

Capítulo 7

Derrame pleural de origem indeterminada*

Undiagnosed pleural effusion

EDUARDO GENOFRE¹, ANTONIO MONTEIRO DA SILVA CHIBANTE², ALEX GONÇALVES MACEDO³

RESUMO

Apesar do progresso nos métodos diagnósticos, cerca de 20% dos derrames pleurais podem permanecer sem diagnóstico etiológico definido após os exames convencionais. Para tentar determinar a origem destes derrames, métodos não convencionais e procedimentos mais invasivos devem ser utilizados com o objetivo de tentar esclarecer a etiologia do derrame pleural e instituir a terapêutica mais adequada.

Descritores: Derrame pleural/diagnostico; Derrame Pleural/etiologia; Diagnostico diferencial; Sensibilidade e especificidade

ABSTRACT

In spite of the progress in the diagnostic methods, about 20% of the pleural effusions may remain without a proper diagnosis after the use of conventional exams. In order to determine the origin of these effusions, alternative methods and invasive procedures shall be used aiming to determine the etiology of the undiagnosed pleural effusions and institute the most appropriate therapeutics.

Keywords: Pleural effusion/diagnosis; Pleural effusion/etiology; Diagnosis, differential; Sensitivity and specificity

INTRODUÇÃO

Mesmo com o advento de critérios específicos e da aplicação de novas técnicas diagnósticas, cerca de 10% a 20% dos derrames pleurais permanecem sem diagnóstico etiológico definido depois de esgotados os métodos diagnósticos atualmente disponíveis, sendo então caracterizados como derrames de origem indeterminada.⁽¹⁾

O derrame pleural indeterminado pode se resolver espontaneamente ou assumir um caráter persistente, necessitando então de uma rotina de investigação, que deve ser iniciada pela revisão de todas as informações presentes no prontuário, considerando até mesmo a coleta de novos exames e realização de procedimentos habitualmente não utilizados para a investigação dos derrames

pleurais de etiologia mais comum.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Uma reanálise criteriosa dos exames habitualmente utilizados para diagnóstico das etiologias mais freqüentes de derrame pleural deve ser o primeiro passo para a investigação do derrame pleural indeterminado. Esgotada esta primeira linha de abordagem, prossegue-se com a solicitação de exames mais específicos, utilizados habitualmente para o diagnóstico de doenças menos freqüentes (Quadro 1).⁽¹⁻³⁾ Adicionalmente, a análise dos parâmetros séricos (Quadro 2), imagenológicos (Quadro 3) e de procedimentos invasivos da cavidade pleural (Quadro 4) podem dar subsídios para o diagnóstico etiológico.

* Trabalho realizado em conjunto pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo - FMUSP - São Paulo (SP); Universidade do Rio de Janeiro - URJ - Rio de Janeiro (RJ); e Faculdade de Medicina de Santos - FMS - Santos (SP) Brasil.

1. Doutor em Pneumologia. Membro do Grupo de Pleura da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP - São Paulo (SP) Brasil.

2. Professor Adjunto de Pneumologia da Universidade do Rio de Janeiro - URJ - Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

3. Assistente em Pneumologia, Faculdade de Medicina de Santos - FMS - Santos (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Eduardo H. Genofre. Rua Dr. Enéas de C. Aguiar, 44, Laboratório de Pleura, Prédio 11, 10º andar Cerqueira César - CEP: 01246-903, São Paulo. Tel: 55 11 3069-5695.

