

Atualização

Critérios bioquímicos para classificar transudatos e exsudatos pleurais

Biochemicals criterions to differentiate between pleural transudates and exudates

Bernardo Maranhão¹, Cyro Teixeira da Silva Junior², Gilberto Perez Cardoso³

RESUMO

O diagnóstico síndrômico de derrame pleural implica na necessidade de se estabelecer sua causa. Como primeiro passo deve-se classificá-lo entre exsudato ou transudato. Definindo-o como transudato, a princípio, descarta-se doença pleural primária situando o derrame num contexto de doença sistêmica sem envolvimento pleural direto. Já no exsudato gera o raciocínio de processo acometendo a diretamente a pleura por doenças infecciosas ou neoplásicas. A fim de se estabelecer o diagnóstico diferencial, a análise bioquímica do líquido pleural é realizada sistematicamente, e vem se constituindo em alvo de pesquisas no sentido de se alcançar um parâmetro, ou conjunto deles, capazes de diferenciar os dois tipos de derrame com a maior eficiência e menor custo. Neste sentido, os critérios bioquímicos são freqüentemente utilizados. No entanto, torna-se crucial o correto entendimento dos testes diagnósticos empregados para a diferenciação, o que propicia o conhecimento das vantagens e limitações da utilização dos exames isoladamente ou em paralelo. Desde a publicação inicial de Richard Light e colaboradores (1972) tem-se buscado a melhor forma de alcançar a adequada classificação, comparando-se seu critério com demais dosagens bioquímicas no líquido pleural. Critérios incluindo bilirrubina total, colesterol total e frações, albumina, colinesterase e adenosina desaminase, entre outros, não atingiram 100 % de especificidade ou sensibilidade. Ainda deve-se desenvolver critérios que permitam o diagnóstico específico de transudato e exsudato pleural com o menor número de exames.

Descritores: derrame pleural, exsudatos, transudatos.

ABSTRACT

Pleural effusion syndrome needs to have its cause established to define a diagnosis. The first way is to classify the pleural effusion in transudates or exudates. Transudates are linked to systemic diseases and in this case the involvement of pleural disease is discharged. In the other hand, exudates are related to several diseases, infectious or neoplastic, that compromises the pleural tissue. The pleural effusion analysis is the main instrument to define between transudates or exudates and many researches are being carried out to find the best parameter (s) with high efficiency and low cost. Biochemical criterions are the most useful tools to get the differential diagnosis in pleural effusions. The knowledge around the diagnostic tests is very important because they are used to establish the relevance and precision of the parameter (s) used in the analysis of pleural effusions. Since Richard W. Light and coworkers' publication in 1972, several researchers are trying to find the best form to classify the pleural effusions. New criterions include total bilirubin, total cholesterol and fractions, albumin, cholinesterase and adenosine deaminase, among others, but they did not reach 100% of specificity or sensitivity. The actual goal is to develop a criterion for transudates and exudates with few parameters.

Key words: pleural effusion, exudates, transudates.

1. Professor Assistente da Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

2. Professor Adjunto do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal Fluminense. Responsável pelo Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural da Disciplina de Pneumologia

3. Professor Titular do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal Fluminense

Trabalho realizado pela Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) e pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro, Brasil.

Endereço para correspondência: Bernardo Maranhão. Rua Voluntários da Pátria, 445, sala 607, Botafogo. Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP 22.270-000. e-mail: b.c.maranhao@uol.com.br

Recebido para publicação no dia 15/11/2005 e aceito em 20/12/2005, após revisão.

INTRODUÇÃO

O encontro de derrame pleural constitui-se em diagnóstico sintomático e traz consigo questionamentos adicionais, referentes à sua etiologia. Já que tal entidade partilha inúmeras condições clínicas, torna-se fundamental uma abordagem sistematizada, a fim de se viabilizar a determinação do fator gerador para o acúmulo de líquido no espaço pleural.

