

Artigo original

Influência do sexo dos doentes sobre a atividade da adenosina desaminase na tuberculose pleural.

The influence of sex of the patients in the activity of adenosine deaminase in pleural tuberculosis.

Cyro Teixeira da Silva Junior¹, Gilberto Perez Cardoso²,
Clarice Siqueira Silva³, Elizabeth Giestal de Araujo⁴.

RESUMO

Introdução: apesar da alta sensibilidade e especificidade da adenosina desaminase (ADA-L) para diagnóstico de tuberculose pleural, ainda não sabemos se o sexo dos pacientes influencia a atividade desta enzima no líquido pleural. Este estudo teve como objetivo avaliar uma possível dependência da ADA-L, em relação ao sexo dos pacientes com tuberculose pleural.

Metodologia: 122 pacientes com diagnóstico comprovado de tuberculose pleural, entre os anos de 1994 e 2000, examinados no Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural da Universidade Federal Fluminense, cidade de Niterói, Rio de Janeiro, Brasil. Teste não paramétrico de Wilcoxon-Mann-Whitney (Z) para comparação de média aritmética da atividade de ADA-L, em pacientes do sexo masculino e feminino, após teste de Kolmogorov-Smirnov para verificação da distribuição de normalidade entre os dois grupos. Coeficiente de Spearman para teste de correlação. **Resultados:** a média aritmética de atividade de ADA-L nos pacientes do sexo masculino (80%) foi de 76,1U/L, com desvio-padrão de 50,7 e coeficiente de variação de 66,7%. A média de atividade de ADA-L foi de 66,12U/L, nos pacientes do sexo feminino, com desvio-padrão de 48,49 e coeficiente de variação de 73,3%. $Z = -1,3066$ ($p=0,1913$). O coeficiente de Spearman foi igual a 0,119 ($p=0,1913$). **Conclusão:** a atividade da ADA-L em pacientes com tuberculose pleural não depende da variável sexo dos pacientes.

Descritores: derrame pleural; tuberculose pleural; adenosina desaminase; sexo.

ABSTRACT

Introduction: despite the high sensitivity and specificity of adenosine deaminase (L-ADA) for diagnosis of pleural tuberculosis it is not well known the influence of the sex in the activity of this enzyme in tuberculosis pleural fluid. The aim of this study was to evaluate a possible relationship between the L-ADA and the sex of the patients with pleural tuberculosis.

Methodology: 122 patients with confirmed diagnosis of pleural tuberculosis (between 1994 and 2000) by Pleural Liquid Research Laboratory from Federal Fluminense University in Niteroi City, Rio de Janeiro, Brazil. Wilcoxon-Mann-Whitney test (Z) after Kolmogorov-Smirnov test for normal distribution in each group. Spearman's coefficient for correlation test. **Results:** male patients represented 80.0% with an arithmetic mean L-ADA activity of 76.1U/L, a coefficient of variation of 66.7% and standard deviation (SD) of 50.79. Arithmetic mean of L-ADA activity in feminine sex was 66.12; SD was 48.49 and coefficient of variation was 73.3%. $Z = -1.3066$ ($p=0.1913$). Spearman's coefficient was 0.119 ($p=0.1913$). **Conclusion:** the L-ADA activity in patients with pleural tuberculosis does not depend on the sex.

Keywords: pleural effusion; pleural tuberculosis; adenosine deaminase; sex.

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

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

3. Graduada de Nutrição, do Instituto Biomédico, da Universidade Federal Fluminense.

4. Professora Adjunta, do Departamento de Neurobiologia, da Universidade Federal Fluminense.

Trabalho realizado em conjunto pelos Programas de Pós-Graduação Stricto sensu em Ciências Médicas e Neuroimunologia da Universidade Federal Fluminense, Cidade de Niterói, Estado do Rio de Janeiro. Não existe conflito de interesse por parte dos autores e instituição onde foi realizado o trabalho.

Endereço para correspondência: Cyro Teixeira da Silva Junior. Rua da Conceição 13/210, Centro, CEP: 24020-080, Niterói, Rio de Janeiro.

e-mail: ctsilvajunior@predialnet.com.br

Recebido em 15/08/2006 e aceito em 18/09/2006, após revisão.

