

Artigo original

Classificação de transudatos e exsudatos pleurais com os exames de proteínas totais e desidrogenase láctica dosados somente no líquido pleural.

Classification of pleural transudates and exudates with total protein and lactate dehydrogenase tests measured only in pleural fluid.

Cyro Teixeira da Silva Junior¹, Bernardo Henrique Ferraz Maranhão², Antonio Monteiro da Silva Chibante³, Gilberto Perez Cardoso⁴.

RESUMO

Objetivo: Propor novo critério de classificação entre exsudatos e transudatos pleurais com dosagens de proteínas totais (Ptn-T) e DHL exclusivamente no líquido pleural. **Metodologia:** 181 pacientes selecionados entre 2003 e 2006. Cálculo estatístico pela curva ROC. **Resultados:** Para o diagnóstico de exsudato, isoladamente no líquido pleural, as dosagens de Ptn-T $\geq 3,4$ g/dL e DHL $\geq 328,0$ U/L proporcionaram sensibilidade, especificidade e acurácia de 99,4% (98,7 – 99,7), 72,6% (69,7 – 75,2) e 99,2% (98,4 – 99,5), respectivamente. Sensibilidade de 98,5% (93,0 – 99,0), especificidade de 83,4% (74,0 – 89,0) e acurácia de 90,0 (82,0 – 94,0) para transudato pleural. **Conclusão:** O novo critério de classificação proposto com dosagens de proteínas totais e DHL isoladamente no líquido pleural, obteve significância estatística e clínica para ser utilizado na prática diária.

Descritores: derrame pleural; critério de Light; transudatos; exsudatos.

ABSTRACT

Objective: To propose new reference values and their respective diagnostic parameters of the total proteins and lactic deshydrogenase (LDH) dosage exclusively in the pleural fluid to diagnose pleural exudates and transudates. **Methodology:** 181 patients selected from 2003 to 2006. Results submitted to ROC curve. **Results:** Isolated analysis of total protein with level ≥ 3.4 g/dL and LDH ≥ 328.0 U/L in pleural fluid had a sensitivity, specificity and accuracy of 99.4% (98.7 – 99.7), 72.6% (69.7 – 75.2) and 99.2% (98.4 – 99.5) respectively. **Conclusion:** The new classification criteria for distinguishing between pleural exudates and transudates, with measurements of total proteins and LDH in pleural fluid alone, reached statistical and clinical significance.

Keywords: pleural effusion, exudates, transudates, Light's criteria.

INTRODUÇÃO

A literatura ainda relata que entre 11 e 20% dos casos de síndrome do derrame pleural a causa fica sem ser estabelecida, mesmo sendo nos dias de hoje o paciente exaustivamente investigado.¹

O primeiro passo para o diagnóstico da causa é ter certeza se o líquido pleural é transudativo ou exsudativo. Existem vários critérios na literatura e a es-

colha de um ou mais critérios é condição fundamental para continuar a investigação da causa.² Entretanto, o critério ideal ainda não está completamente definido, sabendo-se, porém, que a associação de critérios e exames pode gerar melhor acurácia diagnóstica.³

O critério proposto por Light e colaboradores em 1972 vem sendo empregado e tornou-se nos últimos anos o padrão áureo de diagnóstico entre transuda-

1. Professor Associado do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal Fluminense (UFF). Responsável pelo Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural do Instituto de Biologia da UFF. Presidente da Comissão de Pleura da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2010-2012)

2. Professor Assistente da Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

3. Professor Associado da Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

4. Professor Titular do Departamento de Medicina Clínica da UFF.

Trabalho realizado no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro) e no Hospital Universitário Antônio Pedro (Universidade Federal Fluminense) e no Programa de Pós Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense. Sem conflitos de interesses por parte dos autores.

tos e exsudatos pleurais. Neste critério a classificação é tradicionalmente realizada por meio dos exames de proteínas totais e desidrogenase láctica (DHL) oriundos da relação do líquido pleural (toracocentese) com o soro (punção venosa), coletados simultaneamente.⁴

Uma grande dificuldade na prática clínica é que não há uniformidade na solicitação e na coleta destes materiais e, conseqüentemente, na relação líquido pleural/soro. Por este motivo justifica-se a procura de um novo critério não-Light que seja eficiente nesta classificação, analisando apenas o líquido pleural.

Neste trabalho os autores aplicaram em casuística de dois Hospitais Universitários no Estado do Rio de Janeiro com o objetivo único de propor novo critério de classificação entre exsudatos e transudatos pleurais com dosagens de proteínas totais e DHL exclusivamente no líquido pleural.

Pacientes, materiais e métodos

Casuística dos Hospitais Universitários Antônio Pedro, da Universidade Federal Fluminense e Gaffrée e Guinle, da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, no período entre 2003 e 2006. Após aprovação pelo conselho de ética (CEP/CMM/HUAP/UFF, número 150/03) todos os casos incluídos no estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Esta pesquisa foi um estudo individualizado, observacional, transversal e com enfoque diagnóstico. Cada paciente era seu próprio controle. O diagnóstico de cada causa (doença) foi confirmado com procedimentos e exames pertinentes após suspeita clínica e de imagem.¹

Para cumprir os objetivos do estudo um roteiro de exames foi obedecido. O enfoque principal contemplou os exames de DHL e proteínas totais (Ptn-T).

