

## Aspectos epidemiológicos da tuberculose pleural no estado de São Paulo (1998–2005)\*

Epidemiological aspects of pleural tuberculosis in the state of São Paulo, Brazil (1998–2005)

Márcia Seiscento, Francisco Suso Vargas, Maria Josefa Penon Rujula, Sidney Bombarda, David Everson Uip, Vera Maria Nedes Galesi

### Resumo

**Objetivo:** Analisar as características epidemiológicas e tendências quanto à incidência de TB pleural. **Métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo dos casos de TB reportados entre 1998 e 2005 e coletados do banco de dados do Sistema de Notificação de Tuberculose (Epi-TB) da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. **Resultados:** Foram notificados 144.347 casos novos de TB durante o período estudado. A forma pulmonar foi predominante (118.575 casos; 82,2%). Das formas extrapulmonares (25.773 casos; 17,8%), a pleural foi a mais referida (12.545 casos; 48,7%). A incidência (por 100.000 habitantes) de todas as formas diminuiu, (49,7 em 1998 e 44,6 em 2005;  $R^2 = 0,898$ ;  $p < 0,001$ ), enquanto a incidência de TB pleural permaneceu estável (4,1 em 1998 e 3,8 em 2005;  $R^2 = 0,433$ ;  $p = 0,076$ ). A maior incidência de TB pleural ocorreu em pacientes do sexo masculino (2:1) entre 30 e 59 anos de idade. Dos 12.545 pacientes com TB pleural, 4.018 (32,0%) apresentaram comorbidades: alcoolismo (9,5%); HIV (8,0%); diabetes (3,3%); e doença mental (1,2%). O diagnóstico referido fundamentou-se em métodos bacteriológicos (14,2%) e histológicos (30,2%), assim como outros não especificados (55,6%). **Conclusões:** No estado de São Paulo, a TB pleural foi a forma extrapulmonar predominante, apresentando incidência estável no período entre 1998 e 2005, apesar da tendência de diminuição das formas pulmonares. A histologia e a bacteriologia definiram o diagnóstico em 44,4% dos casos.

**Descritores:** Derrame pleural; Tuberculose pleural; HIV.

### Abstract

**Objective:** To analyze the epidemiological characteristics of and trends regarding the incidence of pleural TB. **Methods:** This was a retrospective descriptive study of TB cases reported between 1998 and 2005 and compiled from the Epidemiological Surveillance Tuberculosis System (Epi-TB database). **Results:** A total of 144,347 new cases of TB were reported during the period studied. Pulmonary TB was the predominant form (118,575 cases; 82.2%). Among the extrapulmonary forms (25,773 cases; 17.8%), pleural TB was the form most often reported (12,545 cases; 48.7%). For all forms, the incidence (per 100,000 population) decreased (from 49.7 in 1998 to 44.6 in 2005;  $R^2 = 0.898$ ;  $p < 0.001$ ), whereas the incidence of pleural TB remained stable (4.1 in 1998 and 3.8 in 2005;  $R^2 = 0.433$ ;  $p = 0.076$ ). The highest incidence of pleural TB was found among males (2:1) aged from 30 to 59 years. Of the 12,545 patients with pleural TB, 4,018 (32.0%) presented comorbidities: alcoholism (9.5%); HIV (8.0%); diabetes (3.3%); and mental illness (1.2%). The diagnosis was based on bacteriological (14.2%) and histological (30.2%) methods, as well as on unspecified methods (55.6%). **Conclusions:** Pleural TB was the predominant extrapulmonary form of TB in the state of São Paulo, with a stable incidence between 1998 and 2005, although there was a trend toward a decrease in the incidence of the pulmonary forms. The diagnosis of pleural TB was confirmed through histology and bacteriology in 44.4% of the cases.

**Keywords:** Pleural effusion; Tuberculosis, pleural; HIV.

\* Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e no Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Márcia Seiscento. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, andar AB, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel 55 11 3069-7002. E-mail: 600@uol.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Recebido para publicação em 10/11/2008. Aprovado, após revisão, em 1/4/2009.

## Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a TB é a maior causa de morte entre as doenças infecciosas. Em 2005, o Brasil situava-se em 15º lugar entre os 22 países líderes (60 casos novos por 100.000 habitantes).<sup>(1)</sup> Esse número contrasta com a incidência notificada pelo Ministério da Saúde do Brasil (41/100.000 habitantes), sugerindo a existência de um considerável número de casos não referidos. Tendências observadas há pelo menos duas décadas demonstram que a concentração de casos ocorre nas capitais e em regiões metropolitanas, especialmente nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e em alguns estados amazônicos.<sup>(2,3)</sup>

Entre as comorbidades relacionadas à TB, uma das principais é a infecção pelo HIV. Em 2005, a incidência dessa infecção no Brasil era de 20,7/100.000 habitantes. Conseqüentemente, a taxa de coinfeção TB/HIV no Brasil é de 14% e, no estado de São Paulo, 13%.<sup>(4)</sup>

No Brasil, o maior contingente de casos de TB (20%) encontra-se no estado de São Paulo, sendo escassas as informações do perfil epidemiológico das várias expressões clínicas da TB. Dentre as formas extrapulmonares, que representam 15% do total de casos no Brasil, se destaca a TB pleural.<sup>(2-4)</sup> Entretanto, quando da existência de coinfeção TB/HIV, a proporção de casos extrapulmonares atinge 20%.<sup>(5,6)</sup>

A TB pleural é historicamente considerada uma manifestação primária decorrente da disseminação hematogênica ou linfática de um foco pulmonar (primoinfecção).<sup>(7-9)</sup> A forma secundária, que ocorre anos após a primoinfecção, considera-se conseqüente à reativação de focos pulmonares que contaminam o espaço pleural.

O diagnóstico de TB pleural se fundamenta principalmente na identificação do agente *Mycobacterium tuberculosis* na cultura do líquido pleural ou do fragmento de tecido.<sup>(8)</sup> No entanto, novos métodos sinalizam evidências que permitirão substituir a análise histológica e/ou a análise bacteriológica. Destacam-se a dosagem da adenosina desaminase, dosagem de interferon-gama, técnicas de amplificação de seqüências de ácidos nucleicos e a dosagem de anticorpos.<sup>(10-14)</sup>

Face à inexistência de estudos epidemiológicos avaliando a TB pleural no Brasil, acreditamos que a análise dos casos no estado

de São Paulo (de 1998 a 2005) contribuirá com subsídios para a aplicação nacional.

## Métodos

Estudo observacional, retrospectivo e descritivo realizado pela Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e pelo Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, após a aprovação das comissões de ética de ambas as instituições.

Os dados referidos no período entre 1998 e 2005 foram extraídos em fevereiro de 2007 do registro de casos de TB notificados no Sistema de Notificação de Tuberculose (programa Epi-TB) pela Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Os dados populacionais foram obtidos dos registros do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Censo 2000). Após a depuração dos registros, foi analisada a incidência (número de casos novos por 100.000 habitantes).

Analisou-se o total de casos de TB, individualizando a forma pulmonar e, dentre as extrapulmonares, a pleural e a pleuropulmonar. Entre os critérios contemplados na notificação, foi considerado diagnóstico de TB pleural quando houve: a) presença do bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) no líquido pleural e/ou no fragmento de tecido pleural; b) cultura de um destes materiais com identificação do *M. tuberculosis*; e/ou c) análise histológica da pleura demonstrando processo crônico granulomatoso, com ou sem necrose caseosa. Caracterizou-se TB pleuropulmonar quando além de um desses critérios, o paciente apresentava escarro com presença de BAAR ou com cultura positiva para o *M. tuberculosis*.

A metodologia diagnóstica não contemplada na notificação foi rotulada como "outros métodos" e incluiu critérios clínicos, epidemiológicos e radiológicos; análise do líquido pleural (análise bioquímica, dosagem de adenosina desaminase e citologia); e estudos de biologia molecular.

Foram realizadas, para as formas extrapulmonares, análises do sexo, faixa etária, comorbidades (em particular, a presença da coinfeção TB/HIV, alcoolismo, diabetes e doença mental) e período de latência entre o início dos sintomas e do tratamento.

Para a análise estatística, utilizou-se o programa Epi Info para Windows 2006, sendo

$p < 0,05$  o nível de significância estabelecido. O cálculo de regressão linear foi utilizado para analisar a tendência da incidência, e a análise de variância foi utilizada para comparar os coeficientes de incidência entre as faixas etárias e o sexo.

