

Dupl.

RONALDO JOÃO SPINATO TORRESINI

VALOR CLÍNICO DO ESTUDO COMBINADO
DO ANTÍGENO CARCINOEMBRIÔNICO (CEA)
E DO EXAME CITOPATOLÓGICO EM LÍQUIDO DE ASCITE

Dissertação apresentada para a obtenção do
Grau de Mestre em Gastroenterologia, pelo
Curso de Pós-Graduação da Universidade Fe-
deral do Rio Grande do Sul, sob a orienta-
ção do Dr. JOÃO CARLOS PROLLA.

Porto Alegre, 1983.

Dedico à minha esposa
Beth e aos meus pais Moacyr
e Lori.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. João Carlos Prolla, que, além de orientador, foi grande amigo, apoiando-me e incentivando-me.

Ao Dr. José Cutin, que me possibilitou realizar o Curso de Pós-Graduação em Gastroenterologia e pelo incentivo.

Ao Prof. Dr. José Martins Job, pelo incentivo.

Ao Dr. Luiz Fernando Jobim, pelo apoio.

À Dra. Elenice Kraemer Moraes, da Unidade de Imunologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela colaboração nas dosagens do Antígeno Carcinoembriônico.

S U M Á R I O

	Página
1 - INTRODUÇÃO	5
1.1 - Considerações gerais sobre peritônio, ascite e exame citopatológico	6
1.2 - Considerações gerais sobre o antígeno carcinoembrionico (CEA)	11
2 - MATERIAL E MÉTODO	18
3 - RESULTADOS	25
4 - DISCUSSÃO	76
CONCLUSÕES	92
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94
ÍNDICE DE TABELAS	98
ÍNDICE DE FIGURAS	101

1 - INTRODUÇÃO

O diagnóstico diferencial entre ascite secundária a câncer ou doença de causa não cancerosa é, às vezes, uma tarefa difícil. Um diagnóstico correto nestas circunstâncias é fundamental, pois a conduta a ser adotada varia enormemente. Um método simples e eficaz seria o indicado. Atualmente, para este fim, dispomos do estudo citopatológico do líquido de ascite, se não quisermos ser mais invasivos. Este método tem uma alta especificidade, embora sua sensibilidade esteja em torno dos 50%. Com a descoberta do Antígeno Carcinoembriônico (CEA), em 1965, por GOLD e FRIEDMAN (9), um novo parâmetro para o diagnóstico de doenças malignas apareceu. Assim sendo, propomos a pesquisa deste antígeno no líquido de ascite para que, junto com o estudo citopatológico, nos permita obter melhores índices no diagnóstico de ascites malignas.

O início da citologia é assinalado pela descoberta do microscópio (1665), e, na metade do século XIX, já era possível identificar células malignas na secreção vaginal, urina e conteúdo gástrico. Em 1880, Ehrlich introduziu preparações secas e coradas. Outras colorações e métodos foram sendo propostos, e, em 1943, Papanicolaou e Traut publicaram sua monografia sobre o diagnóstico do câncer uterino pelo esfregaço vaginal, empregando o método de coloração proposta por Papanicolaou em 1928. Este

método é muito usado pela clareza, beleza e conservação das preparações. Um outro método muito utilizado é o "hematológico" com esfregaço seco ao ar e corado com corantes tipo Romanowski. A citologia tem prestado grande ajuda nas mais diversas afecções. O estudo citopatológico, referente ao líquido de ascite, segundo SPRIGGS (28), tem uma especificidade de 100% e uma sensibilidade relativamente baixa de 64,4%. Séries que mostram índices muito melhores de sensibilidade geralmente sacrificam a especificidade. Em nosso meio, numa recente tese, foi mostrada uma sensibilidade de 50% e uma especificidade de 100%, embora o pequeno número dos casos estudados não permitiu uma avaliação mais realista do método (21). Como vemos, o exame citopatológico positivo para células malignas é, em geral, altamente confiável e determina com precisão a invasão serosa pela neoplasia maligna. Entretanto, um número considerável de derrames serosos, apesar de causados pela invasão da serosa, tem exame citopatológico negativo. É em especial neste grupo de pacientes que outros métodos ainda não-invasivos são necessários e devem ser pesquisados.

1.1 - Considerações gerais sobre peritônio, ascite e exame citopatológico

O peritônio, que tem origem na camada embrionária mesenquimal, é formado por uma camada de células planas, suportado por tecido conectivo, contendo vasos e nervos. Este revestimento, a exemplo do que acontece na pleura, tem uma porção parietal, que recobre a parte interna da parede abdominal, e uma porção visceral, que recobre parte do intestino, o mesentério e alguns órgãos. A cavidade entre os folhetos é virtual, normalmente. Estudos com microscópio eletrônico mostram as células mesoteliais com microvilos na sua superfície e muitas vesículas pinocitóticas. É provável que o líquido - em torno de 200ml - que lubrifi

ca as superfícies mesoteliais seja regulado por estas células. O peritônio é uma membrana dializadora e, devido à sua grande área, uma rápida troca de eletrólitos e líquido ocorre. Suas conexões linfáticas são numerosas (27).

Os derrames na cavidade abdominal são chamados ascite. Diversos mecanismos, atuando separadamente ou em combinação, têm sido propostos como causadores da ascite: 1) aumento da resistência vascular ao fluxo sanguíneo hepático; 2) fluxo linfático hepático aumentado; 3) hipertensão portal e pressão de filtração capilar aumentada; 4) pressão coloidosmótica diminuída do plasma; 5) função renal alterada; 6) hiperaldosteronismo; 7) secreção excessiva do hormônio antidiurético pela pituitária; 8) alteração dos capilares em doenças inflamatórias e neoplásicas (7).

Os componentes celulares quase habituais da ascite são as células mesoteliais, os macrófagos e os leucócitos.

As células mesoteliais na ascite tornam-se cubóides e, em inflamações, pode haver alteração da estrutura com proliferação aumentada. Pode haver descamação de células mesoteliais para dentro do derrame. Normalmente são células poligonais com, aproximadamente, 20um de diâmetro, citoplasma eosinofílico ou cianofílico delicado mas bem demarcado e um núcleo redondo ou oval. O núcleo geralmente está no centro da célula, possui o mesmo tamanho, é bem demarcado e contém um único nucléolo, localizado no centro do núcleo. As células mesoteliais na ascite podem aparecer isoladas ou agrupadas.

Macrófagos (histiócitos): originam-se da medula óssea e são monócitos transformados. Na ascite o macrófago é uma célula mononucleada com um tamanho variando de 10 a 20um de diâmetro,

geralmente isolada ou agrupada frouxamente. Possui um citoplasma vacuolado. O núcleo está, em geral, na periferia celular. Macrófagos bi e multinucleados podem ser vistos ocasionalmente. Possuem caracteristicamente atividade fagocítica e lisossômica. A diferença com células mesoteliais é, muitas vezes, difícil de ser feita.

Leucócitos: nos casos crônicos, os linfócitos predominam. Se são numerosos ou, e especialmente, se são os únicos leucócitos, tuberculose, leucemia linfocítica ou linfossarcoma devem ser investigados. Leucócitos polimorfonucleares neutrófilos indicam processo inflamatório agudo. Na presença de processo inflamatório intenso o diagnóstico de câncer não deve ser feito, exceto se existam evidências irrefutáveis (13).

Os derrames podem ser classificados quanto à sua concentração em proteína e densidade:

a) Transudatos - são derrames que apresentam um baixo teor em proteínas, normalmente abaixo de 3g%, e densidade menor que 1015. O acúmulo de transudato parece ser devido à filtração do soro sanguíneo através da parede vascular fisicamente intacta. O componente celular é constituído de células mesoteliais, poucos leucócitos e histiócitos. Exemplos de transudatos são as ascites secundárias à insuficiência cardíaca congestiva e à cirrose hepática.

b) Exsudatos: resultam do acúmulo ativo de líquido dentro das cavidades corporais, aparentemente associado com lesão das paredes dos capilares. Têm alta concentração protéica (acima de 3,0g%) e densidade elevada (maior que 1015). São ricos em fibrina e, portanto, podem coagular (7, 14).

Há duas causas principais para a formação de um exsudato:

inflamatória e tumoral. As causas inflamatórias mais comuns são perfuração de víscera ou lesão visceral, tuberculose, peritonite bacteriana primária (rara, exceto na criança), e, na mulher, infecção no trato genital. Os tumores que produzem exsudato são geralmente malignos e metastáticos. Um mecanismo para a formação de ascite em processo metastático maligno foi assim evidenciado por Siegler e Koprowska em experiências com gatos: dentro de 24 horas após inoculação intraperitoneal, as células cancerosas penetraram através do mesotélio e estabeleceram colônias dentro do tecido subperitoneal. Em 48 horas o crescimento de um tumor sólido estava estabelecido, associado com a ruptura local dos capilares. O fluxo de células cancerosas na direção da cavidade peritoneal, acompanhado pela perda de plasma a partir dos capilares e linfáticos lesados, iniciou-se no terceiro dia. Não pode ser excluído que mecanismo semelhante ocorra no ser humano (14).

Os tumores primários de peritônio são raros. A ascite é rara nos mesoteliomas carcinomatosos, e é menos freqüente nos tumores sarcomatosos.

Bem mais freqüentes são os tumores metastáticos, mas a identificação destas células não é fácil por duas razões: 1ª) células mesoteliais anormais ou macrófagos podem simular um tumor maligno ou podem ocultar a presença de células tumorais; 2ª) como os derrames são um meio natural e de cultura de tecidos, as células podem proliferar livres das barreiras impostas nos tecidos, fazendo com que as células cancerosas assumam a forma arredondada, e, além disso, a hipercromasia também é difícil de ser avaliada. Não obstante estas dificuldades, um exame citopatológico acurado pode ser feito, freqüentemente, com identificação do tipo do tumor e, às vezes, sugerindo a sua origem. As características gerais das células cancerosas na ascite são:

1) Tamanho da célula: pode variar bastante conforme o tipo do tumor. A comparação deve ser feita com células identificáveis no esfregaço, tais como linfócitos, eritrócitos ou células mesoteliais. A partir disto e de um modo geral, as células cancerosas podem ser classificadas em grandes, médias e pequenas, segundo o seu tamanho em relação às células mesoteliais. As do tipo grande correspondem à metástase de Ca epidermóide, adenocarcinoma, melanoma maligno e muitos sarcomas. As do tipo médio compreendem metástase de tumores malignos de mama, estômago, pâncreas e pulmão; é, talvez, o grupo de maior dificuldade para ser identificado e mais importante fonte de erro diagnóstico. Como tamanho pequeno apresentam-se muitos linfomas malignos, tumores malignos da infância e certos carcinomas.

2) Anormalidades nucleares: muitas células malignas têm tamanho aumentado nos derrames. A alteração da relação núcleo-citoplasma varia de acordo com o tipo de tumor. Em algumas células cancerosas produtoras de muco e nos cânceres escamosos queratinizados, o citoplasma permanece abundante, e a relação pouco se altera, porém, na maioria de outros tumores, esta relação é maior do que nas células mesoteliais. As formas nucleares de carcinomas metastáticos nos derrames são raramente anormais. Muitas destas células mostram um núcleo redondo ou oval com bordos lisos. Hiper Cromasia e textura nuclear: na maioria das células cancerosas, o núcleo está aumentado e marcadamente hipercromático. Na maioria das vezes, a cromatina aparece granular e mais densa do que nas células mesoteliais e macrófagos. Os nucléolos são geralmente irregulares, únicos ou múltiplos. Podem ser observadas figuras mitóticas anormais. Corpúsculos de cromatina sexual múltiplos: dois ou mais são virtualmente diagnósticos de célula cancerosa na mulher. Isto é de importância nos carcinomas de ovário e mama onde as anormalidades morfológicas

das células não são proeminentes. As células mesoteliais e macrófagos têm um único corpúsculo, exceto em raros casos de supermulheres (XXX, cariótipo 47). Uma outra alteração nuclear são as zonas claras, correspondendo a invaginações citoplasmáticas.

3) Forma da célula: células alongadas e grotescas quase sempre sugerem câncer metastático.

4) Agregados celulares: quando são numerosos, a hipótese de mesotelioma maligno deve ser considerada. Adenocarcinomas também podem formar um grande número de agregados celulares.

5) Produtos celulares: produtos da atividade metabólica da célula, tais como muco, melanina e queratina, nunca são produzidos por células benignas nos derrames e por isso são de importância diagnóstica.

6) Superfície celular: foi observado que a superfície das células cancerosas pode ter processos citoplasmáticos semelhantes a microvilos alongados (14).

1.2 - Considerações gerais sobre o antígeno carcinoembriônico (CEA)

A procura de substâncias que identificassem os tumores vem do início do século, e numerosas tentativas têm sido feitas para demonstrar sua presença no soro de animais imunizados com preparações de cânceres humanos. No entanto, a falta de reprodutibilidade e não identificação de substâncias marcadoras do tumor foram causas de malogro (6). Desde cedo, por meio de estudos imunológicos, notou-se a semelhança destas substâncias com diferentes antígenos fetais, recebendo por isso a denominação de antígenos oncofetais (6). Uma das hipóteses para a ocorrência destes

antígenos no ser humano é a de que, na transformação neoplásica, ocorreria uma inversão no processo de diferenciação embriônica, especialização e organização de tecidos. Este processo de desdiferenciação e desorganização permitiria que componentes embriologicamente específicos reaparecessem como antígenos tumorais em adultos (5, 10). Estes antígenos foram primeiramente retirados de tumores induzidos experimentalmente por substâncias químicas, físicas ou vírus. Estes tumores assim induzidos são muito antigênicos, isto é, produzem substâncias que provocam forte reação imunológica. Esta reação, por sua vez, pode ser facilmente testada em laboratório. Reações fortes não são provocadas por tumores que se desenvolvem espontaneamente. A reação é fraca ou não existe, tornando, em geral, muito difícil a sua identificação (6).

Vencendo estas dificuldades, Gold e Freedman apresentaram, em 1965, o Antígeno Carcinoembriônico (CEA). Utilizando-se de tecido colônico normal e com adenocarcinoma do mesmo doador, inocularam extratos destes tecidos em coelhos. Utilizaram também a técnica de absorção: produziram um soro antitecido colônico humano normal e outro antitecido tumoral de cólon humano e fizeram estes soros serem absorvidos em excesso de tecido normal e proteínas plasmáticas - a substância que não precipitasse seria própria do tumor. Após diversas reações de imunodifusão dupla em agar, estes autores detectaram a presença de anticorpos contra, pelo menos, dois antígenos ligados ao tumor ou determinantes antigênicos, concluindo existir antígenos tumor específicos do adenocarcinoma de cólon humano, ausentes no tecido colônico normal (9). Em seguida, pesquisaram a presença destes antígenos ou determinantes antigênicos em outros tecidos do ser humano adulto e nos tecidos fetais em diversos estágios de gestação. Os resultados com tecido humano adulto revelaram que só carcinoma metastá

tico ou primário de órgãos do sistema digestivo humano (esôfago, estômago, duodeno, pâncreas e reto) continham componentes idênticos aos antígenos colônicos tumor específicos. Constataram, também, a presença dos antígenos nos órgãos digestivos de fetos entre os dois e seis meses de gestação. Estes constituintes antigênicos comuns foram, então, designados Antígenos Carcinoembriônicos do sistema digestivo humano. Estes antígenos estariam relacionados por derivarem de tecidos de mesma origem embriológica (endoderma) e teriam o mesmo processo celular de diferenciação e especialização, e o seu reaparecimento se deveria ao processo inverso de desdiferenciação e desrepressão (10).

Em 1968, Gold e Freedman estavam convencidos da especificidade do CEA para tumores epiteliais malignos do sistema digestivo humano e publicaram algumas características físico-químicas do antígeno: coeficiente de sedimentação de 6,9 a 8S, presença de 14 diferentes aminoácidos e seis carboidratos diferentes (15).

Logo após, uma técnica de radioimunoensaio (RIE) foi desenvolvida para detectar os níveis séricos do CEA em pacientes. Este teste apresentava um alto grau de especificidade e reprodutibilidade e detectava níveis de 2,5ng/ml (30). Pela facilidade do teste e auxílio clínico, a dosagem de CEA por RIE foi muito empregada e, infelizmente, a especificidade não foi confirmada. O teste foi, no início, aplicado clinicamente como um teste qualitativo, sendo o resultado "positivo" ou "negativo" o que refletia a esperança de ser usado como um teste de rastreamento para câncer de cólon (38). Esta aplicação foi logo substituída pelo teste quantitativo e, a partir daí, procurou-se um valor que discriminasse as doenças neoplásicas do epitélio gastrointestinal das demais neoplasias e doenças não-neoplásicas. Este seria o valor normal máximo. A literatura revisada por nós apresenta dife

rentes níveis recomendados por diferentes autores. Os valores citados mais freqüentemente são 2,5 e 5ng/ml de CEA no plasma. De qualquer forma, o objetivo é ter um valor acima do qual se poderia diagnosticar neoplasia gastrointestinal. No entanto, níveis elevados foram sendo encontrados em carcinoma de pulmão (32), tumores malignos do trato genital feminino, leucemia linfocítica e mielocítica agudas, carcinoma de bexiga, próstata, testículos (26), câncer medular de tireóide (35), câncer de mama (31) e pólipos adenomatosos de cólon (25). Diversas condições não neoplásicas também apresentaram níveis elevados de CEA: doença hepática crônica, principalmente se a etiologia é alcoólica (17), uremia (23), doença intestinal inflamatória crônica (22), pancreatite alcoólica e artrite reumatóide (25). Além disso, uma pequena percentagem de indivíduos normais e não fumantes e uma percentagem maior de normais fumantes apresentam níveis de CEA igual ou maior que 5,0ng/ml (2). Foi verificado também que a elevação dos níveis plasmáticos de CEA, mesmo quando resulte de um carcinoma entérico oculto, não indica diagnóstico precoce nem lesão curável. Estes dados mostraram que o CEA não é específico para tumor maligno epitelial do trato gastrointestinal.

O Antígeno Carcinoembriônico é uma glicoproteína solúvel em ácido perclórico, água e sulfato de amônia saturado a 50% e insolúvel em etanol. Parcialmente estável a 100°C, tem um coeficiente de sedimentação de 7 a 8S, tem mobilidade eletroforética de uma globulina beta sob condições levemente alcalina e um peso molecular de, aproximadamente, 200.000. A relação de carboidrato/proteína pode variar de 1:1, como em preparações de câncer de cólon, a 5:1, nas preparações de câncer de estômago. Os monossacarídeos que compõem a molécula são a fucose, manose, galactose, ácido siálico, N-acetilgalactosamina e N-acetilglucosamina. Entre os principais aminoácidos, temos o ácido aspártico,

ácido glutâmico, serina, treonina, isoleucina, leucina, prolina, tirosina, histidina (38). Foi verificada também a presença de cisteína, que sugere a presença de pontes de dissulfeto, e assim uma configuração terciária que teria importância para a antigenicidade (17). Os dados disponíveis até o momento sugerem que a molécula de CEA consiste de um centro protéico com cadeias laterais de carboidratos. As ligações N-acetilglucosamina e ácido aspártico são de particular importância na antigenicidade da molécula e a presença de cisteína também por razões já explicadas (17).

Numerosas substâncias dividem determinantes antigênicos com o CEA e podem ter reação cruzada. Estudos preliminares indicam que glico-proteína normal, antígeno carcinoembriônico colônico-2, glico-proteína do carcinoma de mama e antígeno de carcinoma de cólon-3 podem ser idênticos ao CEA, mas não dão reação cruzada no RIE do CEA realizado em extratos do ácido perclórico. Estas substâncias deveriam ser denominadas de "semelhantes ao CEA" e a medida deveria ser expressa como "atividade de CEA" (38).

Gold e Freedman, referindo-se à detecção do CEA em outros tecidos que não o epitélio gastrointestinal relatada por outros autores, afirmam que o problema está em se saber se o material encontrado nestes tecidos é idêntico ao CEA isolado a partir de tumores digestivos ou se são substâncias apenas semelhantes ao CEA e que mimetizam a sua presença em testes sensíveis. Dizem também que muitos testes de radioimunoensaio usam soros que não são monoespecíficos, embora o sejam quando empregados em testes menos sensíveis (11).

O CEA está localizado na superfície de células do intestino humano, fazendo parte do glicocálice. Não é um constituinte da membrana celular e não é demonstrado no citoplasma da célula.

É um produto secretório da célula que ISAACSON e JUDD, usando um método com imunoperoxidase, demonstraram a sua localização no glicocálice e nos grânulos de mucina das células caliciformes (12). A partir do seu sítio na superfície celular, o CEA pode ser facilmente liberado nos líquidos circundantes (11). A maioria dos adenocarcinomas de cólon tem a capacidade de sintetizar CEA. A exceção parece ser nas lesões anaplásicas, que podem ter perdido a sua capacidade de síntese pela sua extrema desdiferenciação. Foi demonstrado que o CEA está em baixa concentração na mucosa colônica normal ou inflamada (17) ou no delgado normal (12). Parece que a excreção do CEA pela mucosa não-neoplásica se dá, principalmente, diretamente para dentro do lúmen intestinal. Por outro lado, o CEA sintetizado por um adenocarcinoma, quando linfáticos e vasos sangüíneos são invadidos, é eliminado para dentro da circulação, determinando um aumento dos níveis plasmáticos (17).

Pouca informação se tem a respeito da degradação do CEA. É sabido que o fígado capta rapidamente esta glicoproteína que em grande porcentagem desaparece da circulação em uma hora. Em estudos que usaram CEA marcado, a radioatividade foi excretada pe la urina numa quantidade de 95% em 24 horas. Os níveis aumentados de CEA que acompanham doença hepática severa podem ser devidos a um aumento da produção hepática de CEA conseqüente à regeneração do hepatócito ou inflamação ou, ainda, à impossibilidade do fígado de degradar ou excretar o CEA normalmente produzido. Nos casos em que o fígado está normal, a elevação do CEA no soro deve-se ao aumento maior da produção de CEA, que supera a capacidade hepática de degradação (17).

O CEA tem sido muito utilizado para monitorizar pacientes operados de câncer colorretal. O CEA, que estava elevado no pré-operatório, tende a cair a valores em torno de 2,5ng/ml dentro

do primeiro mês, após a ressecção bem sucedida do tumor. Valores mensais de CEA são obtidos construindo-se uma nova linha de base. Nos casos em que o CEA é normal no pré-operatório, este acompanhamento também está indicado, pois, se houver recidiva, em um terço destes pacientes o CEA se elevará. Qualquer aumento significativo a partir desta nova linha de base e persistente significa a presença de uma nova fonte de produção de CEA. Isto está relacionado com recorrência do tumor ou metástase em uma alta porcentagem dos casos e pode se anteceder de meses ao aparecimento dos sintomas clínicos (8, 19, 20, 29, 33, 37).

Alguns trabalhos têm assinalado a grande ajuda do CEA no diagnóstico diferencial dos derrames serosos (4, 16, 25, 36). Com respeito à ascite, os trabalhos são muito promissores e resolvemos testar, prospectivamente em nosso meio, a utilidade prática da determinação do CEA neste derrame conjuntamente com o exame citopatológico.

Não foram feitas dosagens no soro, pois os níveis de CEA geralmente são maiores no derrame, especialmente se a causa é neoplásica. A causa disto pode ser que o CEA, sendo uma macromolécula, seja concentrado no derrame, o que proporcionará níveis elevados de CEA. Por outro lado, o CEA, no plasma, sofre rápida degradação, o que diminui os níveis obtidos (25).

Estabeleceremos, também, as características operacionais deste estudo:

- especificidade;
- sensibilidade;
- índice de falsos positivos;
- índice de falsos negativos.

