

Rendimento da atividade da adenosina desaminase comparado com histopatológico de biópsia pleural fechada em pacientes com tuberculose pleural

Adenosine deaminase test in comparison to histopathology from closed pleural biopsy in patients with pleural tuberculosis

Cyro Teixeira da Silva Junior¹, Gilberto Perez Cardoso²,
Carlos Roberto Moraes de Andrade³, Nicolau Pedro Monteiro³

Pulmão RJ 2005; 14(3): 214-19

RESUMO

Introdução: os métodos convencionais são insuficientes para o diagnóstico da tuberculose pleural. Uma alternativa nos últimos anos vem sendo a dosagem da enzima adenosina desaminase. O objetivo foi comparar o rendimento da adenosina desaminase e histopatológico para o diagnóstico de tuberculose pleural. **Metodologia:** delineamento prospectivo denominado “within subject design”, realizado no Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural da Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, entre os anos de 1994 e 1998. Quarenta amostras de líquidos pleurais por tuberculose obtidos por toracocentese e quarenta fragmentos de pleura parietal obtidos por biópsia pleural fechada com agulha de Cope. Dosagens de adenosina desaminase (ADA-L) pelo método de Giusti e Galanti e exame histopatológico pleural. Sensibilidades isoladas de cada exame e sensibilidade total paralela (S_p). Correlação tetracórica como medida não-paramétrica de correlação entre os dois exames (r_{tet}). **Resultados:** sensibilidade: ADA-L com cut off $\geq 40U/L$ de 77,5% (IC95% 63,0 – 88,0); histopatológico pleural: 57,7% (IC 95% 41,0 – 70,0). $S_p = 90,5\%$ (IC 95% 81,5 – 99,5). $\chi^2_{mc} = 1,565$ ($p = 0,2108$). $R_{tet} = 0,61$. **Conclusões:** em comparação com o histopatológico pleural, a dosagem da adenosina desaminase deve ser utilizado como critério diagnóstico de tuberculose pleural e incluído na rotina laboratorial de análise do líquido pleural.

Descritores: derrame pleural; adenosina desaminase; pleura /patologia, biópsia pleural.

ABSTRACT

Introduction: conventional methods for the diagnosis of pleural tuberculosis have proven inefficient. A pleural biopsy specimen with histopathologic criteria has greatest utility, with higher sensitivity. However, this procedure requires greater expertise and is more invasive. *Mycobacterium tuberculosis* in cultured pleural fluid permit firm diagnosis, but, sensitivity is low and results can take as long as six weeks to arrive. Individually, the measurements of ADA activity in pleural liquid (L-ADA) has proven to be sensitive and specific for pleural tuberculosis. However, these diagnostic aids have not being widely utilized for the routine laboratory diagnosis. The objective was to compare L-ADA to histopathological evaluation from pleural biopsy in tuberculous pleural effusion. **Methodology:** a prospective within-subject design was used. Forty pleural liquids and forty pleural biopsy specimens. Dosage of L-ADA for the technique of Giusti and Galanti. Comparisons between sensitivity of the diagnostic methods were performed using McNemar test. H_0 was reject if $p < 0.05$. Sensitivity (S_p) of tests were used in a parallel combination. Tetrachoric coefficient (r_{tet}) was used for correlation. **Results:** sensitivity was 77.5% (CI95% 63.0 – 88.0) and 57.7% (CI95% 41.0 – 70.0) to the tests of L-ADA and pleural histopathology, respectively ($\chi^2_{mc} = 1.565$; $p = 0.2109$). S_p was 90.5% (CI95% 81.5 – 99.5) and the value of the tetrachoric correlation coefficient (r_{tet}) was 0.607. **Conclusion:** for diagnosis of tuberculous pleural effusion, adenosine deaminase in pleural fluid has a better sensitivity than histopathological study from closed pleural biopsy and must be widely utilized for the routine diagnosis.

Keywords: pleural effusion, adenosine deaminase, pleural/pathology, pleural biopsy.

