

Dosagem da atividade da adenosina deaminase no líquido pleural para o diagnóstico da tuberculose pleural*

Pleural fluid adenosine deaminase detection for the diagnosis of pleural tuberculosis

MORRYS CASAGRANDE KAISEMANN, AFRÂNIO LINEU KRITSKI,
MARIA DE FÁTIMA C PEREIRA, ANETE TRAJMAN

Introdução: O diagnóstico da tuberculose pleural permanece um desafio, pois a sensibilidade dos testes tradicionais é baixa. O exame histopatológico da pleura é o método mais preciso, com até 80% de sensibilidade. A dosagem da adenosina deaminase foi introduzida mais recentemente, mas sua utilidade no diagnóstico da tuberculose pleural no Brasil não foi suficientemente esclarecida.

Objetivo: Verificar a sensibilidade e a especificidade de um método experimental de dosagem da atividade da adenosina deaminase em uma série de pacientes com derrame pleural investigados entre agosto de 1998 e novembro de 2002 no Rio de Janeiro (RJ).

Resultados: De 137 casos, em 111 havia amostras de líquido pleural disponíveis, das quais 83 pertenciam a pacientes com tuberculose pleural. Entre os 67 pacientes testados com tuberculose pleural, 10 apresentavam co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (14,9%). O valor de corte da adenosina deaminase de 35U/L foi determinado por uma curva *receiver operator characteristic*. A sensibilidade, especificidade, e razões de verossimilhança positiva e negativa da adenosina deaminase foram de 92,8%, 93,2%, 25,8 e 13,9, respectivamente. A média de adenosina deaminase no grupo com tuberculose pleural foi de $84,7 \pm 43,1$ U/L e no grupo com outras doenças de $15,9 \pm 11,1$ U/L. Não houve diferença significativa na dosagem da adenosina deaminase entre pacientes com tuberculose pleural co-infectados ou não pelo vírus da imunodeficiência humana.

Conclusão: A dosagem da adenosina deaminase no líquido pleural é um método sensível e específico para o diagnóstico da tuberculose pleural e seu uso rotineiro pode reduzir a necessidade de realização de biópsias pleurais na abordagem inicial de um derrame pleural. O valor de corte de 35U/L para a adenosina deaminase é recomendado.

Background: The diagnosis of pleural tuberculosis continues to be a challenge due to the low sensitivity of traditional diagnostic methods. Histopathological examination of pleural tissue is the most accurate method, with a sensitivity of up to 80%. Determination of adenosine deaminase levels is a recently introduced method, although its usefulness in the diagnosis of pleural tuberculosis in Brazil has yet to be better elucidated.

Objective: To verify the sensitivity and specificity of an experimental method of measuring adenosine deaminase activity in pleural fluid in a series of patients with pleural effusion patients evaluated between August 1998 and November 2002 in Rio de Janeiro (RJ).

Results: Out of 137 cases, 111 pleural fluid samples were available. Of those, 83 were from pleural tuberculosis patients. Among the 67 pleural tuberculosis patients tested, 10 (14.9%) presented human immunodeficiency virus. The adenosine deaminase cutoff value of 35U/L was determined by a receiver operator characteristic curve. The sensitivity, specificity and likelihood ratios (positive and negative) were 92.8%, 93.3%, 25.8 and 13.9, respectively. Mean adenosine deaminase in the pleural tuberculosis group was 84.7 ± 43.1 U/L, versus 15.9 ± 11.1 U/L in the group with other diseases. There was no significant difference in adenosine deaminase activity between patients with and without human immunodeficiency virus co-infection.

Conclusions: Adenosine deaminase measurement in pleural fluid is a sensitive and specific method for the diagnosis of pleural tuberculosis and its use can preclude the need for pleural biopsy in the initial workup of pleural effusion patients. An adenosine deaminase cutoff value of 35U/L is recommended.

J Bras Pneumol 2004; 30(6) 549-56.

Descritores: Tuberculose. Derrame pleural. Adenosina deaminase. Vírus da imunodeficiência humana. Diagnóstico.

Key Words: Pleural fluid. Adenosine deaminase. Diagnosis. Tuberculosis. HIV

*Trabalho realizado e financiado pela Universidade Gama Filho. Financiado em parte pela FAPERJ E-26/170.647/2001.
Endereço para correspondência: Anete Trajman. Departamento de Medicina. Universidade Gama Filho. Rua Manoel Vitorino 553, Piedade, CEP 20748-900 - Rio de Janeiro, RJ.
Recebido para publicação, em 4/3/04. Aprovado, após revisão, em 5/9/04.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é a causa de morte por doença infecciosa mais comum em todo o mundo. O Brasil faz parte do grupo dos 22 países que englobam 80% de todos os casos, e estima-se que haja em torno de 100 mil novos casos a cada ano no país^(1,2). A tuberculose pleural (TBP) é uma das formas mais comuns de apresentação extrapulmonar da doença e pode representar até 10% de todos os casos^(3,4).

