

JULIANA NEGRETTO



VALOR CLÍNICO DA CITOPATOLOGIA, DO ANTÍGENO CARCINOEMBRIÔNICO,  
E DO USO COMBINADO DA CITOPATOLOGIA E DO ANTÍGENO  
CARCINOEMBRIÔNICO DOS DERRAMES PLEURAIS

Tese de Mestrado apresentada  
no Curso de Pós-Graduação em  
Pneumologia da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul,  
para a obtenção do Grau de  
Mestre.

Prof. Orientador: Dr. João Carlos Prolla

Porto Alegre  
1981



A Roberto e Laura,  
meus pais.

Ao Dr. Moysés Roitman.

## AGRADECIMENTOS

Ao Dr. João Carlos Prolla, que muito mais do que um Professor-Orientador, foi um amigo.

Um agradecimento muito especial aos Drs. Elenice Kraemer Moraes e Jorge Milton Neumann, do Departamento de Imunologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, cuja participação foi fundamental para a execução deste trabalho.

Ao Dr. Luiz Fernando Jobim, pelo incentivo dado.

Ao Dr. Edgar Mário Wagner, pela orientação estatística.

À Sra. Wanda Rocha, pela feitura dos desenhos dos diagramas e gráficos.

Ao meu noivo, pelo apoio, compreensão e carinho.

## SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO .....	1
2 - MATERIAL E MÉTODOS .....	8
2.1 - Antígeno Carcinoembriônico .....	8
2.2 - Exame Citopatológico .....	12
3 - RESULTADOS .....	13
4 - DISCUSSÃO .....	45
4.1 - Considerações Gerais sobre a Citopatologia do Líquido Pleural .....	45
4.1.1 - Derrames Pleurais Não Neoplásicos .....	45
4.1.2 - Derrames Pleurais Neoplásicos .....	46
4.2 - Considerações Gerais sobre o CEA .....	48
4.2.1 - Comparação dos Valores de CEA no Plasma e nos Derrames Pleurais .....	48
4.2.2 - Valor Crítico Discriminativo do CEA entre Derrame Pleural Benigno e Maligno .....	50
4.2.3 - Derrames Pleurais com Etiologia Infeciosa..	54
4.2.4 - Derrames Pleurais Benignos Não Infeciosos .	56
4.3 - Neoplasias Malignas Epiteliais .....	57
4.3.1 - Valor Clínico do Uso Combinado de CEA e Cito-	

patologia .....	57
4.3.2 - Tumores Metastáticos de Pleura cujo Tumor Primário era Desconhecido .....	59
4.3.3 - Carcinoma Brônquico .....	60
4.3.4 - Carcinoma de Mama .....	63
4.3.5 - Carcinoma de Ovário .....	66
4.3.6 - Carcinoma de Tubo Digestivo .....	67
4.4 - Neoplasias Não Epiteliais .....	68
5. CONCLUSÕES .....	71
6. ADENDO .....	74
7. RESUMO .....	82
8. BIBLIOGRAFIA CITADA .....	85

## ÍNDICE DAS TABELAS

Tabela I	- VALOR DO CEA E RESULTADO DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL NOS PACIENTES COM DOENÇAS NÃO NEOPLÁSICAS .....	15
Tabela II	- VALOR DO CEA E RESULTADO DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL NOS PACIENTES COM NEOPLASIAS MALIGNAS EPITELIAIS .....	16
Tabela III	- VALOR DO CEA E RESULTADO DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL NOS PACIENTES COM NEOPLASIAS MALIGNAS NÃO EPITELIAIS .....	17
Tabela IV	- VALOR DO CEA E RESULTADO DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL POR ABSCESSO SUB-FRÊNICO .....	18
Tabela V	- VALOR DO CEA E RESULTADO DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL METAPNEUMÔNICO .....	18
Tabela VI	- VALOR DO CEA E RESULTADO DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL POR TUBERCULOSE PLEURAL .....	19
Tabela VII	- VALOR DO CEA E RESULTADO DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL POR COLAGENOSSES .....	20
Tabela VIII	- VALOR DO CEA E RESULTADO DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL POR EMBOLIA PULMONAR..	20
Tabela IX	- VALOR DO CEA E RESULTADO DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL POR INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA .....	21
Tabela X	- VALOR DO CEA E RESULTADO DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL POR INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA .....	21
Tabela XI	- VALOR DO CEA E RESULTADO DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL NOS TUMORES METASTÁTICOS DE PLEURA POR TUMOR PRIMITIVO DESCONHECIDO .....	22

Tabela XII	- VALOR DO CEA E RESULTADO DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL NOS TUMORES METASTÁTICOS DE PLEURA POR CARCINOMA BRÔNQUICO ...	22
Tabela XIII	- VALOR DO CEA E RESULTADO DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL NOS TUMORES METASTÁTICOS DE PLEURA POR CARCINOMA DE MAMA .....	23
Tabela XIV	- VALOR DO CEA E RESULTADO DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL NOS TUMORES METASTÁTICOS DE PLEURA POR CARCINOMA DE OVÁRIO ...	23
Tabela XV	- VALOR DO CEA E RESULTADO DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL NOS TUMORES METASTÁTICOS DE PLEURA POR CARCINOMA GÁSTRICO .....	24
Tabela XVI	- VALOR DO CEA E RESULTADO DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL NOS TUMORES METASTÁTICOS DE PLEURA POR CARCINOMA DE PÂNCREAS..	24
Tabela XVII	- VALOR DO CEA E RESULTADO DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL NOS TUMORES METASTÁTICOS DE PLEURA POR CARCINOMA DE RETO .....	24
Tabela XVIII	- VALOR DO CEA E RESULTADO DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL NOS TUMORES NÃO EPITELIAIS .....	25
Tabela XIX	- SENSIBILIDADE DO EXAME CITOPATOLÓGICO DO DERRAME PLEURAL .....	48
Tabela XX	- VALOR PREDITIVO DE UM TESTE (+) EM FUNÇÃO DA VARIAÇÃO DA ESPECIFICIDADE E SENSIBILIDADE PARA UMA PREVALÊNCIA DE 39% .....	81
Tabela XXI	- VARIAÇÃO DO VALOR PREDITIVO POSITIVO E NEGATIVO DE TESTES COM ESPECIFICIDADE DE 97% E SENSIBILIDADE DE 82,5% EM FUNÇÃO DA PREVALÊNCIA DA DOENÇA .....	81

## ÍNDICE DAS FIGURAS

Fig. 1 - CURVAS DAS CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DA CITOPATOLOGIA E DA DETERMINAÇÃO DO CEA NO DERRAME PLEURAL .....	26
Fig. 2 - CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL .....	27
Fig. 3 - CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DA DETERMINAÇÃO DO CEA NO DERRAME PLEURAL (NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO > 2,5 ng/ml) .....	28
Fig. 4 - CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DA DETERMINAÇÃO DO CEA NO DERRAME PLEURAL (NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO > 5,0 ng/ml) .....	29
Fig. 5 - CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DA DETERMINAÇÃO DO CEA NO DERRAME PLEURAL (NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO > 6,0 ng/ml) .....	30
Fig. 6 - CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DA DETERMINAÇÃO DO CEA NO DERRAME PLEURAL (NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO > 7,0 ng/ml) .....	31
Fig. 7 - CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DA DETERMINAÇÃO DO CEA NO DERRAME PLEURAL (NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO > 8,0 ng/ml) .....	32
Fig. 8 - CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DA DETERMINAÇÃO DO CEA NO DERRAME PLEURAL (NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO > 9,0 ng/ml) .....	33
Fig. 9 - CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DA DETERMINAÇÃO DO CEA NO DERRAME PLEURAL (NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO > 12,5 ng/ml) .....	34
Fig.10 - CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DA DETERMINAÇÃO DO CEA NO DERRAME PLEURAL (NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO > 14,0 ng/ml) .....	35



Fig. 11 - CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DO USO COMBINADO DA CITOPATOLOGIA E DO CEA (COM NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO > 2,5 ng/ml) NO DERRAME PLEURAL .....	36
Fig. 12 - CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DO USO COMBINADO DA CITOPATOLOGIA E DO CEA (COM NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO > 5,0 ng/ml) NO DERRAME PLEURAL .....	37
Fig. 13 - CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DO USO COMBINADO DA CITOPATOLOGIA E DO CEA (COM NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO > 6,0 ng/ml) NO DERRAME PLEURAL .....	38
Fig. 14 - CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DO USO COMBINADO DA CITOPATOLOGIA E DO CEA (COM NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO > 7,0 ng/ml) NO DERRAME PLEURAL .....	39
Fig. 15 - CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DO USO COMBINADO DA CITOPATOLOGIA E DO CEA (COM NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO > 8,0 ng/ml) NO DERRAME PLEURAL .....	40
Fig. 16 - CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DO USO COMBINADO DA CITOPATOLOGIA E DO CEA (COM NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO > 9,0 ng/ml) NO DERRAME PLEURAL .....	42
Fig. 17 - CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DO USO COMBINADO DA CITOPATOLOGIA E DO CEA (COM NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO > 12,5 ng/ml) NO DERRAME PLEURAL .....	43
Fig. 18 - CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DO USO COMBINADO DA CITOPATOLOGIA E DO CEA (COM NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO > 14,0 ng/ml) NO DERRAME PLEURAL .....	44



## 1 - INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas são causas muito comuns e importantes do derrame pleural. A citopatologia é aceita universalmente como um dos métodos mais fiéis para a determinação da etiologia desses derrames.

Com o início do uso do microscópio em patologia humana, muitos tipos de material passaram a ser examinados, inclusive secreções e exsudatos. Na metade do século XIX, já se conhecia a possibilidade de identificar células malignas nos aspirados vaginais, urina e conteúdo gástrico. Porém, nessa época, o exame microscópico dos líquidos pleural e peritoneal era raramente realizado. Em 1880, Erlich(30), através da coloração de preparações dessecadas, identificou células malignas no líquido pleural. Contudo, não se procurou identificar os tipos de células dos derrames benignos. É provável que a primeira contagem diferencial de células do líquido seroso tenha sido feita por Milchner em 1889 (30).

Muitas técnicas de coloração foram descritas, mas nenhuma mostrava uma visualização satisfatória das células, até que, em 1943, Papanicolau e Traut publicaram uma monografia sobre o

diagnóstico de carcinoma uterino, propondo uma técnica de coloração que levou o nome de seu autor, Papanicolaou (30). A nitidez das preparações por esse método, fez com que a técnica venha sendo amplamente utilizada até hoje.

O estudo citopatológico dos derrames serosos é indispensável para o seu diagnóstico diferencial. Porém, algumas vezes, essa técnica pode falhar no diagnóstico de câncer, especialmente pelos achados de falsos-negativos. Recentemente, novas técnicas no diagnóstico oncológico foram introduzidas, uma delas sendo a determinação das proteínas oncofetais no líquido pleural (25,26).

Os dois antígenos fetais até agora melhor caracterizados e associados com tumores humanos são o antígeno carcinoembriônico (CEA) e a alfa-fetoproteína (AFP). Esses antígenos não estão envolvidos na rejeição de tumores e é questionável se eles provocam respostas imunológicas. No entanto, são particularmente importantes pela possibilidade de acompanhamento dos níveis plasmáticos desses antígenos, usando antisoros preparados em hospedeiros xenogênicos (3).

A técnica de determinação de CEA por radioimunoensaio pode ser útil para o diagnóstico oncológico, porque, além de complementar a citopatologia, auxilia a mesma na classificação de células observadas nas amostras de derrames serosos neoplásicos (4).

O CEA foi originalmente identificado em extratos de adenocarcinoma colônico humano e no tecido gastrintestinal fetal por Gold e Freedman em 1965 (10). Mais tarde, Thompson, Krupey, Freedman e Gold em 1969 (30), verificaram que o antisoro de coe-

lho produzido contra câncer colônico humano detectava antígenos existentes no soro de pacientes com neoplasia gastrintestinal, mas não no soro de pacientes com outros tipos de neoplasia, nem em indivíduos normais, dando esperanças de um diagnóstico específico do câncer do intestino grosso. Porém, investigações posteriores com CEA, como as realizadas por Lo Gerfo e colaboradores (17), em 1971, que estabeleceram a presença desse antígeno no plasma de pacientes com outras neoplasias não gastrintestinais e as de Vincent e Chu (34), em 1973, que observaram que o CEA também ocorreria em uma variedade de condições e não apenas em neoplasias. Isto trouxe um certo desapontamento em relação ao uso de níveis de CEA muito baixos (2,5 ng/ml), como valor crítico discriminativo.

O CEA derivado do câncer colo-retal humano é um grupo de glicoproteínas solúveis em ácido perclórico, água, sulfeto de amônia a 50% e insolúveis em etanol, as quais têm pesos moleculares de cerca de 200.000, sendo compostas de 30 a 40% de proteínas e de 42 a 47% de carboidratos. São particularmente estáveis a 100°C, tendo coeficiente de sedimentação de 7 a 85 e mobilidade para Beta. Os componentes são homogêneos em relação ao tamanho, mas diferem na carga elétrica, podendo ser separados por procedimentos eletroforéticos. O antígeno está associado com o glicocálix da célula, estando localizado na superfície da mesma, sendo considerado como um produto secretório e não um componente integrante da membrana. O CEA foi identificado na saliva, meconio, fezes, urina, líquido seminal, secreções pancreática e duodenal, líquido pleural e de ascite (37).

Com o desenvolvimento de radioimunoensaios sensíveis, a

idêia original da especificidade gastrointestinal não foi confirmada (37). Foram encontrados níveis plasmáticos considerados elevados de CEA em tumores malignos de pulmão, mama, cêrvix, ovário, útero, vulva, rim, bexiga, pâncreas,próstata, suprarenal, músculo, fígado e vesícula biliar (15,21,24).

Dos indivíduos sadios, 97% têm níveis plasmáticos de CEA até 2,5 ng/ml, com exceção para alguns fumantes (37). O CEA pode se elevar acima destes valores na cirrose hepática alcoólica, icterícia obstrutiva benigna (sendo, neste caso, reversível com o alívio da obstrução) e doença intestinal inflamatória, quando a elevação é transitória.

Os níveis plasmáticos do antígeno em pacientes com tumores têm sido relacionados predominantemente com a localização, extensão e volume tumoral (17).

Thompson, Krupey, Freedman e Gold (32) encontraram CEA plasmático com 97% de positividade, para um nível crítico discriminativo de 2,5 ng/ml, em pacientes com câncer de cólon manifesto ou metastático. Posteriormente, Dhar, Moore, Zamcheck e Kupchik estudaram pacientes com neoplasia primitiva de cólon com 72% de positividade, pacientes no pré-operatório com 59% de positividade e pacientes com metástases com 96% de positividade (5).

O teste com CEA torna-se um melhor indicador de doença em fases mais avançadas do que em fase inicial. O teste pré-operatório negativo não afasta o diagnóstico de câncer de cólon, mas exclui a presença de metástases. O aumento do CEA é de mau prognóstico, pois níveis elevados geralmente são indicativos de metástases (37).

A principal aplicação do teste com o CEA seria o acompanhamento das respostas dos pacientes durante a terapêutica e a detecção de tumores primitivos, recorrentes ou metastáticos. Assim, em estudos seriados, na avaliação do câncer de cólon, os níveis iniciais de CEA diminuíram para níveis normais, após a ressecção do tumor. Níveis crescentes de CEA no pós-operatório estariam relacionados com tumor residual, recorrente ou metastático (37). Os resultados de algumas investigações sugerem que os níveis plasmáticos de CEA no pré-operatório possam ter um significado prognóstico, o aumento de CEA parece preceder, muitas vezes, a evidência clínica de piora. Ainda não foi demonstrado se as mudanças nos níveis de CEA ocorrem bastante precocemente, a ponto de permitir trocar de terapêutica (37). As determinações plasmáticas do CEA, como método de diagnóstico precoce de malignidade, têm sido infrutíferas, possivelmente pela diluição de pequenas quantidades do antígeno na corrente sanguínea. Entretanto, existe a possibilidade do uso do CEA como método diagnóstico de doenças malignas nos derrames serosos, pois estando ele localizado na superfície das células neoplásicas, isto faria com que seus níveis fossem mais elevados nos líquidos que banham as massas neoplásicas, pelo encarceramento relativo das células tumorais e do CEA por elas produzido (26). Assim, os derrames serosos neoplásicos poderiam ser comparados com cultura de tecido "in vitro". A diferença considerável entre as concentrações de CEA no plasma e no derrame foi atribuída a duas causas:

a) o CEA liberado pelas células tumorais seria diluído em todos os líquidos do organismo;

b) o CEA seria rapidamente eliminado do sangue por processos metabólicos, possivelmente no fígado, embora o CEA dos derra-

mes serosos possa passar para o sangue, ser metabolizado localmente ou sofrer os dois processos lentamente (4).

Isto explicaria a falta de correlação entre os níveis plasmáticos e os níveis nos derrames serosos, fato repetidamente observado por vários autores (14,22,36).

Combinando-se a atividade do CEA com os resultados da citopatologia, possivelmente aumentariam as probabilidades de detecção de câncer. Em muitos derrames em que a citopatologia foi negativa, elevadas concentrações de CEA foram confirmadas como sendo associadas com malignidade (25).

O diagnóstico citopatológico de malignidade nos líquidos serosos é altamente específico, pois dificilmente serão encontrados resultados falsos-positivos. Entretanto, certos tipos de neoplasia, como os linfomas e os sarcomas, podem ser de difícil diferenciação em relação aos demais tipos. É possível que a determinação do CEA contribua para o estabelecimento do diagnóstico.

Este trabalho tem como objetivos pesquisar a possibilidade da utilização do CEA como método diagnóstico de neoplasia nos derrames pleurais, comparar seus resultados com os da citopatologia e observar se a determinação do CEA por radioimunoensaio pode colaborar para o diagnóstico, se associada com a citopatologia. Sendo um teste relativamente novo no estudo dos derrames pleurais, é importante estabelecer com exatidão suas características operacionais:

- especificidade;
- sensibilidade;
- índice de falsos positivos (%);

- Índice de falsos negativos (%);
- valor crítico discriminativo;
- valor preditivo do resultado positivo [valor preditivo (+)];
- valor preditivo do resultado negativo [valor preditivo (-)].

Nota: Vide adendo ao final deste trabalho para as definições e modo de calcular destas características operacionais.



## 2 - MATERIAL E MÉTODOS

Cento e duas amostras de líquidos pleurais de 102 pacientes, recebidos de rotina e consecutivamente na Unidade de Citopatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foram separadas em duas alíquotas. Uma delas foi centrifugada e o sobrenadante congelado (-20°C) para posterior dosagem de CEA na Unidade de Imunologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, enquanto que a outra serviu para a realização de estudos citopatológicos.

### 2.1 - Antígeno Carcinoembriônico

O teste utilizado para a determinação de CEA foi o de radioimunoensaio com o material fornecido pela Dainabot Radioisotope Laboratory do Japão. Utilizaram-se os seguintes elementos:

- a) Anti-CEA: anticorpos de cabras ligados covalentemente a discos de papel acondicionados em frascos contendo  $\text{NaHCO}_3$  (0,1 M) e timersol (0,01%) como preservativo;
- b) Anti-CEA: anticorpos de cavalo marcados com  $^{125}\text{I}$  em tampão contendo 5% de soro de cavalo com 0,01% de timersol;
- c) CEA padrões: frascos com concentrações conhecidas de CEA (0,0 ng/ml), 1,0 ng/ml, 2,5 ng/ml, 5,0 ng/ml, 20,0 ng/ml e 100,0 ng/ml);

- d) soro controle positivo, contendo 4-6 ng/ml de CEA;
  - e) placas de microtitulação com 54 orifícios;
  - f) tampão acetato 0,2M, pH5,0 (tampão para extração).
- Além disso, utilizou-se:
- a) pipetas calibradas (0,5 ml) com ponteiros descartáveis;
  - b) banho-maria (85°C, 10 minutos);
  - c) contador gama (Abbot Company);
  - d) fonte de vácuo, aspirador;
  - e) agitador.

#### Dosagem do antígeno carcinoembrionário

A dosagem do CEA foi feita pela técnica de radioimunoensaio em fase sólida, conhecida como técnica do "Sandwich". Nessa técnica, o líquido pleural do paciente é encubado com um disco de papel, contendo anticorpo de cabra anti-CEA. Posteriormente, é adicionado anticorpo de cavalo anti-CEA marcado com  $^{125}\text{I}$ , o qual irá reagir com o CEA que reagiu com o primeiro anticorpo ligado ao disco. A radioatividade do complexo anticorpo-antígeno-anticorpo marcado, conhecido na literatura especializada como "Sandwich", é função da quantidade de CEA na amostra. Quanto mais CEA existir na amostra, maior será a radioatividade ligada ao disco de papel. A comparação das radioatividades observadas na amostra e em uma curva padrão, possibilitará conhecer a concentração de CEA na amostra do paciente.

O método quantitativo para a determinação do CEA obedece aos seguintes procedimentos:

- A) Extração do CEA do líquido pleural
  - a) utilizando-se pipeta de precisão, colocar 0,5ml de líquido pleural em um tubo de ensaio (tubo extra-

- tor). Adicionar 0,5 ml de tampão acetato 0,2 M, pH 5,0 e misturar bem (amostra: tampão = 1:1);
- b) fechar os tubos e aquecê-los em banho-maria por 10 minutos (85°C);
  - c) misturar o conteúdo do tubo extrator no agitador por 2 a 3 segundos;
  - d) centrifugar 2 200-2 300 rotações por minuto;
  - e) transferir o sobrenadante para um tubo de ensaio com rótulo e identificação.

