

# Importância da dosagem da amilase e da glicose na rotina de investigação da causa dos derrames pleurais

## *Importance of glucose and amylase concentration in the routine investigation of a pleural effusion*

Denise Duprat Neves<sup>1</sup>,  
Antonio Monteiro da Silva Chibante<sup>1</sup>,  
Simone Miranda<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** a dosagem da glicose e amilase vem sendo realizada na rotina de investigação da causa de derrames pleurais. Nosso objetivo é verificar a contribuição destas para o diagnóstico final. **Método:** estudamos 192 toracocenteses subseqüentes com derrame pleural, entre agosto 1995 e dezembro de 2000. Foram excluídos aqueles nos quais um diagnóstico de certeza não foi possível e pacientes já incluídos anteriormente. As propriedades do teste diagnóstico foram calculadas após identificar o valor discriminatório de maior acurácia pela curva ROC. **Resultados:** houve predomínio do sexo masculino e a média de idade foi de 50 anos (DP de 19,8). O rendimento de ambas as dosagens para o diagnóstico diferencial entre transudato e exsudato foi ruim. A glicose, com valor discriminatório de < 90mg/dL, mostrou uma sensibilidade de 94% e especificidade de 65% para o diagnóstico da tuberculose. A amilase (valor < 52U/L), para o diagnóstico diferencial entre neoplasia e um grupo composto por tuberculose, parapneumônico e transudato mostrou uma sensibilidade de 56% e especificidade de 58%. **Conclusões:** a dosagem da glicose e da amilase no líquido pleural não são úteis, isoladamente, para se estabelecer a causa do derrame pleural em nosso meio e não devem ser solicitadas de rotina no início da investigação. Contudo, em casos especiais podem ser de grande ajuda.

**Descritores:** derrame pleural, diagnóstico, glicose, amilase.

### ABSTRACT

**Introduction:** glucose and amylase concentrations in pleural effusion are usually evaluated as routine parameters. The aim of this study is to verify their contribution on diagnosis of pleural effusion. **Method:** one hundred and ninety two consecutive patients with pleural effusion have been considered, from 1995 to 2000, and those without confirmation of definitive diagnosis have been excluded. The diagnostic test properties were calculated after the identification of the best accuracy cut off by ROC curve. **Results:** men predominated over females's and the median age was 50 years old (SD=19,8). The income for both dosages was not good on the differentiation between transudates and exsudates. Glucose presented a sensibility of 94% and specificity of 65% for the diagnosis of tuberculosis when the discriminatory value was < 90mg/dL. Amylase level < 52U/L presented sensibility of 56% and specificity of 58% on the differential diagnosis between cancer and others pleuritis (tuberculosis, parapneumonic and transudate). **Conclusion:** isolated glucose and amylase concentrations on pleural fluid are not useful to establish the diagnosis of the correct cause of the effusions and should not be considered as routine tests in the beginning of pleural effusion investigation. Nevertheless, these parameters may be helpful on some special situations.

**Keywords:** pleural effusion, diagnosis, glucose, amylase.

1. Prof. Adjunto da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO.

2. Médica pós-graduada em Pneumologia pela UNIRIO.

Trabalho realizado no serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO.

**Endereço correspondência:** Denise Duprat Neves. Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, DEMESP, Pneumologia. Rua Mariz e Barros, 775 Tijuca 20270-004 Rio de Janeiro - RJ. Tel: 55 21 2569 7610 ramal 304. E-mail: dduprat@unirio.br

Artigo recebido para publicação no dia 03/11/2004 e aceito no dia 13/12/2004, após revisão.

