

# Artigo Original

## Avaliação da adenosina desaminase no diagnóstico da tuberculose pleural: uma metanálise brasileira\*

Evaluation of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural tuberculosis: a Brazilian meta-analysis

Patrizio Morisson<sup>1</sup>, Denise Duprat Neves<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar trabalhos brasileiros resumindo a acurácia da adenosina desaminase no diagnóstico da tuberculose pleural, com o intuito de contribuir para a concretização do exame como rotina na investigação dos derrames pleurais. **Métodos:** Depois de realizada uma busca por trabalhos brasileiros referentes à dosagem da adenosina desaminase no líquido pleural, estes foram avaliados e incluídos no estudo. A análise dos dados foi feita por meio da curva *summary receiver operating characteristic* (SROC) que possibilitou a reunião dos estudos quanto a acurácia para o diagnóstico. Com os valores globais de sensibilidade e especificidade foi aplicado o teorema de Bayes para calcular as probabilidades pós-teste em diferentes prevalências da doença. **Resultados:** Entre 1987 e 2005 foram encontrados 25 estudos contendo informações suficientes que poderiam ser utilizadas na metanálise. Após avaliação, foram incluídos nove estudos, totalizando 1.674 pacientes. De acordo com a curva SROC, foi encontrada uma sensibilidade de 91,8% (IC95%: 89,8-93,6%) e uma especificidade de 88,4% (IC95%: 86,0-90,5%), com uma área abaixo da curva de 0,969. O *odds ratio* global foi de 112,0 (IC95%: 51,6-243,2). Considerando uma prevalência da tuberculose pleural de 50% (considerada neutra), a probabilidade do diagnóstico pós-teste positivo é de 88,7% e sua exclusão após resultado negativo de 91,5%. **Conclusões:** Apesar das diferenças encontradas entre os estudos, é possível concluir que a adenosina desaminase possui alta acurácia no diagnóstico da tuberculose pleural, devendo ser utilizada de rotina em sua investigação.

**Descritores:** Derrame pleural; Tuberculose; Diagnóstico; Adenosina desaminase; Metanálise.

### Abstract

**Objective:** To evaluate Brazilian studies by summarizing the accuracy of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural tuberculosis, with the objective of lending support to the movement to make the test part of the routine investigation of pleural effusions. **Methods:** A search for Brazilian studies related to the determination of adenosine deaminase levels in the pleural liquid was carried out. These studies were evaluated and included in this study. The data were analyzed using summary receiver operating characteristic (SROC) curves, which enabled the studies to be collected and evaluated regarding the accuracy of the diagnosis. As for the global values of sensitivity and specificity, the Bayes' theorem was applied to calculate the post-test probabilities in different prevalences of the disease. **Results:** Twenty-five studies dating from 1987 to 2005 and including enough information to be used in the meta-analysis were identified. After evaluation, nine studies were included, totaling 1674 patients. According to the SROC curve, a sensitivity of 91.8% (95% CI: 89.8-93.6%) and a specificity of 88.4% (95% CI: 86.0-90.5%) were found, with an area of 0.969 below the curve. The overall odds ratio was 112.0 (95% CI: 51.6-243.2). Considering a prevalence of tuberculosis of 50% (considered neutral), the post-test probability was 88.7% for a positive test and 91.5% for a negative test. **Conclusions:** Despite the differences found among studies, it is possible to conclude that the determination of adenosine deaminase levels has high accuracy in the diagnosis of the pleural tuberculosis and should be used as a routine test in its investigation.

**Keywords:** Pleural effusion; Tuberculosis; Diagnosis; Adenosine deaminase; Meta-analysis.

### Introdução

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, 9 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose no ano de 2004, sendo 3,9 milhões destes bacilíferos e 741.000 co-infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. No Brasil, a prevalência da doença é em torno de 77 casos por 100.000 habitantes.<sup>(1)</sup>

Em nosso país, a tuberculose é a principal causa de derrame pleural exsudativo, além de ser a forma extrapulmonar mais freqüente nos adultos.<sup>(2-4)</sup> Atualmente, os métodos considerados padrão-ouro para o diagnóstico da tuberculose no líquido pleural possuem diversos problemas: baixa positividade na pesquisa direta pelo bacilo

\* Trabalho realizado na Disciplina Cardiopulmonar do Departamento de Medicina Especializada da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

1. Interno de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Professora Adjunta de Pneumologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Endereço para correspondência: Patrizio Morisson. Rua Silva Teles 32, apto. 309, CEP 20541-110, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

E-mail: patrizio@uol.com.br

Recebido para publicação em 15/5/2007. Aprovado, após revisão, em 17/7/2007.