#### B) Radioimunoensaio

- a) antes do início do teste, equilibrar os reagentes com a temperatura ambiente;
- b) transferir 0,1 ml de CEA padrões para os orifícios da placa, iniciando pelas de concentrações mais baixas. Utilizar quadruplicatas para as demais;
- c) transferir 0,1 ml do soro controle positivo em duplicata;
- d) transferir 0,1 ml de líquido pleural de cada paciente em duplicata, ocupando duas fileiras de orifícios;
- e) remover os discos de seus respectivos frascos e deixá-los em cima de um papel de filtro ou equivalente, com a finalidade de retirar excessos de líquido. Colocar um disco por orifício da placa;
- f) cobrir a placa com um plástico protetor e encubá-la com agitação permanente por cinco horas (10-30°C);
- g) após o período de encubação, aspirar o conteúdo de cada orifício, utilizando-se um aspirador;

- h) adicionar 0,5 ml do líquido de lavagens e aspirar novamente. Repetir essa etapa por três vezes;
- i) adicionar 0,1 ml de anti-CEA marcado com  $^{125}\text{I}$  em todos os orifícios. Cobrir a placa com plástico e encubar durante 20 horas (10-30°C) com agitação constante;
- j) no final do período, repetir os procedimentos g e h;
- k) após a última lavagem, retirar os discos e colocá-los em tubos para a contagem no contador gama;
- l) contar a radioatividade dos discos;
- m) subtrair a média de contagens por minuto (CPM) da amostra contendo 0,0 ng/ml, das demais amostras padrões;
- n) construir uma curva (papel log-log) colocando as concentrações de CEA padrão na abscissa e as correspondentes contagens por minuto na ordenada;
- o) utilizando a curva padrão preparada, ler os valores de CEA para as amostras dos pacientes a partir dos valores das contagens por minuto.

Esse método, segundo as especificações do fabricante, possui um coeficiente de variabilidade de 11,0% para as contagens baixas (correspondendo aos níveis de 0,0 a 0,5 ng/ml) do contador gama. Para as contagens elevadas (CEA de 100,0 ng/ml) o coeficiente de variabilidade é de 3,29%. A sensibilidade do método, ainda segundo as especificações do fabricante, é de 0,5 ng/ml.



## 2.2 - Exame Citopatológico

A alíquota para exame citopatológico era colhida com heparina ou citrato de sódio 3,8%. Após 15 minutos de centrifugação a 1500 rotações por minuto, o sobrenadante era desprezado. O sedimento era retirado com alça de platina do fundo do tubo cônico da centrífuga, com a qual em cinco a seis lâminas de microscopia, faziam-se distendidos muito delgados. Duas a três lâminas eram imediatamente fixadas com álcool etílico 95% e coradas pelo método de Papanicolaou. Duas ou três eram fixadas ao ar e coradas pelo método de Leishman.

Em todos os casos, o diagnóstico microscópico foi feito pelo mesmo citopatologista, antes da dosagem do CEA.

A determinação do CEA também foi realizada sem conhecimento do resultado da citopatologia. Somente após o término do estudo foram os resultados agrupados e anotados nas planilhas para análise estatística.

### 3 - RESULTADOS

Os resultados dos exames citopatológicos nas 102 amostras de derrames pleurais foram tabulados com o resultado individual da determinação do CEA e podem ser vistos nas Tabelas I a XXI.

Na série de 40 derrames pleurais por neoplasias malignas, a citopatologia apresentou uma sensibilidade de 75% e nenhum resultado falso positivo foi encontrado nos 62 derrames pleurais de etiologia não neoplásica.

As características operacionais (sensibilidade, especificidade, percentagem de falsos negativos e falsos positivos, e valores preditivos) da citopatologia e da determinação do CEA estão relacionadas nas figuras de 1 a 18.

A forma de obtenção desses dados a partir dos resultados individuais dos testes em análise, encontra-se em adendo no final deste trabalho.

Quadro 1

NÍVEIS DO CEA E RESULTADO DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL EM PACIENTES COM NEOPLASIAS MALIGNAS

TIPO DE TUMOR	Nº DE CASOS	Citop. +	Citop. -	CEA ≤ 8,0 ng/ml (16 casos)		CEA > 8,0 ng/ml (24 casos)	
				Cit.+ (9 casos)	Cit.- (7 casos)	Cit.+ (21 casos)	Cit.- (3 casos)
Primitivo Desco-	4	4	0	0	0	4	0
nhecido							
Carcinoma Brônquico	14	10	4	3	2	7	2
Carcinoma de Mama	10	7	3	0	2	7	1
Carcinoma Gástrico	2	2	0	0	0	2	0
Carcinoma de Pâncreas	1	1	0	1	0	0	0
Carcinoma de Ovário	2	1	1	1	1	0	0
Carcinoma de Reto	1	1	0	0	0	1	0
Neoplasias Epiteliais	34	26	8	5	5	21	3
Neoplasias Não Epiteliais	6	4	2	4	2	0	0
TOTAL	40	30 (75%)	10 (25%)				

TABELA I - VALOR DO CEA E RESULTADO DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL NOS PACIENTES  
COM DOENÇAS NÃO NEOPLÁSICAS

Tipo de Doença	Nº de Casos	Citopatologia (-) %	CEA (mg/ml) (média ± DP)
Abscesso sub-frênico	2	100,0	3,9 ± 1,2
Metapneumônicos	18	100,0	3,9 ± 3,7
Insuficiência Renal Crônica	4	100,0	4,7 ± 2,6
Tuberculose Pleural	22	100,0	2,1 ± 1,4
Colagenoses	2	100,0	2,6 ± 0,9
Insuficiência Cardíaca Congestiva	9	100,0	2,0 ± 1,6
Embolia Pulmonar	5	100,0	1,7 ± 0,7

-: Citopatologia Negativa para células malignas

+: Citopatologia Positiva para células malignas



TABELA II - VALOR DO CEA E RESULTADO DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL NOS  
 PACIENTES COM NEOPLASIAS MALIGNAS EPITELIAIS

Tipo de Tumor	Nº de Casos	Cit. +	Cit. -	CEA (ng/ml) Média ± DP
Primitivo desconhecido	4	4	0	130,4 ± 63,9
Carcinoma Brônquico	14	10	4	44,7 ± 65,8
Carcinoma de Mama	10	7	3	51,8 ± 51,2
Carcinoma Gástrico	2	2	0	64,5 ± 50,2
Carcinoma de Pâncreas	1	1	0	0,8
Carcinoma de Ovário	2	1	1	0,8 ± 2,8
Carcinoma de Reto	1	1	0	139,0

TABELA III - VALOR DO CEA E RESULTADO DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL NOS  
 PACIENTES COM NEOPLASIAS MALIGNAS NÃO EPITELIAIS

Tipo de Tumor	Nº de Casos	Cit. +	Cit. -	CEA (ng/ml) (Média ± DP)
Neoplasias Malignas não Epiteliais	6	4	2	2,2 ± 1,3

TABELA IV - VALORES DO CEA E RESULTADOS DA CITOPATOLOGIA DO  
DERRAME PLEURAL POR ABSCESSO SUB-FRÊNICO

CASO	CEA ng/ml	CITOPATOLOGIA
72	3,0	-
73	4,7	-
Média ± DP	3,9 ± 1,2	

TABELA V - VALORES DO CEA E RESULTADOS DA CITOPATOLOGIA DO  
DERRAME PLEURAL METAPNEUMÔNICO

CASO	CEA ng/ml	CITOPATOLOGIA
41	2,7	-
42	6,7	-
43	3,3	-
44	4,7	-
45	0,5	-
46	5,8	-
47	1,8	-
48	5,6	-
49	2,0	-
50	0,9	-
51	1,4	-
52	1,5	-
53	0,5	-
54	4,7	-
55	11,0	-
56	1,4	-
57	0,9	-
58	14,0	-
Média ± DP	3,9 ± 3,7	

TABELA VI - VALORES DO CEA E RESULTADOS DA CITOPATOLOGIA DO  
DERRAME PLEURAL POR TUBERCULOSE PLEURAL

CASO	CEA ng/ml	CITOPATOLOGIA
81	3,9	-
82	7,0	-
83	1,6	-
84	2,8	-
85	2,1	-
86	1,0	-
87	2,4	-
88	0,7	-
89	2,8	-
90	2,1	-
91	2,0	-
92	1,1	-
93	1,2	-
94	2,5	-
95	2,1	-
96	1,1	-
97	0,6	-
98	0,5	-
99	1,5	-
100	3,1	-
101	2,7	-
102	2,0	-
Média ± DP	2,1 ± 1,4	

TABELA VII - VALORES DO CEA E RESULTADOS DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL POR COLAGENOSSES

CASO	CEA ng/ml	CITOPATOLOGIA
74	1,9	-
75	3,2	-
Média ± DP	2,6 ± 0,9	

TABELA VIII - VALORES DO CEA E RESULTADOS DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL POR EMBOLIA PULMONAR

CASO	CEA ng/ml	CITOPATOLOGIA
76	1,4	-
77	2,5	-
78	1,2	-
79	1,0	-
80	2,4	-
Média ± DP	1,7 ± 0,7	

TABELA IX - VALORES DO CEA E RESULTADOS DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL POR INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA

CASOS	CEA ng/ml	CITOPATOLOGIA
59	1,5	-
60	5,3	-
61	1,5	-
62	0,5	-
63	3,9	-
64	1,7	-
65	1,7	-
66	1,2	-
69	0,9	-
Média ± DP	2,0 ± 1,6	

TABELA X - VALORES DO CEA E RESULTADOS DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL POR INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

CASO	CEA ng/ml	CITOPATOLOGIA
68	6,2	-
69	2,0	-
70	1,8	-
71	6,6	-
Média ± DP	4,1 ± 2,6	



TABELA XI - VALORES DO CEA E RESULTADOS DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL NOS TUMORES METASTÁTICOS DE PLEURA POR TUMOR PRIMITIVO DESCONHECIDO

CASO	CEA ng/ml	CITOPATOLOGIA + Positivo - Negativo
1	180,0	+
8	150,0	+
15	155,0	+
25	36,5	+
Média ± DP	130,4 ± 63,9	

TABELA XII - VALORES DO CEA E RESULTADOS DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL NOS TUMORES METASTÁTICOS DE PLEURA POR CARCINOMA BRÔNQUICO

TIPO HISTOLÓGICO	CASO	CEA ng/ml	CITOPATOLOGIA
Epidermóide	19	8,8	-
	7	1,5	-
	3	1,4	+
Adenocarcinoma	29	100,0	+
	27	70,0	+
	10	28,0	+
	31	0,5	+
Avenocelular	13	11,0	-
	33	2,8	-
Indiferenciado de Grandes Células	2	215,0	+
	14	130,0	+
	17	8,6	+
	4	6,5	+
"Carcinoma"	24	42,0	+
	Média ± DP	44,7 ± 63,8	

TABELA XIII - VALORES DO CEA E RESULTADOS DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL NOS TUMORES METASTÁTICOS DE PLEURA POR CARCINOMA DE MAMA

CASO	CEA ng/ml	CITOPATOLOGIA
5	1,3	-
9	76,0	+
12	51,0	+
16	125,0	+
20	24,0	+
23	78,0	+
26	140,0	+
28	11,0	-
39	11,0	+
34	0,9	-
Média ± DP	51,8 ± 51,2	

TABELA XIV - VALORES DO CEA E RESULTADOS DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL NOS TUMORES METASTÁTICOS DE PLEURA POR CARCINOMA DE OVÁRIO

CASO	CEA ng/ml	CITOPATOLOGIA
21	0,6	-
32	1,0	+
Média ± DP	0,8 ± 2,8	



TABELA XV - VALORES DO CEA E RESULTADOS DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL NOS TUMORES METASTÁTICOS DE PLEURA POR CARCINOMA GÁSTRICO

CASO	CEA ng/ml	CITOPATOLOGIA
6	100,0	+
18	29,0	+
Média ± DP	64,5 ± 50,2	

TABELA XVI - VALORES DO CEA E RESULTADOS DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL NOS TUMORES METASTÁTICOS DE PLEURA POR CARCINOMA DE PÂNCREAS

CASO	CEA ng/ml	CITOPATOLOGIA
11	0,8	+

TABELA XVII - VALORES DO CEA E RESULTADOS DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL NOS TUMORES METASTÁTICOS DE PLEURA POR CARCINOMA DE RETO

CASO	CEA ng/ml	CITOPATOLOGIA
22	139,0	+

TABELA XVIII - VALORES DO CEA E RESULTADOS DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL NOS TUMORES NÃO EPITELIAIS

CASO	CEA ng/ml	CITOPATOLOGIA
35	3,9	+
36	3,8	-
37	0,7	-
38	1,8	+
39	1,3	+
40	1,6	+
Média ± DP	2,2 ± 1,3	

Figura 1.

CURVAS DAS CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DA CITOPATOLOGIA E DA DETERMINAÇÃO DO CEA NO DERRAME PLEURAL

- Sensibilidade CEA + Citopatologia
- Sensibilidade CEA
- × Especificidade CEA

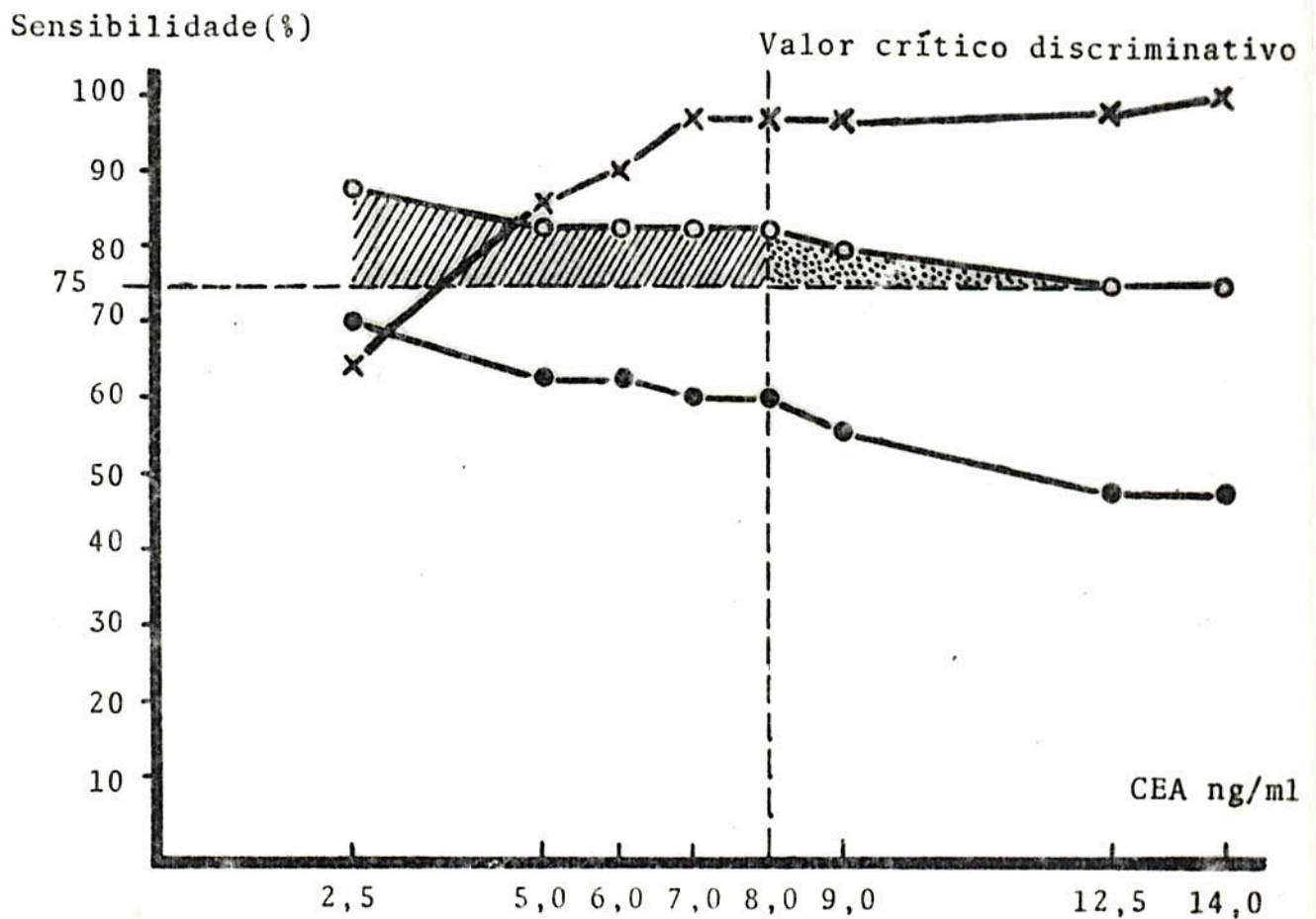
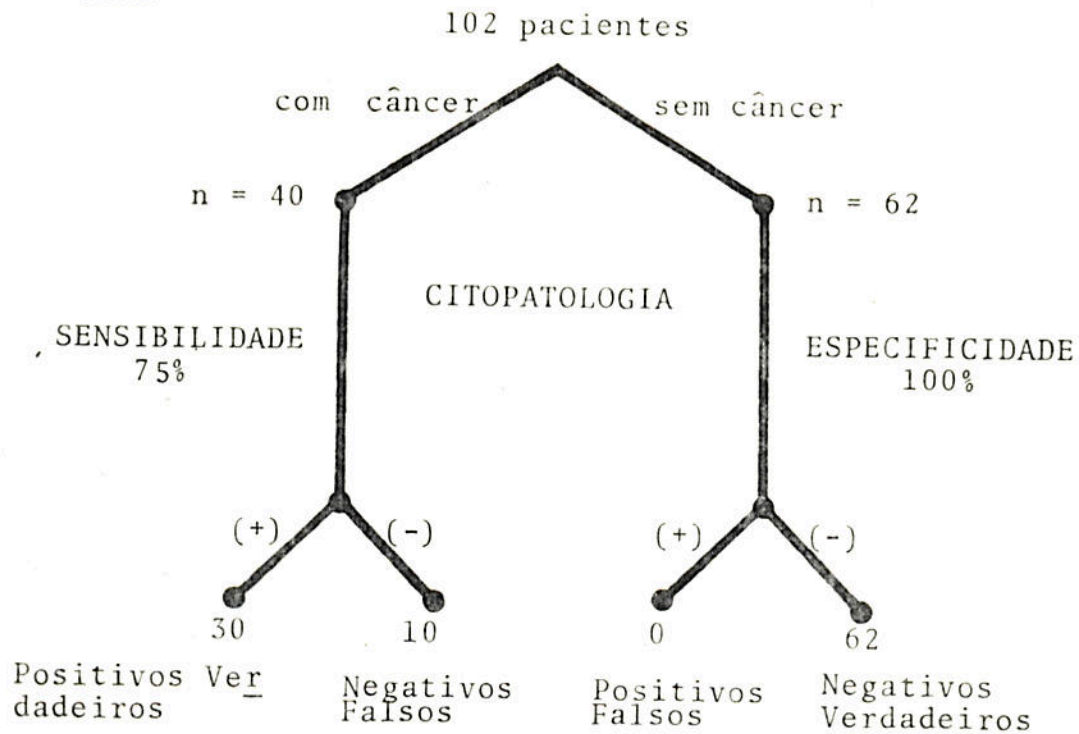


Figura 2.

## CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DA CITOPATOLOGIA DO DERRAME PLEURAL



	CÂNCER	SEM CÂNCER
Teste <u>Positivo</u> (Citop. +)	a Verdadeiro Pos. 30	b Falso Posit. 0
Teste <u>Negativo</u> (Citop. -)	c Falso Negat. 10	d Verdad. Negat. 62

SENSIBILIDADE  $\frac{a}{a+c} = \frac{30}{40} = 75\%$

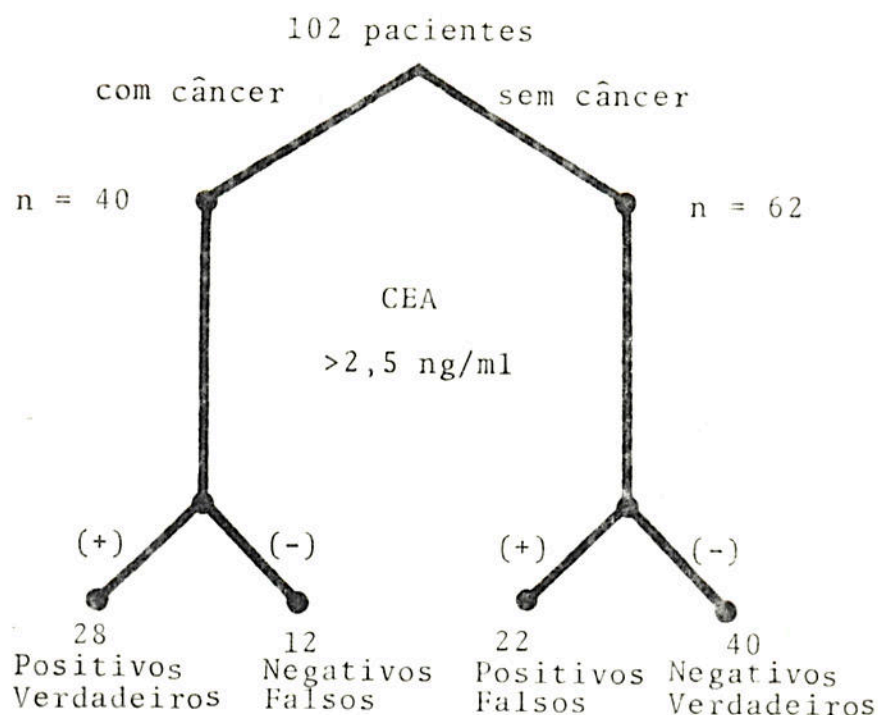
ESPECIFICIDADE  $\frac{d}{b+d} = \frac{62}{62} = 100\%$

FALSOS NEGATIVOS  $\frac{c}{a+c} = \frac{10}{40} = 25\%$

FALSOS POSITIVOS  $\frac{b}{b+d} = \frac{0}{62} = 0\%$

Figura 3.

CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DA DETERMINAÇÃO DO CEA NO DERRAME PLEURAL (Nível crítico discriminativo > 2,5 ng/ml)



	CÂNCER	SEM CÂNCER
<p><u>Teste Positivo</u> (com CEA &gt; 2,5ng/ml)</p>	<p>a P.V. 28</p>	<p>b P.F. 22</p>
<p><u>Teste Negativo</u> (com CEA ≤ 2,5 ng/ml)</p>	<p>c N.F. 12</p>	<p>d N.V. 40</p>

SENSIBILIDADE  $\frac{a}{a+c} = \frac{28}{40} = 70\%$

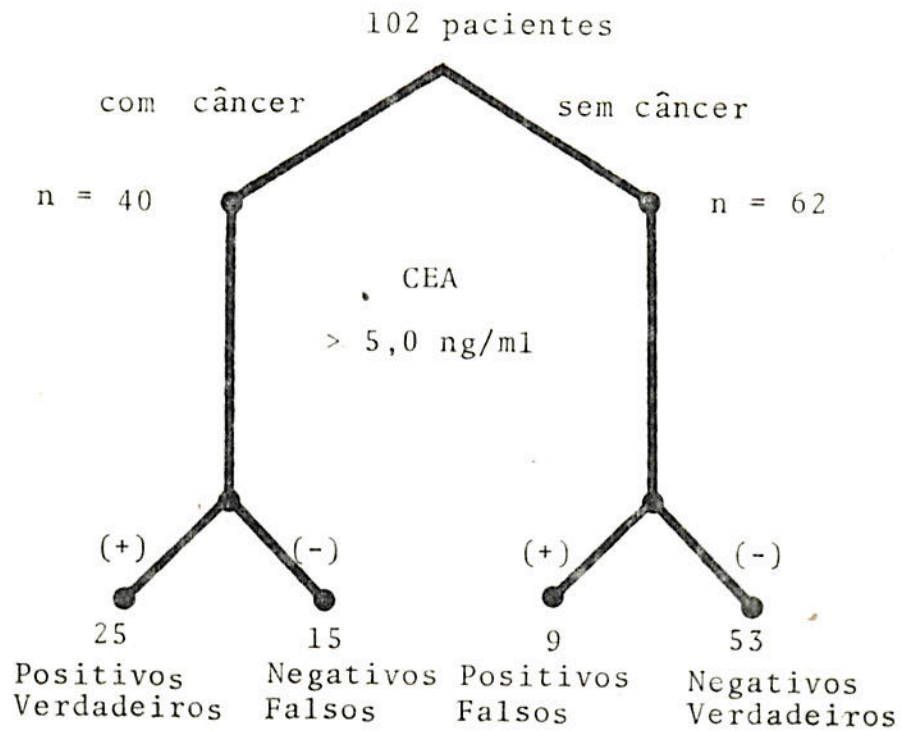
ESPECIFICIDADE  $\frac{d}{b+d} = \frac{40}{62} = 64,5\%$

FALSOS NEGATIVOS  $\frac{c}{a+c} = \frac{12}{40} = 30\%$

FALSOS POSITIVOS  $\frac{b}{b+d} = \frac{22}{62} = 35,5\%$

Figura 4.

CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DA DETERMINAÇÃO DO CEA NO DERRAME PLEURAL (Nível crítico discriminativo > 5,0 ng/ml)



	CÂNCER	SEM CÂNCER
Teste <u>Positivo</u> (com CEA > 5,0 ng/ml)	a P.V. 25	b P.F. 9
Teste <u>Negativo</u> (com CEA ≤ 5,0 ng/ml)	c N.F. 15	d N.V. 53

SENSIBILIDADE  $\frac{a}{a+c} = \frac{25}{40} = 62,5\%$

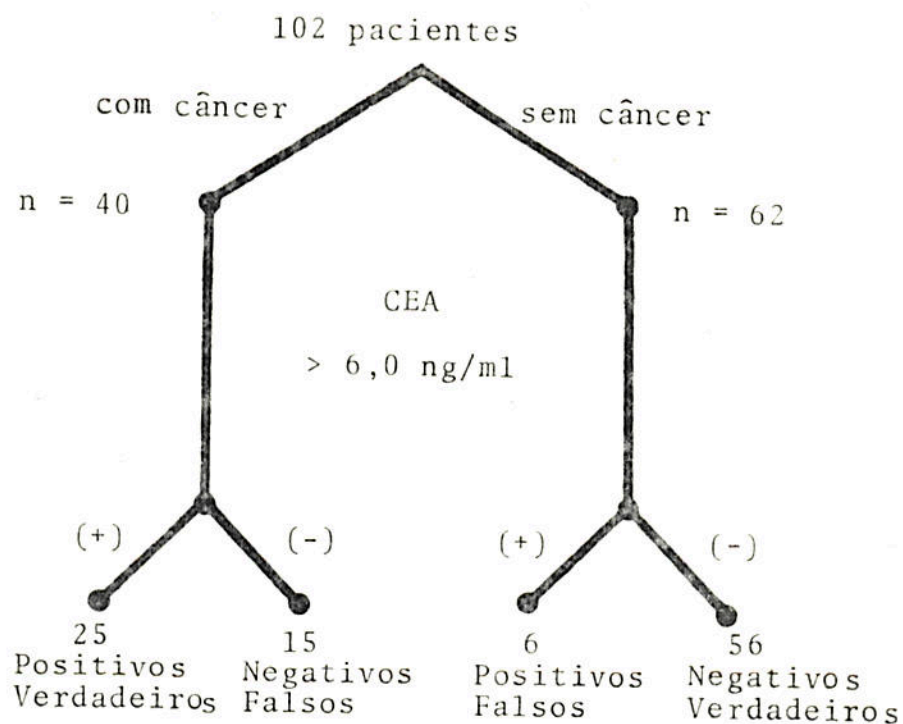
ESPECIFICIDADE  $\frac{d}{b+d} = \frac{53}{62} = 85,5\%$

FALSOS NEGATIVOS  $\frac{c}{a+c} = \frac{15}{40} = 37,5\%$

FALSOS POSITIVOS  $\frac{b}{b+d} = \frac{9}{62} = 14,5\%$

Figura 5.

CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DA DETERMINAÇÃO DO CEA NO DERRAME PLEURAL (Nível crítico discriminativo > 6,0 ng/ml)



	CÂNCER	SEM CÂNCER
<u>Teste Positivo</u> (com CEA > 6,0 ng/ml)	a P.V. 25	b P.F. 6
<u>Teste Negativo</u> (com CEA < 6,0 ng/ml)	c N.F. 15	d N.V. 56

SENSIBILIDADE  $\frac{a}{a+c} = \frac{25}{40} = 62,5\%$

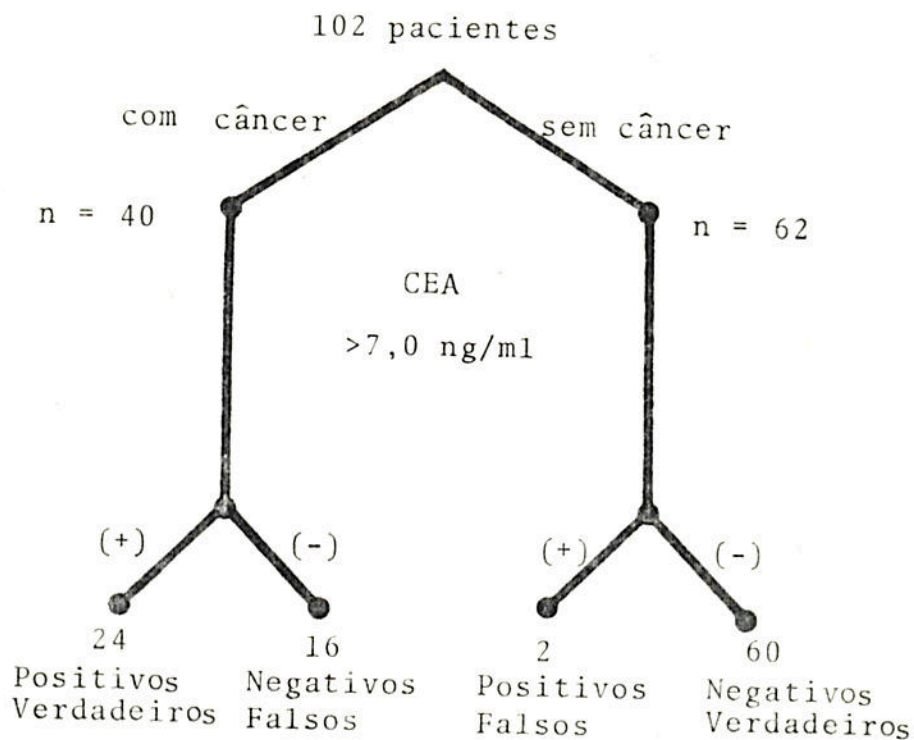
ESPECIFICIDADE  $\frac{d}{b+d} = \frac{56}{62} = 90\%$

FALSOS NEGATIVOS  $\frac{c}{a+c} = \frac{15}{40} = 37,5\%$

FALSOS POSITIVOS  $\frac{b}{b+d} = \frac{6}{62} = 10\%$

Figura 6.

CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DA DETERMINAÇÃO DO CEA NO DERRAME PLEURAL (Nível crítico discriminativo > 7,0 ng/ml)



	CÂNCER	SEM CÂNCER
Teste <u>Positivo</u> (com CEA > 7,0 ng/ml)	a P.V. 24	b P.F. 2
Teste <u>Negativo</u> (com CEA ≤ 7,0 ng/ml)	c N.F. 16	d N.V. 60

SENSIBILIDADE  $\frac{a}{a+c} = \frac{24}{40} = 60\%$

ESPECIFICIDADE  $\frac{d}{b+d} = \frac{60}{62} = 97\%$

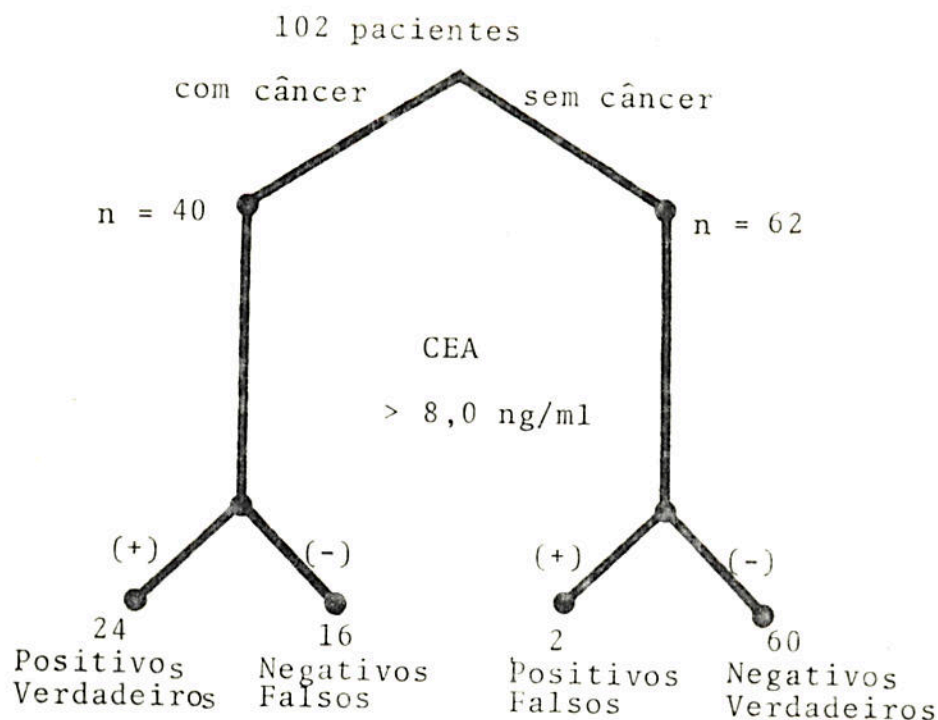
FALSOS NEGATIVOS  $\frac{c}{a+c} = \frac{16}{40} = 40\%$

FALSOS POSITIVOS  $\frac{b}{b+d} = \frac{2}{62} = 3\%$



Figura 7.

CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DA DETERMINAÇÃO DO CEA NO DERRAME PLEURAL (Nível crítico discriminativo > 8,0 ng/ml)



Teste Positivo  
(com CEA > 8,0 ng/ml)

Teste Negativo  
(com CEA ≤ 8,0 ng/ml)

	CÂNCER	SEM CÂNCER
Teste Positivo	a P.V. 24	b P.F. 2
Teste Negativo	c N.F. 16	d N.V. 60

SENSIBILIDADE  $\frac{a}{a+c} = \frac{24}{40} = 60\%$

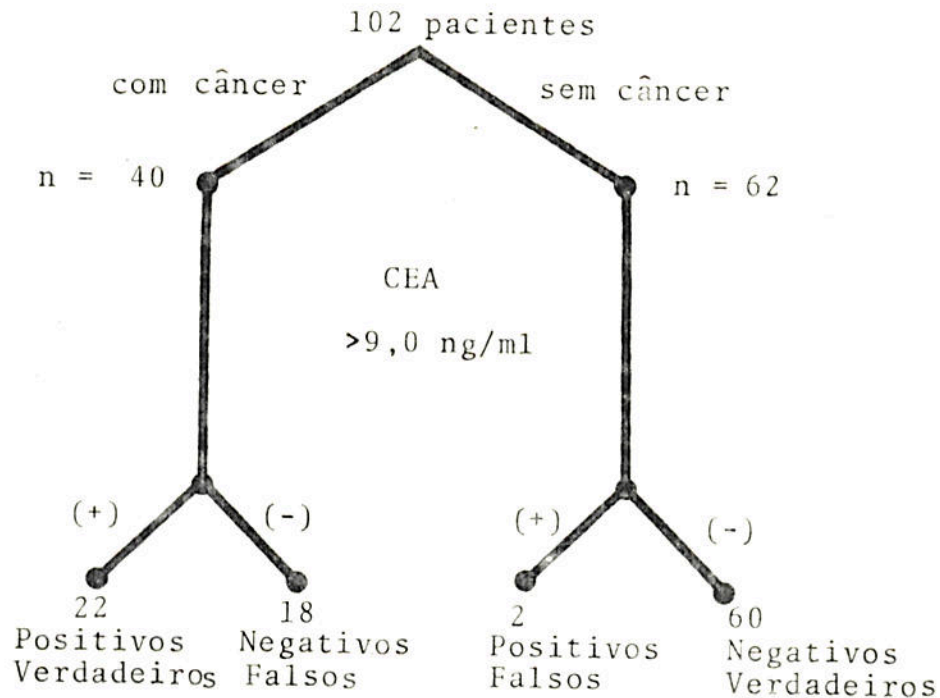
ESPECIFICIDADE  $\frac{d}{b+d} = \frac{60}{62} = 97\%$

FALSOS NEGATIVOS  $\frac{c}{a+c} = \frac{16}{40} = 40\%$

FALSOS POSITIVOS  $\frac{b}{b+d} = \frac{2}{62} = 3\%$

Figura 8.

CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DA DETERMINAÇÃO DO CEA NO DERRAME PLEURAL (Nível crítico discriminativo > 9,0 ng/ml)



	CÂNCER	SEM CÂNCER
Teste <u>Positivo</u> (com CEA > 9,0 ng/ml)	a P.V. 22	b P.F. 2
Teste <u>Negativo</u> (com CEA < 9,0 ng/ml)	c N.F. 18	d N.V. 60

SENSIBILIDADE  $\frac{a}{a+c} = \frac{22}{40} = 55\%$

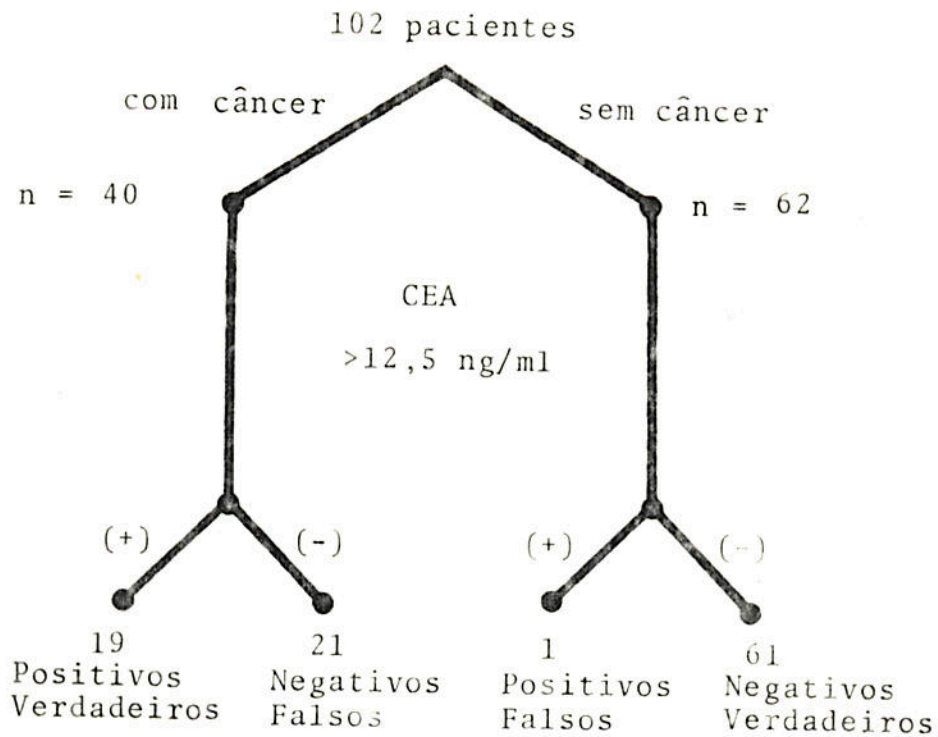
ESPECIFICIDADE  $\frac{d}{b+d} = \frac{60}{62} = 97\%$

FALSOS NEGATIVOS  $\frac{c}{a+c} = \frac{18}{40} = 45\%$

FALSOS POSITIVOS  $\frac{b}{b+d} = \frac{2}{62} = 3\%$

Figura 9.

CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DA DETERMINAÇÃO DO CEA NO DERRAME PLEURAL (Nível crítico discriminativo > 12,5 ng/ml)



	CÂNCER	SEM CÂNCER
<u>Teste Positivo</u> (com CEA > 12,5ng/ml)	a P.V. 19	b P.F. 1
<u>Teste Negativo</u> (com CEA ≤ 12,5ng/ml)	c N.F. 21	d N.V. 61

SENSIBILIDADE  $\frac{a}{a+c} = \frac{19}{40} = 47,5\%$

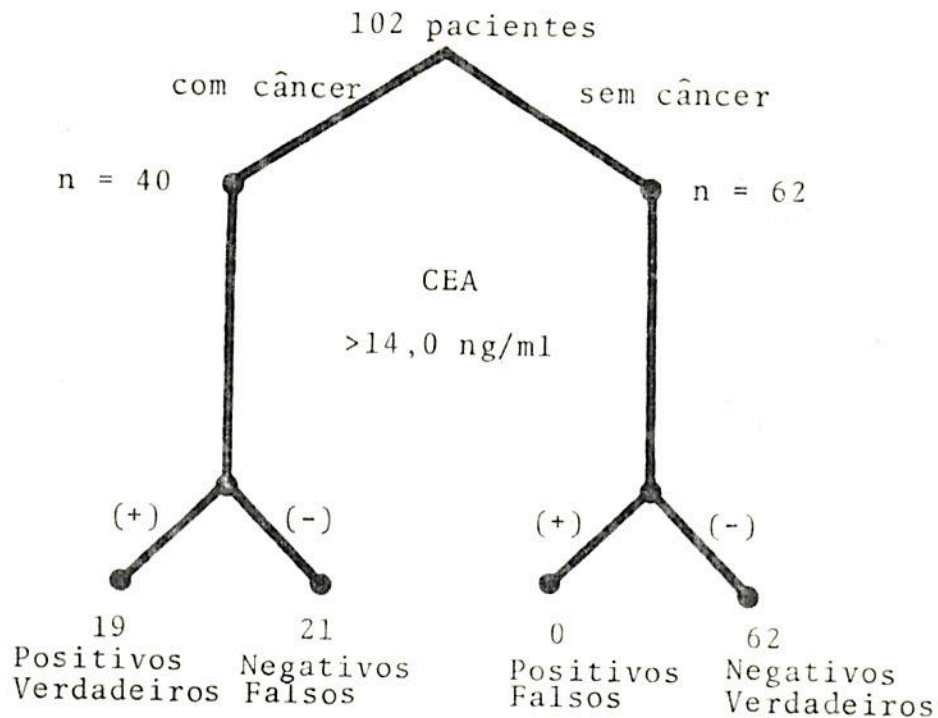
ESPECIFICIDADE  $\frac{d}{b+d} = \frac{61}{62} = 98\%$

FALSOS NEGATIVOS  $\frac{c}{a+c} = \frac{21}{40} = 52,5\%$

FALSOS POSITIVOS  $\frac{b}{b+d} = \frac{1}{62} = 2\%$

Figura 10.

CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DA DETERMINAÇÃO DO CEA NO DERRAME PLEURAL (Nível crítico discriminativo > 14,0 ng/ml)



Teste Positivo  
(com CEA > 14,0ng/ml)

	CÂNCER	SEM CÂNCER
a	P.V.	b
	19	P.F.
		0
c	N.F.	d
	21	N.V.
		62

Teste Negativo  
(com CEA ≤ 14,0ng/ml)

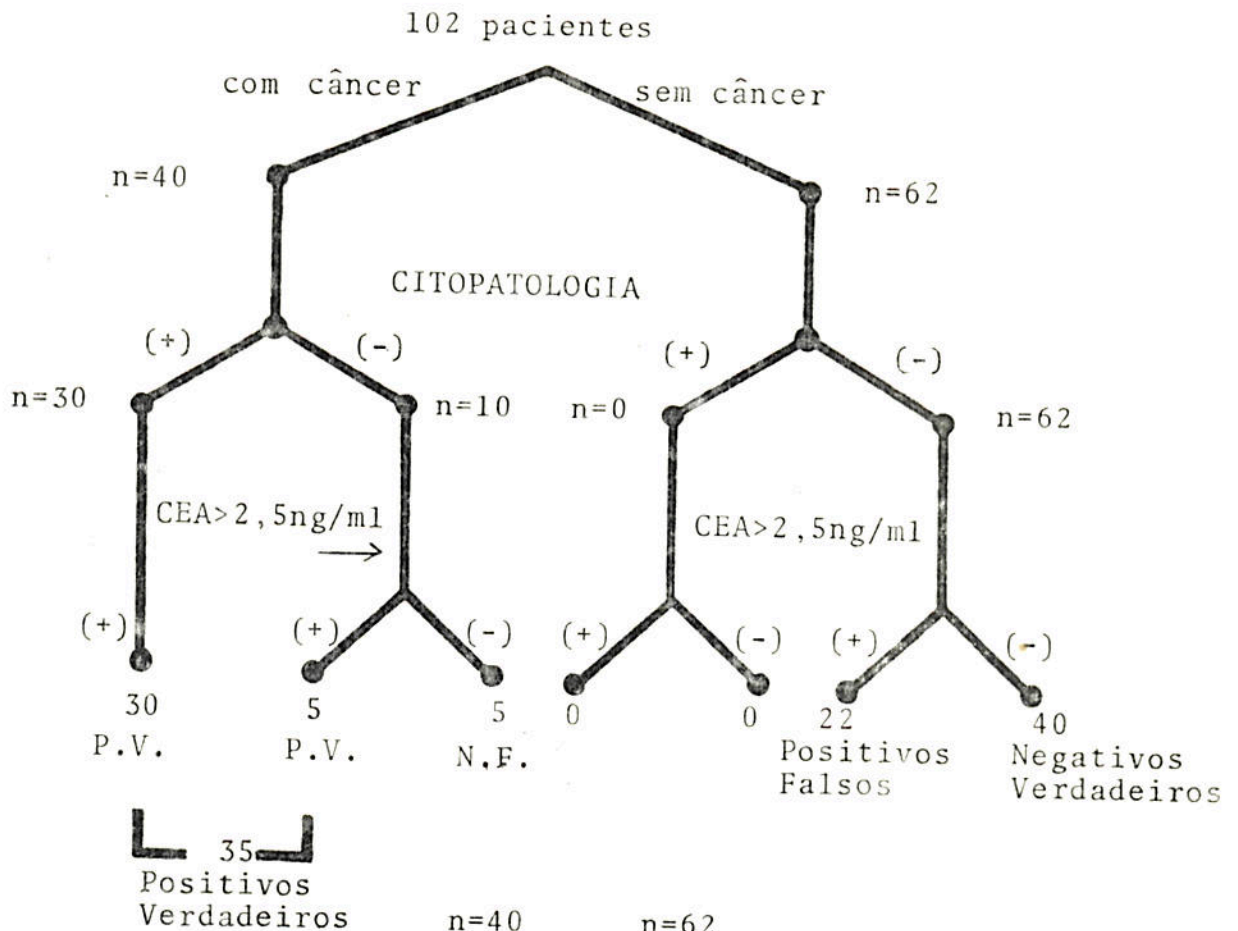
SENSIBILIDADE  $\frac{a}{a+c} = \frac{19}{40} = 47,5\%$

ESPECIFICIDADE  $\frac{d}{b+d} = \frac{62}{62} = 100\%$

FALSOS NEGATIVOS  $\frac{c}{a+c} = \frac{21}{40} = 52,5\%$

FALSOS POSITIVOS  $\frac{b}{b+d} = \frac{0}{62} = 0\%$

Figura 11.  
 CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DO USO COMBINADO DA CITOPATOLOGIA  
 E DO CEA (COM NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO > 2,5 ng/ml) NO DER  
 RAME PLEURAL



Teste Positivo  
 (Cit.+ ou Cit. - com  
 CEA > 2,5 ng/ml)

Teste Negativo  
 (Cit. - com  
 CEA ≤ 2,5 ng/ml)

n=40 CÂNCER		n=62 SEM CÂNCER	
a P.V.	35	b P.F.	22
c N.F.	5	d N.V	40

SENSIBILIDADE  $\frac{a}{a+c} = \frac{35}{40} = 87,5\%$

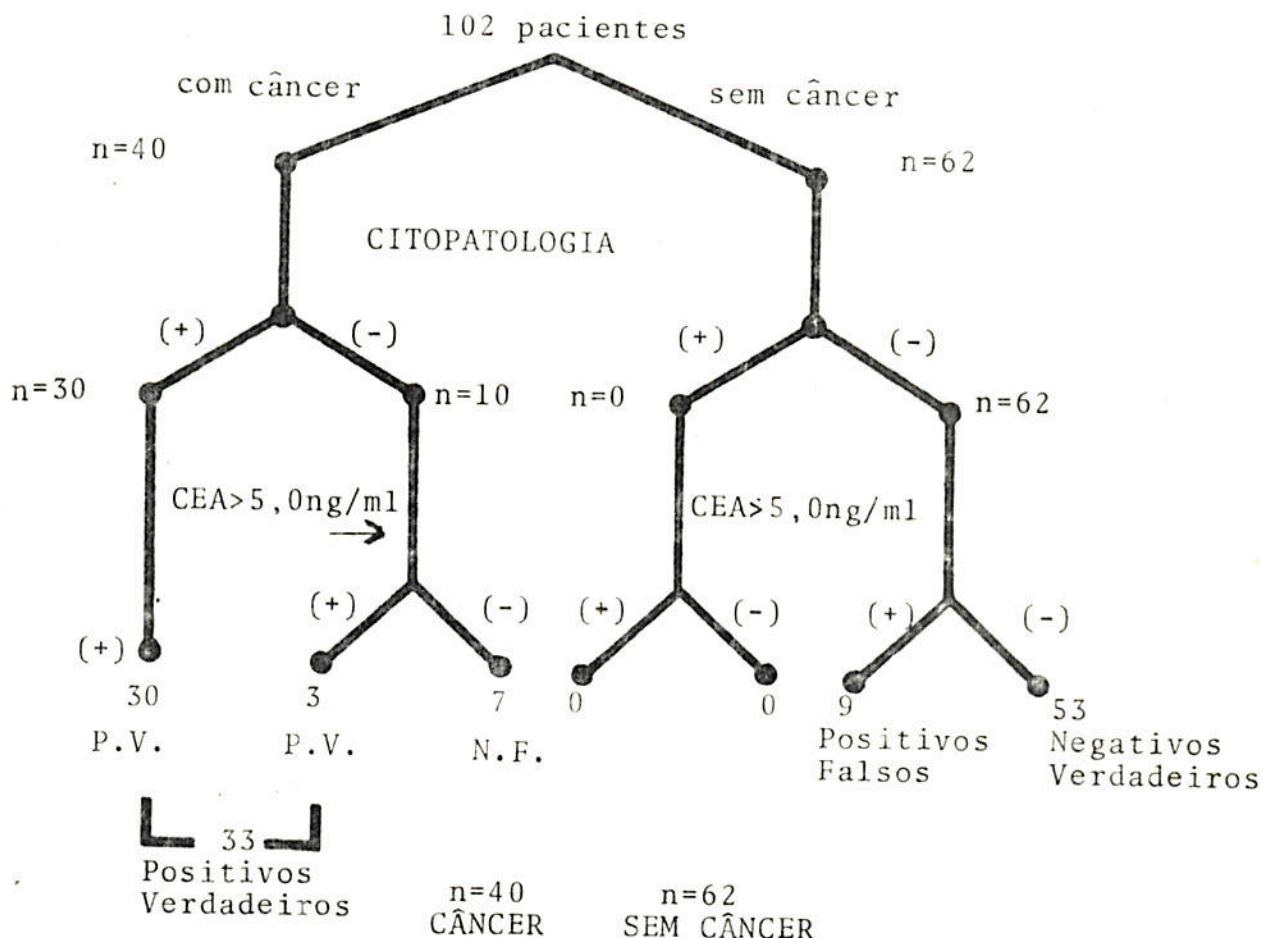
ESPECIFICIDADE  $\frac{d}{b+d} = \frac{40}{62} = 64,5\%$

FALSOS NEGATIVOS  $\frac{c}{a+c} = \frac{5}{40} = 12,5\%$

FALSOS POSITIVOS  $\frac{b}{b+d} = \frac{22}{62} = 35,5\%$

Figura 12.

CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DO USO COMBINADO DA CITOPATOLOGIA E DO CEA (COM NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO > 5,0 ng/ml) NO DER RAME PLEURAL



Teste Positivo  
(Cit.+ ou Cit.- com  
CEA > 5,0 ng/ml)

Teste Negativo  
(Cit.- com  
CEA ≤ 5,0 ng/ml)

a P.V. 33	b P.F. 9
c N.F. 7	d N.V. 53

SENSIBILIDADE  $\frac{a}{a+c} = \frac{33}{40} = 82,5\%$

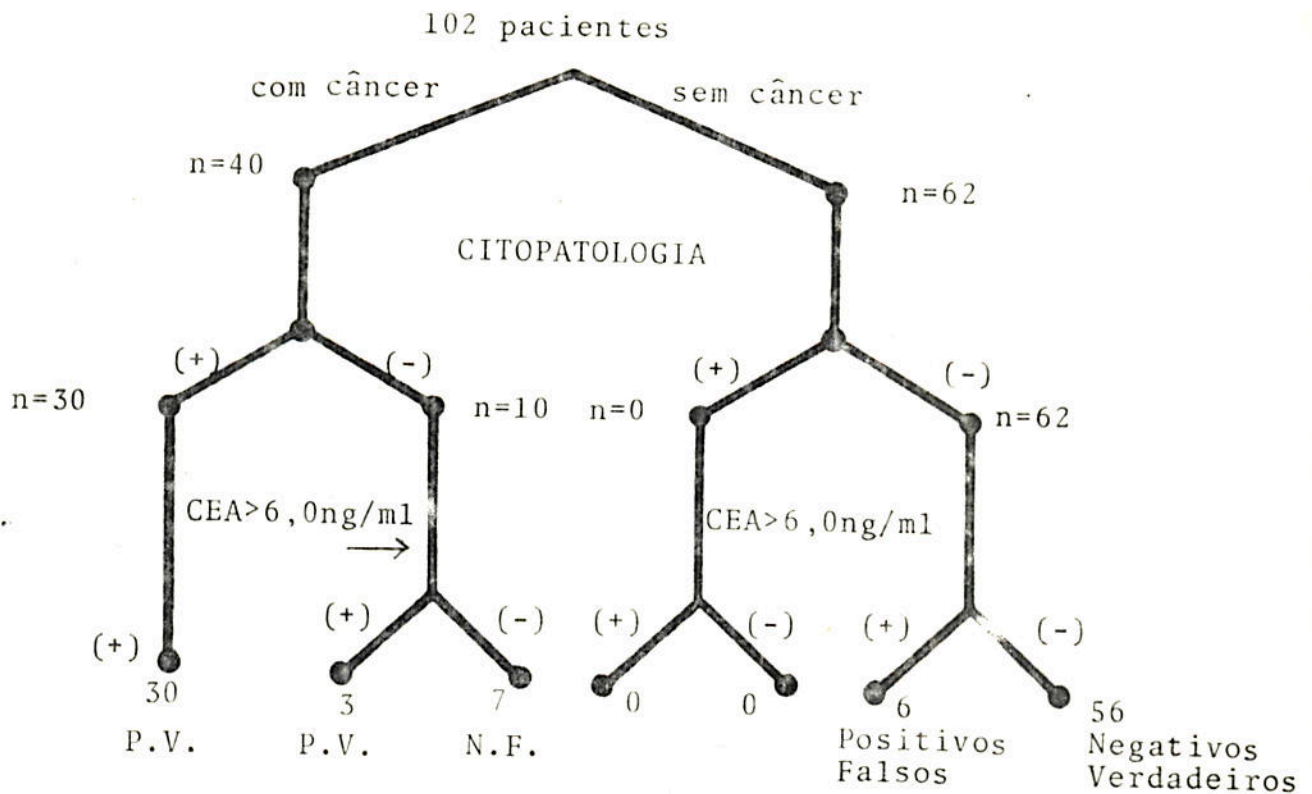
ESPECIFICIDADE  $\frac{d}{b+d} = \frac{53}{62} = 85,5\%$

FALSOS NEGATIVOS  $\frac{c}{a+c} = \frac{7}{40} = 17,5\%$

FALSOS POSITIVOS  $\frac{b}{b+d} = \frac{9}{62} = 14,5\%$

Figura 13.

CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DO USO COMBINADO DA CITOPATOLOGIA E DO CEA (COM NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO > 6,0 ng/ml) NO DERRAME PLEURAL



┌ 33 ─┘  
Positivos Verdadeiros

Teste Positivo  
(Cit. + ou Cit. - com  
CEA > 6,0 ng/ml)

Teste Negativo  
(Cit. - com  
CEA ≤ 6,0 ng/ml)

	n=40 CÂNCER	n=62 SEM CÂNCER
a	P.V. 33	b P.F. 6
c	N.F. 7	d N.V. 56

SENSIBILIDADE  $\frac{a}{a+c} = \frac{33}{40} = 82,5\%$

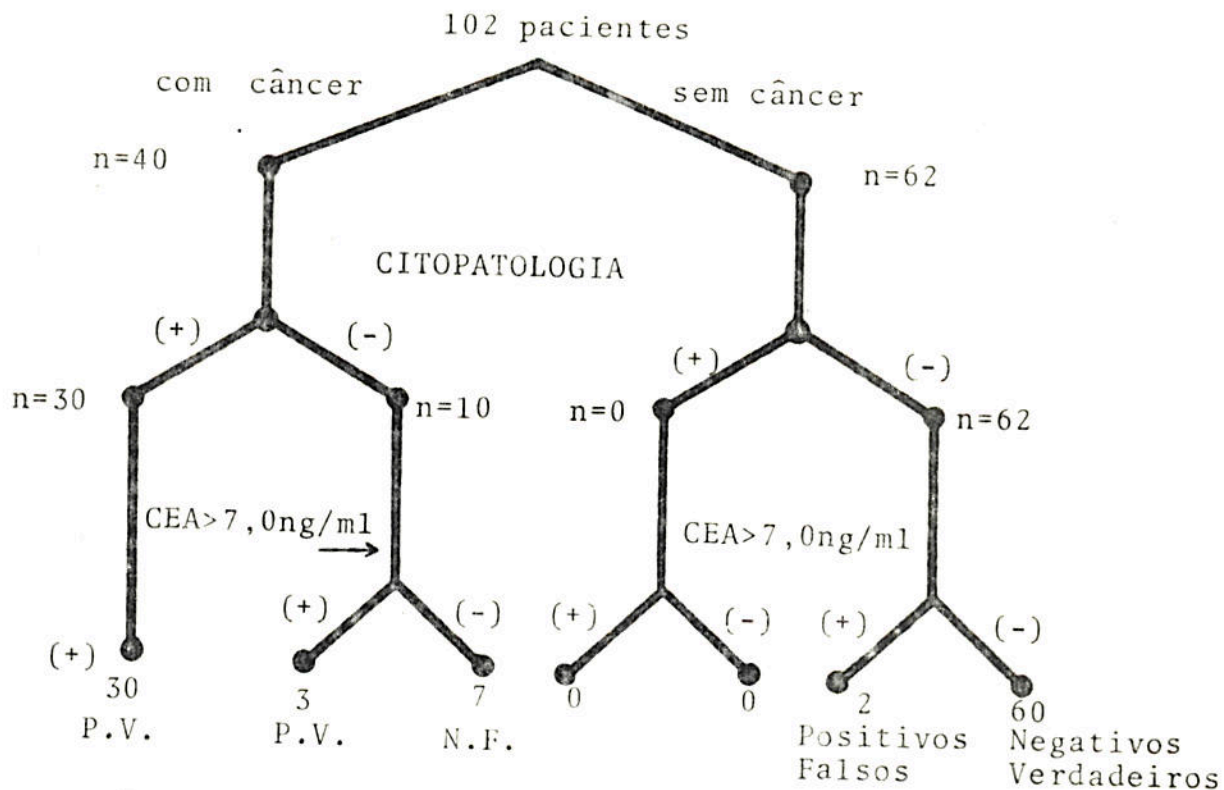
ESPECIFICIDADE  $\frac{d}{b+d} = \frac{56}{62} = 90\%$

FALSOS NEGATIVOS  $\frac{c}{a+c} = \frac{7}{40} = 17,5\%$

FALSOS POSITIVOS  $\frac{b}{b+d} = \frac{6}{62} = 9,7\%$

Figura 14.

CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DO USO COMBINADO DA CITOPATOLOGIA E DO CEA (COM NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO > 7,0 ng/ml) NO DERRAME PLEURAL



Teste Positivo  
(Cit. + ou Cit. - com  
CEA > 7,0 ng/ml)

Teste Negativo  
(Cit. - com  
CEA ≤ 7,0 ng/ml)

	n=40 CÂNCER	n=62 SEM CÂNCER
a	P.V. 33	b P.F. 2
c	N.F. 7	d N.V. 60

SENSIBILIDADE  $\frac{a}{a+c} = \frac{33}{40} = 82,5\%$

ESPECIFICIDADE  $\frac{d}{b+d} = \frac{60}{62} = 90\%$

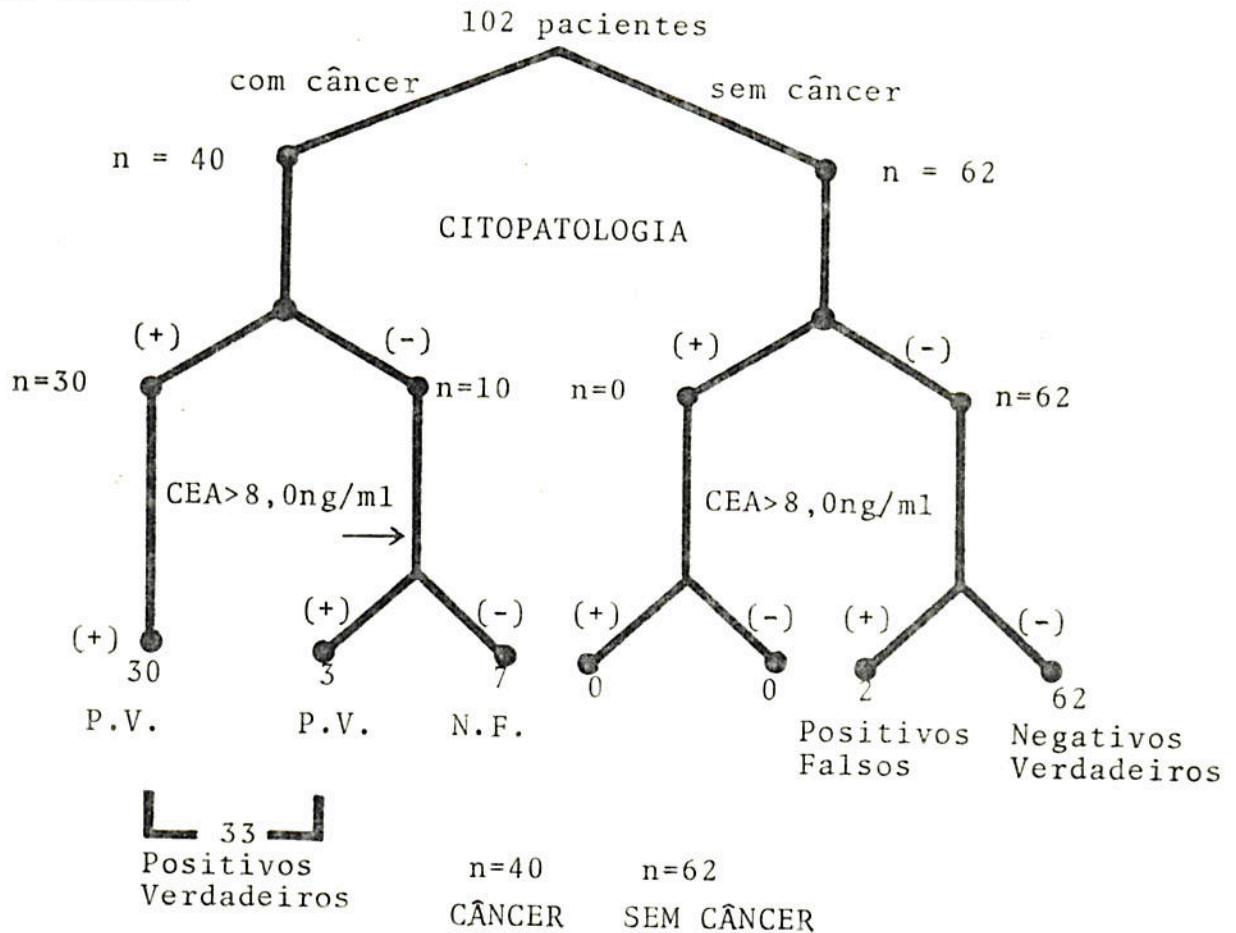
FALSOS NEGATIVOS  $\frac{c}{a+c} = \frac{7}{40} = 17,5\%$

FALSOS POSITIVOS  $\frac{b}{b+d} = \frac{2}{62} = 10\%$



Figura 15.

CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DO USO COMBINADO DA CITOPATOLOGIA E DO CEA (COM NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO DE  $> 8,0$  ng/ml) DO DERIVADO PLEURAL



Teste Positivo  
(Cit. + ou Cit. - com  
CEA  $> 8,0$  ng/ml)

Teste Negativo  
(Cit. - com  
CEA  $\leq 8,0$  ng/ml)

a P.V. 33	b P.F. 2
c N.F. 7	d N.V. 60

$$\text{SENSIBILIDADE } \frac{a}{a+c} = \frac{33}{40} = 82,5\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE } \frac{d}{b+d} = \frac{60}{62} = 97\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS } \frac{c}{a+c} = \frac{7}{40} = 17,5\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS } \frac{b}{b+d} = \frac{2}{60} = 3\%$$

Nota: Usando o valor crítico discriminativo do CEA > 8,0ng/ml, calculamos os valores preditivos do CEA, de acordo com a fórmula de Vecchio (33), para os pacientes com citopatologia negativa:

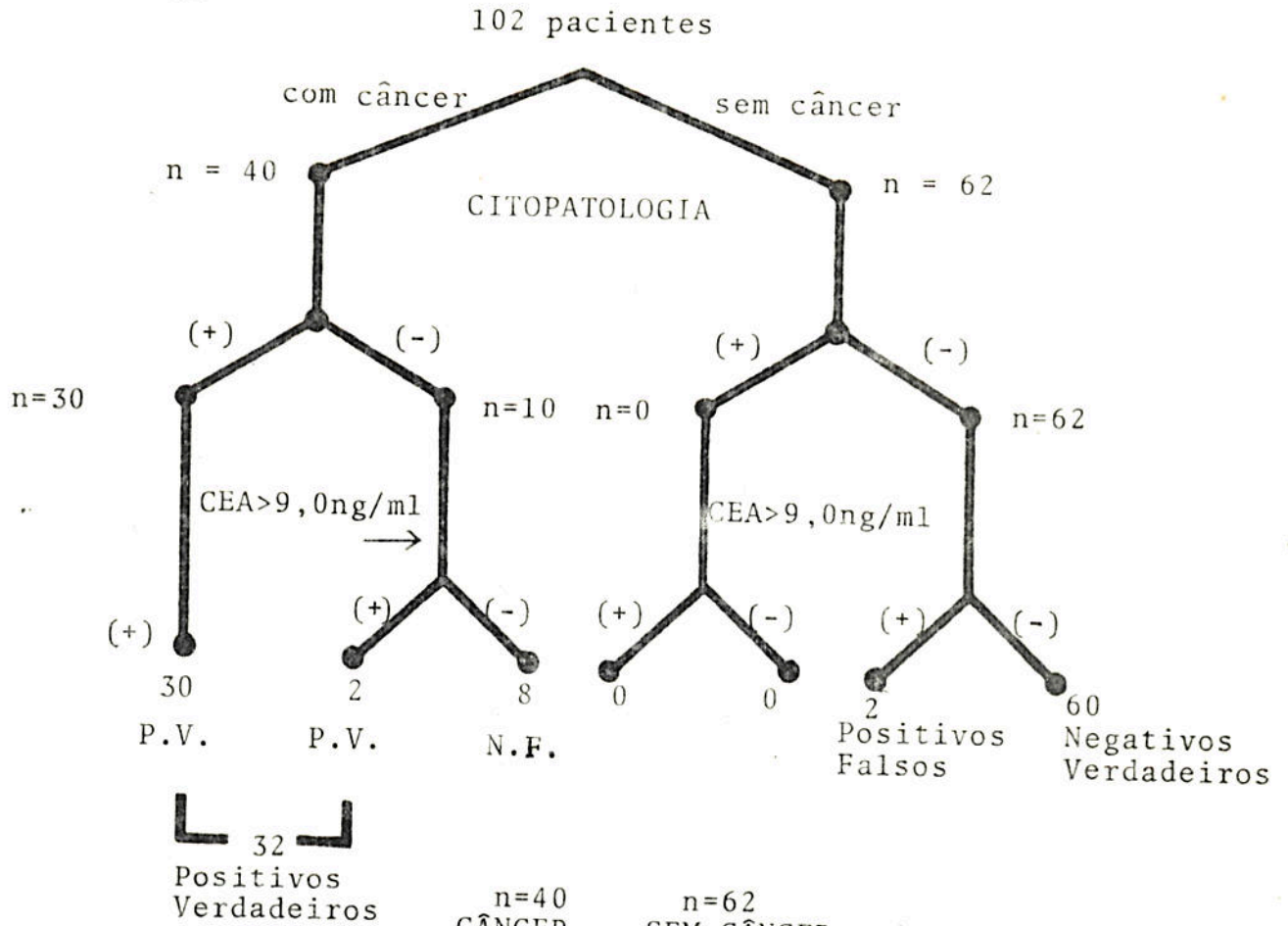
$$\begin{aligned} \text{Valor preditivo positivo} &= \frac{p^* \cdot S}{pS + (1-p) \cdot (1-E)} = \\ \text{(Cito- e CEA > 8,0ng/ml)} &= \frac{(0,1388)(0,300)}{(0,1388)(0,300) + (1-0,1388)(1-0,97)} = \\ &= 0,6171 \text{ ou seja } 61,7\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Valor preditivo negativo} &= \frac{(1-p)(E)}{(1-p)(E) + p(1-S)} = \\ \text{(Cito - e CEA \leq 8,0 ng/ml)} &= \frac{(1-0,1388)(0,97)}{(1-0,1388)(0,97) + (0,1388)(1-0,300)} = \\ &= 0,896 \text{ ou seja } 89,6\% \end{aligned}$$

p\*: 0,1388 é a prevalência de neoplasia maligna como etiologia dos derrames pleurais com citopatologia negativa; 0,300 é a sensibilidade do CEA > 8,0ng/ml em tais derrames.

Figura 16.

CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DO USO COMBINADO DA CITOPATOLOGIA E DO CEA (COM NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO > 9,0 ng/ml) NO DERRAME PLEURAL



n=40                      n=62  
CÂNCER                      SEM CÂNCER

a P.V. 32	b P.F. 2
c N.F. 8	d N.V. 60

Teste Positivo  
(Cit. + ou Cit. - com  
CEA > 9,0 ng/ml)

Teste Negativo  
(Cit. - com  
CEA ≤ 9,0 ng/ml)

SENSIBILIDADE  $\frac{a}{a+c} = \frac{32}{40} = 80\%$

ESPECIFICIDADE  $\frac{d}{b+d} = \frac{60}{62} = 97\%$

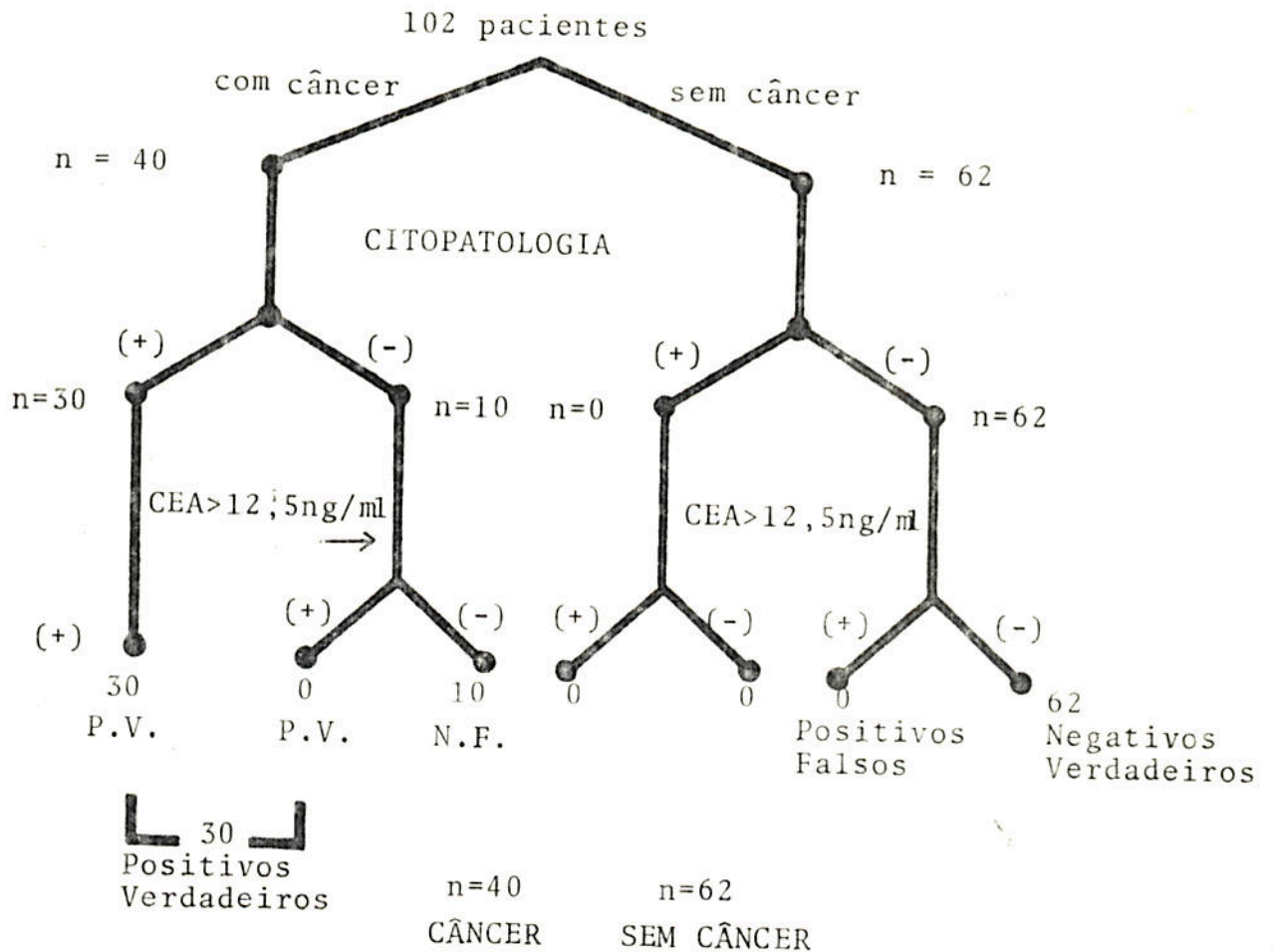
FALSOS NEGATIVOS  $\frac{c}{a+c} = \frac{8}{40} = 20\%$

FALSOS POSITIVOS  $\frac{b}{b+d} = \frac{2}{62} = 3\%$



Figura 17.

CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DO USO COMBINADO DA CITOPATOLOGIA E DO CEA (COM NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO > 12,5 ng/ml) NO DERRAME PLEURAL



Teste Positivo  
(Cit. + ou Cit. - com  
CEA > 12,5 ng/ml)

Teste Negativo  
(Cit. - com  
CEA ≤ 12,5 ng/ml)

CÂNCER		SEM CÂNCER	
a P.V. 30	b P.F. 0	c N.F. 10	d N.V. 62

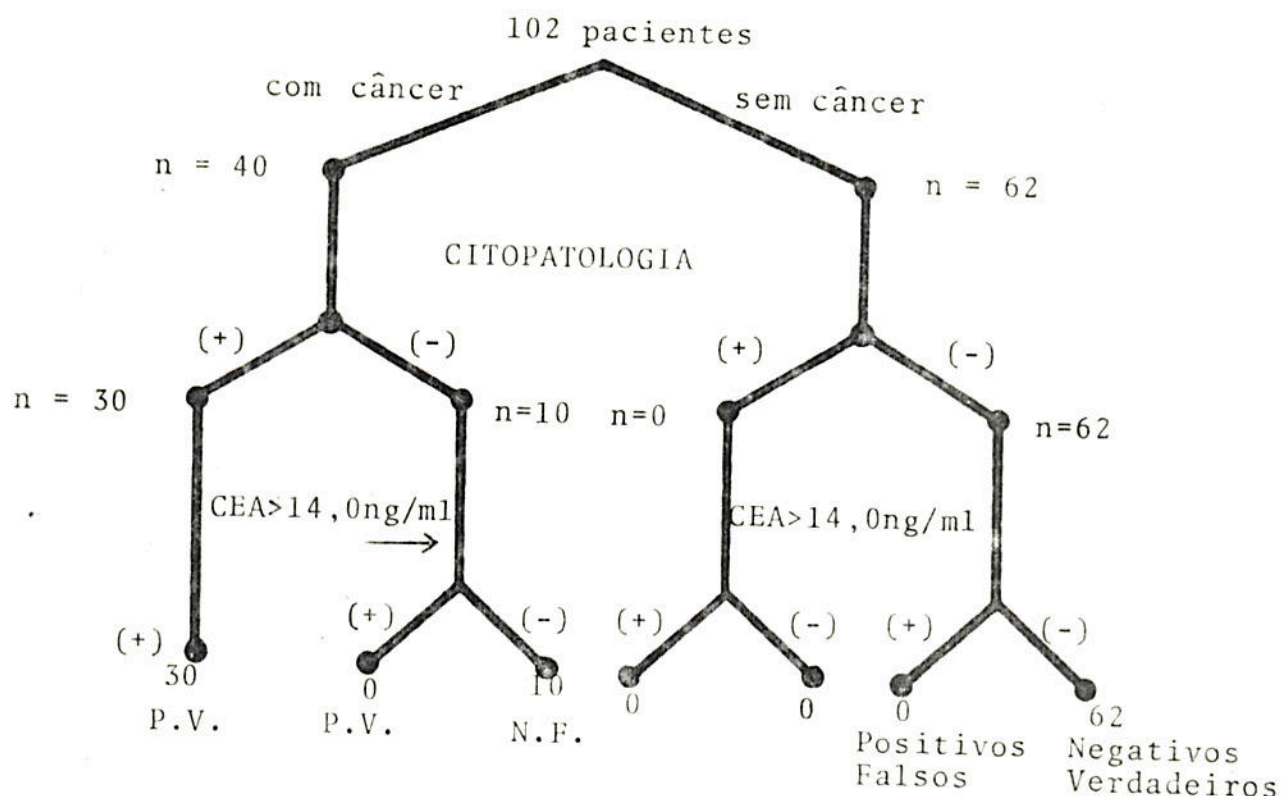
SENSIBILIDADE  $\frac{a}{a+c} = \frac{30}{40} = 75\%$

ESPECIFICIDADE  $\frac{d}{b+d} = \frac{62}{62} = 100\%$

FALSOS NEGATIVOS  $\frac{c}{a+c} = \frac{10}{40} = 25\%$

FALSOS POSITIVOS  $\frac{b}{b+d} = \frac{0}{62} = 0\%$

CARACTERÍSTICAS OPERACIONAIS DO USO COMBINADO DA CITOPATOLOGIA E DO CEA (COM NÍVEL CRÍTICO DISCRIMINATIVO > 14,0 ng/ml) NO DERRAME PLEURAL



┌ 30 ─┘  
Positivos Verdadeiros

n=40 CÂNCER      n=62 SEM CÂNCER

a P.V. 30	b P.F. 0
c N.F. 10	d N.V. 62

Teste Positivo  
(Cit. + ou Cit. -  
com CEA > 14,0 ng/ml)

Teste Negativo  
(Cit. - com  
com CEA ≤ 14,0 ng/ml)

SENSIBILIDADE  $\frac{a}{a+c} = \frac{30}{40} = 75\%$

ESPECIFICIDADE  $\frac{d}{b+d} = \frac{62}{62} = 100\%$

FALSOS NEGATIVOS  $\frac{c}{a+c} = \frac{10}{40} = 25\%$

FALSOS POSITIVOS  $\frac{b}{b+d} = \frac{0}{62} = 0\%$

## 4 - DISCUSSÃO

### 4.1 - Considerações Gerais sobre a Citopatologia do Líquido Pleural

#### 4.1.1 - Derrames pleurais não neoplásicos

As membranas serosas são separadas e lubrificadas por uma pequena camada de líquido. No caso dos derrames não neoplásicos, qualquer condição que produza edema do tecido conjuntivo pode conduzir à formação de líquido nas cavidades serosas.

Nos derrames de cavidades serosas poderemos encontrar: macrófagos, linfócitos, células plasmáticas, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastócitos, megacariócitos, eritrócitos e células mesoteliais.

A partir dos estudos definitivos de Spriggs (30), a contagem diferencial destas células tem se revelado muito útil no diagnóstico etiológico dos derrames não neoplásicos. Foge ao nosso escopo discutir aqui os diversos princípios estabelecidos por Spriggs. Ocasionalmente formas blásticas de células linfóides são encontradas em derrames inflamatórios causando falso diagnóstico de linfoma ou leucemia (30).

As células mesoteliais formam o revestimento das cavidades serosas e são encontradas com frequência nos derrames pleurais. As células mesoteliais podem se apresentar de vários modos. Um destes modos, embora raro, seriam células mesoteliais grandes que se apresentam em blocos ou lâminas. As células mesoteliais isoladas ou em pequenos grupos estão presentes na maioria dos derrames serosos e, principalmente, na inflamação estéril e no derrame pleural secundário ao infarto pulmonar. Estas células estão ausentes ou em pequeno número na tuberculose pleural e desaparecem muito rapidamente, quando a cavidade serosa se torna infectada por microrganismos piogênicos. Já nos derrames serosos antigos, particularmente nos transudatos, é comum encontrar-se células de origem mesotelial, as quais mostram o citoplasma com vacuolização hidrópica ou gordurosa, podendo deslocar o núcleo para a periferia, dando à célula o aspecto de anel de sinete. Isto pode causar dificuldades diagnósticas ao citopatologista menos experiente, levando a resultados falsamente positivos para células malignas. Em nossa série de 62 derrames não neoplásicos isto não ocorreu em nenhum caso. A recíproca também é verdadeira: um pequeno número de células malignas pode ser indistinguível de células mesoteliais atípicas, resultando em falso negativo.

#### 4.1.2 - Derrames pleurais neoplásicos

Os derrames pleurais neoplásicos podem ser devidos a dois mecanismos:

a) *O derrame é causado indiretamente pelo tumor.* Por exemplo, o carcinoma brônquico, o qual pode ocasionar obstrução

brônquica e colapso de um lobo, causando derrame inflamatório, ou bloqueio linfático do mediastino: nestes casos, a pesquisa de células neoplásicas no líquido pleural deverá ser negativa. Estes casos não deveriam ser considerados como falsamente negativos da citopatologia. Mas, em muitas situações, não se pode comprovar, por exemplo, por pleuroscopia ou cirurgia, que a pleura estava realmente livre de invasão neoplásica, o caso ficando então rotulado como falso negativo. É interessante referir que Meyer(20) mostrou que o desenvolvimento do derrame pleural correlacionava-se mais com a invasão mediastinal do que a presença de metástases nodulares na superfície pleural. Em 52 casos de metástases pleurais vistas à necrópsia ele encontrou derrame pleural em 60% (31 casos) apenas.

b) *O derrame é devido ao envolvimento primitivo ou metastático da membrana serosa.* Quando o crescimento das metástases se dá na pleura, pericárdio ou peritoneo pode haver semeadura de células oriundas do tumor por toda a superfície serosa. Neste caso, a citopatologia do líquido costuma ser positiva para células malignas. Por outro lado, a invasão tumoral pode acontecer na sub-serosa e, portanto, poderão ser encontradas no líquido pleural poucas células neoplásicas ou mesmo nenhuma, um grande número de células mesoteliais e numerosos linfócitos.