Introdução

Mais de um milhão de pessoas se apresentam com derrame pleural no mundo anualmente¹.

O derrame pleural é uma síndrome que pode acompanhar diversas doenças, quer primárias da pleura, quer secundárias a lesões do parênquima pulmonar ou a enfermidades sistêmicas¹.

A síndrome do derrame pleural, apesar de todos avanços tecnológicos ocorridos nos últimos anos, ainda apresenta dificuldades para o diagnóstico da causa básica, principalmente, em serviços de saúde não-especializados para diagnóstico de doenças torácicas. A literatura mundial relata que, atualmente, mesmo sendo o paciente exaustivamente investigado, em 11 e 20 % dos casos a causa fica sem ser estabelecida¹.

Para o diagnóstico da causa do derrame pleural, podem ser necessários os procedimentos de toracocentese, biópsia pleural fechada com agulha, toracoscopia e toracotomia².

No nosso ambulatório de pesquisa em Pleurologia do Hospital Universitário Antônio Pedro, Rio de Janeiro, pesquisa publicada recentemente, mostra que a prevalência de tuberculose como causa de derrame pleural é de 56,0%^{3,4}.

Os exames convencionais, para o diagnóstico de tuberculose pleural, nos materiais obtidos pelos procedimentos citados, incluem, tradicionalmente, a pesquisa do Bacilo Álcool Ácido Resistente (BAAR), a cultura de Micobactérias e o exame de histopatológico pleural¹.

Na prática clínica, a pesquisa do BAAR possui baixa sensibilidade; a cultura de Micobactérias, em meio sólido, demanda uma espera de até sessenta dias para análise efetiva; o cultivo de Micobactérias, em meio líquido, pelo sistema radiométrico (BACTEC), ainda não está difundido e a técnica do PCR (*polymerase chain reaction*) é ainda muito dispendiosa. O interferon gama é um marcador sensível, mas ainda não utilizado na rotina clínica. Em sendo assim, o diagnóstico de tuberculose pleural, baseia-se no exame histopatológico, geralmente obtido pela biópsia pleural fechada com agulha⁵.

Uma alternativa, relatada nos últimos anos, para o diagnóstico de tuberculose pleural, vem sendo a dosagem da enzima adenosina desaminase¹⁻⁶.

O objetivo deste estudo foi comparar, por meio de análises estatísticas dos resultados obtidos, o exame da dosagem da atividade da enzima adenosina desaminase com o exame histopatológico decorrente de biópsia pleural fechada para o diagnóstico de tuberculose pleural.

Metodologia

A pesquisa foi um estudo prospectivo denominado “*within-subject design*”, também conhecido como estudo por indivíduos. Neste delineamento cada participante do estudo é avaliado em duas condições diferentes, isto é, o indivíduo é o par de si mesmo – cada participante serve como seu controle⁷.

Selecionamos pacientes com tuberculose pleural que procuraram, espontaneamente ou referenciados, o ambulatório de pesquisa em Pleurologia, situado no Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), vinculado aos Cursos de Pós-Graduação em Pneumologia, do Centro de Ciências Médicas, da Universidade Federal Fluminense (UFF), situado no município de Niterói, Estado do Rio de Janeiro, entre os anos de 1994 e 1998.

O projeto que originou a pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFF, após receber, analisar e emitir parecer sobre a documentação referente ao protocolo de pesquisa e seu respectivo termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Todos os pacientes foram encaminhados, após diagnóstico clínico e por imagem de síndrome de derrame pleural, para realização de procedimentos e exames que esclarecessem a causa da síndrome. Exames mínimos necessários no líquido pleural foram realizados, alguns também no soro, coletados simultaneamente, para esclarecimento do diagnóstico da causa da síndrome de derrame pleural³. Na casuística do ambulatório todos os pacientes foram acompanhados por no mínimo seis meses.

1. Professor Adjunto do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal Fluminense. Responsável pelo Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural da Disciplina de Pneumologia.

2. Professor Titular do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal Fluminense.

3. Professor Adjunto do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal Fluminense. Disciplina de Pneumologia.

Trabalho realizado pelo Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil.