Quadro 1 - Parâmetros do líquido pleural na avaliação etiológica dos derrames pleurais

Parâmetros	Habituais	Menos frequentes
Características físico-químicas	Cor, odor, aspecto e pH	Densidade, PO ₂ , PCO ₂
Análise bioquímica	Proteína total, albumina, desidrogenase láctica, glicose	Colesterol e triglicérides, amilase, bilirrubinas, adenosina deaminase e/ou interferon gama (tuberculose)
Análise citológica	Total de leucócitos e hemáceas, diferencial de leucócitos, citologia oncótica	Percentual de células mesoteliais (tuberculose), pesquisa de células LE, citometria de fluxo (linfoma)
Microbiologia	Pesquisa e cultura para bactérias aeróbias	Cultura para anaeróbias, micobactérias e fungos; reação em cadeia da polimerase para agentes bacterianos, fúngicos e virais
Marcadores tumorais	Não solicitados habitualmente	CEA, CA 15-3, CA 19-9 e CA 125 (baixa sensibilidade e especificidade para neoplasias)
Marcadores imunológicos e moleculares	Não solicitados habitualmente	Anticorpos antinúcleo e fator reumatóide (colagenoses), proteína C reativa, dosagem de citocinas e marcadores de estresse oxidativo
Genética	Não solicitados habitualmente	Cariótipo, hibridização <i>in situ</i> , atividade da telomerase (detecção de neoplasias)

CONDUTA NO DERRAME PLEURAL INDETERMINADO

A história clínica e o exame físico detalhado do paciente com derrame pleural indeterminado devem buscar inicialmente diferenciar as causas de transudatos e exsudatos. Nos transudatos é importante a pesquisa de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, evidências de nefro ou hepatopatia, ou ainda traumas ou cirurgias de coluna torácica. Os exsudatos pleurais têm causas mais variadas, com destaque para as neoplasias (inclusive com pesquisa de exposição ao amianto), etilismo crônico e doenças relacionadas, doenças do colágeno, cirurgias torácicas prévias, doenças pleurais prévias, medicamentos em uso e quadros febris de origem não esclarecida. Uma sugestão de algoritmo diagnóstico para a investigação dos derrames pleurais crônicos indeterminados pode ser observada na Figura 1.

A maior parte dos transudatos tem seu diagnóstico estabelecido através de parâmetros clínicos (como história e exame físico compatíveis com doença sistêmica) associados à avaliação radiológica e laboratorial do líquido pleural. Os transudatos são em sua maior parte bilaterais e nem sempre simétricos, porém em muitos casos podem ser unilaterais. Já os exsudatos se apresentam, na maioria das vezes, de forma unilateral.⁽²⁾

O diagnóstico laboratorial diferencial de transudato e exsudato é realizado utilizando-se os critérios de Light.⁽⁴⁾ Entretanto, caso a suspeita clínica não seja concordante com o resultado encontrado, pode-se recorrer a outras medidas auxiliares menos utilizadas rotineiramente (Quadro 5).⁽⁵⁻⁶⁾ Em casos especiais, fatores como a hipoglicemia e a acidose sistêmica podem levar a dosagens diminuídas de glicose e do pH no líquido pleural,⁽⁷⁾ conduzindo muitas vezes a uma falsa interpretação na diferenciação de transudato e exsudato.

Quadro 2 - Parâmetros séricos na avaliação etiológica dos derrames pleurais

Parâmetros	Habituais	Menos frequentes
Hemograma	Série vermelha e branca	Total de plaquetas, velocidade de hemossedimentação
Parâmetros bioquímicos	Proteínas totais e albumina, desidrogenase láctica	Função renal, hepática e tiroideana, amilase, colesterol, triglicérides
Marcadores imunológicos	Não solicitados habitualmente	Proteína C reativa, provas reumatológicas e para vasculites
Marcadores tumorais	Não solicitados habitualmente	CEA, CA 15-3, CA 19-9 e CA 125

