

O Valor da Adenosina Desaminase no Diagnóstico Diferencial dos Derrames Pleurais

The Value of Adenosine Deaminase in the Differential Diagnosis of Pleural Effusion^S

Denise Duprat Neves Ricardo Marques Dias Paulo César de Amorim Preza

Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário
Gaffrée e Guinle, UNIRIO.
Rua Mariz e Barros, 775. Tijuca, Rio de Janeiro,
Tel. 228-5610.

Pulmão-RJ. Vol. 4 - n°2; 17 a 24, 1994

Resumo

Com o objetivo de avaliar a utilidade da atividade da Adenosina Desaminase (ADA) no diagnóstico diferencial dos derrames pleurais, em região de alta prevalência da tuberculose, foram estudados 170 pacientes. Cento e quarenta e dois destes tiveram o diagnóstico confirmado: tuberculose (72), neoplasia (25), transudato (17), empiema (13), miscelânea (8) e linfomas (7). O grupo dos transudatos e dos empiemas foram excluídos da análise comparativa por serem facilmente diferenciados dos demais pelos exames de rotina no líquido pleural.

A atividade da ADA para o diagnóstico da tuberculose pleural, pelo método de Giusti, maior ou igual a 50U/l mostrou sensibilidade de 94,4%, especificidade de 92,5%, valor preditivo positivo de 95,8% e negativo de 90,2%. A idade do paciente, o teste tuberculínico e a contagem de linfócitos no líquido pleural demonstraram menores valores preditivos que a ADA para o diagnóstico do derrame pleural por tuberculose.

A mensuração da atividade da ADA é um teste útil para o diagnóstico diferencial dos exsudatos pleurais, excluindo-se os empiemas. É uma técnica simples, de baixo custo operacional, facilmente realizada por qualquer laboratório de médio porte e, portanto, deveria ser incluído na investigação dos derrames pleurais.

Palavras-chave: Derrame Pleural, Tuberculose, Adenosina Desaminase.

Summary

The objective of this study was to evaluate the utility of Adenosine Deaminase (ADA) activity in the differential diagnosis of pleural effusions in a population with a high prevalence of tuberculosis. One hundred seventy patients were studied. One hundred forty two had the following diagnosis: tuberculosis (72), malignant (25), transudate (17), empyema (13), miscellaneous (8) and lymphoma (7). Cases in which pleural effusions were transudates or empyemas were excluded from the analysis because they are easily differentiated from the others.

The Guisti method was chosen to measure the ADA activity. ADA activity greater than or equal to 50U/l predicted a diagnosis of tuberculosis with a sensitivity of 94.4%, a specificity of 92.5%, a positive predictive value of 95.8% and a negative predictive value of 90.2%. Age, tuberculin test and pleural lymphocytes count had low predictive value.

ADA activity is a useful test for differentiating among exsudative pleural effusion, excluding empyema. It is a simple and low cost technique that could be done in many laboratories and should be included in the investigation of pleura effusions.

Key Words: Pleural Effusions, Tuberculosis, Adenosine e Desaminase.

Introdução:

O derrame pleural é uma síndrome clínica que pode acompanhar diversas doenças, quer primárias da pleura, quer secundárias a lesões do parênquima pulmonar ou a enfermidades sistêmicas. Não há uma estimativa segura sobre a sua incidência na população e sua etiologia é muito variável, dependendo da prevalência das doenças na região estudada.

A principal causa de derrame pleural exudativo no Brasil é a tuberculose, responsável por até 50% dos derrames^{9, 44, 68}, sendo que nos adultos jovens pode ser o agente causal em 90% das vezes^{67, 68, 125, 43, 44}. Considerada como um grave problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, a tuberculose vem preocupando, também, as autoridades sanitárias dos países desenvolvidos; pois a medida que novas modalidades terapêuticas como diálise, transplantes, quimioterapia anti-neoplásica, uso de drogas imunossupressoras são empregadas amiúde, e com o surgimento e disseminação da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), vem aumentando a incidência da tuberculose, mesmos nos países onde ela estava sob controle ou em declínio. Styblo⁷⁵ afirma que a erradicação da tuberculose nos países desenvolvidos deverá ser retardada, em razão da pandemia de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Nestes casos, a forma extrapulmonar é frequente, concomitante ou não a doença pulmonar.

O derrame pleural é a manifestação mais frequente da tuberculose extrapulmonar^{14, 22}. Nesta localização da doença, assim como nas demais formas extrapulmonares, há dificuldades em se firmar o diagnóstico de certeza, pois o isolamento do bacilo nem sempre é possível, quer pela inacessibilidade ao local da lesão, quer por estas formas serem paucibacilares.

Por causa desta dificuldade, para a elucidação etiológica de uma doença que é uma endemia mundial, têm-se realizado diversas pesquisas na busca de novos métodos para o diagnóstico da tuberculose. A dosagem da atividade da Adenosina Desaminase nos líquidos biológicos tem merecido um grande destaque, representando a esperança de um método bioquímico para o diagnóstico da tuberculose. Esta dosagem é muito sensível e bas-

tante específica para o diagnóstico dos derrames pleurais, possuindo ainda a vantagem de ser um método de baixo custo operacional e de fácil realização.

O objetivo deste trabalho é avaliar a utilidade da mensuração da atividade da ADA no diagnóstico etiológico do derrame pleural, em região com alta incidência da tuberculose.

Material e Método:

Amostra:

Foram incluídos nesta investigação os pacientes com derrame pleural, de qualquer etiologia, submetidos a punção-biópsia pleural para esclarecimento diagnóstico. Excluímos aqueles com diagnóstico suspeito ou confirmado de síndrome de imunodeficiência adquirida. Estes pacientes foram provenientes de quatro Serviços de Tisiopneumologia, todos localizados na cidade do Rio de Janeiro.

Foram estudados um total de 170 pacientes, dos quais 142 tiveram o diagnóstico confirmado pelos critérios adotados. Dos 28 sem confirmação diagnóstica, 15 tiveram hipótese de tuberculose provável. Do grupo com diagnóstico ainda excluímos 30 casos, identificados como impiema e transudato, por serem facilmente diagnosticados através dos exames de rotina no líquido pleural. Sendo assim, os resultados apresentados ficarão restritos a um grupo de 112 pacientes.

