

Rendimento de variáveis clínicas, radiológicas e laboratoriais para o diagnóstico da tuberculose pleural*

Efficiency of clinical, radiological and laboratory testing in the diagnosis of pleural tuberculosis

DENISE DUPRAT NEVES, RICARDO MARQUES DIAS, ANTÔNIO JOSÉ LEDO ALVES DA CUNHA,
ANTONIO MONTEIRO DA SILVA CHIBANTE^(TE SBPT)

Introdução: A tuberculose é a causa mais freqüente de derrame pleural no Brasil. Em mais de 50% dos casos o tratamento tem sido instituído sem a confirmação do diagnóstico. Nosso objetivo é identificar variáveis que possam contribuir para este diagnóstico.

Método: Estudamos 215 pacientes subseqüentes com derrame pleural, 104 com tuberculose (TB) e 111 com outras causas (NTB): 41 neoplasias, 29 transudatos, 28 parapneumônicos e 13 de outras etiologias. Variáveis clínicas, radiológicas e laboratoriais foram avaliadas quanto ao poder em discriminar os dois grupos de modo isolado ou em associação.

Resultados: O sexo masculino e a reação ao PPD maior do que 10mm foram significativamente mais freqüentes no grupo da tuberculose. Dentre as variáveis contínuas, a adenosina desaminase (ADA), o percentual de células, a proteína e a idade mostraram melhor desempenho isolado para o diagnóstico, com uma área abaixo da curva ROC maior do que 0,7 e razão de chance superior a 5. As características radiológicas, a desidrogenase láctica, os leucócitos e o tempo de doença não foram capazes, isoladamente, de diferenciar o grupo TB do NTB. A associação da ADA com qualquer uma das demais variáveis contínuas, de melhor desempenho isolado, possui uma LR+ maior do que 10 e uma LR- menor do que 0,1, o que praticamente confirma a presença ou ausência da tuberculose pleural.

Conclusões: Em pacientes com ADA maior do que 39U/L, a sensibilidade foi de 95%. A especificidade pode ser aumentada, para mais de 90%, se considerarmos os derrames não purulentos ou com predomínio de linfócitos (>50%).

J Bras Pneumol 2004; 30(4) 409-16

Background: In Brazil, tuberculosis is the major cause of pleural effusion. In more than 50% of cases, treatment has been initiated prior to confirmation of the diagnosis. Our objective was to identify factors that can contribute to the diagnosis.

Method: We studied 215 consecutive patients with pleural effusion: 104 from tuberculosis (TB) and 111 from other causes (41 were from malignancies, 29 involved transudation, 28 were parapneumonic and 13 were from other etiologies). Clinical, radiological and laboratorial variables were evaluated for differences between the two groups, individually or in combination.

Results: Male gender and PPD > 10 mm were significantly more frequent in the tuberculosis group. Radiological features were similar in both groups. Among the continuous variables, adenosine deaminase (ADA), percentile of cells, protein and age performed better as isolated diagnostic criteria. Between the group with tuberculosis and that with pleural effusion from other causes, no significant differences were found in Lactate dehydrogenase, total leukocytes or duration of disease. The correlation of ADA with any other well-developed continuous variable showed an LR+ > 10 and an LR- < 0.1, which effectively confirmed or ruled out a diagnosis of tuberculous pleural effusion.

Conclusions: In patients with ADA levels > 39 at 95% sensitivity, the specificity can be improved to more than 90% if we consider non purulent effusion or effusion with a predominance of lymphocytes (> 50%).

Descritores: Tuberculose, pleural/diagnóstico. Adenosina desaminase/uso diagnóstico. Sensibilidade e especificidade.

Key words: Tuberculosis, pleural/diagnosis. Adenosine deaminase/diagnosis use. Sensitivity and specificity.

* Trabalho realizado no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Rio de Janeiro, RJ.

Endereço correspondência: Denise Duprat Neves. Rua Mariz e Barros 775, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, DEMESP, Pneumologia. Tijuca, Rio de Janeiro. Brasil. CEP 20270-004. Tel: 55 21 2569 7610. E-mail: dduprat@unirio.br
Recebido para publicação, em 21/1/04. Aprovado, após revisão, em 13/4/04.

INTRODUÇÃO

A frequência da causa do derrame pleural varia pela dependência da prevalência das doenças na região estudada. Na cidade do Rio de Janeiro (RJ), a tuberculose é responsável por cerca de metade dos derrames^(1,2).

O padrão ouro para o diagnóstico é a cultura com a identificação da espécie. Entretanto, o resultado, além de demorado, tem uma sensibilidade apenas razoável⁽³⁻⁵⁾. Em razão disso, a presença de granuloma com necrose caseosa é aceita como critério de diagnóstico de certeza e a presença do granuloma inespecífico, ou seja, sem o padrão de necrose, vem sendo considerada como diagnóstico definitivo, especialmente em áreas de alta prevalência da tuberculose^(3,5-7). Mesmo considerando esses dois critérios, cultura e exame histopatológico, o diagnóstico só é possível em aproximadamente 85% dos casos⁽⁸⁾. Na prática clínica este rendimento pode ser menor e dados do município do Rio de Janeiro mostram que um grande número de casos (cerca de 50%) tem o tratamento específico instituído sem a confirmação diagnóstica⁽⁹⁾.

