parapneumonic effusions, 3 (4.2%) empyemas, 3 (4.2%) lymphoma 8 (11%) transudates. According to the Meisel's criteria, considering ≥ 0.6 being a exsudates diagnosis, the characteristics obtained were: sensibility 89%; specificity 75%; positive predictive value 97%; negative predictive value 46 %; accuracy 87% ($p < 0,001$). **Conclusion:** the Meisel's criteria is helpful as an auxiliary tool to the differentiation of pleural effusions in transudates and exsudates.

Keywords: pleural effusion, transudate, exudates, Meisel's criteria, pleural bilirubin.

Introdução

Inúmeras doenças torácicas e extra-torácicas constituem-se em possíveis causas dos derrames pleurais, o que explica a elevada freqüência desta síndrome. As causas de derrames pleurais variam de acordo com a área geográfica estudada^{1,2}.

Quando as superfícies pleurais não são comprometidas pela doença primária, o derrame caracteriza-se por ser transudativo e neste caso, não são necessários procedimentos diagnósticos mais invasivos, recorrendo-se apenas ao procedimento de toracocentese².

Em contraste, um exsudato resulta de doenças que comprometem a superfície pleural e assim procedimentos diagnósticos mais invasivos (biópsia pleural, pleuroscopia e toracosopia) podem ser necessários, objetivando definição da causa da síndrome².

Inúmeros estudos foram realizados com o objetivo de identificar parâmetros que discriminem os líquidos pleurais em transudativos e exsudativos^{3,4,5}.

Em razão de sua alta sensibilidade em identificar exsudatos, o critério de Light⁶ tornou-se o mais utilizado na classificação bioquímica dos líquidos pleurais, embora a especificidade de tal método seja menor que sua sensibilidade.

O critério de Meisel⁷ sugere que a divisão da concentração da bilirrubina total do líquido pleural pela concentração total no soro, quando resultasse maior ou igual a 0,6 classificaria um derrame como exsudato pleural.

Justifica-se uma pesquisa, com casuística própria, sobre este critério bioquímico para se classificar derrames pleurais, em razão da importância de tal distinção, que constitui-se como a primeira etapa visando a definição da causa da síndrome do derrame pleural.

O objetivo do presente estudo foi avaliar os parâmetros diagnósticos do critério de Meisel para classificar transudato e exsudato pleural.

Materiais e métodos

A presente pesquisa clínica se classifica como um estudo primário, observacional, do tipo transversal, prospectivo, com a finalidade de diagnóstico².

Pacientes provenientes do Ambulatório de Pesquisa em Pleurologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), vinculado à disciplina de Pneumologia da Universidade Federal Fluminense (UFF), no período entre março de 1996 e dezembro de 2000.

Os exames foram realizados no Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural da Disciplina de Pneumologia da UFF. No soro realizaram-se exames bioquímicos: dosagem de glicose, desidrogenase láctica, proteínas totais, albumina e bilirrubina total. No líquido pleural dosou-se glicose, desidrogenase láctica, proteínas totais, albumina, adenosina desaminase (ADA) pelo método de Giusti e Galanti desenvolvido no próprio laboratório, antígeno carcinoembrinário (CEA) pelo método de ELISA e bilirrubina total².

A dosagem quantitativa de bilirrubina total foi realizada através do método colorimétrico de ponto final, cujo princípio é a reação de acoplamento da bilirrubina com ácido sulfanílico diazotado formando um complexo de coloração vermelha (Sims-Horn). Adicionais características do teste são a utilização de reagente líquido, linearidade até 15 mg/dL (Técnica Macro) e 45 mg/dL (Técnica Micro), comprimento de onda de 520nm (500 a 540nm)³.

Realizaram-se exames de microbiologia com pesquisa de bacilos álcool ácido resistentes, realizado pela técnica de Kinyoun em líquido pleural citocentrifugado, com 5000U de heparina/10mL de material. Cultura de Micobactérias em meio sólido de Löwenstein e Jensen, com material heparinizado (5000U/10mL de líquido pleural). Exame direto para fungos com KOH a 20%. Cultura para fungos em meios de Sabouraud e seletivo para fungos. Coloração pelo método Gram; cultura em meios convencionais para

1. Doutorando em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense. Professor Adjunto da disciplina de Pneumologia da Universidade Iguacu. Professor da disciplina de Pneumologia aplicada a Fisioterapia das Faculdades Integradas Bennett.

