

Artigo de atualização

Novo critério bioquímico para classificar transudatos e exsudatos pleurais com dosagens de proteínas totais e desidrogenase láctica somente no líquido pleural

New biochemical criteria for classify transudate and exsudate with dosage of total protein and lactate dehydrogenase only in pleural liquid

Cyro Teixeira da Silva Junior¹, Bernardo Henrique Ferraz Maranhão², Antonio Monteiro da Silva Chibante², Gilberto Perez Cardoso³

Resumo

A correta classificação do líquido pleural em transudato ou exsudato é importante para início do diagnóstico da síndrome do derrame pleural. Um exame ou um conjunto deles precisa ter bom rendimento para cumprir este objetivo. Os autores neste trabalho propuseram novo critério de classificação entre exsudatos e transudatos pleurais com dosagens de proteínas totais (PtnT) e desidrogenase láctica (DLH) exclusivamente no líquido pleural.

Para as dosagens de PtnT-L, o novo ponto de corte determinado para diagnosticar exsudato pleural foi superior a 3,4g/dL e transudato menor ou igual a 3,4g/dL com uma AUC na curva ROC igual a 0,886 ($p=0,0001$). Em relação à DLH-L, o novo ponto de corte determinado para diagnosticar exsudato pleural foi superior a 328,0U/L e transudato menor ou igual a 328,0U/L com uma AUC igual a 0,922 ($p = 0,0001$). O novo critério de classificação proposto obteve significância estatística e clínica para ser utilizado na prática diária considerando seu rendimento diagnóstico quando validado com o critério clássico de Light.

Descritores: derrame pleural, transudato pleural, exsudato pleural.

Abstract

The correct classification of pleural fluid between transudate or exudate is important for early diagnosis of pleural effusion. An exam or a set of them need to have good income to meet this objective. The authors in this paper proposed new classification criteria between exudates and transudate pleural with total protein (Ptn-T) dosages and lactate dehydrogenase (LDH) exclusively on pleural fluid. For PtnT-L, a cutoff point for pleural exudate was higher than 3.4 g/ dL and transudate less or equal to 3.4 g/dL with an AUC on ROC curve equal to 0.886 ($p = 0.0001$). Regarding to LDH-L, a cutoff point for pleural exudate was higher to 328.0 U/L and less than or equal to 328.0 U/L for pleural transudate with an AUC of 0.922 ($p = 0.0001$). The proposed new classification criteria had statistical significance and clinical validation for use in daily practice considering its performance when validated with the classic criteria of Light.

Keywords: pleural effusion, pleural transudate, pleural exudate.

1. Professor Associado de Pneumologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF)

2. Professores de Pneumologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

3. Professor Titular de Semiologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da UFF

Endereço para correspondência: Cyro Teixeira da Silva Junior - Rua da Conceição 13/210 - CEP: 24 020 080 - Centro - Niterói (RJ) - Brasil

Email: ctsilvajunior@predialnet.com.br

Introdução

O critério clássico de Light caracteriza como exsudato o líquido pleural que apresente a relação proteínas totais do líquido pleural (PtnT-L) dividida pela relação do soro (PtnT-S) maior do que 0,5; desidrogenase láctica no líquido pleural (DHL-L) maior do que 200 U/L e sua relação DLH-L/DLH-S maior do que 0,6. Posteriormente, a dosagem da DHL-L acima de 2/3 daquela encontrada no soro passou também a ser considerada como indicativa de exsudato^{1,2}.

A correta classificação do líquido pleural em transudato ou exsudato é importante para início do diagnóstico da síndrome do derrame pleural. Isto porque, diante de um transudato a possibilidade de haver doença pleural específica é mínima, diferente se critérios apontarem para um exsudato. No diagnóstico de exsudato a interpretação preliminar nos conduzirá à hipótese de doença pleural, quer seja primária ou secundária a alguma doença relacionada³.

Este trabalho original já foi publicado na íntegra em 2010⁴. Os autores aplicaram o critério clássico de Light com o objetivo principal de estudar seus parâmetros diagnósticos na classificação entre exsudatos e transudatos pleurais. Como objetivos específicos, propuseram novo critério de classificação entre exsudatos e transudatos pleurais com dosagens PtnT e DHL exclusivamente no líquido pleural. Outro objetivo específico foi comparar a acurácia deste novo critério com o critério clássico de Light.

Métodos

Delimitação: Um estudo com delineamento transversal foi utilizado. Um pleurograma foi obedecido e o diagnóstico da causa da síndrome do derrame pleural foi comprovado através de exames e procedimentos específicos. Os exames de DHL (método cinético otimizado) e PtnT (método colorimétrico clássico de biureto) foram realizados em todos os pacientes.

Pacientes, procedimentos e critérios de inclusão: A seleção de pacientes ocorreu entre 2003 e 2006, tendo sido considerados como critérios de inclusão aqueles com quadro clínico e por imagens compatíveis com síndrome do derrame pleural, atendidos nos ambulatórios dos referidos hospitais. Eram necessários exames conclusivos para diagnóstico da causa da síndrome existente, após procedimentos de toracocentese e/ou biópsia fechada com agulha de Cope e/ou toracoscopia e/ou toracotomia. A

abordagem da cavidade pleural e a conservação dos materiais obtidos seguiram as diretrizes brasileiras⁵.