INTRODUÇÃO

A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia preconiza que, para o diagnóstico de tuberculose pleural, sejam levados em consideração os seguintes parâmetros: a história clínica, a epidemiologia da tuberculose na região e a dosagem da atividade da enzima adenosina desaminase pleural (ADA-L), além de outras dosagens bioquímicas e citológicas no líquido pleural.¹

Apesar da alta sensibilidade e especificidade da ADA-L para diagnóstico de tuberculose pleural, nos faltava avaliar se o sexo dos pacientes seria capaz de influenciar a atividade desta enzima, no líquido pleural dos pacientes com esta doença. Cabe lembrar que, no estudo da variabilidade de valores de referência baseados em grupos, o sexo dos pacientes selecionados apresenta-se como uma das mais notáveis e importantes variáveis. Outras variáveis mencionadas na literatura são a idade, a gravidez e a obtenção e o processamento das amostras.²

Baseados nos fatos acima citados, este estudo teve como objetivo avaliar uma possível dependência da atividade da ADA-L em relação ao sexo dos pacientes com tuberculose pleural.

METODOLOGIA

Delineamento e local do estudo. Estudo primário, observacional, transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF) e do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), Município de Niterói, Estado do Rio de Janeiro. Analisamos 122 casos de tuberculose pleural, diagnosticados entre os anos de 1994 e 2000.

Crítérios de inclusão. Para o diagnóstico conclusivo de tuberculose pleural, foram considerados os resultados dos seguintes exames no líquido pleural: baciloscopia ou cultura positiva de micobactérias. De três a cinco fragmentos de biópsia fechada da pleura parietal, obtidos em único sítio, foi solicitado o exame histopatológico convencional, com coloração pela hematoxilina-eosina. Quando o exame histopatológico era inconclusivo, foi confirmado o diagnóstico de tuberculose pleural por meio de citopatologia convencional sugestiva no líquido pleural, pela técnica de Papanicolau, e toracoscopia com biópsia pleural aberta orientada.³ As alterações histopatológicas consideradas conclusivas para o diagnóstico de tuberculose pleural foram a presença de células gigantes, granuloma e caseose. As alterações histopatológicas consideradas inespecíficas foram a presença de fibrose pleural, infiltrado linfoplasmocitário e deposição de fibrina.³

Crítérios de exclusão. Os doentes que foram excluídos do estudo apresentaram um dos seguintes critérios: contra-indicação absoluta ou recusa para realização de toracocentese e biópsia pleural, alterações

nos exames de coagulação do sangue, infecção pelo HIV, uso de corticosteróides ou outros estados de imunodeficiência.³

Dosagem da ADA-L. A enzima ADA-L foi dosada, quantitativamente, pelo método colorimétrico de Giusti e Galanti.³ Os reagentes foram manipulados no laboratório de pesquisa em líquido pleural, da disciplina de Pneumologia da UFF, porque o *kit* comercial vendido no Brasil não tem validade estatística para uso clínico ou em pesquisa.³ De acordo com trabalho anterior dos autores, o valor de referência ≥ 40 U/L foi considerado para diagnóstico de tuberculose pleural pelo exame da ADA-L.³

Estudo estatístico.⁴⁻⁸ Após a coleta, os dados dos 122 casos de pacientes com diagnóstico comprovado de tuberculose pleural foram transferidos dos prontuários para a planilha eletrônica do *Microsoft Excel™*, versão 2000. No momento da análise estatística, os dados selecionados para cálculo foram transferidos para planilha do programa MedCalc, com objetivo de estudo descritivo e inferencial.

O estudo inferencial foi realizado após estudo da distribuição de normalidade (teste de Kolmogorov-Smirnov) entre os valores de ADA-L pesquisados em dois grupos distintos (pacientes do sexo masculino e feminino). A dosagem de atividade da ADA-L foi expressa em U/L.

Como os valores quantitativos de ADA-L não apresentaram distribuição normal no grupo dos pacientes do sexo masculino, foi utilizada uma técnica não-paramétrica para comparação da média aritmética nos dois grupos: o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney. Foi utilizado o pressuposto de que as amostras comparadas eram independentes. O valor de *p* bicaudal foi considerado significativo com 95% de probabilidade alfa ($p < 0,05$) para rejeitar a hipótese de nulidade, isto é, a hipótese que postula não haver diferença entre os grupos em comparação.