2. Professor Adjunto da disciplina de Pneumologia da Universidade Federal Fluminense. Responsável pelo Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.

3. Professor Titular do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal Fluminense. Doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

4. Professor Adjunto da disciplina de Pneumologia da Universidade Federal Fluminense. Doutor em Pneumologia pela Universidade Federal de São Paulo.

Endereço para correspondência: Cyro Teixeira da Silva Junior. Rua da Conceição 13/210, Centro - Niterói - RJ CEP 24020-080, E-mail: ctsilvajunior@predialnet.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 09/03/2004 e aceito no dia 29/03/2004, após revisão.

bactérias gram positivas e gram negativas; antibiograma com discos contendo antibióticos selecionados em concentrações específicas².

Leucometria total e diferencial (coloração com corante de Wright, após colheita em frascos contendo EDTA)².

Citopatologia para pesquisa de células neoplásicas pela técnica de Papanicolau, após fixação em álcool do material sedimentado após macrocentrifugação. Colheita em frascos contendo 5000U de heparina/10mL de material. Pesquisa qualitativa de células mesoteliais (coloração pela técnica de Papanicolau; anticoagulante: heparina)².

Fragmentos de biópsia pleural obtidos, com técnica convencional utilizando-se agulha tipo Cope com exame histopatológico convencional, após fixação em formol a 20% e coloração pela hematoxilina-eosina².

Os soros avaliados eram sempre não hemolisados para afastar resultados falsos na técnica de colorimetria³. Todas as dosagens foram efetuadas pelo mesmo técnico, orientado por um bioquímico supervisor. Quando os exames não podiam ser realizados imediatamente, o sangue e os líquidos pleurais centrifugados, protegidos da luz, eram mantidos em refrigerador a -4,0°C, no máximo por 48 horas.

Os derrames foram considerados neoplásicos, quando se detectou a presença de células de origem maligna na citologia ou evidências do seu tipo histológico à biópsia pleural. Os linfomas foram diagnosticados por análise histopatológica de gânglios cervicais ou torácicos.

O diagnóstico de tuberculose pleural foi considerado quando se observou a pesquisa de bacilos álcool ácido resistentes ou a cultura para *Micobactérias* positiva. A demonstração de granuloma caseoso de células epitelióides em fragmento pleural também foi considerada diagnóstica, assim como, a dosagem quantitativa de adenosina desaminase pleural acima de 40U/L, associado ao quadro clínico e de imagem do paciente e quando as demais análises laboratoriais eram compatíveis com a doença².

Derrames eram considerados como conseqüentes a tromboembolismo pulmonar quando presentes em portadores de quadros clínicos, imagem e laboratoriais, compatíveis com a doença em questão, associados a exames negativos quanto as demais doenças investigadas².

Foram considerados empiemas, aqueles derrames que acompanhavam quadros de pneumonias, com aspecto purulento ou não, com glicose abaixo de 30 mg%, DLH elevada maior do que 1000 U/L².

Quanto aos derrames parapneumônicos que, como o próprio nome evidencia, ocorrem também

conseqüentes ao estabelecimento de pneumonias, são em geral, menores que os empiemas, não possuem aspecto purulento e têm características bioquímicas e citopatologia contrárias às supracitadas para os empiemas².

Insuficiência renal foi diagnosticada quando se detectou aumento dos níveis de uréia e creatinina com evidências clínicas de sobrecarga líquida, associado a exames complementares específicos para essa síndrome².

Insuficiência cardíaca congestiva foi diagnosticada com cardiomegalia, edema de membros inferiores e resposta ao tratamento com digitálicos e diuréticos, associado a exames complementares específicos para essa síndrome².

Todos os pacientes, exceto em casos de óbito por derrame pleural maligno, eram acompanhados no ambulatório por tempo mínimo de seis meses.

O padrão áureo para o diagnóstico de exsudato pleural foi o critério de Light em concordância com a causa da síndrome do derrame pleural.

Análise estatística

Os dados foram colocados em uma planilha do *Software Microsoft Excel*, versão 2000, onde constava dados de cada líquido pleural estudado no laboratório: o nome do paciente, idade, sexo, relação bilirrubina total no líquido pleural/soro, critério de Light e diagnóstico do paciente, comprovado com os vários exames necessários para o diagnóstico final de síndrome do derrame pleural.