álcool-ácido resistente (BAAR) no líquido, com sensibilidade variando de 0 a 3%<sup>(5)</sup>; baixa sensibilidade (20 a 30%) e demora no resultado da cultura do *Mycobacterium tuberculosis* no líquido.<sup>(6-8)</sup> A associação da cultura do fragmento de pleura ao exame histopatológico possui uma sensibilidade maior que os demais métodos (50 a 80%), apesar de ser mais invasiva.<sup>(5-8)</sup>

Neste contexto, surgiu a procura por novos métodos que fossem capazes de auxiliar no diagnóstico da tuberculose pleural. Dentre os vários métodos que têm sido estudados, a dosagem da adenosina desaminase (ADA) se destaca como um dos testes de melhor rendimento e baixo custo.<sup>(5)</sup>

A ADA é uma enzima que participa do metabolismo das purinas e está relacionada à proliferação dos linfócitos durante a resposta celular.<sup>(9-11)</sup> Além de ser um método com baixo custo operacional, possui uma técnica simples, que depende de pouco treinamento, reagentes baratos e utiliza vidraria e equipamentos comuns aos laboratórios de médio porte.<sup>(8,12)</sup> Apesar dos bons resultados da dosagem da ADA no líquido pleural já descritos na literatura,<sup>(2,13-15)</sup> sua atividade pode estar aumentada, além de nos casos de derrame por tuberculose, naqueles com comprometimento pleural por artrite reumatóide, em alguns tipos de linfomas e na maioria dos empiemas.<sup>(7,8,16-18)</sup>

Cada vez mais aumenta o número de publicações envolvendo a dosagem da ADA como teste diagnóstico da tuberculose pleural. Assim, faz-se necessário transformar esta crescente quantidade de informação em conhecimento através da reunião, organização, crítica e análise dos resultados. A estratégia adotada para tal foi a metanálise, que permite extrapolar os achados de estudos individuais, avaliar cada um deles e aumentar a acurácia dos resultados, melhorando a precisão.<sup>(19)</sup>

O objetivo deste estudo foi avaliar trabalhos brasileiros resumindo a acurácia da ADA como teste diagnóstico para tuberculose pleural, com o intuito de contribuir para a concretização do exame como rotina na investigação dos derrames pleurais na população brasileira.

## Métodos

A seleção dos artigos foi feita após uma busca nas bases de dados eletrônicas do Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde,

*Scientific Electronic Library Online* e Medline, com as seguintes palavras-chave: *adenosine deaminase AND tuberculosis AND pleural*. Foram selecionados os estudos realizados no Brasil e publicados em qualquer idioma. Para tanto, como primeiro critério de seleção foi considerado o local da publicação, idioma, país de endereço do autor, instituição a que está vinculado ou, quando necessário, a soma destes. Também foi realizada uma busca no banco de dados da plataforma Lattes, com a palavra-chave “adenosina”, buscando-se por autor os artigos relacionados aos critérios acima. O marco temporal foi o mais longo possível, de acordo com a disponibilidade de cada base de dados.

Os estudos relacionados à dosagem da ADA no líquido pleural que buscavam o diagnóstico da tuberculose desta localização foram selecionados e revisados independentemente pelos autores deste trabalho e depois confrontados. Após a listagem de todos os estudos, foram incluídos aqueles que forneciam o quantitativo de verdadeiro positivo (VP), verdadeiro negativo (VN), falso positivo (FP) e falso negativo (FN) ou os que possuísssem os valores de sensibilidade, especificidade e o quantitativo de diagnósticos positivos ou negativos para tuberculose pleural, além do valor discriminatório utilizado para a ADA.

Foram excluídos os dados publicados apenas como resumo e, existindo mais de um estudo do mesmo autor, foi considerado apenas aquele com maior número de casos, pela possibilidade de sobreposição de pacientes.<sup>(20)</sup> Optou-se por incluir o maior número possível de artigos, desde que preenchessem os critérios de elegibilidade descritos, pois a adoção de critérios muito rígidos em relação à seleção dos pacientes restringiria o número de estudos. Como já existem evidências de que a dosagem da ADA não sofre influência do sexo ou idade, e que pacientes imunodeprimidos, inclusive os portadores de HIV, não apresentam comportamento diferente na dosagem da ADA no líquido pleural,<sup>(4,21)</sup> tais variáveis não foram consideradas como critério de exclusão ou tratadas como um subgrupo específico.