## Introdução

A dosagem da glicose é realizada rotineiramente na investigação da causa de um derrame pleural. No passado, havia uma tendência a se considerar a baixa taxa de glicose no líquido pleural como sugestivo de tuberculose<sup>1</sup>, mas estudos posteriores não demonstravam mais este comportamento<sup>2</sup>. No entanto, a glicose passou a ser valorizada no diagnóstico e prognóstico do derrame neoplásico, quando valores baixos estariam associados a um maior número de células malignas no líquido e menor eficácia da pleurodesse<sup>3</sup>. Recentemente, não tem sido valorizada como variável importante para o diagnóstico diferencial dos derrames pleurais pois a sua diminuição no líquido ocorre independente da causa do derrame<sup>1,4,5</sup>, exceto nos raros casos de comprometimento pleural por artrite reumatóide, quando ocorre uma dificuldade na passagem da glicose do sangue para a pleura<sup>6,7</sup>, e na avaliação da evolução do derrame pleural parapneumônico<sup>4</sup>.

Apesar do reconhecido valor limitado da dosagem da amilase como diagnóstico definitivo, esta vem sendo solicitada na rotina de investigação de derrames pleurais, conforme sugerido por Ligth<sup>8</sup>, em 1977. Além do derrame secundário à pancreatite podemos encontrar valores elevados de amilase no líquido pleural subseqüentes à ruptura do esôfago, em derrames malignos, incluindo o mesotelioma e, eventualmente em diversas outras causas<sup>4,9</sup>.

Estes testes são potencialmente úteis, mas questionamos se devem ser solicitados de rotina na investigação inicial de um derrame pleural. Nosso objetivo é verificar a contribuição da glicose e da amilase realizadas na rotina de investigação para o diagnóstico causal de derrames pleurais.

## Material e métodos

Estudo transversal de 192 toracocenteses consecutivas, realizadas entre agosto 1995 e dezembro de 2000, nos pacientes em investigação diagnóstica da causa do derrame pleural no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Brasil.

Foram excluídos aqueles nos quais um diagnóstico de certeza não foi possível e pacientes já incluídos anteriormente, quando então utilizamos os resultados obtidos na primeira toracocentese.

Classificamos como tuberculose (TB) os casos com comprovação bacteriológica ou presença de granuloma pleural; os neoplásicos (NEO) quando identificada células neoplásica no líquido ou no fragmento pleural; os transudatos (TRANS) pelo critério de Light<sup>10</sup>; os

parapneumônicos (PPN), empiemáticos ou não, e outros diagnósticos conforme os critérios aceitos<sup>5,11,12</sup>.

A dosagem da glicose (pelo método da glicose oxidase, com valores normais no sangue de 70-110mg/dL) e da amilase (técnica Somogyi e valores normais de 53-123 U/L) foram realizadas no laboratório do HUGG, que é filiado ao Programa Nacional de Controle de Qualidade da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC), por técnicos que desconheciam o diagnóstico final.

Foi calculada a freqüência das variáveis nominais e as medidas centrais de dispersão das variáveis contínuas para a apresentação das características da amostra e das variáveis por grupos. O teste do Qui-quadrado foi empregado para dados em escala nominal e para os valores contínuos foi utilizado o teste ANOVA. Foi fixado em 0,05 o valor de p ( $\alpha=0,05$ ) para a rejeição da hipótese de nulidade, em teste bicaudal. As propriedades do teste diagnóstico foram calculadas a partir de tabelas de contingência 2 x 2, sendo o valor discriminatório de maior acurácia determinado pela curva ROC (*receiver operating characteristic*)<sup>13</sup>.

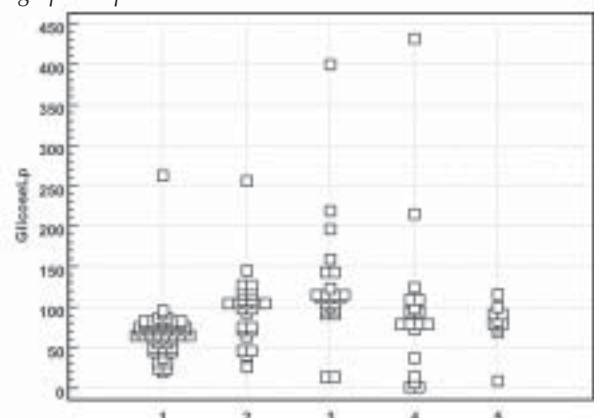
Não existe conflito de interesse ou fonte de fomento para este estudo.