O diagnóstico da TBP permanece um desafio na prática clínica. Os métodos convencionais, bastante úteis para o diagnóstico de tuberculose pulmonar, têm baixo rendimento quando realizados no líquido pleural. A pesquisa direta de bacilo ácido-álcool resistente no líquido pleural pelo método de Ziehl-Neelsen ou similar é positiva em menos de 5% dos casos, e a cultura em meio de Löwenstein-Jensen não ultrapassa 40% de positividade⁽⁵⁾. No Brasil, o achado de granuloma no exame histopatológico de fragmento obtido por biópsia da pleura parietal é considerado o melhor método diagnóstico para a TBP⁽⁵⁾, com uma positividade em torno de 80% dos casos⁽⁶⁾. Contudo, a biópsia pleural aumenta o risco de complicações da toracocentese, principalmente em crianças e pacientes imunodeprimidos, e eleva os custos de atendimento ao paciente, pois pressupõe a presença de um médico treinado para o procedimento, de um local adequado para a sua realização, além de um laboratório de anatomia patológica e de um patologista experiente para interpretar os achados.

Ao final da investigação do derrame pleural, cerca de 20% dos pacientes ficarão sem diagnóstico, e nesses casos, adota-se o tratamento para tuberculose com base somente em critérios clínicos. Em países com alta incidência de tuberculose, como o Brasil, o quadro clínico de TBP tem alto valor preditivo positivo. Entretanto, há um risco maior de uso equivocado de fármacos potencialmente tóxicos por período prolongado nos países em que a prevalência da tuberculose é mais baixa⁽⁷⁾.

O reconhecimento da dificuldade para o diagnóstico da TBP levou à busca de outros métodos que pudessem otimizar a abordagem do paciente com derrame pleural e suspeita de tuberculose. Dentre as novas técnicas, destacam-se as que identificam o DNA do *Mycobacterium*

tuberculosis por técnicas de amplificação de segmentos conhecidos do seu genoma, tais como a reação em cadeia da polimerase, e as que detectam marcadores químicos produzidos durante o processo inflamatório desencadeado pelo *Mycobacterium tuberculosis*, tais como o interferon- γ e a adenosina deaminase (ADA).

Adenosina deaminase é uma denominação genérica dada a um grupo de enzimas com pesos moleculares distintos, que possuem uma função química semelhante no metabolismo das purinas, catalizando a conversão da adenosina e da desoxiadenosina em inosina e desoxinosina⁽⁸⁾. A ADA está presente em quase todos os vertebrados, e no homem é encontrada principalmente nos linfócitos, e está diretamente relacionada à ativação dessas células. Conseqüentemente, em enfermidades em que há maior participação de linfócitos, a ADA geralmente é detectável em níveis elevados.

Diversos autores demonstraram elevada sensibilidade e especificidade da ADA no diagnóstico da TBP⁽⁹⁻¹³⁾. No entanto, em outras doenças que produzem derrame pleural com predomínio de linfócitos, como o lúpus eritematoso sistêmico e o linfoma, também pode haver níveis elevados da enzima⁽¹⁴⁻¹⁸⁾. A especificidade do exame aumenta quando se dosa a fração ADA-2⁽¹⁹⁾. Esta isoenzima é produzida somente por macrófagos. Entretanto, quando se comparam os resultados dos testes com ADA-2 e com ADA total, não se observa diferença significativa. A dosagem da ADA-2 aumenta o custo do teste, sem oferecer ganho expressivo na sensibilidade em relação à dosagem da ADA total⁽²⁰⁾.

Embora seja um método bastante sensível no diagnóstico da TBP, ainda não foi estabelecido um valor de corte universal que possa ser adotado como referência para a ADA no líquido pleural, pois há uma faixa ampla de variação dos resultados de país para país, e mesmo em serviços diferentes de uma mesma região⁽²¹⁾. Dessa forma, a determinação de um valor de referência para um teste diagnóstico de tuberculose pleural baseado na dosagem da ADA deveria ser regionalizada, em razão das diferentes prevalências de TB e de outras doenças entre pacientes portadores de derrame pleural a esclarecer. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia recomenda o valor de 40 unidades por litro (U/L)⁽²²⁾. Outra dificuldade

está relacionada à padronização do método. Apesar de o sistema colorimétrico descrito por Giusti⁽²³⁾ estar disponível há pelo menos duas décadas, de haver descrição de outros métodos de detecção da ADA no líquido pleural, e embora seja recomendado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia dosar a ADA no líquido pleural, não há um *kit* industrializado confiável⁽²⁴⁾ e os resultados favoráveis observados até o momento referem-se ao uso da dosagem da ADA, através da técnica *Giusti*, em laboratórios de referência ou de pesquisa (ADA experimental ou *in house*).

O objetivo do presente trabalho foi o de validar o uso da dosagem da ADA no líquido pleural para o diagnóstico da TBP no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, utilizando o método adotado e padronizado em seu laboratório de bioquímica, em um grupo de pacientes avaliados prospectivamente no Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro.