Após a leitura, foram obtidos dados referentes às variáveis importantes de cada estudo, como a identificação do artigo pelo autor e ano do estudo, e as características da metodologia, como população estudada, modo de seleção, técnica de dosagem da ADA, critérios de diagnóstico e a análise estatística utilizadas. Estes dados, assim como o valor discri-

minatório utilizado e os valores da sensibilidade e especificidade, com seus respectivos intervalos de confiança, foram adicionados a uma tabela quando disponíveis. Em separado foi construída outra tabela para os valores observados de VP, VN, FP e FN em cada estudo. Quando os resultados expressos pelos autores não permitiram uma extração direta dos valores citados (VP, VN, FP, FN) esses foram calculados com base nos dados fornecidos no texto.<sup>(22-24)</sup>

Para a análise da qualidade dos estudos selecionados, e seu agrupamento em uma metanálise, foi necessário avaliar suas semelhanças e validá-los através de três critérios pré-estabelecidos:

- seleção adequada da amostra de forma consecutiva, inexistência de qualquer viés relacionado a esta seleção, à descrição clínica e demográfica da amostra, além da aprovação do comitê de ética em pesquisa da instituição (para publicações após 1996)
- descrição adequada dos critérios para o padrão-ouro para o diagnóstico da tuberculose pleural, incluindo a presença do exame histopatológico, BAAR ou cultura, e que estes tenham sido aplicados a todos e de forma independente comparados com o resultado da dosagem da ADA
- resultados apresentados detalhadamente com presença de tratamento estatístico adequado, valores do intervalo de confiança de 95% (IC95%) ou valor de p, além dos valores de sensibilidade, especificidade, valor discriminatório utilizado e dos falsos positivos e negativos<sup>(22)</sup>

Para a realização desta metanálise, foram utilizados apenas os estudos que preenchessem, ainda que parcialmente, os três critérios. Aqueles que não

o fizeram foram excluídos com a intenção de diminuir a variabilidade da amostra.

A análise conjunta dos diferentes estudos foi feita por meio da combinação dos valores de sensibilidade e especificidade de cada trabalho, formando uma curva do tipo *summary receiver operating characteristic* (SROC), que se diferencia da curva ROC pelo fato de cada ponto no gráfico representar um estudo e não os valores individuais avaliados. Cada ponto no gráfico é formado com os valores de VP (ou a sensibilidade) e FP (ou 1 – especificidade) descrito em cada artigo. Para demonstrar a performance do teste diagnóstico como um todo, foi calculada a área abaixo da curva SROC. Para evidenciar a acurácia dos estudos, calculou-se o valor de Q, que representa um ponto que intercepta a curva ROC e uma reta diagonal entre o canto inferior direito e o canto superior esquerdo no gráfico, correspondendo ao maior valor comum de sensibilidade e especificidade. Outro indicador obtido para avaliar a qualidade do teste foi o *odds ratio*, ou razão de chance, calculado por meio dos valores de sensibilidade e especificidade.<sup>(22-24)</sup>

Pela curva SROC também foram encontrados os valores de sensibilidade e especificidade globais com seus respectivos IC95%. Com estes foram calculadas as probabilidades pós-teste para diferentes prevalências da tuberculose, escolhidas aleatoriamente.

O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para estudar a influência do valor discriminatório da ADA, utilizada nos diferentes estudos, sobre a acurácia.

A escolha do método meta-analítico depende em parte da variabilidade (heterogeneidade) observada nos resultados. Quando se utilizam os valores de sensibilidade e especificidade como pontos para

**Tabela 1** – Relação dos artigos selecionados, por ano de publicação, com os principais valores avaliados.

| Autores                         | Ano  | Valor corte (U/L) | VP/FN  | FP/VN  | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) | Método |
|---------------------------------|------|-------------------|--------|--------|-------------------|--------------------|--------|
| Filho FC <sup>(29)</sup>        | 1987 | 40                | 46/0   | 15/47  | 100               | 75,8               | Giusti |
| De Oliveira HG <sup>(30)</sup>  | 1994 | 40                | 51/3   | 31/191 | 94,4              | 86,0               | Giusti |
| Chalhoub M <sup>(27)</sup>      | 1996 | 40                | 140/10 | 4/58   | 93,3              | 93,5               | Giusti |
| Bottini PV <sup>(28)</sup>      | 1996 | 45                | 16/0   | 2/62   | 100               | 97,0               | Giusti |
| De Melo FAF <sup>(26)</sup>     | 1997 | 30                | 251/17 | 8/141  | 93,7              | 94,6               | Giusti |
| Silva Junior CT <sup>(31)</sup> | 2000 | 38                | 97/23  | 13/82  | 80,8              | 86,3               | Giusti |
| Kaisemann MC <sup>(24)</sup>    | 2004 | 35                | 77/6   | 1/27   | 92,8              | 96,4               | Giusti |
| Neves DD <sup>(2)</sup>         | 2004 | 39                | 98/6   | 19/92  | 94,2              | 82,9               | Giusti |
| Bem AF <sup>(23)</sup>          | 2005 | 60                | 11/5   | 2/22   | 68,8              | 91,6               | Giusti |