## Resultados

Foram avaliados 192 toracocenteses, com discreto predomínio de pacientes do sexo masculino (56,2% dos casos). A média de idade foi de 50 anos, com intervalo de confiança (IC) de 95% de 47,2 a 52,8 (DP de 19,8 e limites variando de 13 a 89 anos).

Foram excluídos 29 casos por ausência de diagnóstico de certeza e 14 com mais de uma punção. As características da amostra, classificada pela causa do derrame, estão na tabela 1. O grupo de outros diagnósticos foi composto por 4 casos secundários a

**Figura 1** – Valores individuais da glicose no líquido pleural agrupados pela causa do derrame.



Diag1=TB, diag2=NEO, diag3=TRANS, diag4=PPN e diag5=Outros

**Tabela 1** – Valores das variáveis por grupo segundo a causa do derrame.

Variável	Tuberculose	Neoplasia	Transudato	Parapneumônico	Outros	diferença entre grupos
N de casos (%)	62 (41,6)	28 (18,8)	24 (16,1)	22 (14,8)	13 (8,7)	
Sexo n=149 (F / M)	19 / 43	15 / 13	12 / 12	7 / 15	8 / 5	p=0,0774
Idade n=149 (anos)	62	28	24	22	13	
Média	37,7	57,4	62,33	44,3	60,85	p<0,0001*
Desvio Padrão	18,33	17,2	13,5	19,4	19,75	
Mínimo/Máximo	14 / 89	20 / 78	31 / 85	13 / 87	18 / 85	
Glicose (mg/dL) n=130	52	27	23	18	10	
Média	70,4	100,3	126,7	96,9	79,8	p=0,002**
Desvio Padrão	32,7	43,2	74,3	98,5	28,4	
Mínimo/Máximo	20 / 263	26 / 256	14 / 400	2 / 432	9 / 116	
Amilase (U/L) n=90	37	16	17	12	8	
Média	98,8	81,6	60,7	86,8	85,5	p=0,030***
Desvio Padrão	90,4	76,9	50,6	54,1	1455,8	
Mínimo/Máximo	20 / 502	3 / 310	11 / 185	15 / 180	20 / 4210	

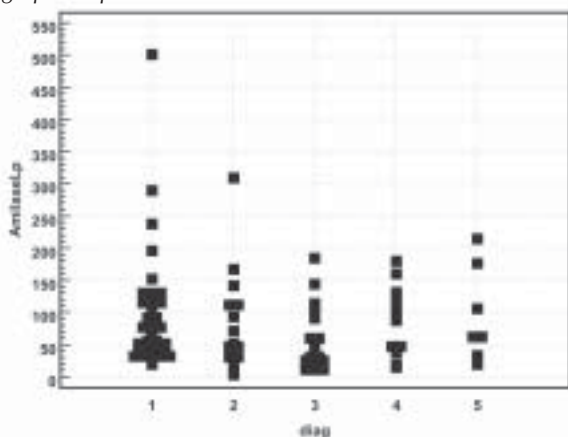
\*Diferencia o grupo da tuberculose e o Parapneumônico dos demais, \*\* Diferencia o grupo da tuberculose do grupo dos transudatos, \*\*\* Diferencia o grupo de outros diagnósticos dos demais.

doença do colágeno, 2 hemotóraxes, 2 síndromes de Dressler, 1 quilotórax, 1 pancreatite, 1 tromboembolia, 1 uremia e 1 endometriose.

Dos 149 casos restantes ainda foram excluídos, especificamente, 19 sem dosagem no grupo da glicose e 59 sem dosagem da amilase.

O sexo masculino e uma média de idade menor foram observadas nos derrames infecciosos (TB e PPN) com diferença significativa para as demais causas de derrame estudadas.

Com relação à glicose foram avaliados 130 pacientes com distribuição de valores por diagnóstico relacionados na figura 1 e os valores centrais e de dispersão na tabela 1.