Maiores dados sobre estas características podem ser obtidos em recente dissertação apresentada nesta Universidade pela Dra. Juliana Negretto (24).

MATERIAL E MÉTODO

Foi analisado o líquido de ascite de 130 pacientes, sendo que alguns casos foram analisados mais de uma vez, perfazendo um total de 146 dosagens de CEA e exames citopatológicos. Os líquidos foram enviados ao Setor de Citopatologia do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de novembro de 1978 a maio de 1982.

No Setor de Citopatologia, o líquido era centrifugado e o sedimento era processado para exame citopatológico. O sobrenadante era enviado ao Setor de Imunologia do mesmo Laboratório e guardado em "freezer" a -20°C para posterior dosagem do CEA. Do sedimento foram feitas lâminas que foram coradas com a técnica de Papanicolaou e o resultado dado em "positivo" ou "negativo" para células malignas.

Para se dosar o CEA, utilizou-se o material CEA RIA KIT da Dainabot Radioisotope Lab, Japan. Foram usados dois materiais, fornecidos pelo mesmo Laboratório, que pouco diferiam entre si. Ambos empregavam o princípio do Sandwich^R em fase sólida, diferindo no modo de colocar o anticorpo antiCEA e nos tempos de incubação.

1º material: o soro do paciente é incubado com um disco de papel contendo acoplado antiCEA (anticorpo de cabra antiCEA).

AntiCEA ^{125}I (anticorpo de cavalo antiCEA, marcado com ^{125}I) é adicionado e se ligará ao CEA que já terá reagido com o antiCEA ligado no disco de papel. Este Sandwich^R anticorpo-antígeno-anticorpo ^{125}I dará uma radioatividade que será medida e esta será proporcional ao CEA da amostra. Dentro de certos limites, quanto maior a quantidade de CEA na amostra, maior a radioatividade. A comparação com uma curva padrão preparada simultaneamente indicará o nível do CEA na amostra.

Material: CEA RIA KIT contendo 50 testes ou 15 testes em duplicata

uma placa para 50 amostras ou mais;

antiCEA: anticorpo acoplado no disco de papel em 0,1M NaHCO_3 , 0,01% de thymersol como preservativo (discos preparados ligados covalentemente com anticorpo de cabra antiCEA);

um frasco de 5,5ml: anticorpo marcado com ^{125}I de cavalo antiCEA, em 0,5M tampão borato, contendo 5% de soro eqüino com 0,01% de thymersol como preservativo. Radioatividade menor que 2 uCI/ml;

seis frascos - volumes com concentrações diferentes:

0 ng/ml	1 ml	CEA padrões em 0,1M de tampão
1 ng/ml	1 ml	acetato pH=5,0, contendo 0,1%
2,5 ng/ml	1 ml	de albumina sérica bovina com
5 ng/ml	0,5ml	0,01% de thymersol como pre-
20 ng/ml	0,5ml	servativo. Isto é preparado
100 ng/ml	0,5ml	para a curva padrão.

um frasco (17ml): 0,2M tampão acetato, pH=5,0 - tampão de extração;

um frasco (0,5ml): amostra controle contendo 4 a 6ng/

ml de CEA (tratado com tampão de ex
tração);

uma placa com 54 orifícios;

dois aspiradores;

duas placas para vedar a placa com orifício.

Outros materiais necessários:

tubos de ensaio e prateleiras;

pipetas calibradas (0,5ml) e ponteiros descartáveis;

pipetas de medição;

aparelho de banho-maria;

misturador de amostra;

centrífuga;

pipetas calibradas (0,1ml) e ponteiros descartáveis;

papel de filtro;

injetor contínuo;

pinças;

NaCl a 0,9% ou água destilada;

contador gama; ?

fonte de vácuo;

aspirador;

agitador.

Procede-se da seguinte maneira para esta dosagem:

1) Extração do CEA a partir do líquido de ascite:

a) usando pipetas de precisão, colocar 0,5ml do líquido de ascite dos pacientes num tubo de ensaio e adicionar 0,5ml de tampão acetato a 0,2M, pH=5 e misturar bem (amostra: tampão = 1:1);

b) cobrir os tubos e aquecê-los em banho-maria por 10min a $85^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$;

- c) misturar o conteúdo do tubo em um misturador de amostra por 2 a 3 segundos;
- d) centrifugar a 2200-2300xg por 10 minutos;
- e) transferir o sobrenadante para tubos de ensaio identificados.

2) Procedimento para Radioimunoensaio:

- a) deixar todos os reagentes na temperatura ambiente;
- b) transferir 0,1ml de cada CEA padrão para os orifícios da placa, iniciando com as concentrações mais baixas (fazer 4 vezes para 0,1 e 2,5 ng/ml e 2 vezes para as demais concentrações);
- c) transferir 0,1ml da amostra de controle incluída no kit, nos orifícios;
- d) transferir em duplicata 0,1ml das amostras dos pacientes ^{para os} nos orifícios adequadamente identificados;
- e) remover os discos de papel com o antígeno, usando pinças e colocá-los num papel filtro. Enxugá-los delicadamente para remover o excesso de líquido e com uma pinça colocar um disco em cada orifício;
- f) cobrir a placa com uma tampa apropriada e incubá-la por, aproximadamente, 5 horas (4 a 6 horas) entre 10 e 30°C no agitador;
- g) ao final do período de incubação, aspira-se o conteúdo dos orifícios com o auxílio do aspirador;
- h) adiciona-se 0,5ml de líquido para lavar e aspira-se completamente. Repetir três vezes;
- i) adicionar 0,1ml de anticorpo antiCEA marcado com ¹²⁵I em cada orifício. Cobrir a placa com uma tampa apropriada e incubar por, aproximadamente, 20 horas (16 a 26 horas) entre 10 e 30°C no agitador;
- j) aspirar todo o líquido dos orifícios com aspirador e

após adicional^y 0,5ml de líquido de lavagem e aspirar novamente, repetindo este procedimento três vezes;

- l) retirar o disco do orifício com a sucção do aspirador. Colocar o disco em um tubo identificado para contagem;
- m) contar a radioatividade do disco em uma gama-câmara;
- n) subtrair a média de cintilações por minuto (cpm) do zero padrão (0,0ng/ml) da média de cpm de cada padrão, controle e amostras, obtendo o cpm-real;
- o) construir uma ^ucurva-padrão (papel log-log), colocando as concentrações de CEA na abscissa (X) e as cpm na ordenada (Y);
- p) colocar os resultados das amostras em cpm e ler a concentração de CEA, usando a curva-padrão.

3) Diluição de uma amostra com concentração muito elevada de CEA:

amostras que têm cpm maior que o padrão de 100ng/ml deveriam ser diluídas com soro fisiológico e serem dosadas novamente. Os dados assim obtidos nem sempre podem ser cotejados com os dados obtidos com uma diluição diferente. Deste modo é recomendável utilizar a mesma diluição na monitorização de um paciente.

Este método, segundo o fabricante, possui um coeficiente de variabilidade em torno de 11% e a sensibilidade de 0,5ng/ml.

Foram feitas com este material 90 dosagens.

2º material: o segundo é semelhante ao primeiro, mas simplificado. O material é também da Abbott, utilizando o princípio do Sandwich^R. São usadas, em vez do disco de papel com anti

corpo antiCEA de cabra, pérolas com anticorpo antiCEA de porco-da-Índia; o anticorpo marcado antiCEA é de cabra e não de cavalo como era no teste anterior.

A execução é feita da seguinte maneira:

- 1) Colocar todos os reagentes à temperatura ambiente;
- 2) ajustar o banho-maria a 70°C;
- 3) pipetar 1,0ml do tampão de extração em tubo de ensaio;
- 4) adicionar 0,5ml das amostras e controle positivo em tubos identificados;
- 5) misturar;
- 6) cobrir e incubar por 15 minutos a 70°C;
- 7) centrifugar por 10 minutos a 1200xg.

Extraído o CEA do líquido ascítico, procede-se à sua preparação para ser dosado.

1ª incubação: Pipetar 0,2ml do sobrenadante dos padrões que acompanham o conjunto do material (0, 1,5, 3, 10 e 20ng/ml) e as amostras nos orifícios da bandeja de reação;

colocar uma pérola em cada orifício;

tapar os orifícios da bandeja;

incubar por 2 horas a 45°C;

remover a cobertura dos orifícios, aspirar o líquido e lavar cada pérola duas vezes com 4 ou 5ml de água destilada.

2ª incubação: Pipetar 0,2ml de anticorpo antiCEA marcado com ¹²⁵I em cada pérola;

cobrir novamente os orifícios;

incubar por 2 horas a 45°C;

remover a cobertura, aspirar o líquido e lavar duas vezes com 4 a 5ml de água destilada;

remover o líquido em excesso dos orifícios.

Contagem: transferir imediatamente as pérolas para os tubos de contagem identificados;

levar para a gama-câmara e fazer a contagem por 1 minuto.

Resultados: Construir uma curva padrão em papel milimetrado linear, colocando no eixo da ordenada (Y) as cintilações por minuto (cpm) e no eixo da abscissa (X) as concentrações padrões de CEA. Conectar os pontos com segmentos retos.

Determinar a concentração de CEA das amostras a partir da curva padrão.

Foram feitas com este material 56 dosagens.

3 - RESULTADOS

Os resultados obtidos são apresentados em tabelas e estão agrupados segundo a causa da ascite.

Estes dados são transportados para as figuras, onde se demonstra a utilidade do exame citopatológico e da dosagem de CEA. Mostramos, também, figura com as curvas das características operacionais destes testes.

Como trabalhamos com dois materiais para a dosagem de CEA, construímos tabelas e curvas destes dois materiais em separado, com a finalidade de compará-los.

TABELA I

Valores do CEA e resultados do exame citopatológico
na ascite secundária aos tumores malignos de cólon

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
1	9,9	-
2	96,0	-
3	39,0	-
4	195,0	-
5	25,8	-
6	>60,0	+
7	0,9	+
8	>60,0	-
9	20,0	-
10	1.420,0	+
11	2,1	-
12	5,1	-
13	205,0	+
14	72,0	+
15	32,0	-
16	2,7	-
17	~49,2	-
18	15,7	-
19	2,2	+
20	28,5	+
21	8,8	-
22	2,3	+
Média±DP : 107±298,72		

Nota:

(-) negativo para células malignas;

(+) positivo para células malignas.

TABELA II

Valores do CEA e resultado do exame citopatológico
na ascite secundária a tumor primitivo desconhecido

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
23	9,3	-
24	111,0	-
25	110,0	-
26	1.650,0	+
27	0,9	+
28	0,9	+
29	22,5	+
30	5,4	+
31	12,5	+
32	20,8	+
33	26,0	+
34	185,0	+
35	90,0	+
36	2,1	+
37	1,5	+
38	2,2	-
39	2,5	+
40	11,0	+
41	52,0	+
42	68,0	-

Média ± DP : 119,2 ± 363,8

TABELA III

Valor do CEA e resultado do exame citopatológico
na ascite secundária à neoplasia de pâncreas

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
43	9,4	+
44	6,0	-
45	39,0	-
46	35,0	+
47	24,8	-
48	4,2	-
Média ± DP : 19,7 ± 15,3		

TABELA IV

Valor do CEA e resultado do exame citopatológico
na ascite secundária à neoplasia maligna gástrica

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
49	17,0	-
50	>60,0	+
51	~279,0	-
52	14,5	-
53	100,0	-
54	5,6	-
Média ± DP : ~79,3 ± 104,1		

TABELA V

Valor do CEA e resultado do exame citopatológico
na ascite secundária ao câncer de ovário

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
55	0,6	+
56	0,8	+
57	0,5	+
58	5,4	-
59	0,6	+
60	0,9	+
61	2,1	+
62	2,4	+
63	127,0	+
64	2,3	+
Média ± DP : 14,3 ± 39,6		

TABELA VI

Valor do CEA e resultado do exame citopatológico
na ascite secundária ao câncer de mama

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
65	6,3	+
66	32,0	+
Média ± DP : 19,2 ± 18,2		

TABELA VII

Valor do CEA e resultado do exame citopatológico
na ascite secundária ao câncer esofágico epidermóide

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
67	4,2	-

TABELA VIII

Valor do CEA e resultado do exame citopatológico
na ascite secundária a câncer de vias biliares

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
68	110,0	+

TABELA IX

Valor do CEA e resultado do exame citopatológico
na ascite secundária a câncer de anexo

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
69	0,7	+

TABELA X

Valor do CEA e resultado do exame citopatológico
na ascite secundária a linfomas

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
70	0,4	+
71	0,4	+
72	6,2	+
73	7,5	+
74	7,6	+
75	1,2	+

Média ± DP : 3,9 ± 3,6

TABELA XI

Valor do CEA e resultado do exame citopatológico
na ascite secundária a sarcoma

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
76	1,5	-
77	1,2	-

Média ± DP : 1,4 ± 0,7

TABELA XII

Valor do CEA e resultado do exame citopatológico
na ascite secundária a leucemia

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
78	1,8	-

TABELA XIII

Valor do CEA e resultado do exame citopatológico
na ascite secundária a seminoma

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
79	0,4	+

TABELA XIV

Valor do CEA e resultado do exame citopatológico
na ascite secundária a câncer papilífero de rim

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
80	5,1	+

TABELA XV
 Valores do CEA e resultado do exame citopatológico
 na ascite causada por hepatopatia crônica

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
81	3,6	-
82	2,1	-
83	15,3	-
84	1,2	-
85	3,1	-
86	22,0	-
87	2,6	-
88	1,7	-
89	2,6	-
90	1,7	-
91	1,5	-
92	0,4	-
93	0,6	-
94	1,8	-
95	0,3	-
96	0,4	-
97	1,1	-
98	0,3	-
99	0,9	-
100	0,7	-
101	3,9	-
102	1,8	-
103	1,3	-
104	10,8	-
105	3,8	-
106	2,5	-
107	7,2	-
108	10,0	-
109	~0,9	-
110	1,4	-
111	1,2	-
112	1,0	-
113	2,2	-
114	2,9	-
115	2,1	+
116	1,6	-
117	3,8	-
118	5,6	-
119	2,5	-
120	3,0	-
121	1,7	-
122	1,7	-
Média ± DP : 3,3 ± 5,6		

TABELA XVI

Valores do CEA e resultado do exame citopatológico
em hemoperitônio

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
123	2,8	-
124	2,7	-
Média ± DP : 2,8 ± 0,3		

TABELA XVII

Valores do CEA e resultado do exame citopatológico
na ascite causada por Insuficiência Cardíaca Congestiva

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
125	2,7	-
126	1,1	-
127	1,1	-
128	2,0	-
129	9,0	-
130	2,5	-
131	2,1	-
Média ± DP : 2,9 ± 2,8		

TABELA XVIII

Valores do CEA e resultado do exame citopatológico
na ascite causada por Insuficiência Cardíaca Congestiva
mais Insuficiência Renal Crônica

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
132	3,0	-
133	1,2	-
134	1,4	-
Média ± DP : 1,9 ± 1,0		

TABELA XIX

Valores do CEA e resultado do exame citopatológico
na ascite causada por Insuficiência Renal Crônica

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
135	3,2	-
136	2,1	-
137	1,3	-
138	2,1	-
Média ± DP : 2,2 ± 0,8		

TABELA XX

Valores do CEA e resultado do exame citopatológico
na ascite causada por pancreatite

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
139	1,1	-
140	6,6	-
141	4,7	-
Média ± DP : 4,1 ± 2,8		

TABELA XXI

Valores do CEA e resultado do exame citopatológico
na ascite causada por Cisto de Colédoco

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
142	1,4	-

TABELA XXII

Valores do CEA e resultado do exame citopatológico
em líquido peritoneal

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
143	29,0	-

TABELA XXIII

Valores do CEA e resultado do exame citopatológico
na ascite causada por bile peritônio

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
144	4,1	-

TABELA XXIV

Valores do CEA e resultado do exame citopatológico
em ascite no pós-operatório

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
145	2,5	-

TABELA XXV

Valores do CEA e resultado do exame citopatológico
na ascite causada por trombose mesentérica

DOSAGEM	CEA (ng/ml)	CITOPATOLOGIA
146	9,0	-

TABELA XXVI

Valor do CEA e resultado do exame citopatológico
em ascite causada por neoplasia maligna epitelial

Tipo de tumor	Nº de dosagens	CITO (+)	CITO (-)	Nº de casos com CEA > 11ng/ml	CEA (ng/ml) média ± DP
Carcinoma de cólon	22	8	14	14	~107,0 ± 298,72
Primitivo desconhecido	20	15	5	11	119,2 ± 363,8
Carcinoma de pâncreas	6	2	4	3	19,7 ± 15,3
Carcinoma gástrico	6	1	5	5	~79,3 ± 104,1
Carcinoma de ovário	10	9	1	1	14,3 ± 39,6
Carcinoma de mama	2	2	0	1	19,2 ± 18,2
Carcinoma de esôfago	1	0	1	0	4,2
Carcinoma de vias biliares	1	1	0	1	110,0
Carcinoma de anexo	1	1	0	0	0,7
Carcinoma renal	1	1	0	0	5,1
T O T A L	70	40	30	36	

TABELA XXVII

Valor do CEA e resultado do exame citopatológico
na ascite de neoplasias não epiteliais

Tipo de tumor	Nº de dosagens	CITO (+)	CITO (-)	CEA (ng/ml) média ± DP
Neoplasia não-epitelial	10	7	3	2,8 3,2

TABELA XXVIII

Níveis de CEA e resultado do exame citopatológico na ascite de pacientes com neoplasias malignas (nº de dosagens)

Tipo de tumor	Nº de dosagens	CITO (+)	CITO (-)	CEA < 11,0ng/ml	CEA > 11,0ng/ml
Carcinoma de cólon	22	8	14	8	14
Primitivo desconhecido	20	15	5	9	11
Carcinoma de pâncreas	6	2	4	3	3
Carcinoma gástrico	6	1	5	1	5
Carcinoma de ovário	10	9	1	9	1
Carcinoma de mama	2	2	0	1	1
Carcinoma de esôfago	1	0	1	1	0
Carcinoma de vias biliares	1	1	0	0	1
Carcinoma de anexo	1	1	0	1	0
Neoplasias epiteliais	70	40	30	34	36
Neoplasias não-epiteliais	10	7	3	10	0
T O T A L	80	47 (58,75%)	33 (41,25%)	44	36

TABELA XXIX

Valor do CEA e resultado do exame citopatológico na ascite de pacientes com doenças não-neoplásicas

Tipo de doença	Nº de dosagens	CITO (-)	CITO (+)	CEA média ± DP	variação
Hepatopatia crônica	42	42	1	3,3 ± 5,6	(0,3-22,0)
Insuficiência cardíaca congestiva	7	7	0	2,9 ± 2,8	(1,1- 9,0)
Insuficiência cardíaca congestiva mais insuficiência renal crônica	3	3	0	1,9 ± 1,0	(1,2- 3,0)
Insuficiência renal crônica	4	4	0	2,2 ± 0,8	(1,3- 3,2)
Pancreatite	3	3	0	2,8 ± 0,3	(2,8- 2,8)
Líquido peritoneal	1	1	0	29,0	29,0
Bile peritônio	1	1	0	4,1	4,1
Ascite no pós-operatório	1	1	0	2,5	2,5
Trombose mesentérica	1	1	0	9,0	9,0
Cisto de colédoco	1	1	0	1,4	1,4

Fig. 1 - Curvas das características operacionais do exame citopatológico e da determinação do CEA na ascite.

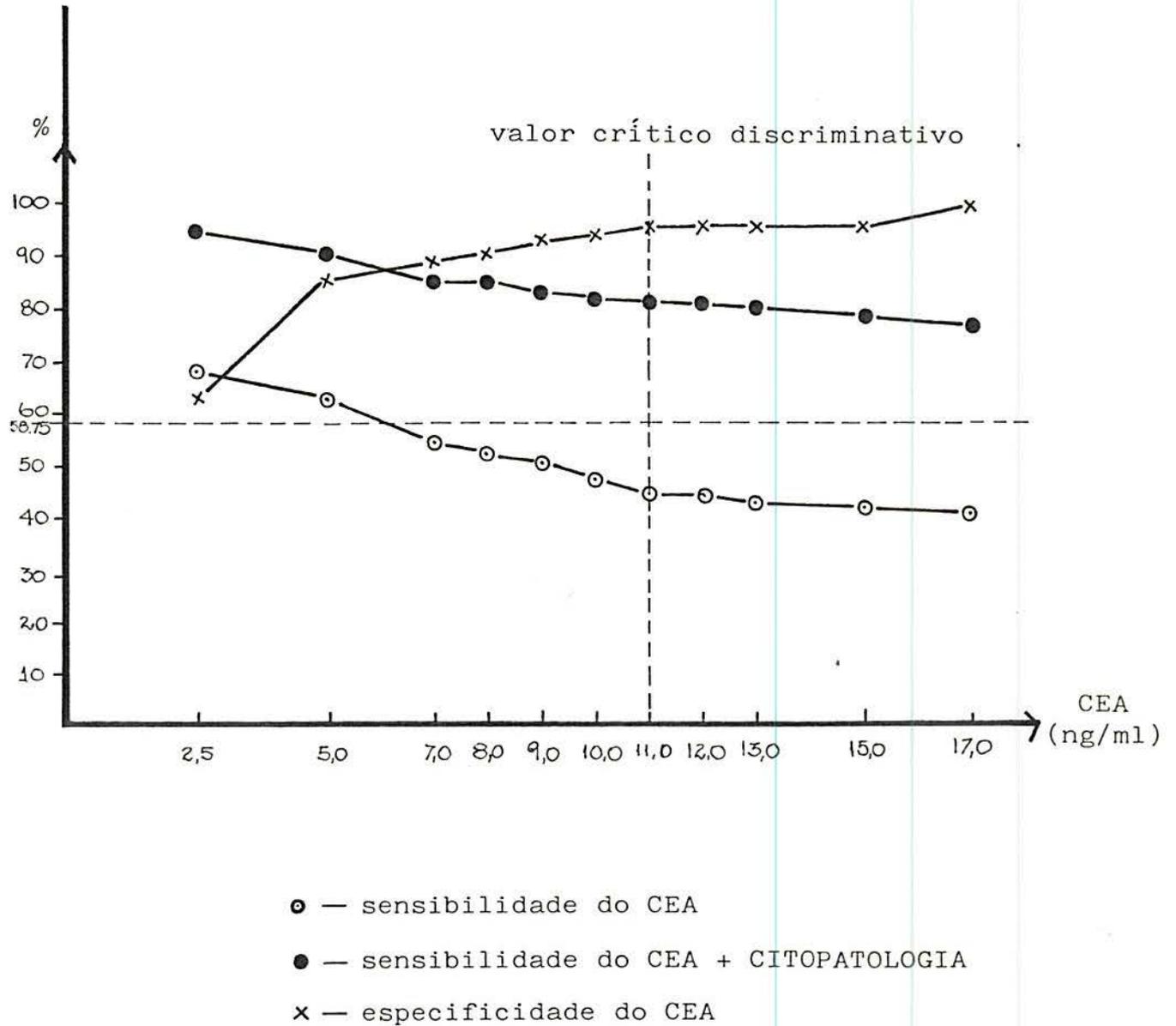
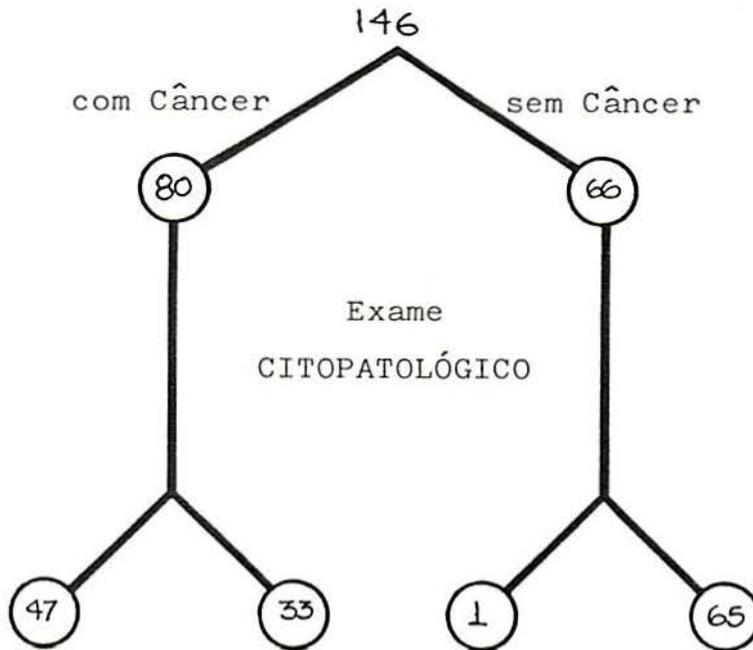