MÉTODO

Entre agosto de 1998 e novembro de 2002, os pacientes internados no Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro para investigação de derrame pleural foram submetidos a toracocentese e biópsias da pleura parietal com agulha de Cope, por um dos três pneumologistas treinados da equipe da Sétima Enfermaria, que preencheram todos os requisitos do protocolo de investigação. O líquido pleural foi avaliado quanto à glicose, proteínas, albumina, amilase, lactato desidrogenase, colesterol, pH, coloração por GRAM, cultura para germes inespecíficos, citometria global e específica e exame citopatológico (dados não apresentados). A coloração para bacilo álcool-ácido resistente e a cultura em meio de Löwenstein-Jensen também foram realizadas. Foram obtidos, em média, quatro fragmentos de pleura, sendo três enviados para exame histopatológico e um para cultura em meio de Löwenstein-Jensen. Uma alíquota de líquido pleural foi separada para a dosagem da ADA. No dia da toracocentese, uma amostra de sangue foi coletada para a dosagem de proteínas, glicose, lactato desidrogenase, amilase e colesterol (dados não apresentados). Houve coleta de amostras de escarro espontâneo ou induzido para bacilo álcool-ácido resistente e cultura em meio de Löwenstein-Jensen.

O diagnóstico de TBP foi estabelecido em duas situações. Uma, quando o paciente apresentava pelo menos um dos seguintes critérios: achado de bacilo álcool-ácido resistente no líquido pleural ou no escarro espontâneo ou induzido; cultura positiva para o *Mycobacterium tuberculosis* no líquido ou fragmento pleural; identificação de granuloma no fragmento de pleura (diagnóstico confirmado). E outra, quando o paciente apresentava quadro clínico de febre vespertina e sudorese noturna por pelo menos três semanas, associado a um derrame pleural exsudativo (3 g/dL de proteínas no líquido pleural ou relação proteína do líquido pleural/proteína do soro maior que 0,5), com predomínio linfocitário (acima de 50% de mononucleares)⁽²⁵⁾ e que respondia satisfatoriamente ao tratamento, mesmo que todos os outros exames fossem negativos (diagnóstico clínico presuntivo). Os pacientes foram testados quanto à presença de anticorpos anti-HIV (vírus da imunodeficiência humana) pelo método ELISA usando dois princípios antigênicos na mesma amostra de soro. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e informado antes da realização da toracocentese.

A dosagem da ADA foi realizada no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro e o método utilizado foi o descrito por Giusti⁽²⁶⁾. Depois de centrifugada a amostra, 25 µL do sobrenadante do líquido pleural foram colocados em um tubo de ensaio, aos quais foram acrescentados 500 µL de uma solução com adenosina. A mistura foi aquecida por 60 minutos a 37°C e, a seguir, a reação foi interrompida com o acréscimo de uma solução de fenol e nitroprussiato e uma solução de hipoclorito. Em seguida, a solução resultante foi aquecida por 30 minutos a 37°C. A leitura do índice de amônia liberada pela ação da ADA foi realizada com auxílio de espectrofotômetro em um comprimento de onda de 620 nm. Cada série de testes contou com um controle de reação e com um controle negativo para cada amostra e a leitura foi realizada por técnicos que desconheciam a qual grupo de pacientes pertenciam os líquidos pleurais. Os valores das leituras foram convertidos em U/L para

a realização dos cálculos estatísticos. A sensibilidade e a especificidade da ADA foram estimadas utilizando-se o diagnóstico final de TBP (confirmada ou não) como padrão-ouro.

Os resultados foram armazenados no programa SPSS 10.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, EUA) e uma curva *receiver operator characteristic* (ROC) foi criada para a determinação do valor de corte ideal para o teste. As médias dos valores da ADA nos diferentes grupos foram comparadas utilizando-se o teste t de Student. O teste de McNemar foi utilizado para comparar a concordância entre os testes. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

Entre agosto de 1998 e novembro de 2002, 137 pacientes consecutivos foram internados para investigação de derrame pleural. Destes, em 115 casos havia amostras de líquido pleural disponíveis para a dosagem da ADA. Em 2 deles não foi possível obter um diagnóstico, e os pacientes foram excluídos da análise. Os 2 casos de empiema nos quais se fez a dosagem da ADA também foram excluídos. Os 111 casos restantes eram constituídos de 91 homens (82%) e 20 mulheres e a mediana de idade foi de 44 anos (15 a 85). O diagnóstico final foi o de TBP em 83 pacientes (74,7%), em 65 dos quais houve confirmação definitiva por pelo menos um dos métodos laboratoriais descritos acima (78,3%), enquanto que nos 18 pacientes restantes o diagnóstico foi clínico.

A sorologia para o HIV foi realizada em 83

pacientes e foi positiva em 10 (14,9%) dos 67 pacientes com TBP testados e em nenhum dos pacientes testados com outros diagnósticos. A sensibilidade dos exames diagnósticos está descrita na Tabela 1. A melhor sensibilidade foi obtida pelo exame histopatológico do fragmento pleural (77,5%).