Crítérios de exclusão: Foram excluídos 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, assim como a presença de fibrina, lipemia e bilirrubina no material coletado.

Planejamento estatístico: Uma rigorosa análise estatística foi utilizada com base em critérios internacionais para validação de testes diagnósticos, incluindo cálculo do valor de referência de cada exame usando o método da curva ROC. O valor de P menor do que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo para rejeição da hipótese de nulidade.

Resultados

As tabelas 1 e 2 mostram as frequências das causas de transudatos e exsudatos pleurais na casuística estudada.

Tabela 1. Frequências das causas de síndrome do derrame pleural exsudativo (n=152)

CAUSAS	FREQUÊNCIAS – n (%)
Tuberculose	98 (64,0)
Câncer – SCLC	01 (1,0)
Câncer – NSCLC	25 (16,0)
Câncer – Linfomas	03 (2,0)
Câncer – Paramalignos	02 (1,0)
Empiema Pleural	07 (5,0)
Parapneumônico	09 (6,0)
TEP	03 (2,0)
LES	04 (3,0)

Fonte: Ambulatório de Doenças Pleurais do Hospital Gaffrée e Guinle/UNI-RIO e Hospital Universitário Antônio Pedro/UFF. Período: 2003-2006. Abreviaturas: SCLC=small cell lung cancer; NSCLC=non-small cell lung cancer; TEP=tromboembolismo pulmonar; LES=lupus eritematoso sistêmico

Tabela 2. Frequências das causas de síndrome do derrame pleural transudativo (n=29)

CAUSAS	FREQUÊNCIAS – n (%)
ICC	18 (62,0)
IRC	04 (15,0)
Hipoproteinemia	02 (7,0)
Cirrose	02 (7,0)
Atelectasia	01 (3,0)
Síndrome nefrótica	01 (3,0)
Pós-operatório imediato	01 (3,0)

Fonte: Ambulatório de Doenças Pleurais do Hospital Gaffrée e Guinle/UNI-RIO e Hospital Universitário Antônio Pedro/UFF. Período: 2003-2006. Abreviaturas: ICC= insuficiência cardíaca congestiva; IRC= insuficiência renal crônica.

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

Nesta casuística, pelo critério clássico de Light a sensibilidade alcançada para o diagnóstico de exsudato foi de 99,8% (97,8 -101,8), com especificidade de 68,6%

(58,3 – 76,6) e acurácia de 94,5% (87,5 – 97,2). A acurácia se mostrou menor quando aplicado aos transudatos. Nestes, alcançamos sensibilidade de 76,1% (66,7 – 83,3), especificidade de 90,1% (82,5 – 94,4) e acurácia de 87,6% (80,1 – 93,0).

Com o objetivo de se estabelecer a classificação entre exsudato e transudato, procedeu-se a dosagem somente no líquido pleural das PtnT e DHL. As acurácias determinadas para cada um destes exames foram extraídas a partir dos valores da AUC da curva ROC e dos valores de referências selecionados pela curva ROC.

Com relação as dosagens de PtnT-L, o novo ponto de corte determinado para diagnosticar exsudato pleural foi superior a 3,4g/dL (> 3,4g/dL) e transudato menor ou igual a 3,4g/dL (\leq 3,4g/dL). AUC calculada foi igual a 0,886 ($p = 0,0001$).

Em relação à DLH-L, o novo ponto de corte determinado para diagnosticar 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). AUC calculada foi igual a 0,922 ($p = 0,0001$).

Após os exames múltiplos de PtnT e DLH, somente dosados no líquido pleural serem utilizados em paralelo, os novos parâmetros diagnósticos do novo critério proposto para diagnóstico de exsudato e transudato pleural estão apresentados na tabela 3.

Tabela 3. Parâmetros diagnósticos do critério novo para diagnóstico de exsudato (proteínas totais – L > 3,4 g/dL; DHL – L > 328 U/L) e transudato pleural (proteínas totais – L \leq 3,4 g/dL; DHL – L \leq 328 U/L) após os exames múltiplos serem utilizados em paralelo

PARÂMETROS DIAGNÓSTICOS	RESULTADOS (IC 95%)
EXSUDATOS	
Sensibilidade - %	99,4 (98,7 – 99,7)
Especificidade - %	72,6 (69,7 – 75,2)
Valor preditivo positivo - %	95,2 (93,6 – 96,3)
Valor preditivo negativo - %	96,8 (95,5 – 97,2)
Razão de verossimilhança positiva - %	3,6
Razão de verossimilhança negativa - %	0,01
Acurácia - %	99,2 (98,4 – 99,5)
TRANSUDATOS	
Sensibilidade - %	98,5 (93,0 – 99,0)
Especificidade - %	83,4 (74,0 – 89,0)
Valor preditivo positivo - %	30,0 (21,0 – 39,0)
Valor preditivo negativo - %	100,0 (96,0 – 100,0)
Razão de verossimilhança positiva - %	5,8
Razão de verossimilhança negativa - %	0,02
Acurácia - %	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

A acurácia do novo critério proposto (dosagem isolada de PtnT-L e DHL-L) foi comparada com a acurácia do critério clássico de Light encontrada em nossa casuística (tabela 4).