## Resultados

No período entre 1998 e 2005, foram notificados no estado de São Paulo 144.347 casos novos de TB. Nesses 8 anos, a tendência de incidência apresentou declínio (respectivamente, 49,7; 50,3; 50,4; 48,3; 47,7; 46,0; 45,0 e 44,6%;  $R^2 = 0,898$ ;  $p < 0,001$ ). A forma pulmonar predominou (118.575 casos; 82,2%) e, dentre as formas extrapulmonares (25.773 casos; 17,8%), a pleural foi a mais referida (12.545 casos; 48,7%). A incidência da forma pleural não apresentou variação significativa (de 1998 a 2005, respectivamente, 4,1; 4,3; 4,8; 4,1; 4,2; 4,0; 4,1; e 3,8%;  $R^2 = 0,433$ ;  $p = 0,076$ ; Figura 1).

O diagnóstico de TB (pleural ou pleuropulmonar) foi bacteriológico em 1.780 (14,2%)

casos. O reconhecimento da presença do BAAR ocorreu em 1.074 casos (em escarro: 702; em líquido pleural: 372), correspondendo a 60,3% dos casos bacteriologicamente diagnosticados e a 8,6% do universo notificado. A cultura (escarro, tecido ou líquido pleural) permitiu identificar o *M. tuberculosis* em 706 casos, representando 39,7% dos casos com diagnóstico bacteriológico e 5,6% dos casos notificados no período.

A histologia da pleura parietal, evidenciando processo crônico granulomatoso (com ou sem necrose caseosa), foi notificada em 3.787 (30,2%) casos. Em 6.978 (55,6%), o método de diagnóstico não foi referido, sendo classificado como "outros métodos" (Tabela 1).

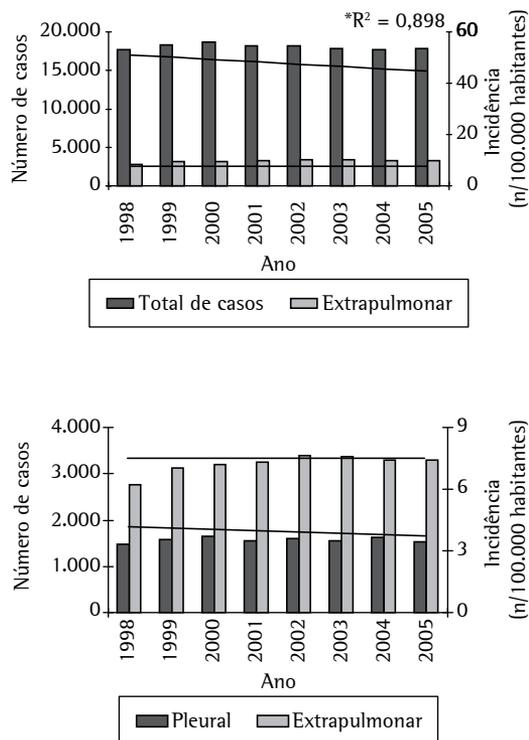
A análise específica da forma pleural mostrou que os menores coeficientes de incidência se observaram abaixo dos 15 anos de idade, sendo igual em ambos os sexos ( $p = 0,364$ ). Acima dessa faixa etária, o sexo masculino foi o mais prevalente (2:1). Os maiores coeficientes de incidência ocorreram entre 20 e 29 anos no sexo feminino e entre 30 e 59 anos no sexo masculino (Figura 2).

Do total de casos de TB pleural notificados, 2.028 (16,0%) apresentaram concomitantemente doença em outras localizações, e a associação mais frequente foi com a forma pulmonar (1.988 casos; 98,0%), seguida das formas ganglionar, meníngea, renal e oftálmica.

Em 4.018 casos de TB pleural (32,0%), observou-se a associação com outra comorbidade: alcoolismo (1.198; 9,5%), infecção pelo HIV (1.001; 8,0%), diabetes (412; 3,3%) e doença mental (147; 1,2%). Em 1.260 casos (10,0%), a notificação não especificava a comorbidade.

Quanto à coinfeção TB/HIV, observou-se tendência à redução do número de casos (de 1998 a 2005, respectivamente, 12,8; 11,6; 10,1; 7,3; 9,6; 7,9; 7,8; e 8,9%;  $R^2 = 0,582$ ;  $p < 0,001$ ). Deve-se ressaltar o significativo aumento da pesquisa de infecção pelo HIV ocorrido nesse período, o que se constata verificando o aumento de casos negativos (de 1998 a 2005, respectivamente, 41,4; 43,9; 50,6; 51,2; 53,8; 59,0; 59,3; e 60,0%;  $R^2 = 0,936$ ;  $p < 0,001$ ) e a diminuição dos casos sem referência à pesquisa de HIV (de 1998 a 2005, respectivamente, 45,9; 45,4; 39,3; 41,6; 36,5; 33,0; 32,8; e 31,1%;  $R^2 = 0,924$ ;  $p < 0,001$ ; Figura 3).

