



BERNARDO HENRIQUE FERRAZ MARANHÃO

**AVALIAÇÃO DOS EXAMES DE PROTEÍNAS
TOTAIS E DESIDROGENASE LÁTICA PARA A
CLASSIFICAÇÃO DE TRANSUDATOS E
EXSUDATOS PLEURAIIS – REDEFININDO O
CRITÉRIO CLÁSSICO DE LIGHT COM NOVA
ABORDAGEM ESTATÍSTICA**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal Fluminense como
requisito parcial para obtenção do grau de Mestre
em Ciências Médicas**

**ORIENTADOR: Professor Dr. Gilberto Perez Cardoso
CO-ORIENTADOR: Professor Dr. Cyro Teixeira da Silva Junior**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

“O princípio da descrença é a proposição fundamental da Conscienciologia na qual o pesquisador ou pesquisadora não deve aceitar nenhuma ideia de maneira apriorista, dogmática, mística, sem reflexão e sem submetê-la a uma análise crítica, desapaixonada e racional. Através do princípio da descrença a pessoa substitui a crença pelo conhecimento advindo da racionalidade e da experiência pessoal. O princípio da descrença representa um desafio prático para todos nós.”

Fonte: <http://www.ceaec.org>

***“Sem sonhos, as perdas se tornam insuportáveis,
as pedras do caminho se tornam montanhas,
os fracassos se transformam em golpes fatais.
Mas, se você tiver grandes sonhos...
seus erros produzirão crescimento,
seus desafios produzirão oportunidades,
seus medos produzirão coragem.”***

Augusto Cury, 2004

M311 Maranhão, Bernardo Henrique Ferraz

Avaliação dos exames de proteínas totais e desidrogenase láctica para a classificação de transudatos e exudatos pleurais: redefinindo o critério clássico de light com nova abordagem estatística / Bernardo Henrique Ferraz Maranhão. - Niterói : [s.n.], 2010.

53 f.:il., 30 cm.

Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade Federal Fluminense, 2010.

1. Exudatos e transudatos. 2. Derrame pleural. 3. L-Lactato Desidrogenase.
I. Título.

CDD 616.241

BANCA EXAMINADORA

- 1 -
Professor Dr. Edson dos Santos Marchiori - Presidente
Universidade Federal Fluminense

- 2 -
Professor Dr. Miguel Abidon Aidê
Universidade Federal Fluminense

- 3 -
Professor Dr. Antonio Monteiro da Silva Chibante
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

- 4 -
Professor Dr. Eduardo Haruo Saito – Suplente
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

- 5 -
Professor Dr. Luiz Querino de Araújo Caldas - Suplente
Universidade Federal Fluminense

Dedico este trabalho:

Ao meu filho Rodrigo, para e por quem tudo tem sentido. Fonte inesgotável de minhas inspirações há 10 anos, amigo e parceiro de todas as horas.

À Simone Miranda que, além de profunda conhecedora e estudiosa da pleura, participa e divide comigo as alegrias e dificuldades, em cada instante da minha vida.

Ao Professor Fernão Pougy da Costa Pinto, meu mestre, exemplo de retidão e competência desde o início da minha carreira.

Aos meus pais, que desde o início da minha vida estiveram firmes em seus propósitos de educar e formar um médico, agora mestre, mas sempre o filho.

A Deus, por me permitir que a caminhada chegasse até aqui, sempre olhando pelos meus passos e me dando saúde para abrir os caminhos.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Cyro Teixeira da Silva Junior, grande amigo e colega de especialidade, que atuou muito além da co-orientação, tendo sido responsável pela revisão desta obra, bem como pela sua fundamental participação na análise estatística da dissertação.

Ao Professor Dr. Gilberto Perez Cardoso, pela sua atuação como orientador.

Ao Professor Dr. Antônio Monteiro da Silva Chibante, expoente no estudo das doenças pleurais no Brasil, por ter gentilmente fornecido importantes dados sobre a casuística do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

Aos companheiros de trabalho da Disciplina Cardiopulmonar da Universidade Federal do Estado Rio de Janeiro pela compreensão demonstrada durante os anos em que precisei me manter parcialmente afastado, a fim de conduzir este projeto e, especialmente à Prof^a. Dr^a. Denise Duprat Neves, sempre à disposição para contribuir com seu elevado conhecimento científico.

À Sra. Rita de Cássia, secretária do Serviço de Pneumologia, pelo estímulo constante, tão necessário para a o alcance desta meta.

À Verônica Novaes Esteves Rocha, bibliotecária da Faculdade de Medicina da UFF, pela presteza na elaboração da ficha catalográfica.

RESUMO

Objetivos: Propor novo critério de classificação entre exsudatos e transudatos pleurais com dosagens de proteínas totais (PTN-T) e DLH exclusivamente no líquido pleural. Comparar o rendimento do novo critério com o critério clássico de Light. **Métodos:** 181 pacientes selecionados entre 2003 e 2006. Cálculo estatístico pela curva ROC. **Resultados:** Com o critério de Light alcançamos sensibilidade de 99,8% (97,8-101,8), especificidade de 68,6% (58,3 – 76,6) e acurácia de 94,5 (87,5 – 97,2) para o diagnóstico de exsudato pleural (152 pacientes). Sensibilidade de 76,1 (66,7 – 83,3), especificidade de 90,1 % (82,5 – 94,4) e acurácia de 87,6 (80,1 – 93,02) para o diagnóstico de transudato pleural (29 pacientes). Para o diagnóstico de exsudato, isoladamente no líquido pleural, as dosagens de PTN-T > 3,4 g/dL e DLH > 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. Comparando-se com o critério de Light a acurácia do novo critério proposto foi significativamente superior ($p= 0,0022$) para o diagnóstico de exsudato pleural. **Conclusões:** O estudo do critério de Light obteve parâmetros diagnósticos semelhantes ao estudo original. O novo critério de classificação proposto com dosagens de proteínas totais e DLH 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 de Light.

Descritores: derrame pleural; critério de Light; transudatos; exsudatos; L-lactato desidrogenase; proteínas totais

ABSTRACT

EVALUATION OF TOTAL PROTEIN AND LACTATE DEHYDROGENASE FOR THE DIAGNOSIS OF PLEURAL TRANSUDATES AND EXUDATES – REDEFINING OF CLASSICAL LIGHT'S CRITERIA WITH A NEW STATISTICAL APPROACH

Objectives: To propose new reference values and their respective diagnostic parameters of the total proteins and lactic desidrogenase (LDH) dosage exclusively in the pleural fluid to diagnose pleural exudates and transudates. To compare the performance of the new criterion with the classical Light's criteria. **Methods:** 181 patients selected from 2003 to 2006. Results submitted to ROC curve. **Results:** Using Light's criteria we reach a sensivity of 99.8% (97.8-101.8), specificity of 68.6% (58.3- 76.6) and accuracy of 94.5% (87.5- 97.2) to exudates (152 patients). Sensivity of 76.1% (66.7 – 83.3), specificity of 90.1% (82.5 – 94.4) and accuracy of 87.65 (80.1 – 93.02) for the diagnosis of pleural transudates (29 patients). Isolated analysis of total protein with level >3.4g/dL and LDH > 328.0 U/L in pleural fluid had a sensivity, specificity and accuracy of 99.4% (98.7 – 99.7), 72.6% (69.7 – 75.2), 99.2% (98.4 – 99.5) respectively. The accuracy of this new approach was significantly higher than Light's criteria to diagnose exudates (p=0.0022). **Conclusions:** The study of the classical Light's criteria in brazilian cases were similar to the original study. 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 when validated against the classical Light's criteria.

Keywords: pleural effusion, exudates, transudates, Light's criteria, total protein, lactate dehydrogenase

SUMÁRIO

	Página
I – INTRODUÇÃO	1
II – OBJETIVOS	12
III – CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS	13
IV – RESULTADOS	28
V – DISCUSSÃO	39
VI – CONCLUSÕES	48
VII – REFERÊNCIAS	49

LISTA DE TABELAS

NÚMERO	TÍTULO	PÁGINA
1	Casuística do estudo transversal para as dosagens de proteínas totais e desidrogenase láctica no líquido pleural e soro de pacientes com com doenças que evoluíram com derrames pleurais exsudativos e transudativos	28
2	Frequência das doenças que evoluem com síndromes pleurais exsudativas e transudativas no estudo transversal para as dosagens de proteínas totais e desidrogenase láctica no líquido pleural e soro	28
3	Dados demográficos dos pacientes com síndrome de derrame pleural com causas exsudativas e transudativas	29
4	Testes de Kolmogorov-Smirnov (K-S) para distribuição de normalidade com causas confirmadas que evoluem com transudatos e exsudatos pleurais	30
5	Parâmetros diagnósticos isolados da relação proteínas totais - L/S, DLH - L/S e DLH-L para doenças exsudativas e transudativas pleurais	31
6	Parâmetros diagnósticos do critério clássico de Light para exsudato e transudato pleural na casuística estudada	32
7	Comparação das dosagens das médias ou medianas de proteínas totais e DLH no líquido pleural e soro dos pacientes para amostras pareadas e dependentes	33
8	Parâmetros diagnósticos dos exames de proteínas totais e DLH no líquido pleural isolados para um novo critério proposto de classificação de transudato e exsudato pleural	36
9	Parâmetros diagnósticos do novo critério proposto para classificação de exsudato (proteínas totais - L > 3,4 g/dL; DLH - L > 328 U/L) e transudato pleural (proteínas totais - L ≤ 3,4 g/dL; DLH - L (≤ 328 U/L) após os exames múltiplos serem utilizados em paralelo	37
10	Comparação através das acurácias dos rendimentos diagnósticos dos critérios pesquisados	38

LISTA DE FIGURAS

NÚMERO	TÍTULO	PÁGINA
1	Curva ROC para as dosagens de proteínas totais no líquido pleural. O novo ponto de corte determinado para diagnosticar exsudato pleural foi superior a 3,4 g/dL ($> 3,4$ g/dL). Transudato menor ou igual a 3,4 g/dL ($\leq 3,4$ g/dL). AUC calculada foi igual a 0,886 ($p = 0,0001$)	34
2	Curva ROC para as dosagens de DLH no líquido pleural. O novo ponto de corte determinado para diagnosticar exsudato pleural foi superior a 328,0 U/L ($> 328,0$ U/L). Transudato menor ou igual a 328,0 U/L ($\leq 328,0$ U/L). AUC calculada foi igual a 0,922 ($p = 0,0001$)	35

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADA – S – adenosina desaminase no soro
ADA-L – adenosina desaminase no líquido pleural
BAAR – bacilo álcool ácido resistente
CEA – antígeno carcinoembrionário
DLH – desidrogenase láctica
DLH – L – desidrogenase láctica no líquido pleural
EDTA – *ethylenediaminetetraacetic acid*
ELISA – *enzyme – linked immunosorbent assay*
HIV – vírus da imunodeficiência humana
HUAP – Hospital Universitário Antônio Pedro
HUGG – Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
IC 95 % - intervalo de confiança com 95% de probabilidade
LR⁻ - razão de verossimilhança negativa
LR⁺ - razão de verossimilhança positiva
NaF – fluoreto de sódio
OR – *Odds Ratio*
PtnT-S – proteínas totais séricas
PtnT-L – proteínas totais no líquido pleural
NSE – Enolase Neurônio-Específica
ROC – *receiver operating characteristic curve*
UFF – Universidade Federal Fluminense
UNIRIO – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
VPN – valor preditivo negativo
VPP – valor preditivo positivo

I - INTRODUÇÃO

Apesar da crescente busca por parâmetros no líquido pleural capazes de proporcionar o diagnóstico da causa da síndrome do derrame pleural, nenhuma estratégia conseguiu, até o momento, se distanciar do primeiro questionamento que se impõe após o encontro desta síndrome tão prevalente. Ou seja, a abordagem inicial se volta para a questão de ser o derrame exsudativo ou transudativo. E, para este fim, o critério proposto por Light et al. (1972) vem sendo empregado com boa sensibilidade, porém, sem que a especificidade alcance o mesmo índice. O critério clássico mencionado caracteriza como exsudato o líquido pleural que apresente a relação proteína total do líquido pleural (PtnT-L) dividida pela do plasma maior que 0,5; desidrogenase láctica (DLH) > 200 U/L e sua relação no líquido pleural/soro (DLH-L/DLH-S) > 0,6. Posteriormente, a dosagem da DLH no líquido pleural acima de 2/3 daquela encontrada no soro passou a ser considerada como indicativa de exsudato, substituindo a análise do valor absoluto acima mencionada (LIGHT, 2005).