Endereço para correspondência: Cyro Teixeira da Silva Junior. Rua da Conceição, 13 / 210 Centro 24020 080 Niterói – RJ. E-mail: ctsilvajunior@predialnet.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 05/09/2005 e aceito no dia 27/09/2005, após revisão.

Para o diagnóstico conclusivo de tuberculose pleural os seguintes exames, no líquido pleural, foram considerados: baciloscopia e cultura de Micobactérias. Entre três e cinco fragmentos de biópsia fechada de pleura parietal, obtidos em único sítio, foi solicitado o exame histopatológico convencional com coloração pela hematoxilina-eosina. Exame realizado no Laboratório de Anatomia-Patológica do HUAP. Quando o exame histopatológico era inconclusivo, foi confirmado o diagnóstico de tuberculose pleural através de citopatologia convencional sugestiva no líquido pleural, pela técnica de Papanicolaou, e toracoscopia com biópsia pleural orientada².

Alterações histopatológicas consideradas conclusivas para o diagnóstico de tuberculose pleural: células gigantes, granuloma e caseose. Alterações histopatológicas consideradas inespecíficas: fibrose pleural, infiltrado linfoplasmocitário e deposição de fibrina².

A enzima adenosina desaminase (ADA) foi dosada, quantitativamente, pelo método colorimétrico de Giusti e Galanti⁸. Os reagentes foram manipulados no laboratório de pesquisa em líquido pleural da disciplina de Pneumologia da UFF, porque o *kit* comercial não tem validade para uso clínico e pesquisa⁹. O valor de referência ou de reatividade $\geq 40\text{U/L}$ foi considerado para diagnóstico de tuberculose pleural pelo exame da ADA, observando sempre, clinicamente e laboratorialmente, as possíveis causas de falsos-positivos³.

Os pacientes que foram excluídos do estudo apresentaram um dos seguintes critérios: contra-indicação absoluta ou recusa para realização de toracocentese e biópsia pleural, infecção pelo HIV, uso de corticosteróides ou outros estados de imunodeficiências⁶.

Quarenta amostras de líquidos pleurais e quarenta amostras de fragmentos de pleural parietal oriundos de 40 pacientes com diagnóstico comprovado de tuberculose pleural que realizaram, simultaneamente, dosagem de ADA no líquido pleural (ADA-L), obtido pelo procedimento de toracocentese, e exame histopatológico dos fragmentos pleurais, obtidos pelo procedimento de biópsia pleural fechada com agulha de Cope.

Análise estatística

A entrada e armazenamento dos dados foram realizados por meio da Planilha do Programa *MS Excel*, versão 2000.

Estatística descritiva das variáveis: sexo e idade. Sexo foi classificado como variável categórica, do tipo nominal (masculino/feminino). Idade foi classificada como variável quantitativa, contínua, em anos. ADA-L

foi classificada, inicialmente, como variável quantitativa contínua, transformada, posteriormente, em variável qualitativa, categórica, nominal, dicotômica, dependendo do limiar de reatividade estipulado em trabalho anterior³ (resultado $\geq 40\text{U/L}$ positivo / $< 40\text{U/L}$ negativo) e histopatológico pleural foi analisado como variável categórica, nominal, dicotômica (conclusivo/inconclusivo)¹⁰.

O tipo de análise estatística empregada foi a tabular¹⁰.

As sensibilidades isoladas de cada exame e a sensibilidade resultante com os testes usados em paralelo (Sp) foram calculadas com seus respectivos intervalos de confiança a 95%. A sensibilidade resultante com os exames usados em paralelo foi calculada com auxílio de regras de cálculo de probabilidades para a união de dois eventos independentes. A seguinte fórmula foi utilizada: $T_{p+} = A + \cup B +^{10}$.

Com finalidade de medida de significância estatística dos exames, a comparação dos resultados positivos entre os dois exames foi calculada pelo teste não-paramétrico de McNemar. Considerou-se que as amostras eram dependentes e as variáveis dicotômicas. A rejeição da hipótese de nulidade foi considerada significativa com probabilidade alfa de 95% ($p < 0,05$)¹⁰.