A DHL (U/L) teve sua dosagem no líquido pleural e soro pelo método cinético otimizado e Ptn-T (g/dL), também nestes materiais, pelo método colorimétrico clássico de biureto.

A abordagem da cavidade pleural e a conservação dos materiais obtidos seguiram as normas técnicas de consenso.⁵

Os líquidos pleurais de pacientes com hemotórax, terapia anticoagulante, trombolítica e diurética, sorologia positiva para HIV ou com causa indeterminada da síndrome pleural, apesar de exaustivamente investigados, foram excluídos. Presença de fibrina, lipemia e bilirrubina no material em tela também configuraram critério exclusivo.

Análise estatística descritiva e inferencial usando o programa MedCalc (versão 11.4.4, aperfeiçoado em 23 de novembro de 2010). Para rejeição da hipótese de nulidade foi arbitrado um valor de $p < 0,05$. Método da curva ROC para cálculo estatístico do valor de referência de cada exame. Para análise dos parâmetros diagnósticos ou de validade dos exames de proteínas totais e DHL, empregamos cálculo de sensibilidade,

especificidade e acurácia dos resultados das dosagens, além de seus valores preditivos (ou diagnósticos), sem o Teorema de Bayes. Todos com intervalo de confiança a 95% (IC 95%). Como indicadores globais de concordância foram calculadas a razão de verossimilhança positiva (*likelihood ratio* para teste positivo ou LR+) e razão de verossimilhança negativa (*likelihood ratio* para teste negativo ou LR-).

Os resultados das dosagens de Ptn-T e DHL foram utilizados para calcular os parâmetros diagnósticos do critério novo proposto como testes múltiplos em paralelo com auxílio de regras de cálculo de probabilidade para a união de eventos independentes.

RESULTADOS

As causas comprovadas dos 152 pacientes estudados com exsudatos pleurais foram: tuberculose (98 casos ou 64,0%) câncer (29 casos ou 19,0%), parapneumônico (9 casos ou 6,0%), empiema pleural (7 casos ou 5,0%), lupus eritematoso sistêmico (4 casos ou 3,0%), tromboembolismo pulmonar (3 casos ou 2,0%) e paraneoplásicos (2 casos ou 1,0%).

As causas comprovadas dos 29 pacientes estudados com transudatos pleurais foram: insuficiência cardíaca congestiva (18 casos ou 62,0%), insuficiência renal crônica (4 casos ou 15,0%), hipoproteinemia e cirrose (2 casos cada ou 7,0%), atelectasia, síndrome nefrótica e pós-operatório imediato (1 caso cada ou 3,0%).

No grupo de pacientes com exsudatos a média de idade foi de 43,3 anos (9 – 43) com predomínio do sexo masculino (66,0%). No grupo com transudatos a média de idade dos pacientes foi de 60,4 anos (35-89) com predomínio também do sexo masculino (52,3%).

Com o objetivo de classificar exsudatos e transudatos pleurais, um estudo estatístico foi realizado somente com as dosagens no líquido pleural das Ptn-T e DHL. Por meio da curva ROC, tais exames tiveram suas melhores faixas de corte calculadas pelo programa MedCalc. As acurácias determinadas para cada um destes novos pontos foram extraídas a partir dos valores da AUC da curva ROC (*area under the curve ROC*).

Com relação as dosagens de Ptn-T no líquido pleural, o novo ponto de corte determinado para classificar exsudato pleural foi superior a 3,4 g/dL ($> 3,4$ g/dL) e transudato menor ou igual a 3,4 g/dL ($\leq 3,4$ g/dL). A AUC calculada foi igual a 0,886 ($p = 0,0001$).

Em relação à DLH, o novo ponto de corte determinado para classificar exsudato pleural foi superior a 328,0 U/L ($> 328,0$ U/L) e transudato menor ou igual a 328,0 U/L ($\leq 328,0$ U/L). A AUC calculada foi igual a 0,922 ($p = 0,0001$).

Os novos parâmetros diagnósticos do novo critério proposto para classificar exsudato e transudato pleural, após os exames múltiplos de Ptn-T e DLH somente dosados no líquido pleural serem utilizados em paralelo, estão resumidos na tabela 1.