VP: verdadeiro positivo; VN: verdadeiro negativo; FP: falso positivo; e FN: falso negativo.

construir uma curva SROC para este método de análise, algumas diferenças ao acaso podem ser esperadas. Entretanto, a influência de outros fatores como a seleção dos pacientes e o desenho do estudo podem aumentar essa variabilidade. Para avaliar a existência de variabilidade na amostra, foi calculada individualmente a *odds ratio*, com seu IC95%, cada estudo recebendo um peso diferente e avaliado pelo teste do qui-quadrado, considerando-se significativo um valor de  $p < 0,05$ .<sup>(22)</sup>

Os dados foram analisados com o auxílio dos softwares Meta-DiSc versão beta 1.1.1 (*freeware*)<sup>(25)</sup> e MedCalc versão 9.0.1.1 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

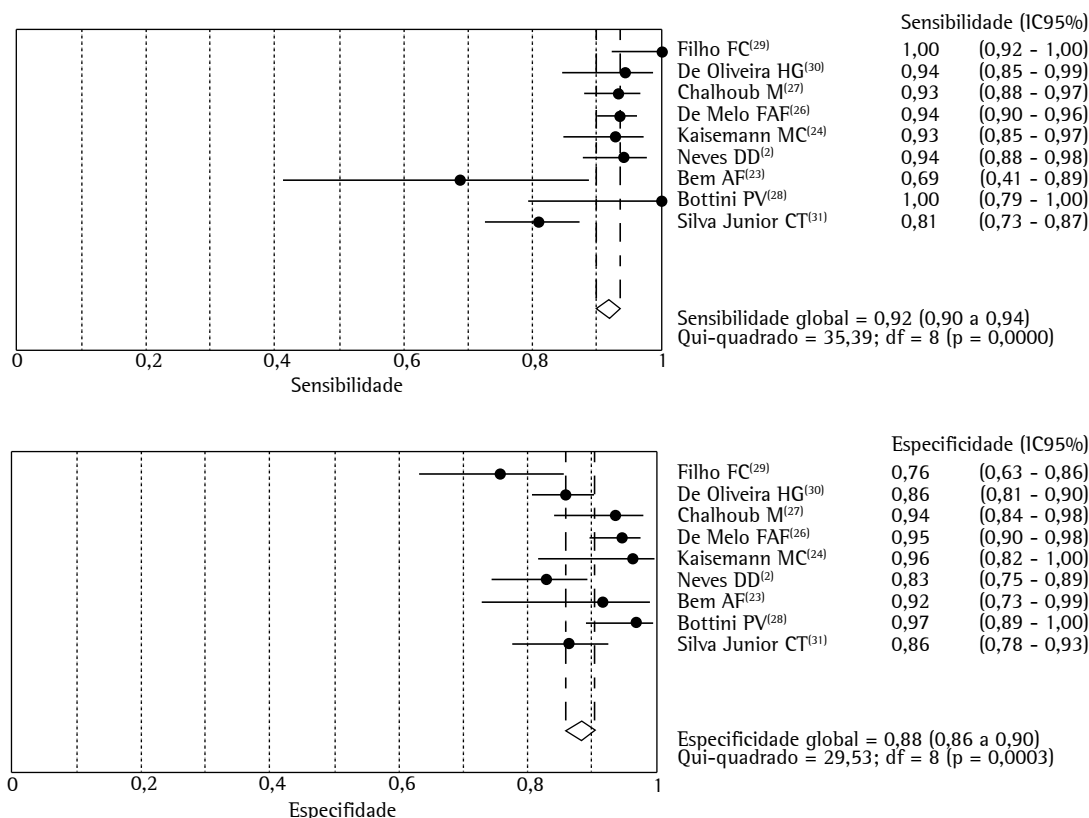
## Resultados

A busca nas bases de dados eletrônicas identificou 25 estudos brasileiros publicados entre os anos de 1987 a 2005 que dosaram a ADA no líquido pleural. Destes, quatro foram excluídos por serem artigos de revisão e não apresentarem dados