A classificação por diagnóstico etiológico foi baseada nos seguintes critérios:

1) Tuberculose (72 casos, 42,4% da amostra). Este diagnóstico só foi aceito quando preenchidos um ou mais dos seguintes critérios: presença de bacilo álcool-ácido resistentes (BAAR) no exame direto; cultura para o bacilo de Koch positiva no líquido ou fragmento pleural; presença do granuloma específico, com necrose caseosa, no fragmento pleural; presença de um exsudato pleural sugestivo de tuberculose, ou seja, um líquido com predomínio de linfócitos e com raras células mesoteliais, associado a doença tuberculosa comprovada bacteriologicamente em outra localização.

2) Neoplasia (25 casos, 14,7% da amostra). Este grupo engloba tanto o câncer primário da pleura (mesotelioma), 1 caso, como o metastático de tumores sólidos, do pulmão ou não. Dele fazem parte os pacientes cujo exame citológico do líquido foi positivo para células neoplásicas, ou cujo estudo histopatológico do fragmento tenha evidenciado proliferação neoplásica. Inclui ainda indivíduos com células atípicas, suspeitas de serem malignas no exame citológico, em vigência de neoplasia comprovada em outro sítio.

3) Transudato (17 casos, 10% da amostra). Sempre que preenchidos os critérios de Light e colaboradores (34), ou seja, relação entre a desidrogenase láctica do líquido pleural e a do sangue menor que 0,5 e desidrogenase láctica no líquido menor do que 2/3 do limite superior normal do sangue, aproximadamente 200 UI. Nos casos de ausência da dosagem sérica foram utilizados os seguintes valores: desidrogenase láctica menor do que 200 UI e proteína menor do que 3,0 g/dl.

4) Empiema (13 casos, 7,6% da amostra). Foi o diagnóstico nos casos de retirada de líquido purulento ou nos exsudatos com elevada leucocitose e predomínio de polimorfonucleares, especialmente naqueles com pH tendendo à acidez e naqueles com gram ou cultura positiva para germes inespecíficos.

5) Linfoma (7 casos, 4,1% da amostra). Foram incluídos 4 casos, confirmados por exame, citológico ou histopatológico, e 3 casos, nos quais houve regressão com a quimioterapia antineoplásica, na ausência de outra lesão que justificasse o derrame.

6) Miscelânea (8 casos, 4,7% da amostra). Compõem este grupo os derrames pleurais com pequeno número de casos e comportamento da Adenosina Desaminase semelhante, entre eles:

6.1) Lúpus Eritematoso Sistêmico (3 casos). O diagnóstico foi selado pela presença de células LE no líquido e admitido em pacientes sabidamente portadores da doença, estando esta em atividade e sem outra causa aparente para o derrame.

6.2) Embolia Pulmonar (2 casos).

Foram assim classificados os pacientes com história clínica sugestiva, associada a hipoxia e alterações no eletrocardiograma compatíveis.

6.3) Endometriose (1 caso). Ocorreu em uma paciente com derrame pleural crônico e recidivante, associado a ascite, na qual a laparoscopia foi diagnóstica.

6.4) Parapneumônico (1 caso). Foi assim designado um derrame associado a processo pneumônico infeccioso, sem as características de empiema.

6.5) Pancreatite (1 caso). Caracterizada pelo aumento da amilase no líquido pleural, associado a doença pancreática.

Método de Dosagem da Enzima:

A dosagem da atividade da ADA foi realizada pela técnica descrita por Giusti²⁵, com pequenas modificações. Esta técnica baseia-se na dosagem da amônia liberada pela transformação da adenosina em inosina catalisada pela ADA. A amônia forma, na presença de fenol em solução alcalina, um derivado indofenol com intensa cor azul. Esta reação é catalisada pelo nitroprussiato de sódio e pode ser quantificada por espectrofotometria.

As dosagens enzimáticas em cada amostra foram feitas em duplicata, com e sem anticoagulante, e o resultado expresso pela média aritmética. Nos raros casos nos quais os valores foram muito discordantes, a dosagem foi repetida. Além destes tubos de dosagem, três outros foram feitos para servir de branco para a leitura final.

A quantidade de ADA existente em cada amostra de líquido, foi expressa em U/l. Neste trabalho a U/l foi definida como sendo a quantidade em umol de NH₃ produzidos, a 37°C por um minuto, pela enzima contida em 1 litro da amostra, neste caso, o líquido pleural.

Metodologia Estatística:

Foram calculados as médias, os desvios padrão e as amplitudes dos parâmetros para a apresentação das características da amostra.

O teste do Quiquadrado^{66, 70} foi empregado para a verificação da

significância das diferenças, para dados em escala nominal, em tabelas de contingência.

O teste de Mann-Whitney^{66, 70} foi utilizado para análise das diferenças entre dois grupos, quando da existência de valores contínuos, escala ordinal.

A Análise de Variância por Postos de Kruskal-Wallis⁶⁶ foi usada para a comparação de três ou mais grupos de dados, em valores contínuos. Quando o valor foi significativo, indicando a existência de diferença em pelo menos um dos grupos, foi calculada a diferença mínima significativa (DMS) para a comparação múltipla dos resultados¹⁰.

Resultado do teste	Diagnóstico		total
	doente	não doente	
Positivo	a	b	a + b
Negativo	c	d	c + d
Total	a+c	b+d	

ONDE:

- a = indivíduos doentes com teste positivo
- b = falsos positivos
- c = falsos negativos
- d = indivíduos não doentes com teste positiva

Sensibilidade (S) = $(a / a+c) \times 100$, ou seja, é a capacidade de um teste dar um resultado positivo quando a pessoa submetida a ele é verdadeiramente doente.

Especificidade (E) = $(d / b+d) \times 100$, expressa a capacidade de um teste apresentar um resultado negativo quando a pessoa examinada não está doente.

Valor preditivo positivo (VPP) = $(a / a+b) \times 100$, permite estimar a probabilidade de um indivíduo da população ser verdadeiramente doente, uma vez que seu resultado tenha sido positivo.

Valor preditivo Negativo (VPN) = $(d / c+d) \times 100$, revela a probabilidade do indivíduo não estar doente, dado que seu teste tenha tido um resultado negativo.

Foram considerados significantes os valores com p menor ou igual a 0,05.

Resultado:

A população alvo deste trabalho é constituída por um grupo restrito de pacientes, com doenças pleurais de diagnóstico diferencial complexo, pelos exames de rotina. A amostra foi composta de indivíduos com tuberculose (72 casos), neoplasia (25 casos), linfomas (7 casos) e miscelânea (8 casos).

Houve predomínio do sexo masculino (72 homens; 40 mulheres).