Fig.2 - Características operacionais da citopatologia da ascite



a) verdadeiro positivo 47	b) falso positivo 1
c) falso negativo 33	d) verdadeiro negativo 65

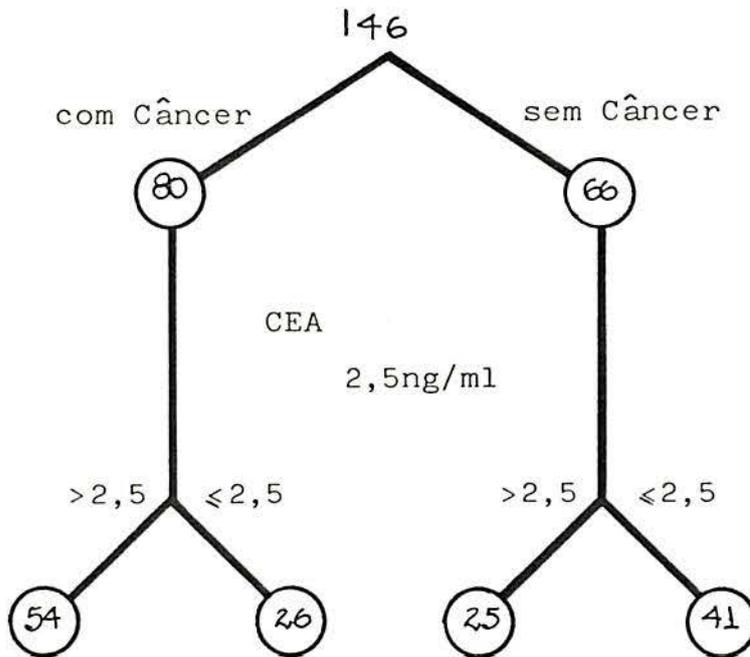
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{a}{a+c} = \frac{\text{verdadeiro positivo}}{\text{verdadeiro positivo+falso negativo}} = \frac{47}{47+33} = \frac{47}{80} = 58,75\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{d}{b+d} = \frac{\text{verdadeiros negativos}}{\text{verd.neg. + falsos posit.}} = \frac{65}{65+1} = \frac{65}{66} = 98,50\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{\text{FN}}{\text{FN+PV}} = \frac{33}{33+47} = \frac{33}{80} = 41,25\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{\text{FP}}{\text{FP+NV}} = \frac{1}{1+65} = \frac{1}{66} = 1,50\%$$

Fig. 3 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite para nível crítico discriminativo $> 2,5\text{ng/ml}$



a) PV 54	b) FP 25
c) NF 26	d) NV 41

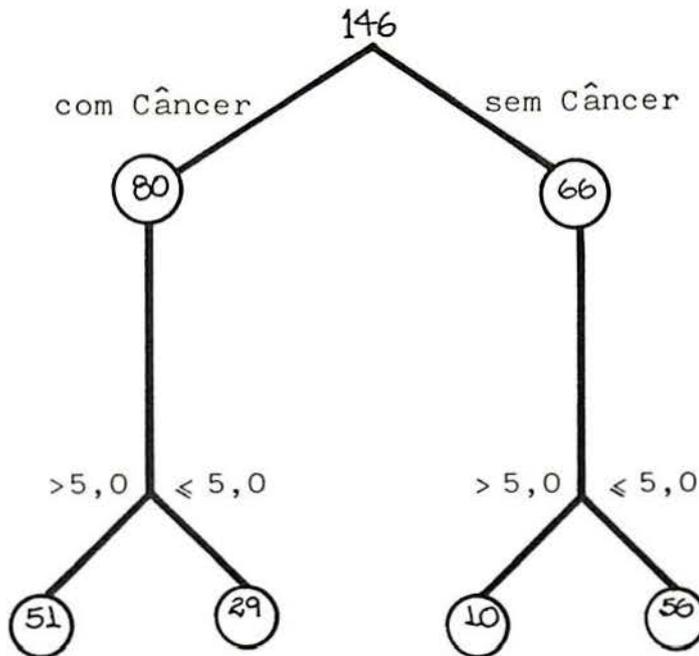
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{\text{PV}}{\text{PV}+\text{FN}} = \frac{54}{54+26} = \frac{54}{80} = 67,5\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{\text{NV}}{\text{NV}+\text{FP}} = \frac{41}{41+25} = \frac{41}{66} = 62\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{\text{FN}}{\text{FN}+\text{PV}} = \frac{26}{26+54} = \frac{26}{80} = 32,5\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{\text{FP}}{\text{FP}+\text{NV}} = \frac{25}{25+41} = \frac{25}{66} = 38\%$$

Fig. 4 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite para nível crítico discriminativo $> 5,0$ ng/ml



a) PV 51	b) PF 10
c) NF 29	d) NV 56

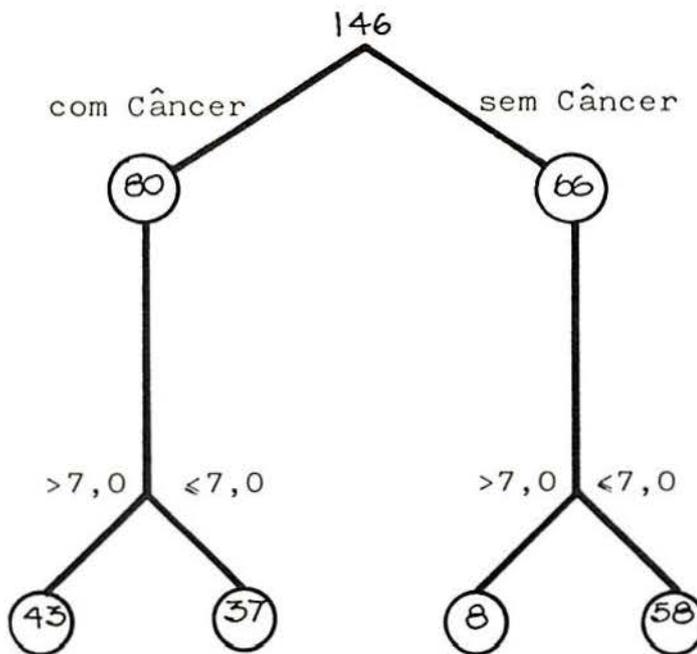
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{PV}{PV+NF} = \frac{51}{51+29} = \frac{51}{80} = 63,75\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{NV}{NV+FP} = \frac{56}{56+10} = \frac{56}{66} = 85\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{FN}{FN+PV} = \frac{29}{29+51} = \frac{29}{80} = 36,25\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{FP}{FP+NV} = \frac{10}{10+56} = \frac{10}{66} = 15\%$$

Fig. 5 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite para nível crítico discriminativo $> 7,0 \text{ Ong/ml}$



a) PV 43	b) FP 8
c) FN 37	d) NV 58

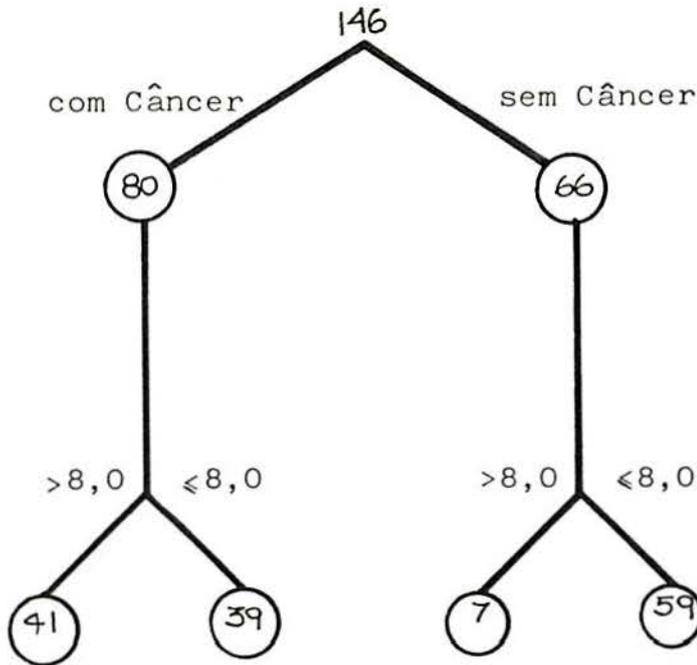
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{\text{PV}}{\text{PV} + \text{FN}} = \frac{43}{43 + 37} = \frac{43}{80} = 53,75\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{\text{NV}}{\text{NV} + \text{FP}} = \frac{58}{58 + 8} = \frac{58}{66} = 88\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{\text{FN}}{\text{FN} + \text{PV}} = \frac{37}{37 + 43} = \frac{37}{80} = 46,25\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{\text{FP}}{\text{FP} + \text{NV}} = \frac{8}{8 + 58} = \frac{8}{66} = 12\%$$

Fig. 6 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite para nível crítico discriminativo $> 8,0$ Ong/ml



a) PV 41	b) PF 7
c) NF 39	d) NV 59

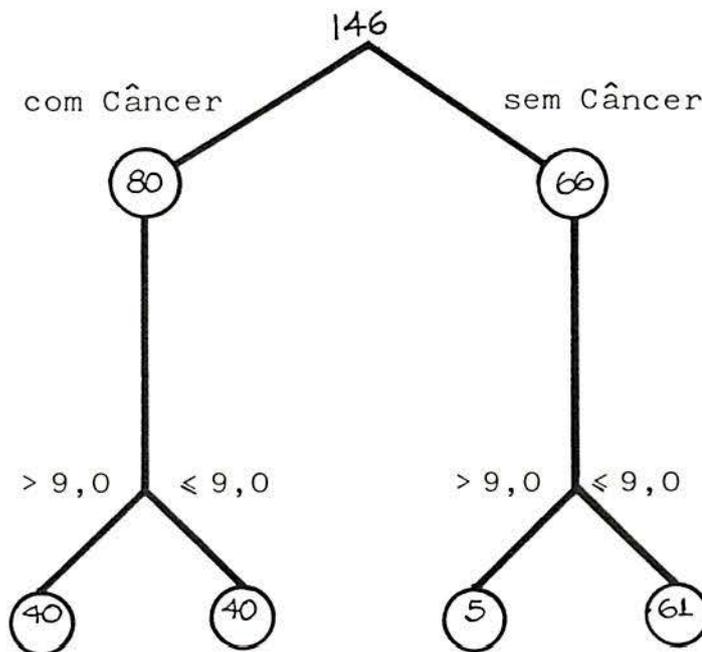
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{PV}{PV+NF} = \frac{41}{39+41} = \frac{41}{80} = 51,25\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{NV}{NV+FP} = \frac{59}{59+7} = \frac{59}{66} = 89,4\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{FN}{FN+PV} = \frac{39}{39+41} = \frac{39}{80} = 48,75\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{FP}{FP+VN} = \frac{7}{7+59} = \frac{7}{66} = 10,6\%$$

Fig. 7 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite para nível crítico discriminativo $> 9,0 \text{ng/ml}$



a) PV 40	b) PF 5
c) NF 40	d) NV 61

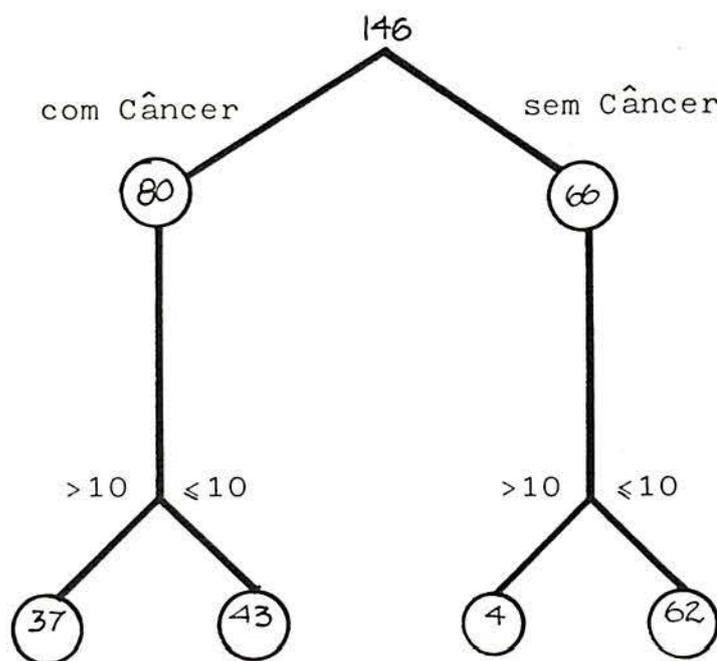
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{\text{PV}}{\text{PV} + \text{FN}} = \frac{40}{40 + 40} = \frac{40}{80} = 50\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{FP}} = \frac{61}{61 + 5} = \frac{61}{66} = 92,4\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{\text{FN}}{\text{FP} + \text{VN}} = \frac{40}{40 + 40} = \frac{40}{80} = 50\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{\text{FP}}{\text{FP} + \text{VN}} = \frac{5}{5 + 61} = \frac{5}{66} = 7,6\%$$

Fig. 8 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite para nível crítico discriminativo $> 10,0 \text{ ng/ml}$



a) PV 37	b) PF 4
c) NF 43	d) NV 62

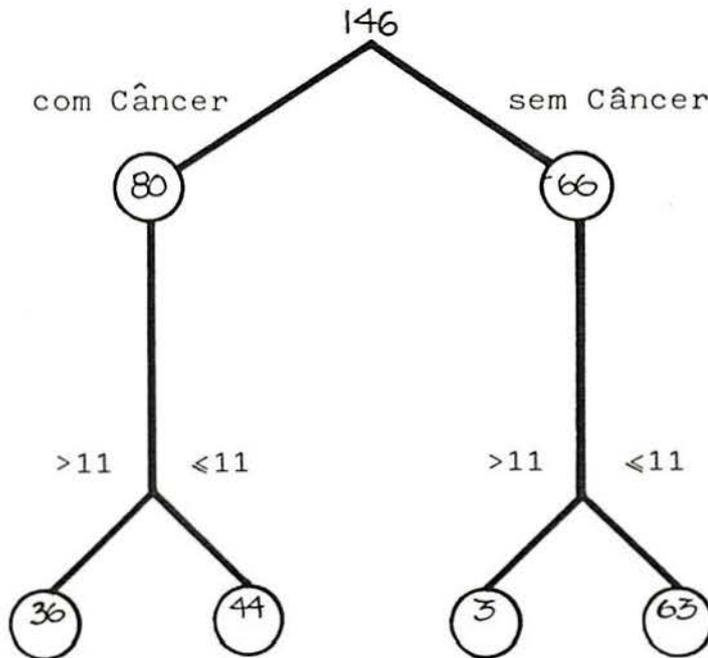
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{\text{PV}}{\text{PV} + \text{FN}} = \frac{37}{80} = 46,25\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{\text{NV}}{\text{NV} + \text{FP}} = \frac{62}{66} = 94\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{\text{FN}}{\text{FN} + \text{PV}} = \frac{43}{80} = 53,75\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{\text{FP}}{\text{FP} + \text{NV}} = \frac{4}{66} = 6\%$$

Fig. 9 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite para nível crítico discriminativo > 11, Ong/ml



a) PV 36	b) PF 3
c) NF 44	d) NV 63

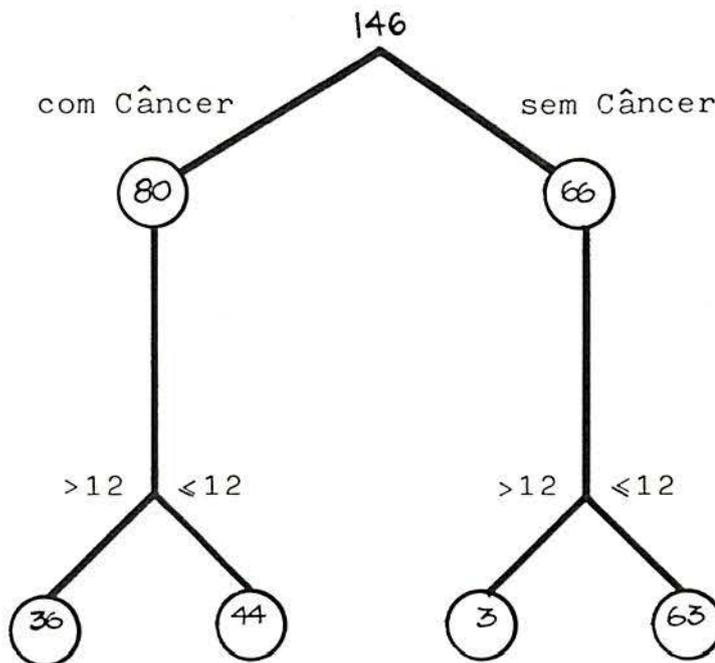
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{\text{PV}}{\text{PV} + \text{FN}} = \frac{36}{80} = 45\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{FP}} = \frac{63}{66} = 95,5\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{\text{FN}}{\text{FN} + \text{PV}} = \frac{44}{80} = 55\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{\text{FP}}{\text{FP} + \text{VN}} = \frac{3}{66} = 4,5\%$$

Fig. 10 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite para nível crítico discriminativo $> 12,0 \text{ ng/ml}$



a) PV 36	b) PF 3
c) NF 44	d) NV 63

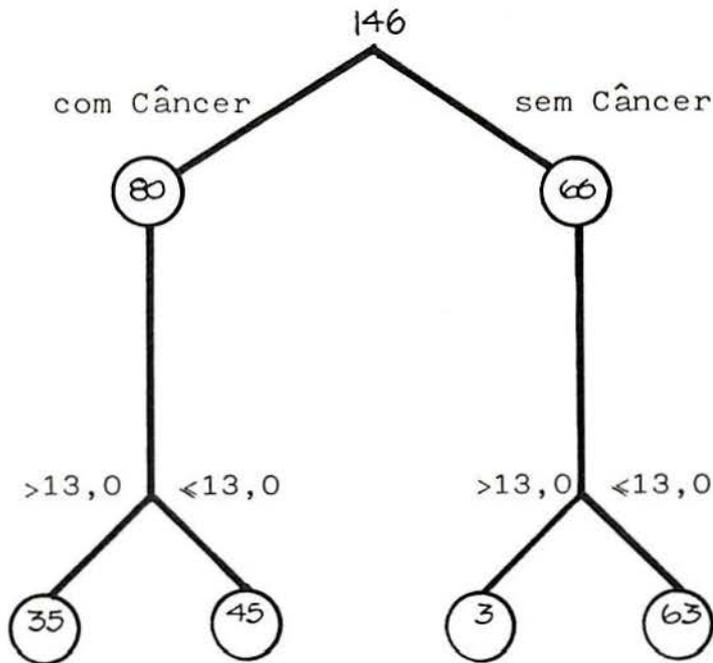
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{\text{PV}}{\text{PV} + \text{NF}} = \frac{36}{36 + 44} = \frac{36}{80} = 45\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{\text{NV}}{\text{NV} + \text{FP}} = \frac{63}{63 + 3} = \frac{63}{66} = 95,5\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{\text{FN}}{\text{FN} + \text{PV}} = \frac{44}{44 + 36} = \frac{44}{80} = 55\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{\text{FP}}{\text{FP} + \text{NV}} = \frac{3}{3 + 63} = \frac{3}{66} = 4,5\%$$

Fig. 11 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite para nível crítico discriminativo $> 13,0 \text{ ng/ml}$



a) PV 35	b) PF 3
c) NF 45	d) NV 63

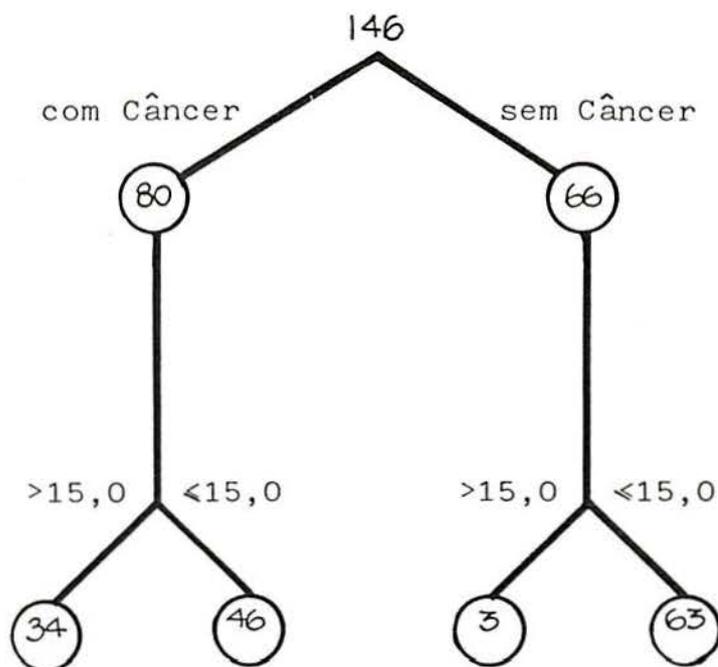
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{\text{PV}}{\text{PV} + \text{NF}} = \frac{35}{35 + 45} = \frac{35}{80} = 43,75\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{\text{NV}}{\text{NV} + \text{PF}} = \frac{63}{63 + 3} = \frac{63}{66} = 95,5\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{\text{FN}}{\text{FN} + \text{PV}} = \frac{45}{45 + 35} = \frac{45}{80} = 56,25\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{\text{FP}}{\text{FP} + \text{NV}} = \frac{3}{3 + 63} = \frac{3}{66} = 4,5\%$$

Fig. 12 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite para nível crítico discriminativo > 15,0ng/ml



a) VP 34	b) FP 3
c) FN 46	d) NV 63

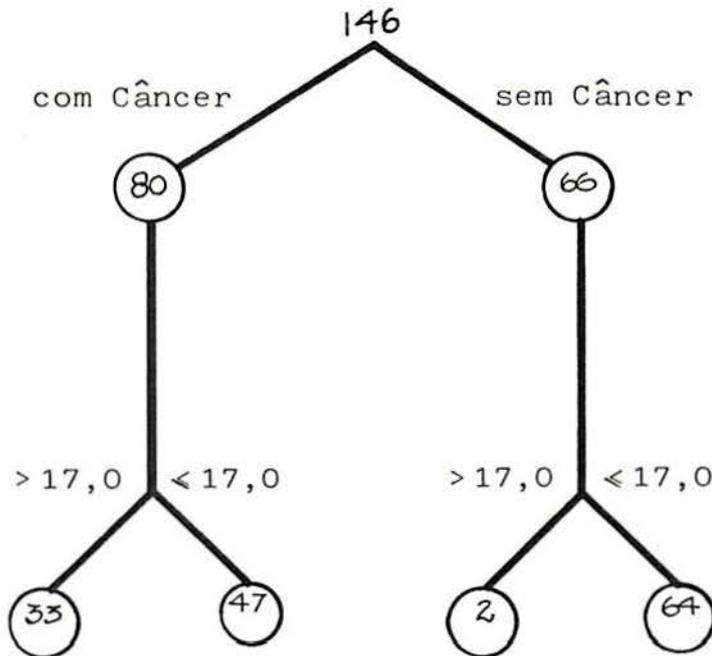
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{VP}{VP+FN} = \frac{34}{34+46} = \frac{34}{80} = 42,5\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{NV}{NV+FP} = \frac{63}{63+3} = \frac{63}{66} = 95,5\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{FN}{FN+VP} = \frac{46}{34+46} = \frac{46}{80} = 57,5\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{FP}{FP+NV} = \frac{3}{3+63} = \frac{3}{66} = 4,5\%$$