Assim, alguns marcadores bioquímicos têm sido testados e comparados ao critério de Light ao longo dos últimos anos, no intuito de se identificar aquele que possua melhor poder discriminativo para diferenciar estes dois grandes grupos de causas de derrame pleural (MARANHÃO et al., 2005). Entretanto, o critério ideal ainda não está completamente definido, sabendo-se, porém, que a associação de critérios e exames pode gerar melhor acurácia diagnóstica (CASTRO et al., 2002).

Aceita-se a possibilidade de um derrame não ter sua causa definida, o que ocorre em cerca de 20% dos casos (VILHENA et al., 2002), mas a correta diferenciação do caráter do líquido pleural em um dos dois grupos é mandatória e, para tal, o exame ou um conjunto deles precisa ter bom rendimento para cumprir este propósito. Isto porque, diante de um transudato a possibilidade de haver doença pleural específica é mínima, diferentemente no caso dos critérios apontarem para um exsudato. Nesta situação, será necessária a continuidade da investigação, pois a interpretação preliminar conduzirá à hipótese de doença pleural, quer seja primária ou secundária a alguma outra condição relacionada (NEVES et al., 2001).

Fisiologia Pleural

A superfície pleural é composta por camada de células mesoteliais subjacente a tecido conjuntivo, medindo em área cerca de 4000 cm² em adulto de 70 Kg. A presença da fina camada de líquido entre os folhetos pleurais proporciona o acoplamento entre a parede torácica e o pulmão. O volume do líquido deve ser pequeno e com baixa pressão coloidosmótica para tal finalidade (ZOCCHI, 2002).

Fisiologicamente, na cavidade pleural existem cerca de 3 e 15 mL de líquido pleural como consequência de filtrado microvascular com a finalidade de lubrificar os folhetos pleurais durante os movimentos ventilatórios. O clearance do fluido é garantido pela rede linfática através de mecanismo semelhante ao existente no interstício de vários outros setores do organismo (LAI-FOOK, 2004).

Atualmente, o conceito mais empregado para o entendimento da dinâmica do líquido pleural passa pelo conhecimento da pressão de superfície

pleural que representa a força gerada pelo recolhimento elástico do pulmão e da caixa torácica, os quais se encontram em sentidos opostos (ZOCCHI, 2004). Seu valor é aproximadamente $-6 \text{ cmH}_2\text{O}$, em terço médio pulmonar durante a ventilação em volume corrente, atingindo valores máximos nos ápices e menores em bases. A diferença entre o gradiente vertical da pressão pleural e da pressão hidrostática ($1 \text{ cmH}_2\text{O/cm}$ estatura) direciona o fluxo para a cavidade pleural (LAI-FOOK, 2004)

A formação do derrame pleural foi estudada em modelo animal, no qual carneiros foram submetidos a sobrecarga hídrica avaliando-se o volume líquido formado. Os autores concluíram que houve acréscimo do fluxo de líquido, significativamente, estimando-se que, aproximadamente 25% do edema pulmonar gerado se dirigiram à cavidade pleural (BROADDUS et al., 1990).

A circulação do líquido pleural exerce implicações relacionadas às análises de alguns elementos dosados. Branstetter et al. (1994) realizaram estudo comparando resultados de pH, proteínas, DLH e hemácias em posições corporais distintas. Demonstraram que seus valores modificavam-se de forma significativa em função da posição do paciente, tendendo a concentrações maiores, de supina para ortostatismo, por meio de toracocenteses repetidas, com intervalos de trinta minutos, no mesmo paciente. Os autores concluíram que a diferença observada ocorria apenas nos derrames exsudativos, por provável componente de deposição gravitacional dos elementos, sem, no entanto, acarretar variações interpretativas. Todavia, os autores recomendam considerar tal fenômeno em casos de valores limítrofes compatíveis com transudatos.

Outra questão de igual relevância trata sobre a resolução do derrame pleural. Este processo pode ser lento, considerando a necessidade do sistema linfático, este com alto poder adaptativo, estar restaurado em seu equilíbrio com o volume líquido filtrado para o interior da cavidade. Tal fluxo pode ser acrescido entre 20 à 30 vezes sem que a capacidade de reabsorção seja importantemente comprometida. Mas, fundamentalmente, o mesotélio necessita ter sua permeabilidade recomposta para que a razão filtração/drenagem passe a se manter abaixo de 1 e, conseqüentemente, o derrame seja reabsorvido. Aspecto interessante sobre a fisiopatologia é a observação de que a quantidade de proteína dosada no derrame e seu resultado da relação com o soro se correlacionam diretamente com a magnitude da lesão ao mesotélio, nos casos de exsudato, permitindo-se inferir sobre gravidade do dano mediado pelo componente inflamatório (MISEROCCHI, 2009). A causa do derrame pleural também se configura em considerável fator determinante na velocidade de desaparecimento do acúmulo de líquido.

Cohen et al. (2001), por meio de extensa revisão de literatura tabularam o prazo médio de resolução dos derrames pleurais para cada tipo de enfermidade, de acordo com suas histórias naturais. Os envoltimentos pleurais pela artrite reumatóide e a forma benigna de doença pelo asbesto figuraram dentre aquelas com maior tempo para o desaparecimento da síndrome, entre 6 a 12 meses. O derrame por tuberculose pleural regrediu com prazo médio entre 2 e 6 meses. O reconhecimento desta variável pode ser útil para confecção do diagnóstico diferencial, mediante situações de indefinição da causa da síndrome pleural.

OUTROS CRITÉRIOS BIOQUÍMICOS PARA CLASSIFICAÇÃO DE EXSUDATOS E TRANSUDATOS.

a) Gradiente de albumina

Com o objetivo de minimizar erros de classificação, o emprego do gradiente de albumina pode ser útil. É calculado subtraindo-se o valor da albumina do soro daquela do líquido pleural. O resultado (gradiente) menor ou igual a 1,2 g/dL classifica o líquido pleural como um exsudato (ROTH et al., 1990). O gradiente de albumina é útil em cardiopatas tratados com diuréticos. Nestes, o diagnóstico de “pseudoexsudato” pode ocorrer com frequência relativamente maior e interferir no rendimento dos critérios propostos por Light, já que há indícios sugerindo mecanismo de abertura de poros no endotélio pela elevação da pressão hidrostática neste grupo de indivíduos, permitindo a passagem de macromoléculas para a cavidade pleural.

Roth et al. (1990), estudando 41 exsudatos e 18 transudatos, atingiram especificidade maior do que pelo critério de Light com a aplicação do gradiente, classificando corretamente 57 dos 59 pacientes estudados.

No entanto, há certo debate na literatura indicando que a dosagem da DLH no líquido pode contribuir nesta discriminação com rendimento comparável ou mesmo superior ao do gradiente albumina (JOSEPH et al., 2002). Os mesmos autores deste trabalho, em revisão anterior, concluíram sobre a ausência de correlação entre a dosagem sérica de DLH e a pleural. Assim, observa-se elevação compartimentalizada de sua dosagem, justificando a melhor performance desta variável na distinção entre transudatos e exsudatos, especialmente se associada à relação de proteína total do soro para o líquido pleural. A razão de

verossimilhança positiva se mostrou mais elevada em comparação aos demais parâmetros estudados.

b) Critério do colesterol

A dosagem do colesterol no líquido pleural tem sido empregada desde a publicação de Hamm et al. que em 1987 estudaram 70 pacientes, dos quais 62 tiveram identificadas suas doenças previamente, sendo divididos igualmente entre transudatos e exsudatos. Utilizando o valor de 60 mg/dL como referência foi possível a distinção adequada da maioria dos líquidos, restando apenas 5% não identificados corretamente (HAMM et al., 1987).

As dosagens dos níveis de colesterol e DLH conjuntamente no líquido pleural apresentaram apreciável poder de diferenciação entre os tipos de derrame pleural, com a vantagem de dispensar a coleta de sangue e reduzir o número de exames necessários para a discriminação entre transudato e exsudato. Tal conduta se repercutiria em atenuação de custos para o diagnóstico (COSTA et al., 1995).

Vaz et al. (2001) analisaram 99 pacientes com dosagens de colesterol, suas frações HDL e LDL, triglicerídeos, apolipoproteínas A1 e B, além das proteínas totais no líquido pleural e soro. Relações entre cada um dos parâmetros bioquímicos foram realizadas. Neste estudo, detectou-se que a percentagem de colesterol associado com LDL e HDL no líquido pleural era menor em relação à do soro, sugerindo que as mesmas se modificariam ao atingirem a cavidade pleural, e que a pleura seria menos permeável aos lipídeos do que às proteínas.

O limiar de discriminação para se classificar adequadamente os líquidos pode se modificar, conforme se observa na literatura. Suay et al. (1995), por meio

da curva ROC, encontraram o valor de 54 mg/dL de colesterol no líquido, como sendo o que melhor diferenciou as duas categorias de derrame pleural. Tal valor levou a uma sensibilidade de 95,5% e especificidade de 91,6%.

Utilizou-se também a relação do colesterol no líquido pleural pela do soro com resultado acima de 0,32 a fim de se caracterizar o exudato, gerando sensibilidade de 97,4% e especificidade de 91,6%. Os autores encontraram excelente desempenho do critério de Light nesta amostra de pacientes (n=204), obtendo-se sensibilidade de 100% e valor preditivo negativo de 100% para os exsudatos pleurais. Entretanto, este critério falhou na classificação dos transudatos, situação na qual o emprego da dosagem do colesterol e sua relação líquido/soro demonstraram melhor capacidade de discriminação.

Em série de 93 líquidos pleurais, Metintas et al. (1997) compararam a eficiência de marcadores bioquímicos (bilirrubina, ácido úrico, fosfatase alcalina, gradiente de albumina, creatinoquinase e colesterol) com o critério de Light. Neste estudo a dosagem do colesterol apresentou-se com 77% de acurácia contra 96% para o critério de Light.

Em casuística nacional, Chibante et al. (2007), estudando 250 exudatos e 33 transudatos, encontraram boa rentabilidade diagnóstica empregando-se 50 mg/dL como valor de corte para a dosagem do colesterol. Gerada também pela curva ROC, a sensibilidade foi de 83% (IC 95% 75,8-85,8), especificidade de 97% (IC95% 84,2-99,5), conduzindo à conclusão de que a dosagem deste parâmetro isolado é válida para a exclusão de transudatos, dada à sua alta especificidade e ao valor preditivo positivo.

Apesar de alguns resultados distintos em relação ao melhor valor de referência, a utilização da dosagem do colesterol tem se mostrado útil na diferenciação entre os exsudatos e transudatos pleurais e deve ser solicitada de rotina na análise laboratorial dos líquidos pleurais (VALDES et al., 1991).

c) Critério da bilirrubina total

A dosagem da relação da bilirrubina do líquido pela do soro foi parâmetro considerado promissor para o diagnóstico de exsudatos com o valor superior a 0,6, de acordo da descrição de Meisel et al. (1990), tendo sido obtidos resultados comparáveis ao critério de Light. Todavia, tal capacidade de discriminação não se mostrou tão útil em meta-análises posteriores onde resultados pouco sensíveis e específicos foram atingidos em uso isolado ou conjuntamente com outros parâmetros (HEFFNER et al., 1997).