Quanto às médias de idade, o grupo da neoplasia se diferencia do grupo da tuberculose e da miscelânea por apresentar valor mais elevado. Observamos que 80,6%^{54/67} dos pacientes com menos e 40 anos apresentavam tuberculose pleural. Dos pacientes com mais de 50 anos, 68,6%^{24/35} tinham doenças neoplásica (sólida ou hematológica).

No grupo da tuberculose e no da neoplasia existe linfocitose, sendo que a média no primeiro grupo é maior. No grupo da miscelânea predominam os neutrófilos. A citometria diferencial permite discriminar o grupo da tuberculose do grupo dos linfomas e da miscelânea.

O PPD reator forte foi mais frequente no grupo da tuberculose, 73,46% dos casos^{36/49}, em relação aos demais grupos (neoplasia^{6/13}, linfoma^{0/1} e miscelânea^{1/4}, no entanto não houve diferença significativa entre o grupo da tuberculose e da neoplasia onde temos número suficiente de pacientes para a análise estatística.

A média da ADA foi significativamente maior no grupo da tuberculose do que nos demais grupos isoladamente (tabela I).

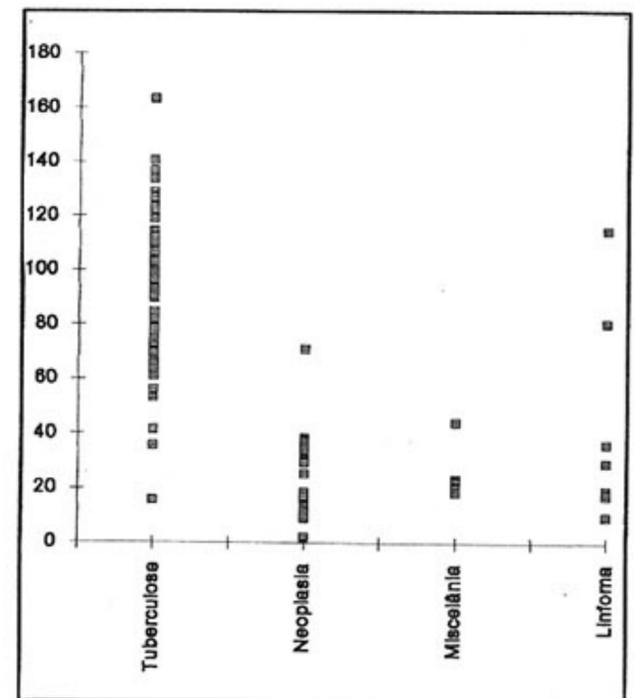
O gráfico I permite visualizar o comportamento individual da dosagem da ADA por grupos de doenças. Utilizando-se como limiar discriminatório o valor da ADA de 50 U/l, observamos que somente

Tabela 1- Valores da ADA (U/L) nos Diferentes Grupos das Doenças

Grupos	Casos	Média +/- DP	Min- Max
Tuberculose	72	90,03 +/- 28,66	15,73-163,23
Neoplasia	25	21,10 +/- 14,96	01,97-71,10
Linfoma	7	44,11 +/- 36,07	09,83-115,05
Miscelânea*	8	23,45 +/- 08,05	18,68-44,25

* Inclui: 3 LES, 2 TEP, 1 Parapneumônico, 1 Endometriose e 1 Pancreatite

Gráfico I - Valores individuais da ADA (U/L) Nos Diferentes Grupos de Doenças



4,2%^{3/72} dos casos de tuberculose encontram-se abaixo deste valor, enquanto que apenas 7,5%^{3/40} dos derrames das demais etiologias atingem cifras superiores a esta marca.

Para melhor avaliar o comportamento da ADA na tuberculose, as demais doenças (neoplasia, linfomas e miscelânea), foram reunidas em um único grupo. Observamos que a ADA, nesta amostra, teve: sensibilidade (S) de 94,4%, especificidade (E) de 92,5%, valor preditivo positivo (VPP) de 95,8% e negativo (VPN) de 90,2%. A tabela II mostra o comportamento destes parâmetros em diferentes amostras. O quinto percentil calculado para ADA no grupo da tuberculose foi de 41,3 U/l. Os valores da S, E, VPP e VPN, utilizando-se o limiar discriminatório calculado, em diferentes amostras encontra-se na tabela III. A sensibilidade, especificidade, valor

Tabela II: Sensibilidade(s), Especificidade (e) e Valores Preditivos (VPP E VPN) da ADA Para o Diagnóstico da Tuberculose com Limiar Discriminatória de > ou = 50 U/L

AMOSTRA	S	E	VPP	VPN	Nº DE CASOS
Amostra Geral com Diag.	94,4	82,9	85	93,5	142
DP Linfocitários > ou = 75%	96,8	93,9	96,8	93,9	94
Amostra Utilizada	94,4	92,5	95,8	90,2	112

Tabela III: Sensibilidade(s), Especificidade(s) e Valores Preditivos (VPP E VPN) da Ada Para o Diagnóstico da Tuberculose com Limiar Discriminatório de > ou = 41,3 U/L

AMOSTRA	S	E	VPP	VPN	Nº DE CASOS
Amostra Geral com Diag.	97,2	78,6	82,2	96,5	142
DP Linfocitários > ou = 75%	98,4	93,5	96,9	96,7	94
Amostra Utilizada	97,2	90	94,6	94,7	112

Tabela IV: Critérios para o Diagnóstico da Tuberculose Pleural

	S	E	VPP	VPN	
GRANULOMA	86.1	100	100	77.8	Critérios Certeza
CULTURA BK PRAG.	40	100	100	54.2	
CULTURA BK LP	2	100	100	36	
CULTURA BK ESCARRO	36.8	100	100	40	
ADA	94.4	92.5	95.8	90.2	
PPD > ou = 10 mm	73.5	61.1	83.7	45.8	Critérios Probabilidade
LINFÓCITOS > ou =75%	92.6	37.1	74.1	72.2	
IDADE < 40 ANOS	75	67.5	80.6	60	

Tabela V: Sensibilidade(s), Especificidade(e) Valor Preditivo Positivo (VPP) e Negativo (VPN) Obtidos Com a Associação dos Critérios de Probabilidade para o Diagnóstico da Tuberculose Pleural