Quadro 3 - Exames de imagem úteis na avaliação do derrame pleural indeterminado

Parâmetro	Detalhes
Radiografia de tórax	Volume e localização do derrame; pesquisa de lesões pulmonares, mediastinais, vasculares e ósseas; avaliação da área cardíaca
Ultra-sonografia e tomografia de tórax	Características do derrame (livre, loculado, com debris); identificação de lesões pleurais, vasculares (trombos e êmbolos), parenquimatosas tumorais ou avitárias; atelectasias, adenopatias
Cintilografia pulmonar	Avaliação de tromboembolismo pulmonar
Ultra-sonografia e tomografia de abdome	Avaliação de neoplasias, adenopatias e doenças renais, ginecológicas ou de trato digestivo; pesquisa de ascite
Exames cardiológicos	Eletrocardiograma, ecocardiograma com doppler, teste ergométrico ou MIBI com dipiridamol, cineangiocoronariografia na avaliação de causas cardiovasculares de derrame pleural, como a insuficiência cardíaca e a pericardite constritiva
Tomografia por emissão de pósitrons	Determinação de lesões neoplásicas locais e sistêmicas
Outros exames	Mamografia, ultra-sonografia e mapeamento de tireóide

Outros parâmetros têm sido sugeridos na literatura para esta finalidade, como as medidas de estresse oxidativo⁽⁸⁾ e a dosagem de peptídeo natriurético cerebral,⁽⁹⁾ mas estudos mais amplos ainda são necessários para se determinar o real valor destas medidas na prática clínica.

CAUSAS MAIS FREQUENTES DE TRANSUDATO PLEURAL

Insuficiência cardíaca congestiva

A insuficiência cardíaca congestiva é a mais comum etiologia de transudato.⁽⁷⁾ A história clínica deve investigar dispnéia de esforço, dispnéia paroxística noturna ou ortopnéia, edema de membros inferiores e noctúria. O exame físico pode evidenciar estase jugular, ritmo de galope com presença de terceira bulha e ainda estertores basais à ausculta pulmonar.

Nos transudatos sem evidências clínicas de insuficiência cardíaca, deve-se prosseguir a investi-

gação com exames subsidiários específicos, com destaque para o ecocardiograma com doppler.⁽²⁾

Por outro lado, em pacientes portadores de insuficiência cardíaca que utilizam cronicamente diuréticos, o derrame pleural pode apresentar-se como um exsudato na análise pelos critérios de Light. Nesta situação, recomenda-se medir o gradiente sérico-pleural de albumina como parâmetro mais fidedigno (transudato: gradiente > 1,2).⁽¹⁰⁾

Hidrotórax hepático

A presença de derrame pleural na vigência de cirrose hepática e ascite documentadas facilitam o diagnóstico de hidrotórax hepático. Entretanto, alguns casos cursam com ausência de ascite, dificultando a elucidação diagnóstica.

A maioria dos pacientes com hidrotórax hepático apresenta derrame pleural à direita, em consequência de alterações anatômicas na superfície diafragmática que permitem a passagem de líquido do compartimento de maior pressão (peritô-

Quadro 4 - Métodos invasivos utilizados na avaliação do derrame pleural indeterminado

Parâmetro	Detalhes
Biópsia pleural por agulha	Útil no diagnóstico diferencial de tuberculose e neoplasias; coleta de fragmentos de pleura para cultura (tuberculose) e imunohistoquímica (diagnóstico diferencial das neoplasias)
Toracoscopia	Utilizada quando os métodos menos invasivos não foram capazes de determinar o diagnóstico etiológico. Muito útil para o diagnóstico diferencial de adenocarcinoma e mesotelioma
Broncoscopia	Indicada no diagnóstico de lesões pulmonares e nas atelectasias
Biópsia por toracotomia aberta	Na suspeita de mesotelioma sem derrame pleural; nos serviços onde a toracoscopia não está disponível