Pessoa et al. (2004), entretanto, utilizaram a relação bilirrubina total do líquido pleural/soro maior ou igual a 0,6 para diagnóstico de derrame pleural exsudativo. Obteve-se, desta forma, sensibilidade de 89%, especificidade de 75%, valor preditivo positivo de 97%, valor preditivo negativo de 46% e acurácia de 87%.

d) Outros critérios e condutas relatados na literatura

A melhor associação entre os parâmetros bioquímicos vem sendo analisada sistematicamente na literatura. As próprias variáveis propostas por Light têm considerações especiais em diferentes situações.

A dosagem isolada de DLH foi analisada em conjunto com a contagem de leucócitos e hemácias. O objetivo dos autores foi o de analisar a capacidade de separar exsudatos de transudatos por meio deste exame bioquímico. Concluiu-se

que a DLH possui a maior acurácia isoladamente dentre os parâmetros incluídos no critério de Light (IQBAL et al., 2002).

Entretanto, sabe-se que toracocentese repetidas e naquelas onde houve contaminação do líquido com hemácias, tal variável pode se mostrar falsamente elevada. Eid et al. (2002) avaliando 175 amostras de líquido pleural em pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva descreveram a relação estreita entre a dosagem da DLH e a contagem de hemácias no material analisado. Destarte, propuseram que se deve corrigir a contagem obtida para a dosagem real de DLH por meio da seguinte fórmula:

$$\text{DLH corrigida} = \text{DLH medida} - 0,0012 \times \text{contagem de hemácias/mL}$$

Neste mesmo trabalho os autores demonstraram que nos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica houve persistência de derrames pleurais com características exsudativas, em alguns pacientes, por provável deficiência de reabsorção protéica, em função de possível lesão de linfáticos durante o ato operatório (EID et al., 2002).

Porcel et al. (2001) compararam as dosagens no líquido pleural de adenosina desaminase, glicose, proteína, colesterol, colinesterase, DLH e fosfatase alcalina com fins de discriminação entre exsudato e transudato pleural. Foram analisadas sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e razão de chances (*odds ratios*) com o intervalo de confiança de 95%. As medidas descritas foram comparadas com o critério de Light. A dosagem do colesterol e da DLH foram realizadas somente no líquido pleural nesta casuística. Os autores concluíram que esses exames foram as melhores combinações porque

os resultados obtidos se mostraram comparáveis ao critério clássico de Light. As especificidades calculadas foram de 81,3%, contra 71,4%, respectivamente.

A utilização da dosagem de fosfatase alcalina e da colinesterase, no grupo estudado de pacientes, se revelou com capacidade inferior de separar os líquidos pleurais dentre as duas categorias. Em relação à colinesterase observou-se menor sensibilidade do que o critério de Light, o que contrasta com os achados de Garcia-Pachon et al. (1996) e, quanto a fosfatase alcalina a especificidade calculada se mostrou extremamente baixa, em níveis inaceitáveis.

Na tentativa de se ampliar as opções de exames para se classificar os derrames pleurais, outras medidas têm sido sugeridas.

Alexandrakis et al. (1997) realizaram análise de ferritina, fator de complemento C3 e C4, haptoglobina, alfa-1-antitripsina e DLH no líquido pleural de pacientes divididos em três grupos de acordo com o tipo de derrame. Exsudato (maligno e não maligno) e transudato. Os autores encontraram boa capacidade de excluir transudatos quando a relação líquido/soro de ferritina estivesse abaixo de 0,5 e/ou valores pleurais de C3 e C4 acima de 300 mg/dL e 70 mg/dL, respectivamente. As dosagens de alfa-1-antitripsina, haptoglobina e DLH se mostraram significativamente elevadas nos exsudatos.

Em meta-análise conduzida por Heffner et al. (2003), envolvendo 1448 pacientes, empregou-se múltiplos níveis de razão de verossimilhança para aprimorar o diagnóstico diferencial de transudato e exsudato pleural. Nesta perspectiva, a utilização da probabilidade pré-teste para um exsudato, avaliada clinicamente, gerou melhora da acurácia do critério de Light, das dosagens de

colesterol no líquido e sua relação com o soro, bem como do gradiente de albumina.

TOMCSANYI et al. (2004) e KOLDITZ et al. (2006) concluíram que o peptídeo natriurético tipo pro B N terminal (NT-proBNP) é uma valiosa ferramenta adicional para diagnóstico e exclusão de derrames pleurais de origem cardíaca.

Recentemente YETKIN et al. (2006) demonstraram pela primeira vez que a medida da viscosidade do líquido pleural tinha alta sensibilidade e especificidade para classificar exsudatos pleurais.

II – OBJETIVOS

1) GERAL

Estudar os parâmetros diagnósticos do critério clássico de Light para diferenciar transudato e exsudato pleural em casuística de dois Hospitais Universitários no Estado do Rio de Janeiro.

2) ESPECÍFICOS

a) Avaliar o critério clássico de Light (exames de proteínas totais e DLH) nas amostras dos Ambulatórios de Pesquisa em Pleurologia do HUAP e Pneumologia do HUGG;

b) Propor novo critério de classificação para diferenciar transudato de exsudato com os exames do critério clássico de Light dosados somente no líquido pleural;

c) Determinar parâmetros de diagnóstico do novo critério proposto para classificar transudato e exsudato pleural;

d) Comparar e validar através das acurácias o rendimento do novo critério proposto com o critério clássico de Light.

III – CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS

1) POPULAÇÕES ESTUDADAS

a) pacientes que procuraram, espontaneamente ou referenciados, o Ambulatório de pesquisa em Pleurologia, situado no Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP), vinculado aos Programas de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médicas e Neurociências da Universidade Federal Fluminense (UFF), município de Niterói, Estado do Rio de Janeiro, no período entre janeiro de 2003 a janeiro de 2006.

b) pacientes que procuraram, espontaneamente ou referenciados, o Ambulatório de Pneumologia do Hospital Universitário Gaffré Guinle (HUGG) vinculado a Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), município do Rio de Janeiro, Estado do Rio de Janeiro, no mesmo período anterior.

Todos os pacientes compareceram aos ambulatórios após diagnóstico clínico e por imagem de síndrome de derrame pleural. Todos os pacientes foram encaminhados ao ambulatório para realização de procedimentos e exames que diagnosticassem a causa da síndrome existente. Todos os líquidos pleurais, provenientes dos ambulatórios, eram encaminhados para os laboratórios dos referidos hospitais para processamento inicial das amostras.

Na casuística estudada, grande parte dos pacientes foram examinados por no mínimo seis meses e máximo de cinco anos no ambulatório. Exceção para aqueles que após diagnóstico evoluíram para óbito.

2) TAMANHO DA AMOSTRA

Obedecendo aos critérios de exclusão, inclusão e aos cálculos estatísticos recomendados para tamanho mínimo da amostra, decorrente do delineamento do trabalho, foram selecionados para esta pesquisa 181 (cento e oitenta e um) pacientes com síndrome do derrame pleural.

3) DELINEAMENTO

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFF com o número 150/03, após receber, analisar e emitir parecer sobre a documentação referente ao protocolo de pesquisa e seu respectivo termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Estudo individualizado (“*within-subject design*”), observacional, transversal e com enfoque diagnóstico (HULLEY e CUMMINGS, 2001). Ou seja, o paciente era seu próprio controle e o diagnóstico de sua enfermidade foi obtido seguindo as normas vigentes para tal, em cada uma das doenças diagnosticadas. Com esta finalidade, usamos painel de exames denominado pleurograma, no qual uma rotina de solicitações foi obedecida e, a partir das possibilidades diagnósticas surgidas, a condução dos demais métodos complementares passou a ser particularizada.

O diagnóstico final de cada doença respeitou propedêutica preconizada para cada uma das doenças presentes nos pacientes estudados.

4) PLEUROGRAMA

Pleurograma foi a denominação do roteiro utilizado para investigação da causa da síndrome do derrame pleural.

O pleurograma era constituído dos exames mínimos necessários, no soro e no líquido pleural, para esclarecimento da causa da síndrome de derrame pleural.

Antes da realização dos procedimentos e exames do pleurograma, cada paciente foi submetido a uma acurada história clínica e avaliação por métodos de imagem. Antes de cada procedimento, o paciente foi instruído de sua natureza, benefícios e potenciais complicações.

Cada material antes de transportado para o laboratório, foi armazenado e antes da realização dos exames, foi caracterizado quanto à data e procedimento de obtenção, acompanhado de dados clínicos, identificação do paciente, idade, sexo, data do início e evolução da doença, história terapêutica e condições mórbidas associadas.

Cada material foi enviado ao laboratório, em frasco esterilizado, bem vedado, e em menor espaço de tempo possível.

O material, quando necessário, foi transportado sob refrigeração, embora dados de literatura provam, estatisticamente, que líquido pleural pode ficar por vinte e quatro horas em temperatura ambiente, porém, apenas para exames bioquímicos.

A) MATERIAL: SORO

No soro, assim como no líquido pleural, foram realizados os seguintes exames bioquímicos: glicose, desidrogenase láctica (DLH), proteínas totais e albumina. Esses exames são incluídos no pleurograma convencional porque fazem parte de critérios bioquímicos para classificar líquido pleural transudativo ou exsudativo (LIGHT et al., 1972). Colesterol total, bilirrubina total e outros exames descritos na literatura não foram considerados devido ao rendimento estatístico inferior quando comparados com o critério de LIGHT.

Quando tais exames não podiam ser realizados, dentro de 24 horas, o soro era retirado do refrigerador e estocado em *freezer* a – 20 graus C.

A dosagem de glicose foi realizada em frasco estéril com três gotas de fluoreto de sódio (NaF) para 2 mL de material puncionado. Método utilizado: sistema enzimático de peróxido oxidase (HENRY, 1995).

A dosagem de DLH foi realizada pelo método de Whitaker modificado (HENRY, 1995).

A dosagem quantitativa de proteínas totais foi realizada pelo método colorimétrico de ponto final (HENRY, 1995).

A dosagem da quantidade de albumina foi realizada pelo método de verde de bromocresol (HENRY, 1995).

B) MATERIAL: LÍQUIDO PLEURAL

As amostras foram retiradas dos pacientes, através do procedimento de toracocentese, com agulha de calibre 16, após tricotomia (quando indicado), antissepsia ampla da pele do hemitórax com éter e posteriormente álcool iodado. Anestesia local da pele, subcutâneo, periósteo da costela adjacente, músculos

intercostais, nervos subcostais e pleura parietal, no local delimitado por campos esterilizados.

A anestesia local da toracocentese e biópsia pleural parietal fechada foram realizadas por infiltração, inicialmente com pequeno botão anestésico e sempre precedida de aspiração do êmbolo da seringa, a fim de evitar sua introdução na corrente sanguínea. Nunca foi ultrapassada a dose máxima de 200 mg de lidocaína a 2%, sem vasoconstritor, para adultos com peso de aproximadamente 70 kg, através de agulha calibre 21.

Local da toracocentese: interseção de uma linha horizontal, passando pela base do apêndice xifóide, com uma linha vertical passando pela linha axilar média ou linha axilar posterior ou linha paravertebral do hemitórax correspondente ao derrame pleural, com o paciente sentado na mesa cirúrgica.

A linha axilar posterior foi o local escolhido nos derrames volumosos diagnosticados pelo exame de imagem.