A latência verificada entre o início dos sintomas e o diagnóstico de TB foi referida em



**Figura 1** - TB no estado de São Paulo (1998-2006). Número de casos e coeficientes de incidência do total de casos e da forma extrapulmonar.

**Tabela 1** – Critérios diagnósticos da TB pleuropulmonar no estado de São Paulo (1998-2005).

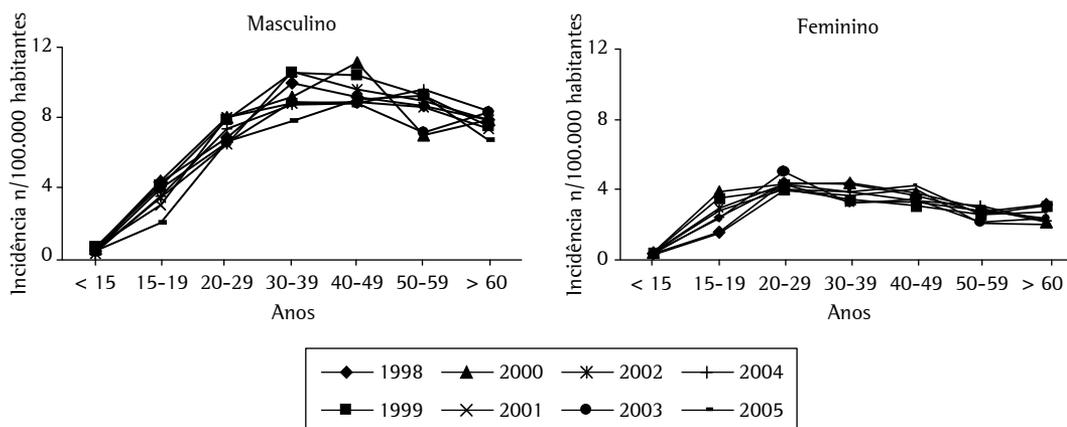
Ano	Pesquisa BAAR				Cultura <i>M. tuberculosis</i>		Histologia da pleura		Não informado		Total n
	Escarro, n	%	Outro material, n	%	n	%	n	%	n	%	
1998	96	6,5	24	1,6	62	4,2	468	31,9	817	55,7	1.467
1999	94	6,0	23	1,5	86	5,5	440	27,9	933	59,2	1.576
2000	100	6,0	29	1,8	92	5,6	486	29,4	946	57,2	1.653
2001	84	5,4	44	2,8	78	5,0	515	33,1	834	53,6	1.555
2002	90	5,6	55	3,4	99	6,2	514	32,1	842	52,6	1.600
2003	76	4,9	71	4,6	85	5,5	480	30,9	842	54,2	1.554
2004	81	5,0	66	4,1	96	5,9	490	30,2	889	54,8	1.622
2005	81	5,3	60	4,0	108	7,1	394	26,0	875	57,8	1.518
Total	702	5,6	372	3,0	706	5,6	3.787	30,2	6.978	55,6	12.545

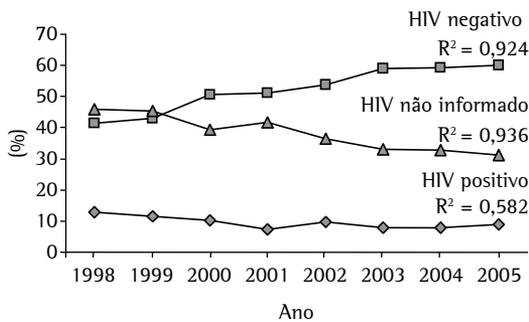
9.408 casos (75,0%). Entre esses, um período inferior a um mês ocorreu em 30,0% dos casos; entre 1 e 2 meses, em 44,0%; entre 3 e 6 meses, em 23,0%; e superior a 6 meses, em 3,0%.