	N	S	E	VPP	VPN	Quiquadrado
IDADE < 40 ANOS LINFÓCITOS > ou = 75%	64	90.6	69.2	92.3	75	27.29
IDADE < 40 ANOS ADA > ou = 50 U/L	78	98.1	96.2	98.1	96.2	69.26
LINFÓCITOS > ou =75% ADA > ou = 50 U/L	77	96.8	85.7	96.8	85.7	52.48
IDADE < 40 ANOS PPD > ou = 10 mm	35	96.3	75	92.9	85.7	19.60
LINFÓCITOS > ou = 75% PPD > ou = 10 mm	38	100	37.5	86.1	100	12.59*
ADA > ou = 50 U/L PPD > ou = 10 mm	46	97.2	100	100	90.9	40.66

* Pequeno Numero de Casos
Frequência Esperada < 5

preditivo positivo e negativo dos critérios de probabilidade para o diagnóstico da tuberculose pleural, tais como: idade menor que 40 anos, número de linfócitos no líquido maior ou igual a 75% de leucócitos e teste tuberculínico reator forte, são capazes de, isoladamente, diferenciar a tuberculose das demais doenças, tomadas como um grupo, mas a especificidade não é suficientemente alta para permitir o diagnóstico com segurança (tabela IV). Por outro lado, as associações destes critérios entre si e com a ADA podem ser úteis, como se observa na tabela V. As associações de critérios da qual a ADA participa foram as que apresentaram maior significância. A análise estatística da combinação de critérios três a três não foi produtiva pelo reduzido número de casos.

Discussão

Neste trabalho verificou-se que 16,4%^{28/170} dos derrames pleurais ficaram sem confirmação diagnóstica, concordando com diversos trabalhos da literatura que admitem que até 20% dos derrames podem ficar sem etiologia determinada^{33,35,61,68,69}. Destes casos, em 53,6%^{15/28} dos pacientes havia forte suspeita clínica de serem secundários a tuberculose. Esta etiologia também predominou em 50,7%^{72/142} dos casos com diagnóstico confirmado, o que já foi constatado por outros trabalhos realizados no Brasil^{44,68,77}.

Como individualmente, é fácil reconhecer o derrame empiemático e o transudato pleural, optamos pela exclusão destes casos da análise dos grupos.

Uma outra opção para a análise dos casos seria o estudo dos derrames pleurais linfocitários. A classificação do derrame como linfocitário não é muito bem definida na literatura médica, considerando-se como tal os líquidos com porcentagem de linfócitos superior a faixa de 70 a 80% dos leucócitos totais^{19,41,49}. Neste trabalho foi escolhido o valor de linfócitos maior ou igual a 75%, à semelhança de outros autores^{51,67}. Constatamos que, além de 4 casos de tuberculose sem informação, outros 5 pacientes seriam excluídos (porcentagem de linfócitos igual a 72%,

TABELA VI: VALORES DA ADA POR DOENÇA. COMPARAÇÃO DE RESULTADOS ENTRE DIFERENTES AUTORES

Autor Referência Bibliográfica	Limiar da ADA (U/L)	Tuberculose		Transudato		Neoplásico		Emplema Parapneumônio		Linfomas		Outros			
		nº casos	ADA +/- DP (mín - max)	nº casos	ADA +/- DP (mín - max)	nº casos	ADA +/- DP (mín - max)	nº casos	ADA +/- DP (mín - max)	nº casos	ADA +/- DP (mín - max)	nº casos	ADA +/- DP (mín - max)		
ESTE TRABALHO	50	72 15 (*1)	90,03 - 28,17 66,38 - 25,14	17	11,86 - 7,3	25	21,10 - 14,96	13	95,89 - 57,52	0	—	7 (*2)	44,11 - 36,07	8	23,45 - 8,06
Piras e Colab. (57)	30	21	83,04 - 25,51	0	—	18	15,54 - 6,56	0	—	15	17,26 - 7,51	0	—	0	—
Maritz e Colab. (39)	40	107	92,11 - 37,05	102	<30	59 15 (*3)	23,23 - 13,15 34,86 - 14,2	44	97,57 - 82	0	—	9 (*4)	64,3 - 44,95	8	23,81 - 15,07
Pettersson e Colab. (55)	50	14 5 (*1)	101,6 - 9,3 83,3 - 7,3	6	17,2 - 2,7	27	18,4 - 1,9	7	40,1 - 23,9	8	22,2 - 2,5	0	—	4 (*5)	105 - 21,3
Ocanã e Colab. (49)*A	50	38	93,81 - 29,65	0	—	17	13,2 - 9,66	0	—	0	—	7 (*2)	36,65 - 30,86	12	5,91 - 4,7
Strankina e Colab. (74)	53	10	116 (76 - 175)	7	16 (6 - 26)	32	20,2 (5 - 40)	7	94 (16 - 222)	6	26,7 (13 - 44)	2 (*2) 3 (*6)	44,5 (24 - 65) 19,7 (12-25)	2 (*5)	76,5 (46-107)
Teo e Chio (76)	50	25	88,3 - 25,8	15	8,0 - 6,5	34	22,47 - 11,2	8	45,1 - 26,1	7	20,7 - 12,7	0	—	3 (*7)	38,0 - 3,6
Ocanã e Colab. (48)	43	170	83 (43 - 190)	100	0 (0 - 17)	128	8 (0 - 54)	0	—	14	14 (0 - 83)	0	—	60 9 (*5)	5 (0-38) 80 (52-97)
Cestari Filho e Colab. (13)	40	37 9 (*1)	100 - 34 81 - 27	6	12 - 9	14	15 - 8	8	108 - 44	5	20 - 9	0	—	3 (*8)	23 - 9

*1 - Tuberculose Provável *2 - Linfoma *3 - Mesotelioma *4 - Linfoma e Leucemia
 *5 - Artrite Reumatóide *6 - Leucemia *7 - Lúpus Eritematoso Sistêmico *8 - Tromboembolismo Pulmonar.
 *A - Líquido Pleural com Linfócitos > ou = 70% dos Leucócitos

70%, 65%, 58% e 2%). O derrame pleural por tuberculose na fase inicial pode não apresentar predomínio de linfócitos^{27, 68, 69}, o que é pouco observado na casuística dos trabalhos brasileiros, pois o tempo entre o primeiro sintoma da doença e o atendimento médico é habitualmente maior que um mês⁴⁰, sendo o tempo médio, no presente estudo, de 38 dias. A utilização desta amostra não nos pareceu razoável, uma vez que os derrames parapneumônicos, por pancreatite, por lúpus eritematoso sistêmico e secundário ao tromboembolismo pulmonar têm frequentemente predomínio de neutrófilos^{27, 35, 68} e o diagnóstico diferencial com a tuberculose nem sempre é fácil, o que levaria a um vício de amostragem.