Para avaliar a correlação entre os exames da ADA-L e histopatológico pleural utilizou-se a correlação não-paramétrica tetracórica, adequada para estes exames com laudos dicotômicos (positivo/negativo; conclusivo/inconclusivo)¹¹.

Os programas MedCalc, GraphPad e SYSTAT 10.2 foram utilizados para análise estatística descritiva e inferencial.

Resultados

Os resultados da comparação do exame da ADA-L e do histopatológico pleural resultante de biópsia pleural fechada para diagnóstico de tuberculose pleural na casuística estudada estão resumidos nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1 – Variáveis demográficas dos 40 pacientes com tuberculose pleural, 40 dosagens de ADA no líquido pleural e 40 resultados de histopatológico pleural.

Variável	Resultado
Idade	
Limites (anos)	8 – 84
Média (anos)	43,5
Desvio padrão	21,03
Coeficiente de variação (%)	48,3
Sexo	
Masculino (%)	70,0
Feminino (%)	30,0

Fonte: Laboratório de pesquisa em líquido pleural – UFF (1994-1998).

Tabela 2 – Análise estatística inferencial dos casos de tuberculose pleural, 40 dosagens de ADA no líquido pleural e 40 resultados de histopatológico pleural.

Testes estatísticos	Resultados	IC 95 %	Significância estatística
Sensibilidade - ADA-L \geq 40U/L (%)	77,5	63,0 – 88,0	
Sensibilidade - histopatológico pleural conclusivo (%)	57,7	41,0 – 70,0	
Sensibilidade da ADA-L e histopatológico pleural (testes em paralelo) (%)	90,5	81,5 – 99,5	
Teste de McNemar	$\chi^2_{mc} = 1,565$		$p = 0,2109$
Correlação Tetracórica	0,607		Alta correlação

IC 95 %: Intervalo de Confiança de 95%.

Fonte: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural – UFF (1994-1998).

Discussão

Nos últimos anos um grande número de marcadores, visando o diagnóstico de uma causa específica, vêm sendo pesquisados e testados em diversas enfermidades que se apresentam ou evoluem com síndrome do derrame pleural^{3,6,12}. É neste contexto que o estudo da enzima adenosina desaminase é importante, especialmente, em países onde as taxas de incidência e prevalência de tuberculose, ainda, permanecem elevadas⁶.

Apesar da realidade acima, diversos importantes autores nacionais e internacionais preconizam que para o diagnóstico da causa de síndrome do derrame pleural o procedimento de toracocentese, para a retirada de líquido pleural, deve ser simultaneamente realizada uma biópsia pleural fechada com agulha para a retirada de fragmentos pleurais^{1,5,13,14,15}.

A literatura especializada ensina que diagnóstico é o processo de decisão clínica que baseia-se, conscientemente ou não, em probabilidade. O uso dos testes diagnósticos têm as seguintes finalidades: identificar/confirmar a presença de doença ou situação relacionada à saúde; avaliar a gravidade do quadro clínico; estimar o prognóstico e monitorar a resposta a uma intervenção.

Na casuística apresentada na tabela 1, a idade dos pacientes variou entre 8 e 84 anos, com média de 43,5 e desvio padrão de 21,03. Coincidentemente, em artigo que revisamos com casuística da Espanha, a média de idade dos pacientes com derrame pleural não maligno, com alta prevalência de tuberculose, a média de idade dos pacientes foi de 43,1 anos e desvio padrão de 21,6¹⁶. O predomínio do sexo masculino também está de acordo com outros trabalhos pesquisados^{3,4}.