O coeficiente não-paramétrico de correlação de Spearman (r_s) foi calculado com os dados quantitativos de ADA-L e o sexo dos pacientes transformados em variáveis *dummy*.

RESULTADOS

A tabela 1 resume a análise de distribuição da normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov entre os valores encontrados de ADA-L, em ambos os sexos, no grupo de 122 pacientes com tuberculose pleural.

Tabela 1 – Análise de distribuição da normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov entre os valores encontrados de ADA-L em ambos os sexos.

SEXO	Valor de p	Conclusão *
Masculino	0,012	Normalidade rejeitada
Feminino	0,604	Normalidade aceita

Fonte: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural / Pneumologia / UFF (1994-2000)

*Aceita-se normalidade ou H_0 quando $p > 0,05$

A tabela 2 resume os resultados encontrados na estatística descritiva e inferencial para os valores de ADA-L obtidos nos 122 pacientes com tuberculose pleural.

Tabela 2 – Valores de ADA-L por sexo nos 122 pacientes com tuberculose pleural.

Valores de ADA-L*	Sexo Masculino	Sexo Feminino
Número de pacientes	97	25
Média aritmética da ADA-L (U/L)**	76,1	66,12
Limites de atividade (U/L)	9,0 – 375,0	6,0 – 216,0
Desvio-padrão	50,79	48,49
Coefficiente de variação (%)	66,7	73,3

Fonte: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural / Pneumologia / UFF (1994-2000)

*Método de Giusti e Galanti. **Z = -1,3066 (p=0,1913, Wilcoxon-Mann-Whitney)

A tabela 3 mostra o coeficiente de correlação de Spearman (r_s) entre os valores quantitativos de ADA-L e o sexo dos pacientes.

Tabela 3 – Coeficiente de correlação de Spearman (r_s) entre ADA-L e sexo dos 122 pacientes com tuberculose pleural

Coeficiente de Spearman (r_s)	Valor de p
0,119	0,1913

Fonte: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural / Pneumologia / UFF (1994-2000)

DISCUSSÃO

Os valores de referência podem ser definidos como um conjunto de valores de uma quantidade medida, obtidos a partir de um grupo de indivíduos (ou um só indivíduo), em um estado definitivo de “saúde”.²

Valores de referência diferentes, em relação ao sexo dos pacientes, já foram descritos na literatura. Colesterol total, albumina, creatinina, ferritina, fosfatase alcalina, entre outros, apresentaram valores diferentes no sangue, em relação ao sexo dos pacientes testados.²

Trabalho do Rio de Janeiro, com 112 pacientes com síndrome de derrame pleural por várias causas, não encontrou “correlação entre a idade do paciente, o tempo de evolução da doença, concentração de proteína e porcentagem de linfócito no líquido pleural e a concentração da ADA quer no grupo da tuberculose quer nos pacientes com derrame secundários a neoplasia e miscelânea. A média da atividade da ADA no líquido pleural não foi significativamente diferente, tanto nos pacientes com tuberculose quanto nos com as demais doenças estudadas, quando agrupadas quanto ao sexo, volume do derrame e a reação ao teste tuberculínico.”⁹

Pesquisa publicada, recentemente, pelo nosso grupo não encontrou influência estatisticamente significativa entre a idade dos pacientes e os valores quantitativos de ADA-L.¹⁰

Cálculos do teste de Kolmogorov-Smirnov, resumidos na tabela 1, levaram a concluir que somente os valores de ADA-L nos 25 pacientes do sexo feminino possuíam distribuição normal (p=0,604). Tal conclusão conduziu ao uso de um teste não-paramétrico, para comparação das médias dos valores de ADA-L com o sexo dos pacientes.

Análise da tabela 2 mostra que a média aritmética de atividade da ADA-L, dosada nos 97 pacientes estudados com tuberculose pleural do sexo masculino, foi de 76,1U/L, com desvio-padrão de 50,79 e coeficiente de variação de 66,7%. Nos 25 pacientes do sexo feminino, a média aritmética de atividade da ADA-L foi de 66,1U/L, com desvio padrão de 48,49 e coeficiente de variação de 73,3%. Quando ambas as médias aritméticas foram comparadas pelo teste de Wilcoxon-Mann-Whitney, foi calculado um valor de Z=-1,3066 (p=0,1913), ou seja, não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos dos doentes com tuberculose pleural, para valores quantitativos de atividade de ADA-L.