Fig. 13 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite para nível crítico discriminativo $> 17,0 \text{ ng/ml}$



a) PV 33	b) PF 2
c) NF 47	d) NV 64

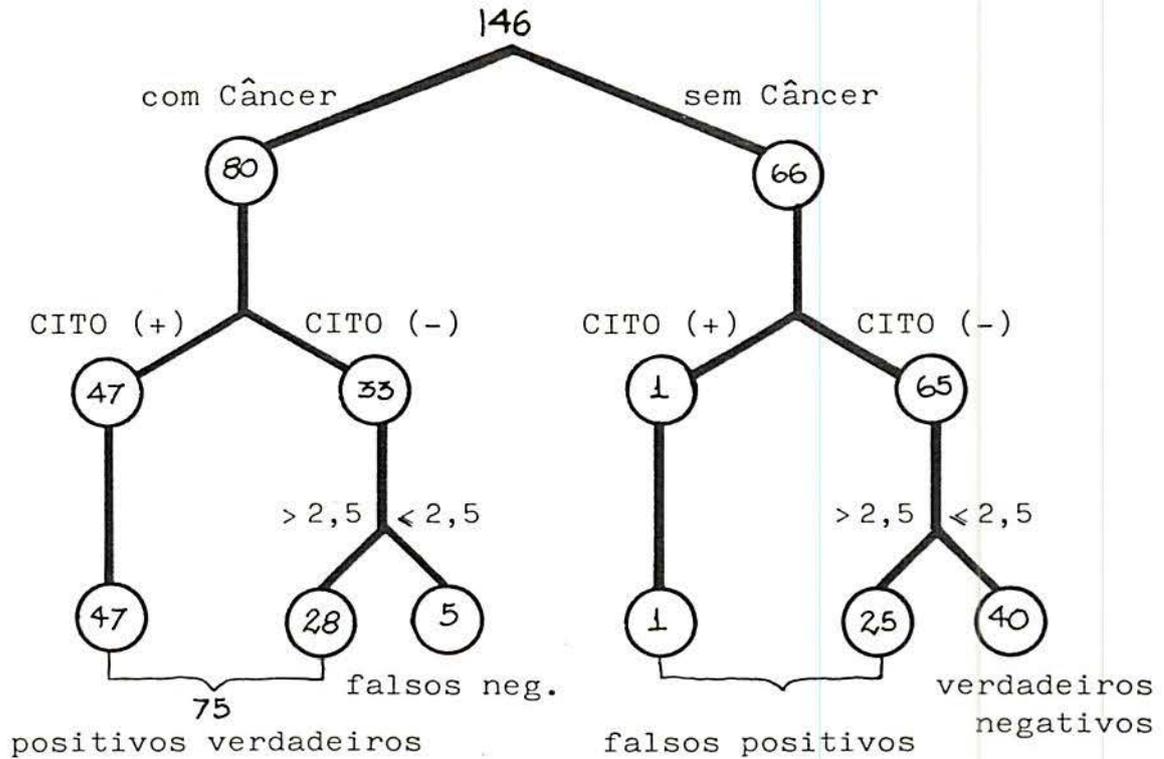
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{\text{PV}}{\text{PV}+\text{NF}} = \frac{33}{33+47} = \frac{33}{80} = 41,25\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{\text{NV}}{\text{NV}+\text{PF}} = \frac{64}{64+2} = \frac{64}{66} = 97\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{\text{NF}}{\text{PV}+\text{NF}} = \frac{47}{33+47} = \frac{47}{80} = 58,75\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{\text{PF}}{\text{NV}+\text{PF}} = \frac{2}{64+2} = \frac{2}{66} = 3\%$$

Fig. 14 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da dosagem de CEA na ascite (nível crítico discriminativo > 2,5ng/ml)



a) PV 75	b) PF 26
c) NF 5	d) NV 40

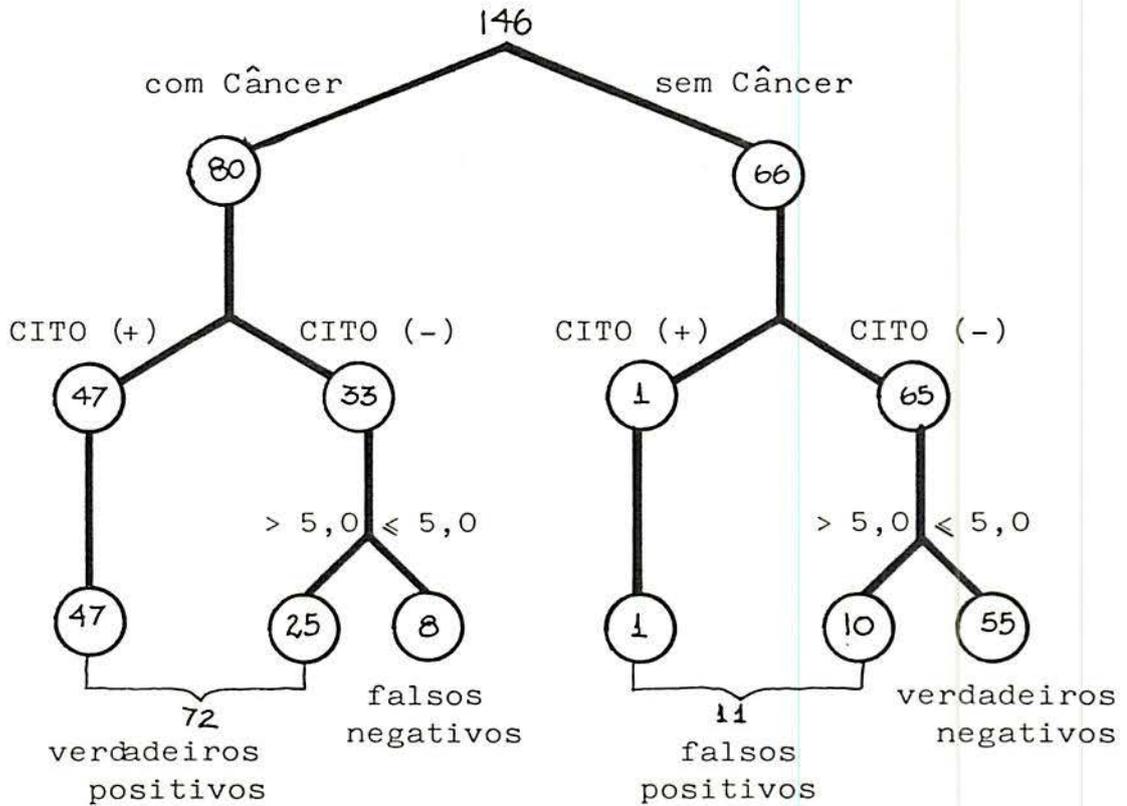
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{VP}{VP+FN} = \frac{75}{75+5} = \frac{75}{80} = 93,75\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{VN}{VN+FP} = \frac{40}{40+26} = \frac{40}{66} = 60,6\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{FN}{FN+VP} = \frac{5}{5+75} = \frac{5}{80} = 6,25\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{FP}{FP+VN} = \frac{26}{26+40} = \frac{26}{66} = 39,4\%$$

Fig. 15 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da dosagem de CEA na ascite (nível crítico discriminativo >5,0ng/ml)



a) VP 72	b) FP 11
c) FN 8	d) VN 55

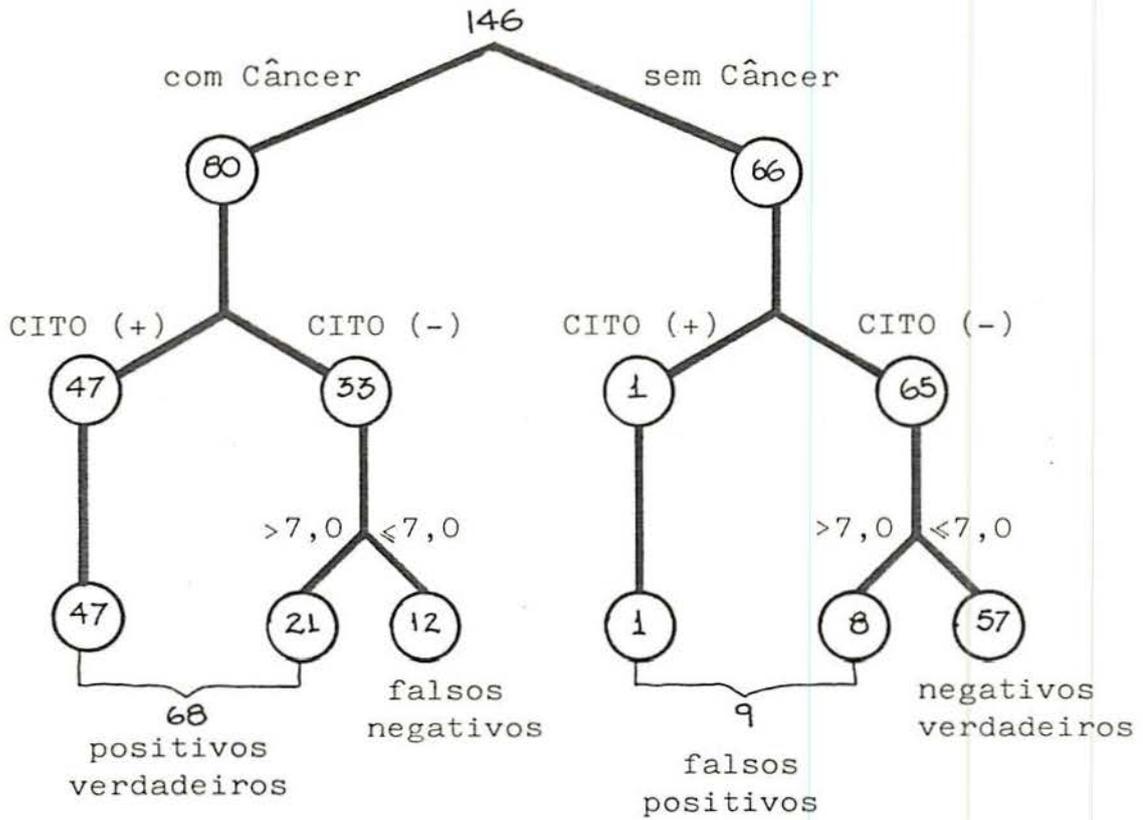
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{\text{VP}}{\text{VP} + \text{FN}} = \frac{72}{72 + 8} = \frac{72}{80} = 90\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{FP}} = \frac{55}{55 + 11} = \frac{55}{66} = 83,3\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{\text{FN}}{\text{FN} + \text{VP}} = \frac{8}{8 + 72} = \frac{8}{80} = 10\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{\text{FP}}{\text{FP} + \text{VN}} = \frac{11}{11 + 55} = \frac{11}{66} = 16,7\%$$

Fig. 16 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da dosagem de CEA na ascite (nível crítico discriminativo >7,0ng/ml)



a) PV 68	b) FP 9
c) FN 12	d) NV 57

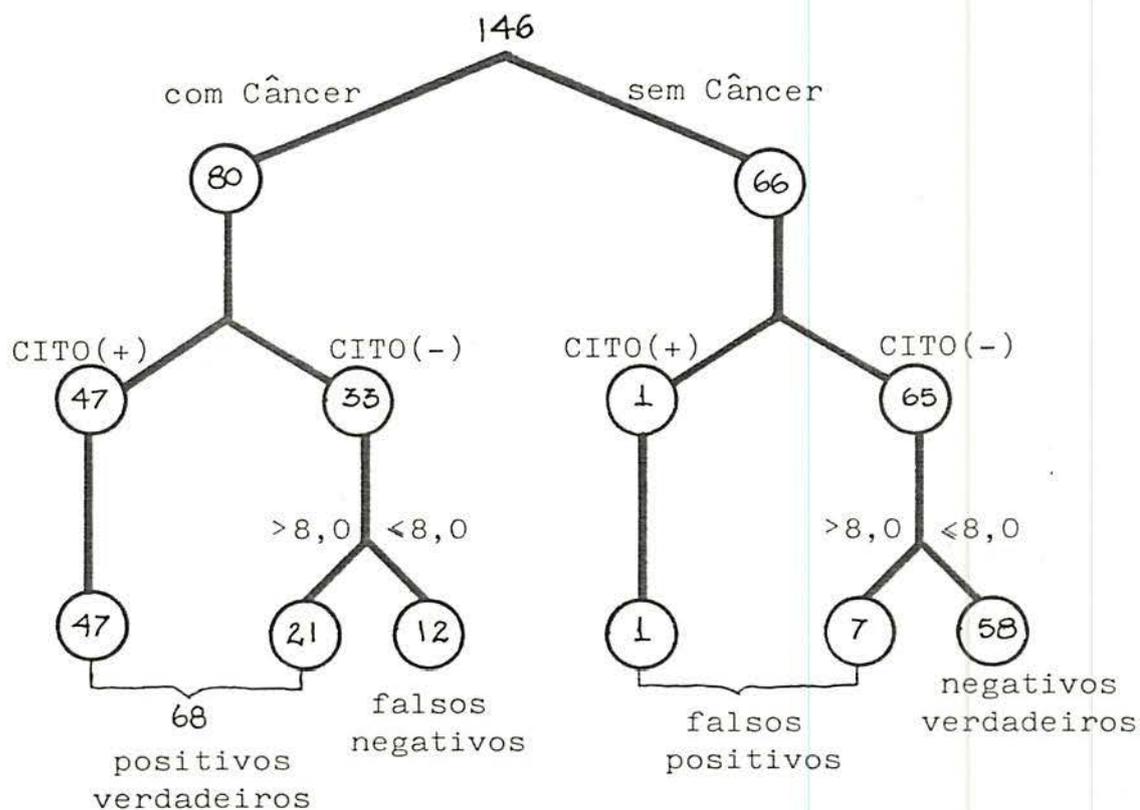
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{\text{PV}}{\text{PV} + \text{FN}} = \frac{68}{68 + 12} = \frac{68}{80} = 85\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{FP}} = \frac{57}{57 + 9} = \frac{57}{66} = 86,4\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{\text{FN}}{\text{FN} + \text{PV}} = \frac{12}{12 + 68} = \frac{12}{80} = 15\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{\text{FP}}{\text{FP} + \text{VN}} = \frac{9}{9 + 57} = \frac{9}{66} = 13,6\%$$

Fig. 17 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da dosagem de CEA na ascite (nível crítico discriminativo > 8,0ng/ml)



a) PV 68	b) FP 8
c) FN 12	d) VN 58

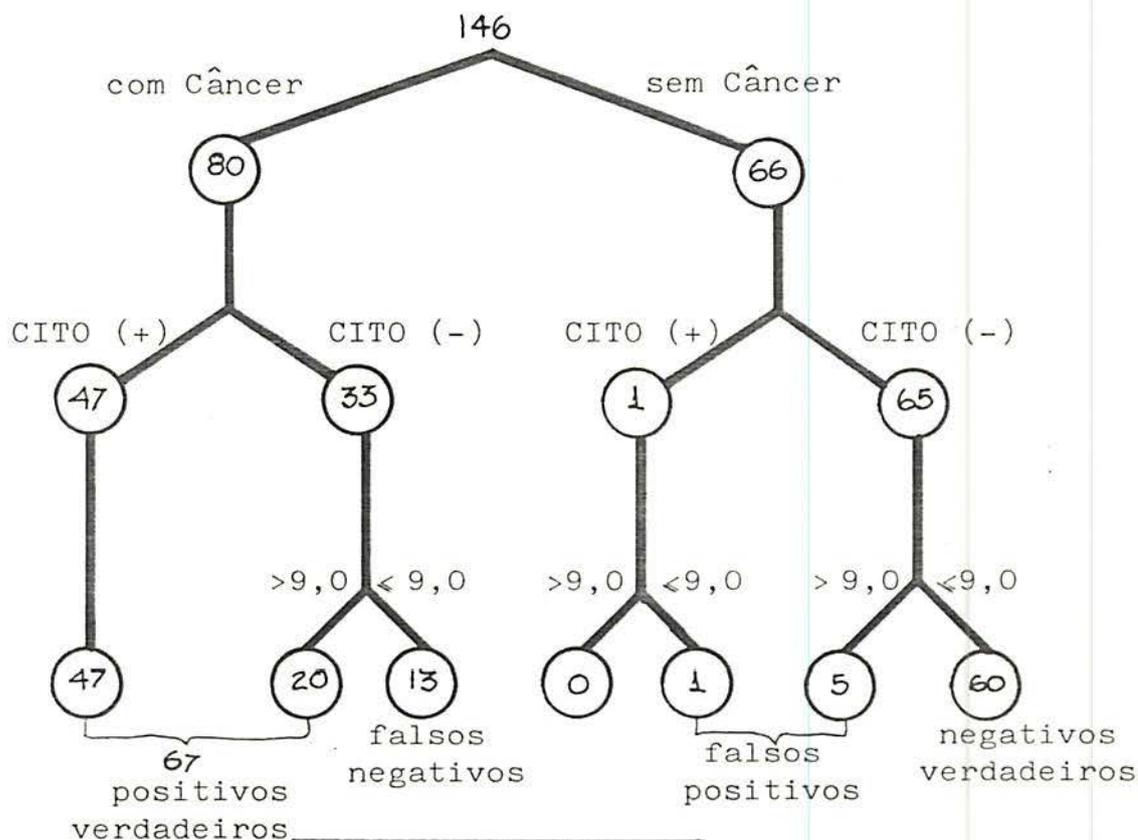
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{VP}{VP+FN} = \frac{68}{68+12} = \frac{68}{80} = 85\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{VN}{VN+FP} = \frac{58}{58+8} = \frac{58}{66} = 88\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{FN}{FN+VP} = \frac{12}{12+68} = \frac{12}{80} = 15\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{FP}{FP+VN} = \frac{8}{8+58} = \frac{8}{66} = 12\%$$

Fig. 18 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da dosagem de CEA na ascite (nível crítico discriminativo > 9,0ng/ml)



a) PV 67	b) PF 6
c) NF 13	d) NV 60

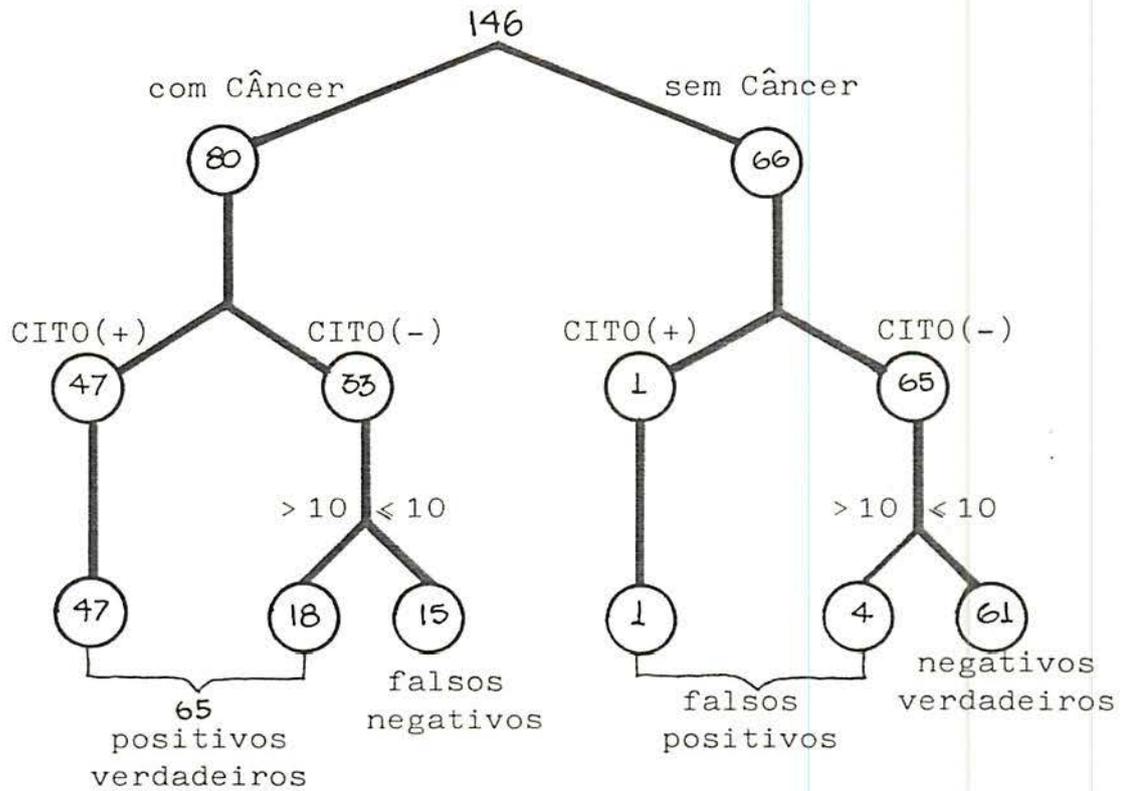
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{PV}{PV+FN} = \frac{67}{67+13} = \frac{67}{80} = 83,75\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{NV}{NV+FP} = \frac{60}{60+6} = \frac{60}{66} = 91\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{FN}{FN+PV} = \frac{13}{13+67} = \frac{13}{80} = 16,25\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{FP}{FP+VN} = \frac{6}{6+60} = \frac{6}{66} = 9\%$$

Fig. 19 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da dosagem de CEA na ascite (nível crítico discriminativo > 10, Ong/ml)



a) VP 65	b) FP 5
c) FN 15	d) VN 61

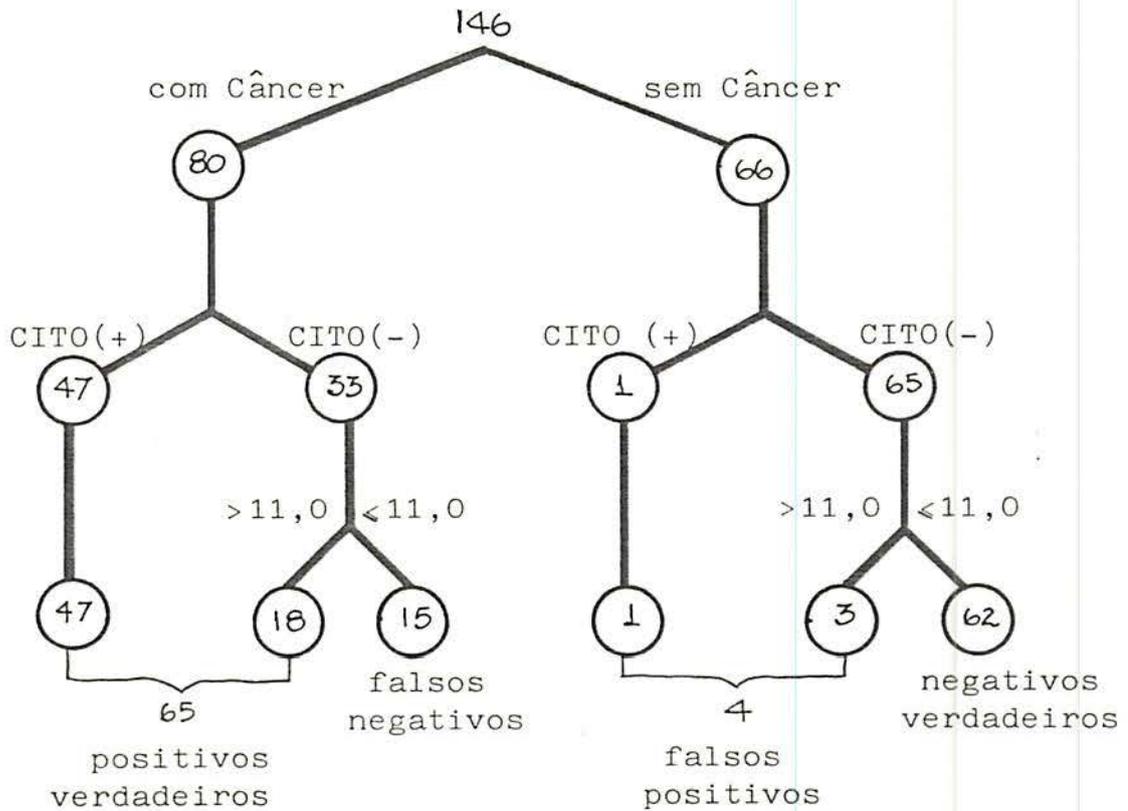
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{VP}{VP+FN} = \frac{65}{65+15} = \frac{65}{80} = 81,25\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{VN}{VN+FP} = \frac{61}{61+5} = \frac{61}{66} = 92,4\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{FN}{FN+VP} = \frac{15}{15+65} = \frac{15}{80} = 18,75\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{FP}{FP+VN} = \frac{5}{5+61} = \frac{5}{66} = 7,6\%$$