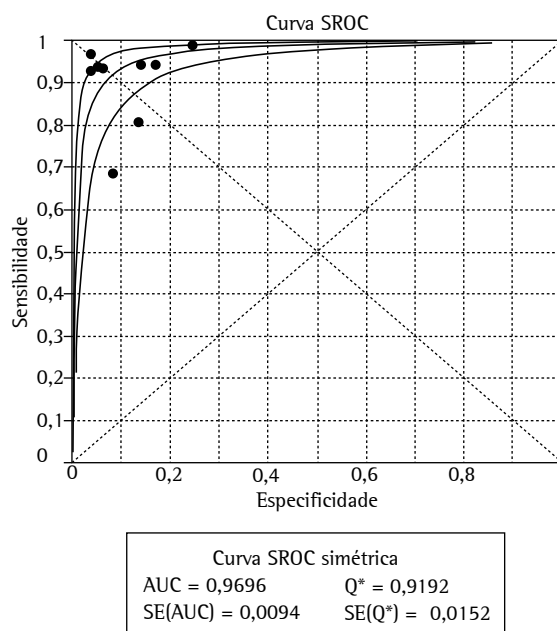
próprios que pudessem ser incorporados ao estudo; dez por serem dos mesmos autores e devido à possibilidade de sobreposição de pacientes; e um por não preencher os critérios de qualidade adotados. Apenas um estudo não foi avaliado pela impossibilidade de acesso na íntegra. Os nove estudos restantes possibilitaram a retirada de todas as informações necessárias para sua inclusão, estando seus dados principais resumidos na Tabela 1 e a acurácia como teste diagnóstico descrita na Figura 1.<sup>(2,4,21,26-31)</sup>

A soma dos estudos forma uma amostra de 1.674 pacientes, sendo 857 (51,2%) com tuberculose e 817 (48,8%) com derrames por outra etiologia. Os valores de sensibilidade variaram de 68,8 a 100% com uma média de 91,8% (IC95%: 89,8-93,6%), e a especificidade variou de 75,8 a 96,9% com média de 88,4% (IC95%: 86,0-90,5%). Os valores discriminatórios da ADA para o diagnóstico da tuberculose pleural variaram entre 30 e 60 U/L com média de 40,7 U/L, conforme dados da Tabela 1.

Em relação à qualidade dos estudos selecionados apenas 2/9 preencheram todos os três critérios



**Figura 1** – Valores de sensibilidade e especificidade com os intervalos de confiança dos estudos.



**Figura 2** – Curva *summary receiver operating characteristic* (SROC) construída com os nove estudos selecionados.

rigorosamente. Os demais foram incluídos pois atendiam parcial ou completamente cada um dos critérios. Destes, 3/9 preencheram todos os critérios referentes à amostra (critério 1), 6/9 referentes a metodologia (critério 2) e 8/9 em relação aos resultados (critério 3). Em três dos artigos selecionados foi necessário calcular os valores de VP, FP, VN e FN a partir de outros dados obtidos no texto e assim utilizá-los para a formação da curva SROC.

A Figura 2 mostra o resultado da curva SROC construída com os nove estudos. São demonstradas três curvas, sendo a central correspondente à verdadeira curva SROC e as periféricas a seu IC95%. A

área abaixo da curva foi calculada em 0,9696 e o maior valor comum de sensibilidade e especificidade, chamado de valor de Q, foi de 91,9%. O *odds ratio* foi calculada para cada estudo com seus respectivos IC95% e peso, podendo ser vista em detalhes na Tabela 2. O *odds ratio* global foi de 112,0 (IC95%: 51,6-243,2).

O teste de heterogeneidade avaliado por meio do *odds ratio* revelou significativa variância entre os estudos ( $p < 0,05$ ). O coeficiente de correlação de Spearman ( $R_s = 0,333$ ) em relação ao valor discriminatório da ADA demonstra uma associação fraca, não sendo estatisticamente significativa ( $p = 0,376$ ).

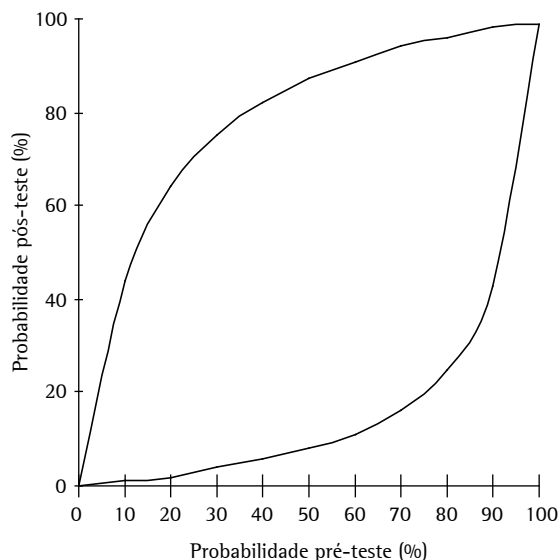
A probabilidade pós-teste de um indivíduo ser portador ou não da doença dado seu exame ter um resultado considerado positivo ou negativo respectivamente, em função de diferentes prevalências (probabilidade pré-teste) foi calculado pelo teorema de Bayes, e apresentado na Figura 3. Considerando prevalências de tuberculose pleural de 5, 25, 50 e 85% (entendidas como baixa, média, neutra e alta), a probabilidade pós-teste para o diagnóstico de tuberculose pleural frente a um valor da dosagem da ADA positivo foi de 29,4, 72,5, 88,7 e 97,8% e para a ausência da doença frente a um resultado negativo de 99,5, 97,0, 91,5 e 65,5%.