Dentre os novos métodos de diagnóstico da tuberculose pleural, a dosagem da atividade da adenosina desaminase (ADA) tem merecido destaque em razão de sua alta sensibilidade (> 90%). A quase totalidade dos estudos comprovou sua utilidade e recomenda seu uso na rotina de investigação da tuberculose pleural, mesmo em indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), especialmente nas áreas de alta prevalência da doença^(10,11). Em virtude da sua moderada especificidade (em torno de 85%), o método não permite o diagnóstico de modo isolado e a associação com outros critérios clínicos e laboratoriais tem sido sugerida, no intuito de melhorar o rendimento do teste^(2,7,10-19). No entanto, não existe uma associação de critérios nem um valor de probabilidade aceito para tal propósito.

O objetivo principal deste trabalho é avaliar o desempenho de variáveis clínicas, radiológicas e laboratoriais no diagnóstico da tuberculose pleural.

MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal utilizando pacientes subseqüentes submetidos a exames de rotina para investigação diagnóstica do derrame pleural no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. Foram

Síglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho:

ADA - Adenosina Desaminase
AUCROC - Área abaixo da curva ROC
E - Especificidade
HIV - Vírus da imunodeficiência humana
Leuco - Leucócitos
Linf - Linfócito
LR- - Razão de verossimilhança negativa
LR+ - Razão de verossimilhança positiva
NTB - Não tuberculose
OR - Razão de chance (Odds Ratio)
PMN - Polimorfonucleares
PPD - Derivado Proteico Purificado
PPN - Parapneumônico
PTN - Proteína
ROC - Receiver operating characteristic
S - Sensibilidade
TB - Tuberculose

excluídos os pacientes com impossibilidade de dosar a ADA, ausência de diagnóstico de certeza e pacientes já incluídos anteriormente.

O grupo da tuberculose (TB) foi constituído por casos que preenchessem um ou mais dos seguintes critérios: presença de bacilos no exame direto ou na cultura do líquido ou fragmento pleural; presença de granuloma com necrose caseosa no fragmento pleural ou sem a necrose, desde que associado a doença tuberculosa comprovada bacteriologicamente em outra localização, ou na ausência de probabilidade de outras doenças granulomatosas.

O grupo não tuberculose (NTB) incluiu pacientes com transudatos⁽²⁰⁾ e exudatos secundários às neoplasias, infecciosos (especialmente os parapneumônicos e empiemas), e outros diagnósticos conforme os critérios descritos na literatura^(5,21).

Dentre as variáveis obtidas na rotina de investigação de derrames pleurais, selecionamos algumas com base nos seguintes critérios: reconhecimento de que a variável tem algum poder discriminatório para o diagnóstico diferencial dos derrames, e disponibilidade e confiabilidade das informações coletadas. Com relação a estas, foram avaliados: o sexo, a idade e o tempo de doença, obtidos através de entrevista; o aspecto radiológico com relação à localização, volume e presença de lesão associada ao derrame, avaliados por um pneumologista no dia da toracocentese; a proteína, a desidrogenase láctica, a adenosina desaminase e a citometria do líquido pleural, realizadas de rotina; e o teste cutâneo com PPD. Todos os testes laboratoriais foram realizados por técnicos que

desconheciam o diagnóstico e em conformidade com as recomendações vigentes^(2,22-25).

A dosagem da ADA no líquido pleural foi realizada, em duplicata, pela técnica descrita por Giusti⁽²⁶⁾. Após a centrifugação, o sobrenadante é estocado a -20°C, em freezer, sem anticoagulante. Para cada amostra é feito um branco, e brancos para controle do substrato e reagentes também são realizados a cada dia de dosagem.

Foram calculadas a frequência das variáveis nominais e as medidas centrais, de dispersão e a amplitude das variáveis contínuas para a apresentação das características da amostra e das variáveis por grupos. O teste do Qui quadrado foi empregado para dados em escala nominal e para os valores contínuos foi utilizado o teste de Mann-Whitney ou o de Kruskal-Wallis. Foi fixado em 0,05 o valor de p para a rejeição da hipótese de nulidade, em teste bicaudal. A razão de chance (*odds ratio* - OR) e as propriedades do teste diagnóstico foram calculadas a partir de tabelas de contingência 2 X 2, sendo o valor discriminatório de maior acurácia determinado pela curva ROC (*receiver operating characteristic*).

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, em 1998, em conformidade com a resolução 196/96 do Ministério de Saúde. Não existe conflito de interesse ou fonte de fomento para este estudo.