**Figura 2** - Valores individuais da amilase no líquido pleural agrupados pela causa do derrame.

\*No gráfico da amilase foi excluído um caso com valor de 4210, no grupo outros diagnósticos.

Diag1=TB, diag2=NEO, diag3=TRANS, diag4=PPN e diag5=Outros

Com relação à amilase foram avaliados 90 pacientes sendo a distribuição individual de valores por diagnóstico apresentados na figura 2 e os valores centrais e de dispersão na tabela 1.

A glicose foi capaz de diferenciar o grupo da tuberculose do grupo dos transudatos e a amilase só diferencia o grupo de outros diagnósticos dos demais devido ao elevado valor observado em um caso de pancreatite (4210 U/L).

No diagnóstico diferencial entre transudatos e exsudatos um valor de glicose > 90mg/dL possui uma sensibilidade de 91,3% (IC95% de 72 a 99) e especificidade de 69,2% (IC95% de 60 a 78). O desempenho da amilase foi inferior. Um valor < 32U/L possui uma sensibilidade de 47,1% (IC95% de 23 a 72) e especificidade de 86,3% (IC95% de 76 a 93) para o diagnóstico de transudato.

A glicose como teste diagnóstico para a tuberculose mostrou o melhor valor discriminatório de < 90mg/dL, com uma sensibilidade de 94,2% (IC95% 84-99), mas com uma baixa especificidade, de 65,4% (IC95% 54-76).

A dosagem da amilase evidenciou um baixo rendimento para o diagnóstico diferencial entre neoplasia e um grupo composto por tuberculose, PPN e transudato (sem o grupo com outros diagnósticos, excluindo portanto o derrame por pancreatite). Considerando um valor < 52 IU/L a sensibilidade foi de 56,2% (IC95% 30-80) e a especificidade de 57,6% (IC95% 45-70).

A tabela 2 mostra a frequência de casos por grupo da causa do derrame que apresentam valores considerados positivos segundo dados da literatura.

**Tabela 2** – Frequência de casos segundo o valor da variável estudada.

Variável	TuberculoseN(%)	NeoplasiaN(%)	TransudatoN(%)	Para-pneumônicoN(%)	OutrosN(%)
Glicose <60mg/dL	14 (22,5)	4 (14,3)	2 (8,3)	5 (22,7)	1 (7,7)
Glicose <40 mg/dL	6 (9,6)	1 (3,6)	2 (8,3)	5 (22,7)	1 (7,7)
Amilase > 100U/L	13 (20,9)	5 (17,9)	4 (16,7)	5 (22,7)	4 (30,8)
Amilase > 200U/L	3 (4,8)	1 (3,6)	0 (0)	0 (0)	2 (15,4)

## Discussão

Exames bioquímicos no líquido pleural são geralmente realizados com o intuito de se identificar a causa do derrame. No entanto, habitualmente não permitem, isoladamente, o diagnóstico final. A solicitação de muitos exames, além de aumentar o custo para o diagnóstico, pode contribuir para o aparecimento de falsos resultados. Sabemos que existem resultados falsos para qualquer teste diagnóstico e se estes acontecerem com frequência o teste pode ser um fator de confusão mais do que esclarecimento. Sendo assim, testes sem boa sensibilidade ou especificidade devem ser solicitados e interpretados com cuidado.

Neste estudo avaliamos apenas a sensibilidade e especificidade (características do teste diagnóstico) das dosagens de glicose e amilase, pois estávamos interessados em verificar o rendimento destas variáveis para o diagnóstico da causa do derrame pleural.

### Glicose

Ao avaliar estes valores devemos estar atentos para o fato do paciente poder ser diabético ou estar em jejum prolongado antes da punção. A concentração de glicose no líquido pleural é similar à do plasma, com valores geralmente maiores do que 60mg/dL (>3,33mmol/L), sendo a relação LP/SG > 0,5<sup>14</sup>. Valores muito baixos, as vezes indetectáveis, são encontrados na artrite reumatóide e empiema.