Nos casos de derrames volumosos, tanto após toracocentese ou biópsia pleural, foi realizado o esvaziamento quase máximo da cavidade pleural.

Ocasionalmente, e, sobretudo, nos casos sugestivos de fibrotórax ou derrame pleural encistado, o local da toracocentese foi orientado pela ultrassonografia pleural.

a) EXAMES BIOQUÍMICOS

Os exames bioquímicos no líquido pleural foram os mesmos realizados no soro, após centrifugação em macro-centrífuga a 1200 rpm.

Quando tais exames não podiam ser realizados dentro de 24 horas, o líquido pleural centrifugado era retirado do refrigerador e estocado em *freezer* a – 20 graus C.

Todos os exames de bioquímica, no soro e no líquido pleural, mencionados anteriormente, com exceção da determinação de glicose, foram realizados em frasco seco, estéril e sem anticoagulante.

Existe na literatura um trabalho provando, estatisticamente, que não é necessário colocação de NaF no frasco para dosagem de glicose no líquido pleural, assim como, não há necessidade de ressuspensão do coágulo para dosagem de proteínas (MORRONE et al., 1996).

b) MARCADORES TUMORAIS

No pleurograma convencional, foi dosado o antígeno carcinoembrionário (CEA) pelo método ELISA (NEVES et al., 2001).

c) EXAMES DE MICROBIOLOGIA

Exame direto para pesquisa de BAAR. Método: técnica de coloração de Kinyoun, em líquido pleural citocentrifugado (HENRY, 1995).

Cultura de Micobactérias. Método convencional. Cultura realizada em meio sólido de Loewenstein e Jansen, em líquido pleural heparinizado (5 000 UI/10 mL), no momento da colheita para evitar a formação de coágulos, fato esse que aprisionaria os bacilos na rede de fibrina (HENRY, 1995).

Exame direto para fungos, com uso de KOH a 20%. Cultura para fungos. Meios Sabouraud e seletivo para fungos (HENRY, 1995).

Coloração pelo método de Gram; cultura em meios convencionais para bactérias gram positivas e gram negativas; antibiograma com discos contendo antibióticos selecionados e concentrações específicas.

Para todos os exames de microbiologia, o líquido pleural foi colocado em frascos estéreis e contendo 5000 UI de heparina por 10 mL de material puncionado (NEVES et al., 2001).

d) LEUCOGRAMA e CITOPATOLOGIA PARA CÉLULAS NEOPLÁSICAS

Leucometria total e diferencial. Método de coloração, com corante de Wright, após colheita do líquido pleural em frascos estéreis, contendo 3 gotas de EDTA por 5 mL de material. Método de contagem: hemocitômetro de Neubauer (HENRY, 1995).

A identificação de células neoplásicas e mesoteliais, foi realizada com coloração pela técnica de Papanicolau, após fixação, no laboratório, em álcool etílico 95%, do líquido pleural citocentrifugado ou macrocentrifugado (HENRY, 1995). Colheita do material em frascos estéreis, contendo 5000 UI de heparina por 5 - 10 mL de material. Para proteção das amostras, no momento da colheita até serem enviadas ao laboratório, não foi utilizado como pré-fixador o álcool etílico a 50% (ANTONANGELO e CAPELOZZI, 2006).

A citopatologia do líquido pleural incluiu a análise de células naturalmente descamadas das superfícies pleurais, sendo avaliadas pelo seu aspecto morfológico, sendo também definidos padrões (critérios) de normalidade e alterações indicativas da existência de processos inflamatórios ou neoplásicos.

Os seguintes critérios foram utilizados para diferenciar células cancerosas e células normais: interações anormais com as células vizinhas; menores necessidades de fatores de crescimento; alguns sinais de diferenciação; imortalidade; estrutura celular alterada (aumento do tamanho do núcleo, incremento da relação núcleo-citoplasma, distribuição irregular da cromatina e presença de nucléolos proeminentes); metabolismo anormal; invasão e produção de metástases (HENRY, 1995).

e) ADENOSINA DESAMINASE

Material armazenado em frasco seco, estéril e sem anticoagulante.

Exame da adenosina desaminase (ADA) realizado no líquido pleural centrifugado, após descarte da celularidade, reservado no refrigerador por no máximo 24 horas ou estocado no *freezer* a - 20 ° C.

Dosagem de atividade da enzima realizada pelo método colorimétrico de Giusti (1974), cujo *kit* foi pesquisado, desenvolvido e manipulado artesanalmente *in house*.

f) EXAMES ESPECIAIS

Os exames considerados especiais foram realizados sempre que necessários, no líquido pleural, para auxiliar no diagnóstico. Tiveram o propósito de confirmar a causa de uma determinada doença não muito frequente nos Ambulatórios ou para protocolos de projetos de pesquisa sobre síndrome do derrame pleural. Exemplo: marcadores de colagenoses, outros marcadores tumorais que não o CEA (tais como NSE, CYFRA 21-1, CA 125, outros), colesterol total, bilirrubina total, beta-2-microglobulina, pH, amilase, lipase, interferon-gama, fator alfa de necrose tumoral, proteína C reativa titulada e outros.

Esses exames foram armazenados em frasco de vidro, seco, estéril, sem anticoagulantes, contendo líquido pleural centrifugado, identificado e estocados em *freezer* a - 20 ° C e - 70 ° C.

C) MATERIAL: FRAGMENTOS DE BIÓPSIA DE PLEURA PARIETAL E/OU VISCERAL

Material retirado dos pacientes pelo procedimento de biópsia pleural parietal, com agulha técnica reusável, esterilizada antes do uso (tipo Cope); agulha essa de aço inoxidável, marca registrada Becton Dickinson, comprimento 80 mm, calibre 3,0 mm, através de técnica convencional mencionada pioneiramente na literatura, por Cope em 1958.

Foi mantida, nos pacientes, infiltração anestésica local realizada para o procedimento de toracocentese.

Após realização das biópsias pleurais com agulha de Cope, um curativo oclusivo com pomada contendo antibiótico (neomicina ou cloranfenicol) permanecia por vinte e quatro horas no local da introdução da agulha.

Os fragmentos pleurais obtidos, mínimo de três e máximo de cinco, em um único sítio torácico, foram armazenados em frascos de boca larga, contendo como fixador formol isotônico a 10% (ANTONANGELO e CAPELOZZI, 2006). Foi realizado somente exame histopatológico, pelo método convencional com coloração pela hematoxilina-eosina.

5) MÉTODO DE DOSAGENS DE DESIDROGENASE LÁTICA E PROTEÍNAS TOTAIS

A DLH (U/L) teve sua dosagem no líquido pleural e soro pelo método cinético otimizado e PTN-L, também nestes materiais, pelo método colorimétrico clássico de biureto (HENRY, 1995).

6) ROTEIRO DOS PROCEDIMENTOS e EXAMES

- a) CONDUTA INICIAL: Procedimento de primeira toracocentese com exames do pleurograma no líquido pleural.
- b) CONDUTA POSTERIOR: 1) segunda toracocentese e primeira biópsia pleural fechada com agulha de Cope, com exames do pleurograma no líquido pleural e histopatológico pleural, nos pacientes com quadro clínico e de imagem sugestivos de tuberculose pleural e derrame pleural maligno. Somente segunda toracocentese nos derrames pleurais sugestivos de outras causas. 2) procedimentos de toracoscopia e/ou toracotomia, em pacientes nos quais uma terceira toracocentese e/ou uma segunda biópsia pleural fechada com agulha de Cope não esclareceram o diagnóstico.

Cabe aduzir que, não fazia parte da rotina dos Ambulatórios a solicitação de radiografias convencionais de tórax após o procedimento de toracocentese. Radiografias convencionais de tórax, com incidências em pósterio-anterior, em inspiração e expiração sustentada e perfil, somente eram indicadas com suspeita de complicações após o procedimento de biópsia pleural com agulha de Cope.

Não ocorreram complicações com repercussões clínicas após os procedimentos de toracocentese e biópsia pleural fechada com agulha de Cope durante a realização desta pesquisa.

7) CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os pacientes que foram excluídos do estudo apresentaram um dos seguintes critérios: contra-indicação absoluta para realização de toracocentese e/ou biópsia pleural fechada com agulha; sorologia positiva para HIV; fibrotórax; recusa em realizar toracocentese e/ou biópsia pleural com agulha de Cope e aqueles em que o diagnóstico ficou indeterminado, apesar de exaustivamente investigados.

Excluídos líquidos pleurais de pacientes com hemotórax, terapia anticoagulante, trombolítica e diurética. Presença de fibrina, lipemia e bilirrubina no material em análise também configuraram exclusão.

8) CRITÉRIOS DE INCLUSÃO (MÉTODOS DE CONFIRMAÇÃO DAS CAUSAS DA SÍNDROME DO DERRAME PLEURAL)

O conjunto de critérios usados para o diagnóstico definitivo de tuberculose pleural foi o quadro clínico com acompanhamento ambulatorial por seis meses, associado aos exames que contribuem para o diagnóstico de tuberculose pleural (NEVES et al., 2001). Os exames considerados diagnósticos para tuberculose

pleural foram: baciloscopia no líquido pleural, cultura de micobactérias, dosagem de ADA no líquido pleural (ADA-L), histopatológico pleural ou citopatologia do líquido pleural sugestiva (linfocitose acima de 90%, células mesoteliais e histiocitárias escassas, hemorragia discreta e componentes do granuloma).

No presente trabalho não foi considerado importante o teste tuberculínico para diagnóstico de tuberculose pleural.

O diagnóstico de transudato e exsudato pleural foi realizado com base nos critérios preconizados por LIGHT et al. (1972) e no quadro clínico do paciente.

O diagnóstico de empiema pleural foi confirmado pelo quadro clínico e de imagem do paciente em associação com marcadores de empiema do pleurograma (glicose, DLH, Gram, cultura e antibiograma, leucograma). (LIGHT, 1995).

O diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico foi confirmado pelo quadro clínico do paciente e pela análise de marcadores no sangue e no líquido pleural (LIGHT, 1995).

O diagnóstico de tromboembolismo pulmonar/infarto pulmonar com derrame pleural foi confirmado pelo quadro clínico do paciente, aliado a outros exames necessários para o esclarecimento do diagnóstico (LIGHT, 1995).

Para o diagnóstico de adenocarcinomas ou outros tipos de neoplasias malignas, o exame de citopatologia para células neoplásicas, histopatológico pleural, ganglionar ou pulmonar foram suficientes, com auxílio de marcadores tumorais pleurais tais como NSE, CEA, CYFRA 21-1, entre outros (NEVES et al., 2001; LIGHT, 1995).

9) TIPOS DE VARIÁVEIS (ARMITAGE e BERRY, 1994)

As variáveis estudadas na casuística selecionada foram: sexo, idade, dosagens quantitativas de DLH em líquido pleural (DLH-L) e proteínas totais no líquido pleural (PtnT-L) de pacientes com diagnóstico confirmado da causa da síndrome do derrame pleural.

O gênero (sexo) dos pacientes foi considerado como variável independente, categórica, nominal, dicotômica.

As idades dos pacientes foram consideradas como variável independente, quantitativa, discreta, em anos.

As dosagens de DLH-L e PtnT-L foram consideradas como variável independente, quantitativa, contínua, em U/L e g/dL, respectivamente.

10) CÁLCULO DO TAMANHO MÍNIMO DA AMOSTRA (HULLEY e CUMMINGS, 2001)

A estimativa do tamanho amostral foi realizada com cálculos para estudos analíticos e a sua execução foi uma preocupação no início do estudo.

O nível máximo de erro tipo I (α) bicaudal foi fixado em 0,05. O nível máximo de erro tipo II (β) unicaudal foi fixado com poder ($1 - \beta$) de 0,80.