RESULTADOS

A amostra foi constituída de 294 derrames pleurais puncionados sucessivamente, seguindo uma mesma rotina. Destes, foram excluídos 42 por impossibilidade de dosar a ADA, 5 por já terem sido incluídos anteriormente e 32 por não apresentarem confirmação diagnóstica, sendo que 17 com tuberculose provável.

Do total de 215 casos incluídos no estudo, em 104 pacientes o diagnóstico foi de tuberculose (grupo TB), com prevalência na amostra estudada de 48%, e 111 apresentavam outras causas para o derrame pleural (grupo NTB). O grupo NTB foi constituído de neoplasia em 41 casos (19,1% da amostra, sendo 7 linfomas e 34 metástases), transudato em 29 (13,5%) casos, parapneumônicos (PPN) em 28 casos (13% da amostra, sendo 12 simples e 16 complicados), e de outros diagnósticos em 13 casos (6% da amostra, sendo 3 secundários ao lúpus eritematoso sistêmico, 2 associados a

tromboembolia pulmonar, 2 de pancreatite, 1 de hemotórax, 1 de quilotórax, 1 de síndrome Dressler, 1 de endometriose, 1 de secundário a doença renal crônica e outro a doença hepática).

A frequência das variáveis nominais nos grupos é mostrada na Tabela 1. Houve predomínio do sexo masculino na amostra com uma relação de 2,7 homens para 1 mulher no grupo da TB e de 1,1 para 1 no NTB. Nos subgrupos também verificamos frequência maior de homens nos PPN, não havendo diferença significativa entre este subgrupo e o grupo TB ($p = 0,4988$).

Com relação ao aspecto radiológico, apesar de o derrame por tuberculose predominar em hemitórax direito e ser unilateral, não houve diferença significativa entre os grupos TB e NTB. No subgrupo dos transudatos, a maioria dos derrames (69%) localizou-se no hemitórax direito, frequência significativamente maior que no grupo da TB ($p < 0,0001$). Os derrames bilaterais foram duas vezes e meia mais frequentes no grupo NTB, especialmente nos casos de transudatos e naqueles secundários a doença sistêmica. Com relação ao volume do derrame também não observamos diferença significativa entre os grupos TB e NTB ($p = 0,1802$), embora os derrames maciços predominem no grupo NTB. A presença de lesão parenquimatosa é mais frequente no grupo NTB, mas sem diferença significativa para o grupo TB ($p = 0,0753$). Foi observada lesão radiológica associada em 42% dos casos de neoplasia, 4 linfomas e 12 metástases, valor significativamente maior do que no grupo TB ($p = 0,0056$), e em 33% dos PPN, frequência não maior do que no grupo TB ($p = 0,1384$).

Na amostra, somente 52 (41%) pacientes realizaram o PPD. As reações fracas, em pequeno número, foram analisadas em conjunto com as não reatoras. Dentre os reatores fortes (endurado > 10 mm), 76% tinham TB, frequência significativa maior que no grupo NTB ($p = 0,0008$).

A Tabela 2 mostra a significância da diferença das medidas centrais entre os grupos TB e NTB, além do valor discriminatório de maior acurácia e o cálculo da área abaixo da curva ROC para as variáveis contínuas.

A idade foi menor no grupo TB, havendo diferença significativa para o NTB. Entre a tuberculose e os subgrupos, não há diferença significativa para o PPN ($p = 0,1120$). Com relação

à distribuição de frequência das causas pelas faixas etárias, observamos que a tuberculose predomina entre os pacientes com menos de 40 anos, em 68% dos casos. Por outro lado, naqueles com 50 anos ou mais, 80% têm como causa outras etiologias que não a tuberculose, especialmente neoplasia e transudatos.

Apesar de a mediana do tempo de doença ser a mesma para os grupos TB e NTB, o grupo NTB possui valores dispare, menores no subgrupo PPN, mediana de 18 dias, e maiores na neoplasia, 60 dias. Estabelecendo duas faixas com o valor discriminatório de 45 dias, existe menor tempo de

queixa entre os derrames infecciosos, TB e PPN, do que nos neoplásicos e transudatos.