Os diagnósticos dos 28 casos restantes foram: neoplasia metastática de pulmão (10), insuficiência cardíaca congestiva (5), linfoma (3), derrame parapneumônico (2), cirrose hepática (2), insuficiência renal crônica (2) e lúpus eritematoso sistêmico, hemotórax traumático e neoplasias metastáticas de mama e de ovário, 1 caso cada.

O valor de corte ideal para a dosagem da ADA no líquido pleural determinado pela curva ROC foi de 35 U/L (Figura 1). Com base nesse valor de corte, a sensibilidade e a especificidade da ADA foram de 92,8% e 96,4%, respectivamente. O valor da área sob a curva foi de 0,977.

A razão de verossimilhança positiva foi de 25,8 e a negativa de 13,4. Levando-se em consideração o valor de corte de 40 U/L, recomendado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia⁽²⁷⁾, a sensibilidade do método foi de 84,3%, sem prejuízo da especificidade; a razão de verossimilhança positiva foi de 23,4 e a negativa de 6,1. A distribuição da dosagem de ADA nos grupos é demonstrada na Figura 2.

A média da ADA no grupo de pacientes com TBP foi de $84,7 \pm 43,1$ U/L e no grupo com outras doenças pleurais de $15,9 \pm 11,1$ U/L ($p < 10^{-4}$). A média da ADA no grupo de pacientes com TBP não infectados pelo HIV foi de $86,2 \pm 49,2$ U/L,

TABELA 1
Sensibilidade dos diferentes testes para o diagnóstico de 83 pacientes com tuberculose pleural no Rio de Janeiro (RJ), de 1998 a 2002

Método	Nº de exames realizados		Positivos (%)
	No total de 111 pacientes (%)	Nos 83 pacientes com TBP (%)	
BAAR escarro	69 (62,2)	54 (64,2)	1 (1,9)
Cultura escarro	30 (27)	24 (28,9)	4 (16,7)
BAAR líquido	99 (89,2)	74 (89,2)	1 (1,4)
Cultura líquido	63 (56,8)	49 (59)	3 (6,1)
Cultura fragmento	51 (45,9)	38 (45,8)	14 (36,8)
Histopatologia	104 (93,7)	80 (96,4)	62 (77,5)
Exame clínico	111 (100)	83 (100)	76 (91,6)

TBP: tuberculose pleural; BAAR: bacilo álcool-ácido resistente.

enquanto que no grupo de co-infectados, a média foi de $75,6 \pm 17,9$ U/L ($p = 0,45$).

A sensibilidade da dosagem da ADA no grupo de não infectados pelo HIV foi de 89,3% e no grupo de co-infectados de 100% ($p = 0,36$). Quando

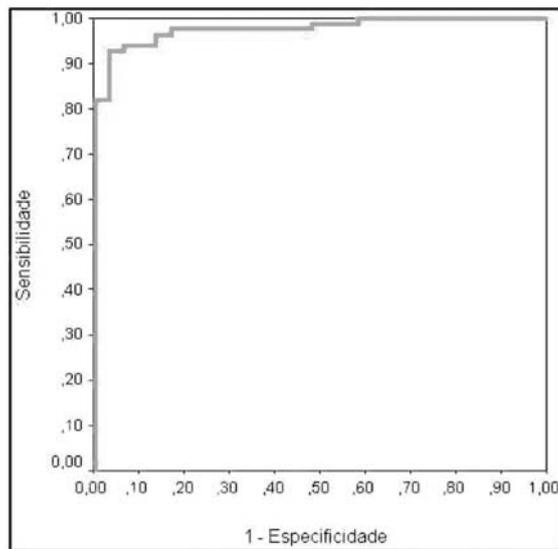


Figura 1. Curva ROC para a dosagem da ADA no líquido pleural de 111 pacientes com derrame pleural não biogênico investigados no Rio de Janeiro (RJ), de 1998 a 2002
ROC: receiver operator characteristic; ADA: adenosina deaminase

comparada à sensibilidade do exame histopatológico, a sensibilidade da ADA foi significativamente superior ($92,8\% \times 77,5\%$; McNemar: $p = 0,0007$). A dosagem da ADA foi positiva em 15 dos 18 pacientes em que o exame histopatológico foi inconclusivo (83,3%) e em todos os casos com cultura positiva. A dosagem da ADA foi comparável ao diagnóstico final de TBP (McNemar: $p = 0,22$).

O único resultado falso-positivo ocorreu em um paciente com insuficiência renal crônica e derrame pleural persistente. Houve dois casos com resultado falso-negativo entre os pacientes com diagnóstico confirmado de TBP, um com granuloma na biópsia pleural e o outro com o exame de bacilo álcool-ácido resistente positivo no líquido pleural. Todos os outros casos falso-negativos ocorreram em pacientes com diagnóstico clínico de TBP.