A dosagem da ADA só foi realizada no líquido pleural, e não concomitantemente no sangue, porque trabalhos anteriores^{26, 30, 39, 55} mostram que a relação entre a concentração no líquido e no sangue não traz subsídios importan-

tes, além de aumentar o custo para o diagnóstico. Já se verificou que a atividade da enzima nos derrames é diferente e independente da concentração sérica²⁶. De modo geral, a enzima tem estado mais elevada no líquido testado (pleural, peritonal, pericárdico e sinovial) do que no sangue, indicando que existe síntese local^{26, 39, 55}. A sensibilidade sérica não é tão boa, provavelmente porque apenas espelhe algo ocorrendo em outro local, através de células que recirculam entre o sangue e a cavidade pleural, por exemplo²; e a especificidade não é ideal, pois outras doenças que alteram o sistema imune podem ter elevação da atividade sérica da ADA.

Os critérios de inclusão nos grupos de doenças foram rígidos, principalmente para o grupo da tuberculose, excetuando-se o grupo dos linfomas. A existência de um reduzido número de linfomas com diagnóstico de certeza da lesão pleural obrigaria a inclusão destes em um

grupo maior, da neoplasia ou da miscelânea, mas como é descrito na literatura que estes podem cursar, eventualmente, com alta concentração de ADA^{39, 49, 74} sua análise em separado se fazia conveniente. Nos casos em que o diagnóstico de comprometimento local da pleura não foi confirmado, a possibilidade do derrame ser secundário apenas ao aumento de gânglios do mediastino não pode ser afastada completamente. A comprovação da lesão pleural nos linfomas é dificultada ainda pela raridade com que o derrame se manifesta como lesão inicial, já que na maioria das vezes existe lesão em outro órgão⁶¹, tornando o tratamento indispensável. Nestes casos a possibilidade de se tratar de outra doença, especialmente a tuberculose, foi afastada.

Até a década de 40, estávamos limitados a registrar o comportamento epidemiológico da tuberculose e a tentar explicar sua evolução. Atualmente podemos atuar de forma mais dinâmica contra

a doença, mas o panorama epidemiológico brasileiro pouco se alterou. Houve uma queda da mortalidade pela doença, mas não ocorreu uma diminuição proporcional na incidência e na morbidade^{6, 14, 58}. Com base nos resultados obtidos neste estudo podemos observar que, além de ser a principal causa de derrame pleural, a tuberculose tem mostrado um comportamento muito semelhante nos diversos trabalhos realizados no Brasil.

A idade é significativamente menor nos doentes com tuberculose em relação aos com neoplasia, em países com alta prevalência da primeira. Este parâmetro tem sido valorizado como meio auxiliar para o diagnóstico diferencial dos derrames quando há suspeita destas etiologias^{41, 43, 67}. Nas regiões onde a tuberculose tem menor incidência, e maior número de pessoas chega a idade adulta sem prévio contato com o bacilo, a média de idade dos pacientes com lesão pleural específica é bem mais elevada, em torno de 56 anos^{4, 18, 41, 82}. Após os 40 anos de idade, outras entidades assumem maior destaque, não só pela frequência como pela gravidade^{41, 68}, havendo maior possibilidade de existir lesão neoplásica ou de coexistirem outras doenças, como a insuficiência cardíaca e o tromboembolismo, por exemplo, e a suposição do diagnóstico fica mais difícil.

Uma citologia bem realizada pode ser de grande auxílio ao diagnóstico de um derrame pleural. Isoladamente só é conclusiva nos casos de neoplasia, incluindo os linfomas, mas pode ser muito útil nos casos suspeitos de artrite reumatóide e tuberculose^{45, 63, 28, 47}. Apesar da importância da ausência de células mesoteliais no líquido pleural da tuberculose^{19, 71, 72}, este dado não pôde ser investigado neste trabalho, devido as diferentes definições empregadas nos diversos laboratórios dos hospitais de origem dos pacientes e pela contagem não numérica das mesmas (relatos de poucas, raras, muitas).

O teste tuberculínico pode ser utilizado como um dos critérios de probabilidade da tuberculose pleural^{19, 64, 67}. Em regiões onde é grande a prevalência da

doença, existe um número importante de indivíduos reatores ao teste pela infecção e que não apresentam a doença. Nestas regiões deve-se ter cuidado ao analisar este dado. No Brasil observa-se PPD reator forte em 31% dos adolescentes (até 14 anos) e em quase 50% dos indivíduos entre 20 e 29 anos. Englobando todas as faixas etárias, podemos afirmar que 25% da população brasileira tem infecção pelo bacilo de Koch²⁴.

O limiar discriminatório para o valor da ADA nos trabalhos da literatura, na maioria arbitrariamente determinado, está na faixa de 40 a 50U/1. Neste trabalho utilizamos o valor de 50U/1, apesar de ter sido calculado o quinto percentil, para o grupo da tuberculose, em 41,3 U/1. Escolhemos este valor por ter sido o mais utilizado nos diversos trabalhos^{32, 49, 55, 76} e por não termos observado diferenças importantes quanto a sensibilidade, especificidade e valores preditivos do teste com estes dois valores, que se mantêm acima dos 90%, como se constata nas tabelas II e III.

A tabela VI mostra as médias da ADA com os desvios padrão ou amplitude, por grupo de doença, deste trabalho e de alguns da literatura, que utilizaram o mesmo método de dosagem e amostra semelhante. O resultado obtido está de acordo com o observado por outros autores que fizeram estudos em locais com variada prevalência da tuberculose. Mesmo os trabalhos que utilizaram um método diferente^{1, 7, 32}, ou os com amostra restrita de pacientes^{83, 134, 144, 193, 215} e por isto não incluídos na tabela, concluíram que a atividade da ADA é útil para o diagnóstico diferencial dos derrames pleurais, exceto o de Keimpema e colaboradores²⁹, que estudaram número muito pequeno de casos de tuberculose pleural (5 pacientes), e o estudo de Maartens e Baterman³⁸ no qual houve um erro na seleção da amostra.

Na tabela IV observamos que a dosagem de atividade da ADA mostrou-se mais sensível e com maior valor preditivo negativo que os critérios de certeza utilizados para o diagnóstico da tuberculose pleural, apresentando sensibi-

lidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo maior que todos os critérios de probabilidade.