A literatura registra para o exame citopatológico do derrame pleural uma sensibilidade variável. Na Tabela XIX estão registrados alguns desses valores. Como vemos, o máximo de sensibilidade é de 75%, registrada por séries pequenas, enquanto as maiores registram cifras entre 54 a 62%.



Tabela XIX - Sensibilidade do exame citopatológico do derrame pleural

Séries selecionadas da literatura

Autor	Ano de Publicação	Nº de casos	Citopatologia positiva (sensibilidade)
Lopes-Cardozo(16)	1966	546	339 (62%)
Spriggs e Boddington(30)	1968	640	380 (59,3%)
Salyer e col.(27)	1975	95	69 (72%)
Silva (28)	1976	57	43 (75%)
Hirsch e col.(12)	1979	117	63 (54%)

#### 4.2 - Considerações Gerais sobre o CEA

##### 4.2.1 - Comparação dos valores de CEA no plasma e nos derrames pleurais

Os mecanismos responsáveis pelo acúmulo e/ou produção do CEA nos derrames serosos são inteiramente desconhecidos. Nos derrames benignos é provável que o CEA encontrado derive do plasma por transudação ou transporte através da rede capilar ou linfática da pleura. Como já comentamos na Introdução, o CEA dos derrames pleurais neoplásicos pode ter uma segunda origem: a produção local pelas células malignas aí encontradas. É possível que estes dois mecanismos ocorram simultaneamente e isto explicaria a falta de correlação entre os níveis plasmáticos e os do derrame seroso, encontrados por vários autores (2,22,26,31).

Na série de Whiteside e Dekker (36) onde os autores dosaram o CEA plasmático e o CEA do líquido pleural, os resultados

destas duas dosagens foram comparados em 79 pacientes. Destes 79 casos, 36 tiveram derrame pleural neoplásico e destes, 20 apresentaram resultados citopatológicos positivos e 16 foram negativos. Os resultados da dosagem do CEA não mostraram associação com significância estatística entre os níveis de CEA do plasma e do derrame pleural, os quais variam independentemente. As diferenças entre os níveis de CEA nos derrames pleurais benignos e no plasma, também foram significativas ( $p > 0,1$ ). Os níveis de CEA no plasma e nos derrames pleurais foram significativamente maiores ( $p > 0,01$ ) em pacientes com doenças neoplásicas, do que em pacientes com doenças não neoplásicas.

Booth e col. (2) dosaram o CEA no plasma e nos derrames pleurais e peritoniais de 45 pacientes e concluíram que a dosagem do CEA nos derrames serosos é mais efetiva, do que a dosagem do CEA plasmático quando se procura fazer a distinção entre os derrames neoplásicos e aqueles causados por causas inflamatórias ou congestivas, por apresentar elevações mais significativas. Entretanto, isto não ocorreu em todos os pacientes.

Nystron e col. (22) estudaram 141 pacientes, dos quais foi colhido sangue e líquido pleural ou peritoneal. Também nesta série, os valores de CEA do derrame foram mais discriminativos na distinção entre derrames neoplásicos e derrames de etiologia benigna. Assim, em 40% dos derrames pleurais malignos o CEA era bastante elevado (acima de 10,0 ng/ml), enquanto que o valor plasmático determinado simultaneamente, estava abaixo de 4,9 ng/ml, mostrando nitidamente a superioridade da determinação do CEA no líquido pleural.

A série de Salas e col. (26) consta de dez pacientes, nos quais foi dosado o CEA plasmático e o CEA do líquido pleural. Os autores observaram que em cinco pacientes com neoplasia, quatro apresentaram níveis de CEA no líquido pleural de 4 a 200 vezes superior aos níveis de CEA encontrados no sangue no mesmo período. Estes autores acreditam que o CEA estando localizado na superfície das células neoplásicas explicaria o fato de se apresentarem níveis mais elevados nos líquidos que banham as massas neoplásicas, como no caso dos derrames pleurais.

Rittgers e col. (25) realizaram a comparação entre os valores plasmáticos e do derrame pleural em 34 pacientes com derrame pleural de etiologia maligna, não sendo encontrada nenhuma correlação entre os dois valores.

Considerando estes dois fatos (CEA mais discriminativo no líquido pleural do que no plasma e falta de correlação entre os dois valores) consideramos mais proveitoso e muito mais econômico dosar o CEA apenas no líquido pleural.

#### 4.2.2 - Valor crítico discriminativo do CEA entre derrame pleural benigno e maligno

A determinação de CEA nos derrames pleurais tem sido relatada de modo controvertido e com variadas conclusões na literatura. Muitos problemas teriam sido evitados se os diversos autores tivessem descrito com maior clareza os critérios quantitativos de CEA nas respectivas categorias clínicas e calculado corretamente as características operacionais. Por exemplo, de nada nos adianta saber que um grupo de pacientes com derrame pleural

tuberculoso ou com empiema pleural apresentam valores de CEA elevados, se o trabalho não define exatamente os valores de CEA, de cada indivíduo em particular, ou, pelo menos, separando as diferentes etiologias. Para complicar ainda mais, estes autores costumam considerar 2,5 ng/ml como valor crítico discriminativo. Ora, este valor foi derivado de séries iniciais da literatura, com dosagens no plasma, o que mais tarde veio se saber, que não guarda nenhuma correlação com o valor dos derrames serosos (2,21,25, 30).

Dos 62 casos de derrames pleurais de etiologia não neoplásica da nossa série, apenas em dois casos (3%) encontramos níveis de CEA acima de 8,0 ng/ml, ou seja: 11,0 ng/ml e 14,0 ng/ml, respectivamente. Ambos eram empiemas pleurais secundários à pneumonia bacteriana.

A análise das curvas da especificidade e sensibilidade (Fig. 1) do CEA e da citopatologia permitiu observar que, entre outras características:

1) A citopatologia tem sensibilidade e especificidade fixas (linhas retas horizontais passando pelos níveis respectivos de 75 e 100%), típicas de teste dicotômico (isto é, com resultado expresso apenas por dois resultados, "positivo" e "negativo").

2) Cada valor quantitativo do CEA (2,5, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0 ng/ml, etc.) apresenta diferentes características operacionais. Os valores mais baixos (2,5 ng/ml, por exemplo) apresentam sensibilidade mais elevadas, mas especificidade e valor preditivo positivo muito baixos, ao passo que o valor mais alto (14,0 ng/ml) apresenta comportamento inverso: alta especificidade e sen-



sibilidade muito baixa.

3) Teoricamente este valor mais alto (14,0 ng/ml) deveria ser preferido como valor crítico discriminativo, pois a *especificidade para neoplasia maligna* deve ser mantida o mais próximo possível de 100%. Entretanto, observou-se que acima de 7,0 ng/ml os testes falsos positivos são raros e na nossa experiência devidos a uma única etiologia: o empiema pós-pneumônico. Escolheu-se então o nível de 8,0 ng/ml, com características operacionais idênticas e teoricamente com menor possibilidade de no futuro ocorrer outro tipo de falso positivo. Na prática, é como se mantivéssemos o 100% de especificidade, pois a exceção é facilmente identificável (citopatologicamente e pela clínica).

Este valor de 8,0 ng/ml foi, pois, escolhido *arbitrariamente* como o valor crítico discriminativo porque pelo menos 61,8% dos derrames causados por neoplasias malignas de linhagem epitelial apresentaram valores superiores (sensibilidade de 61,8%) e apenas estes dois casos (3% dos derrames benignos) apresentaram valores acima desta ordem (especificidade de 97%). Sacrificou-se um pouco a sensibilidade do método em favor de sua especificidade. Julgamos correta esta atitude, pois nada mais prejudicial em oncologia do que resultados falsamente positivos. Por outro lado, o uso combinado com a citopatologia permite interpretação ainda mais favorável dos resultados. Senão vejamos: em todos os derrames pleurais não neoplásicos a citopatologia foi negativa para células malignas, tendo, inclusive, sugerido a natureza infecciosa dos dois derrames pleurais com níveis de CEA maiores do que 8,0 ng/ml pela presença de grande número de neutrófilos na contagem diferencial (Quadro 1).

Importante para o clínico que solicita o exame citopatológico e a dosagem de CEA no derrame pleural é saber quais são os valores preditivos dos mesmos:

1) Citopatologia positiva tem valor preditivo positivo de 100%, isto é, o paciente com citopatologia positiva tem sempre neoplasia maligna como causa do derrame.

2) Citopatologia negativa e CEA maior do que 8,0 ng/ml (uso combinado dos testes) tem valor preditivo positivo de 61,7%, isto é, 61,7% dos pacientes com esta combinação de resultados têm neoplasia maligna como causa do derrame.

3) Citopatologia negativa e CEA igual ou menor do que 8,0 ng/ml (uso combinado dos testes) tem valor preditivo negativo de 89,6%, isto é, 89,6% dos pacientes com esta combinação de resultados não tem neoplasia maligna.

Corolários importantes:

a) De (1) conclui-se que qualquer outro teste apenas comprobatório de neoplasia é desnecessário (por exemplo, o próprio CEA) quando a citopatologia é positiva.

b) A alíquota para a dosagem de CEA deve ser guardada em congelador (-20°C), para que a determinação seja efetuada, depois de ser conhecido o resultado da citopatologia e somente nos derrames com citopatologia negativa.

c) De (3) conclui-se que os resultados negativos não excluem malignidade com inteira segurança, pois 10,4% desses pacientes têm neoplasia maligna.

Nota: A prevalência(p) de neoplasia maligna como causa de derrame pleural na nossa população-alvo é de 0,39 (40 de um to-

tal de 102 pacientes).

#### 4.2.3 - Derrames pleurais com etiologia infecciosa

Whiteside e Dekker (36) estabeleceram o valor normal limite de 2,5 ng/ml para os níveis de CEA, nos derrames serosos. Acima deste nível os autores consideraram como elevado e, portanto, como indicação de malignidade. Baseados neste critério obtiveram uma alta percentagem de falsos positivos. De 103 casos de etiologia não neoplásica, 35 (34%) apresentaram níveis de CEA "elevados": maior do que 2,5 ng/ml e citopatologia negativa. Estes derrames serosos foram ocasionados pelas mais variadas etiologias, tais como: inflamação viral aguda, infecção bacteriana, cirrose alcoólica, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica e outras causas não classificadas.

Klockars e col. (14) dosaram o CEA no líquido pleural em sete pacientes com tuberculose pleural comprovada bacteriológica e clinicamente. Eles observaram que em apenas um caso houve nível de CEA além de 10,0 ng/ml.

Stanford e col. (31) encontraram no líquido pleural níveis de CEA acima de 20,0 ng/ml não só nas neoplasias malignas de pulmão, como também nas doenças inflamatórias como a tuberculose pleural e o empiema pleural bacteriano. Entretanto, alguns dos valores referidos por estes autores são tão aberrantemente elevados como, por exemplo, 45,0 e 245,0 ng/ml, que acreditamos ter havido importante erro metodológico na determinação do CEA ou da etiologia dos derrames. Informações estas, aliás, não documenta-

das adequadamente no trabalho.

Eimermacher e col. (6) em 18 casos de derrames pleurais não neoplásicos, apenas um caso de pneumonia por *Klebsiella pneumoniae* apresentou um nível de CEA que foi considerado elevado: 4,9 ng/ml.

Nystron e col. (22) dosaram o CEA nos derrames serosos e verificaram que seis de trinta pacientes (20%) apresentaram níveis de CEA maiores do que 4,9 ng/ml nos derrames pleurais. As etiologias dos derrames pleurais destes pacientes foram os seguintes: pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae* em dois casos, empiema pleural bacteriano também em dois casos, tuberculose pleural em um caso e um caso de etiologia não esclarecida, mas que a autópsia revelou não ser câncer. Um dos casos de empiema pleural mostrou um nível de CEA igual ou maior do que 10,0 ng/ml.

Em nossos 62 casos de derrames não neoplásicos (Tabela D), 42 tinham etiologia infecciosa: dois casos de abscesso sub-frênico (Tabela IV), 18 casos de derrames metapneumônicos (Tabela V) e 22 casos de tuberculose pleural (Tabela VI). Com exceção dos dois casos já referidos de derrames secundários à pneumonia bacteriana, com valores de CEA de 11,0 ng/ml e 14,0 ng/ml, respectivamente, todos os outros apresentaram valores menores que 8,0 ng/ml. Em realidade, a maioria apresentou valores bem menos elevados. Assim, somente quatro casos tinham valores entre 5,0 e 7,9 ng/ml. Tornou-se, pois, muito importante analisar o comportamento dos derrames neoplásicos para a escolha do melhor valor crítico discriminativo, entre derrames pleurais neoplásicos e os causados por doenças não neoplásicas. Como já dissemos, escolhemos o ní-



vel de 8,0 ng/ml que permitiu uma especificidade de 97% sem sacrifício importante da sensibilidade (62%). Os outros sete casos de derrame com componente inflamatório (dois pacientes com colagenose e cinco com embolia pulmonar) Tabelas VII e VIII), apresentaram níveis inferiores à 5,0 ng/ml.

A combinação da citopatologia não alterou significativamente a especificidade, pois não ocorreram diagnósticos falsos positivos da citopatologia.

De tudo isto, podemos tirar as seguintes conclusões:

a) níveis de CEA de 8,0 ng/ml podem ser considerados com segurança, como valores máximos para os derrames pleurais de etiologia não neoplásica, exceto o empiema pleural, que não constitui diagnóstico diferencial difícil;

b) citopatologia negativa para as células malignas é a regra quase invariável para os derrames não neoplásicos.

#### 4.2.4 - Derrames pleurais benignos não infecciosos

No grupo dos derrames sem alteração do mesotélio pleural, tivemos nove por insuficiência cardíaca congestiva e quatro por insuficiência renal crônica. Em todos eles o CEA esteve abaixo de 7,0 ng/ml, nenhum excedendo o valor crítico discriminativo de 8,0 ng/ml. Como vemos, este grupo não constitui problema diagnóstico para o uso do CEA e muito menos para a citopatologia (todos os casos tiveram citopatologia negativa) (Tabelas IX e X).

#### 4.3 - Neoplasias Malignas Epiteliais

##### 4.3.1 - Valor clínico do uso combinado de CEA e Citopatologia

No estudo dos derrames pleurais, a determinação segura da etiologia neoplásica é objetivo clínico muito importante. Isto traz implicações prognósticas muito graves e frequentemente altera o plano terapêutico destes pacientes. Neste contexto o encontro de células malignas por citopatologia competente é um dado definitivo com especificidade e valor preditivo positivo de 100%. Mas a sensibilidade deste método é relativamente baixa (Vide Tabela XIX).

A maioria dos autores têm recomendado o uso da biópsia pleural com agulha de Cope ou similar, para derrames tipo exsudato, cujo exame citopatológico foi negativo para células malignas, como etapa mais lógica e produtiva na estratégia do diagnóstico. Acreditamos que além do exame citopatológico e dos testes bioquímicos que permitem a classificação do derrame em exsudato ou transudato, a determinação do CEA nesta amostra seja útil.

Como vimos em parágrafo anterior, a análise do nosso material nos permitiu escolher a cifra de 8,0 ng/ml como valor crítico discriminativo entre os derrames de etiologia não neoplásica e aqueles causados por neoplasia maligna de origem epitelial.

Na nossa série (Tabela II) tivemos 34 pacientes com derrames pleurais causados por neoplasias malignas de linhagem epitelial. Destes, 26 (76,5%) apresentaram citopatologia positiva para células malignas e oito apresentaram exame citopatológico ne-

gativo para células malignas. Destes oito, três apresentaram CEA acima do valor crítico discriminativo de 8,0 ng/ml. O uso combinado dos dois critérios elevou a positividade para 86,0%. Em outras palavras, houve um ganho de 10% de sensibilidade. Este incremento foi relativamente modesto devido à alta sensibilidade da citopatologia nesta série.

Rittgers e col. (25) apresentaram 70 derrames pleurais considerados como de etiologia neoplásica, incluindo sete pacientes com linfomas e leucemias. Estes autores escolheram o valor de 12,0 ng/ml como valor crítico discriminativo e com isto encontraram 24 (34%) dos 70 casos, com valores acima deste nível. Estes 70 pacientes foram submetidos à estudo citopatológico do líquido pleural com resultados bastante modestos: 28 (41%) eram positivos para células malignas. A associação dos dois critérios (citopatologia positiva e CEA igual ou maior do que 12,0 ng/ml) elevou a positividade para 54% (38). Dez derrames malignos tiveram CEA acima de 12,0 ng/ml e citopatologia negativa. Como vemos, quando a citopatologia é falha ou medíocre como nesta série, a determinação do CEA torna-se mais valiosa. Esse trabalho não apresenta uma tabulação adequada dos resultados e não foi possível aferir qual teria sido a sensibilidade e a especificidade do CEA se tivesse sido usado 8,0 ng/ml, como valor crítico discriminativo. Estes autores lembram muito adequadamente a possibilidade por nós anteriormente discutida, de que alguns derrames são devidos à invasão mediastinal ou à linfangite carcinomatosa, que causam derrame pleural sem invasão metastática da pleura e, naturalmente, em tais casos, a citopatologia é negativa.

Whiteside e Dekker (35) estudaram 189 derrames serosos



de 149 pacientes, incluindo 47 amostras de derrame pleural de etiologia maligna confirmada. Porém, toda a tabulação do material foi feita de modo global, incluindo derrames peritoniais e pericárdicos, o que torna a comparação com o nosso trabalho praticamente impossível. Entretanto, é interessante notar que a citopatologia, isoladamente, foi positiva em apenas 25% dos 12 casos de derrames serosos por carcinoma brônquico e em 33% dos 12 casos de derrames serosos por carcinoma de mama. Outro sério defeito deste trabalho foi usar um nível de 2,5 ng/ml como valor crítico discriminativo. Não é de se estranhar que mais de 90% dos derrames citopatologicamente positivos tivessem valores "elevados" de CEA e que os autores concluíssem que o CEA não pode ser usado como dado confirmativo de malignidade, pois em sua série 50% dos valores "elevados" de CEA foram devidos à etiologias não neoplásicas. É um exemplo típico de escolha inadequada do valor discriminativo. Obteve-se, isto sim, alta sensibilidade e baixíssima especificidade (50%). Como já discutimos anteriormente, em oncologia necessitamos sempre de alta especificidade e valor preditivo positivo, e a sensibilidade terá que ser secundariamente valorizada.

#### 4.3.2 - Tumores metastáticos de pleura cujo tumor primitivo era desconhecido

Em nossos quatro casos, obtivemos resultados citopatológicos com 100% de positividade (Tabela XI), todos classificados como adenocarcinoma.

Na série de Rittgers e col. (25) 11 casos foram classificados como sendo de causa desconhecida. Destes 11 casos, dois

apresentaram nível de CEA considerados elevados. Um deles com CEA igual a 49,0 ng/ml teve sua classificação citopatológica como inconclusiva, mas o acompanhamento clínico revelou que este paciente tinha um tumor metastático, cujo primitivo era desconhecido. O outro caso apresentou um nível de CEA igual a 20,0 ng/ml, mas o diagnóstico final não foi elucidado.

Na nossa série, nesses casos, o nível de CEA mais baixo encontrado foi de 36,5 ng/ml, e o mais elevado: 180,0 ng/ml. Como o CEA não é específico para células malignas, torna-se necessário uma investigação clínica e laboratorial completa desses pacientes. Entretanto, os níveis elevados de CEA acompanhados de resultados citopatológicos positivos, tem valor como confirmação da linhagem epitelial da neoplasia. Isto, eventualmente, terá importância clínica na decisão do uso da pleurodese em certos casos.

#### 4.3.3 - Carcinoma Brônquico

Em nossos 14 casos de carcinoma brônquico com derrame pleural, o CEA apresentou valores acima do nível crítico discriminativo em nove (65%). O frequente achado de células malignas nos derrames pleurais associados ao carcinoma brônquico, deixa pouco lugar para aumentos significativos na sensibilidade do diagnóstico destes derrames. Assim, na nossa série de 14 pacientes, a citopatologia foi positiva em 70% dos casos (10 casos); dos quatro pacientes com citopatologia negativa, dois apresentaram CEA acima do valor crítico discriminativo (11,0 e 8,0 ng/ml, respectivamente). Nos dois casos restantes, o CEA apresentou níveis de 1,5 e 2,8 ng/ml. O primeiro paciente tinha um carcinoma tipo epidermóide e outro tinha carcinoma brônquico avencelular e o exame

anatomopatológico de fragmento de pleura parietal mostrava invasão da serosa. Infelizmente, a nossa série é muito pequena para que possamos sequer especular sobre o possível comportamento diferente do CEA nos tipos histológicos do carcinoma brônquico, entretanto, achamos importante registrar (Tabela XII) os valores do antígeno nos diversos tipos histológicos.

Na extensa literatura sobre o CEA encontramos raríssimas menções de sua determinação no derrame pleural e numerosas citações sobre sua determinação plasmática. O já mencionado e criticado trabalho de Whiteside e Dekker (35) mostra 12 derrames serosos (que nós presumimos serem pleurais) com média de 11,2 ng/ml e desvio padrão de 8,9 ng/ml. Os valores individuais não foram registrados no trabalho. A citopatologia foi positiva em apenas 25% destes 12 casos, como já mencionamos.