A partir da tabela matriz os dados foram agrupados em uma tabela de contingência 2 x 2 e submetidos a tratamento estatístico, utilizando o limiar crítico discriminativo (limiar de reatividade ou *cut off point*) da relação de bilirrubina maior ou igual a 0,6 para o cálculo de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), prevalência, índice de eficiência ou acurácia (A)⁸.

Para os resultados desse estudo sobre o valor do teste diagnóstico em estudo, relação bilirrubina pleural/soro para o diagnóstico de exsudato pleural, foi estabelecido o limite de confiança de 95%, para os índices de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, prevalência e eficiência do teste⁸.

Um teste não-paramétrico de significância, o teste do qui-quadrado de Pearson, sem a correção de Yates, devido ao tamanho da amostra, foi aplicado para testar a hipótese de que os erros com falsos positivos e falsos negativos ocorreram por mera casualidade, isto é, os valores observados não diferiram dos valores esperados por chance de amostragem⁹. O valor de qui-quadrado foi

obtido mediante fórmula estatística que relaciona somente as freqüências observadas em uma tabela quádrupla.

O valor de p foi estabelecido em 5% para a probabilidade alfa.

Resultados

Setenta e um pacientes foram avaliados sendo 45 pacientes do sexo masculino (63%) e 26 pacientes do sexo feminino (37%), com limite de idade entre 9 e 81 anos.

A tabela 1, resume a casuística de acordo com os diagnósticos finais: 63 derrames pleurais exsudativos (89%), incluindo 41 casos de tuberculose pleural (58%); 11 (15,5%) adenocarcinomas; 3 (4,2%) tromboembolismo pulmonar; 3 (4,2%) empiemas; 3 (4,2%) casos de linfomas; 2 (3%) derrames parapneumônicos e 8 (11%) transudatos, incluindo 7 pacientes (87%) com insuficiência cardíaca congestiva e 1 (13%) por insuficiência renal.

No que diz respeito às dosagens de bilirrubina total, utilizando-se a relação bilirrubina total do líquido pleural/bilirrubina total do soro $\geq 0,6$ como diagnóstico de derrame pleural exsudativo, obteve-se sensibilidade de 89%, especificidade de 75%, valor preditivo positivo de 97%, valor preditivo negativo de 46% e acurácia de 87% (tabela 2).

Tabela 1 – Causas dos derrames pleurais comprovadas pelo pleurograma, quadro clínico e de imagem em 71 pacientes.

Causas	Número de casos	Prevalência (%)
Transudatos	8	11,0
Insuficiência cardíaca congestiva	7	87,0
Insuficiência renal crônica	1	13,0
Exsudatos	63	89,0
Tuberculose	41	58,0
Adenocarcinoma	11	15,5
Tromboembolismo pulmonar	3	4,2
Empiema pleural	3	4,2
Linfomas	3	4,2
Parapneumônico	2	3,0

Fonte: Ambulatório de Pesquisa em Pleurologia, UFF, 1996-2000.

Tabela 2 - Parâmetros da relação bilirrubina pleural/soro (critério de Meisel), método colorimétrico de ponto final, para o diagnóstico de exsudato pleural, na casuística de 71 líquidos pleurais.

Parâmetros	Índice (%)	IC 95%
Sensibilidade	89	81,1 – 96,6
Especificidade	75	45,0 – 105,0
Valor Preditivo Positivo	97	91,9 – 101,2
Valor Preditivo Negativo	46	19,1 – 73,3
Eficiência	87	79,6 – 95,1
Prevalência	89	81,4 – 96,1

Fonte: Ambulatório de Pesquisa em Pleurologia, UFF, 1996-2000.
IC95% = Intervalo de confiança de 95,0% ($p < 0,001$, qui-quadrado).

Na análise da casuística com o teste qui-quadrado de Pearson, obteve-se um valor extremamente elevado, o que assegura um valor de $p < 0,001$, na comparação entre o grupo de exsudatos pleurais e o grupo de transudatos pleurais.

Discussão

Precisa e rápida análise de um líquido pleural é fundamental para um manejo adequado do paciente portador de síndrome de derrame pleural. A capacidade de corretamente determinar se um derrame é exsudativo ou transudativo com uma toracocentese inicial é importante. Uma análise incorreta pode aumentar, significativamente, o número de procedimentos, exames diagnósticos e custos financeiros na avaliação do paciente.