## Discussão

Este estudo representa a primeira abordagem nacional sobre a epidemiologia da TB pleural no estado de São Paulo. Constatamos que a apresentação clínica da TB extrapulmonar representou 17,8% dos casos, sendo a forma pleural a mais comum. Verificamos também que, apesar da tendência da incidência do total de casos de TB ter decrescido no período analisado, as formas extrapulmonares, destacando-se a pleural, mantiveram-se estáveis. Finalmente, com relação às formas extrapulmonares, constatamos que o percentual notificado em São Paulo (18,0%) é superior ao referido em todo o Brasil (14,0%).<sup>(15,16)</sup>

É importante salientar que, nos países em que houve redução na incidência de TB, observou-se uma redução menos acentuada das formas extrapulmonares.<sup>(17,18)</sup> Esse fato verificou-se também em São Paulo, possivelmente por causas multifatoriais, dentre as quais, a melhoria das técnicas diagnósticas e o número expressivo de casos decorrentes de reativação. Outro fator a ser considerado, no que concerne à reativação, é sua relação frequente com as comorbidades, presentes em 32,0% dos portadores da forma pleural. Dentre as comorbidades, destacam-se o alcoolismo (9,5%), a infecção pelo HIV (8,0%), o diabetes mellitus (3,3%) e a doença mental (1,2%). Deve-se salientar que, no estado de São Paulo, possivelmente a introdução de esquemas antirretrovirais reduziu o número de pacientes coinfectados com TB/HIV, justificando a diminuição dessa coinfeção entre os casos de TB pleural.<sup>(2,5,6)</sup>

**Figura 2** – TB pleural no estado de São Paulo (1998-2005). Distribuição segundo o sexo e a faixa etária.



**Figura 3** - TB pleural no estado de São Paulo (1998-2005). Distribuição segundo a sorologia para o HIV.

Outro conceito tradicional é que a TB pleural seria uma forma clínica não-transmissível. Nesse contexto, a pesquisa de um eventual comprometimento pulmonar não é rotineiramente realizada, o que induz a rotular a forma pleuropulmonar apenas como pleural. Esse fato é relevante, pois se métodos diagnósticos mais precisos, incluindo exames de imagem (tomografia), broncoscopia (lavado broncoalveolar e biópsia), microbiologia (cultura) e exames de biologia molecular (PCR) fossem empregados, teríamos a concomitância de comprometimento pleural e pulmonar em 50-80% dos pacientes.<sup>(19,20)</sup> Ressalta-se que mesmo não havendo referência à utilização desses métodos de maneira sistematizada, a forma pleuropulmonar foi notificada em 18,0% dos pacientes com derrame pleural.

Com relação às características antropométricas, verificamos que a distribuição da TB pleural reflete o padrão da doença na apresentação pulmonar,<sup>(16)</sup> sendo o coeficiente masculino o dobro do feminino. No que concerne à idade, sabe-se que a TB, principalmente em áreas de alta prevalência, relaciona-se a faixas etárias jovens, o que justifica incluir-se, entre os preditores diagnósticos, a idade inferior a 40 anos.<sup>(21)</sup> No entanto, em um estudo nacional com portadores de TB pleural, demonstrou-se que o fator idade apresenta baixa sensibilidade (73%) e especificidade (46%).<sup>(22)</sup> Na presente investigação, observamos que a maior incidência ocorreu entre 30 e 59 anos, evidenciando um discreto declínio acima dos 60 anos. Esses dados são importantes, pois enfatizam que o diagnóstico do derrame pleural secundário à TB deve ser considerado independentemente da idade do paciente.<sup>(22,23)</sup> Esse fato foi também referido nos Estados Unidos (1993-2003), constatando-se uma maior porcentagem de casos de TB pleural

em pacientes com idade superior a 65 anos (provável reativação de infecção progressa).<sup>(18)</sup>

Em relação aos critérios diagnósticos da TB pleural em São Paulo, a limitação deste estudo refere-se à análise dos casos notificados com critérios não-especificados (55,6%), o que permite pressupor a presença de diagnósticos com base apenas em critérios clínico-epidemiológicos e/ou radiológicos, bioquímicos e citológicos. A análise da utilização desses parâmetros e principalmente da dosagem da adenosina desaminase encontram-se prejudicadas neste estudo, porque tais informações não constavam da ficha de notificação. Em países com alta incidência de TB, a associação da história epidemiológica com a análise bioquímica (aumento de proteínas), citologia (linfócitos/neutrófilos > 0,75) e principalmente a dosagem da adenosina desaminase no líquido pleural (> 40 U/L) fornece alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico da doença.<sup>(21-23)</sup>

Analisando os casos em que o critério considerado como padrão ouro de diagnóstico (bacteriologia e histologia pleural) foi utilizado (em 44,4% dos casos), aproximadamente 14% dos casos tiveram confirmação bacteriológica—BAAR no escarro (5,6%), BAAR no líquido pleural ou fragmento (3,0%) e cultura positiva para *M. tuberculosis* (5,6%)—sendo a histologia pleural decisiva para o diagnóstico em apenas 30,2% dos casos notificados.