Em mãos experientes o procedimento de biópsia pleural fechada com agulha não apresenta complicações fatais, mas a literatura relata diversas complicações em potenciais, com casos fatais de hemotórax, pneumotórax hipertensivo, fragmento e quebra do gancho da agulha, entre outras³. Na casuística do presente trabalho não

ocorreram complicações com o procedimento de toracocentese e nem com o de biópsia pleural fechada com agulha de Cope. Radiografias convencionais de tórax também não foram solicitadas como rotina. Tal fato explica-se porque a maioria dos pacientes era ambulatorial; concorreu para isso, a experiência adquirida, pelo orientador da equipe, em quinze anos de funcionamento do ambulatório.

A tuberculose pleural e as neoplasias primárias e metastáticas da pleura, são as duas principais doenças que podem ser diagnosticadas pelo exame de histopatológico oriundos de biópsia pleural fechada por agulha¹.

O critério diagnóstico adotado para tuberculose pleural, no exame histopatológico na prática clínica, apesar de opiniões discordantes, é a presença de granuloma pleural, na ausência de imunossupressão ou doença pulmonar sugestiva de sarcoidose, principalmente, em áreas com alta prevalência de tuberculose¹⁷. A necessidade da presença de necrose caseosa nos granulomas pleurais torna-se sem valor clínico, ao contrário do que ocorre no pulmão, onde outras doenças granulomatosas devem ser consideradas e investigadas.

A porcentagem de resultados positivos de laudos conclusivos (sensibilidade) de histopatológico pleural foi de 57,7% (tabela 2). Na literatura pesquisada, a sensibilidade do histopatológico pleural, obtido por biópsia pleural fechada, para o diagnóstico de tuberculose pleural, variou de 40% e 90%^{1,5,14,15}.

A sensibilidade para o valor de referência de ADA-L \geq 40U/L igual a 77,5% está entre os valores de sensibilidade de diversos autores (tabela 2). Para o exame da ADA-L, com mesmo método de dosagem, o índice de sensibilidade variou entre 88% e 100% na literatura pesquisada^{3,18,19}.

O valor encontrado para o cálculo de qui-quadrado de McNemar foi de 1,565 ($p = 0,2109$). Significa que não houve diferença, estatisticamente, significativa quando o exame da ADA-L foi comparado com o do histopatológico pleural para diagnóstico de

tuberculose desta localização (tabela 2). O único artigo que tivemos acesso para comparação foi de um resumo para congresso do Dr. Cestari Filho e colaboradores¹⁸. Os autores encontraram uma sensibilidade para o exame da ADA-L de 100%, utilizando também o limiar de reatividade de 40U/L, e para o histopatológico esta foi de 78% para diagnóstico de tuberculose pleural. Com destemor científico concluíram que “nos casos clinicamente suspeitos de tuberculose (... a dosagem da ADA...) deve ser realizada antes da biópsia, reservando esta para os resultados negativos”.

O Dr. Cestari Filho e colaboradores foram os pioneiros no Brasil em publicação de pesquisa com o exame da ADA-L. É com satisfação que registramos outro resumo de congresso publicado em 1986 e posteriormente traduzido em artigo original^{19,20}.

Em 1987, um dos autores desta pesquisa defendeu tese de mestrado sobre adenosina desaminase. Outro trabalho pioneiro no Brasil e na literatura internacional porque o método de dosagem utilizado foi o colorimétrico de Martinek⁶.

Testes múltiplos podem ser aplicados de duas maneiras gerais: em paralelo (todos ao mesmo tempo) ou em série (consecutivamente). São utilizados quando é necessária uma abordagem rápida do diagnóstico²¹. Os testes múltiplos em paralelo quando utilizados aumentam a sensibilidade, mas diminuem a especificidade do diagnóstico. A possibilidade de omissão de uma doença é menor, mas diagnósticos falsos-positivos também são mais prováveis²¹.

O grau em que a sensibilidade aumenta depende da extensão em que os testes identificam pacientes com a doença não detectada pelos outros testes usados²¹.

Neste trabalho a sensibilidade paralela dos exames comparados foi de 90,5% (81,5 – 99,5). Não foram encontrados dados na literatura pesquisada para comparação.