Desde 1972, quando Light & cols¹ definiram critérios para a distinção do derrame entre exsudato ou transudato por meio da dosagem pareada no soro e líquido pleural da desidrogenase láctica (LDH) e proteínas totais, muitas pesquisas e publicações têm-se voltado para o encontro de métodos de diagnóstico que contemplem o máximo de acurácia com o menor número de exames, acarretando redução de custos e favorecendo a interpretação inequívoca dos parâmetros utilizados.

A conclusão da análise do líquido indicativa de exsudato conduz o diagnóstico frente a amplo universo de doenças, as quais deverão ser identificadas mediante métodos que complementam a análise do líquido pleural. Em oposição, no entanto, a descoberta de um transudato não justificaria a adoção de procedimentos adicionais na cavidade pleural, para o diagnóstico, embora existam situações de derrame transudativo em pacientes portadores de neoplasia pulmonar em frequência de, aproximadamente, 5% dos casos.² São derrames paramalignos, que podem ser decorrentes de doenças sistêmicas, brônquicas ou de mediastino.

Assim, o acúmulo de líquido transudativo está correlacionado com o aumento da pressão hidrostática ou redução da pressão oncótica, mas com a preservação da normalidade das superfícies pleurais. O derrame exsudativo se relaciona, independente de sua causa, ao aumento da permeabilidade da microvascularização pleural e/ou obstrução linfática pleural ou do mediastino.

Para fins de distinção, primariamente torna-se fundamental o conhecimento do que mais frequentemente induz à formação de cada tipo de derrame pleural. Insuficiência cardíaca, cirrose hepática e tromboembolia pulmonar constituem-se nas causas mais comuns de transudato, enquanto o exsudato é geralmente ocasionado por infecções, neoplasias malignas e, novamente, por tromboembolia pulmonar.³

Em sendo assim, a relevância do tema justifica-se, porque inúmeras doenças torácicas e extra-torácicas constituem-se em possíveis causas dos derrames pleurais, o que explica a frequência elevada da síndrome. As superfícies pleurais não são comprometidas pela doença primária quando o derrame caracteriza-se por ser transudativo e, neste caso, não são necessários procedimentos diagnósticos mais invasivos, recorrendo-se apenas, na maioria dos casos, ao procedimento de toracocentese. Em contraste, um exsudato resulta de doenças que comprometem a superfície pleural e,

assim, procedimentos diagnósticos mais invasivos (biópsia pleural fechada com agulha, broncoscopia, toracoscopia, mediastinoscopia e toracotomia) podem ser necessários para o diagnóstico da causa da síndrome.

O objetivo deste trabalho foi rever os critérios atualmente utilizados no diagnóstico diferencial entre transudato e exsudato pleural, enfocando os exames empregados para a diferenciação entre ambas classificações.

FISIOLOGIA PLEURAL

A superfície pleural é composta por camada de células mesoteliais subjacente a tecido conjuntivo, medindo em área cerca de 4000 cm², em adulto de 70 Kg. A presença da fina camada de líquido entre os folhetos pleurais proporciona o acoplamento entre a parede torácica e o pulmão. O volume do líquido deve ser pequeno e com baixa pressão coloidosmótica, para tal finalidade.⁴

Fisiologicamente, na cavidade pleural existem cerca de 3 e 15 mL de líquido pleural, como consequência de filtrado microvascular, com a finalidade de lubrificar os folhetos pleurais durante os movimentos ventilatórios. O *clearance* do fluido é garantido pela rede linfática, através de mecanismo semelhante ao existente no interstício de vários outros setores do organismo.⁵

Atualmente, o conceito mais empregado para o entendimento da dinâmica do líquido pleural passa pelo conhecimento da pressão de superfície pleural, que representa a força gerada pelo recolhimento elástico do pulmão e da caixa torácica, os quais se encontram em sentidos opostos.⁴ Seu valor é aproximadamente -6 cmH₂O, em terço médio pulmonar durante a ventilação em volume corrente, atingindo valores máximos nos ápices e menores nas bases.⁵ A diferença entre o gradiente vertical da pressão pleural e da pressão hidrostática (1 cmH₂O/cm estatura) direciona o fluxo para a cavidade pleural.