DISCUSSÃO

Desde 1997, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia recomenda a dosagem rotineira de ADA no líquido pleural e considera um valor de corte de 40 U/L para o diagnóstico de tuberculose⁽²⁷⁾. A dosagem da ADA no líquido pleural não é, no entanto, realizada na maioria dos serviços públicos. Nesta série, o valor de corte de 35 U/L resultou em sensibilidade elevada do teste, sem comprometer sua especificidade.

Os resultados obtidos com a dosagem de ADA foram semelhantes aos da soma de todos os critérios diagnósticos para o diagnóstico final de TBP. A ADA foi mais sensível que o exame histopatológico da pleura, o melhor teste disponível para o diagnóstico da TBP, e muito superior aos testes bacteriológicos. Estes resultados são semelhantes aos de trabalhos realizados em regiões de alta prevalência de tuberculose, que mostraram sensibilidade entre 68,8% e 100% e especificidade entre 72,4 e 95%⁽²⁶⁻²⁹⁾.

Dois trabalhos recentes, um deles brasileiro, relataram uma sensibilidade baixa para a dosagem da ADA^(29,30). No entanto, ambos descreveram séries de casos de TBP em que apenas uma fração dos pacientes tinha diagnóstico definitivo por culturas ou exame histopatológico. É possível que alguns pacientes avaliados nessas séries não fossem casos de tuberculose, pois os valores descritos em ambos os artigos estão bem abaixo da faixa usualmente relatada na literatura⁽³¹⁾. Por outro lado, em um

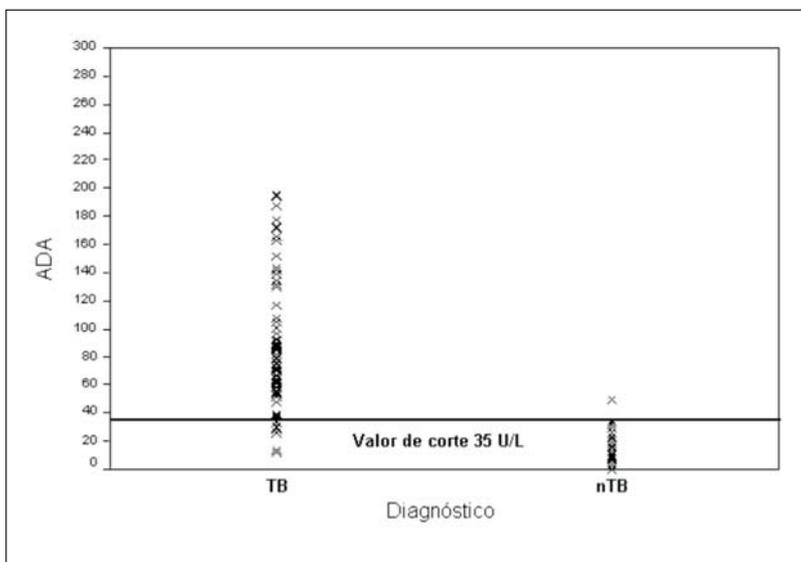


Figura 2. Distribuição das dosagens da ADA por grupo em 111 pacientes com derrame pleural não piogênico investigados no Rio de Janeiro (RJ), de 1.998 a 2.002
ADA: adenosina deaminase; TB: tuberculose.

trabalho que reuniu 416 pacientes adultos com derrame pleural em São Paulo (SP), Fiuza de Melo et al. analisaram a contribuição de quatro diferentes testes para o diagnóstico da TBP. Em análise multivariada que incluía idade, dosagem da proteína no líquido pleural e total de linfócitos, a ADA mostrou uma impressionante razão de chance ajustada de 186. Nesse trabalho, os autores usaram um valor de corte de 30 U/L, determinado pela curva ROC, inferior ao preconizado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e ao valor determinado com nossa amostra, e concluíram que utilizando-se esse valor de corte, a dosagem da ADA era o exame mais útil⁽²⁶⁾. O valor de corte ideal resta a ser melhor determinado, pois pode variar em diferentes amostras e regiões.

Em nosso estudo, a especificidade da dosagem da ADA também foi elevada, com apenas um teste falso-positivo, um paciente portador de insuficiência renal crônica em regime de hemodiálise e com derrame pleural exsudativo persistente à direita, no qual nenhum exame realizado nas amostras colhidas foi conclusivo. Jarratt e Sahn⁽³²⁾, nos EUA, estudaram 100 pacientes em regime de hemodiálise e encontraram uma incidência de 21% de derrame pleural, dos quais uma parte significativa era de exsudatos. Na maioria das vezes, o derrame encontrado teve origem cardíaca, e nos casos restantes, os diagnósticos mais encontrados foram os de pleurite urêmica, atelectasia e pneumonias, não tendo sido encontrado qualquer caso de TBP. Por outro lado, em Taiwan, um trabalho retrospectivo com 62 pacientes portadores de insuficiência renal crônica e tuberculose, dos quais 15 tinham derrame pleural, identificou oito casos de TBP (12,9%)⁽³³⁾. No caso incluído na presente série, o paciente recebeu o diagnóstico de derrame pleural urêmico e não se observou tuberculose durante os dois meses em que foi acompanhado após a toracocentese.