Como vimos, a glicose apresenta-se com valores mais baixos na tuberculose, mas a especificidade é muito baixa para permitir o diagnóstico. A medida central no grupo da tuberculose, em torno de 70mg/dL, está de acordo com o observado por outros autores<sup>2,15</sup> e semelhante ao valor normal para a dosagem no sangue periférico (70 a 110mg/dL).

Níveis de glicose inferiores a 50mg/dL podem ser observadas principalmente em 4 situações de derrame pleural: 1) derrames parapneumônicos – quanto menor a dosagem maior a probabilidade da necessidade de drenagem dos mesmos, no entanto, a queda do pH é uma variável mais sensível para predizer a complicação; 2) nos raros casos de artrite reumatóide (geralmente com valores <30mg/dL ou 1,67mmol/L); 3) na

tuberculose pleural onde uma glicose baixa pode ser compatível com o diagnóstico nas não o sugere e 4) nas metástases pleurais disseminada quando aproximadamente 15% dos derrames apresenta glicose baixa associada ao aumento do número de células malignas no líquido pleural ou a grandes volumes de líquido<sup>8,14,16</sup>.

Alguns autores consideram que a glicose, atualmente, seja útil apenas para o diagnóstico da artrite reumatóide e da presença de complicação em derrame parapneumônico, sugerindo a dosagem da adenosina desaminase no líquido pleural para o diagnóstico da tuberculose<sup>4</sup>. Talvez a demora em se identificar um derrame tuberculoso justificasse a tendência no passado de classificá-lo como associado a níveis baixo de glicose. Existem relatos de que a glicose possa ser fator preditivo de espessamento pleural em derrames por tuberculose<sup>17</sup>.

### Amilase

Valores de amilase no LP duas vezes maiores que os séricos ou superiores a 160 unidades Somogyi/dL, ou com uma relação LP/SG maior que a unidade, restringem as possibilidades diagnósticas para pancreatite aguda ou pseudocisto de pâncreas (persiste elevada no líquido por mais tempo que a sérica), fístula do esôfago (quando é proveniente da saliva) e malignidade (em torno de 10 a 20% e com uma elevação menor que nas causas anteriormente citadas)<sup>8,14</sup>. Mais recentemente, valores elevados têm sido descritos em outras enfermidades como teratoma torácico, tuberculose e em indivíduos viciados em heroína, entre outros.

Dentre 1040 pacientes com amilase > 100U/L, um terço apresentava derrame maligno, segundo Porcel-Perez e cols<sup>16</sup>. Em nosso estudo a medida central no grupo da neoplasia foi menor do que no grupo da tuberculose e o percentual de casos dentro do grupo com elevação da amilase também. Valor muito elevado é certamente útil no diagnóstico da pancreatite como causa do derrame, como observado neste e em outros estudos<sup>9,18</sup>.

Um estudo com 841 pacientes consecutivos com dosagem da amilase no líquido pleural<sup>9</sup>, realizado entre 1991-1999, mostra que em 66 (8%) casos apresentavam

valores elevados de amilase (maior do que 200U/L): 75% das pancreatites, 13% das neoplasias, 8% dos casos de tuberculose. Considerando os pacientes com amilase elevada, 17% tinha tuberculose – o mesmo percentual de casos de TB na nossa amostra. A doença neoplásica representada em 36% dos casos estudados estava presente 61% dos com elevação da amilase levando à conclusão de que a neoplasia seria a causa mais freqüente e sugerindo uma associação entre elevação da amilase e a presença de células tumorais no líquido pleural. Neste estudo, os valores mais elevados estariam relacionados a um pior prognóstico, sendo o câncer de pulmão, os adenocarcinomas e os linfomas aparentemente mais associados com a amilase elevada.

Embora descrito que o derrame PPN possa cursar com elevação da amilase este autor<sup>9</sup> só observou 2 / 93 casos e no presente estudo nenhum dos 22 casos estudados, considerando valores maiores do que 200U/L.