A formação do derrame pleural foi estudada em modelo animal, no qual submetem-se carneiros a sobrecarga hídrica, avaliando-se o volume líquido formado. Os autores concluíram que houve acréscimo do fluxo de líquido, significativamente, estimando-se que, aproximadamente, 25% do edema pulmonar gerado dirigiram-se à cavidade pleural.⁶

A circulação do líquido pleural exerce implicações relacionadas às análises de alguns elementos dosados. Branstetter & cols⁷ realizaram estudo comparando resultados de pH, proteínas, LDH e hemácias em posições corporais distintas. Demonstraram que seus valores modificavam-se de forma significativa em função da posição do paciente, tendendo a concentrações maiores, de supina para ortostatismo, por meio de toracocenteses repetidas, com intervalos de trinta minutos, no mesmo paciente. Os autores concluíram que a diferença observada ocorria apenas nos derrames exsudativos, por provável componente de deposição

gravitacional dos elementos, sem, no entanto, acarretar variações interpretativas. Todavia, os autores recomendam considerar tal fenômeno em casos de valores limítrofes compatíveis com transudatos.

CRITÉRIOS BIOQUÍMICOS PARA CLASSIFICAR TRANSDATOS E EXSUDATOS PLEURAIIS

a) Critério de Light.

Há três décadas (1972), Light & cols¹ propuseram a adoção de um critério para o diagnóstico de exsudatos pleurais. Os líquidos pleurais deveriam contemplar ao menos um dos seguintes parâmetros para ser classificado como tal: 1) dosagem de LDH acima de 200 UI/L no líquido pleural ou maior do que 2/3 do limite superior normal para o método no soro; 2) relação de proteínas totais no líquido pleural/soro maior do que 0,5; 3) relação de LDH no líquido pleural/soro maior do que 0,6. A combinação dos dois primeiros parâmetros foi encontrada em 97% dos exsudatos. Este critério vem sendo empregado tradicionalmente e é sistematicamente comparado a outros métodos para classificação do líquido pleural.

O critério de Light possui elevada sensibilidade, porém com especificidade menor para o diagnóstico de exsudato. Existe, portanto, a possibilidade de classificar-se como exsudato pacientes portadores de transudato. Este erro de classificação tem sido observado, basicamente, nos portadores de insuficiência cardíaca e sob terapia diurética.⁸ Em série de 554 pacientes e analisando 709 amostras de líquido pleural, Burgess & cols⁹ compararam o critério de Light com dosagens de colesterol no líquido pleural, relação de bilirrubina total no líquido pleural dividida pela do soro e o gradiente de albumina. Neste estudo, o critério de Light alcançou acurácia de 93%, sensibilidade de 98% e especificidade de 83%, ou seja, desempenho melhor do que todos os outros parâmetros avaliados na pesquisa.

Corroborando com a afirmação anterior, Castro & cols,¹⁰ por meio de amplo estudo envolvendo 850 casos de derrame pleural, determinaram que a avaliação das variáveis bioquímicas propostas por Light possui excelente capacidade de diferenciar exsudato de transudato pleural, recomendando, porém, o emprego da dosagem do colesterol acima de 47 mg/dL associado à dosagem da LDH maior que 222 UI/L, ambas no líquido pleural, por terem rendimento semelhante aos critérios de Light e por acarretarem menor custo, já que eliminam a necessidade de comparação com o soro.

A melhor combinação de parâmetros tem sido alvo de buscas freqüentes, por se considerar a associação dos exames utilizados por Light como superposição de variáveis, a partir da interpretação de que não haveria sentido em se associar medidas sem correlação como a LDH no soro com a do líquido, de acordo com dados já coletados previamente por Joseph & cols.¹¹ Neste estudo, concluiu-se que as alterações da LDH no soro não interferem na medida da pleural, con-

trastando com a análise das proteínas totais, as quais se inter-relacionam, justificando assim o uso da relação do líquido/soro.

b) Gradiente de albumina

Com o objetivo de minimizar erros de classificação, o emprego do gradiente de albumina pode ser útil. É calculado subtraindo-se o valor da albumina do soro daquela do líquido pleural. O resultado (gradiente) menor ou igual a 1,2 g/dL classifica o líquido pleural como um exsudato.¹² O gradiente de albumina é útil em pacientes conforme acima mencionados, quais sejam os cardiopatas sob diuretoterapia. Nestes, o diagnóstico de “pseudoexsudato” pode ocorrer com freqüência relativamente maior e interferir no rendimento dos critérios propostos por Light, já que há indícios sugerindo mecanismo de abertura de poros no endotélio pela elevação da pressão hidrostática, permitindo a passagem de macromoléculas para a cavidade pleural.