Nesta pesquisa o cálculo para o tamanho mínimo da amostra foi determinada a partir das recomendações da IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*) para valores de referência. Amostra com distribuição normal: 60 observações; amostra com distribuição não normal: 100 – 120 observações. A

prova de Kolmogorov-Smirnov foi utilizada para teste de distribuição de normalidade. Com valor de $p < 0,05$ a normalidade foi rejeitada (ARMITAGE e BERRY, 1994).

11) ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS (GRINNER et al., 1981; FLETCHER et al., 1996; SOARES e SIQUEIRA, 2002))

Os dados dos prontuários dos pacientes foram armazenados em planilha do programa MS Excell 2003 e posteriormente copiados e colados na planilha do programa MedCalc, versão 11.2.1 (Broekstraat 52, 9030 Mariakerke, Belgium, 1993-2010, atualizado em 5 de fevereiro de 2010) para análise estatística descritiva e inferencial.

Para rejeição da hipótese de nulidade foi considerado um valor de p bicaudal menor do que 0,05 ($p < 0,05$).

Cálculo estatístico do valor de referência ou limiar de reatividade de cada exame usando o método da curva ROC.

Para análise dos parâmetros diagnósticos ou de validade de um exame com IC 95% empregamos cálculo de sensibilidade, especificidade e acurácia das dosagens e valores preditivos (ou diagnósticos) dos exames de proteínas totais e DLH, sem o Teorema de Bayes. Como indicadores globais de concordância: razão de verossimilhança positiva (*likelihood ratio* para teste positivo ou LR+) e razão de verossimilhança negativa (*likelihood ratio* para teste negativo ou LR -).

Testes não paramétricos para comparação de médias/medianas após distribuição de normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

Para calcular os parâmetros diagnósticos do critério de Light do trabalho e do critério novo proposto, os exames que os definiram foram utilizados como teste múltiplo paralelo com auxílio de regras de cálculo de probabilidade para a união de eventos independentes.

Comparação das acurácias pelo teste do qui-quadrado para avaliar o desempenho (performance) de ambos os critérios.

12) VALIDAÇÃO DOS VALORES DE REFERÊNCIA E DOS RESULTADOS

Cabe ressaltar que foi tomada por parte do autor e de seus orientadores precauções quanto a precisão para a validade do uso dos exames como testes diagnósticos para o critério clássico de Light e do novo critério proposto. As principais evidências foram:

a) o grupo controle foi integrado por pacientes com doença semelhante (diagnóstico diferencial) à doença em estudo e não por pessoas clinicamente normais ou não doentes (controles errôneos);

b) o padrão áureo utilizado foi um conjunto de critérios para o diagnóstico definitivo da doença mencionada como causa da síndrome do derrame pleural, conforme descrito na parte de casuística, materiais e métodos;

c) houve comparação independente e cega com um padrão áureo de diagnóstico. Esta frase significa que os resultados dos exames considerados

padrão áureo não eram conhecidos pelo profissional de saúde que realizava a dosagem dos exames para validação;

d) os exames diagnósticos foram avaliados em um espectro adequado de pacientes, isto é, no local e nos pacientes a quem seria aplicado tal exame em caso de uma eventual significância estatística e clínica.

Todas as precauções de precisão relatadas nos parágrafos anteriores foram realizadas a partir das mencionadas na literatura nacional e internacional (HULLEY e CUMMINGS, 2001; FLETCHER et al., 1996).

IV – RESULTADOS

A casuística constou de 152 (cento e cinquenta e dois) pacientes que evoluíram com causas comprovadas derrame pleural exsudativo (tabela 1) e 29 (vinte e nove) pacientes com causas comprovadas que evoluíram com derrame pleural transudativo (tabela 1).

Tabela 1 – Casuística do estudo transversal para as dosagens de proteínas totais e desidrogenase láctica no líquido pleural e soro de pacientes com doenças que evoluíram com derrames pleurais exsudativos e transudativos

DIAGNÓSTICO	NÚMERO TOTAL DE PACIENTES
EXSUDATOS	152
TRANSUDATOS	29
TOTAL	181

FONTE: HUAP/UFF; HUGG/UNI-RIO. Período: 2003-2006

Na tabela 2 foi resumida a casuística selecionada para as freqüências das doenças que evoluem com síndromes pleurais exsudativas e transudativas para as dosagens de proteínas totais e desidrogenase láctica no líquido pleural e soro.

Tabela 2 – Freqüência das doenças que evoluem com síndromes pleurais exsudativas e transudativas no estudo transversal para as dosagens de proteínas totais e desidrogenase láctica no líquido pleural e soro

PACIENTES	CAUSAS	RESULTADO – n (%)
EXSUDATOS (n = 152)	Tuberculose	98 (64,0)
	Câncer – PC	01 (1,0)
	Câncer – NPC	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)
TRANSUDATOS (n = 29)	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)
TOTAL		181 (100,0)

FONTE: HUAP/UFF; HUGG/UNI-RIO. Período: 2003-2006

Abreviaturas: PC = Pequenas Células; NPC = Não Pequenas Células; TEP = Tromboembolismo pulmonar; LES = lupus eritematoso sistêmico; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; IRC = insuficiência renal crônica

Na tabela 3 foi resumida a descrição dos resultados dos dados demográficos (idade e sexo) dos pacientes com síndrome de derrame pleural com causas que evoluíram com líquido pleural exsudativo e transudativo.

Tabela 3 – Dados demográficos dos pacientes com síndrome de derrame pleural com causas exsudativas e transudativas

VARIÁVEIS	EXSUDATOS	TRANSUDATOS
Tamanho amostra	152	29
Idade (anos)		
Média aritmética	43,3	60,4
Limites	9 – 43	35 – 89
Desvio padrão	17,9	13,9
Mediana	43,0	61,0
Sexo (%)		
Masculino	66,0	52,0
Feminino	34,0	48,0

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

Com a finalidade de estabelecer análises estatísticas inferenciais foram resumidos na tabela 4 os resultados dos testes de Kolmogorov-Smirnov (K-S) para distribuição de normalidade com os exames selecionados para estudo nos pacientes.

Tabela 4 - Testes de Kolmogorov-Smirnov (K-S) para distribuição de normalidade com causas confirmadas que evoluem com transudatos e exsudatos pleurais

Diagnóstico	Teste de K – S (Valor de p)	Conclusão
Transudatos		
Proteínas Totais – L (g %)	0,569	Aceita normalidade
Proteínas Totais – S (g %)	0,993	Aceita normalidade
Proteínas Totais – L/S	0,220	Aceita normalidade
DLH - L (U/L)	0,912	Aceita normalidade
DLH - S (U/L)	0,992	Aceita normalidade
Relação DLH-L/DLH-S	0,109	Aceita normalidade
Exsudatos		
Proteínas Totais – L (g %)	0,062	Aceita normalidade
Proteínas Totais – S (g %)	0,063	Aceita normalidade
Proteínas Totais – L/S	< 0,001	Rejeitada normalidade
DLH - L (U/L)	< 0,001	Rejeitada normalidade
DLH - S (U/L)	0,122	Aceita normalidade
Relação DLH-L/DLH-S	< 0,001	Rejeitada normalidade

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

Com finalidade de comparar a ação das doenças exsudativas e transudativas sobre as proteínas totais e DLH no líquido pleural e soro nos pacientes foram calculadas e inferidas as médias ou medianas apresentadas na tabela 5.

Tabela 5 – Comparação das dosagens das médias ou medianas de proteínas totais e DLH no líquido pleural e soro dos pacientes para amostras pareadas e dependentes

DIAGNÓSTICO/ EXAMES	LÍQUIDO PLEURAL	SORO	TESTE ESTATÍSTICO	RESULTADO
Exsudatos				
Proteínas totais (g/dL)	5,0	7,26	T pareado	t = 25,81 (p < 0,0001)
DLH (U/L)	562,5	390,5	Wilcoxon	Z = 6,64 (p < 0,0001)
Transudatos				
Proteínas totais (g/dL)	2,64	6,89	T pareado	t = 15,81 (p < 0,0001)
DLH (U/L)	212,4	495,2	T pareado	T = 7,67 (p < 0,0001)

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

A tabela 6 apresenta os parâmetros diagnósticos isolados dos exames que fizeram parte da relação proteínas totais - L/S, DLH – L/S e DLH-L, para exsudato e transudato pleural.

Tabela 6 - Parâmetros diagnósticos isolados da relação proteínas totais - L/S, DLH - L/S e DLH-L para doenças exsudativas e transudativas pleurais

PARÂMETROS DIAGNÓSTICOS	PtnT - L/S (IC 95%)	DLH-L/S (IC 95%)	DLH-L (IC 95%)
EXSUDATOS			
Sensibilidade (%)	98,0 (95,7 – 100,2)	94,7 (90,9 – 98,5)	97,1 (94,4 – 99,9)
Especificidade (%)	79,3 (64,6 – 94,1)	77,8 (62,1 – 93,5)	50,0 (31,5 – 68,5)
VPP (%)	96,0 (92,9 – 99,1)	95,4 (91,8 – 99,0)	90,7 (86,0 – 95,3)
VPN (%)	88,5 (76,2 – 100,7)	75,0 (59,0 – 91,0)	77,8 (58,6 – 97,0)
Acurácia (%)	94,9 (91,7 – 98,2)	91,8 (87,6 – 96,1)	89,3 (84,6 – 94,0)
RVP (LR+)	4,7 (2,3 – 9,6)	4,3 (2,1 – 8,6)	1,9 (1,34 – 2,81)
RVN (LR-)	0,02 (0,008 – 0,08)	0,1 (0,03 – 0,14)	0,1 (0,02 – 0,161)
OR (DOR)	185,2 (43,2 – 793,0)	62,5 (19,1 – 204,2)	34,0 (9,84 – 117,4)
Índice kappa	0,81 (0,68 – 0,93)	0,71 (0,57 – 0,86)	0,55 (0,35 – 0,75)
Prevalência (%)	83,6 (78,2 – 89,1)	83,0 (77,2 – 88,9)	83,3 (77,7 – 89,0)
TRANSUDATOS			
Sensibilidade (%)	79,3 (64,6 – 94,1)	77,8 (62,1 – 93,5)	50,0 (31,5 – 68,5)
Especificidade (%)	98,0 (95,7 – 100,2)	94,7 (90,9 – 98,5)	97,1 (94,4 – 99,9)
VPP (%)	88,5 (76,2 – 100,7)	75,0 (59,0 – 91,0)	77,8 (58,6 – 97,0)
VPN (%)	96,0 (92,9 – 99,1)	95,4 (91,8 – 99,0)	90,7 (86,0 – 95,3)
Acurácia (%)	94,9 (91,7 – 98,2)	91,8 (87,6 – 96,1)	89,3 (84,6 – 94,0)
RVP (LR+)	39,1 (12,5 – 121,7)	14,7 (6,9 – 31,0)	17,5 (6,22 – 49,2)
RVN (LR-)	0,2 (0,1 – 0,4)	0,2 (0,1 – 0,4)	0,5 (0,35 – 0,74)
OR (DOR)	185,2 (43,2 – 793,0)	62,5 (19,1 – 204,2)	34,0 (9,84 – 117,4)
Índice Kappa	0,81 (0,68 – 0,93)	0,71 (0,57 – 0,86)	0,55 (0,35 – 0,75)
Prevalência (%)	16,4 (10,9 – 21,8)	17,0 (11,1 – 22,8)	16,7 (11,0 – 22,3)

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

Abreviaturas: VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo; RVP = razão de verossimilhança positiva; RVN = razão de verossimilhança negativa; LR = likelihood ratio; OR = odds ratio; DOR = diagnostic OR

A tabela 7 resume os parâmetros diagnósticos mais importantes do critério de Light para exsudato e transudato pleural.