Elevados valores da concentração de ADA podem ser observados, além dos casos de tuberculose, nos derrames pleurais empíemáticos, em alguns derrames por linfomas e nos secundários a artrite reumatóide^{7, 13, 39, 48, 49, 55, 56, 74, 79}. Nos derrames pleurais purulentos existe uma grande variação da dosagem da enzima (tabela VI), mas o diagnóstico diferencial com a tuberculose é facilmente obtido através dos exames de rotina no líquido pleural.

A lesão pleural é a manifestação mais freqüente da artrite reumatóide, mas muitas vezes um achado radiológico, pois nem todo paciente apresenta derrame volumoso ou sintomático. Predomina no sexo masculino, em pacientes de meia idade (com mais de 45 anos), podendo anteceder, ser simultâneo ou, como é mais comum, surgir nas fases de exacerbações, sendo acompanhado de manifestações articulares e habitualmente associado a nódulos subcutâneos^{5, 8, 17, 20, 36, 60}. O diagnóstico de certeza do comprometimento pleural pela doença nem sempre é fácil, mas uma concentração de glicose menor que 30 mg/dl^{11, 17, 21, 35, 36, 62, 68}, com aumento da desidrogenase láctica, presença de uma citologia sugestiva^{8, 28, 47, 60} e existência de marcadores imunológicos no líquido pleural^{12, 56} associada à presença da doença em outros local, já é suficiente para conclusão sobre a etiologia do derrame. Não existem muitos casos descritos na literatura mundial e a elevação da atividade da ADA presente nestes casos^{32, 50, 55, 74} poderá auxiliar no diagnóstico diferencial do comprometimento pleural por outras collagenoses, especialmente por lúpus eritematoso sistêmico que apresenta dosagem baixa da enzima⁵⁴.

Os derrames por comprometimento linfomatoso da pleura não são freqüentes, surgindo em aproximadamente 15% (7 - 28%) dos pacientes com a doença^{37, 81}. Nem todos os derrames são exsudatos e, quando o são, é comum apresentarem baixa dosagem de proteína no líquido, pois

habitualmente existe hipoproteinemia⁸¹. A concentração de proteína no líquido pleural e a relação desta com o valor sérico foi capaz de diferenciar o grupo de pacientes com linfomas daqueles com tuberculose. Pacientes com doença de Hodgkin, mesmo não tratados e com estágios localizados, exibem um defeito imunológico caracterizado por diminuição da imunidade celular. O tratamento induz a uma imunossupressão que persiste até mesmo nos pacientes em remissão contínua e completa⁵³. Esta queda de defesa, especialmente da mediada por linfócitos T, faz com que a infecção secundária por tuberculose seja uma etiologia possível para o derrame pleural que porventura estes pacientes apresentem. Alguns derrames por linfoma cursam com elevada atividade de ADA no líquido pleural e, quando existe a possibilidade de tuberculose associada, o diagnóstico da infecção pela dosagem da enzima pode ficar comprometida. Nestes casos a combinação da dosagem da atividade da ADA com outros parâmetros, especialmente com o teste tuberculínico, pode ser de grande auxílio, mas talvez não tenha tanta importância clínica quanto para o diagnóstico de outras doenças.

Apesar do conhecimento de que existe elevação da atividade da ADA, em diversos líquidos biológicos e células, em doenças que não a tuberculose, e em alguns relatos de casos isolados^{23, 31, 42, 78}, a especificidade do método para o diagnóstico da tuberculose se mantém elevada pela raridade destas enfermidades ou pela frequência com que cursam com elevação da atividade da enzima. A existência dos falsos positivos não tem desencorajado os autores, de diversos países, a reconhecer a importância da ADA para o diagnóstico da tuberculose, os quais concordam que a elevação da atividade da enzima é útil para, pelo menos, restringir as hipóteses diagnósticas.

A partir da década de 50, coincidindo com o aparecimento da terapêutica específica para a tuberculose, e até os dias de hoje, existe a preocupação em se diferenciar o derrame pleural secundário a neoplasia do por tuberculose^{9, 15, 16, 33, 41, 59,}

⁶⁷. Estas têm sido as principais causas de derrame pleural exsudativo, variando na dependência da incidência das doenças na região estudada. No Rio de Janeiro, quase 70% dos derrames pleurais têm como etiologia uma destas causas^{3, 9}, o que também foi observado nesta amostra (97/142 casos com diagnóstico). A utilidade da ADA para diferenciar o derrame tuberculoso daquele por neoplasia sólida tem sido muito boa, comparável, e muitas vezes superior, a de outros métodos de diagnóstico, como os marcadores tumorais^{46, 65}.

Com relação ao custo dos exames, a dosagem da ADA é relativamente de baixo custo operacional, especialmente se comparada a outros exames realizados de rotina no líquido pleural e que trazem menos informações para a conclusão diagnóstica. A dosagem da enzima tem uma relação entre custo e benefício maior do que, por exemplo, a dosagem de glicose, a pesquisa direta e cultura para fungos e amilase. Calculamos o custo das substâncias para dosagem da atividade da ADA em US\$ 0,13 (treze centavos de dólar americano).

Diante de tais fatos, acreditamos ser viável a proposta de introduzir a dosagem da atividade da ADA como exame de rotina no líquido pleural, especialmente em regiões onde a tuberculose tem elevada prevalência. O diagnóstico definitivo da tuberculose requer o isolamento do *M. tuberculosis*; no entanto, como em todas as áreas da medicina clínica, um somatório de achados pode dar ao diagnóstico de probabilidade suporte suficiente para o tratamento⁸⁰. Kenneth Jones⁷³ desenvolveu um guia para o diagnóstico da doença na infância e, à semelhança da sua proposta, é nossa futura intenção estudar o valor de cada critério para o diagnóstico de probabilidade da tuberculose pleural, o que talvez possa ser estendido às demais localizações em serosas.

Referências Bibliográficas

1. **ABBADÉ, E.H. et al.** - Valor diagnóstico de la Adenosina Deaminasa (ADA) en los líquidos pleurales. *Respiracion*, 1(1): 15-8, 1986. 2. **BAGANHA, M.F. et al.** - Serum and pleural adenosine deaminase.