Roth & cols,¹² estudando 41 exsudatos e 18 transudatos, atingiram especificidade maior do que a obtida pelo critério de Light, classificando corretamente 57 dos 59 pacientes estudados. No entanto, há certo debate na literatura indicando que a dosagem da LDH no líquido pode contribuir nesta discriminação, com rendimento comparável ou mesmo superior ao do gradiente albumina.¹³ Os mesmos autores, em revisão anterior, concluíram sobre a ausência de correlação entre a dosagem sérica de LDH e a pleural. Assim, observa-se elevação compartimentalizada de sua dosagem, justificando a melhor *performance* desta variável na distinção entre transudatos e exsudatos, especialmente se associada à relação de proteína total do soro para o líquido pleural, por meio da análise da razão de verossimilhança positiva mais elevada, em comparação aos demais parâmetros estudados,¹³ corroborando com os achados anteriores.

c) Critério do colesterol

A dosagem do colesterol no líquido pleural tem sido empregada desde a publicação de Hamm & cols¹⁴ que, em 1987, estudaram 70 pacientes, dos quais 62 tiveram identificadas suas doenças previamente, sendo divididos, igualmente, entre transudatos e exsudatos. Utilizando o valor de 60 mg/dL como referência foi possível a distinção adequada da maioria dos líquidos, restando apenas 5% não identificados corretamente.

As dosagens dos níveis de colesterol e LDH, conjuntamente, no líquido pleural apresentaram apreciável poder de diferenciação entre os tipos de derrame pleural, com a vantagem de dispensar a coleta de sangue e reduzir o número de exames necessários para a discriminação entre transudato e exsudato. Tal conduta repercutiria em atenuação de custos para o diagnóstico.¹⁵

Vaz & cols¹⁶ analisaram 99 pacientes com dosagens de colesterol, suas frações HDL e LDL, triglicerídeos, apolipoproteínas AI e B, além das proteínas totais no líquido pleural e soro. Relações entre cada um dos parâmetros bioquímicos foram realizadas. Neste

estudo, detectou-se que a percentagem de colesterol associado com LDL e HDL no líquido pleural era menor em relação à do soro, sugerindo que as mesmas se modificariam ao atingirem a cavidade pleural, e que pleura seria menos permeável aos lipídeos do que às proteínas.

O limiar de discriminação para se classificar adequadamente os líquidos pode se modificar, conforme se observa na literatura. Suay & cols,¹⁷ por meio da curva ROC, encontraram o valor de 54 mg/dL de colesterol no líquido, como sendo o que melhor diferenciou as duas categorias de derrame pleural. Tal valor levou a uma sensibilidade de 95,5% e especificidade de 91,6%.

Utilizou-se também a relação entre o colesterol no líquido pleural e no soro, de 0,32, com sensibilidade de 97,4% e especificidade de 91,6%. Os autores encontraram excelente performance do critério de Light nesta amostra de pacientes (n=204), obtendo-se sensibilidade de 100% e valor preditivo negativo de 100%, para os exsudatos pleurais. Entretanto, este critério falhou na classificação dos transudatos, situação na qual o emprego da dosagem do colesterol e sua relação líquido/soro demonstraram melhor capacidade de discriminação.¹⁷

Em série de 93 líquidos pleurais, Metintas & cols¹⁸ compararam a eficiência de marcadores bioquímicos com o critério de Light. Neste estudo, a dosagem do colesterol apresentou-se com 77% de acurácia, contra 96% para o critério de Light.

Apesar de alguns resultados discrepantes, a utilização da dosagem do colesterol tem se mostrado útil na diferenciação entre os exsudatos e transudatos pleurais e deve ser solicitada de rotina na análise laboratorial dos líquidos pleurais.¹⁹ O valor discriminatório exato tem apresentado variações nas diferentes séries.

d) Critério da bilirrubina total

A dosagem da relação da bilirrubina do líquido pela do soro foi parâmetro considerado promissor para o diagnóstico de exsudatos quando o valor for superior 0,6, a partir da descrição de Meisel & cols,²⁰ em 1990, tendo sido obtidos resultados comparáveis ao critério de Light. Todavia, tal capacidade de discriminação não se mostrou tão útil em meta-análises posteriores, onde resultados pouco sensíveis e específicos foram atingidos, em uso isolado ou conjuntamente com outros parâmetros.²¹

Casística do Brasil, recentemente publicada, no que diz respeito às dosagens de bilirrubina total, utilizou a relação bilirrubina total do líquido pleural/soro maior ou igual a 0,6 como diagnóstico de derrame pleural exsudativo. Obteve-se sensibilidade de 89%, especificidade de 75%, valor preditivo positivo de 97%, valor preditivo negativo de 46% e acurácia de 87%.²²

e) Outros critérios e condutas relatados na literatura

A melhor associação entre os parâmetros bioquímicos vem sendo analisada, sistematicamente, na literatura. As próprias variáveis propostas por Light têm

considerações especiais, em diferentes situações.

A dosagem isolada de LDH foi analisada em conjunto com a contagem de leucócitos e hemácias. O objetivo dos autores foi o de analisar a capacidade de separar exsudatos de transudatos por meio deste exame bioquímico. Concluiu-se que a LDH possui a maior acurácia, isoladamente, dentre os parâmetros incluídos no critério de Light.²³

Entretanto, sabe-se que, nas toracocenteses repetidas e naquelas onde houve contaminação do líquido com hemácias, tal variável pode se mostrar falsamente elevada. Eid & cols,²⁴ avaliando 175 amostras de líquido pleural em pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva, descreveram a relação estreita entre a dosagem da LDH e a contagem de hemácias no material analisado. Destarte, propuseram que se deve corrigir a contagem obtida para a dosagem real de LDH por meio da seguinte fórmula:

LDH corrigida = LDH medida - 0,0012 x Contagem de hemácias/ μ L

Neste mesmo trabalho, os autores demonstraram que, nos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, houve persistência de derrames pleurais com características exsudativas, em alguns pacientes por provável deficiência de reabsorção protéica, em função de possível lesão de linfáticos durante o ato operatório.²⁴

Porcel & cols²⁵ compararam, por meio de rendimento como testes diagnósticos, as dosagens no líquido pleural de adenosina desaminase, glicose, proteína, colesterol, colinesterase, LDH e fosfatase alcalina, com fins de discriminação entre exsudato e transudato pleural. Foram analisados sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e *odds ratios* com o intervalo de confiança a 95%. As medidas descritas foram comparadas com o critério de Light. As dosagens do colesterol e da LDH, ambas no líquido pleural, podem se incluir dentre as melhores combinações de exames, por terem obtido resultados comparáveis ao critério de Light, alcançando-se, inclusive, especificidade de 81,3%, contra 71,4%, respectivamente, sem a necessidade de se requererem amostras sanguíneas para cálculo de relações.

A utilização da dosagem de fosfatase alcalina e da colinesterase, nesta série de pacientes, revelou-se com capacidade inferior de separar os líquidos pleurais dentre as duas categorias. Em relação à colinesterase, observou-se menor sensibilidade do que o critério de Light, o que contrasta com os achados de Pachon & cols,²⁶ e quanto à fosfatase alcalina, a especificidade calculada mostrou-se extremamente baixa, em níveis inaceitáveis.²⁵

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

Alexandrakis & cols²⁷ realizaram análise de ferritina, fator de complemento C3 e C4, haptoglobina, alfa-

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

Heffner & cols,²⁸ por meio de meta-análise envolvendo 1448 pacientes, utilizaram-se de múltiplos níveis de razão de verossimilhança, para aprimorar o diagnóstico diferencial de transudato e exsudato pleural. Nesta perspectiva, a probabilidade pré-teste para um exsudato, avaliada clinicamente, gerou melhora da acurácia do critério de Light, dosagens de colesterol no líquido e sua relação com o soro e do gradiente de albumina.