Cabe lembrar que o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney, ou prova U de Mann-Whitney, é uma das mais poderosas provas não-paramétricas. Este teste constitui uma alternativa extremamente útil à prova paramétrica t de Student ou quando o pesquisador deseja evitar as suposições exigidas por este último teste.⁶

Ainda na tabela 2, observamos que houve um predomínio do sexo masculino (97/122 ou 80%) sobre o sexo feminino (25/122 ou 20%), nos 122 pacientes estudados com síndrome do derrame pleural por tuberculose. Uma relação de 3,8 homens para 1 mulher foi observada. Corroborando nossos dados, trabalho recente publicado por Neves e colaboradores,¹¹ com casuística também do Estado do Rio de Janeiro, documentou que, em 104 pacientes com tuberculose pleural, 73% (76/104) eram do sexo masculino e 27% (28/104) do sexo feminino. Nesse estudo, houve predomínio do sexo masculino na amostra, com relação de 2,7 homens para 1 mulher.

Na tabela 3 foi verificado que existe um coeficiente não paramétrico de Spearman positivo e qualitativamente fraco ($r_s=0,119$; entre 0 – 0,30), além de não significativo estatisticamente (p=0,1913), quando os valores quantitativos de ADA-L foram correlacionados com o sexo dos pacientes masculinos e femininos transformados em variáveis *dummy*.

No estudo estatístico, não foi realizada avaliação por regressão linear simples porque uma das premissas da análise de regressão linear não foi contemplada com os dados pesquisados, ou seja, a variável independente selecionada (sexo) não possuía forte correlação com a variável dependente (ADA-L). Não foi cogitado estudo por regressão logística porque seria necessário que os valores quantitativos contínuos de ADA-L fossem dicotomizados. Segundo artigos recentes do professor Douglas G. Altman e colaboradores (*Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, U.K.*), “a dicotomização de dados contínuos é desnecessária para análise estatística e em particular para variáveis explicativas em modelos de regressão.”^{12,13}

Os resultados aqui apresentados nos permitem concluir que a atividade de ADA-L, em pacientes com tuberculose pleural, não depende significativamente da variável sexo.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. *J Bras Pneum* 2004;30(S1):S1-85.
2. Individual character of variation in time-series studies of healthy people: II. Differences in values for clinical chemical analytes in serum among demographic groups, by age and sex. *Clin Chem* 1978;24(2):313-20.
3. Silva Junior CT. Adenosina desaminase "versus" histopatológico pleural: avaliação da importância da toracocentese isolada para o diagnóstico de tuberculose pleural [tese de doutorado]. Niterói (RJ): Universidade Federal Fluminense; 2000.
4. Neufeld JL. *Learning business statistics with Microsoft[™] Excel* 2000. 1st ed. USA: Pearson Education, Inc; 2001.
5. Pagano M, Gauvreau K. *Principles of Bioestatistic*. Second Ed. USA: Thomson Learning; 2000.
6. Siegel S. *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences*. First Ed. London: McGraw-Hill Inc; 1956.
7. Callegari-Jacques SM. *Bioestatística*. 1ª edição. Porto Alegre: ARTMED Editora; 2003.
8. Dawson B, Trapp RG. *Basic & Clinical Biostatistics*. 3rd. Lisboa: McGraw- Hill Companies; 2001.
9. Neves DD, Dias RM, Preza PCA. Influência de fatores na dosagem da atividade da adenosina desaminase (ADA) no líquido pleural. *J Pneumol* 1992;18(S2):39.
10. Silva Junior CT, Cardoso GP, Silva CS, Araujo EG. Influência da idade sobre a atividade da adenosina desaminase na tuberculose pleural. *Pulmão RJ* 2006;15(2):75-80.
11. Neves DD, Dias RM, Cunha AJLA, Chibante AMS. Rendimento de variáveis clínicas, radiológicas e laboratoriais para o diagnóstico da tuberculose pleural. *J Bras Pneumol* 2004;30 (4):319-26.
12. Altman DG, Royston P. The cost of dichotomizing continuous variables. *Br Med J* 2006; 332 (7549):1080.
13. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med* 2006; 25(1):127-41.