A concentração de proteínas no líquido pleural foi maior nos derrames por tuberculose do que no grupo NTB, sendo a diferença significativa mesmo com a exclusão dos transudatos ($p = 0,0007$). Dentre as neoplasias, os linfomas foram aqueles que apresentaram níveis mais baixos de proteína, com diferença significativa para o grupo TB ($p = 0,0017$). Os valores da desidrogenase láctica foram muito dispersos nos grupos e subgrupos. Valores significativamente mais elevados foram observados no grupo TB. No entanto, esta diferença deve-se

TABELA 1
 Frequência das variáveis nominais nos grupos TB e NTB

| Variável | TB | | NTB | |
|------------------|----|--------|-----|--------|
| | N | % | N | % |
| SEXO | | | | |
| Masculino | 76 | 35,35% | 60 | 27,91% |
| Feminino | 28 | 13,02% | 51 | 23,72% |
| RX LADO | | | | |
| Direito | 57 | 26,51% | 64 | 29,77% |
| Esquerdo | 43 | 20,00% | 36 | 16,74% |
| Bilateral | 4 | 1,86% | 11 | 5,12% |
| RX VOLUME | | | | |
| ≤ 1/3 HT | 39 | 18,14% | 51 | 23,72% |
| Entre 1/3 e 2/3 | 35 | 16,28% | 25 | 11,63% |
| ≥ 2/3 HT | 30 | 13,95% | 35 | 16,28% |
| RX LESÃO | | | | |
| Ausente | 84 | 40,38% | 75 | 36,06% |
| Presente | 18 | 8,65% | 31 | 14,90% |
| PPD | | | | |
| Não reator | 9 | 11,24% | 19 | 21,35% |
| Reator fraco | 5 | 5,62% | 5 | 5,62% |
| Reator forte | 38 | 42,70% | 12 | 13,48% |

PPD: derivado proteico purificado; TB: tuberculose; NTB: não tuberculose.

TABELA 2
 Comportamento das variáveis contínuas

| Variável | TB | NTB | p | Valor | AUCROC | IC 95% |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------|
| Idade | 80,02 | 134,21 | 0,0001 | ≤ 45 | 0,752 | 0,689 a 0,808 |
| Tempo | 97,61 | 113,7 | 0,0558 | ≤ 45 | 0,576 | 0,507 a 0,644 |
| Proteína | 133,28 | 83,13 | 0,0001 | > 4,1 | 0,734 | 0,670 a 0,792 |
| DLH | 108,08 | 86,7 | 0,0079 | > 298 | 0,611 | 0,538 a 0,680 |
| Leucócitos | 99,99 | 98,12 | 0,8179 | ≤ 6000 | 0,491 | 0,419 a 0,563 |
| Linfócitos | 136,91 | 77,76 | 0,0001 | > 81 | 0,799 | 0,717 a 0,833 |
| PMN | 78,53 | 132,93 | 0,0001 | ≤ 18 | 0,757 | 0,693 a 0,813 |
| ADA | 152,72 | 66,1 | 0,0001 | > 39 | 0,903 | 0,855 a 0,939 |

TB: mediana tuberculose; NTB: mediana não tuberculose; AUC: área abaixo da curva ROC (*receiver operating characteristic*); IC: intervalo de confiança; DLH: desidrogenase láctica. PMN: polimorfonuclear; ADA: adenosina desaminase.

ao subgrupo dos transudatos. Quando este subgrupo é retirado do grupo NTB a diferença deixa de ser significativa (p = 0,9748).

O número total de leucócitos, assim como a desidrogenase láctica, apresentou uma grande amplitude, não existindo diferença entre os grupos TB e NTB. Nos subgrupos, a citometria global foi capaz de diferenciar a tuberculose dos transudatos e dos PPN (p < 0,0001). A maioria dos derrames do grupo TB (97%) apresentou leucócitos abaixo de 6.000 cel/mm³, enquanto que 68% dos PPN apresentaram leucócitos acima deste valor.

Existiu um maior percentual de linfócitos no grupo TB, com diferença significativa para o grupo NTB e todos os subgrupos: transudatos (p = 0,0051), neoplasia (p = 0,0007), PPN (p < 0,0001) e outros (p < 0,0001). No grupo TB, 99% dos derrames apresentaram predomínio de linfócitos (mais do que 50% na contagem diferencial), sendo que 59% tiveram linfócitos acima de 90%. No grupo NTB, apenas 20% dos derrames tiveram mais do que 90% de linfócitos, mesmo que estes predominassem em 67% dos casos. Os polimorfonucleares (PMN) têm um comportamento complementar ao dos linfócitos, sendo que dos derrames com mais de 90% de PMN, todos os 9 casos eram do subgrupo PPN, complicado ou empiemático.

Uma maior atividade da ADA foi observada no grupo TB, com diferença significativa para o grupo NTB e para todos os subgrupos (p < 0,0001 para

neoplasia, transudato e outros e p = 0,0005 para PPN). Valores acima de 39 U/l foram observados em 98 casos do grupo TB e em 19 pacientes do grupo NTB: 13 PPN (1 simples, 1 complicado e 11 empiemas), 3 neoplasias (2 linfomas e 1 metástase), 1 transudato e 2 de outras etiologias (pancreatite e lúpus eritematoso sistêmico).

A Tabela 3 resume o poder das variáveis em discriminar os grupos TB e NTB, pelo qui quadrado e pela razão de chance, além das principais propriedades como teste diagnóstico. Observamos que a reação forte ao teste cutâneo com PPD e o sexo masculino foram mais freqüentes na tuberculose, mas apenas o PPD teve uma acurácia maior do que 70%. As variáveis contínuas apresentaram um melhor desempenho como indicador de tuberculose pleural, com destaque para ADA, citometria, proteína e idade.