Fig. 20 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da dosagem de CEA na ascite (nível crítico discriminativo > 11,0ng/ml)



a) VP 65	b) FP 4
c) FN 15	d) VN 62

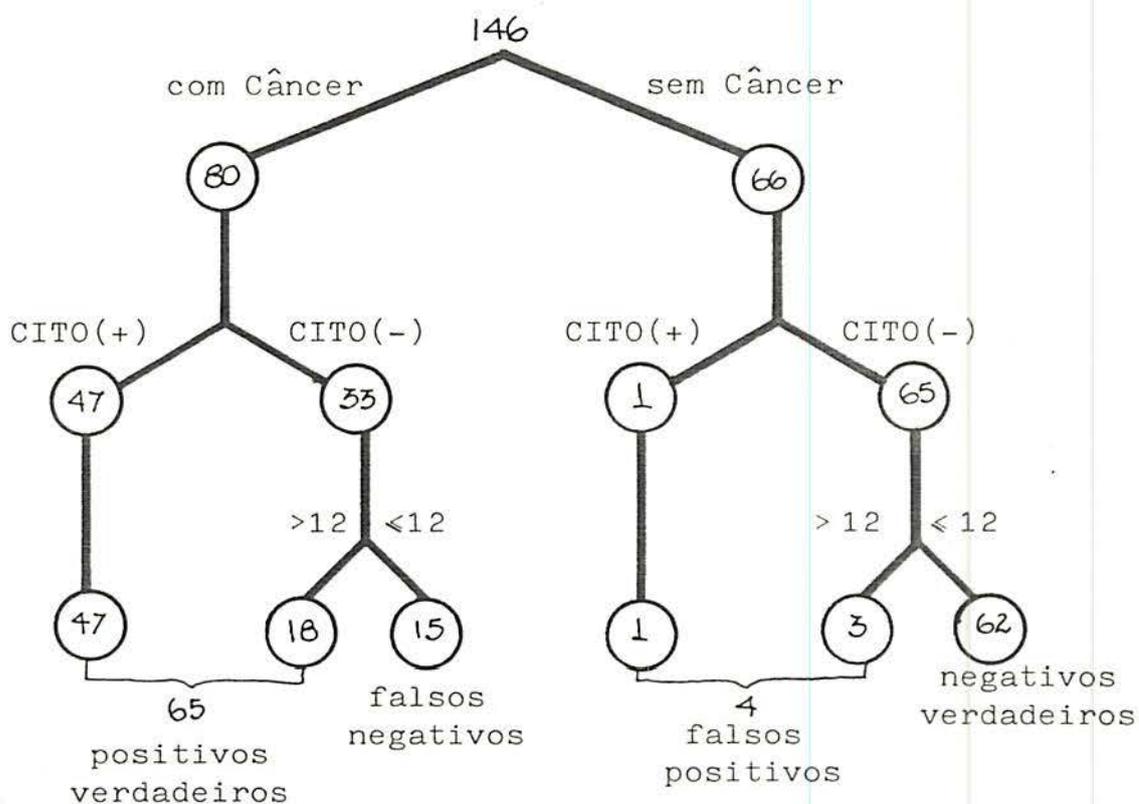
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{VP}{VP+FN} = \frac{65}{65+15} = \frac{65}{80} = 81,25\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{VN}{VN+FP} = \frac{62}{62+4} = \frac{62}{66} = 94\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{FN}{FN+VP} = \frac{15}{15+65} = \frac{15}{80} = 18,75\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{FP}{FP+VN} = \frac{4}{4+62} = \frac{4}{66} = 6\%$$

Fig. 21 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da dosagem de CEA na ascite (nível crítico discriminativo > 12, Ong/ml)



a) VP 65	b) FP 4
c) FN 15	d) VN 62

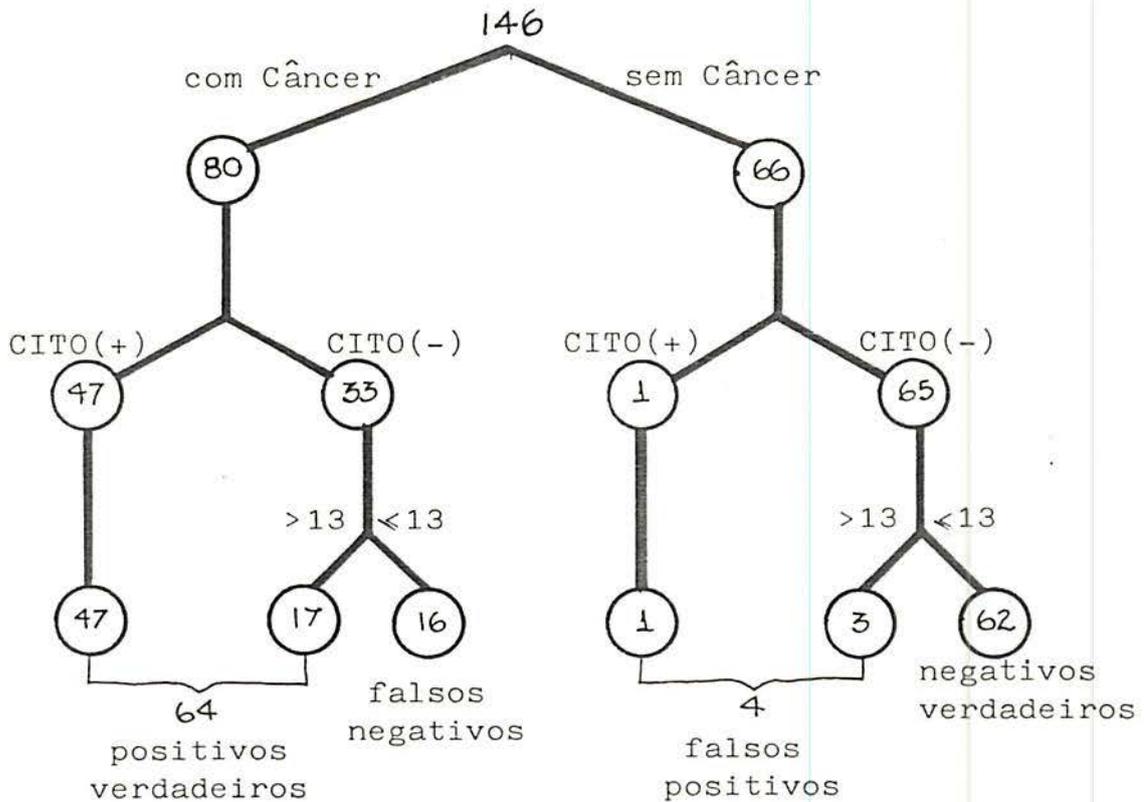
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{VP}{VP+FN} = \frac{65}{80} = 81,25\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{VN}{VN+FP} = \frac{62}{66} = 94\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{FN}{FN+VP} = \frac{15}{80} = 18,75\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{FP}{FP+VN} = \frac{4}{66} = 6\%$$

Fig. 22 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da dosagem de CEA na ascite (nível crítico discriminativo >13,0ng/ml)



a) PV 64	b) FP 4
c) FN 16	d) NV 62

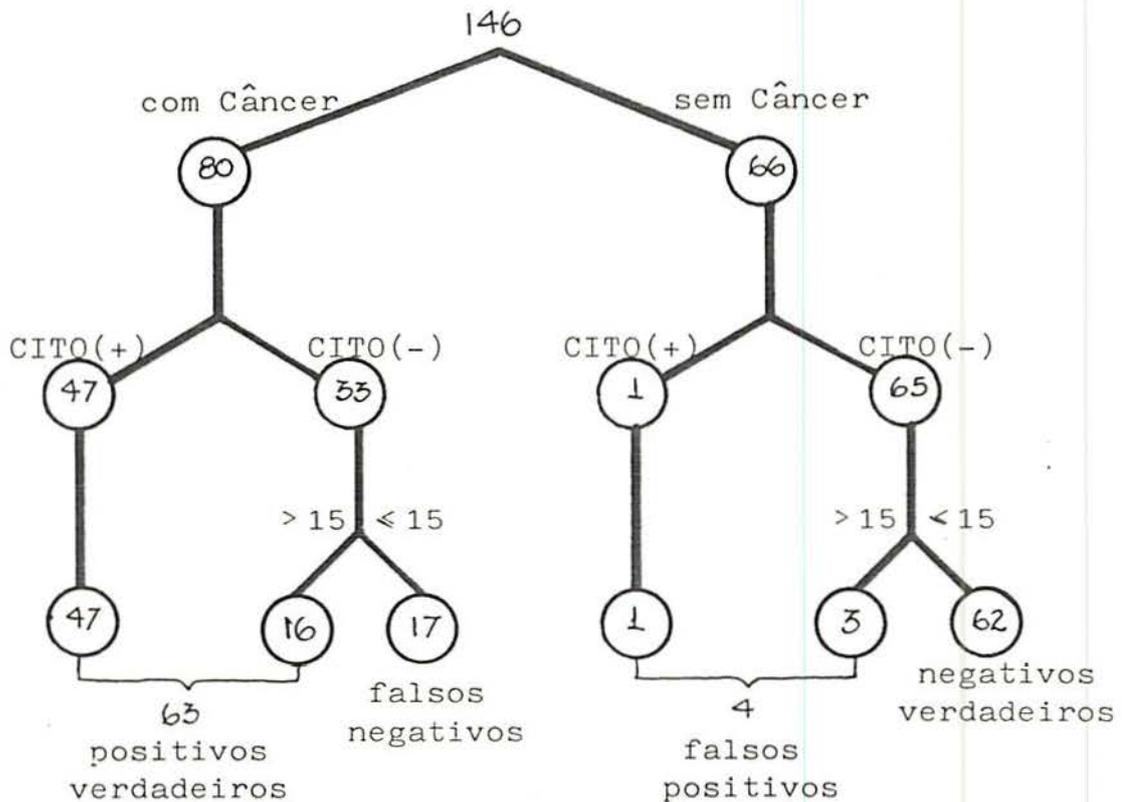
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{VP}{VP+FN} = \frac{64}{64+16} = \frac{64}{80} = 80\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{VN}{VN+FP} = \frac{62}{62+4} = \frac{62}{66} = 94\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{FN}{FN+VP} = \frac{16}{16+64} = \frac{16}{80} = 20\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{FP}{FP+VN} = \frac{4}{4+62} = \frac{4}{66} = 6\%$$

Fig. 23 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da dosagem de CEA na ascite (nível crítico discriminativo > 15, Ong/ml)



a) PV 63	b) FP 4
c) FN 17	d) NV 62

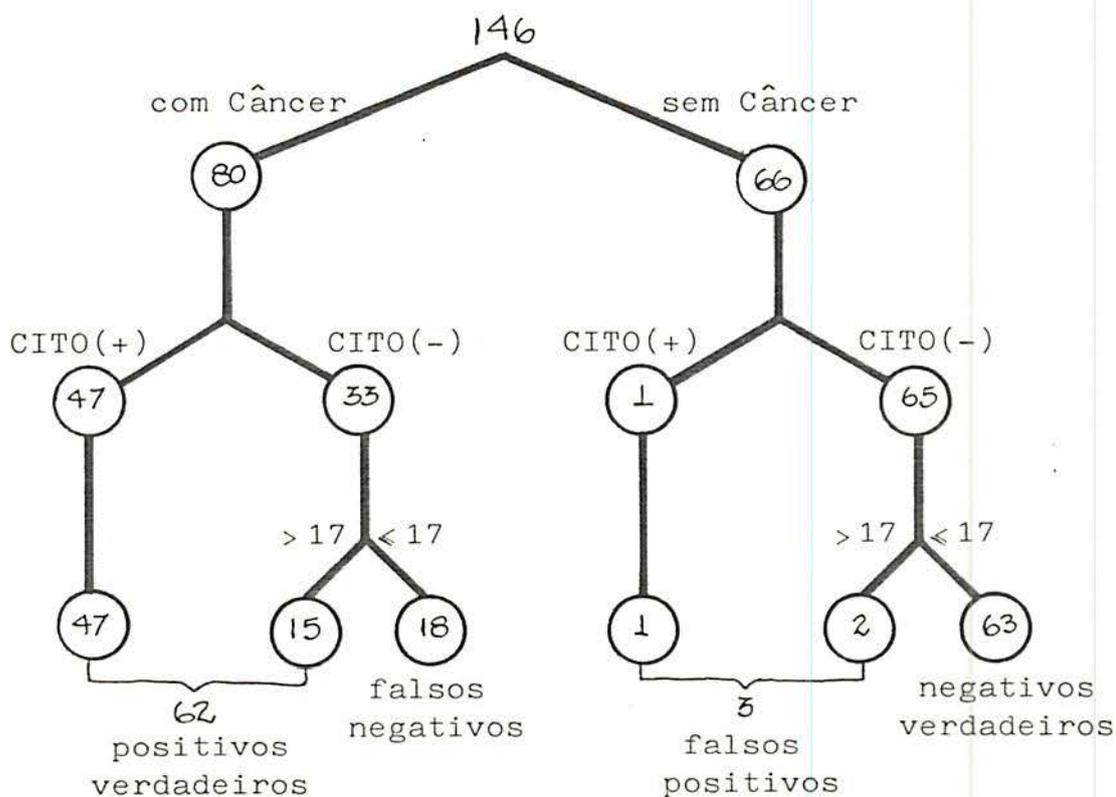
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{VP}{VP+FN} = \frac{63}{63+17} = \frac{63}{80} = 78,75\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{VN}{VN+FP} = \frac{62}{62+4} = \frac{62}{66} = 94\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{FN}{FN+VP} = \frac{17}{17+63} = \frac{17}{80} = 21,25\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{FP}{FP+VN} = \frac{4}{4+62} = \frac{4}{66} = 6\%$$

Fig. 24 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da dosagem de CEA na ascite (nível crítico discriminativo > 17,0ng/ml)



a) PV 62	b) FP 3
c) FN 18	d) NV 63

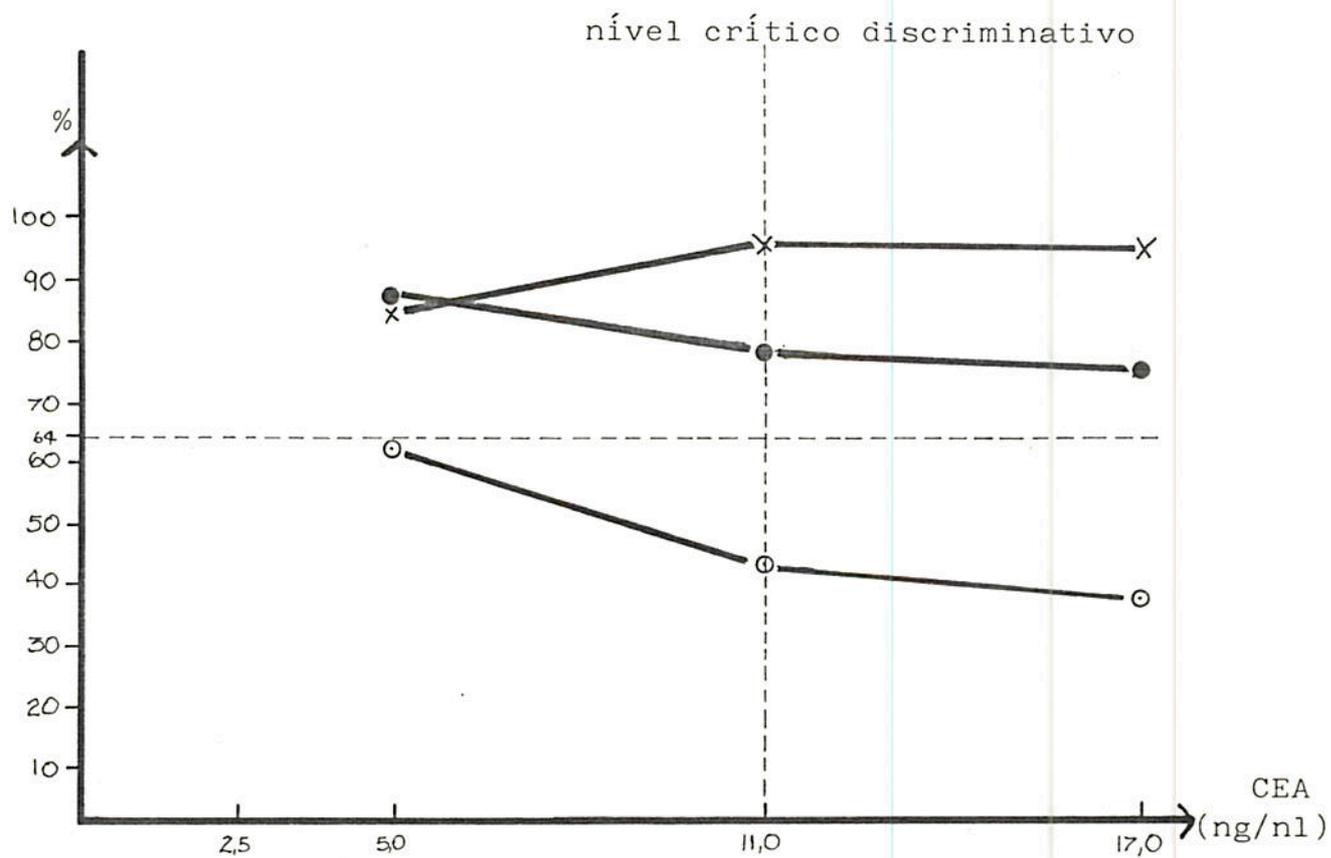
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{\text{PV}}{\text{PV} + \text{FN}} = \frac{62}{62 + 18} = \frac{62}{80} = 77,5\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{\text{NV}}{\text{NV} + \text{FP}} = \frac{63}{63 + 3} = \frac{63}{66} = 95,5\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{\text{FN}}{\text{FN} + \text{PV}} = \frac{18}{18 + 62} = \frac{18}{80} = 22,5\%$$

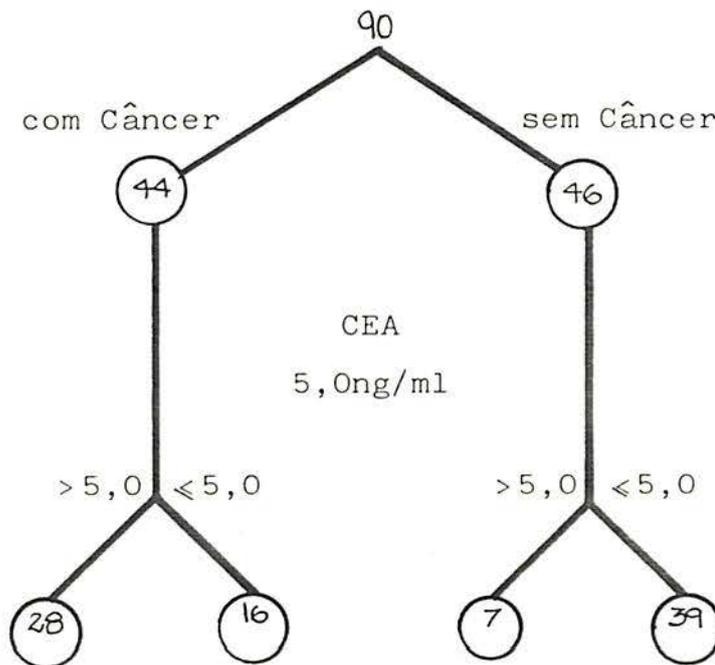
$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{\text{FP}}{\text{FP} + \text{NV}} = \frac{3}{3 + 63} = \frac{3}{66} = 4,5\%$$

Fig. 25 - Curvas das características operacionais do exame citopatológico e da determinação do CEA na ascite dosado com o 1º material recebido



- — sensibilidade do CEA
- — sensibilidade CEA + CITOPATOLOGIA
- X — especificidade do CEA

Fig. 26 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite, dosado com o 1º material recebido, para nível discriminativo > 5,0ng/ml



PV 28	PF 7
NF 16	NV 39

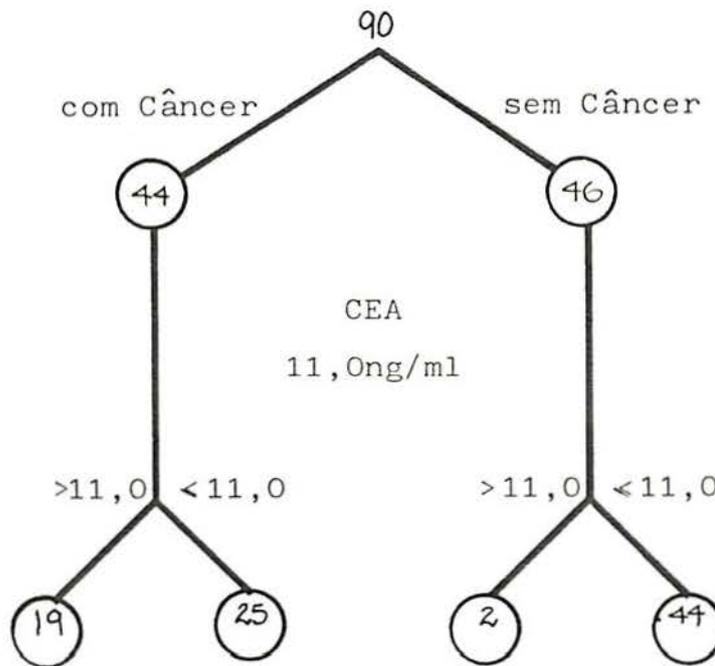
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{PV}{PV+FN} = \frac{28}{28+16} = \frac{28}{44} = 63,6\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{NV}{NV+PF} = \frac{39}{39+7} = \frac{39}{46} = 84,8\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{FN}{FN+PV} = \frac{16}{16+28} = \frac{16}{44} = 36,4\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{FP}{FP+VN} = \frac{7}{7+39} = \frac{7}{46} = 15,2\%$$

Fig. 27 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite, dosado com o 1º material recebido, para nível discriminativo > 11,0ng/ml