Tabela 7 - Parâmetros diagnósticos do critério clássico de Light para exsudato e transudato pleural na casuística estudada

PARÂMETROS DIAGNÓSTICOS	Critério de Light (IC 95%)
EXSUDATOS	
Sensibilidade (%)	99,8 (97,8 -101,8)
Especificidade (%)	68,6 (58,3 – 76,6)
VPP (%)	87,9 (80,1 – 93,0)
VPN (%)	99,1 (94,5 – 99,8)
RVP (LR +)	3,17 (2,54 – 3,98)
RVN (LR-)	0,0 (0,0 – 0,01)
Acurácia (%)	94,5 (87,5 – 97,2)
Prevalência (%)	83,6 (75,5 – 88,9)
TRANSUDATOS	
Sensibilidade (%)	76,1 (66,7 – 83,3)
Especificidade (%)	90,1 (82,5 – 94,4)
VPP (%)	19,3 (12,5 – 27,7)
VPN (%)	95,9 (90,1 – 98,4)
RVP (LR+)	7,6 (6,16 – 9,59)
RVN (LR-)	0,27 (0,20 – 0,35)
Acurácia (%)	87,6 (80,1 – 93,0)
Prevalência (%)	16,4 (10,1 – 24,4)

Fonte: Ambulatório de Doenças Pleurais do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (UNIRIO) e Hospital Universitário Antônio Pedro (UFF). Período: 2003-2006
Abreviaturas: VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo; RVP = razão de verossimilhança positiva; RVN = razão de verossimilhança negativa; LR = likelihood ratio

Exames de proteínas totais e DLH não são, por vezes, solicitados simultaneamente no soro e LP após a toracocentese, o que torna impossível a aplicação do critério de Light.

Por este motivo, visando concluir sobre um dos objetivos deste trabalho, os autores calcularam os limites de referência para proteínas totais e DLH, dosados somente no LP, para o novo critério proposto para classificar transudatos e exsudatos pleurais.

Com a finalidade de estabelecer um novo ponto de corte ou valor de referência dos exames de proteínas totais e DLH no LP, e otimizar a sensibilidade e especificidade dos novos testes diagnósticos, foi utilizada a curva ROC (*Receive*

Operator Characteristic Curve), demonstrada na figura 1 e 2.

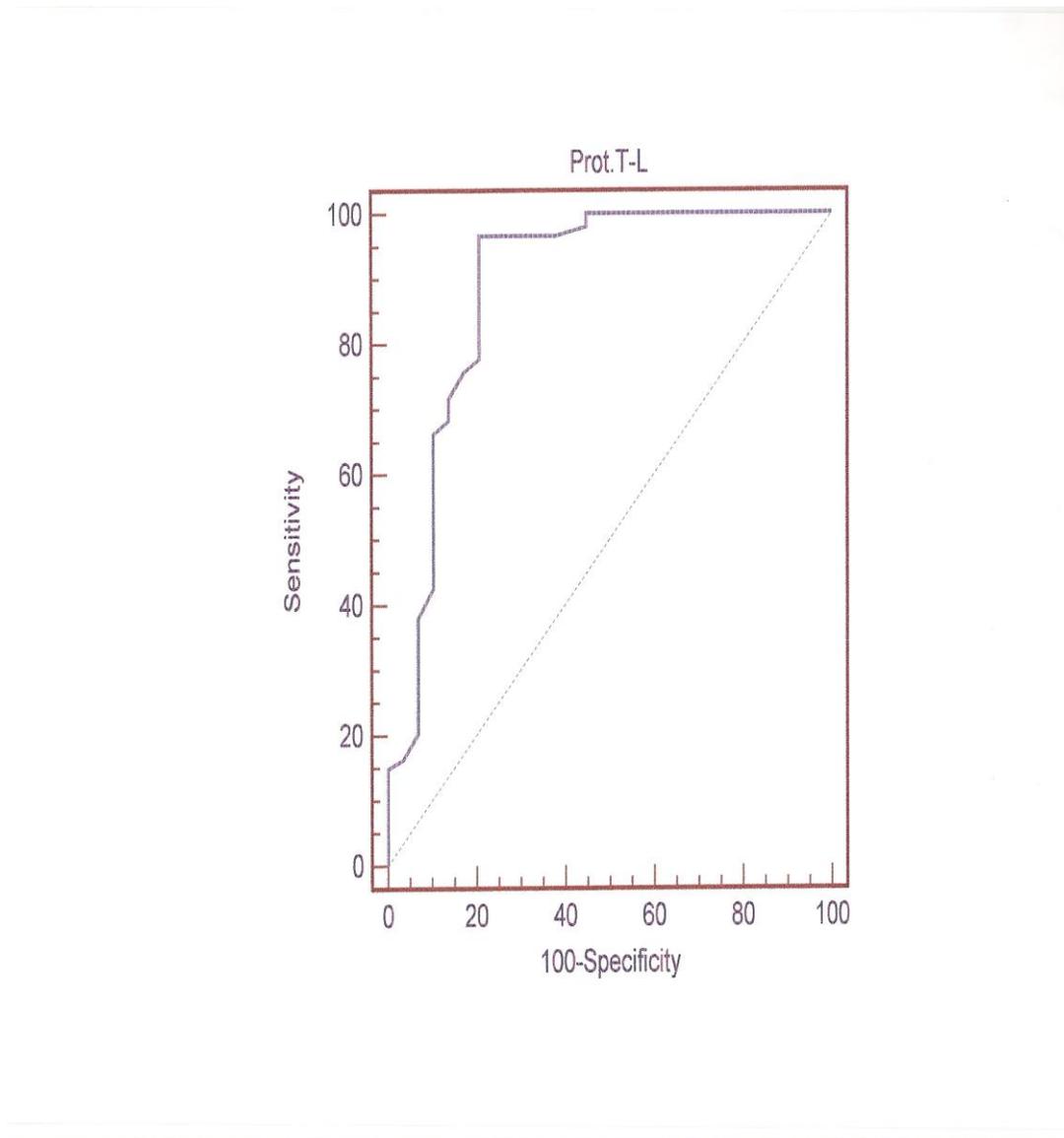


Figura 1 - Curva ROC para as dosagens de proteínas totais no líquido pleural. O novo ponto de corte determinado para diagnosticar exsudato pleural foi superior a 3,4 g/dL (> 3,4 g/dL). Transudato menor ou igual a 3,4 g/dL (\leq 3,4 g/dL). AUC calculada foi igual a 0,886 ($p = 0,0001$)

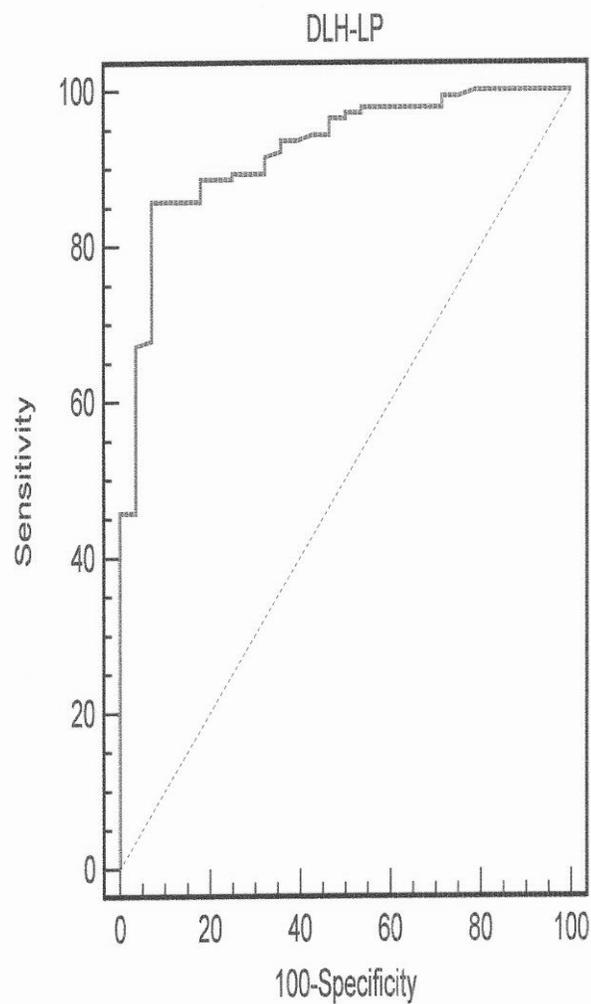


Figura 2 Curva ROC para as dosagens de DLH no líquido pleural. O novo ponto de corte determinado para diagnosticar exsudato pleural foi superior a 328,0 U/L(> 328,0 U/L). Transudato menor ou igual a 328,0 U/L (\leq 328,0 U/L). AUC calculada foi igual a 0,922 ($p = 0,0001$)

A tabela 8 resume os principais parâmetros diagnósticos dos exames de proteínas totais e DLH no líquido pleural avaliados isoladamente para um novo critério proposto de classificação de transudato e exsudato pleural.

Tabela 8 – Parâmetros diagnósticos dos exames de proteínas totais e DLH no líquido pleural isolados para um novo critério proposto de classificação de transudato e exsudato pleural

PARÂMETROS DIAGNÓSTICOS	Proteínas totais – L Exsudato (> 3,4 g/dL) Transudato (≤ 3,4 g/dL)	DLH – L Exsudato (> 328 U/L) Transudato (≤ 328 U/L)
EXSUDATO		
Sensibilidade - % (IC 95%)	96,6 (92,3 – 98,9)	85,7 (78,8 – 91,0)
Especificidade - % (IC 95%)	79,3 (60,3 – 92,0)	92,8 (76,5 – 98,9)
VPP - % (IC 95%)	96,0 (90,1 – 98,3)	98,4 (97,4 – 99,0)
VPN - % (IC 95%)	82,1 (73,3 – 88,2)	56,5 (53,4 – 59,5)
RVP (LR +)	2,55	12,0
RVN (LR-)	0,05	0,15
Acurácia - % (IC 95%)	88,6 (83,0 – 92,9)	92,2 (87,0 – 95,8)
TRANSUDATO		
Sensibilidade - % (IC 95%)	79,3 (64,6 – 94,1)	92,9 (83,3 – 102,4)
Especificidade - % (IC 95%)	97,3 (94,8 – 99,9)	86,4 (80,8 – 92,1)
VPP - % (IC 95%)	85,2 (71,8 – 98,6)	57,8 (43,3 – 72,2)
VPN - % (IC 95%)	96,1 (93,0 – 99,1)	98,4 (96,1 – 100,6)
RVP (LR +)	29,7	6,8
RVN (LR-)	0,2	0,1
Acurácia - % (IC 95%)	94,4 (91,0 – 97,8)	87,5 (82,5 – 92,5)

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

Abreviaturas: VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo; RVP = razão de verossimilhança positiva; RVN = razão de verossimilhança negativa; LR = likelihood ratio

A tabela 9 resume os principais parâmetros diagnósticos do critério de Light modificado para diagnóstico de exsudato e transudato pleural. Nesta nova abordagem estatística os exames de proteínas totais e DLH, dosados somente no líquido pleural, foram utilizados como exames múltiplos e em paralelo.

Tabela 9 – Parâmetros diagnósticos do novo critério proposto para diferenciação de exsudato (proteínas totais – L > 3,4 g/dL; DLH – L > 328 U/L) e transudato pleural (proteínas totais – L ≤ 3,4 g/dL; DLH – 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)
VPP - % (IC 95%)	95,2 (93,6 – 96,3)
VPN - % (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)
VPP - % (IC 95%)	30,0 (21,0 – 39,0)
VPN - % (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

Abreviaturas: VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo; RVP = razão de verossimilhança positiva; RVN = razão de verossimilhança negativa; LR = likelihood ratio

A tabela 10 compara o desempenho (acurácia) do novo critério proposto com a acurácia do critério clássico de Light na casuística deste trabalho.