As combinações de testes para o diagnóstico da tuberculose pleural estão descritas na Tabela 4, incluindo a variável ADA, de melhor desempenho, e aquelas com maior rendimento individual. A melhor associação é a da ADA com o percentual de linfócitos. A exclusão dos derrames empiemáticos produz razoável aumento da especificidade, de 83% para 92%, sem queda da sensibilidade.

DISCUSSÃO

O bacilo da tuberculose é conhecido há mais de 100 anos, suas características foram

TABELA 3
Comparação do rendimento das variáveis em discriminar os grupos TB e NTB.

| | X ² | p | OR | IC 95% | Acurácia | S | IC95% | E | IC95% |
|-----------|----------------|--------|-------|--------------|----------|------|-------|------|-------|
| Sexo | 7,561 | 0,006 | 2,31 | 1,25-4,26 | 59,1 | 73,1 | 66-80 | 45,9 | 39-52 |
| RX Lado | 0,753 | 0,386 | 0,75 | 0,41-1,37 | 51,6 | 57,0 | 49-64 | 36,0 | 29-43 |
| RX U/B | 2,179 | 0,140 | 2,75 | 0,77-10,64 | 46,5 | 96,2 | 92-99 | 9,9 | 3-12 |
| RX volume | 0,078 | 0,780 | 1,14 | 0,61-2,12 | 50,7 | 71,2 | 64-78 | 31,5 | 25-38 |
| RX lesão | 3,266 | 0,070 | 1,93 | 0,95-3,93 | 55,3 | 82,4 | 76-88 | 29,2 | 23-35 |
| PPD | 12,062 | 0,001 | 5,28 | 1,94-14,67 | 70,0 | 71,7 | 62-79 | 67,6 | 54-79 |
| Idade | 39,042 | 0,0001 | 6,90 | 3,56-13,50 | 71,2 | 80,8 | 74-87 | 62,2 | 56-68 |
| Tempo | 7,944 | 0,005 | 2,69 | 1,32-5,53 | 57,8 | 84,2 | 78-90 | 33,6 | 28-39 |
| Proteína | 39,022 | 0,0001 | 7,66 | 3,77-15,78 | 70,5 | 85,6 | 79-91 | 56,4 | 50-61 |
| DLH | 11,834 | 0,001 | 2,99 | 1,56-5,76 | 62,2 | 74,2 | 67-81 | 51,0 | 44-57 |
| Leucócito | 11,755 | 0,001 | 10,17 | 2,18-65,23 | 55,8 | 97,9 | 93-99 | 18,3 | 14-20 |
| Linfócito | 47,333 | 0,0001 | 10,39 | 4,85-22,64 | 72,6 | 88,4 | 82-93 | 57,8 | 52-62 |
| PMN | 41,013 | 0,0001 | 8,95 | 4,19-19,45 | 70,8 | 88,4 | 82-93 | 54,1 | 48-59 |
| ADA | 129,046 | 0,0001 | 95,87 | 31,89-310,57 | 88,8 | 95,2 | 90-98 | 82,9 | 78-86 |

X²: qui quadrado; OR: odds ratio; IC: Intervalo de confiança; S: sensibilidade; E: especificidade; U: unilateral; B: bilateral; PPD: derivado proteico purificado; DLH: desidrogenase láctica; PMN: polimorfonuclear; ADA: adenosina desaminase.

exaustivamente descritas e a terapêutica efetiva está disponível há décadas. Para o controle da tuberculose é importante o diagnóstico precoce e este deve ser realizado através de método simples, rápido, de baixo custo e de fácil aplicação, para que possa ser utilizado em larga escala, inclusive em regiões com poucas condições sócio-econômicas. Os testes atualmente em uso não são, simultaneamente, rápidos e precisos⁽²⁷⁾. Este problema é maior nas formas extra-pulmonares, onde reconhecidamente existe uma dificuldade em se confirmar o diagnóstico.

Como teste diagnóstico isolado, a idade, a dosagem de proteína, o percentual de linfócitos ou de PMN, além da dosagem da ADA, mostram utilidade consistente para diferenciar a tuberculose das demais causas de derrame: diferença significativa das medidas centrais entre grupos, maiores valores da área abaixo da curva ROC (> 0,7), maior acurácia (acima de 70%) e razão de chance (valores acima de 5 e com mínimos do IC 95% acima de 3,5). Esses dados são bastante semelhantes ao descrito na literatura de um modo geral, especialmente em um estudo realizado em São Paulo⁽¹⁰⁾, que identificou as mesmas variáveis como relevantes para diagnóstico da tuberculose pleural. Outros autores já sugeriram a utilização dessas variáveis, inclusive em diversas combinações^(10, 14,15, 27-30).