O coeficiente tetracórico é o teste mais indicado para dados dicotômicos, embora pouco divulgado (tabela 2). O valor de 0,607 encontrado para a correlação entre os exames de ADA-L e histopatológico pleural significa que a correlação foi altamente positiva, segundo uma avaliação qualitativa do grau de correlação entre os dois exames pesquisados¹¹. Não foram encontrados dados na literatura pesquisada para comparação.

Conde e colaboradores, *apud* do I Consenso Brasileiro de Tuberculose, preconizaram os seguintes critérios diagnósticos para tuberculose pleural: dados clínicos e radiológicos; resultados de exames bioquímicos e citológicos do líquido pleural; anátomo-patologia de fragmento de pleura obtido por punção-biópsia. Sugerem que o diagnóstico de probabilidade

de tuberculose pleural deva incluir pelo menos quatro itens: derrame pleural com características de exsudato; contagem celular igual ou maior que 80% de linfócitos; presença de PPD reator e idade menor de 35 anos²².

O I Consenso Brasileiro de Tuberculose (1997) preconizou a dosagem da ADA-L para diagnóstico de tuberculose pleural associado com características clínicas e radiológicas, mas com ressalvas quanto a excluir os empiemas e a dosagem ser realizada pelo método de Giusti²².

Entretanto, é importante ressaltar que os casos de empiema pleural podem ser diagnosticados por meio de outros indicadores, além do quadro clínico e de imagem. O diagnóstico diferencial com a tuberculose pleural é extremamente simples e de baixo custo, na prática clínica. Em trabalho anterior mostramos que a especificidade do exame da ADA-L para o diagnóstico de tuberculose pleural aumenta para 95,0% se os casos de empiema pleural são retirados da casuística. A eficácia do exame se eleva para 88,0%²³.

Quanto às ressalvas preconizadas pelo Consenso de 1997, além dos empiemas pleurais, devem ser consideradas a artrite reumatóide e as doenças linfoproliferativas como possíveis causas para o aumento de atividade da ADA-L.

Ainda tendo como referência pesquisa original em nosso serviço, cuja taxa de prevalência de linfomas é muito baixa (2,0%), a especificidade do exame da ADA-L para o diagnóstico de tuberculose pleural aumenta para 99,0% se estes pacientes forem diagnosticados corretamente. A acurácia do exame se eleva para 89,0%²³. Nem o exame de histopatologia oriundo de biópsia pleural fechada com agulha é de grande utilidade diagnóstica nestes casos. Habitualmente, o procedimento de toracocentese com pesquisa pela citometria de fluxo é suficiente para o diagnóstico¹.

Em nossa experiência pessoal, com base em critérios estatísticos para validade de um exame/teste laboratorial diagnóstico para tuberculose pleural, a especificidade da ADA-L eleva-se para 100,0%, tendo-se em conta que na casuística do trabalho citado, a taxa de prevalência de artrite reumatóide foi zero²³.

Não encontramos, em nossos trabalhos anteriores, casos de falsos-positivos em pacientes com derrame pleural maligno por câncer brônquico e câncer de mama, que se incluem entre 75% das causas de derrames metastáticos, segunda causa mais freqüente de derrame pleural exsudativo em nosso meio^{1,23}.

Os autores deste trabalho, com base em casuística pessoal e de outros colegas no Brasil, são de opinião que a ADA deve fazer parte dos critérios principais para diagnóstico de tuberculose pleural. A II Diretrizes

Brasileira para Tuberculose (2004), classifica a adenosina desaminase em “outros métodos diagnósticos” para tuberculose pleural²⁴.

Com base em análises estatísticas rigorosas estamos sugerindo durante a elaboração da I Diretrizes sobre Doenças Pleurais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, a inclusão do item adenosina desaminase como um dos critérios principais para o diagnóstico de tuberculose pleural.