Discussão

Neste trabalho observamos o predomínio da tuberculose como causa mais frequente de síndrome do

derrame pleural. Nos estudos internacionais as neoplasias malignas aparecem como as principais causas de exsudatos^{1,3,6}. Em relação aos transudatos, encontramos a insuficiência cardíaca congestiva como principal causa em nosso estudo e em outros estudos da literatura^{1,3,6}.

Os resultados apresentados por Light e colaboradores para classificar os líquidos pleurais em transudatos ou exsudatos foram utilizados com uma estratégia estatística denominada testes múltiplos em paralelo¹. Na realidade, o critério de Light eleva a probabilidade do diagnóstico porque é uma associação de testes diagnósticos.

Uma associação de testes (paralelo ou em série) diminui o número de diagnósticos incorretos. No caso de um teste diagnóstico ser utilizado como uma estratégia estatística em paralelo, se o resultado de um dos dois ou mais testes são positivos, o teste ou critério múltiplo também acompanhará esta positividade.

Obtivemos com o novo critério proposto para detecção de exsudatos rendimento diagnóstico superior ao critério clássico de Light, conforme observamos na tabela 4. Entretanto, no grupo dos transudatos o novo critério proposto não foi estatisticamente significante ($P=0,908$).

Outros estudos focalizaram o critério de Light com o propósito de torná-lo mais prático, sem consequente perda de seu poder discriminatório. Neste aspecto não

concordamos com o trabalho de Porcel e colaboradores⁷ porque a dosagem de DLH no líquido pleural traduz como está o estado da superfície pleural: sem doença na maioria dos transudatos ou lesão do tecido por infecção, inflamação ou neoplasia nos exsudatos.

A utilização do critério clássico de Light classificou adequadamente os dois tipos de derrame pleural em nossa amostra. Porém, lembramos que para sua utilização faz-se necessária a coleta simultânea de sangue e líquido pleural, o que, embora aparentemente simples, implica na necessidade de se ampliar a técnica diagnóstica. Tal fato gera a obrigatoriedade de se obter dois materiais distintos, tornando-se o painel mais complexo

ao não especialista, bem como agregando custos financeiros adicionais.

As dosagens isoladas das PtnT e DHL, exclusivamente no líquido pleural, com os pontos de corte de 3,4mg/dL e 328,0 U/L, respectivamente, demonstraram-se eficazes e promissoras já que a acurácia foi significativamente superior quando comparada ao critério clássico de Light de nossa casuística. A importância de nosso es-

tudo foi citada por Hassan e colaboradores em 2012 no *Pulmonary Medicine*⁸.

Concluímos que o estudo do critério clássico de Light em casuística nacional obteve parâmetros diagnósticos semelhantes ao estudo original. O novo critério de classificação proposto para classificar 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 considerando o rendimento deste novo critério quando validado com o critério clássico de Light.

Tabela 4. Comparação das acurácias dos critérios pesquisados

ACURÁCIA - %	Critério clássico de Light	Novo critério	Valor de p do qui-drado
EXSUDATOS	94,5%	99,2%	0,0022
TRANSUDATOS	87,6%	90,0%	0,908

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

Referências

1. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusion: The diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med.* 1972; 77:507-513.
2. Maranhão BHF, Silva Junior CT, Cardoso GP. Biochemicals criterions to differentiate between pleural transudates and exudates. *Pulmão RJ.* 2005; 14(4): 315-320.
3. Vilhena V, López Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Alvarez Martinez C, Martin Escribanoc P. Estudio prospectivo de 1000 consecutivos pacientes con derrame pleural. Etiologia del derrame y características de los pacientes. *Arch Bronconeumol.* 2002; 38:21-26.
4. Maranhão BHF, Silva Junior CT, Chibante MAS, Cardoso GP. Dosagem de proteínas totais e desidrogenase láctica para o diagnóstico de transudatos e exsudatos pleurais: redefinindo o critério clássico com uma nova abordagem estatística. *J Bras Pneumol.* 2010; 36(4): 468-474.
5. Antonangelo L, Capelozzi V. Coleta e preservação do líquido pleural e biópsia pleural. *J Bras Pneumol.* 2006; 32 (S4): S163-S169.
6. Hirsch A, Ruffie P, Nebut M, Bignon J, Chrétien J. Pleural effusion: laboratory tests in 300 cases. *Thorax.* 1979; 34; 106-112.
7. 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.
8. Hassan T, Al-Alawi M, Chotirmall SH, McElvaney NG. Pleural Fluid Analysis: Standstill or a Work in Progress? *Pulm Med.* 2012; doi:10.1155/2012/716235.

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ