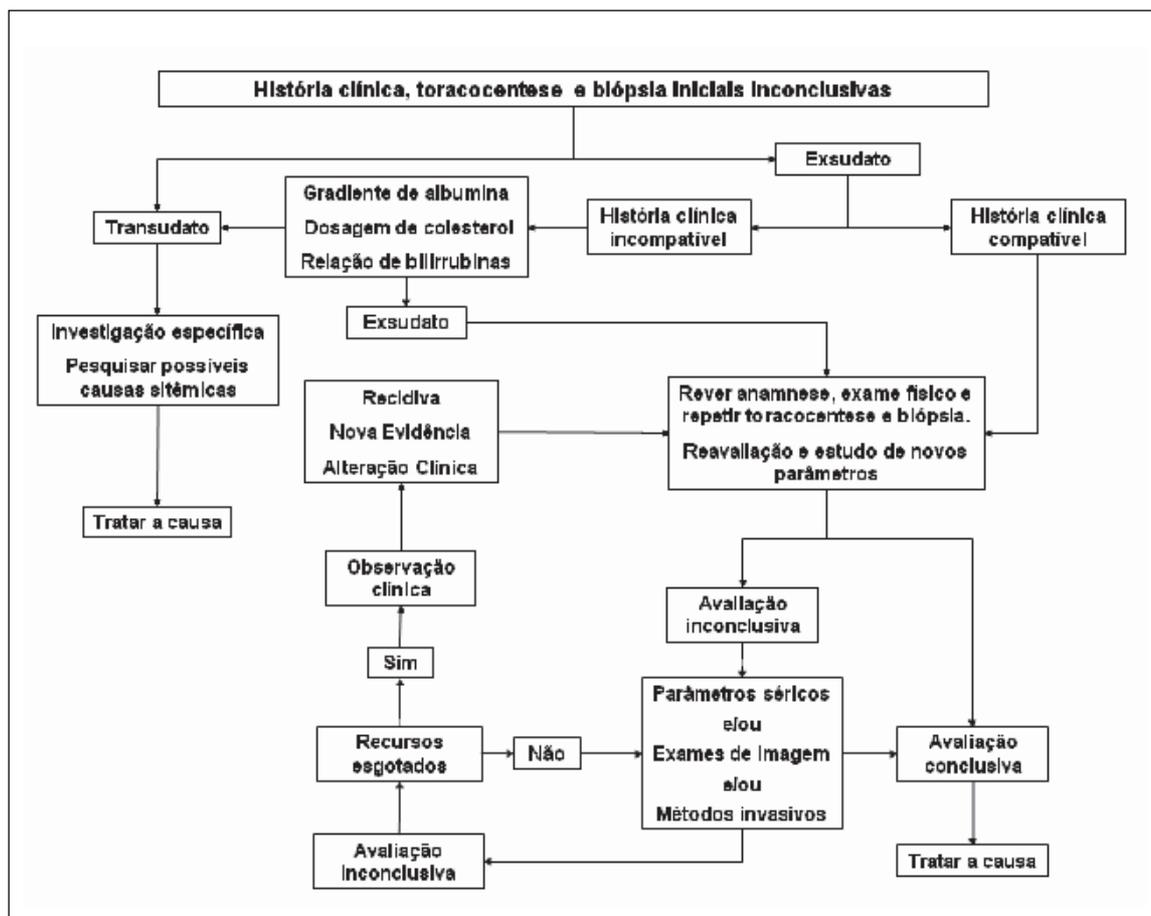


Figura 1 - Algoritmo diagnóstico dos derrames pleurais crônicos indeterminados

nio) para o de menor pressão (cavidade pleural).⁽¹¹⁾

O diagnóstico pode ser sugerido pela semelhança dos valores laboratoriais dos líquidos ascítico e pleural. Em casos mais selecionados, a presença de radioatividade no tórax após injeção intraperitoneal de tecnécio marcado (99mTc) pode ser utilizada para a confirmação diagnóstica.⁽¹²⁾

Síndrome nefrótica

Cerca de 20% dos pacientes portadores de síndrome nefrótica cursam com derrame pleural crô-

nico, geralmente bilateral.⁽²⁾ No entanto, embora a causa mais comum do derrame seja a diminuição da função renal e suas conseqüências, deve também ser considerada a possível associação de embolia pulmonar, cuja incidência é elevada nestes pacientes.⁽²⁾

Urinotórax

O urinotórax ocorre quando há presença de urina no espaço pleural, facilmente identificada pelo aspecto e odor característico do líquido e confir-

Quadro 5 - Diagnóstico laboratorial dos exsudatos pleurais

<p>Critérios de Light Relação pleural-sérica de proteína > 0,5 Relação pleural-sérica de DL > 0,6 DL pleural > 2/3 do valor de referência sérico</p>	<p>Outros critérios Gradiente de albumina sérico-pleural < 1,2 Colesterol pleural > 60 mg/dL Relação de bilirrubina pleural-sérica > 0,6</p>
---	---

DL: desidrogenase láctica.

mada pela dosagem de creatinina pleural acima da sérica, podendo também estar associada à redução dos valores no líquido pleural de pH e glicose.⁽⁷⁾

O extravasamento de urina para o tórax ocorre, na maioria das vezes, por obstrução das vias urinárias em decorrência de lesões traumáticas.⁽²⁾

Outras causas

Além das causas anteriormente descritas, podemos citar como causa de transudatos a fístula liquórica, por derivação ventrículo-pleural, traumas penetrantes, fraturas ou pós-operatório de cirurgias da coluna torácica. Sua confirmação dá-se pela cisternografia radioisotópica.⁽⁷⁾

CAUSAS MAIS FREQUENTES DE EXSUDATO PLEURAL

Em virtude da extensa lista de causas possíveis de exsudatos pleurais, uma das maneiras práticas de iniciarmos a abordagem desses derrames é através da identificação do perfil celular do líquido pleural.

Pacientes com exsudatos com predomínio de linfócitos polimorfonucleares compõem um grupo de maior facilidade quanto à determinação de sua etiologia. Incluem-se neste grupo os pacientes com derrame pleural parapneumônico e os com derrames secundários ao abscesso intra-abdominal, à exposição ao asbesto, à síndrome de Dressler, ao pulmão encarcerado, ou ainda outros derrames pleurais que complicaram por infecção secundária. Alguma dificuldade pode se apresentar em pacientes com tuberculose pleural na fase inicial, quando também há predomínio de polimorfonucleares na citologia do líquido pleural.⁽⁷⁾

O grupo dos pacientes com exsudato em que há predomínio linfomononuclear é o grupo com maior grau de complexidade diagnóstica. As causas mais frequentes de exsudatos linfomononucleares são as neoplasias e a tuberculose. Entretanto, devem ser pesquisados os derrames pós-revascularização miocárdica, síndrome das unhas amarelas, e derrames causados por fungos e secundários à uremia.⁽³⁾

Derrame parapneumônico e empiema

No empiema crônico neutrofilico de difícil resolução, devemos considerar a etiologia anaeróbica, sendo imperativo avaliar culturas anaeróbicas do líquido.⁽¹³⁻¹⁴⁾ É fato também que pacientes portadores de derrame pleural neutrofilico crônico

podem ocasionalmente ser portadores de actinomicose ou nocardiose, sendo que culturas para estes agentes devem ser realizadas em casos suspeitos.⁽²⁾

Derrame pleural maligno

O tumor que mais frequentemente causa derrame pleural é o câncer de pulmão, seguido pelo câncer de mama. O intervalo entre o aparecimento do derrame e o diagnóstico inicial da doença varia de acordo com a etiologia da neoplasia. Nas neoplasias pulmonares, cerca de 15% dos pacientes podem já apresentar derrame pleural na fase inicial, enquanto que na neoplasia mamária este período é maior, chegando em média a dois anos.⁽⁷⁾

A terceira causa neoplásica de derrame pleural são os tumores hematológicos, como os linfomas e as leucemias, onde há comprometimento dos linfonodos torácicos em praticamente todos os pacientes.⁽²⁾

Nos pacientes portadores de síndrome de imunodeficiência adquirida o derrame pode estar relacionado ao sarcoma de Kaposi ou ao linfoma primário de cavidade.⁽²⁾

Nos casos de tumor primário da pleura (mesotelioma), deve-se realizar o levantamento de exposição ao asbesto. Como o diagnóstico diferencial de mesotelioma e adenocarcinoma pode ser difícil pela análise da biópsia pleural, na suspeita de derrame pleural em pacientes com história de exposição ao amianto pode ser necessária a realização de biópsia pleural por toracoscopia ou toracotomia.

Derrame pleural por tuberculose

Todos os pacientes com derrame pleural crônico não diagnosticado devem ser avaliados para tuberculose, pois, embora o derrame possa desaparecer espontaneamente, há 50% de possibilidade do desenvolvimento de tuberculose pulmonar ou extrapulmonar em cinco anos.⁽²⁾

O líquido pleural é normalmente um exsudato linfocítico, com valores de adenosina deaminase acima de 40 U/l ou de interferon gama acima de 140 pg/ml. Entretanto, na infecção aguda por tuberculose o líquido pleural pode se apresentar com predomínio de polimorfonucleares e a dosagem destes marcadores pode não ser conclusiva. Neste sentido, devemos observar que valores abaixo de 5% de mesoteliócitos, associados à relação entre linfócitos e neutrófilos maior que 0,75 no líquido

pleural, são fortemente sugestivos de tuberculose pleural.^(2,15-16)

O uso do teste tuberculínico em nosso meio tem pouco valor diagnóstico, fazendo com que o resultado negativo não afaste o diagnóstico de tuberculose. Entretanto, o seu resultado positivo, juntamente com os valores limítrofes de outras variáveis estudadas em associação com o

quadro clínico, admite a possibilidade de utilização da prova terapêutica para tratamento da tuberculose.⁽¹⁶⁾

Outras causas

Outras causas menos comuns de derrame crônico indeterminado, com suas respectivas características, são apresentadas no Quadro 6.^(2,7,10)

Quadro 6 - Causas e características de derrames pleurais menos frequentes

Causa	Caraterísticas do Derrame
Fúngico	Blastomicose e coccidioidomicose: predomínio linfocítico
Pancreático	Pseudocisto de pâncreas: evolução consumptiva Amilase pleural > 1.000 UI/l: tratamento cirúrgico
Abscesso intra-abdominal	Subfrênico, intra-hepático, intra-esplênico ou intrapancreático Febre e perda de peso: diagnóstico por imagens do abdome Predomínio neutrofilico e estéril
Pós-cirurgia de revascularização miocárdica	Presente em 25% dos pacientes operados Após 28 dias ocupa 25% do hemitórax, pode persistir por anos Predomínio linfocítico, com adenosina deaminase < 40 UI/l
Síndrome pós-pericardiotomia (Sd. de Dressler)	Febre, pleuropericardite e opacidade pulmonar Após trauma de pericárdio ou miocárdio, desde 3 dias até 1 ano Líquido hemorrágico (30%), neutrofilico ou mononuclear
Doenças do pericárdio	Associado ao derrame pericárdico (25% dos casos) Geralmente unilateral e à esquerda; bioquímica e citologia variável Presente em 60% das pericardites constrictivas
Síndrome de Meigs	Neoplasia pélvica benigna + ascite + derrame pleural Baixa celularidade, CA-125 elevado Retirada cirúrgica do tumor resolve o derrame
Pleurite reumatóide	Raramente derrame é a primeira manifestação Classicamente: adulto masculino, nódulos subcutâneos Glicose e pH reduzidos, desidrogenase láctica elevada
Lúpus eritematoso sistêmico	Pode ser a primeira manifestação da doença Induzido por drogas: hidralazina, procainamida, isoniazida e clorpromazina Análise do líquido pouco ajuda
Derrame induzido por drogas	Principais: nitrofurantoina, dantroleno, alcalóides (bromocriptina) Outras: metergide, amiodarona, procarbazona, metotrexate, clozapidina, dapsona, metronidazol, mitomicina, propiltiouracil, sinvastatina, warfarina e glicazida
Derrame pleural por asbesto	Diretamente relacionado ao tempo e carga de exposição Assintomáticos, com remissão espontânea Predomínio de neutrófilos ou mononucleares
Síndrome das unhas amarelas	Unhas amarelas deformadas + linfedema + derrame pleural Podem surgir isoladamente em momentos variados Bilateral em 50% dos casos, varia de discreto a volumoso Rapidamente recidivante e persistente Líquido amarelo-claro, linfocítico e glicose normal
Uremia	Não há relação íntima com grau de uremia 50% sintomáticos: febre, dor torácica, tosse e dispnéia Predomínio linfocítico
Pulmão encarcerado	Ausência de expansão pulmonar completa Líquido amarelo-claro, predomínio neutrofilico, exsudato limítrofe Diagnóstico por manometria pleural