A dosagem da ADA foi a variável de melhor desempenho e a única com possibilidade de uso isolado para o diagnóstico da tuberculose pleural. A sensibilidade foi de 95% (IC 95% de 90% a 98%), de acordo com o publicado na literatura, onde varia de 88% a 100%. Partindo-se da premissa de que testes com alta sensibilidade permitem descartar uma hipótese diagnóstica, em presença de ADA baixa devemos considerar improvável o

diagnóstico de tuberculose. Por outro lado, como a especificidade da ADA é de 83% (IC 95% de 78 a 86), na literatura de 81% a 97%, não devemos empregá-la de modo isolado para a confirmação do diagnóstico da tuberculose^(2,7,10-19,31). É importante, portanto, conhecermos as possíveis causas de aumento da atividade da ADA, para que sejam consideradas na presença de elevação da enzima. Ela já foi descrita, além dos casos secundários à tuberculose, nos raros casos de derrame reumatóide, em alguns casos secundários aos linfomas e leucemias e na maioria dos derrames por empiema^(1,32-35).

Como, além da tuberculose, os derrames PPN empiemáticos são os que apresentam mais freqüentemente aumento da ADA, eles têm sido excluídos da análise de casos por alguns autores, pois são facilmente identificados e não alteram de modo importante a sua aplicabilidade na prática clínica^(10,11,36,37). Neste estudo, observamos um aumento da especificidade sem queda da sensibilidade com esta atitude.

Com este mesmo propósito, ou seja, de excluir os derrames PPN complicados, a dosagem da ADA tem sido associada ao percentual de linfócitos ou à relação entre linfócitos e neutrófilos^(10,30,35,36,38). Devemos estar atentos para o fato de que excluiríamos, além dos empiemas, alguns derrames parapneumônicos não complicados, por pancreatite, por lúpus eritematoso sistêmico, e os secundários ao tromboembolismo pulmonar, que têm freqüentemente predomínio de neutrófilos^(5,39). Eventualmente, excluiríamos uns poucos casos de tuberculose, pois nos derrames iniciais pode não haver predomínio dessas células⁽³⁹⁾. Utilizando o percentual de linfócitos maior do que 80%, melhor valor discriminatório determinado pela curva ROC e utilizado por outros autores^(40,41), excluimos 12

TABELA 4
 Desempenho da ADA nos derrames não empiemáticos e associada a outra variável

| | n | | Valor D | AUC ROC | S | E | RL+ | RL- |
|------------|-----|-----|---------|---------|------|------|-------|------|
| | TB | NTB | | | | | | |
| Sem pús | 104 | 97 | 38,5 | 0,965 | 95,2 | 91,7 | 11,54 | 0,05 |
| LINF > 50 | 102 | 74 | 38,5 | 0,967 | 95,1 | 94,6 | 17,59 | 0,05 |
| LINF > 80 | 91 | 47 | 38,5 | 0,989 | 97,8 | 97,9 | 45,92 | 0,02 |
| PTN > 4,1 | 89 | 48 | 39 | 0,869 | 94,4 | 77,1 | 4,12 | 0,07 |
| Idade < 45 | 84 | 42 | 30,5 | 0,868 | 98,8 | 76,2 | 4,15 | 0,02 |

ADA: adenosina desaminase; TB: tuberculose; NTB: não tuberculose; AUC: área abaixo da curva ROC (receiver operating characteristic); D: discriminatório; LINF: linfócito; PTN: proteína; S: sensibilidade; E: especificidade; RL: razão de verossimilhança.

casos de derrame por tuberculose e 47 casos por outras causas, incluindo o derrame por pancreatite, o secundário à tromboembolia e todos os derrames PPN complicados e empiemáticos com elevação da ADA. Esta associação diminui a chance de se diagnosticar a tuberculose, com queda da sensibilidade, mas há um aumento importante da especificidade, para acima de 97%, com apenas um caso de linfoma como falso-positivo. Já foi descrito que a combinação da ADA com o percentual de linfócitos maior do que 50% não diminui a sensibilidade, apesar de propiciar um bom aumento na especificidade⁽³⁰⁾. No presente estudo, 99% dos casos de tuberculose tinham mais do que 50% de linfócitos na contagem diferencial. A sensibilidade da ADA, neste grupo, mantém-se em 95% e a especificidade eleva-se a um bom patamar, 94,6%, com 4 casos falso-positivos: 2 linfomas, 1 metástase e 1 PPN.

A associação da ADA com a concentração de proteína no líquido e sua relação com a dosagem sérica pode ser de auxílio no diagnóstico diferencial entre a tuberculose e a neoplasia, especialmente os linfomas^(10, 28). Observamos um predomínio da tuberculose naqueles derrames com proteína maior do que 4 g/dl. Este achado tem sido considerado como sugestivo de derrame infeccioso^(3,5). No entanto, não foi observado um aumento da especificidade da dosagem da ADA em derrames com proteína em concentração maior do que 4 g/dl, provavelmente pela presença dos empiemas, que representam 9 dos 11 casos falso-positivos.