Valores elevados da atividade da ADA em casos de empiema pleural inespecífico são achados comuns e considera-se que neste caso o teste não é útil para o diagnóstico diferencial do derrame pleural⁽³⁴⁾. Como o quadro clínico e as características do líquido pleural no empiema são bastante distintos, a exclusão desses casos da análise não compromete a qualidade do teste ou os resultados obtidos nesta série. Empiema causado pelo *Mycobacterium tuberculosis* é possível, mas incomum⁽³⁵⁾, e a co-infecção do espaço pleural por *Mycobacterium tuberculosis* e germes

inespecíficos também é conhecida na prática, mas não há relato na literatura sobre essa condição clínica. Na África do Sul, em um trabalho recente que estudou o quadro clínico de nove pacientes portadores de HIV e que apresentavam tuberculose pulmonar associada à pneumonia comunitária, não foi relatado derrame pleural⁽³⁶⁾.

Apesar do pequeno número de amostras deste estudo, em contraste com o descrito na literatura⁽³⁷⁾, não foram observadas diferenças nas dosagens de ADA entre pacientes com TBP infectados ou não pelo HIV. Ao contrário, no grupo de pacientes co-infectados, a sensibilidade da dosagem da ADA foi de 100% e as médias de leituras ópticas foram similares em ambos os grupos. Um número maior de pacientes seria necessário para conclusões mais definitivas, mas a dosagem de ADA no líquido pleural para o diagnóstico da TBP parece ser útil também neste grupo de pacientes.

O teste de McNemar demonstrou que a dosagem da ADA foi mais sensível para o diagnóstico da TBP que o exame histopatológico, do ponto de vista estatístico ($p < 0,0007$). A dosagem da ADA no líquido pleural identificou 15 (83,3%) dos 18 pacientes com TBP cujos exames histopatológicos foram negativos para granuloma. A utilização da dosagem de ADA como rotina teria reduzido expressivamente o número de casos que foram tratados com base somente nos dados clínicos.

Este trabalho tem limitações. Os testes tradicionais (baciloscopias e culturas) e a dosagem da ADA não foram realizados em todos os pacientes e isto pode ter comprometido a análise dos dados, por viés de seleção. Além disso, a dosagem da ADA também não foi realizada em condições de rotina, isto é, sem que o diagnóstico final fosse conhecido. Entretanto, as amostras clínicas nunca foram selecionadas para os testes, mas utilizadas conforme a disponibilidade do material. A prioridade sempre foi dada aos exames laboratoriais de rotina (bioquímica, citometria, citologia e histopatologia) e, por isso, eventualmente, o volume de líquido pleural coletado de alguns pacientes foi insuficiente para a realização das culturas e da dosagem da ADA.

Alguns pacientes, três com TBP, não foram submetidos à biópsia pleural, e conseqüentemente ao estudo histopatológico da pleura, situação que poderia comprometer a análise dos resultados, já que este é o melhor método disponível para o diagnóstico da doença. Em todos os casos em que a biópsia

pleural não foi realizada, houve algum impedimento clínico, como gravidade do caso ou pequeno volume de derrame pleural. A biópsia pleural por agulha realizada na presença de pouco ou nenhum líquido pleural pode dobrar o risco de pneumotórax ou outras complicações durante a toracocentese (de menos de 5% para cerca de 11%)⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

O número de pacientes do grupo com outras doenças pleurais, que serviu como controle, foi pequeno. Contudo, em relação à composição dos grupos de pacientes, este trabalho reproduziu condições típicas da prática clínica diária. Não houve seleção dos casos nem recrutamento de pacientes, a procura pela Sétima Enfermaria foi espontânea ou por indicação voluntária de outros serviços médicos do Rio de Janeiro (RJ).

O número de mulheres arrolado nesta série foi relativamente pequeno e, por isso, a análise da capacidade da dosagem da ADA para confirmar o diagnóstico de TBP pode ter sido prejudicada, já que algumas das doenças que cursam com derrame pleural linfocítico semelhante ao produzido pela TBP, como o lúpus eritematoso sistêmico, podem ter sido sub-representadas, pois são mais comuns no sexo feminino. Apesar de não haver estatísticas sobre a prevalência de lúpus no Brasil, um trabalho recentemente publicado sobre a prevalência de TBP entre casos de derrame pleural atendidos em Niterói (RJ) referiu uma prevalência de 4% para lúpus eritematoso sistêmico. Ainda nesse estudo, da mesma forma que na presente série, a TBP foi a doença pleural mais diagnosticada, seguida das neoplasias e de transudatos⁽⁴¹⁾.