## Discussão

Devido a alta taxa de prevalência da tuberculose no Brasil,<sup>(1,3)</sup> e pelas dificuldades ainda hoje existentes para o diagnóstico da tuberculose pleural, faz-se necessária a investigação de novos métodos diagnósticos, rápidos e eficazes, que tenham bom custo-benefício e possam ser realizados em qualquer parte do país sem a necessidade de grandes investimentos.<sup>(5,7,8)</sup>

**Tabela 2** – Valores de *odds ratios* de cada estudo com seus IC95% e pesos.

| Estudo                          | <i>Odds ratio</i> | IC95%            | Peso (%) |
|---------------------------------|-------------------|------------------|----------|
| Filho FC <sup>(29)</sup>        | 285,00            | 16,567 - 4902,7  | 5,35     |
| De Oliveira HG <sup>(30)</sup>  | 104,74            | 30,779 - 356,45  | 12,97    |
| Chalhoub M <sup>(27)</sup>      | 203,00            | 61,189 - 673,48  | 13,15    |
| De Melo FAF <sup>(26)</sup>     | 260,23            | 109,54 - 618,21  | 15,48    |
| Kaisemann MC <sup>(24)</sup>    | 346,50            | 39,884 - 3010,3  | 7,70     |
| Neves DD <sup>(2)</sup>         | 79,08             | 30,254 - 206,75  | 14,81    |
| Bem AF <sup>(23)</sup>          | 24,20             | 4,031 - 145,30   | 9,47     |
| Bottini PV <sup>(28)</sup>      | 825,00            | 37,748 - 18030,8 | 4,75     |
| Silva Junior CT <sup>(31)</sup> | 26,60             | 12,680 - 55,808  | 16,32    |
| <i>Odds ratio</i> global        | 112,06            | 51,61 - 243,29   |          |



**Figura 3** - Variação da probabilidade de ser portador da tuberculose (probabilidade pós-teste) em função de diferentes prevalências (probabilidade pré-teste).

A dosagem de atividade da ADA já foi estudada em diferentes partes do mundo e quase a totalidade dos autores a recomenda como teste diagnóstico útil na investigação da tuberculose pleural, principalmente em regiões onde existe alta prevalência da tuberculose.<sup>(6,8)</sup> Mesmo em países que possuem baixa prevalência da doença, o teste tem sido útil para excluir o diagnóstico de tuberculose e tem apresentado uma alta acurácia para o diagnóstico, quando comparado aos demais exames realizados na rotina de investigação.<sup>(8)</sup>

Diversos estudos sobre a acurácia da ADA foram realizados em nosso país, em diversos estados, mas até hoje a dosagem da enzima ainda não é utilizada de rotina em nosso meio. O presente estudo reuniu os dados de nove artigos nacionais, resultando nesta metanálise - por meio da qual foram avaliados 1.674 derrames pleurais, sendo que 51,2% tinham como causa a tuberculose - visando contribuir para o maior entendimento deste método em nossa população.

Existe uma variabilidade maior do que esperado, devido ao acaso, nos estudos avaliados. Isto pode ser explicado pelas diferenças encontradas no método utilizado em relação, principalmente, aos critérios de elegibilidade para o estudo (sobretudo a inclusão

ou não de derrames purulentos) e do padrão ouro escolhido (mais ou menos amplo) para o diagnóstico da tuberculose. Contudo, esta variação não é influenciada pelo valor discriminatório escolhido nos diferentes estudos, uma vez que apenas a presença de uma forte correlação, pelo teste de Spearman, indicaria a presença deste efeito sobre a acurácia global do teste.