PV 19	FP 2
FN 25	VN 44

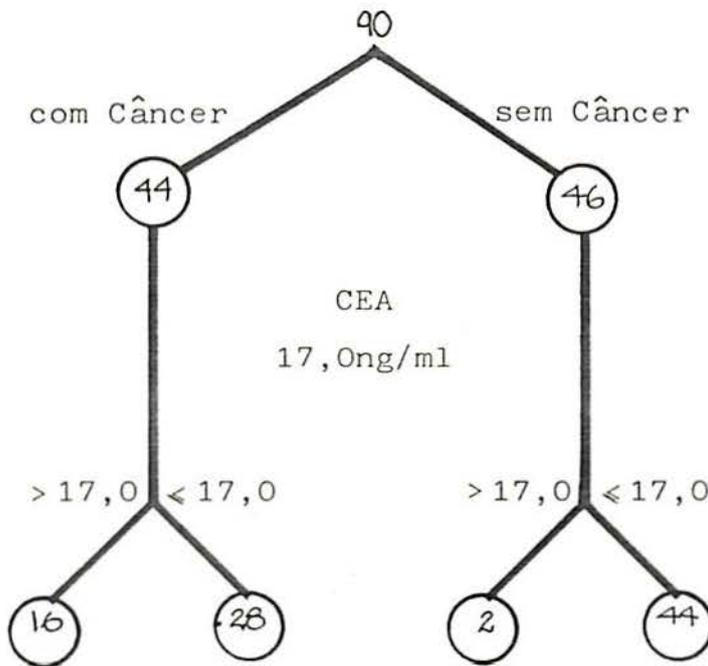
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{PV}{PV+FN} = \frac{19}{19+25} = \frac{19}{44} = 43,2\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{VN}{VN+FP} = \frac{44}{44+2} = \frac{44}{46} = 95,6\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{FN}{FN+VP} = \frac{25}{25+19} = \frac{25}{44} = 56,8\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{FP}{FP+VN} = \frac{2}{2+44} = \frac{2}{44} = 4,4\%$$

Fig. 28 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite, dosado com o 1º material recebido, para nível discriminativo > 17,0 Ong/ml



PV 16	FP 2
FN 28	VN 44

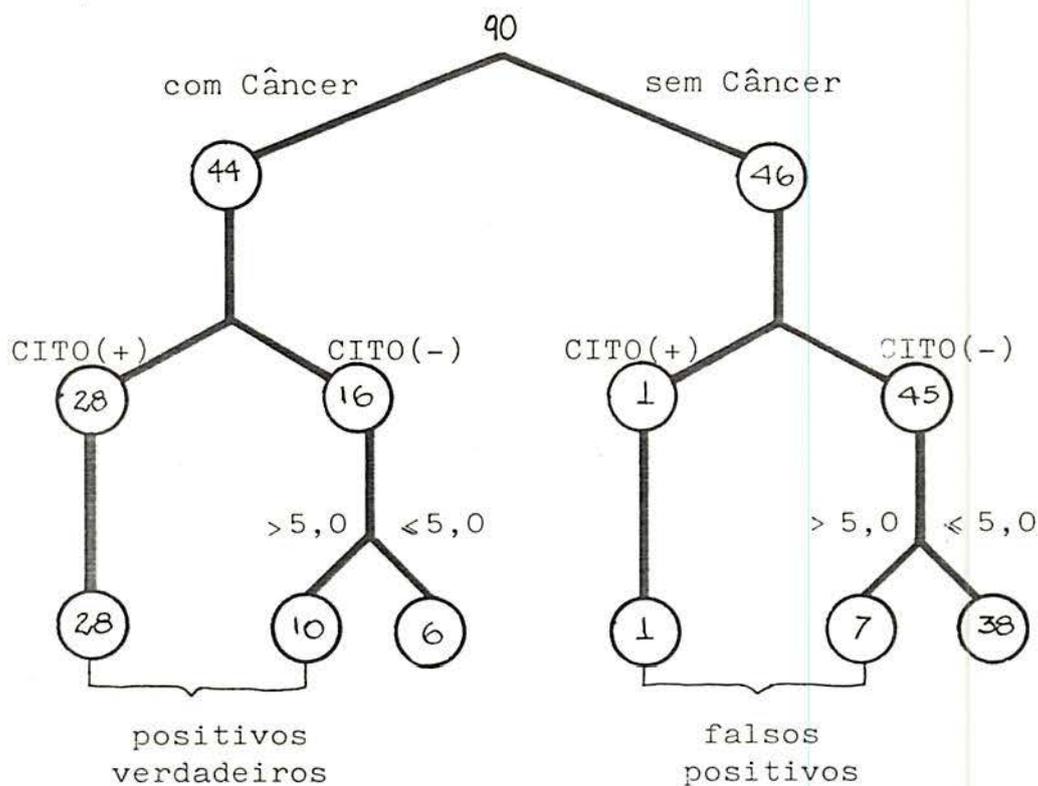
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{PV}{PV+FN} = \frac{16}{16+28} = \frac{16}{44} = 36,4\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{VN}{VN+FP} = \frac{44}{44+2} = \frac{44}{46} = 95,6\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{FN}{FN+VP} = \frac{28}{28+16} = \frac{28}{44} = 63,6\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{FP}{FP+VN} = \frac{2}{2+44} = \frac{2}{46} = 4,4\%$$

Fig. 29 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da determinação do CEA na ascite, dosado com o 1º material recebido, para nível crítico discriminativo > 5,0ng/ml



PV 38	FP 8
FN 6	VN 38

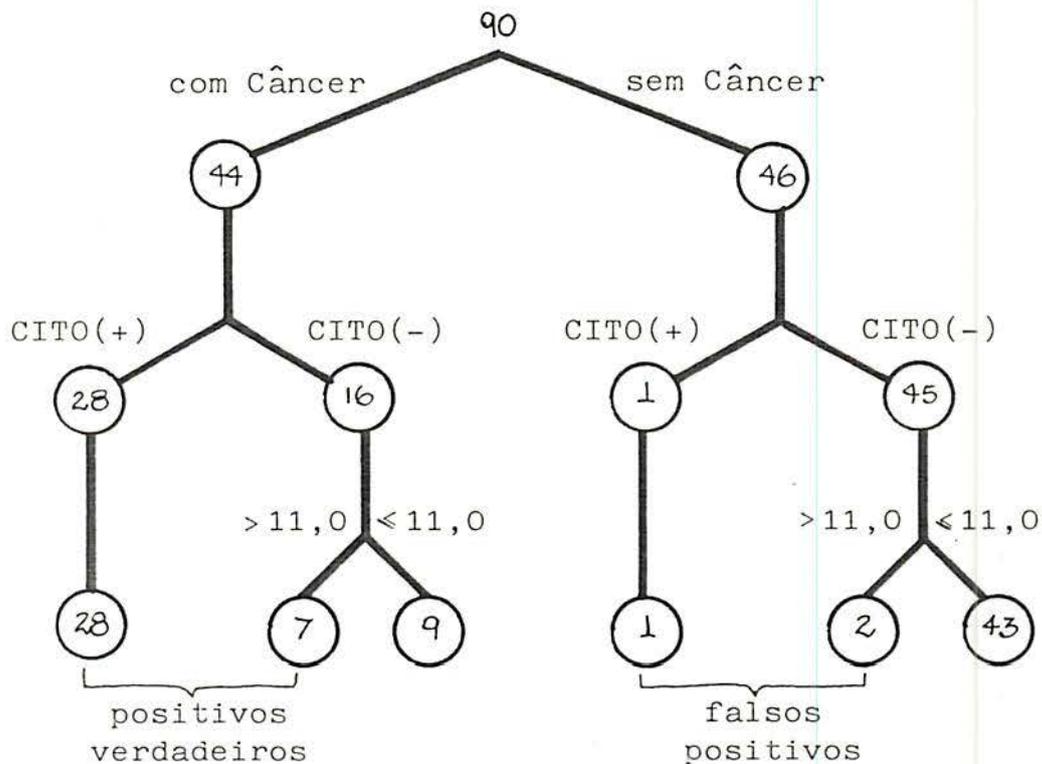
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{PV}{PV+FN} = \frac{38}{38+6} = \frac{38}{44} = 86,4\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{VN}{VN+FP} = \frac{38}{38+8} = \frac{38}{46} = 82,6\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{FN}{FN+PN} = \frac{6}{6+38} = \frac{6}{44} = 13,6\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{FP}{FP+VN} = \frac{8}{38+8} = \frac{8}{46} = 17,4\%$$

Fig.30 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da determinação do CEA na ascite, dosado com o 1º material recebido, para nível crítico discriminativo > 11,0ng/ml



PV 35	FP 3
FN 9	NV 43

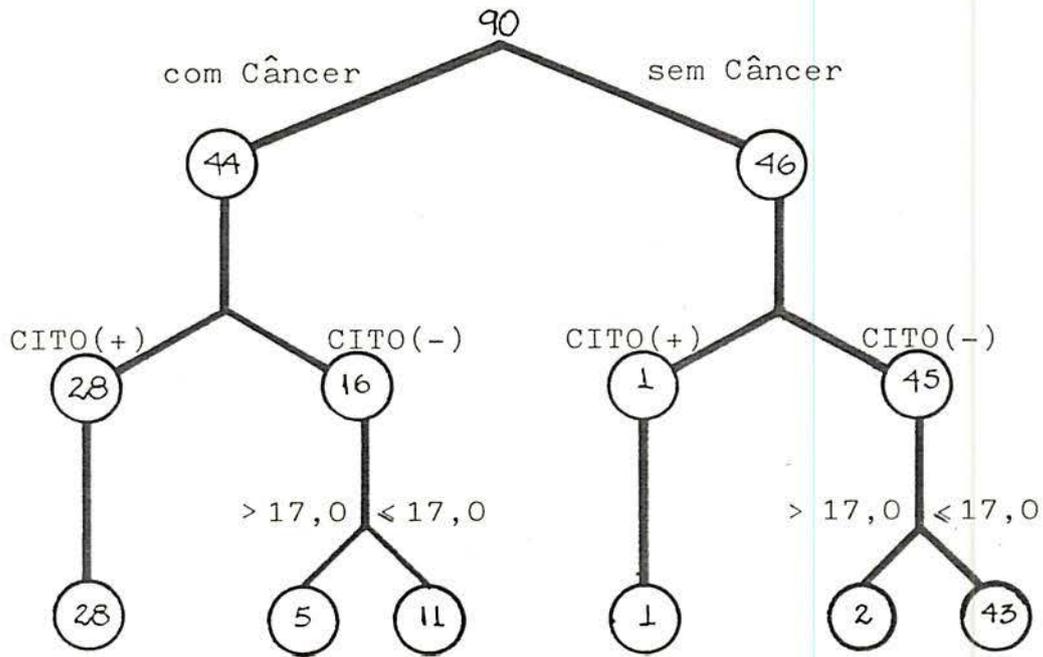
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{PV}{PV+FN} = \frac{35}{35+9} = \frac{35}{44} = 79,5\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{VN}{VN+FP} = \frac{43}{43+3} = \frac{43}{46} = 93,5\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{FN}{FN+PV} = \frac{9}{9+35} = \frac{9}{44} = 20,5\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{FP}{FP+VN} = \frac{3}{3+43} = \frac{3}{46} = 6,5\%$$

Fig. 31 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da determinação do CEA na ascite, dosado com o 1º material recebido, para nível crítico discriminativo > 17,0ng/ml



PV 33	FP 3
FN 11	VN 43

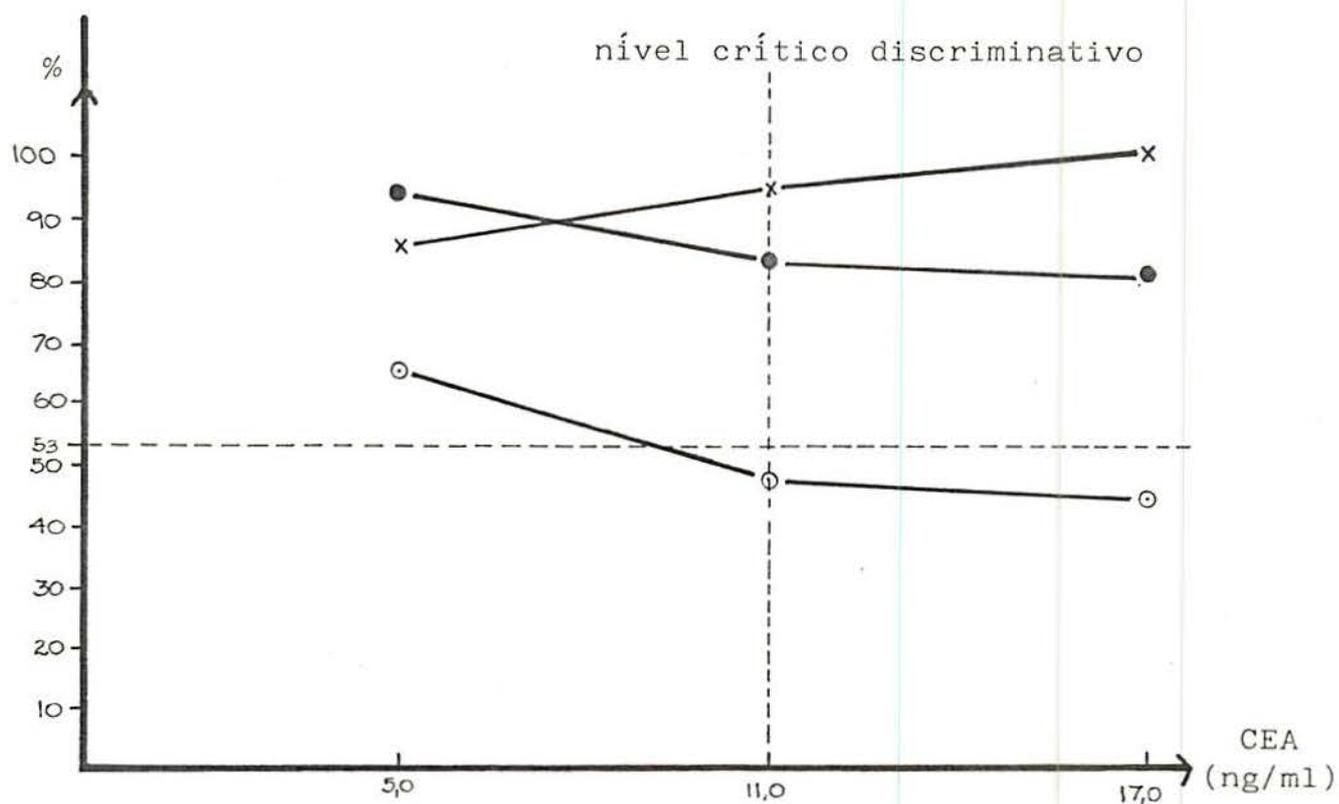
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{PV}{PV+FN} = \frac{33}{33+11} = \frac{33}{44} = 75\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{VN}{VN+FP} = \frac{43}{43+3} = \frac{43}{46} = 93,5\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{FN}{FN+PV} = \frac{11}{11+33} = \frac{11}{44} = 25\%$$

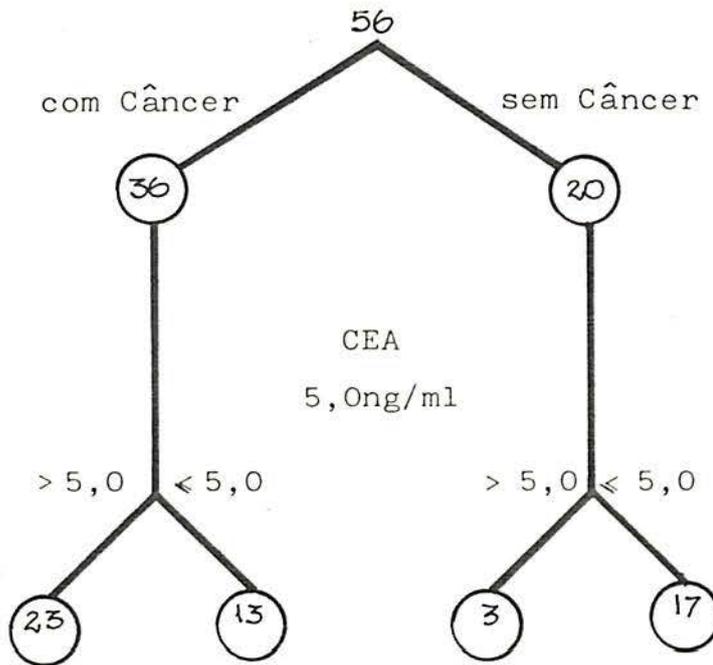
$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{FP}{FP+VN} = \frac{3}{3+43} = \frac{3}{46} = 6,5\%$$

Fig. 32 - Curvas das características operacionais do exame citopatológico e da determinação do CEA na ascite, dosado com o 2º material recebido



- - sensibilidade do CEA
- - sensibilidade CEA + CITOPATOLOGIA
- × - especificidade do CEA

Fig. 33 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite, dosado com o 2º material recebido, para nível discriminativo > 5,0ng/ml



PV 23	FP 3
FN 13	NV 17

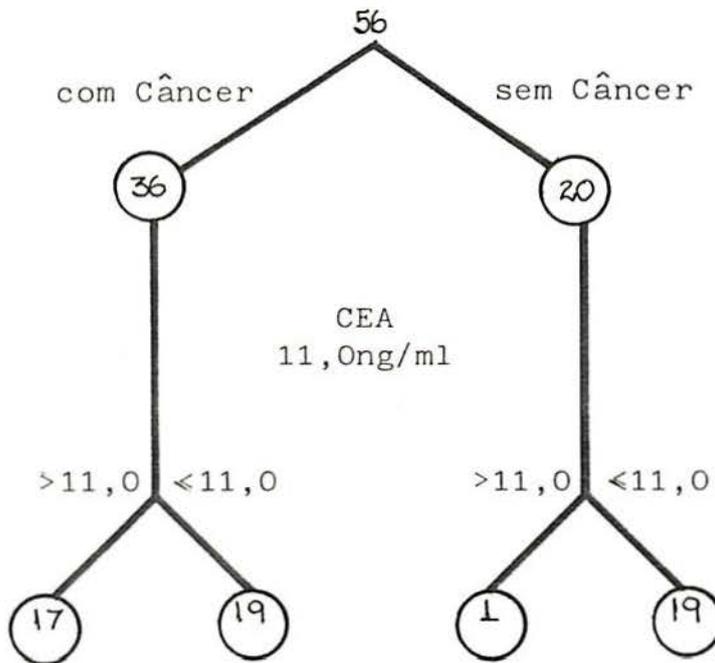
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{PV}{PV+FN} = \frac{23}{23+13} = \frac{23}{36} = 64\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{VN}{VN+FP} = \frac{17}{17+3} = \frac{17}{20} = 85\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{FN}{FN+VP} = \frac{13}{13+23} = \frac{13}{36} = 36\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{FP}{FP+VN} = \frac{3}{3+17} = \frac{3}{20} = 15\%$$

Fig. 34 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite, dosado com o 2º material recebido, para nível discriminativo > 11,0 Ong/ml



PV 17	PF 1
FN 19	VN 19

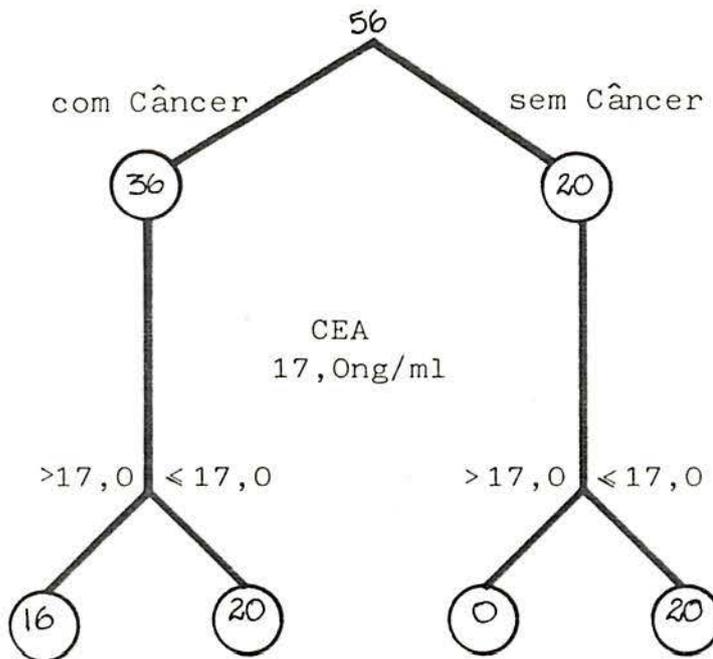
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{VP}{VP+FN} = \frac{17}{17+19} = \frac{17}{36} = 47\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{VN}{VN+FP} = \frac{19}{19+1} = \frac{19}{20} = 95\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{FN}{FN+VP} = \frac{19}{19+17} = \frac{19}{36} = 53\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{FP}{FP+VN} = \frac{1}{1+19} = \frac{1}{20} = 5\%$$

Fig. 35 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite, dosado com o 2º material recebido, para nível discriminativo > 17,0 Ong/ml



PV 16	PF 0
FN 20	VN 20

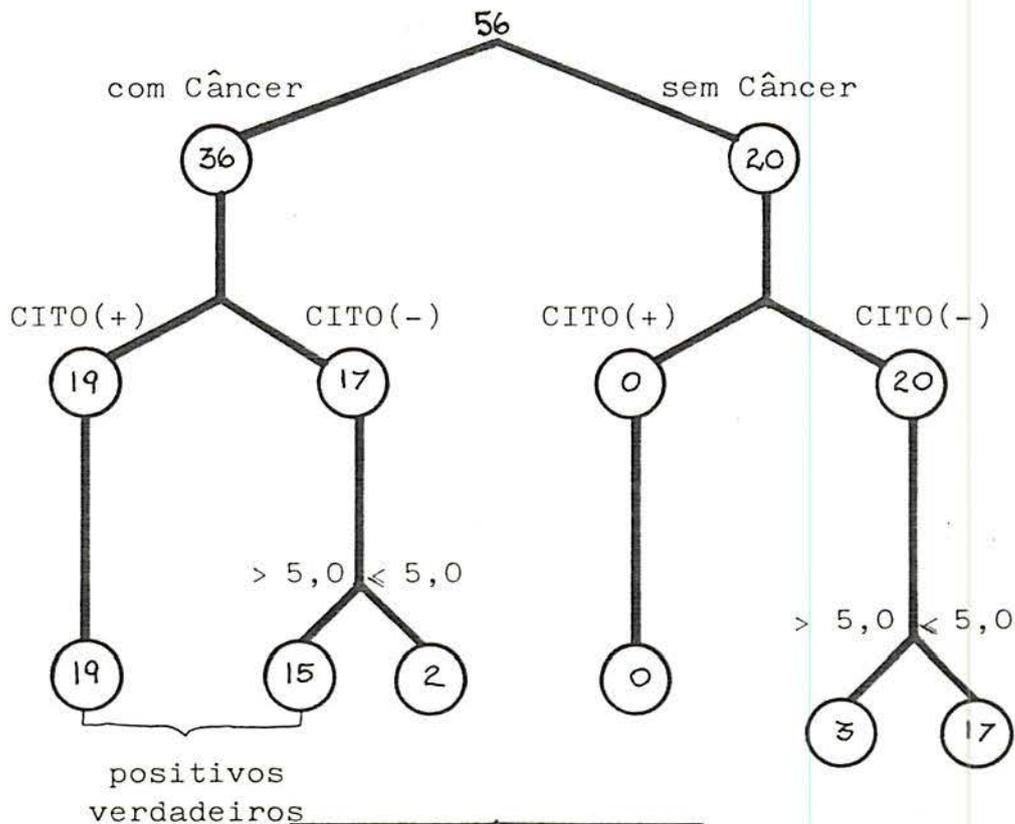
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{PV}{PV+FN} = \frac{16}{16+20} = \frac{16}{36} = 4,4\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{VN}{VN+FP} = \frac{20}{20+0} = \frac{20}{20} = 100\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{FN}{FN+PV} = \frac{20}{20+16} = \frac{20}{36} = 56\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{FP}{FP+VN} = \frac{0}{0+20} = \frac{0}{20} = 0$$