Correlation with lymphocytic population. *Chest*, 97(3): 605-10, 1990. 3. **BANALES, J.L. et al.** - Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. A report of 218 patients and review of the literature. *Chest*, 99(2): 355-7, 1991. 4. **BELL, R.C.; ANDREWS, C.P.** - Pleural effusions: meeting the diagnosis challenge. *Geriatrics*, 40(4): 101-8, 1985. 5. **BERGER, H.W.; MEJIA E.** - Tuberculous Pleurisy. *Chest*, 63(1): 88-92, 1973. 6. **BETHLEM, N.** - Tratamento da tuberculose. *Medicina de Hoje*: 456-68, out, 1980. 7. **BLAKE, J.; BERMAN, P.** - The use of adenosine deaminase assays in the diagnosis of tuberculosis. *S AFR Med J*, 62(1): 19-21, 1982. 8. **BODDINGTON, M.M. et al.** - Cytodiagnosis of rheumatoid pleural effusions. *J Clin Path*, 24: 95-106, 1971. 9. **CACHAPUZ, J.C.B. et al.** - Avaliação dos casos de derrame pleural internados no Hospital Geral de Jacarepaguá - INAMPS, Rio de Janeiro, entre 1975 e 1988. *J Pneumol*, 14(51): 112, 1988. 10. **CAMPOS, H.** - Estatística experimental não paramétrica. 3º ed. Piracicaba: Universidade de São Paulo, 1979. p. 243-6. 11. **CARR, D.T.; LILLINGTON, G.A.; MAYNE, J.G.** - Pleural fluid glucose in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc*, 45: 409-12, 1970. 12. **CECH, P.; MATOSO, L.; NYDEGGER, U.** - Immune complexes in fluid form rheumatoid arthritis patients. *Acta Haematol*, 67: 220-1, 1982. 13. **CESTARI FILHO, F. et al.** - Atividade da adenosina deaminase (ADA) no diagnóstico do derrame pleural. *J Pneumol*, 12(supl): 27, 1986 e *Rev Paul Med*, 105: 276-8, 1987. 14. **CONTROLE DA TUBERCULOSE**; Uma proposta de integração ensino-serviço, 2º ed. Ministério da Saúde, Secretaria Nacional de Programa Especiais de Saúde, Fundação Universitária José Bonifácio e Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1989. 102p. 15. **DEUS FILHO, A. et al.** - Aspectos bioquímicos do derrame pleural tuberculoso. *Rev Bras Clin Terap*, XI(5): 349-64, 1982. 16. **DEUS FILHO, A. et al.** - Derrame pleural tuberculoso e lesões pulmonares. *J Pneumol*, 8(2): 75-8, 1982. 17. **DODSON, W.H.; HOLLINGSWORTH, J.W.** - Pleural effusion in rheumatoid arthritis. *New Engl Med*, 275(4): 1337-41, 1966. 18. **EPSTEIN, D.M. et al.** - Tuberculous pleural effusions. *Chest*, 91(1): 106-9, 1987. 19. **FALK, A.** - Tuberculous pleurisy with effusion - diagnosis and results of chemotherapy. *Postgrad Med*, 38: 361-5, 1965. 20. **FAURSCHOU, P.** - Rheumatoid pleuritis and thoracoscopy. *Scand J Respir Dis* 55: 277-83, 1974. 21. **FAURSCHOU, P.; FRANCIS, D.; FAARUP, P.** - Thoroscopic, histological and clinical findings in nine cases of rheumatoid pleural effusion. *Thorax*, 40: 371-5, 1985. 22. **FRANCO, C.A.B. et al.** - Tuberculose extrapulmonar. *ARS CVRaind*: 47-62, agosto, 1984. 23. **GARCIA-MONCO, C.; BERCIANO, J.** - Sarcoidosis meningites, high adenosine deaminase levels in CFS and results of cranial irradiation. *J Neurol Neurosurg and Psych*, 51: 1594-99, 1988. 24. **GERHARDT, G.** - Tuberculose. *RAIDS-FIOCRUZ*; tema 3. 2º ed. Rio de Janeiro, agos-