A variabilidade observada não deve ser vista como um impedimento à análise dos resultados, pois os testes de heterogeneidade possuem limitações e devem ser avaliados com cautela, levando em consideração que as variabilidades - clínica, metodológica e estatística - podem continuar existindo mesmo com uma seleção bastante criteriosa dos estudos. Além disto, estudos conduzidos em circunstâncias distintas, diferindo entre si quanto ao tipo de população, critério diagnóstico, entre outras, podem levar a resultados discrepantes. Contudo, mais do que um problema em relação à homogeneidade dos dados, os resultados inconsistentes, quando analisados de forma sistemática, podem fornecer dados importantes sobre o comportamento do teste na prática clínica, onde a população será variada. Para testar possíveis interações destas variáveis e a sua influência na acurácia é necessário realizar um estudo com esta finalidade, com um desenho apropriado.

A curva SROC produzida com os estudos incluídos nesta metanálise comprova que a ADA é um excelente marcador bioquímico da tuberculose pleural. O cálculo da área abaixo da curva SROC de 0,97 (quanto mais próximo este valor for da unidade melhor o teste diagnóstico) e o valor do *odds ratio* de 112,06 (com um pequeno intervalo de confiança) encontrados mostram a confiabilidade do teste diagnóstico.

O valor discriminatório da ADA de 40 U/L, além de ser o recomendado pelo Consenso Brasileiro de Tuberculose, corresponde à média obtida nos estudos avaliados, devendo ser o recomendado a princípio. Existe uma tendência a se considerar valores mais baixos, em torno de 30 U/L, aumentando a sensibilidade. Nesta perspectiva, um resultado negativo praticamente afasta a possibilidade de tuberculose pleural, e valores considerados positivos devem ser associados a outras evidências ou testes para se confirmar o diagnóstico.

Os valores de sensibilidade (91,8%) e especificidade (88,4%) calculados por meio da reunião dos estudos analisados comprovaram a elevada acurácia

da dosagem da ADA como teste diagnóstico e, conseqüentemente, sua utilidade na prática clínica. O pequeno intervalo de confiança a 95% (inferior a 5%), obtido para ambas, demonstra a suficiência do número de avaliações para tal afirmação.

Uma vez que os valores preditivos de um teste diagnóstico variam de acordo com a prevalência da doença (ou da probabilidade pré-teste), torna-se importante o cálculo da probabilidade de um derrame ser secundário à tuberculose dado um determinado valor de ADA. Foram descritos os valores preditivos em diferentes prevalências escolhidas aleatoriamente, apenas para ilustrar a acurácia da ADA em variadas situações.

A análise por meio do teorema de Bayes indica que, onde a prevalência da doença (probabilidade pré-teste) está abaixo dos 25%, a chance de ocorrer um resultado falso-negativo é tão pequena (devido à alta sensibilidade), que apenas o resultado da dosagem da ADA seria suficiente para excluir, até que se prove o contrário, a etiologia tuberculosa, com valores preditivos negativos acima de 97%.

Em regiões onde a probabilidade pré-teste fica em torno de 50% (como no Brasil), a probabilidade pós-teste positiva é de 88,7% e a negativa de 91,5%, ambas consideradas altas. Vale lembrar que, nestes casos, a associação de algumas variáveis como a história clínica, o percentual de linfócitos e outras aumenta a capacidade de diagnosticar ou excluir a tuberculose pleural, como recomendam alguns estudos.<sup>(14,17,28,30)</sup> Devemos ter em mente que as causas mais comuns de falso-positivos da ADA são os derrames parapneumônicos complicados e os empiemas.<sup>(6,13,14)</sup>

Mesmo diante de uma alta acurácia obtida com a ADA, esta não deverá substituir a tentativa de se isolar o bacilo pela cultura, pois apesar de possuir baixa positividade, apenas desta forma é possível confirmar o diagnóstico e realizar o teste de sensibilidade aos medicamentos, ponto importante a ser considerado com o aumento de casos envolvendo bactérias resistentes a múltiplas drogas.<sup>(18)</sup> Contudo, a dosagem da ADA é mais rápida quando comparada com a cultura e menos invasiva em relação ao exame histopatológico, que também é um exame não bacteriológico.<sup>(6,12,14)</sup>

A realização desta metanálise permitiu resumir e agrupar os resultados nacionais encontrados em estudos individuais e conhecer com maior precisão o desempenho da ADA como teste diagnóstico para

a tuberculose pleural na população brasileira. Os resultados encontrados assemelham-se aos descritos na literatura mundial, o que reforça a indicação da utilização da ADA como rotina no diagnóstico da tuberculose pleural em nosso país.<sup>(10,12,14)</sup>

Pode-se afirmar que a ADA quando dosada no líquido pleural é capaz de auxiliar no diagnóstico da tuberculose desta localização. Sua dosagem é tecnicamente fácil, rápida, reprodutível, de baixo custo e possui alta acurácia, podendo diminuir o tempo entre o início dos sintomas e o tratamento específico, além de reduzir os gastos com exames demorados, mais invasivos e desnecessários, evitando ainda tratamentos equivocados, o que a torna essencial em um sistema de saúde pública onde a cada dia os recursos são menores e a procura maior.