Rittgers e col. (25) relatam em sua série de 70 pacientes, 27 casos de carcinoma brônquico: 11 destes pacientes tinham CEA acima de 12,0 ng/ml e dos quais, seis tinham citopatologia negativa.

Breborowicz e col. (4) mencionam sete determinações do CEA e exame citopatológico, em seis pacientes com derrame pleural causado por carcinoma brônquico: em três a citopatologia foi positiva para células malignas, em quatro o CEA foi superior à 10,0 ng/ml. Não é mencionado se houve sobreposição dos resultados, ou se estes foram complementares.

Por outro lado, existe extensa literatura sobre a determinação do CEA plasmático, em pacientes com carcinoma brônquico. A série de Ford e col. (8) é uma das mais extensas, pois relata

256 determinações pré-operatórias do CEA, em pacientes com carcinoma brônquico. Nesta série, 99% destes valores excediam 5,0 ng/ml e 41% eram maiores do que 15,0 ng/ml. É interessante mencionar, que 47% dos valores muito elevados (acima de 50,0 ng/ml) ocorreram em casos de adenocarcinoma.

Vincent e Chu (34) estudaram 115 pacientes com carcinoma brônquico, dos quais 28 tinham níveis de 15,0 ng/ml ou mais. Estes autores consideram o nível de CEA igual ou menor do que 2,5 ng/ml como indicativo de bom prognóstico. Os dez pacientes incluídos nesta categoria, tiveram uma evolução pós-operatória muito favorável. Infelizmente, os autores não mencionam os tipos histológicos, e é nossa impressão que o carcinoma avencelular tende a ter valores baixos. É possível que nos outros tipos histológicos de carcinoma brônquico, os valores baixos venham a indicar prognóstico mais favorável.

Na série de Laurence e col. (15) com metodologia um pouco diferente do habitual, 12,5 ng/ml foi considerado como valor crítico discriminativo. Em 26 (70%) de 37 casos de carcinoma brônquico, o valor do CEA plasmático excedeu este limite.

Booth e col. (1) dosaram o CEA plasmático de 19 pacientes com carcinoma brônquico. Destes 19 casos, dez apresentaram níveis de CEA menor do que 12,5 ng/ml; sete com níveis entre ... 12,5 ng/ml e 55,0 ng/ml e dois com níveis maiores do que 55,0 ng/ml.

Eimermacher e col. (6) apresentaram uma série onde constavam quatro carcinomas brônquicos com os seguintes valores para o CEA: 1,1 ng/ml, 6,5 ng/ml, 7,0 ng/ml e 21,0 ng/ml, respectiva-

mente.

Podemos concluir que:

1) o CEA apresenta-se acima de 8,0 ng/ml em cerca de 65% dos casos de derrame pleural por carcinoma brônquico, em nossa série;

2) resultados um pouco inferiores, mas dificilmente comparáveis com a nossa série são relatados em literatura, sobre a determinação do CEA no derrame pleural nessa neoplasia;

3) a citopatologia no carcinoma brônquico em nossas mãos rendeu 70% de positividade e o seu uso combinado com o CEA rendeu 85% (12 de 14 casos);

4) o carcinoma brônquico apresenta elevações plasmáticas do CEA em variável número de pacientes, como registra a literatura. As diferenças metodológicas não permitem que se cite uma percentagem como a mais provável.

#### 4.3.4 - Carcinoma de Mama

O envolvimento pleural por carcinoma de mama metastático é uma das causas mais frequentes de derrame pleural. Sua ocorrência é sempre indicativa de mau prognóstico e pode se manifestar muitos anos após a mastectomia que removeu o tumor primitivo. Seu tratamento paliativo, entretanto, pode trazer grande alívio às pacientes, daí a importância de seu diagnóstico correto.

Nossa série consta de dez casos: em sete a citopatologia foi positiva e em três negativa. Sendo que os níveis de CEA destes casos negativos foram de: 0,9, 1,3 e 11,0 ng/ml, respectiva-



mente (Tabela XIII).

Como vemos, houve uma concordância ou sobreposição dos resultados. Em apenas um caso o CEA foi elevado, enquanto que a citopatologia era negativa. Muito pouco se lucrou em termos de positividade (de 70 para 80%).

Na série de Rittgers e col. (25), de 16 casos de carcinoma de mama responsáveis por derrame pleural, em seis ocasiões, os níveis de CEA no derrame excederam o valor crítico discriminativo de 12,5 ng/ml. Em cinco pacientes a citopatologia foi positiva, enquanto que o CEA estava abaixo do nível crítico discriminativo. Como vemos, o uso combinado elevou fortemente o índice de positividade. Novamente, os autores não esclareceram se o CEA elevado ocorreu em pacientes com citopatologia positiva ou negativa, não se podendo daí comentar sobre a vantagem ou não do uso combinado dos métodos.

Whiteside e Dekker (36) relatam 12 casos de derrames serosos (que, novamente, nós presumimos serem pleurais) com média de 11,6ng/ml e desvio padrão de 7,7 ng/ml. A citopatologia foi positiva em 33% destes casos.

Breborowicz e col.(4) relatam quatro casos de carcinoma de mama. Em todos eles tanto a citopatologia foi positiva, como os níveis de CEA estavam acima de 10,0 ng/ml.

Do mesmo modo que em relação ao carcinoma brônquico, existe sobre o carcinoma de mama numerosa literatura sobre a determinação plasmática de CEA. Assim, Reynoso e col. (24) mostraram 35 tumores malignos de mama, distribuídos do seguinte modo:



dez com doença localizada e 25 com doença disseminada. Dos pacientes com doença localizada, nove tinham valores plasmáticos abaixo do nível crítico discriminativo (2,5 ng/ml pelo método de Hansen), enquanto 15 dos 25 com doença disseminada tinham valores elevados.

Na série de Laurence (15), 47% (37 pacientes de 79) dos pacientes com carcinoma de mama tinham valores de CEA acima de 12,5 ng/ml.

Na série de Booth e col. (2), 36% (15 de 42 casos) apresentaram níveis plasmáticos acima de 12,5 ng/ml.

No trabalho de Eimermacher e col. (6) onde foi medido o CEA do líquido pleural, encontramos seis casos de carcinoma de mama cujos níveis foram: menor do que 0,5 ng/ml, 1,9 ng/ml, 4,0 ng/ml, 4,5 ng/ml, 17,0 ng/ml e maior do que 20,0 ng/ml, respectivamente.

Concluimos que:

1) a citopatologia e o CEA parecem dar resultados muito semelhantes no derrame pleural causado por carcinoma de mama, com 70 a 80% de positividade para o uso isolado ou combinado de ambos os métodos, respectivamente;

2) estes valores do CEA são significativamente mais elevados no derrame pleural do que no plasma. A literatura registra 36 a 47% de elevações do CEA plasmático. Isto se deve provavelmente ao estágio avançado do carcinoma de mama já com metástases pleurais.

#### 4.3.5 - Carcinoma de Ovário

Nossa série constou de dois casos de carcinoma de ovário, os quais foram classificados como adenocarcinoma e apresentaram os seguintes níveis de CEA: 0,6 e 1,0 ng/ml; no segundo caso, a citopatologia do líquido pleural foi positiva para células malignas (Tabela XIV).

Whiteside e Dekker (36) em sete casos de carcinoma de ovário, obtiveram resultados citopatológicos positivos em 85% e níveis de CEA com média e desvio padrão de  $9,5 \pm 9,0$  ng/ml.

Na série de Breborowicz e col. (4) nove pacientes apresentaram carcinoma de ovário. Destes pacientes foram analisadas 12 amostras de derrame (pleural ou peritoneal, não esclarecido pelos autores): em oito a citopatologia foi positiva para células malignas. Os níveis de CEA encontrados oscilaram entre 0,0 a 9,0 ng/ml em cinco amostras, 10,0 a 20,0 ng/ml em quatro amostras e acima de 40,0 ng/ml em três amostras.

Rittgers e col. (25) mostraram que em dois de seis pacientes com carcinoma de ovário, os níveis de CEA foram maiores do que 12,0 ng/ml no derrame pleural.

Num trabalho realizado por Reynoso e col. (24) em cinco casos de adenocarcinoma de ovário, apenas um apresentou nível plasmático de CEA considerado pelos autores como elevado, ou seja: maior do que 2,5 ng/ml.

Na série de Booth e col. (2) em quatro casos de carcinoma de ovário, todos apresentaram níveis plasmáticos de CEA menores do que 12,5 ng/ml.

Nosso pequeno número de pacientes e a escassa literatura não permitem senão concluir que, ocasionalmente, o CEA apresenta valores elevados no derrame pleural, ocasionado por carcinoma de ovário.

#### 4.3.6 - Carcinoma de Tubo Digestivo

Nossa pequena casuística inclui dois casos de carcinoma gástrico, um carcinoma de pâncreas e um carcinoma de reto. Em todos a citopatologia do derrame pleural foi positiva para células malignas. Com exceção do carcinoma de pâncreas, cujo nível de CEA foi de 0,8 ng/ml, os outros apresentaram níveis bastante elevados de CEA. Como vemos, o CEA não acrescentou nenhuma positividade, mas isto não pode ser considerado uma conclusão devido ao nosso muito pequeno número de casos (Tabelas XV, XVI e XVII).

Na série de Rittgers e col. (25) três de cinco tumores gástricos apresentaram valores elevados do CEA no derrame pleural.

O trabalho de Whiteside e Dekker (36) relata um caso de carcinoma gástrico e dois casos de carcinoma de pâncreas, todos com CEA acima de 25,0 ng/ml. A citopatologia foi positiva em todos estes derrames.

A extensa literatura sobre o CEA plasmático inclui inúmeros trabalhos, desde os primeiros de Gold e Freedman, sobre o valor desta dosagem em tumores gastrointestinais, como discutimos na Introdução.

Provavelmente este grupo de neoplasias é o que mais se beneficia com a determinação plasmática, pois apresenta o mais alto índice de positividade e os valores individualmente, tendem a ser mais elevados. Foge ao nosso escopo discutir o seu valor no acompanhamento das modalidades terapêuticas e no estabelecimento do prognóstico destes pacientes.

#### 4.4 - Neoplasias não Epiteliais

Apesar de não ser específico para o carcinoma do intestino grosso, como tanto desejavam Gold e Freedman e por sua aparente especificidade para os tumores de origem endodérmica, o CEA não deveria estar elevado nos derrames pleurais causados pelos sarcomas e outros tumores malignos não epiteliais.

Nossa pequena série consta de seis casos: um sarcoma muito indiferenciado, quatro linfomas não Hodgkinianos e uma doença de Hodgkin. Destes seis casos, quatro apresentavam citopatologia do líquido pleural positiva. Em todos o CEA esteve abaixo do nosso nível crítico discriminativo (na verdade o valor mais elevado foi de 3,9 ng/ml) (Tabelas III e XVIII).

É difícil avaliar a contribuição clínica deste valor baixo do CEA nestes derrames. Naqueles com citopatologia positiva para linfoma e sarcoma, o CEA baixo é um elemento a mais para confirmar a natureza não epitelial do tumor causador do derrame. Mas, por outro lado, os valores baixos nos casos com citopatologia negativa, podem levar o clínico à valorização de possível etiologia não maligna para o derrame. Torna-se, pois, extremamente importante que a regra geral de que todo o exame laboratorial

sô deve ser valorizado individualmente dentro do contexto de cada caso clínico, seja mais uma vez enfatizada.

Para complicar ainda mais o assunto, a literatura registra estranhas exceções à regra. Assim, Rittgers e col. (25) menciona dois derrames pleurais de pacientes com leucemia linfática crônica, com níveis altos (um deles de 460,0 ng/ml). Não temos explicação para este fato. Na mesma série, cinco pacientes com linfomas tinham níveis inferiores ao nível crítico de 12,5 ng/ml.

A série de Whiteside e Dekker (26) inclui 15 derrames serosos causados por linfomas malignos, cujo CEA teve média de 3,6 ng/ml e desvio padrão igual a 2,0 ng/ml. Estes autores, devemos lembrar, usaram um valor crítico discriminativo de 2,5 ng/ml e naturalmente concluíram que os linfomas ocasionam "moderadas elevações" do CEA. Esta série inclui seis casos de mieloma múltiplo (CEA com média 7,1 e desvio padrão de 4,1 ng/ml) e cinco casos de mesotelioma (com média de 9,7 ng/ml e desvio padrão de 8,6 ng/ml).

O trabalho de Breborowicz e col. (4) relata dois casos de linfoma e um deles com CEA com valores entre 10,0 e 20,0 ng/ml.

A série de Stanford e col. (31) também relatada em carta à revista Lancet, mostra 13 pacientes com mesotelioma, em nove dos quais os valores de CEA excederam 8,0 ng/ml; um dos pacientes apresentou o quase incrível nível de 930,0 ng/ml. Não vamos aqui lembrar, mais do que as dificuldades do diagnóstico de mesotelioma e o freqüente erro de incluírem-se tumores metastáticos como primitivo de pleura.

Podemos concluir que as neoplasias não epiteliais costumam apresentar valores não elevados de CEA nos derrames serosos que causam. As exceções devem ser consideradas com cautela devido à possibilidade de erro diagnóstico ou laboratorial. É possível que o mieloma múltiplo e o mesotelioma, por razões que ignoramos, apresentem realmente elevações modestas como o trabalho de Whiteside e Dekker(36) faz sugerir.

Por prudência, ao tabularmos os casos para o cálculo das características operacionais do CEA incluímos os seis casos de tumores não epiteliais. A exclusão seria um "bias" a favor do teste, que o futuro pode julgar inaceitável. Sua inclusão não alterou significativamente os resultados (provavelmente pela sua pequena prevalência). Quando tivermos maior número de casos, será possível calcular separadamente as características operacionais.

## 5 - CONCLUSÕES

A experiência nesta tese relatada permite as seguintes conclusões:

1) O exame citopatológico dos derrames pleurais tem uma especificidade e valor preditivo positivo de 100% ao estabelecer a presença de células malignas nestes derrames, não tendo ocorrido nenhum resultado falso-positivo.

2) O exame citopatológico apresenta 75% de sensibilidade (positividade para células malignas) nos derrames pleurais neoplásicos, tendo ocorrido 25% de resultados falsos-negativos.

3) O valor crítico discriminativo de 8,0 ng/ml de CEA no derrame pleural apresenta uma especificidade de 97% e uma sensibilidade de 60%, e nos parece o mais adequado.

4) Acima de 8,0 ng/ml, os resultados falsamente positivos (3%) são devidos ao empiema pleural pós-pneumônico.

5) O uso da citopatologia seguido da determinação do CEA com valor crítico discriminativo de 8,0 ng/ml nos derrames pleurais, apresenta uma especificidade de 97% e uma sensibilidade de 82,5%. Isto representa as seguintes alterações em relação ao uso



isolado desses métodos:

a) sobre a citopatologia isolada, um ganho na sensibilidade de 75 para 82,5%;

b) sobre o uso isolado do CEA, um ganho de 60 para 82,5% na sensibilidade;

c) um decréscimo na especificidade em relação à citopatologia isolada, de 100 para 97%. Este decréscimo é devido exclusivamente aos raros casos de empiema pleural pós-pneumônico, com CEA acima do valor crítico discriminativo de 8,0 ng/ml;

d) um valor preditivo do resultado positivo de 61,7% para os casos com citopatologia negativa e CEA maior do que 8,0 ng/ml no derrame pleural;

e) um valor preditivo do resultado negativo de 89,6% para os casos com citopatologia negativa e CEA igual ou menor do que 8,0 ng/ml no derrame pleural.

6) Impõe-se, pois, o uso da citopatologia em primeiro lugar e a determinação seqüencial dos níveis de CEA naqueles derrames com exame citopatológico negativo para células malignas:

a) não há vantagem propedêutica em dosar o CEA dos líquidos pleurais com citopatologia positiva;

b) existe ganho na sensibilidade dosando o CEA dos derrames pleurais com citopatologia negativa, e o valor crítico discriminativo de 8,0 ng/ml só apresenta um tipo de exame falso positivo, o empiema pleural pós-pneumônico.

7) O derrame pleural que ocorre na vigência de linfomas

malignos e sarcomas, apresenta uma situação muito peculiar:

seus níveis de CEA estão sempre abaixo do valor crítico discriminativo de 8,0 ng/ml, o que tende a aumentar o número de falsos negativos da série. Como estes derrames têm uma apresentação clínica bastante característica, isto não constitui problema. Entretanto, julgamos razoável dizer da necessidade de dosar o CEA nestes casos, pois o citopatologista pode ter dúvidas no tipo citopatológico da neoplasia.

8) Os derrames pleurais de etiologia não neoplásica apresentam níveis de CEA abaixo de 8,0 ng/ml, exceto em 10% (dois em dezoito casos) dos derrames pleurais pós-pneumônicos.

A interpretação e a integração de dados clínicos, laboratoriais ou mesmo de complexos métodos complementares, vem sendo objeto de publicações muito interessantes. Muitos dos princípios e conclusões destes autores, nada mais são do que formulações diferentes e, às vezes, esotéricas, daquilo que costumamos chamar de bom senso ou tirocínio clínico. Mas, a expressão quantitativa desses elementos até então julgados qualitativamente, permite comparações válidas entre diferentes métodos aplicados por diferentes autores em diferentes populações de pacientes. (7, 9, 18, 19, 23, 28, 33, 35).

Particularmente pertinentes ao nosso trabalho, temos sete conceitos que julgamos necessário explicar detalhadamente seu significado e modo de obtenção. São as características operacionais mais comumente usadas na análise de um teste ou procedimento: sensibilidade, especificidade, índice de falsos positivos(%), índice de falsos negativos (%), valor crítico discriminativo, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo.

Embora existam meios alternativos de calcular estas características operacionais, acreditamos que os métodos aqui expostos sejam os mais simples e mais largamente usados:

1) *Sensibilidade*: é a probabilidade de que o teste ou o procedimento resulte *positivo*, quando a doença em investigação *está presente*.

2) *Especificidade*: é a probabilidade de que o teste ou procedimento resulte *negativo*, quando a doença em investigação *não está presente*.

3) *Índice de falsos positivos*: é a probabilidade de que o teste ou procedimento, resulte *positivo* quando a doença *não está presente*.

4) *Índice de falsos negativos*: é a probabilidade de que o teste ou procedimento, resulte *negativo* quando a doença *está presente*.

5) *Valor crítico discriminativo*: é um valor arbitrariamente escolhido para separar os resultados positivos dos negativos para qualquer teste ou procedimento.

6) *Valor preditivo*: do resultado *positivo* é a probabilidade (expressa em percentagem) de que este teste identifique um indivíduo *com a doença em questão*.

7) *Valor preditivo*: do resultado *negativo* é a probabilidade (expressa em percentagem) de que este teste identifique um indivíduo *sem a doença em questão*.

Os valores preditivos de um teste dependem por definição da prevalência da doença, na população em estudo. Na medida em que a prevalência da doença for muito elevada, eles se tornam extremamente importantes na seleção de um teste. Assim, quando se



vai escolher um teste para aplicar numa grande população não selecionada (rastreamento populacional) é muito importante a comparação dos valores preditivos positivos das opções de que se dispõe. Em outras palavras, qual a probabilidade de que o indivíduo com teste positivo tenha realmente a doença que se quer descobrir. Outras vezes, principalmente em situações clínicas, quando se quer excluir uma hipótese diagnóstica é muito importante que se saiba a probabilidade de que um indivíduo com teste negativo não tenha a doença.

Como tudo em medicina, não existem testes perfeitos: as características de cada teste ou procedimento, variam com a metodologia empregada ou com as características das diferentes populações. Em geral, um teste ou procedimento muito específico tende a ser pouco sensível e vice-versa. Em testes cujos resultados são expressos em valores quantitativos (por exemplo ng/ml) as características operacionais tipo sensibilidade e especificidade costumam variar inversamente, conforme estes valores quantitativos aumentam ou diminuem progressivamente. Assim, é possível construir uma curva como a figura 19, correlacionando as diferentes sensibilidades do CEA no derrame pleural com os seus valores expressos em ng/ml.