A presença de derrame pleural em adulto jovem sugere a etiologia tuberculosa, especialmente em regiões com alta prevalência. Não houve aumento da especificidade da ADA no grupo de pacientes com menos de 45 anos, pois ainda existem muitos pacientes, nessa faixa etária, com empiema. Este fato também foi descrito em outros estudos^(11,19,42). A associação desses parâmetros tem sido sugerida na prática para aumentar o rendimento do diagnóstico da tuberculose pleural^(10,18,19,43), pois aumenta a probabilidade pré-teste da presença da doença, e o empiema é facilmente identificado pelo aspecto macroscópico do líquido.

Quando utilizamos o critério de um ou outro teste positivo, aumentamos a chance de acertar e de errar, aumentando a sensibilidade à custa da diminuição da especificidade. Quando estabelecemos o critério de ambos os testes

positivos para confirmar o diagnóstico temos uma chance maior do caso ser realmente de um doente. Assim, ganhamos em especificidade com perda da sensibilidade, a não ser que ambos os testes sejam muito sensíveis⁽⁴⁴⁾.

No atual momento, os testes diagnósticos podem ser a fonte de maior economia nos serviços de saúde. Testes rápidos e acurados são a chave para tratamentos efetivos e redução dos custos. A dosagem da atividade da ADA é simples, rápida, de baixo custo e de fácil realização, podendo ser utilizada em larga escala, inclusive em regiões com poucas condições financeiras. Não possui riscos adicionais, pois é realizada no líquido obtido na toracocentese realizada de rotina na investigação de qualquer derrame pleural. Diante de tantas e consistentes evidências de sua utilidade, sugerimos a sua implantação na rotina da prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Neves DD. O valor da adenosina desaminase no diagnóstico diferencial dos derrames pleurais [Tese de Mestrado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1992.
2. Silva Jr CT. Adenosina desaminase "versus" histopatológico pleural: avaliação da importância da toracocentese isolada para o diagnóstico da tuberculose pleural [Tese de doutorado]. Niterói (RJ): Universidade Federal Fluminense; 2000.
3. Martins SAS, Gerhardt Filho G, Santiago AC, Peyneau AR, Paiva HC, Guimarães CA, Dettoni VV. Derrame pleural tuberculoso. *Tisio-Pneu* 1977;IX(1):133-66.
4. Seibert AF, Haynes Jr J, Middleton R, Bas JB. Tuberculous pleural effusion - twenty-year experience. *Chest* 1991;99:883-6.
5. Light RW. *Pleural Diseases*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1995.
6. Ferrer J, Hamm H, Light RW. Pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1997;10:942-7.
7. Valdes L, Alvarez D, San Jose E, Penela P, Valle JM, Garcia-Pazos JM, Suarez J, Pose A. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med* 1998;158(18):2017-21.
8. Follador ECR, Pimentel M, Barbas CSV, Takagaki TY, Kairalla RA, Deheinzelin D, Barbas Filho JV. Derrame pleural tuberculoso: avaliação clínica e laboratorial. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1991;46(4):176-9.
9. Soares ECC. Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN): Informações sobre as notificações de tuberculose obtidas na SMS-RJ. In: Rio de Janeiro: Secretaria Municipal de Saúde; 2002.
10. Fiuzza de Melo FA. Atividade da adenosina desaminase (ADA) isolada e combinada a outras variáveis no diagnóstico da tuberculose pleural e sua aplicabilidade em infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) [Doutorado em Medicina]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1997.