Fig. 36 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da determinação do CEA na ascite, dosado com o 2º material recebido, para nível discriminativo > 5,0ng/ml



PV 34	FP 3
FN 2	VN 17

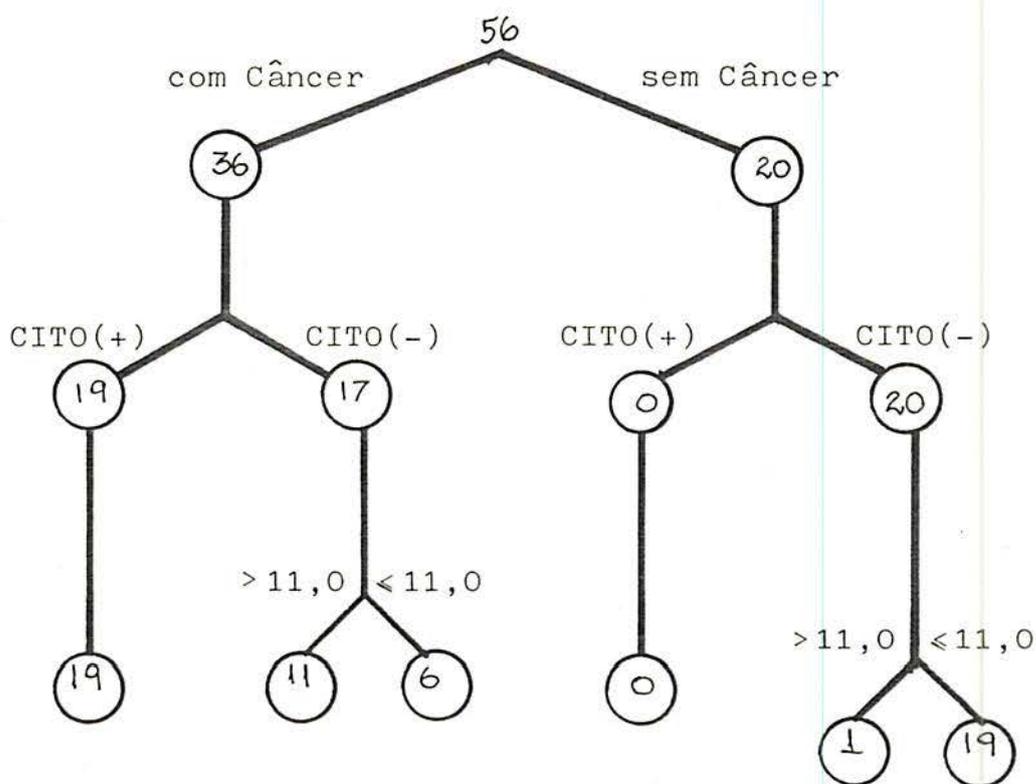
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{PV}{PV+FN} = \frac{34}{34+2} = \frac{34}{36} = 94\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{VN}{VN+FP} = \frac{17}{17+3} = \frac{17}{20} = 85\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{FN}{FN+VP} = \frac{2}{2+34} = \frac{2}{36} = 6\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{FP}{FP+VN} = \frac{3}{3+17} = \frac{3}{20} = 15\%$$

Fig. 37 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da determinação do CEA na ascite, dosado com o 2º material recebido, para nível discriminativo > 11,0ng/ml



PV 30	FP 1
FN 6	VN 19

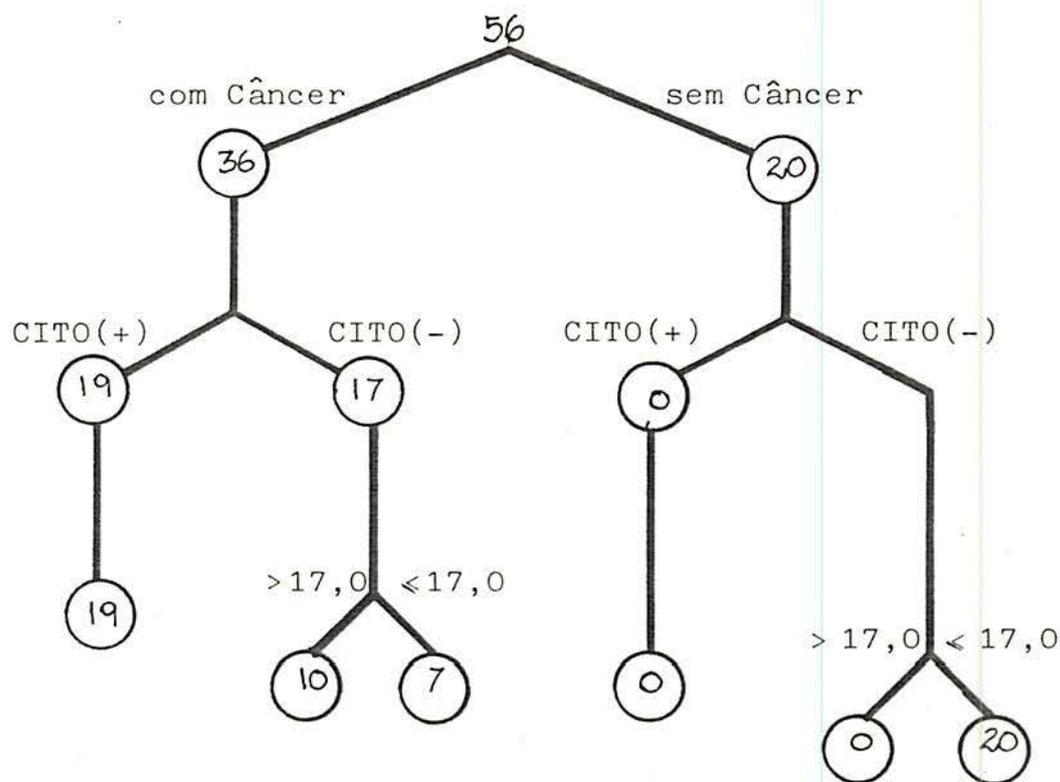
$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{PV}{PV+FN} = \frac{30}{30+6} = \frac{30}{36} = 83\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{VN}{VN+FP} = \frac{19}{19+1} = \frac{19}{20} = 95\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{FN}{FN+VP} = \frac{6}{6+30} = \frac{6}{36} = 17\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{FP}{FP+VN} = \frac{1}{1+19} = \frac{1}{20} = 5\%$$

Fig. 38 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da determinação do CEA na ascite, dosado com o 2º material recebido, para nível discriminativo > 17,0ng/ml



PV 29	FP 0
FN 7	NV 20

$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{PV}{PV+FN} = \frac{29}{29+7} = \frac{29}{36} = 81\%$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{VN}{VN+FP} = \frac{20}{20+0} = \frac{20}{20} = 100\%$$

$$\text{FALSOS NEGATIVOS} = \frac{FN}{FN+VP} = \frac{7}{7+29} = \frac{7}{36} = 19\%$$

$$\text{FALSOS POSITIVOS} = \frac{FP}{FP+VN} = \frac{0}{0+20} = \frac{0}{20} = 0$$

DISCUSSÃO

Após a coleta, tabulação e estudo dos dados, escolhemos o nível do CEA de 11,0ng/ml como valor discriminativo entre ascite neoplásica e não-neoplásica. A este nível o teste fornece uma especificidade de 95,5% e uma sensibilidade de 45%. A especificidade, apesar de alta, não é o 100% desejado em casos de neoplasia, porém se aproxima muito. Se elevássemos mais o nível discriminativo, a sensibilidade baixaria demasiado. Por isso, preferimos manter o nível de 11,0ng/ml, sacrificando um pouco a especificidade.

Como já foi detalhado em "Material e Método", utilizamos dois materiais semelhantes de CEA para as dosagens. Os materiais foram fornecidos pelo Laboratório Abbott, e as diferenças foram uma troca na origem dos anticorpos antiCEA, a mudança de papel para pérola impregnada com antiCEA e o tempo de incubação, que, de uma média de 25 horas, baixou para 4 horas.

Para se saber se os dois materiais poderiam ser comparáveis, efetuaram-se tabulações separadas. Comparando-se os achados de sensibilidade no primeiro material (43,2%) e no segundo (47%), da especificidade no primeiro (95,6%) e no segundo material (95%), e destes parâmetros em conjunto com o estudo citopatológico (sensibilidade do primeiro material + estudo citopatológico = 79,5%; sensibilidade do segundo material + estudo citopato

lógico = 83%; especificidade do primeiro material + estudo citopatológico = 93,5%; especificidade do segundo material + estudo citopatológico = 95%) pudemos constatar que os valores são quase sobreponíveis, com o que, para as demais análises, usaremos os dados como um todo.

Na literatura são encontrados alguns artigos que relacionam a dosagem de CEA, na ascite ou em derrames serosos, e a etiologia cancerosa ou não do derrame.

LOEWENSTEIN e colaboradores (16) estudaram o CEA e o exame citopatológico no líquido de 105 amostras de ascite, enviadas para exame citopatológico de rotina. Usaram 10,0ng/ml como nível crítico discriminativo. Nenhuma ascite de causa não-neoplásica teve valor maior que 10,0ng/ml, enquanto que 14 entre 29 ascites neoplásicas tiveram valores maiores que este nível. O nível de 10,0ng/ml foi escolhido por ter sido o valor mais alto encontrado nos casos não-neoplásicos, reconhecendo os autores que níveis maiores em derrames não-neoplásicos poderão ocorrer e consideraram este nível discriminativo como uma experiência.

BOOTH e colaboradores (4), estudando derrames serosos, escolheram o valor de, aproximadamente, 20,0ng/ml como nível crítico discriminativo. Obtiveram nove casos positivos em 15 casos de ascite neoplásica, e todos os casos de ascite "benigna" estiveram abaixo deste valor. Devemos salientar que estes autores não citam no texto o nível discriminativo, mas se supõe que seja próximo, mas menor que 20ng/ml pelas duas figuras apresentadas no artigo.

Já NYSTROM e colaboradores (25) usaram uma classificação própria. Ao estudarem 141 pacientes com derrame-ascite e derra-

me-pleural - malignos e não-malignos, estabeleceram 4,9ng/ml como o valor máximo normal; 5,0 a 9,9ng/ml seria uma zona indeterminada e valores iguais ou maiores que 10ng/ml seriam diagnósticos para derrames malignos. Verificaram que 88% dos derrames neoplásicos tiveram valores maiores que 10,0ng/ml, enquanto que isto só acontece em 1% dos derrames não-neoplásicos.

WHITESIDE e DEKKER (36) tomam 2,5ng/ml como valor discriminativo. Estudando 86 derrames serosos malignos e 103 não-neoplásicos, obtiveram 82 valores elevados nos casos neoplásicos, enquanto que o exame citopatológico foi positivo em 63% dos casos. Salientam, porém, que apenas o CEA nestes níveis não pode ser usado para discriminar o derrame, pois, em 50% dos casos de derrames "benignos", os valores de CEA estiveram acima de 2,5ng/ml.

Ascite secundária a carcinoma de cólon e reto:
dosagem dos níveis de CEA e exame citopatológico

LOEWENSTEIN e colaboradores (16), ao estudarem 105 amostras de líquido de ascite, agruparam os seus 13 casos de carcinoma gastrointestinal, discriminando-os em separado, relacionando três do cólon. A positividade para os tumores gastrointestinais do CEA era de 85%, isto é, 11 de 13 casos apresentaram dosagem de CEA maior que 10ng/ml. Não é sabido se a porcentagem nos tumores colorretais, especificamente, era maior ou menor que o relatado para o grupo todo e, por outro lado, o número de casos é muito pequeno.

WHITESIDE e DEKKER (36), por sua vez, relacionam os tumores que originam os derrames, detalhadamente, porém o resultado fornecido é a média das dosagens \pm o desvio padrão, que, neste caso, não auxilia na interpretação diagnóstica. Especificamente,

quanto ao câncer de cólon, podemos ter boa correlação, pois os três casos apresentados tiveram CEA no líquido de ascite maior que 25ng/ml. O exame citopatológico foi positivo em 66% dos casos, isto é, dois casos.

NYSTROM e colaboradores (25) apresentaram 33 casos de derrames malignos com câncer metastático demonstrado e outros 22 casos em que o diagnóstico, posteriormente, foi de câncer. Também não há uma discriminação do tipo de tumor e quais as respectivas dosagens do CEA. Salienta-se que a dosagem do CEA no derrame oferece maiores possibilidades diagnósticas do que no soro.

Nas nossas 22 dosagens, obtidas de 20 pacientes, de ascites secundárias a tumores malignos de cólon, o estudo citopatológico foi diagnóstico em oito vezes (36%), enquanto que o CEA foi maior que 11ng/ml em 14 ocasiões (63%), sendo que, em nove, apenas o CEA esteve elevado, e só o estudo citopatológico positivo em três oportunidades. Ambos os métodos foram diagnósticos em 17 vezes (77%) (Tabela I).

Como conclusões tiramos que a casuística do nosso trabalho é bastante boa em comparação com os trabalhos examinados e que se oferecem maiores possibilidades de análises posteriores. O CEA foi de grande auxílio diagnóstico e o estudo citopatológico esteve abaixo da média geral que é de 58,75%.

Ascite secundária a carcinoma de origem desconhecida:
níveis de CEA e estudo citopatológico

WHITESIDE e DEKKER (36) no seu artigo sobre o significado diagnóstico dos níveis de CEA nos derrames serosos apresentam 14 casos de derrames cuja localização do tumor primário é desco

nhecida. Nestes, o exame citopatológico foi positivo em 60% dos casos e a média e o desvio padrão das dosagens de CEA foram $13,8 \pm 8\text{ng/ml}$. O valor discriminativo adotado era de $2,5\text{ng/ml}$ e 50% dos pacientes com derrames "benignos" apresentavam valores acima deste nível. Estes autores concluíram que não há nível discriminativo entre derrames "malignos" e "benignos", mas consideram útil a dosagem do CEA desde que certos pontos sejam lembrados: 1) CEA não é específico para câncer, portanto derrames não-neoplásicos podem ter níveis elevados de CEA; 2) exame citopatológico negativo e CEA maior que $2,5\text{ng/ml}$ pode ou não significar derrame maligno; 3) exame citopatológico negativo e CEA menor que $2,5\text{ng/ml}$, embora raro, pode ocorrer em derrames malignos; 4) dosagem simultânea de CEA no soro e no derrame pode ser de auxílio no diagnóstico se o exame citopatológico foi negativo.

Outros autores, como LOEWENSTEIN e colaboradores (16) e NYSTROM e colaboradores (25), que têm alguns casos de derrames secundários a carcinoma de origem desconhecida, consideram o CEA um auxiliar útil do estudo citopatológico e NYSTROM propugna o uso conjunto do CEA plasmático e do derrame.

Apenas para recordar, a nossa posição de dosar o CEA somente no líquido de ascite se deve ao fato de que, mesmo nos artigos que aconselham o uso de dosagem simultânea, o valor no líquido de ascite era sempre maior que no plasma.

Outra questão citada acima foi da especificidade do CEA para câncer. Esta nos parece ser uma questão em aberto, pois alguns autores, entre eles GOLD e FREEDMAN (11), acreditam que podem existir isoantígenos e outras reações cruzadas com outras glicoproteínas.

A nossa casuística conta com 20 exames de líquido ascítico de 20 pacientes cujo tumor primário era desconhecido. O exame citopatológico foi positivo em 15 vezes (75%) e o CEA foi maior que 11ng/ml em 11 oportunidades (55%). Apenas o CEA elevado foi constatado em três oportunidades; apenas o exame citopatológico, em sete, e ambos os métodos, em 18 vezes (90%) (Tabela II).

Conclusões:

- a) o estudo citopatológico auxilia na determinação da natureza neoplásica em um grande número de casos;
- b) o CEA é de menor utilidade, mas consegue melhorar de modo importante o diagnóstico, pois ambos os métodos são positivos em 90% das vezes.

Ascite secundária a carcinoma de pâncreas: níveis de CEA e exame citopatológico

No estudo realizado por WHITESIDE e DEKKER (36), foram relacionados dois casos de câncer de pâncreas, onde o exame citopatológico foi positivo nos dois casos e os níveis de CEA estiveram bem elevados (maior que 25ng/ml).

Em outro trabalho, NYSTROM e colaboradores (25) estudaram três casos de câncer de pâncreas, cujo valor do CEA no derrame seroso foi maior que 10ng/ml, nível discriminativo para estes autores, em todos eles.

O nosso trabalho relaciona seis ascites secundárias a câncer de pâncreas, de seis pacientes. O exame citopatológico foi positivo em duas vezes (33%) e o CEA esteve acima de 11ng/ml em

três oportunidades (50%) e ambos os métodos em quatro vezes (66%) (Tabela III).

Conclusões:

- a) a elevação do CEA no nosso trabalho foi algo menor que a obtida pelos outros autores;
- b) o CEA foi de auxílio no diagnóstico.

Ascite secundária a câncer gástrico:
níveis de CEA e estudo citopatológico

No artigo de WHITESIDE e DEKKER (36), é relacionado um único caso de carcinoma gástrico em que o exame citopatológico foi positivo e a dosagem de CEA maior que 25ng/ml.

NYSTROM e colaboradores (25) relacionam sete casos de câncer gástrico, obtendo níveis maiores que 10ng/ml em todos eles.

Tivemos seis exames de líquido de ascite secundária a câncer gástrico de seis pacientes. Em apenas uma vez o estudo citopatológico foi positivo para células malignas (17%). O CEA esteve acima de 11ng/ml em cinco oportunidades (83%). Ambos os métodos estiveram alterados em cinco vezes (Tabela IV).

Conclusões:

- a) o estudo citopatológico apresentou baixo rendimento;
- b) o CEA foi um método importante de diagnóstico.

Ascite secundária a câncer de ovário:
níveis de CEA e estudo citopatológico

No estudo de NYSTROM e colaboradores (25), são apresentados 10 casos de câncer de ovário, obtendo, em todos os casos, níveis diagnósticos para derrame neoplásico, isto é, maior que 10ng/ml.

Do nosso trabalho constam 10 dosagens de líquido de ascite provocado por câncer de ovário. O estudo citopatológico foi positivo em nove oportunidades (90%) e o CEA esteve acima de 11ng/ml em apenas uma vez (10%) e tratava-se de um adenocarcinoma mucoprodutor de ovário direito. Esta dosagem elevada não adicionou nada em termos de casos diagnosticados. Neste aspecto o nosso trabalho se aproxima muito do de LOEWENSTEIN e colaboradores (16), que, em sete casos de câncer de ovário, não obtiveram nenhuma dosagem de CEA elevada no derrame. De outro modo, relatam também uma grande positividade do exame citopatológico nas ascites provocadas por tumores malignos de ovário (85%) (Tab.V).

Conclusões:

- a) o exame citopatológico apresenta alto índice de positividade, comportando-se como um excelente teste diagnóstico nestes casos;
- b) a dosagem de CEA é de pouco auxílio.

Ascite secundária ao câncer de mama:
níveis de CEA e estudo citopatológico

LOEWENSTEIN e colaboradores (16) relacionaram seis casos

de câncer de mama sendo que o CEA foi maior que 10ng/ml em quatro ocasiões (67%). Estes autores não indicam o resultado do exame citopatológico para cada tipo de neoplasia, mas apenas para o conjunto delas cujo índice é de 41%.

No nosso trabalho há duas dosagens de CEA e estudo citopatológico, correspondendo a duas pacientes. O exame citopatológico foi positivo nas duas vezes (100%) e o CEA esteve acima de 11ng/ml em uma delas (50%). Por estes dados verificamos que o valor do estudo citopatológico em câncer de mama foi mais útil que a dosagem de Cea, porém um número maior de casos se faz necessário para maiores conclusões ou generalizações (Tabela VI).

Ascite secundária ao carcinoma de esôfago:
níveis de CEA e estudo citopatológico

Tivemos apenas uma dosagem de ascite secundária a câncer de esôfago, o que confirma a raridade do quadro. Neste nem o exame citopatológico nem o CEA foram diagnósticos (Tabela VII).

A partir de uma dosagem não podemos emitir opinião. O câncer de esôfago, sendo um tumor que se origina em tecido endodérmico, tem células que podem produzir CEA. Por isso, citamos agora o trabalho de ALEXANDER e colaboradores que mediram o CEA plasmático em 37 pacientes portadores de câncer de esôfago (34 com câncer epidermóide e três com adenocarcinoma). Em 70% dos casos o CEA plasmático esteve elevado alguma vez durante o curso da doença (1).

Ascite secundária a câncer de vias biliares:
níveis de CEA e estudo citopatológico

Da nossa relação consta uma dosagem de câncer de vias biliares, sendo que ambos os testes foram diagnósticos. Este caso apresentava metástases para o fígado (Tabela VIII).

NYSTROM e colaboradores (25) apresentam um caso de câncer de vesícula biliar e a dosagem de CEA foi maior que 10ng/ml no líquido de ascite, sendo significativo para estes autores.

Não podemos apresentar conclusões a partir de um caso, mas provavelmente a disseminação do tumor ao fígado favoreceu o nível muito elevado de CEA que foi encontrado (110ng/ml).

Ascite secundária ao câncer de anexo:
níveis de CEA e estudo citopatológico

Tivemos uma dosagem de câncer de anexo, um cistoadenoma de anexo direito, cujo estudo citopatológico foi positivo e o CEA menor que 11,0ng/ml (Tabela IX).

Não encontramos nenhum caso de dosagem de CEA em ascite secundária a câncer de anexo na literatura consultada, porém, como se trata de um tumor mucoprodutor e de origem epitelial, pode também produzir CEA.

Ascite secundária a câncer renal:
níveis de CEA e estudo citopatológico

Relacionamos uma dosagem em que o estudo citopatológico foi positivo e o CEA esteve abaixo de 11ng/ml (Tabela XIV).

WHITESIDE e DEKKER (36) apresentam um caso de câncer renal em que o resultado do exame citopatológico foi negativo e o CEA no derrame era de 4,2ng/ml.

Valor do CEA e do estudo citopatológico
na ascite secundária a tumores epiteliais

Coletamos 70 amostras de líquido de ascite nestas condições. O exame citopatológico foi positivo em 40 vezes (57%) e o CEA esteve acima de 11ng/ml em 36 oportunidades (51%). Apenas o estudo citopatológico esteve positivo em 21 vezes e só o CEA acima de 11ng/ml em 18 ocasiões. O CEA ajudou no diagnóstico destas 18 vezes, elevando para 58 o número de ocasiões diagnosticadas (82,85%). Enquanto que o exame citopatológico é altamente específico, a dosagem de CEA pode ser de grande auxílio naqueles casos suspeitos de ascite neoplásica, mas cujo exame citopatológico foi negativo (Tabelas XXVI e XXVIII).

Ascite secundária a tumores não-epiteliais:
níveis de CEA e estudo citopatológico

Linfomas: tivemos seis dosagens de CEA e exame citopatológico em ascite secundária a linfoma, de quatro pacientes. O exame citopatológico foi positivo em todos os casos e o CEA esteve abaixo de 11ng/ml todas as vezes (Tabela X).

Sarcomas: tivemos duas dosagens de sarcoma; o CEA foi abaixo de 11ng/ml e o estudo citopatológico foi negativo (Tab. XI).

Leucemia: relacionamos uma dosagem em que o exame citopatológico foi negativo e o CEA abaixo de 11ng/ml (Tabela XII).

Os tumores não-epiteliais, como os linfomas, sarcomas e leucemias são tumores cuja produção de CEA deveria ser baixa, pois ontogenicamente são diferentes dos tumores endodérmicos (34).