Tabela 10 – Comparação através das acurácias dos rendimentos diagnósticos dos critérios pesquisados

RENDIMENTO DIAGNÓSTICO (ACURÁCIA - %)	Critério clássico de Light	Novo critério	Valor de p *
EXSUDATOS	94,5%	99,2%	0,0022
TRANSUDATOS	87,6%	90,0%	0,908

*Qui-quadrado

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

V - 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 (MARANHÃO et al., 2005; HEFFNER et al., 2002; HEFFNER et al., 2003).

Na tabela 1 a prevalência de exsudatos (84% ou 152 casos/181 casos) na casuística avaliada está de acordo com a literatura pesquisada (VILHENA et al., 2002; LIGHT, 1995; JOSEPH et al., 2001).

GONLUGUR e GONLUGUR (2005) encontraram uma frequência de 23% de transudatos (71 casos) em um total de 307 casos estudados na Turquia.

Na série de casos de síndrome do derrame pleural apresentada, oriunda de dois serviços universitários de referência, observamos o predomínio da causa infecciosa representada pela tuberculose, possivelmente espelhando uma realidade nacional (tabela 2). Tal fato se diferencia de estudos internacionais, tanto em relação ao pioneiro de Light et al. (1972), como na série de Hirsch et al. (1979), onde as neoplasias figuraram como as principais causas de exsudatos, sendo a tuberculose encontrada como terceira causa mais freqüente. Em relação aos transudatos, encontramos a insuficiência cardíaca congestiva como principal causa em nosso estudo e em outras análises da literatura (tabela 2).

Em relação aos dados demográficos (tabela 3) 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%). Tais resultados estão de acordo com a literatura (VILHENA et al., 2002; NEVES et al., 2001). Certamente a maior média de idade dos pacientes com transudatos esteve relacionada com a insuficiência cardíaca, sua causa principal.

Na tabela 4 observamos que somente no grupo dos exsudatos foi rejeitada a distribuição de normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0,05$) nos exames de proteínas totais na relação líquido pleural/soro, DLH-L e na relação DLH-L/DLH-S.

A tabela 5 compara as dosagens das médias ou medianas de proteínas totais e DLH dosados no líquido pleural e soro dos pacientes para amostras pareadas e dependentes em exsudatos e transudatos. Todas as comparações foram estatisticamente significativas com $p < 0,0001$.

Ainda em relação a tabela 5 podemos observar que nos exsudatos a média/mediana das dosagens de proteínas totais no líquido pleural foi de 5,0 g/dL enquanto que nos transudatos a média/mediana das dosagens de proteínas totais no líquido pleural foi de 2,64 g/dL. Como pode ser explicada esta diferença de valores absolutos? Certamente nos transudatos as proteínas totais presentes no líquido pleural originam-se do sangue por um processo, já documentado experimentalmente, denominado difusão restrita ao tamanho das moléculas (NEGRINI et al., 1994). Já nos exsudatos a quantidade de

proteínas totais em maior média/mediana de dosagem significativa no líquido pleural em relação ao soro certamente é o resultado de produção local por causas inflamatórias, infecção ou malignidade (HERMANS et al., 1998).

Em relação a DLH pleural nos exsudatos sua média/mediana de dosagem ultrapassa o valor da dosagem de DLH no soro, o que não acontece nos transudatos (tabela 5). Este fenômeno pode ser explicado porque trabalhos experimentais concluíram que a DLH migra para o interior do líquido pleural tendo sua origem nas células mesoteliais quando estas se tornam “ativadas”, lesionadas, mortas ou por processos inflamatórios (WHITAKER et al., 1982; JOSEPH et al., 2001). Tanto as células mesoteliais pleurais parietais assim como as viscerais são ricas em DLH, particularmente as isoenzimas 4 e 5 (PAAVONEN et al., 1991).

A produção de DLH na cavidade pleural não tem sido relatada nos transudatos (JOSEPH et al., 2001).

A tabela 6 resume os parâmetros diagnósticos isolados da relação proteínas totais - L/S, DLH - L/S e DLH-L para doenças exsudativas e transudativas pleurais. Não encontramos na literatura pesquisada material para comparação.

Nesta casuística (tabela 7), 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) (tabela 3). A acurácia se mostrou menor quando aplicada aos transudatos. Nos

transudatos a sensibilidade foi de 76,1% (66,7 – 83,3), a especificidade de 90,1 (82,5 – 94,4) e a acurácia de 87,6% (80,1 – 93,0).

Cabe lembrar que os resultados preconizados por Light et al. (1972) para classificar os líquidos pleurais em transudatos ou exsudatos foram utilizados com uma estratégia estatística denominada testes múltiplos em paralelo. Na realidade, o critério de Light eleva a probabilidade do diagnóstico porque é uma associação de testes diagnósticos. Observamos então o comportamento da dosagem em paralelo, por meio da qual a sensibilidade se mostrou levemente superior e com menor especificidade quando comparamos com as dosagens isoladas (tabelas 6 e 7).

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 (SOARES e SIQUEIRA, 2002).

Cabe observar que, para uma mesma prevalência da doença, o uso dos exames em paralelo no critério de Light fez aumentar a sensibilidade e o VPN para valores maiores do que de cada teste isoladamente (tabela 6). Ao contrário, a especificidade e o VPP diminuíram (tabela 7).

Exames preconizados pelo critério clássico de Light e dosados somente no líquido pleural deixam de ser úteis na prática clínica para classificar transudatos e exsudatos porque frequentemente não são solicitados simultaneamente no soro dos pacientes com síndrome do derrame pleural.

Uma estratégia adotada pelos autores com significância estatística e clínica para cumprir um dos objetivos deste trabalho foi estabelecer qual ou quais exames preconizados pelo critério clássico de Light, dosados somente no líquido pleural, podem ser úteis para classificar ou diagnosticar transudatos e exsudatos pleurais (figuras 1 e 2).

Outros estudos focalizaram o critério de Light com o propósito de torná-lo mais prático, sem conseqüente perda de seu poder discriminatório. Pode-se alcançar bons parâmetros diagnósticos por meio de “critério abreviado”, no qual a dosagem de DLH do líquido foi suprimida por se considerar que sua medida isolada neste material não acrescentaria aos outros dois elementos do critério (PORCEL et al., 2006). Neste aspecto não concordamos com os autores mencionados porque a dosagem de DLH no líquido pleural traduz o estado da superfície pleural: sem doença nos transudatos ou destruição do tecido por infecção, inflamação ou neoplasia nos exsudatos.

A dosagem do colesterol no líquido pleural com valor acima de 60 mg/dL para identificação de exsudatos, permitiu na série inicial de casos a distinção adequada da maioria dos derrames, restando apenas 5% não identificados corretamente (HAM et al., 1987). As dosagens dos níveis de colesterol e DLH conjuntamente no líquido pleural apresentaram apreciável poder de diferenciação entre os tipos de derrame, com a vantagem de dispensar a coleta de sangue e reduzirem o número de exames necessários para a separação entre transudato e exsudato, o que se repercutiria em atenuação de custos para o diagnóstico. Entretanto, o valor de referência de colesterol no líquido pleural que melhor

diferencia transudato e exsudato tem variado em diferentes trabalhos (VALDES et al, 1991).

O *software* utilizado (MedCalc, versão 11.2.1) para as curvas ROC da figura 1 e 2 selecionou vários pontos ou níveis de alteração do teste a partir das doenças consideradas padrão áureo de transudatos e exsudatos pleurais. A sensibilidade e especificidade foram determinadas em cada ponto. Um gráfico da sensibilidade em função da proporção dos resultados falsos-positivos foi elaborado (figuras 1 e 2).

As acurácias determinadas para cada novos pontos de corte nos exames no LP (proteínas totais, DLH) foram calculadas a partir dos valores de AUC (*area under the ROC curve*) ou área trapezóide sob a curva ROC.

O novo valor de referência preconizado ou ideal foi aquele que alcançou a extremidade mais superior e esquerda do gráfico.

A figura 1 apresenta a curva ROC para as dosagens de proteínas totais no líquido pleural. O novo ponto de corte determinado para diagnosticar exsudato pleural foi superior a 3,4 g/dL ($> 3,4$ g/dL). Transudato menor ou igual a 3,4 g/dL ($\leq 3,4$ g/dL). AUC calculada foi igual a 0,886 ($p = 0,0001$). Segundo Metz (1978), pode ser classificada como boa capacidade de diagnóstico (0,80-0,90).

A figura 2 apresenta a curva ROC para as dosagens de DLH no líquido pleural. O novo ponto de corte determinado para diagnosticar exsudato pleural foi superior a 328,0 U/L ($> 328,0$ U/L). Transudato menor ou igual a 328,0 U/L ($\leq 328,0$ U/L). AUC calculada foi igual a 0,922 ($p = 0,0001$). Segundo Metz (1978), pode ser classificada como excelente capacidade de diagnóstico (0,90-1,00).

A tabela 8 resumiu os parâmetros diagnósticos dos exames de proteínas totais e DLH no líquido pleural isolados para um novo critério proposto de classificação de transudato e exsudato pleural nos objetivos deste trabalho.

Na tabela 9 resumimos os parâmetros diagnósticos do critério de Light modificado para diagnóstico de exsudato (proteínas totais – L > 3,4 g/dL; DLH– L > 328 U/L) e transudato pleural (proteínas totais – L ≤ 3,4 g/dL; DLH – L (≤ 328 U/L) após os exames múltiplos serem utilizados em paralelo. Obtivemos parâmetros diagnósticos comparáveis aos encontrados na literatura em relação ao critério clássico de Light (1972). Ressaltamos sua menor especificidade para a detecção dos transudatos. Ou seja, a classificação errônea de um transudato como exsudato implicaria na adoção de condutas diagnósticas em indivíduo não portador de doença pleural.

O critério clássico de Light possui uma limitação em seu emprego. A possibilidade de obter valores compatíveis com exsudato, por meio do critério clássico de Light, em pacientes usuários de diurético, tipicamente naqueles com derrames transudativos da insuficiência cardíaca congestiva. O cálculo do gradiente de albumina entre o líquido pleural e o soro corrigiria esta limitação do critério de Light, todavia se faz necessário o emprego de mais um método de classificação complementar (ROTH et al., 1990). Neste critério, considera-se exsudato caso a subtração da albumina do soro pela do líquido pleural venha a ser menor do que 1,2 g/dL com sensibilidade e especificidade de 95% e 100%, respectivamente.

Apesar das limitações conhecidas do tradicional critério de Light, sua utilização é superior ao julgamento clínico isolado (ROMERO-CANDEIRA et al., 2002).

Em nossa amostra, a aplicação do critério clássico de Light classificou adequadamente os dois tipos de derrame pleural, e os parâmetros atingidos foram favoráveis ao seu uso em nosso meio. No entanto, para sua utilização faz-se necessária a coleta simultânea de sangue e do próprio 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.

O alcance do diagnóstico por meio apenas da coleta do líquido pleural tem sido buscado ultimamente. Estudo com análise de 850 pacientes e múltiplos exames encontrou bons parâmetros diagnósticos dosando apenas a DLH 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 proteínas totais no líquido pleural e soro, passando a acurácia para 88,3%. Foi também não significativa a comparação deste método com o próprio critério de Light (CASTRO et al., 2002).

Por outro lado, relevantes meta-análises 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 (HEFFNER et al., 2002; HEFFNER et al., 2003).