to de 1983. 25. GIUSTI, G. - Adenosine deaminase. IN *Methods of Enzymatic Analysis*. New York: H.U. Bergmeyer, Academic Press, 1974. p. 1093-9. 26. HANKIEWICZ, J.; KOTERWA, A. - Adenosine deaminase in effusions. *Mat Med Pol*, 3(36): 180-3, 1978. 27. JAY, S.J. - Diagnosis procedures for pleural disease. In *Symposium on pleural diseases*. *Clin Chest Med*, 6(1): 33-48, 1985. 28. KEAGLE, M.; MARCKS, K.A.; KAISER, J.S. - Cytologic manifestation of rheumatoid arthritis in pleural effusion. *Acta Cytol*, 25(1): 33-5, 1981. 29. KEIMPEMA, A.R.J.; SLAATS, E.H.; WAGENAAR, J.P.M. - Adenosine deaminase activity, not diagnostic for tuberculous pleurisy. *Eur J Respir Dis* 71: 15-18, 1987. 30. KOEHLER, L.H.; BENZ, J.E. - Serum adenosine deaminase: methodology and clinical applications. *Clin Chem*, 8(2): 133-40, 1962. 31. KOSKELA, H.S.; Kujala, P.; Myllyla, V. - Guillain-Barré Syndrome and tularemia pleuritis with high adenosine deaminase activity in pleural fluid. *Infection*, 17(3): 152-3, 1989. 32. KUHN, M.; VONMOOS, C.; LEUENBERGER, P. - Dosage de é adenosine désaminase dans 295 liquides pleuraux. *Rev Mal Resp*, 5: 641-4, 1988. 33. LEUALLEN, E.C.; CARR, D.T. - Pleural effusion - A statistical study of 436 patients. *New Engl J Med*, 252(3): 79-83, 1955. 34. LIGHT, R.W. et al. - Pleural effusions: The diagnosis separation of transudates and exudates. *Am Int Med*, 77(4): 507-13, 1972. 35. LIGHT, R.W. et al. - Pleural effusions. *Med Clin North Am*, 61(6): 1339-52, 1977. 36. LILLINGTON, G.A.; CARR, D.T.; MAYNE, J.G. - Rheumatoid pleurisy with effusion. *Arch Intern Med*, 128: 764-8, 1971. 37. LILLINGTON, G.; JAMPLIS, R.N. - Diagnóstico diferencial das doenças do tórax. 2ª ed. São Paulo: Manoel, 1979. 656p. 38. MARTENS, G.; BATEMAN, E.D. - Tuberculous pleural effusions: increased culture yield with bedside inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase. *Thorax*, 46(2): 96-9, 1991. 39. MARTIZ, F.J.; MALAN, C.; ROUX, I. - Adenosine deaminase estimations in the differentiation of pleural effusions. *S Afr Med J*, 62: 556-8, 1982. 40. MARTINS, S.A.S. et al. - Derrame pleural tuberculoso. *Tisio*, 16(s1): 15, 1990. 41. NEVES, D.D. - Estudo do liquido pleural. In Chibante, A.M.S., *Doenças da pleura*. Rio de Janeiro: Revinter, 1992, p. 49-71. 42. NIWA, Y.; KISHIMOTO, H.; SHIMOKATA, K. - Carcinomatous and tuberculous pleural. 47. NOSANCHUK, J.S.; NAYLOR, B. - A unique cytologic picture in pleural fluid from patients with rheumatoid arthritis. *Am J Clin Pathol*, 50: 331-5, 1968. 43. OCANÁ, I. et al. - Adenosine deaminase in pleural fluids. *Chest*, 84(1): 51-53, 1983. 44. OCANÁ, I. et al. - Adenosine deaminase activity in the diagnosis of lymphocytic pleural effusions of tuberculous, neoplastic and lymphomatous origin. *Tubercle*, 67: 141-5, 1986. 45. OCANÁ, I. et al. - Adenosine deaminase activity in rheumatoid pleural effusion. *Ann Rheumatic Dis*, 47: 394-7, 1988. 46. PAKIR, F. et al. - Serous lymphocytic exudate in Iraq: The value of various methods of investigation. *Tubercle*, 58: 101-7, 1977. 47. PATERSON, R.C. - The pleural reaction to inoculation with tubercle bacilli in vaccinated and normal Guinea pigs. *Am Rev Tuberc*, 1: 353-71, 1917. (Apud Silva, L.C.C.). 48. PATRÃO, M. - Doença de Hodgkin - Revisão parte IV; *Imunologia. Arq Bras Med*, 64(3): 172-6, 1990. 49. PETTERSSON, T.; KLOCKARDS, M.; WEBER, T. - Pleural fluid adenosine deaminase in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Chest*, 86(2): 273-4, 1984. 50. PETTERSSON, T.; OJALA, L.; WEBER, T.M. - Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Acta Med Scand*, 215: 299-304, 1984. 51. PETTERSSON, T.; KLOCKARS, M.; HELLSTROM, P.E. - Chemical and immunological features of pleural effusions: comparison between rheumatoid arthritis and other diseases. *Thorax*, 37: 354-61, 1982. 52. PIRAS, M.A. et al. - Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. *Brith Med J*, 2(6154): 1751-2, 1978. 53. PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA TUBERCULOSE. Relatório preparado pela Divisão de Pneumologia Sanitária (DNPS) e Companhia Nacional contra a Tuberculose. *Bol CNCT*, 1(1): 5-34, 1987. 54. RAO, N.V. et al. - Needle biopsy of parietal pleura in 124 cases. *Arch Intern Med*, 115: 34-41, 1965. 55. RODNAN, G. - Comitê da American Rheumatism Association; *Introdução às Doenças Reumáticas*, 7ª ed. Reimpressão de *J Am Med Assoc*, 224(5S), 1973. 56. MELAMED, M. - The cytological presentation of lymphomas and related diseases in effusions. *Cancer*, 16: 413-31, 1963. 57. SAHN, S.A. et al. - Rheumatoid pleurisy. *Arch Intern Med*, 140: 1237-8, 1980. 58. SAHN, S.A.; GOOD, J.T. - Pleural fluid in malignant effusions: Diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Ann Int Med*, 108: 345, 1988. 59. SAHN, S.A. - The pleura. *Am Rev Resp Dis*, 138: 184-234, 1988. 60. SHIMOKATA, K. et al. - Cytokine content in pleural effusion. *Chest*, 99(5): 1103-7, 1991. 61. SIEGEL, S. - Estatística não paramétrica para as ciências do comportamento. São Paulo: Mc Graw-Hill do Brasil, 1981. 350 p. 62. SILVA, L.C.C. - Derrame pleural (2ª parte). *J Pneumol*, 3: 23-30, 1977. 63. SILVA, L.C.C. - Derrame pleural. *J Pneumol*, 2: 19-27, 1977. 64. SILVEIRA, I.C. - Manual de Doenças Pleurais. Rio de Janeiro: MEDSI, 1985. 437 p. 65. SPIEGEL, M.R. - Estatística. São Paulo: Mc Graw-Hill do Brasil, 1979. p. 401-45. 66. SPIELER, P. - The cytologic diagnosis of tuberculosis in pleural effusions. *Acta Cytol*, 23(5): 374-9, 1979. 67. SPRIGGS, A.I.; BODDINGTON, M.M. - Absence of mesothelial cells from tuberculous pleural effusions. *Thorax*, 15: 169-71, 1960. 68. STEGEN, G.; HONES, K.; KAPLAN, P. - Criteria for guidance in the diagnosis of tuberculosis. *Pediatrics*, 43(2): 260-3, 1969. 69. STRANKINGA, W.F.M. et al. - Adenosine deaminase activity in tuberculous pleural effusions. A diagnostic test. *Tubercle*, 68: 137-40, 1987. 70. STYBLO, K. - Aspecto sobre la tuberculosis y la infeccion VIH a nivel mundial. *Bol Union Tuberc y Enfermed Respir*, 65(1): 30-5, 1990. 71. TEO, S.K.; CHIO, L.F. - Adenosine deaminase in pleural fluid - An enzymatic test for tuberculous pleural effusion. *Singapore Med J*, 28(3): 220-4, 1987. 72. TOSIN, L.N. - Derrame pleural: 152 biópsias com agulha de Cope. *R Div Pneumol Sanit*, 23(91-92): 139-48, 1980. 73. VIDAL, R.P.; BROQUETAS, J. - High adenosine deaminase activity level in pleural effusion. *Chest*, 90: 625, 1986. 74. VIDAL, R. et al. - Adenosina deaminase (ADA) como marcador de pleuritis tuberculosa. *Bol Union Intern Contra Tuberc*, 61(3): 32, 1986. 75. WEG, J.C. et al. - Diagnostic standards and classification of tuberculosis and other mycobacterial diseases. 14ª ed. *ATS*: 344-58, 1980. 76. WEICK, J.K. et al. - Pleural effusion in lymphoma. *Cancer*, 31(4): 848-53, 1973. 77. YASUHARA, A. et al. - Serum adenosine deaminase activity in the differentiation of respiratory diseases in children. *Clin Chem Acta*, 161: 341-5, 1986.