Tabela 1 - Parâmetros diagnósticos do novo critério proposto para classificação de exsudatos (proteínas totais - L > 3,4 g/dL; DHL - L > 328 U/L) e transudatos pleurais (proteínas totais - L ≤ 3,4 g/dL; DHL - L ≤ 328 U/L) após os exames múltiplos serem utilizados em paralelo

Parâmetros diagnósticos	Resultados
EXSUDATOS	
Sensibilidade - % (IC 95%)	99,4 (98,7 - 99,7)
Especificidade - % (IC 95%)	72,6 (69,7 - 75,2)
Valor preditivo positivo - % (IC 95%)	95,2 (93,6 - 96,3)
Valor preditivo negativo - % (IC 95%)	96,8 (95,5 - 97,2)
RVP (LR +)	3,6
RVN (LR-)	0,01
Acurácia - % (IC 95%)	99,2 (98,4 - 99,5)
TRANSUDATOS	
Sensibilidade - % (IC 95%)	98,5 (93,0 - 99,0)
Especificidade - % (IC 95%)	83,4 (74,0 - 89,0)
Valor preditivo positivo - % (IC 95%)	30,0 (21,0 - 39,0)
Valor preditivo negativo - % (IC 95%)	100,0 (96,0 - 100,0)
RVP (LR +)	5,8
RVN (LR-)	0,02
Acurácia - % (IC 95%)	90,0 (82,0 - 94,0)

Fonte: Ambulatório de Doenças Pleurais do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (UNI-RIO) e Hospital Universitário Antônio Pedro (UFF). Período: 2003-2006

DISCUSSÃO

Ao longo das últimas décadas, pesquisas têm sido realizadas no intuito de aperfeiçoar o diagnóstico diferencial entre os transudatos e exsudatos pleurais, buscando exames isolados ou em conjunto capazes de realizar esta discriminação.^{6,7}

Outros estudos também estudaram o critério clássico de Light com o propósito de torná-lo mais prático, sem conseqüente perda de seu poder discriminatório.⁸

REFERÊNCIAS:

- Silva Junior CT, Cardoso GP, Silva PS, Cardoso RBB, Araújo EG. Conduta para diagnóstico da causa da síndrome do derrame pleural. *JBM*. 2010; 98(4): 34-37.
- Maranhão BHF, Silva Junior CT, Cardoso GP. Biochemicals criteria to differentiate between pleural transudates and exudates. *Pulmão RJ*. 2005; 14(4): 315-320.
- Castro DJ, Nuevo GD, Pérez-Rodríguez E. Análisis comparativo de los criterios de Light y otros parámetros bioquímicos para distinguir entre exudados y trasudados. *Rev Clin Esp*. 2002; 202(1):3-6.
- Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusion: The diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med*. 1972; 77:507-513.
- Antonangelo L, Capelozzi V. Coleta e preservação do líquido pleural e biópsia pleural. *J Bras Pneumol*. 2006; 32 (S4): S163-S169.
- Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. The serum effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest*. 1990;98(3):546-549.
- Hamm H, Brohan U, Bohmer R, Missmahl. Cholesterol in pleural effusion. A diagnostic aid. *Chest*. 1987;92:296-302.
- Porcel JM, Peña JM, Vera CV, Esquerda A. Revaluación del método estándar (criterios de Light) para identificar exudados pleurales. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(6):211-213.
- Heffner JE, Highland K, Brown LK. A meta-analysis derivation of continuous likelihood ratios for diagnosing pleural fluid exudates. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1591-1599.
- Heffner JE, Sahn SA, Brown LK. Multilevel likelihood ratios for identifying exudative pleural effusions. *Chest*. 2002; 121:1916-1920.

A classificação de transudato e exsudato pleural por meio apenas da coleta do líquido pleural tem sido buscado ultimamente. Estudo com análise de 850 pacientes e exames múltiplos, encontrou bons parâmetros diagnósticos dosando apenas a DHL e colesterol no líquido pleural, atingindo 90,4%, 70,7% e 88,0% de sensibilidade, especificidade e acurácia, respectivamente. Pouco acréscimo houve ao se associar a relação de Ptn-T no líquido pleural e soro. A acurácia aumentou apenas para 88,3%.³

Meta-análises relevantes sugerem que a interpretação dicotômica habitual, onde o diagnóstico diferencial entre exsudatos e transudatos é baseado na estipulação de pontos de corte, possa ser passível de erros e deva ser reconsiderada.^{9,10}

No presente estudo os autores fizeram uso de consagrada estratégia estatística com objetivo de determinar pontos de corte para um determinado exame, ou seja, o uso da curva ROC. Através desta ferramenta estatística o alcance dos novos valores de referência foi obtido com nível de confiabilidade considerado bastante elevado.

As dosagens isoladas das Ptn-T e DHL, exclusivamente no líquido pleural, com os pontos de corte de 3,4 mg/dL e 328,0 U/L, demonstraram-se eficazes e promissoras, já que as acurácias calculados para a classificação de exsudatos e transudatos pelo novo critério proposto após os exames múltiplos serem utilizados em paralelo foram 99,2% e 90,0%, respectivamente. Desta forma, consideramos encorajadora a utilização de tal abordagem para o propósito estudado.

Concluimos que o novo critério de classificação proposto para diferenciar entre exsudatos e transudatos pleurais, com dosagens de proteínas totais e DHL isoladamente no líquido pleural, obteve significância estatística e clínica para ser utilizado na prática diária.