Em estudos controlados que avaliaram os métodos diagnósticos de TB pleural, a biópsia da pleura parietal com a demonstração de processo crônico granulomatoso (com ou sem necrose caseosa), apresentou sensibilidade entre 50% e 97%.<sup>(6,12)</sup> Neste estudo, observamos que no estado de São Paulo, nos últimos oito anos, de acordo com a notificação, a biópsia pleural não foi o método diagnóstico mais utilizado. Esse fato permite considerar a existência de dificuldades no acesso dos pacientes a serviços especializados e aptos na realização desses procedimentos.

É interessante observar que, apesar da caracterização da TB pleural como uma afecção de caráter agudo, verificou-se um longo período entre o início dos sintomas e a confirmação diagnóstica. O tempo transcorrido foi inferior a um mês em apenas cerca de 30% dos casos e, entre um e dois meses, em 45%. É preocupante, no entanto, a observação de que, em 22% dos

casos notificados, esse tempo variou de 3 a 6 meses e, em cerca de 3%, esse foi superior a 6 meses. A dificuldade de acesso a serviços com recursos para a adequada abordagem do espaço pleural pode justificar este retardo.

A dosagem da adenosina desaminase no estado de São Paulo não está disponível na rede pública de saúde, sendo realizada apenas em hospitais de referência e em alguns centros universitários. Os resultados mostrados neste estudo permitem propor a realização, na rede de saúde, da análise bioquímica, citológica e a dosagem de adenosina desaminase no líquido pleural. Em particular, a adenosina desaminase pode ser facilmente avaliada na rede pública, pois essa enzima não apresenta alterações significativas no período de até 28 dias, após a centrifugação e armazenamento do líquido pleural em geladeira comum (4°C). Em adendo, deve-se ressaltar o baixo custo da dosagem dessa enzima.<sup>(24)</sup>

No sistema de notificação de TB do estado de São Paulo, na ausência de um critério bacteriológico e/ou histológico, o diagnóstico é referido apenas como “outras formas de diagnóstico”. Esse fato limita o estudo; entretanto, acreditamos que a implantação de um novo sistema de notificação de TB (TBweb na Internet) no estado de São Paulo, corrija esse fato. Sugerimos também que a informação seja sistematizada e detalhada, acrescentando outros métodos diagnósticos, principalmente estudos de biologia molecular e/ou análises bioquímicas e citológicas.

Concluimos que, no estado de São Paulo, a TB extrapulmonar é mais notificada do que nos outros estados. Dentre as formas extrapulmonares, a pleural é a mais comum, estando frequentemente associada à forma pulmonar. Sua incidência, incluindo a pleural, manteve-se estável no período de 8 anos (1998-2005), apesar da tendência de diminuição das formas pulmonares. Para o diagnóstico da TB pleural, a histologia e a bacteriologia não foram os métodos mais informados, o que sugere que esses estejam sendo subutilizados. Finalmente, reafirmamos que a TB deve ser considerada em todos os casos de derrame pleural, independentemente do sexo e da idade.

## Agradecimentos

Os autores agradecem aos investigadores que contribuíram com a coleta de dados e com

os cálculos adicionais para este estudo: Sumie Matai de Figueiredo, Laedi Santos e Milena Marques Pagliarelli Acencio.