A origem de derrames transudativos e exsudativos é incerta. Classicamente, assume-se que o líquido pleural origina-se de capilares pleurais. Há um fluxo contínuo de líquido através do espaço pleural. Os exsudatos usualmente envolvem algum tipo de inflamação da pleura e comprometem a vascularização pulmonar e pleural, o que não ocorre em relação aos transudatos, onde o endotélio microvascular encontra-se intacto¹⁰.

O critério de Light e colaboradores⁶, publicado em 1972, detectou através de um estudo retrospectivo, sensibilidade de 99% para classificar corretamente transudatos e exsudatos. Apenas 2 (de 150 pacientes) foram classificados equivocadamente através desse critério, 1 paciente (de 47 avaliados com transudatos) com insuficiência cardíaca congestiva e 1 (dos 103 exsudatos) com derrame pleural maligno. Inúmeros estudos prospectivos não foram capazes de reproduzir os resultados de Light e colaboradores, iniciando-se, então, pesquisas complementares buscando dados que comparassem o critério de Light, na distinção entre exsudatos e transudatos pleurais.

Um dos vários critérios testados foi o da bilirrubina total que os autores do presente estudo denominaram de Critério de Meisel, pela primeira vez avaliado por Meisel e colaboradores⁷ em 1990. Por meio deste, o autor obteve sensibilidade de 96% e especificidade de 83%, resultados superiores aos detectados posteriormente em outro estudo¹¹.

O Critério de Meisel foi o selecionado por ser uma alternativa não dispendiosa, eficaz em estudos anteriores e, finalmente, por não haver relatos de outros estudos a respeito de tal critério no Brasil.

No estudo atual (tabela 2) encontrou-se sensibilidade de 89%, especificidade de 75%, valor preditivo positivo de 97%, valor preditivo negativo de

46% e acurácia de 87%, com $p < 0,001$, características inferiores às observadas por Meisel, porém superior aos parâmetros diagnósticos da relação bilirrubina-L/bilirrubina-S da pesquisa de Burgess e colaboradores¹¹ para classificação de exsudato pleural: sensibilidade de 81%, especificidade de 61%, valor preditivo positivo de 81%, valor preditivo negativo de 60% e acurácia (eficiência) do teste de 75%.

A variabilidade observada nos diversos estudos pode ser explicada pelas diferenças nas causas de derrame pleural avaliados e pelo tamanho das amostras.

Concluimos que o critério de Meisel (relação bilirrubina total pleural/bilirrubina total soro) é método útil como auxiliar na classificação de derrames pleurais em exsudatos e transudatos. Respeitando seus parâmetros de validade, deve ser utilizado como método adicional na classificação correta entre líquidos pleurais transudativos e exsudativos.

Agradecimentos

À Maritza da Silva Rosa pelo auxílio em relação aos recursos de informática e banco de dados do laboratório. À Roberta Suarez Pessôa pela colaboração na elaboração das tabelas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Light RW. Pleural diseases. 3a. ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.
2. Neves DD, Silva Junior CT, Chibante AM. Derrame pleural. In: Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro. Pneumologia: Prática e Atual. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p.185-199.
3. Henry JB. Clinical diagnosis & management by laboratory methods. 18th. ed. New York: W.B. Saunders; 1995.
4. Yilmaz A, Tunaboyu IK, Akkaya E, Bayramguder B. A Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural exudates and transudates. *Respirology* 2000;5(4):363-7.
5. Metintas M, Alatas O, Alatas F, Colak O, Ozdemir N, Erginel S. Comparative analysis of biochemical parameters for differentiation of pleural exudates from transudates Light's criteria, cholesterol, bilirubin, albumin gradient, alkaline phosphatase, creatine kinase, and uric acid. *Clin Chim Acta* 1997;264(2):149-62.
6. Light RW, Macgregor I, Luchsinger PC, Ball WC JR. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972;77:507-13.
7. Meisel S, Shamiss A, Thaler M, Nussinovitch N, Rosenthal T. Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for the separation of transudates from exudates. *Chest* 1990;98:141-4.
8. Griner PJ, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. *Ann Intern Med* 1981;94:453-600.
9. Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research. 3rd Ed. London: Blackwell Science; 1994. 620p.
10. Broaddus VC, Light RW. What is the origin of pleural transudates and exudates? *Chest* 1992;102:658-9.
11. Burgess LJ, Maritz FJ, Talgarard JF. Comparative analyses of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. *Chest* 1995;107:1604-9. ■