Conclui-se, a partir da comparação com o histopatológico pleural, que o exame da adenosina desaminase no líquido pleural deva ser utilizado como parte do critério diagnóstico de tuberculose pleural.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Light RW. Pleural diseases. Third ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.
2. Silva Junior CT, Andrade E. Derrame pleural – Orientação diagnóstica. *Arq Bras Med* 1992;66(6):517-8.
3. Neves DD, Silva Junior CT, Chibante AM. Derrame pleural. In: Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro. *Pneumologia: prática e atual*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p.185-99.
4. Silva Junior CT, Cardoso GP, Souza JBS. Prevalência de tuberculose pleural no ambulatório de pleurologia do Hospital Universitário Antônio Pedro. *Pulmão RJ* 2003;12(4):203-7.
5. Tarantino AB, Chibante AMS. Derrames pleurais. In: Tarantino AB. *Doenças pleurais*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997. p.905-39.
6. Silva Junior CT. Adenosina desaminase. Estudo clínico nos derrames pleurais [Tese]. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 1987.
7. Campana AO, Padovani CT, Freitas CBD, Paiva SAR, Hossne WS. *Investigação científica na área médica*. 1a. ed. São Paulo (SP): Manole; 2001.
8. Giusti G, Galanti B. Adenosine deaminase, colorimetric method. In: Bergmeyer HU editor. *Methods of enzymatic analysis*. 2nd ed. New York: Academic Press; 1974. p.315-23.
9. Chalroub M, Silva SL, Fidelis R, Cardoso AS, Barral Netto M. Comparação da técnica padrão da dosagem de atividade da adenosina deaminase com “kit” comercial disponível no Brasil. *J Pneum* 1996;22(S1):47.
10. Soares JF, Siqueira AL. *Introdução à estatística médica*. 2a. ed. Belo Horizonte (MG): Coopmed; 2002.
11. Bisqueria R, Sarriera JC, Martinez F. *Introdução à estatística*. 1a. ed. Porto Alegre (RS): Artmed; 2004.
12. Hiraki A, Aoe K, Eda R, Maeda T, Murakami T, Sugi K, Takeyama H. Comparison of six biological markers for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 2004;125(3):987-9.
13. Bethlem N. *Pneumologia*. 4a ed. Rio de Janeiro (RJ): Atheneu; 1996.
14. Corrêa da Silva LC. Tuberculose pleural. In: Picon PD, et al. *Tuberculose*. Rio de Janeiro: Medsi; 1993. p.335-73.
15. Silva RA, Chalhoub M, et al. Avaliação dos métodos diagnósticos rotineiros em 150 pacientes com derrame pleural tuberculoso. *J Pneum* 1994;20(S3):90.
16. Bandres Gimeno R, Abal Arca J, Blanco Perez J, Gomez-Gonzalez MC, Cueto Baelo M, Pineiro Amigo L. Adenosine deaminase activity in the pleural effusion. A study of 64 cases. *Arch Bronconeumol* 1994;30(1):8-11.
17. Chusid EL, Siltzbach LE. Sarcoidosis of the pleura. *Ann Intern Med* 1974;81:190-4.
18. Cestari Filho F, Rassi RH, Rassi IE, Mendonça SAD, Pires MFC, Morrone N. Atividade da adenosina deaminase x biopsia pleural no diagnóstico da tuberculose pleural. *J Pneum* 1986;12(S):53.
19. Rassi RH. Atividade da adenosina deaminase (ADA) no diagnóstico do derrame pleural. *J Pneum* 1986;12(S):27.
20. Cestari Filho F, Rassi RH, Mendonça SAD, Pires MFC, Rassi IE, Morrone N. Atividade da adenosina deaminase no diagnóstico do derrame pleural. *Rev Paul Med* 1987;105(5):276-8.
21. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical epidemiology: the essentials*. Baltimore (USA): Williams & Wilkins; 1996.
22. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro de Tuberculose. *J Pneum* 1997;23(6):294-301.
23. Silva Junior CT. Adenosina desaminase “versus” histopatológico pleural: avaliação da importância da toracocentese isolada para o diagnóstico de tuberculose pleural. [Tese]. Niterói (RJ): Universidade Federal Fluminense; 2000.
24. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. *J Bras Pneum* 2004;30(S1):S16-S23. ■