11. Riantawan P, Chaowalit P, Wongsangiem M, Rojanaraweepong P. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to HIV coinfection and bayesian analysis. *Chest* 1999;116:97-103.
12. Valdes L, San-Jose E, Alvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomon B, Alvarez-Dobano-JM, Salgueiro M, Rodriguez-Suarez SO. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. *Chest* 1993;103(2):458-65.
13. Chalhoub M, Cruz AA, Marcilio C, Netto MB. Valor da determinação da atividade da adenosina desaminase (ADA) no diagnóstico diferencial dos derrames pleurais. *Rev Assoc Med Bras* 1996;42(3):139-46.
14. Ena J, Vallis V, Oteyza CP, Salamanca RE. Utilidad y limitaciones de la adenosina desaminasa en el diagnóstico de la pleuresía tuberculosa. *Estudo metaanalítico. Med Clin (Barc)* 1990;95:333-5.
15. I Consenso Brasileiro de Tuberculose. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Pneumol* 1997;23(6):281-342.
16. Kataria YP. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 2001;120(2):334-5.
17. Pérez-Rodríguez E, Castro DJ. The use of adenosine deaminase and adenosine deaminase isoenzymes in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:259-66.
18. Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase and interferon-g in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest* 2000;118(5):1355-64.
19. Valdes L, Alvarez D, San José E, Juanatey JR, Pose A, Valle JM, Salgueiro M, Suarez JR. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. *Thorax* 1995;50:600-3.
20. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: The diagnosis separation of transudates and exudates. *Am Int Med* 1972;77(4):507-13.
21. Marel M, Stastny B, Milinová L, Svandová E, Ligth RW. Diagnosis of pleural effusions. Experience with clinical studies, 1986 to 1990. *Chest* 1995;107:1598-603.
22. Chalhoub M, Fidelis R, Barreto AP, Ramos E, Barral-Netto M, Barbosa Jr AA. Impacto de múltiplas biópsias em dois pontos distintos da superfície pleural no diagnóstico de tuberculose. *J Pneumol* 2000;26(2):55-60.
23. Chalhoub M, Arruda S, Fidélis R, Barreto AP, Barral Neto M. Análise da biópsia pleural em 107 pacientes sem líquido pleural. *J Pneumol* 1999;25(3):141-6.
24. Hirsch A, Ruffie P, Nebut M, Bignon J, Chrétien J. Pleural effusion: laboratory tests in 300 cases. *Thorax* 1979;34:106-12.
25. Light RW. Pleural effusions. *Med Clin North Am* 1977;61(6):1339-52.
26. Giusti G. Adenosine deaminase. In: Bergmeyer HU, editor. *Methods of Enzymatic Analysis*. New York: Academic Press; 1974. p. 1093-9.
27. Donath J. From the magic mountain to modern times. *Chest* 1997;111(5):1153-4.
28. Kim YC, Pak KO, Bom HS, Lim SC, Na HJ, Park JH. Combining ADA, protein and IFN-gamma best allow a discrimination between tuberculous and malignant pleural effusion [abstract]. *Korean J Intern Med* 1997;12(2):225-31.
29. Lee YCG, Rogers J, Rodriguez RM, Miller KD, Light RW. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocitic pleural effusions. *Chest* 2001;120(2):356-61.
30. Oliveira HG, Rossatto ER, Prolla JC. Pleural fluid adenosine deaminase and lymphocyte proportion: clinical usefulness in the diagnosis of tuberculosis. *Cytopathology* 1994;5(1):27-32.
31. Bañales JL, Pineda PR, Fitzgerald M, Rubio H, Selman M, Salazar-Lezama M. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions: a report of 218 patients and review of the literature. *Chest* 1991;99(2):355-7.
32. Maritz FJ, Malan C, Roux I. Adenosine deaminase estimations in the differentiation of pleural effusions. *S Afr Med J* 1982;62:556-8.
33. Ocaña I, Martínez-Vázquez JM, Segura RM, Fernandez-de-Sevilla T, Capdevila JS. Adenosine deaminase in pleural fluids: a test for diagnosis of tuberculosis pleural effusions. *Chest* 1983;84(1):51-3.
34. Perez de Oteyza C, Chantres MT, Rebollar JL, Munoz Yanez MC, Garcia Marcos F, Perez Barba M, Enriquez de Salamanca R. Adenosine deaminase in pleural effusions. It's usefulness in the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Ann Med Internal* 1989;6(5):244-8.
35. Pettersson T, Ojala K, Weber TM. Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Acta Med Scand* 1984;215:299-304.
36. Burgess LJ, Maritz FJ, Roux I, Taljaard JJF. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 1996;109(2):414-9.
37. Neves DD, Preza PCA, Dias RM, Carvalho SRS, Chibante AMS, Silva Jr CT, Aidê MA. Comparative study between interferon-gamma and adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusion in a high prevalence area of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3 part 2):A555.
38. Bottini PV, Alves-Cunha FA, Souza MI, Garlipp CR. Lymphocytic pleural effusions: diagnostic application of adenosine deaminase activity. *J Bras Patol* 1996;32(4):146-52.
39. Jay SJ. Diagnosis procedures for pleural disease. In *Symposium on pleural diseases*. *Clin Chest Med* 1985;6(1):33-48.
40. Mestitz P, Polland AC. The diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Brit J Dis Chest* 1959;53:86-94.
41. Ocaña I, Martínez-Vázquez JM, Ribera E, Segura RM, Pascual C. Adenosine deaminase activity in the diagnosis of lymphocytic pleural effusions of tuberculous, neoplastic and lymphomatous origin. *Tubercle* 1986;67:141-5.
42. García López MP, Salazar Lezama MA. Etiología del derrame pleural en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *Rev Inst Nac Enfermedades Respir* 1999;12(2):97-100.
43. Hamada T, Sanaka M, Hata E, Hasegawa T. [Pleural adenosine deaminase levels in tuberculous pleurisy—its diagnostic performance under the different prevalences in the different age of population] [abstract]. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46(1):51-7.
44. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia Clínica: elementos essenciais*. 3 ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1996.