Dessa forma, era esperado o atendimento de um maior número de pacientes com tuberculose (102,7/100 mil habitantes, Rio de Janeiro, 2001)⁽⁴²⁾ do que com outras doenças que cursam com derrame pleural, como o câncer de pulmão, cuja prevalência em 1.998 era estimada em 39,2/100 mil habitantes em São Paulo e em 54,9/100 mil habitantes em Porto Alegre (RS)⁽⁴³⁾. Em vista dessas considerações, esta série pode ser considerada representativa da população estudada.

O viés de seleção pode ter ocorrido também pelo fato de que a amostra estudada não foi aleatoriamente selecionada da população. Contudo, as doenças que cursam com derrame pleural levam o paciente a buscar auxílio médico em hospitais, já que, em geral, não podem ser tratadas em ambulatório. Não existem razões para crer que o Hospital Geral da Santa Casa

da Misericórdia do Rio de Janeiro receberia mais pacientes com derrame pleural do que outros hospitais com as mesmas características de atendimento. Conseqüentemente, a amostra estudada pode ser considerada representativa do grupo de pacientes que procura auxílio em hospitais públicos para o diagnóstico e tratamento de derrame pleural na cidade do Rio de Janeiro.

Em conclusão, no presente estudo, a dosagem de ADA no líquido pleural foi uma ferramenta útil para o diagnóstico etiológico do derrame pleural exsudativo não piogênico, mesmo nos pacientes co-infectados pelo HIV. Sugere-se um valor de corte de 35 U/L. No Brasil, a adoção rotineira da dosagem da ADA no líquido pleural para o diagnóstico da tuberculose pleural pode reduzir significativamente a necessidade da realização de biópsias pleurais na abordagem diagnóstica inicial do derrame pleural. O desenvolvimento e validação de um *kit* diagnóstico industrial para diferentes unidades de saúde e regiões do país facilitariam o seu uso na rede do Sistema Único de Saúde, proporcionando um enorme impacto nas atividades de controle de tuberculose no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. WHO Report 2003. Genève, Switzerland, WHO/CDS/ TB/2003.316.
2. RedeTB. Dados estatísticos. Disponível em <http://www.redeTB.usp.br/index2.htm>.
3. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Centro Nacional de Epidemiologia, Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária. Manual de Normas para o Controle da Tuberculose, 4ª edição, 1995.
4. Belo MTC, Trajman A, Belo Neto E, Teixeira EG Selig L, Castello Branco MM. Aspectos Clínicos da Tuberculose Associada à Infecção pelo HIV. J Pneumologia (Rio de Janeiro) 1996; 22: 299-302.
5. Light RW. Useful tests on the pleural fluid in the management of patients with pleural effusions. Curr Opin Pulm Med 1999; 5: 245-52.
6. Valdés 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: 2017-21.
7. Fujiwara PL, Frieden TR, Harris HW. Clinical policies and protocols. Bureau of tuberculosis control. New York City Department of Health. Nova York, 2ª ed. 1997.
8. Stiehm ER, Ammann AJ. Combined antibody (B-Cell) & cellular (T-Cell) immunodeficiency disorders. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG Eds. Medical Immunology, 9th Ed., Appleton & Lange, Stamford, CT;359-361. 1997.
9. Strakinga WFM, Nauta JJP, Straub JP, Stam J. Adenosine deaminase activity in tuberculous pleural effusions: a diagnostic test. Tubercle 1987; 68: 137-40.
10. Bañales JL, Pineda PR, Fitzgerald JM, Rubio H, Selman M,