Nos casos por nós estudados todos os valores estiveram abaixo do nível crítico discriminativo. Os valores mais altos foram 6,2, 7,5 e 7,6ng/ml do mesmo paciente que era portador de linfoma não-Hodgkin. Este paciente estava fazendo quimioterapia e já havia sido submetido a diversas paracenteses e na última o líquido era francamente purulento. Talvez a infecção possa explicar os níveis relativamente altos obtidos neste paciente, a exemplo do que ocorre no empiema (24). As demais dosagens oscilaram entre 0,4 e 1,8ng/ml. Pensamos que o achado de níveis baixos de CEA em um caso diagnosticado como neoplasia não-epitelial pelo exame citopatológico seja mais um dado para corroborar este diagnóstico (Tabelas XXVII e XXVIII).

Não obstante, a literatura registra diversos casos em que tumores não-epiteliais apresentam níveis mais altos de CEA.

WHITESIDE e DEKKER (36), em cinco casos de mesotelioma, encontraram uma média de 9,7ng/ml nas dosagens de CEA nos derrames, com um desvio padrão de $\pm 8,6$. Em seis casos de mieloma múltiplo a média foi de 7,1 e desvio padrão de 4,1ng/ml. Estes autores consideram estes níveis substancialmente elevados. Nos dois sarcomas e 15 linfomas, o aumento foi considerado apenas moderado ($3,6 \pm 1$ e $3,6 \pm 2$, respectivamente). Nós consideramos estes níveis encontrados nos casos de linfomas e sarcomas baixos, uma vez que atualmente níveis plasmáticos de até 5ng/ml são considerados normais e é comum ter-se níveis acima de 2,5ng/ml em fumantes sem qualquer outra alteração (2). Portanto, estes níveis podem perfeitamente não derivarem da produção de CEA por

estes tumores.

Queremos salientar que estes tumores foram incluídos para cálculo da sensibilidade do CEA. No entanto, como o esperado é justamente um CEA baixo nestes casos, se excluirmos os tumores não-epiteliais da tabulação, a sensibilidade do CEA aumenta para 51%.

Ascite secundária a doenças não-neoplásicas

Hepatopatia crônica: tivemos 42 exames do líquido de ascite de 35 pacientes. O exame citopatológico foi negativo em todos, exceto em uma vez. O engano foi constatado pelo citopatologista pouco depois, quando do estudo da lâmina para revisão do caso em questão. O CEA esteve acima de 11,0ng/ml em duas oportunidades (15,3 e 22ng/ml) (Tabela XXV).

É sabido que em hepatopatias o CEA pode estar elevado. Pelo menos 50% dos pacientes com doença hepática crônica severa tem níveis séricos de CEA acima de 2,5ng/ml. MOORE e colaboradores foram os primeiros a chamar a atenção para esta associação (23). Parece que os níveis séricos são mais elevados naqueles pacientes cuja doença hepática é secundária ao álcool e que apresentam um quadro de doença histologicamente ativa com presença de corpúsculos hialinos, degeneração hidrópica e gordurosa (18). Quando se fixa o valor discriminativo em 2,5ng/ml, os pacientes com hepatopatia tem níveis oscilantes entre 2,5 e 5ng/ml, mas raramente maior que 10. Para uma melhor interpretação dos níveis de CEA devemos fazer, simultaneamente, o perfil enzimático do fígado.

O fígado é importante para o metabolismo do CEA, embora mui

tos pontos da rota metabólica permaneçam obscuros. Os níveis aumentados podem ser devidos a um aumento na produção hepática de CEA conseqüente à regeneração hepatocitária ou inflamação ou à incapacidade do fígado para degradar ou excretar o CEA produzido normalmente (17).

NYSTROM e colaboradores (25) estudaram 57 pacientes com ascite secundária a doença hepática alcoólica e encontraram CEA maior que 4,9ng/ml e menor que 10 em uma ocasião; nas demais os níveis eram menores que 4,9.

BOOTH e colaboradores (4) mostram 14 casos de ascite secundária a cirrose hepática. Encontraram que o CEA era maior no plasma que na ascite, ao contrário do que verificaram nos casos de câncer. O limite discriminativo era de, aproximadamente, 18ng/ml e nos casos de cirrose os níveis no líquido de ascite foram abaixo deste valor.

Nos casos por nós estudados, em duas oportunidades níveis superiores a 11ng/ml foram detectados.

No caso em que o valor do CEA foi de 15,3ng/ml, o paciente era portador de cirrose hepática esteatótica, diagnosticada em 1974. Este paciente continuou a beber duas garrafas de cerveja por dia, segundo seu relato. Teve diversas hospitalizações por descompensação da função hepática. Nesta última baixa, quando foi feita a dosagem do CEA, apresentava ascite, icterícia e coma, vindo a falecer no dia seguinte à paracentese. A albumina era de 2,5g%, bilirrubina total de 3,8mg% e transaminases discretamente elevadas.

No outro caso o valor do CEA foi 22ng/ml e também nos depa

ramos com um caso claro de comprometimento da função hepática. Este paciente tinha cirrose hepática de origem etílica, diagnosticada pelo exame anátomo-patológico, realizado em junho de 1980. Foi hospitalizado nesta ocasião com ascite. A albumina foi de 2,68g%, a bromossulfaleína era de 27,5%, a bilirrubina total era de 1,3mg% e as transaminases estavam discretamente elevadas. O paciente teve alta alguns dias após, com a compensação do seu quadro.

Estes falsos-positivos podem ser devidos à atividade da doença hepática e/ou ingestão continuada de álcool (3). De qualquer modo, é uma causa importante de elevação do CEA e devemos estar atentos.

Quanto ao falso positivo do exame citopatológico, foi uma falha temporária, pois, como já foi explicado, o citopatologista na revisão da lâmina poucos dias após o diagnóstico ter sido feito constatou o seu erro.

Além desses dois falsos-positivos verificados com o uso do CEA, tivemos um terceiro caso. Neste, o líquido coletado não era ascítico, mas líquido peritoneal, colhido durante laparoscopia ginecológica. A indicação do exame era infertilidade em mulher de 20 anos de idade. O laudo da laparoscopia foi o seguinte: útero e trompas normais, hiperemia do ovário direito (paciente em período pré-menstrual) e aumentado de volume; ovário esquerdo de tamanho normal. Foi efetuada biópsia do ovário D e o estudo anátomo-patológico foi o seguinte: cortical ovariana de celularidade normal, mostrando cerca de três folículos primordiais por campo de aumento médio. Não se observaram elementos luteínicos ou cistos. O nível do CEA foi de 29ng/ml que foi o mais alto encontrado em casos não relacionados a tumores malignos. No

estudo citopatológico apareceram grande número de leucócitos, também um achado não esperado. Mais ou menos dois anos após, a paciente engravidou, tendo gestação e parto sem complicações (Tabela XXII).

Não encontramos na literatura algum outro caso semelhante. Por ser um único caso, muitas conjecturas podem ser feitas, mas não podemos chegar a qualquer conclusão.

Em todos os nossos outros exames de ascites de causa não-neoplásica - sete casos de insuficiência cardíaca congestiva, três casos de insuficiência cardíaca congestiva mais insuficiência renal crônica, quatro casos de insuficiência renal crônica, três exames de pancreatite, dois exames de hemoperitônio - a dosagem do CEA foi menor que 11ng/ml e o exame citopatológico foi negativo para células malignas (Tabelas XVI a XXV).

Em 66 casos examinados de ascite de causa não-neoplásica tivemos, pois, três casos em que o CEA foi maior que 11ng/ml, isto é, falsos positivos, o que proporcionou uma especificidade de 95,5%, bem elevada, ao nosso ver.

CONCLUSÕES

- a) o exame citopatológico nas ascites tem uma especificidade de 98,5%;
- b) o exame citopatológico apresenta uma sensibilidade de 58,75% nas ascites de causa neoplásica, ocorrendo 41,25% de falsos negativos;
- c) o valor crítico discriminativo de 11ng/ml de CEA no líquido de ascite tem uma especificidade de 95,5%;
- d) o valor crítico discriminativo de 11ng/ml de CEA no líquido de ascite tem uma sensibilidade de 45% (ou 51% se considerarmos apenas os tumores epiteliais);
- e) o exame citopatológico, combinado com a determinação de CEA no líquido de ascite com valor discriminativo de 11ng/ml, mostra uma especificidade de 94% e uma sensibilidade de 81,25%, o que representa:
 - 1º) um ganho na sensibilidade de 58,75% para 81,25% sobre o exame citopatológico isolado;
 - 2º) um ganho na sensibilidade de 45% para 81,25% sobre

a dosagem isolada de CEA;

3º) uma perda na especificidade de 98,5% para 94% no exame citopatológico isolado;

f) o exame citopatológico deve ser feito em primeiro lugar;

g) a dosagem do CEA no líquido de ascite deve ser deixada para aqueles casos suspeitos de causa neoplásica no qual o exame citopatológico foi negativo ou nos raros casos em que o citopatologista teve dúvida quanto ao tipo histológico da neoplasia ou fez o diagnóstico de neoplasia não-epitelial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALEXANDER, J.C., CHRETIEN, P.B., DELLON, A.L., SNYDER, J. CEA levels in patients with carcinoma of the esophagus. Cancer 42:1492-1497, 1978.
2. ALEXANDER, J.C., SILVERMAN, N.A., CHRETIEN, P.B. Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels. JAMA 235:1975-1979, 1976.
3. BELL, H., ORJASATER, H., LANGE, H.F. Carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with alcoholic liver diseases. Scand. J. Gastroent. 14:273-279, 1979.
4. 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.
5. BULL, D.M. Gastrointestinal cancer: an immunologic challenge. Viewpoints on digestive diseases, 5(5), nov. 1973.
6. BYERS, V.S., BALDWIN, R.W. Tumor Immunology. In: FUDENBERG, H.H., STITES, D.P., CALDWELL, J.L., WELLS, J.V. Basic and clinical immunology, 2ª edition, Lange Medical Publications, Los Altos, California, USA, 1978. p.283-307.
7. COHN, E.M. Ascites: patogenesis and differential diagnosis. In: BOCKUS, H. Gastroenterology. 3ª ed., Saunders Company, Philadelphia, USA, 1976. p.48-56.
8. EVANS, J.T., MITTELMAN, A. CHU, M., HOLYOKE, E.D. Pre and postoperative uses of CEA. Cancer 42:1419-1421, 1978.
9. GOLD, P., FREEDMAN, S.O. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J.Expl.Med. 121:439-462, 1965.

10. GOLD, P., FREEDMAN, S.O. Specific Carcinoembryonic antigens of the human digestive system. J.Expl.Med. 122:467-481, 1965.
11. GOLD, P., SHUSTER, J., FREEDMAN, S.O. Carcinoembryonic antigen (CEA) in clinical medicine - historical perspectives, pitfalls and projections. Cancer 42:1399-1405, 1978.
12. ISAACSON, P., JUDD, M.A. Carcinoembryonic antigen (CEA) in the human normal intestine: a light and electron microscopic study. Gut 18:786-791, 1977.
13. KOSS, L.G. Effusions in the absence of cancer. In: Diagnostic and cytology and its histopathologic bases. 3^a ed., Lippincott Company, Philadelphia, USA, 1979. p.878-910.
14. —. Effusions in the presence of cancer. In: Diagnostic and cytology and its histopathologic bases. 3^a ed., Lippincott Company, Philadelphia, USA, 1979. p.911-970.
15. KRUPPEY, J., GOLD, P., FREEDMAN, S.O. Physicochemical studies of the carcinoembryonic antigens of the human digestive system. J.Expl.Med. 128:387-398, 1968.
16. LOEWENSTEIN, M.S., RITTGERS, R.A., FEINERMAN, A.E., KUPCHIK, H.Z., MARCEL, B.R., KOFF, R.S., ZAMCHECK, N. Carcinoembryonic antigen assay and detection of malignancy. Annals of Internal Medicine 88:635-638, 1978.
17. LOEWENSTEIN, M.S., ZAMCHECK, N. Carcinoembryonic antigen and the liver. Gastroenterology 72:161-166, 1977.
18. —. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in benign gastrointestinal disease states. Cancer 42:1412-1418, 1978.
19. MARIANI, G., CARMELLINI, M., BONAGUIDI, F., BENELLI, M. A., TONI, M.G. Serum CEA monitoring in the follow-up of colorectal cancer patients with negative preoperative serum CEA. Europ.J.Cancer 16:1099-1103, 1980.
20. MARTIN, E.W., COOPERMAN, M., CAREY, L.C., MINTON, J.P. Sixty second-look procedures indicated primarily by rise in serial carcinoembryonic antigen. Journal of Surgical Research 28:389-394, 1980.
21. MATTOS, A.A. Estudo do líquido de ascite: contribuição da biópsia de peritônio às cegas. Dissertação de mestrado,

área de concentração Gastroenterologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1981.

22. MOORE, T.L., KANTROWITZ, P.A., ZAMCHECK, N. Carcynoembryonic antigen (CEA) in inflammatory bowel disease. JAMA 222:944-947, 1972.
23. MOORE, T.L., KUPCHIK, H.Z., MARCON, N., ZAMCHECK, N. Carcinoembryonic antigen assay in cancer of the colon and pancreas and other digestive tract disorders. Digestive Diseases 16:1-7, 1971.
24. NEGRETTO, J. Valor clínico da citopatologia, do antígeno carcinoembriônico e do uso combinado da citopatologia e do antígeno carcinoembriônico nos derrames pleurais. Dissertação de mestrado, área de concentração Pneumologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1981.
25. NYSTROM, J.S., DYCE, B., WADA, J., BATEMAN, J.R., HAVERBACK, B. Carcinoembryonic antigen titers on effusion fluid. Arch. Intern. Med. 137:875-879, 1977.
26. 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(3):361-365, 1972.
27. RHOADS, J.E., RHOADS Jr., J.E. The peritoneum. In: BOCKUS, H. Gastroenterology. 3ª ed., Saunders. Company, Philadelphia, USA, 1976. p.33-47.
28. SPRIGGS, A.I., BODDINGTON, M.M. The cytology of effusions. Heinemann, London, 2nd. ed., 1968.
29. STEELE Jr., G., ZAMCHECK, N., WILSON, R., MAYER, R., LOKICH, J., RAU, P., MALTZ, J. Results of CEA - initiated second - look surgery for recurrent colorectal cancer. Am. J. Surg. 139:544-548, 1980.
30. THOMSON, D.M.P., KRUPPEY, J., FREEDMAN, S.O., GOLD, P. The radioimmunoassay antigen of the human digestive system. Proc.N.A.S. 64:161-167, 1969.
31. TORMEY, D.C., WAALKES, T.P. Clinical correlation between CEA and breast cancer. Cancer 42:1507-1511, 1978.
32. VINCENT, R.G., CHU, T.M., FERGEN, T.B., OSTRANDER, M. Carci

noembryonic antigen in 228 patients with carcinoma of the lung. Cancer 36:2069-2076, 1975.

33. WANEBO, H.J., RAO, B., PINSKY, C.M., HOFFMAN, R.G., STEARNS, M., SCHWARTZ, M.K., OETTGEN, H.F. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. N.Engl.J.Med. 299:448-451, 1978.
34. WANG, N., HUANG, S., GOLD, P. Absence of carcinoembryonic antigen like material in mesothelioma. Cancer 44:937-943, 1979.
35. WELLS Jr., S.A. e outros. The detection of elevated plasma levels of carcinoembryonic antigen in patients with suspected or established medullary thyroid carcinoma. Cancer 42:1498-1503, 1978.
36. WHITESIDE, T.L., DEKKER, A. Diagnostic significance of carcinoembryonic antigen levels in serous effusions. Acta Cytologica 23:443-448, 1979.
37. WOOD, C.B., RATCLIFFE, J.G., BURT, R.W., MALCOLM, A.J.H., BLUMGART, L.H. The clinical significance of the pattern of elevated serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels in recurrent colorectal cancer. Br.J.Surg. 67:46-48, 1980.
38. 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.

ÍNDICE DE TABELAS

	Página
TABELA I - Valores do CEA e resultados do exame citopatológico na ascite secundária aos tumores malignos de cólon	26
TABELA II - Valores do CEA e resultado do exame citopatológico na ascite secundária a tumor primitivo desconhecido	27
TABELA III - Valor do CEA e resultado do exame citopatológico na ascite secundária à neoplasia de pâncreas	28
TABELA IV - Valor do CEA e resultado do exame citopatológico na ascite secundária à neoplasia maligna gástrica	28
TABELA V - Valor do CEA e resultado do exame citopatológico na ascite secundária ao câncer de ovário	29
TABELA VI - Valor do CEA e resultado do exame citopatológico na ascite secundária ao câncer de mama	29
TABELA VII - Valor do CEA e resultado do exame citopatológico na ascite secundária ao câncer esofágico epidermóide	29
TABELA VIII - Valor do CEA e resultado do exame citopatológico na ascite secundária a câncer de vias biliares	30
TABELA IX - Valor do CEA e resultado do exame citopatológico na ascite secundária a câncer de anexo	30
TABELA X - Valor do CEA e resultado do exame citopatológico	

gico na ascite secundária a linfomas	30
TABELA XI - Valor do CEA e resultado do exame citopatológico na ascite secundária a sarcoma	30
TABELA XII - Valor do CEA e resultado do exame citopatológico na ascite secundária a leucemia ...	31
TABELA XIII - Valor do CEA e resultado do exame citopatológico na ascite secundária a seminoma	31
TABELA XIV - Valor do CEA e resultado do exame citopatológico na ascite secundária a câncer de rim	31
TABELA XV - Valores do CEA e resultado do exame citopatológico na ascite causada por hepatopatia crônica	32
TABELA XVI - Valores do CEA e resultado do exame citopatológico em hemoperitônio	33
TABELA XVII - Valores do CEA e resultado do exame citopatológico na ascite causada por Insuficiência Cardíaca Congestiva	33
TABELA XVIII - Valores do CEA e resultado do exame citopatológico na ascite causada por Insuficiência Cardíaca Congestiva mais Insuficiência Renal Crônica	33
TABELA XIX - Valores do CEA e resultado do exame citopatológico na ascite causada por Insuficiência Renal Crônica	34
TABELA XX - Valores do CEA e resultado do exame citopatológico na ascite causada por pancreatite	34
TABELA XXI - Valores do CEA e resultado do exame citopatológico na ascite causada por Cisto de Cólédoco	34
TABELA XXII - Valores do CEA e resultado do exame citopatológico em líquido peritonal	34
TABELA XXIII - Valores do CEA e resultado do exame citopatológico na ascite causada por bile peritônio	35

TABELA XXVI - Valores do CEA e resultado do exame citopatológico em ascite no pós-operatório	35
TABELA XXV - Valores do CEA e resultado do exame citopatológico na ascite causada por trombose mesentérica	35
TABELA XXVI - Valores do CEA e resultado do exame citopatológico em ascite causada por neoplasia maligna epitelial	36
TABELA XXVII - Valor do CEA e resultado do exame citopatológico na ascite de neoplasias não epiteliais	36
TABELA XXVIII - Níveis de CEA e resultado do exame citopatológico na ascite de pacientes com neoplasias malignas (nº de dosagens)	37
TABELA XXIX - Valor do CEA e resultado do exame citopatológico na ascite de pacientes com doenças não-neoplásicas	37

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Fig. 1 - Curvas das características operacionais do exame citopatológico e da determinação do CEA na ascite	38
Fig. 2 - Características operacionais da citopatologia da ascite	39
Fig. 3 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite para nível crítico discriminativo > 2,5ng/ml	40
Fig. 4 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite para nível crítico discriminativo > 5,0ng/ml	41
Fig. 5 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite para nível crítico discriminativo > 7,0ng/ml	42
Fig. 6 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite para nível crítico discriminativo > 8,0ng/ml	43
Fig. 7 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite para nível crítico discriminativo > 9,0ng/ml	44
Fig. 8 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite para nível crítico discriminativo > 10,0ng/ml	45
Fig. 9 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite para nível crítico discriminativo > 11,0ng/ml	46

Fig. 10 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite para nível crítico discriminativo > 12,0ng/ml	47
Fig. 11 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite para nível crítico discriminativo > 13,0ng/ml	48
Fig. 12 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite para nível crítico discriminativo > 15,0ng/ml	49
Fig. 13 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite para nível crítico discriminativo > 17,0ng/ml	50
Fig. 14 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da dosagem de CEA na ascite (nível crítico discriminativo > 2,5 ng/ml)	51
Fig. 15 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da dosagem de CEA na ascite (nível crítico discriminativo > 5,0 ng/ml)	52
Fig. 16 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da dosagem de CEA na ascite (nível crítico discriminativo > 7,0 ng/ml)	53
Fig. 17 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da dosagem de CEA na ascite (nível crítico discriminativo > 8,0 ng/ml)	54
Fig. 18 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da dosagem de CEA na ascite (nível crítico discriminativo > 9,0 ng/ml)	55
Fig. 19 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da dosagem de CEA na ascite (nível crítico discriminativo > 10,0 ng/ml)	56
Fig. 20 - Características operacionais do estudo combina	

do do exame citopatológico e da dosagem de CEA na ascite (nível crítico discriminativo > 11,0 ng/ml)	57
Fig. 21 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da dosagem de CEA na ascite (nível crítico discriminativo > 12,0 ng/ml)	58
Fig. 22 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da dosagem de CEA na ascite (nível crítico discriminativo > 13,0 ng/ml)	59
Fig. 23 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da dosagem de CEA na ascite (nível crítico discriminativo > 15,0 ng/ml)	60
Fig. 24 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da dosagem de CEA na ascite (nível crítico discriminativo > 17,0 ng/ml)	61
Fig. 25 - Curvas das características operacionais do exame citopatológico e da determinação do CEA na ascite, dosado com o <u>1º material</u> recebido	62
Fig. 26 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite, dosado com o <u>1º material</u> recebido, para nível discriminativo > 5,0ng/ml .	63
Fig. 27 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite, dosado com o <u>1º material</u> recebido, para nível discriminativo > 11,0ng/ml	64
Fig. 28 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite, dosado com o <u>1º material</u> recebido, para nível discriminativo > 17,0ng/ml	65
Fig. 29 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da determinação do CEA na ascite, dosado com o <u>1º material</u> recebido, para nível crítico discriminativo > 5,0ng/ml	66
Fig. 30 - Características operacionais do estudo combinado	

- do do exame citopatológico e da determinação do CEA na ascite, dosado com o 1º material recebido, para nível crítico discriminativo $> 11,0$ ng/ml 67
- Fig. 31 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da determinação do CEA na ascite, dosado com o 1º material recebido, para nível crítico discriminativo $> 17,0$ 68
- Fig. 32 - Curvas das características operacionais do exame citopatológico e da determinação do CEA na ascite, dosado com o 2º material recebido 69
- Fig. 33 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite, dosado com o 2º material recebido, para nível discriminativo $> 5,0$ ng/ml 70
- Fig. 34 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite, dosado com o 2º material recebido, para nível discriminativo $> 11,0$ ng/ml 71
- Fig. 35 - Características operacionais da determinação do CEA na ascite, dosado com o 2º material recebido, para nível discriminativo $> 17,0$ ng/ml 72
- Fig. 36 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da determinação do CEA na ascite, dosado com o 2º material recebido, para nível discriminativo $> 5,0$ ng/ml 73
- Fig. 37 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da determinação do CEA na ascite, dosado com o 2º material recebido, para nível discriminativo $> 11,0$ ng/ml 74
- Fig. 38 - Características operacionais do estudo combinado do exame citopatológico e da determinação do CEA na ascite, dosado com o 2º material recebido, para nível discriminativo $> 17,0$ ng/ml 75