Em recente publicação, a avaliação do stress oxidativo foi utilizada para o diagnóstico diferencial entre os exsudatos e transudatos pleurais. Considerando-se que na origem do exsudato há participação de componente inflamatório, seja por envolvimento neoplásico ou infeccioso, há desequilíbrio entre o sistema oxidante e antioxidante. A partir deste processo, há formação de radicais livres do oxigênio, entre os quais o peróxido de hidrogênio. Este, quando dosado em fluidos biológicos, atua como elemento indireto de mensuração do stress oxidativo e sua contagem esteve, significativamente, mais elevada nos exsudatos do que em transudatos pleurais. Os autores calcularam o melhor valor discriminatório, por meio da curva ROC, em acima de 186 UCarr, como diagnóstico de exsudatos, gerando uma sensibilidade de 96,8%, especificidade de 96,3%, valor preditivo positivo de 98,4%, valor preditivo negativo de 92,9% e acurácia de 96,7%. Concluiu-se, pelo

presente estudo, que a avaliação do stress oxidativo representa boa alternativa para classificar derrames pleurais.²⁹

CONCLUSÃO

Conclui-se que não há exame, isolado ou em conjunto, com capacidade única de classificar os derrames pleurais. A literatura diverge em relação ao método mais apropriado e aos melhores valores classificatórios.

Num panorama de múltiplas opções, entendemos que a escolha do exame, ou do grupo deles, deva ser particularizada de acordo com o contexto do caso. A possibilidade de diagnosticar-se como "pseudoexsudato" o líquido pleural de paciente com insuficiência cardíaca, em uso de diuréticos, precisa ser considerado. O uso do gradiente de albumina, nestes casos, deve ser realizado.

Em contrapartida, por vezes, não se dispõe de avaliações sanguíneas para o cálculo de relações líquido/soro, embora saibamos que é método útil para padronizar avaliações de cada laboratório, já que unifica a interpretação, independente do valor de referência. Quando somente o líquido está disponível para avaliação bioquímica, a dupla de exames com elevado rendimento e alto poder discriminatório é a dosagem de LDH e do colesterol, neste material.

Consideramos relevante o conhecimento de que, na maioria dos estudos e na prática clínica, a proporção de exsudatos é superior à dos transudatos, o que pode acarretar o incremento dos valores preditivos positivos e a diminuição do valor preditivo negativo das variáveis, para o diagnóstico de exsudato. Tal conclusão nos impele a uma visão crítica dos testes diagnósticos, bem como torna fundamental classificar os líquidos pleurais, situando-os dentre as probabilidades clínicas mais plausíveis.

REFERÊNCIAS

1. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusion: The diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77:507-13.
2. Romero-Candeira S, Hernández L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernández C, et. al. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusion? *Chest* 2002; 122:1524-9.
3. Light RW. Pleural Effusion. *N Engl J Med* 2002; 346(25):1971-7.
4. Zocchi L. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 2002; 20:1545-58.
5. Lai-Fook SJ. Pleural mechanics and exchange. *Physiol Rev* 2004; 84:385-410.
6. Broaddus VC, Wiener-Kronish JP, Staub NC. Clearance of edema into the pleural space of volume-loaded anesthetized sheep. *J Appl Physiol* 1990; 68:2623-30.
7. Brandstetter RD, Velazquez V, Viejo C, Karetzky M. Postural changes in pleural fluid constituents. *Chest* 1994; 105:1458-61.
8. Romero-Candeira S, Fernandez C, Martin C, Sanchez-Paya J, Hernandez L. Influence of diuretics on the concentration of protein and other components of pleural transudates in patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 110(9):681-6.
9. Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard F. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. *Chest* 1995; 107(6):1604-6.
10. Castro DJ, Nuevo GD, Pérez-Rodríguez E. Análisis comparativo de los criterios de Light y otros parámetros bioquímicos para distinguir entre exudados y trasudados. *Rev Clin Esp* 2002; 202(1):3-6.
11. Joseph J, Badrinath P, Basran GS, Sahn SA. Is the pleural fluid transudate or exudate? A revisit of the diagnostic criteria. *Thorax* 2001; 56:867-70.
12. Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. The serum effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest* 1990; 98(3):546-9.
13. Joseph J, Badrinath P, Basran GS, Sahn SA. Is albumin gradient or fluid to serum albumin ratio better than the pleural fluid lactate dehydrogenase in the diagnostic of separation of pleural effusion? *BMC Pulm Med* 2002; 2(1):1.
14. Hamm H, Brohan U, Bohmer R, Missmahl. Cholesterol in pleural effusion. A diagnostic aid. *Chest* 1987; 92:296-302.
15. Costa M, Quiroga T, Cruz E. Measurement of pleural fluid cholesterol and lactate dehydrogenase. A simple and accurate set of indicators for separating exudates from transudates. *Chest* 1995; 108:1260-3.
16. Vaz MAC, Teixeira LR, Vargas FS, Carmo AO, Antonangelo L, Onishi R, Light RW. Relationship between pleural fluid