REFERÊNCIAS

1. Villena V, López Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Alvarez Martínez C, Martín Escribanoc P. Estudio prospectivo de 1.000 consecutivos pacientes con derrame pleural. Etiología del derrame y características de los pacientes. *Arch Bronconeumol.* 2002; 38:21-6.
2. Light RW. Conduta no derrame crônico indeterminado. In: Vargas FS, Teixeira LR, Marchi E. Derrame pleural. São Paulo: Roca; 2004.
3. Chibante AMS, Miranda S, Vaz MAC. Derrame de causa indeterminada. In: Vargas FS, Teixeira LR, Marchi E. Derrame pleural. São Paulo: Roca; 2004.
4. Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med.* 1972;77(4):507-14. Comment in: *Chest.* 2002;122(5):1505-6.
5. Ceyhan B, Celikel T. Serum-effusion albumin gradient in separation of transudative and exudative pleural effusions. *Chest.* 1994;105(3):974-5. Comment on: *Chest.* 1990; 98(3):546-9.
6. Metintas M, Alatas O, Alatas F, Colak O, Ozdemir N, Erginel S. Comparative analysis of biochemical parameters for differentiation of pleural exudates from transudates Light's criteria, cholesterol, bilirubin, albumin gradient, alkaline phosphatase, creatine kinase, and uric acid. *Clin Chim Acta.* 1997;264(2):149-62.
7. Light RW. *Pleural diseases.* 4th ed. Lippincott, Williams & Wilkins; 2001.
8. Papageorgiou E, Kostikas K, Kiropoulos T, Karetsi E, Mpatavanis G, Gourgoulialis KI. Increased oxidative stress in exudative pleural effusions: a new marker for the differentiation between exudates and transudates? *Chest.* 2005;128(5):3291-7.
9. Porcel JM. The use of pro-brain natriuretic peptide in pleural fluid for the diagnosis of pleural effusion resulting from heart failure. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11(4):329-33.
10. Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JJ. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. *Chest* 1995;107(6):1604-9.
11. Kakizaki S, Katakai K, Yoshinaga T, Higuchi T, Takayama H, Takagi H, et al. Hepatic hydrothorax in the absence of ascites. *Liver.* 1998;18(3):216-20.
12. Daly JJ, Potts JM, Gordon L, Buse MG. Scintigraphic diagnosis of peritoneo-pleural communication in the absence of ascites. *Clin Nucl Med.* 1994;19(10):892-4.
13. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Littenberg B, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest.* 2000;118(4):1158-71. Erratum in: *Chest* 2001; 119(1):319. Erratum in: *Chest* 2001;119(1):319.
14. Marchi E, Vaz MAC, Fernandes PMP. Derrames parapneumônicos e empiema. In: Vargas FS, Teixeira LR, Marchi E. Derrame pleural. São Paulo: Roca; 2004. P. 291-303.
15. Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C, Smedema JP, Bezuidenhout J, Bolliger CT, et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J.* 2003;22(4):589-91.
16. Seiscento M, Bombarda S. Tuberculose. In: Vargas FS, Teixeira LR, Marchi E. Derrame pleural. São Paulo: Roca; 2004.