Sensibilidade %

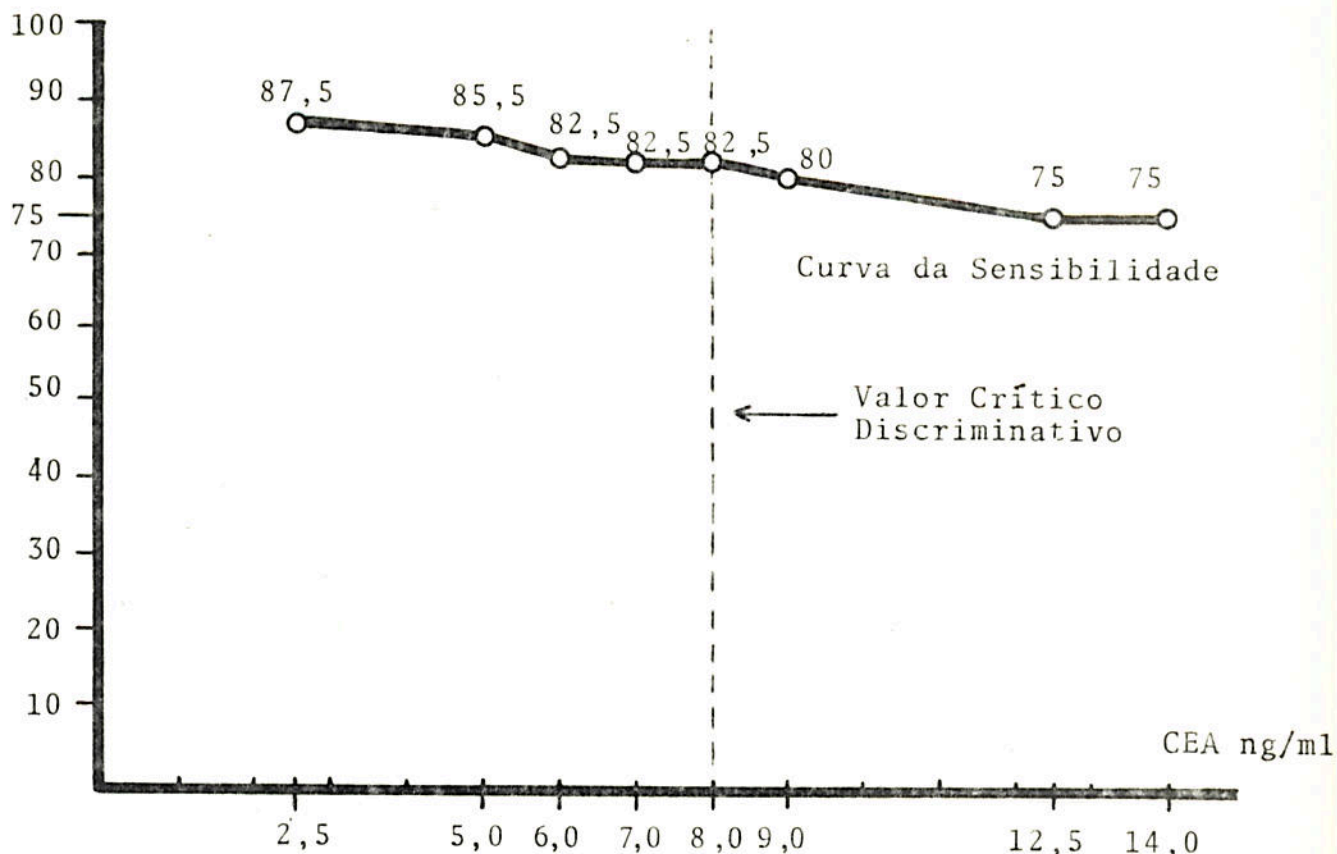


Fig. 19 - Curva da Sensibilidade da dosagem do CEA no derrame pleural.

O valor crítico discriminativo é por definição um valor arbitrariamente escolhido. Para o caso do CEA, acabamos concluindo que o valor quantitativo de 8,0 ng/ml é o que melhor atende ao que se deseja do teste: a confirmação da etiologia neoplásica para os derrames pleurais, realmente causados por neoplasias.

A literatura em língua inglesa popularizou o valor crítico discriminativo com a expressão "cutoff", a qual não achamos muito elegante.

Método de cálculo das características operacionais: o método mais fácil de calcular as quatro primeiras característi-

cas operacionais é o uso de uma tabela como a exemplificada na figura abaixo:

		Doença	
		presente	ausente
TESTE	positivo	a	b
	negativo	c	d
Total		a + c	b + d

a: nº de pacientes com doença e com teste positivo.

b: nº de pacientes sem doença e com teste positivo.

c: nº de pacientes com doença e com teste negativo.

d: nº de pacientes sem a doença e com teste negativo.

A sensibilidade (S) é calculada pelo quociente:

$$\text{Sensibilidade} = \frac{a}{a+c}$$

A especificidade (E) é calculada pelo quociente:

$$\text{Especificidade} = \frac{d}{b+d}$$

O índice de falsos negativos é calculado pelo seguinte quociente:

$$\text{Índice de falsos negativos} = \frac{c}{a+c}$$

O índice de falsos positivos é calculado pelo seguinte quociente:

$$\text{Índice de falsos positivos} = \frac{b}{b+d}$$

Os valores preditivos são dados pela seguinte equação onde (33):

p: prevalência da doença na população-alvo

S: sensibilidade

E: especificidade

$$\text{Valor preditivo do resultado positivo} = \frac{p \cdot S}{p \cdot S + (1-p)(1-E)}$$

$$\text{Valor preditivo do resultado negativo} = \frac{(1-p)(E)}{(1-p)(E) + p \cdot (1-S)}$$

Tomemos um exemplo do nosso próprio trabalho para exemplificar: a citopatologia foi positiva em 30 pacientes com neoplasia maligna e foi negativa em 10 pacientes com neoplasia maligna. Ela foi negativa em 62 pacientes sem neoplasia maligna. O quadro do cálculo das características operacionais fica, pois, assim:

	com câncer	sem câncer
POSITIVO	a verdadeiro positivo 30	b falso positivo 0
NEGATIVO	c falso negativo 10	d verdadeiro negativo 62

$$\text{Sensibilidade} = \frac{a}{a+c} = \frac{30}{40} = 75\%$$

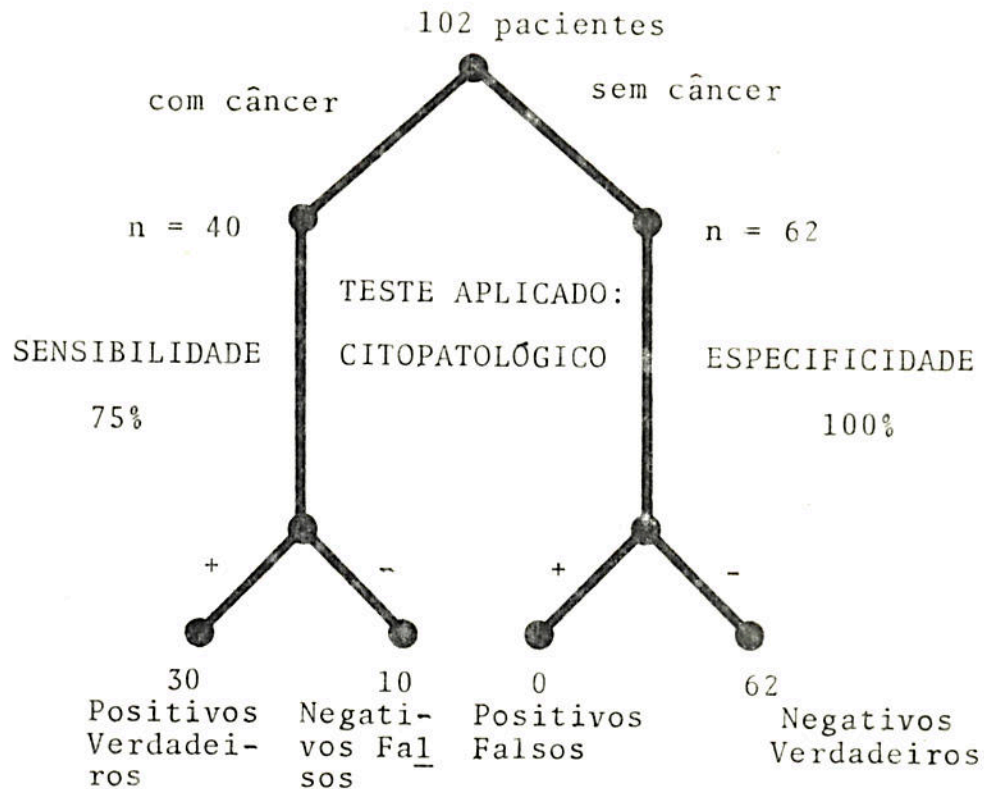
$$\text{Especificidade} = \frac{d}{b+d} = \frac{62}{62} = 100\%$$

$$\text{Falsos Negativos} = \frac{c}{a+c} = \frac{10}{40} = 25\%$$

$$\text{Falsos Positivos} = \frac{b}{b+d} = \frac{0}{62} = 0\%$$



Um método alternativo de expor muitos dados, de modo a torná-los facilmente verificáveis está exemplificado na figura abaixo (diagrama de árvore):



Observações:

1) O processo de confirmação da presença de uma doença, fortemente suspeitada (decisão clínica) exige um teste com alta especificidade.

2) A detecção de uma doença clinicamente inaparente (rastreamento populacional) exige um teste com alta sensibilidade, sem necessariamente especificidade alta.

3) Quando existem dois testes aplicáveis à mesma população, na primeira situação acima (decisão clínica) deve-se preferir o teste com mais especificidade e valorizar o segundo somente nos casos de pacientes em que o teste mais específico foi negativo.

4) Quando existem dois testes aplicáveis à mesma população, na segunda situação acima referida (rastreamento populacional) deve-se preferir o teste mais sensível, ainda que menos específico.

TABELA XX - VALOR PREDITIVO DE UM TESTE(+) EM FUNÇÃO DA VARIAÇÃO DA ESPECIFICIDADE E SENSIBILIDADE PARA UMA PREVALÊNCIA DE 39%\*

ESPECIFICIDADE (%)	SENSIBILIDADE				
	50	60	70	82,5	90
75	56.1	60.5	61.8	67.8	69.7
80	61.5	65.7	69.1	72.2	74.2
85	68.0	71.8	74.8	77.8	79.3
90	76.1	76.3	84.7	84.0	85.1
95	86.4	88.4	89.9	94.0	92.0
97	91.4	92.3	93.7	94.6	95.0
98	94.1	95.0	95.7	96.3	96.6
99	96.9	97.4	97.8	98.1	98.2

\* Prevalência da etiologia maligna nos derrames pleurais vistos no HCPA, durante o período deste estudo.

TABELA XXI - VARIAÇÃO DO VALOR PREDITIVO POSITIVO E NEGATIVO DE TESTES COM ESPECIFICIDADE DE 97% E SENSIBILIDADE DE 82,5% EM FUNÇÃO DA PREVALÊNCIA DA DOENÇA

PREVALÊNCIA DA DOENÇA (%)	-VALOR PREDITIVO-	
	Positivo	Negativo
5	66.0	99.0
10	75.3	98.0
20	87.3	95.6
39*	94.6	89.6
40	97.0	89.2
80	99.0	58.0
90	99.5	38.1

$$\text{Val. Pred. (+)} = \frac{p \cdot S}{pS + (1-p)(1-E)}$$

$$\text{Valor Pred. (-)} = \frac{(1-p)(E)}{(1-p)(E) + p(1-S)}$$

p : Prevalência      S : Sensibilidade      E : Especificidade.

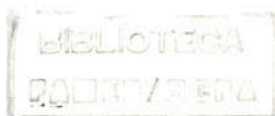
## 7 - RESUMO

Recentemente novas técnicas no diagnóstico oncológico foram introduzidas, uma delas sendo a determinação do antígeno carcinoembriônico (CEA) no líquido pleural, o que poderia auxiliar a citopatologia no diagnóstico diferencial.

Cento e duas amostras de líquido pleural, não selecionadas, foram submetidas ao exame citopatológico e à dosagem dos níveis de CEA para avaliar o rendimento do uso combinado da citopatologia e do CEA na detecção de neoplasia.

O teste utilizado para a determinação do CEA foi o de radioimunoensaio, através da técnica conhecida como "Sandwich", onde é medida a radioatividade do complexo anticorpo-antígeno-anticorpo marcado. Duas ou três lâminas, para o exame citopatológico, foram coradas pelo método de Papanicolaou e o mesmo número, pelo método de Leishman.

Sessenta e dois casos foram classificados como derrames pleurais não neoplásicos, ou seja, 22 casos devidos a tuberculose pleural, 18 a pneumonia, 9 a insuficiência cardíaca congestiva, 5 a embolia pulmonar, 4 a insuficiência renal, 2 a colagenoses e 2 a abscesso sub-frênico. Os demais 40 casos foram ocasionados por



neoplasias. Desses 40 casos, 34 foram devidos a neoplasias epiteliais, onde 14 eram carcinoma brônquico, 10 carcinoma de mama, 4 tumor primitivo desconhecido, 2 carcinoma gástrico, 2 carcinoma de ovário, 1 carcinoma de pâncreas e 1 carcinoma de reto, e 6 foram devidos a neoplasias não epiteliais.

O CEA sendo um teste relativamente novo nos derrames pleurais, procurou-se estabelecer com exatidão suas características operacionais: Especificidade, Sensibilidade, Índice de falsos positivos, Índice de falsos negativos, Valor crítico discriminativo, Valor preditivo do resultado positivo e Valor preditivo do resultado negativo.

Foi escolhido arbitrariamente, após análise dos resultados, como valor crítico discriminativo para o CEA, o nível de 8,0 ng/ml. Acima deste valor encontraram-se 61,8% dos derrames pleurais causados pelas neoplasias epiteliais. Apenas dois casos (3%) dos derrames pleurais não neoplásicos apresentaram níveis acima deste valor crítico discriminativo: ambos eram devidos à empiema pleural pós-pneumônico. As neoplasias não epiteliais não atingiram o nível escolhido como valor crítico discriminativo, devido a uma característica própria de não secretarem, ou secretarem o CEA em pequena quantidade.

O rendimento (sensibilidade) da citopatologia nas neoplasias foi de 75%, havendo ocorrido 25% de falsos negativos; a especificidade foi 100%, não tendo ocorrido falsos positivos.

O uso combinado da citopatologia e do CEA apresentou uma especificidade de 97% e uma sensibilidade de 82,5%; havendo sobre a citopatologia isolada um ganho na sensibilidade de 75% pa-

ra 82,5% e sobre o uso isolado do CEA um ganho de 60 para 82,5% na sensibilidade.

Conclui-se, pois, pela vantagem de se dosar o CEA nos casos com citopatologia negativa, usando-se o nível de 8,0 ng/ml como valor crítico discriminativo, entre os derrames pleurais neoplásicos e os com etiologia benigna.

## 8. BIBLIOGRAFIA CITADA

1. BOOTH, S.N., KING, J.P.G., LEONARD, J.C., DYKES, P.W.: Serum carcino-embryonic antigen in clinical disorders. Gut, 14:794-799, 1973.
2. BOOTH, S.N., LAKIN, G., DYKES, P.W., BURNETT, D., BRADWELL, A. R.: Cancer-associated proteins in effusion fluids. J.Clin. Path., 30:537-540, 1977.
3. BYERS, V.S., BALDWIN, R.; Tumor Immunology. In: FUDENBERG, H.H., STITES, D.P., CALDWELL, J.L., WELLS, J.V.: Basic and clinical immunology, 2<sup>nd</sup> Edition, Lange Medical Publications, Los Altos, California, USA, 1978, p. 299-300.
4. BREBOROWICZ, D., MAJEWSKI, P., SIMON, I., GLADYSZ, K., BREBOROWICZ, J.: The correlation of routine cytology with the contents of carcinoembryonic antigen and alpha-fetoprotein in pleural and peritoneal effusions. Arch. Geschwulstforsch, 47:231-235, 1977.
5. DHAR, P., MOORE, T., ZAMCHECK, N., KUPCHIK, H.Z.: Carcinoembryonic antigen (CEA) in Colonic Cancer. Use in Preoperative and Postoperative Diagnosis and Prognosis. JAMA, 221: 31-35, 1972.
6. EIMERMACHER, H., TINNEFELD, W., PREBLER, H., SCHUSTER, P., BEYER, H.K.: Carcinoembryonales antigen (CEA) und CEA-like aktivität in ascites und pleuraergüssen. Klin. Wochenschr, 57: 575-579, 1979.
7. FEINSTEIN, A.R.: Clinical Judgement. Baltimore; Willians & Wilkins, 1967.
8. FORD, C.H.J., NEWMAN, C.E., LAKIN, J.: Rôle of carcinoembryonic antigen in bronchial carcinoma. Thorax, 32: 582-588, 1977.
9. GALEN, R.S., GAMBINO, S.R.: Beyond Normality: The Predictive Value and Efficiency of Medical Diagnosis. New York, John Wiley & Sons, 1975.
10. GOLD, P., FREEDMAN, S.O.: Specific carcinoembryonic antigens



- of the human digestive system. J. Exp. Med., 122: 467-481, 1965.
11. HANSEN, H.J., SNYDER, J., MILLER, E., VANDERVOORDE, J.P., MILLER, O.N., HINES, L.R., BURNS, J.J.: Carcinoembryonic antigen (CEA) assay. A laboratory adjunct in the diagnosis and management of cancer. Hum. Pathol., 5: 139-147, 1974.
  12. HIRSCH, A., RUFFIE, P., NEBUT, M., BIGNON, J., CHRÉTIEN, J.: Pleural effusion: laboratory tests in 300 cases. Thorax, 34: 106-112, 1979.
  13. JOHNSON, W.D.: The Cytological diagnosis of cancer in serous effusions. Acta Cytol, 10: 161-172, 1966.
  14. KLOCKARS, M., LINDGREN, J., PETTERSSON, T., HELLSTROM, P.E., NORHAGEN, A.: Carcinoembryonic antigen in pleural effusions. The Lancet, 2: 1057, 1978.
  15. LAURENCE, D.J.R., STEVENS, U., BETTELHEIN, R., DARCY, D., LEESE, C., TUBERVILLE, C., ALEXANDER, P., JOHNS, E.W., MUNRO NEVILLE, A.: Rôle of plasma carcinoembryonic antigen in diagnosis of gastrointestinal, mammary and bronchial carcinoma. Brit. Med. J., 3: 605-609, 1972.
  16. LOPES-CARDOZO, P.: Clinical cytology. Staflen, Leyden, 1954.
  17. LO GERFO, P., KRUPPEY, J., HANSEN, H.J.: Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia. N.Engl. J. Med., 285: 138-141, 1971.
  18. LUSTED, L.B.: Introduction to Medical Decision Making. Springfield, Illinois, Charles C. Thomas, 1968.
  19. MAC NEIL, B.J., KEELER, E., ADELSTEIN, S.J.: Primer on certain elements of decision making. N. Engl. J. Med., 293: 211-215, 1975.
  20. MEYER, P.C.: Metastatic Carcinoma of the pleura. Thorax, 21: 437-443, 1966.
  21. MOORE, T.L., KUPCHIK, H.Z., MARCON, N., ZAMCHECK: Carcinoembryonic antigen assay in cancer of the colon and pancreas and other digestive tract disorders. Am.J.Digest. Dis., 16: 1-7, 1971.
  22. NYSTRON, J.S., DYCE, B., WADA, J., BATEMAN, J.R., HAVERBACK, B.: Carcinoembryonic antigen titers on effusion fluid. Arch. Intern. Med., 137: 875-879, 1977.
  23. PAUKER, S.G., KASSIRER, J.P.: Therapeutic decision making: a cost benefit analysis. N.Engl.J.Med., 293:229-34, 1975.
  24. REYNOSO, G., CHU, T.M., HOLYOKE, D., COHEN, E., NEMOTO, T., WANG, J.J., CHUANG, J., GUINAN, P., MURPHY, G.P.: Carcinoembryonic antigen in patients with different cancers. JAMA, 220: 361-365, 1972.

25. RITTGERS, R.A., LOWENSTEIN, M.S., FEINERMAN, A.E., KUPCHIK, H. Z., MARCEL, B.R., KOFF, R.S., ZAMCHECK, N.: Carcinoembryonic antigen levels in benign and malignant pleural effusions. Ann.Int.Med., 88: 631-634, 1978.
26. SALAS, H., LOUVET, H., ZEITOUN, P., DELTOUR, G.: Determination of carcinoembryonic antigens in effusion fluids. Nouv.Presse Med., 8: 526-527, 1979.
27. SALYER, W.R., EGGLESTON, J.C., EROZAN, Y.S.: Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. Chest, 67:536-539, 1975.
28. SCHWARTZ, W.B., GORRY, G.A., KASSIRER, J.P., ESSIG, A.: Decision analysis and clinical judgment. Amer.J.Med., 55: 459-72, 1979.
29. SILVA, L.C.C.: Diagnóstico diferencial nos derrames pleurais. Tese de Mestrado, U.F.R.G.S., Porto Alegre, 1976.
30. SPRIGGS, A.I., BODDINGTON, M.M.: The cytology of effusions. Heinemann, London, 2nd. ed., 1968.
31. STANFORD, C.F., MUNRO NEVILLE, A., LAURENCE, D.J.R.: Concurrent assays of plasma and pleural effusion levels of carcinoembryonic antigen in the diagnosis of pulmonary disease. The Lancet, 2: 53, 1978.
32. THOMPSON, D.M.P., KRUPPEY, J., FREEDMAN, S.O., GOLD, P.: The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. Pro.Natl.Acad.Sci., 64:161-167, 1969.
33. VECCHIO, T.J.: Predictive value of a single diagnostic test in unselected populations. N. Engl.J.Med., 274: 1171-1173, 1966.
34. VINCENT, R.G., CHU, T.M., FERGEN, T.B., OSTRANDER, M.: Carcinoembryonic antigen in 288 patients with carcinoma of the lung. Cancer, 36: 2069-2076, 1975.
35. WEINSTEIN, M.C., FINEBERG, H.V.: Clinical decision analysis. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1980.
36. WHITESIDE, T.L., DEKKER, A.: Diagnostic significance of carcinoembryonic antigen levels in serous effusions. Correlation with cytology. Acta.Cyt., 23: 443-447, 1979.
37. ZAMCHECK, N., KUPCHIK, H.Z.: Summary of clinical use and limitations of the carcinoembryonic antigen assay and some methodological considerations. In: ROSE, N.R., FRIEDMAN, H.: Manual of Clinical Immunology. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA, 1976, p. 753-764.