Cabe destacar que a utilidade de ambos para o diagnóstico diferencial entre transudatos e exsudatos tem rendimento inferior a de outros critérios<sup>18</sup>.

Concordamos com outros autores, Villena<sup>9</sup> et al e Branca et al<sup>19</sup>, de que a amilase não deve ser utilizada de rotina na investigação dos derrames pleurais. A glicose tem um menor custo que a dosagem da amilase<sup>14</sup> e pode trazer informações mais úteis, auxiliando no diagnóstico e no prognóstico dos derrames pleurais.

No entanto, a inclusão destes exames em uma segunda punção pode ser importante, especialmente quando existe suspeita de doenças que possam ser confirmados por estes parâmetros, aumentando o valor preditivo positivo do teste.

Concluimos que a dosagem da glicose e da amilase no líquido pleural não são úteis, isoladamente, para se estabelecer a causa do derrame pleural em nosso meio e não devem ser solicitadas de rotina, no início da investigação. Contudo, em casos especiais podem ser de grande ajuda.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva LCC. Derrame pleural. *J Pneumol* 1977;2:19-27.
2. Martins SAS, Gerhardt Filho G, Santiago AC, Peyneau AR, Paiva HC, Guimarães CA, Dettoni VV. Derrame pleural tuberculoso. *Tisio-Pneu* 1977;IX(1):133-66.
3. Clarkson B. Relationship between cell type, glucose concentration and response to treatment in neoplastic effusions. *Cancer* 1964;17:914-28.
4. Tarn AC, Lapworth R. Biochemical analysis of pleural fluid: what should we measure? *Ann Clin Biochem* 2001;38(Pt 4):311-22.
5. Chibante AMS. Doenças da pleura. Rio de Janeiro: Revinter; 1992.
6. Carr DT, Mayne JC. Pleurisy with effusion in rheumatoid arthritis, with reference to low concentration of glucose in pleural fluid. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:345-50.
7. Dodson WH, Hollingsworth JW. Pleural effusion in rheumatoid arthritis. *New Engl Med* 1966;275(4):1337-41.
8. Light RW. Pleural effusions. *Med Clin North Am* 1977;61(6):1339-52.
9. Villena V, Pérez V, Pozo F, López-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Arenas J, Escribano PM. Amylase levels in pleural effusions. A Consecutive unselected series of 841 patients. *CHEST* 2002;121:470-4.
10. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: The diagnosis separation of transudates and exsudates. *Am Int Med* 1972;77(4):507-13.
11. Light RW. Pleural diseases. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1995.
12. Marel M, Stastny B, Milinová L, Svandová E, Ligth RW. Diagnosis of pleural effusions. Experience with clinical studies, 1986 to 1990. *Chest* 1995;107:1598-603.
13. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia clínica: elementos essenciais. 3a ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1996.
14. Jay SJ. Diagnosis procedures for pleural disease. In Symposium on pleural diseases. *Clin Chest Med* 1985;6(1):33-48.
15. Valdes L, Alvarez D, San Jose E, Penela P, Valle JM Garcia-Pazos JM, Suarez J, Pose A. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med* 1998;158(18):2017-21.
16. Porcel-Perez JM, Vives Soto M, Esquerda Serrano A, Jover Saenz A. [Cutoff values of biochemical tests on pleural fluid: their usefulness in differential diagnosis of 1,040 patients with pleural effusion]. *An Med Interna* 2004;21(3):113-7.
17. Chibante AMS, Tsubouchi TF, Miranda S. Sequelas pleurais dos derrames tuberculosos: em busca de parâmetros preditivos. *Rev Port Pneumol* 2003;IX:9-18.
18. Light RW, Bal Jr WC. Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA* 1973;225(3):257-60.
19. Branca P, Rodriguez RM, Rogers JT, Ayo DS, Moyers JP, Light RW. Routine measurement of pleural fluid amylase is not indicated. *Arch Intern Med* 2001;161(2):228-32. ■