## Referências

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2007. Geneva: WHO; 2007.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Boletim Epidemiológico - Aids e DST. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
3. Bierrenbach AL, Gomes AB, Noronha EF, Souza Mde F. Tuberculosis incidence and cure rates, Brazil, 2000-2004 [Article in Portuguese]. Rev Saude Publica. 2007;41 Suppl 1:24-33.
4. Santos Filho ET. Política de TB no Brasil: Uma Perspectiva da Sociedade Civil – Tempos de Mudanças para o Controle da Tuberculose no Brasil. Rio de Janeiro: Open Society Institute; 2006.
5. Oliveira HB, Marín-León L, Cardoso JC. Differences in mortality profile of tuberculosis patients related to tuberculosis-AIDS co-morbidity [Article in Portuguese]. Rev Saude Publica. 2004;38(4):503-10.
6. Jamal LF, Moherdau F. Tuberculosis and HIV infection in Brazil: magnitude of the problem and strategies for control [Article in Portuguese]. Rev Saude Publica. 2007;41 Suppl 1:104-10.
7. Seiscento M, Conde MB, Dalcolmo MM. Tuberculous pleural effusions. J Bras Pneumol. 2006;32(Supl 4):S174-S81.
8. World Health Organization; Aderaye G. Improving the Diagnosis and Treatment of Smear-Negative Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis Among Adults and Adolescents: Recommendations for HIV-Prevalent and Resource-Constrained Settings. Geneva: Stop TB Department; 2007.
9. Liam CK, Lim KH, Wong CM. Tuberculous pleurisy as a manifestation of primary and reactivation disease in a region with a high prevalence of tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 1999;3(9):816-22.
10. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. Chest. 2007;131(3):880-9.
11. Sharma SK, Banga A. Pleural fluid interferon-gamma and adenosine deaminase levels in tuberculosis pleural effusion: a cost-effectiveness analysis. J Clin Lab Anal. 2005;19(2):40-6.
12. Wong PC. Management of tuberculous pleuritis: can we do better? Respirology. 2005;10(2):144-8.
13. Hiraki A, Aoe K, Eda R, Maeda T, Murakami T, Sugi K, et al. Comparison of six biological markers for the diagnosis of tuberculous pleuritis. Chest. 2004;125(3):987-9.
14. Luna JA. Tuberculosis extrapulmonar. In: Luna JA, editor. Tuberculosis Guide for Specialist Physicians. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2004. p. 328-9.
15. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga; Secretaria de Vigilância em Saúde; Ministério da Saúde. Análise da situação da tuberculose no Brasil, 1990-2002. Bol Pneumol Sanit. 2005;13(3):133-87.
16. Coordenadoria de Controle de Doenças; Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Tuberculose no Estado de São Paulo: Indicadores de

- Morbimortalidade e Indicadores de Desempenho. Bol Epidemiol Paulista. 2006;3(Suppl 4):S1-S37.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in tuberculosis incidence--United States, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007;56(11):245-50.
  18. Baumann MH, Nolan R, Petrini M, Lee YC, Light RW, Schneider E. Pleural tuberculosis in the United States: incidence and drug resistance. Chest. 2007;131(4):1125-32.
  19. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SL, Mello FC, Reingold AL, et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(5):723-5.
  20. Kim HJ, Lee HJ, Kwon SY, Yoon HI, Chung HS, Lee CT, et al. The prevalence of pulmonary parenchymal tuberculosis in patients with tuberculous pleuritis. Chest. 2006;129(5):1253-8.
  21. Carrion-Valero F, Perpiñá-Tordera M. Screening of tuberculous pleural effusion by discriminant analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(7):673-9.
  22. Neves DD, Dias RM, Cunha AJ. Predictive model for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. Braz J Infect Dis. 2007;11(1):83-8.
  23. Porcel JM, Vives M. Differentiating tuberculous from malignant pleural effusions: a scoring model. Med Sci Monit. 2003;9(5):CR175-80.
  24. Antonangelo L, Vargas FS, Almeida LP, Acencio MM, Gomes FD, Sales RK, et al. Influence of storage time and temperature on pleural fluid adenosine deaminase determination. Respirology. 2006;11(4):488-92.

## ***Sobre os autores***

---

### ***Márcia Seiscento***

Médica Assistente. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Cardiopneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

### ***Francisco Suso Vargas***

Professor Titular. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Cardiopneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

### ***Maria Josefã Penon Rujula***

Médica Assistente. Divisão de Controle de Tuberculose, Centro de Vigilância Epidemiológica, Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

### ***Sidney Bombarda***

Médico Assistente. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Cardiopneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

### ***David Everson Uip***

Diretor. Serviço de Gestão do Ecosistema Hospitalar, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

### ***Vera Maria Nedes Galesi***

Diretora. Divisão de Controle de Tuberculose, Centro de Vigilância Epidemiológica, Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.