- Salazar-Lezama M. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. A report of 218 patients and a review of the literature. *Chest* 1991; 99: 355-7.
11. Prasad R, Tripathi RP, Mukerji PK, Singh M, Srivastava VML. Adenosine deaminase activity in pleural fluid. A diagnostic test of tuberculous pleural effusion. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1992; 34: 123-6.
 12. Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase and interferon- γ in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest* 2000; 118: 1355-64.
 13. Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capocchetta GB, Saltini S. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 777-86.
 14. Ocana I, Marinez-Vazquez JM, Ribera E, Capdevila JA, Fernandez-De-Sevilla T. Pleural fluid adenosine deaminase in rheumatoid arthritis and systemic lúpus erythematosus. *Chest* 1984; 86: 273-4.
 15. Blake J, Berman P. the use of adenosine deaminase assays in the diagnosis of tuberculosis. *S Afr Med J* 1982; 62: 19-21.
 16. Pettersson T, Ojala K, Weber TH. Adenosine deaminase assays in the diagnosis of pleural effusions. *Acta Med Scand* 1984; 215: 299-304.
 17. Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. *Br Med J* 1978; 2:1751-2.
 18. Pettersson T, Klockars M, Weber T. Pleural fluid adenosine deaminase in rheumatoid arthritis and systemic lúpus erythematosus. *Chest* 1984; 86: 273.
 19. Gakis C, Calia GM, Naitana AGV, Ortu AR, Contu A: Serum and pleural adenosine deaminase activity. Correct interpretation of the findings. *Chest* 1991; 99: 1555-6.
 20. Andreasyan NA, Hairapetian HL, Sargisova YG, Mardanyan SS, Badalyan LT, Khanoyan AS. Activity of adenosine deaminase and its isoforms in pleural fluid in tuberculous pleuritis. *Med Sci Monit* 2002; 8: CR708-12.
 21. Neves DD. Modelos de predição no diagnóstico da tuberculose pleural: importância da adenosina desaminase. (Dissertação de doutorado). Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2003.
 22. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro de Tuberculose - 1997. *J Pneumologia* 1997;23 : 17.
 23. Giusti G. Adenosine deaminase. In: Bergmeyer HU Ed. *Methods of enzymatic analysis*. Academic Press, New York, NY; 1092-9. 1974.
 24. Kritski AL, Conde MB, Souza GRM. Exames complementares utilizados no diagnóstico da tuberculose. In: *Tuberculose. Do ambulatório à enfermaria*. São Paulo, Brasil: Ed. Atheneu; 2000. 2ª Ed. p. 54.
 25. De Oliveira HG, Rossato ER, Prolla JC. Pleural fluid adenosine deaminase and lymphocyte proportion: clinical usefulness in the diagnosis of tuberculosis. *Cytopathology* 1994; 5:27-32.
 26. Fiuza de Melo FA, Afiune JB, Santos ML, Castelo Filho A. Diagnóstico da tuberculose pleural pela ADA, isolada ou combinada a outras variáveis, inclusive em HIV-positivos. *Folha méd* 2000; 119: 9-21.
 27. Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C, Smedema JP, Bezuidenhout J, Bolliger CT, Walzl G. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J* 2003; 22: 589-91.
 28. Seicento M, Antonangelo L, Sales RKB, Onishi R, Vargas FS, Teixeira LR. Desempenho da adenosina deaminase (ADA) e citologia qualitativa no diagnóstico do derrame pleural linfocítico. *Anais do I Workshop da REDETB* 2002; p.54: nº 36.
 29. Lima DM, Colares KB, Fonseca BAL. Combined use of the polymerase chain reaction and detection of adenosine deaminase activity on pleural fluid improves the rate of diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest* 2003; 124:909-14.
 30. Nagesh BS, Sehgal S, Jindal SK, Arora SK. Evaluation of polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in pleural fluid. *Chest* 2001; 119: 1737-41.
 31. Goto M, Nogushi Y, Koyama H, Hira K, Shimbo T, Fukui T. Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion: a meta-analysis. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 374-81.
 32. Jarratt MJ, Sahn SA. Pleural effusions in hospitalized patients receiving long-term hemodialysis. *Chest* 1995; 108: 470-4.
 33. Fang HC, Lee PT, Chen CL, Wu MJ, Chou KJ, Chung HM. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 92-7.
 34. Frank W. Tuberculous pleural effusions. *Eur Respir Mon* 2002; 22: 219-33.
 35. Chibante AMS, Miranda S. Empiema. In: *Doenças da pleura*. Teresópolis, Brasil: Ed. Eventos; 1999. p. 101-13.
 36. Schleicher GK, Feldman C. Dual infection with *Streptococcus pneumoniae* and *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-seropositive patients with community acquired pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 1207-8.
 37. Hsu WH, Chiang CD, Huang PL. Diagnostic value of pleural adenosine deaminase in tuberculous effusions of immunocompromised hosts. *J Formos Med Assoc* 1993; 92: 668-70.
 38. Doyle JJ, Hnatiuk OW, Torrington KG, Slade AR, Howard RS. Necessity of routine chest roentgenography after thoracentesis. *Ann Int Med* 1996; 124: 816-20.
 39. Colt H, Brewer N, Barbur E. Evaluation of patient-related and procedure-related factors contributing to pneumothorax following thoracentesis. *Chest* 1999; 116: 134-8.
 40. Guimarães CA, Montessi J, Marsico GA, Szklo A, Vieira JP, Peyneau AR, Salles CLG, Kaisermann MC. Avaliação do rendimento da biópsia pleural por agulha na ausência de derrame líquido na toracocentese. (Abstract). In: XXVI Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia, 26 a 30 de setembro de 1992, Brasília. *J Pneumologia* 1992; 18 (supl. 2): nº 169.
 41. Silva JR CT, Cardoso GP, Souza JBS, Alencar RA, Monteiro EA, Villela C, Pessoa CLC, Monteiro NP. Prevalência de tuberculose pleural no ambulatório de pleurologia do Hospital Universitário Antônio Pedro. *Pulmão RJ* 2003; 12: 203-7.
 42. Ministério da Saúde do Brasil. Anuário estatístico 2001. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/saude/aplicacoes/anuario2001>>. Acesso em: 08 de janeiro de 2004.
 43. Instituto Nacional do Câncer. Câncer no Brasil. Dados dos registros de base populacional. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/regpop/2003/>>. Acesso em: 08 de janeiro de 2004.