Por fim, comparamos a acurácia do novo critério proposto (dosagem isolada de PTN-T- L e DLH-L) com a acurácia do critério clássico de Light encontrada em nossa casuística (tabela 10). Obtivemos com o novo critério proposto para detecção de exsudatos rendimento diagnóstico superior ao critério clássico de Light, conforme observamos na tabela 10. Entretanto, no grupo de transudatos ambas as abordagens não foram estatisticamente significantes neste propósito.

As dosagens isoladas das proteínas totais e DLH, exclusivamente no líquido pleural, com os pontos de corte de 3,4 mg/dL e 328,0 U/L, respectivamente, demonstraram-se eficazes e promissoras já que a acurácia para o diagnóstico de exsudatos foi estatisticamente significante quando comparada ao critério clássico de Light aplicado em nossa casuística. Desta forma, consideramos encorajadora a utilização do novo critério proposto para os objetivos estudados.

No presente estudo, os autores fizeram uso de consagrada estratégia estatística no intuito de determinar pontos de corte para um determinado exame, ou seja, a curva ROC. Por seu intermédio o alcance dos novos valores de referência foi obtido com nível de confiabilidade considerado bastante elevado (HANLEY e Mc NEIL, 1982).

VI – CONCLUSÕES

Após análise dos objetivos e resultados foi concluído que:

1. Os parâmetros diagnósticos do critério clássico de Light para diagnosticar exsudato pleural em nossa casuística foram: sensibilidade de 99,8%, especificidade de 68,6 %, VPP de 87,9 %, VPN de 99,1%, RVP de 3,17, RVN de zero e acurácia de 94,5%; e para o diagnóstico de transudato: sensibilidade de 76,1%, especificidade de 90,1 %, VPP de 19,3 %, VPN de 95,9%, RVP de 7,6, RVN de 0,27 e acurácia de 87,6%;
2. Os parâmetros diagnósticos do critério de Light na casuística estudada possuem significância clínica e estatística;
3. Os valores de referência (pontos de corte ou limiar de reatividade), no líquido pleural, para o novo critério proposto para os exames de proteínas totais e DLH para classificar transudato e exsudato pleural são 3,4 g/dL e 328,0 U/L, respectivamente;
4. Os parâmetros diagnósticos do novo critério proposto classificar (diagnosticar) exsudatos pleurais são: sensibilidade de 99,4%; especificidade de 72,6%; VPP de 95,2%; VPN de 96,8%; RVP de 3,6; RVN de 0,01 e acurácia de 99,2%. Para o diagnóstico de transudato são: sensibilidade de 98,5%; especificidade de 83,4%; VPP de 30,%; VPN de 100,0%; RVP de 5,8; RVN de 0,02 e acurácia de 90,0%;
5. Ambos os critérios estudados possuem alta acurácia e o novo critério proposto (preconizado) é superior ao critério de Light para a classificação de exsudato pleural.

VII – REFERÊNCIAS

- 01) Alexandrakis M, Coulocheri S, Kyriakou D, Bouros D, Xirouhaki N, Siafakas N, Castanas E, Eliopoulos GD. Diagnostic value of ferritin, haptoglobin, α_1 -antitrypsin, lactate dehydrogenase and complement factors C3 and C4 in pleural effusion differentiation. *Respir Med* 1997;91 (9): 517-23.
- 02) Antonangelo L, Capelozzi V. Coleta e preservação do líquido pleural e biópsia pleural. *J Bras Pneumol.* 2006; 32 (S4): S163-S169.
- 03) Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research.* Third edition. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1994.
- 04) Brandstetter RD, Velazquez V, Viejo C, Karetzky M. Postural changes in pleural fluid constituents. *Chest* 1994;105: 1458-61.
- 05) Broaddus VC, Wiener-Kronish JP, Staub NC. Clearance of edema into the pleural space of volume-loaded anesthetized sheep. *J Appl Physiol* 1990; 68: 2623-30.
- 06) 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.
- 07) Chibante AMS, Neves DD, Miranda S, Dias RM. Colesterol no diagnóstico do exsudato. *Pulmão RJ* 2007;16(1):2-5.
- 08) Cohen M, Sahn AS. Resolution of pleural effusion. *Chest* 2001; 119(5): 1547-62.
- 09) Costa M, Quiroga T, Cruz E. Measurement of pleural fluid cholesterol and lactate dehydrogenase. A simple and accurate set of indicators for separating exudates from transudates. *Chest* 1995; 108: 1260-63.
- 10) Eid AA, Keddissi LI, Samaha M, Tawk MM, Kimmell K, Kinasewitz GT. Exudative effusion in congestive heart failure. *Chest* 2002;122:1518-23.
- 11) *Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical Epidemiology: the essentials. Baltimore (USA): Williams & Wilkins; 1996.*
- 12) Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I, Sanchez JF, Jimenez B, Custardoy J. Pleural fluid to serum cholinesterase ratio for separation of transudates and exudates. *Chest* 1996;110:97-101.

- 13) Giusti G. Adenosine deaminase. In: H.U. Bergmeyer. *Methods of Enzymatic Analysis* v.2, 2nd Ed. Academic Press: N.Y. 1974;1092-1099.
- 14) Gonlugur U, Gonlugur TE. The distinction between transudates and exudates. *J Biomed Sci* 2005; 12(6): 985-990.
- 15) Griner PF, Mayewshi RJ, Mushlin AI, Greenland P. Selection and interpretation of diagnosis tests and procedures. *Ann Intern Med* 1981; 94: 553-600.
- 16) Hamm H, Brohan U, Bohmer R, Missmahl. Cholesterol in pleural effusion. A diagnostic aid. *Chest* 1987;92:296-302.
- 17) Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143: 29-36.
- 18) 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;167:1591-99.
- 19) Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. Primary study investigators. *Chest* 1997;111:970-80.
- 20) Heffner JE, Sahn SA, Brown LK. Multilevel likelihood ratios for identifying exudative pleural effusions. *Chest* 2002; 121:1916-20.
- 21) Henry JB. *Clinical Diagnosis & Management by Laboratory Methods*. 18 th ed. New York: W.B. Saunders Company, 1995.
- 22) Hermans C, Lesur O, Weynand B, Pieters Th, Lambert M, Bernard A. Clara cell protein (CC16) in pleural fluids: a marker of leakage through the visceral pleura. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:962–969.
- 23) Hirsch A, Ruffie P, Nebut M, Bignon J, Chrétien J. Pleural effusion: laboratory tests in 300 cases. *Thorax*; 1979; 34; 106-112.
- 24) Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, NewmanTB. *Designing clinical research: an epidemiologic approach*. Baltimore (USA): 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
- 25) Iqbal M, Jaffery T, Shah SH. Isolated pleural fluid lactic dehydrogenase level: a cost effective way of characterizing pleural effusions. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2002;14(2):2-5.

- 26) International Federation of Clinical Chemistry. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. Clin Chem Acta 1984;137:97F-114F.
- 27) Joseph J, Badrinath P, Basran GS, Sahn SA. Is the pleural fluid transudate or exudate? A revisit of the diagnostic criteria. Thorax 2001; 56: 867-870.
- 28) Joseph J, Badrinath P, Basran GS, Sahn SA. Is albumin gradient or fluid to serum albumin ratio better than the pleural fluid lactate dehydrogenase in the diagnostic of separation of pleural effusion? BMC Pulmonary Medicine 2002; 2(1):1.
- 29) Kolditz M, Halank M, Schiemanck CS, Schmeisser A, Höffken G. High diagnostic accuracy of NT-proBNP for cardiac origin of pleural effusions. Eur Respir J 2006; 28:144-150.
- 30) Lai-Fook SJ. Pleural mechanics and exchange. Physiol Rev 2004; 84: 385-410.
- 31) Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusion: The diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med. 1972; 77:507-13.
- 32) Light RW. Pleural diseases. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
- 33) Maranhão BHF, Silva Junior CT, Cardoso GP. Biochemicals criterions to differentiate between pleural transudates and exudates. Pulmão RJ; 2005; 14(4): 315-20.
- 34) Meisel S, Shamiss A, Thaler M, Nussinovitch N, Rosenthal T. Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for separation of transudates from exudates. Chest 1990;98:141-44.
- 35) 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 phosphate, creatine kinase and uric acid. Clin Chim Acta 1997;264(2):149-62.
- 36) Metz CE. Basic principles of ROC analysis. Sem Nuc Med 1978; 8: 83 - 298.
- 37) Miserocchi G. Mechanisms controlling the volume of pleural fluid and extravascular water. Eur Respir Rev 2009; 18: 114, 244-252

- 38) Morrone N, Meirelles Jr A, Rodrigues MM, Franco C. Exames bioquímicos de líquido pleural – Adição de anticoagulantes, conservação em geladeira e retardo de 24 h para a realização não influenciam os resultados. *J Pneum* 1996; 22 (4): 181-184.
- 39) Negrini D, Venturoli D, Townsley MI, Reed RK. Permeability of parietal pleura to liquid and proteins. *J Appl Physiol* 1994; 76: 627-633.
- 40) 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: Editora Revinter; 2001. p. 185-199.
- 41) Paavonen T, Liippo K, Aronen H, Kiistala U. Lactate Dehydrogenase, creatine kinase and their isoenzymes in pleural effusions. *Clin Chem* 1991; 37(11): 1902-12.
- 42) Pessoa CLC, Silva Junior CT, Cardoso GP, Monteiro NP. Dosagem de bilirrubina para classificar transudato e exsudato pleural. *Pulmão RJ* 2004; 13(1):24-8.
- 43) 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):211-13.
- 44) Porcel JM, Vives M, Vicente de Vera MC, Cao G, Rubio M, Rivas MC. Useful tests on pleural fluid that distinguish transudates from exudates. *Ann Clin Biochem* 2001;38:671-75.
- 45) Romero-Candeira S, Hernández L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernández C, et al. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusion? *Chest*; 2002;122:1524-29.
- 46) Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. The serum effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest*; 1990;98(3):546-49.
- 47) Soares JF, Siqueira AL. *Introdução à Estatística Médica*. 2ª Ed. Belo Horizonte(MG): Editora Coopmed; 2002.
- 48) Suay VG, Moragón EM, Viedma EC, Tordera MP, Fábregas ML, Aldás JS. Pleural cholesterol in differentiating transudates and exudates. A prospective study of 232 cases. *Respiration* 1995; 62:57-63
- 49) Tomcsanyi J, Nagy E, Somloi M, Moldvay J, Bezzegh A, Bozsik B, Strausz J. NT-brain natriuretic peptide levels in pleural fluid distinguish between pleural transudates and exudates. *The Eur J of Heart Failure* 2004; 6: 753-756.

50) Valdes L, Pose A, Suarez J, Gonzales-Juanatey JR, Sarandeses A, San Jose E. Cholesterol: a useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. *Chest*; 1991;99:1097-102.

51) Vaz Mac, Teixeira LR, Vargas FS, Carmo AO, Antonangelo L, Onishi R, Light RW. Relationship between pleural fluid and serum cholesterol levels. *Chest* 2001; 119: 204-10

52) Vilhena V, López Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Alvarez Martinez C, Martin Escribanoc P. Estudio prospectivo de 1000 consecutivos pacientes con derrame pleural. Etiología del derrame y características de los pacientes. *Arch Bronconeumol*; 2002; 38:21-26.

53) Yetkin O, Tek I, Kaya A, Ciledag A, Numanoglu N. A simple laboratory measurement for discrimination of transudative and exudative pleural effusion: pleural viscosity. *Respir Med* 2006; 100 (7): 1286-90.

54) Whitaker D, Papadimitriou JM, Walters NI. The mesothelium: a cytochemical study of "activated" mesothelial cells. *J Pathology* 1982; 136: 169-79.

55) Zocchi L. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 2002; 20: 1545-58.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)