- and serum cholesterol levels. *Chest* 2001;119:204-10.
17. Suay VG, Moragón EM, Viedma EC, Tordera MP, Fábregas ML, Aldás JS. Pleural cholesterol in differentiating transudates and exudates. A prospective study of 232 cases. *Respiration* 1995;62:57-63.
 18. Metintas M, Alatas O, Alatas F, Colak O, Ozdemir N, Erginel S. Comparative analysis of biochemical parameters for differentiation of pleural exudates from transudates Light's criteria, cholesterol, bilirrubin, albumin gradient, alkaline phosphate, creatine kinase and uric acid. *Clin Chim Acta* 1997;264(2):149-62.
 19. Valdes L, Pose A, Suarez J, Gonzales-Juanatey JR, Sarandeses A, San Jose E et al. Cholesterol: a useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. *Chest* 1991;99:1097-102.
 20. Meisel S, Shamiss A, Thaler M, Nussinovitch N, Rosenthal T. Pleural fluid to serum bilirrubin concentration ratio for separation of transudates from exudates. *Chest* 1990;98:141-4.
 21. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. Primary study investigators. *Chest* 1997;111:970-80.
 22. Pessoa CLC, Silva Junior CT, Cardoso GP, Monteiro NP. Dosagem de bilirrubina para classificar transudato e exsudato pleural. *Pulmão RJ* 2004; 13(1):24-8.
 23. Iqbal M, Jaffery T, Shah SH. Isolated pleural fluid lactic dehydrogenase level: a cost effective way of characterizing pleural effusions. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2002;14(2):2-5.
 24. Eid AA, Keddissi LI, Samaha M, Tawk MM, Kimmell K, Kinasewitz GT. Exudative effusion in congestive heart failure. *Chest* 2002;122:1518-23.
 25. Porcel JM, Vives M, Vicente de Vera MC, Cao G, Rubio M, Rivas MC. Useful tests on pleural fluid that distinguish transudates from exudates. *Ann Clin Biochem* 2001;38:671-5.
 26. Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I, Sanchez JF, Jimenez B, Custardoy J. Pleural fluid to serum cholinesterase ratio for separation of transudates and exudates. *Chest* 1996;110:97-101.
 27. Alexandrakis M, Coulocheri S, Kiriakou D, Bouros D, Xirouhaki, Siafakas N et al. Diagnostic value of ferritin, haptoglobin, α_1 antitrypsin, lactate dehydrogenase and complement factors C3 and C4 in pleural effusion differentiation. *Respir Med* 1997;91:517-23.
 28. Heffner JE, Highland K, Brown LK. A meta-analysis derivation of continuous likelihood ratios for diagnosing pleural fluid exudates. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1591-9.
 29. Papageorgiou E, Kostikas K, Kiropoulos T, Karetsi E et al. Increased oxidative stress in exudative pleural effusion. A new marker for the differentiation between exudates and transudates? *Chest* 2005;128:3291-97.