## Referências

1. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. Geneva: WHO Report; 2006.
2. 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):409-16.
3. SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Ministério da Saúde [Homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2007 May 15]. Available from: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/index.php?name=Tnet>
4. Melo, FAF. Atividade da adenosina deaminase(ADA) isolada e combinada a outras variáveis no diagnóstico da tuberculose pleural e sua aplicabilidade em infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) [thesis]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1997.
5. Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase, and interferon-gamma in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest*. 2000;118(5):1355-64.
6. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard JJ. Use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for tuberculous pleurisy. *Thorax*. 1995;50(6):672-4.
7. Roth BJ. Searching for tuberculosis in the pleural space. *Chest*. 1999;116(1):3-5.
8. Kataria YP, Khurshid I. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest*. 2001;120(2):334-6.
9. Giusti G, Gakis C. Temperature conversion factors, activation energy, relative substrate specificity and optimum pH of adenosine deaminase from human serum and tissues. *Enzyme*. 1971;12(4):417-25.
10. Burgess LJ, Swanepoel CG, Taljaard JJ. The use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for peritoneal tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2001;81(3):243-8.
11. Collazos J, España P, Mayo J, Martínez E, Izquierdo F. Sequential evaluation of serum adenosine deaminase in patients treated for tuberculosis. *Chest*. 1998;114(2):432-5.
12. Sharma SK, Suresh V, Mohan A, Kaur P, Saha P, Kumar A, et al. A prospective study of sensitivity and specificity

- of adenosine deaminase estimation in the diagnosis of tuberculosis pleural effusion. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2001;43(3):149-55.
13. Lee YC, Rogers JT, Rodriguez RM, Miller KD, Light RW. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest.* 2001;120(2):356-61.
  14. Porcel JM, Vives M. Differentiating tuberculous from malignant pleural effusions: a scoring model. *Med Sci Monit.* 2003;9(5):CR175-80.
  15. Jiménez Castro D, Díaz Nuevo G, Pérez-Rodríguez E, Light RW. Diagnostic value of adenosine deaminase in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Eur Respir J.* 2003;21(2):220-4.
  16. Carstens ME, Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JJ. Isoenzymes of adenosine deaminase in pleural effusions: a diagnostic tool? *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998;2(10):831-5.
  17. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard JJ. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest.* 1996;109(2):414-9.
  18. Laniado-Laborín R. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion: is it really an ideal test? A word of caution. *Chest.* 2005;127(2):417-8.
  19. Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ.* 1994;309(6954):597-9.
  20. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000;283(15):2008-12.
  21. Bem AF, Caputi CS, Meireles FB, Vargas AP, Carlotto MS, Huber IC. Valor diagnóstico da determinação da atividade da adenosina deaminase no derrame pleural tuberculoso em indivíduos infectados e não infectados pelo HIV. *RBAC.* 2005;37(1):23-6.
  22. Deeks JJ. Systematic reviews in health care: Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. *BMJ.* 2001;323(7305):157-62.
  23. Jones CM, Athanasiou T. Summary receiver operating characteristic curve analysis techniques in the evaluation of diagnostic tests. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(1):16-20.
  24. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med.* 1993;12(14):1293-316.
  25. Zamora J, Abraira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol.* 2006;6:31.
  26. Kaisemann MC, Kritski AL, Pereira MFC, Trajman A. Dosagem da atividade da adenosina deaminase no líquido pleural para o diagnóstico da tuberculose pleural. *J Bras Pneumol.* 2004;30(6):549-56.
  27. Chalhoub M, Cruz AA, Marcilio C, Netto MB. Valor da determinação da atividade da adenosina desaminase (ADA) no diagnóstico diferencial dos derrames pleurais. *Rev Assoc Med Bras.* 1996;42(3):139-46.
  28. Bottini PV, Alves-Cunha FA, Souza MI, Garlipp CR. Lymphocytic pleural effusions: diagnostic application of adenosine deaminase activity. *J Bras Patol.* 1996;32(4):146-52.
  29. Cestari Filho F, Rassi RH, Mendonça SAD, Pires MFC, Rassi IE, Morrone N. Atividade da adenosina deaminase (ADA) no diagnóstico do derrame pleural. *Rev Paul Med.* 1987;105:276-278.
  30. De Oliveira HG, Rossatto ER, Prolla JC. Pleural fluid adenosine deaminase and lymphocyte proportion: clinical usefulness in the diagnosis of tuberculosis. *Cytopathology.* 1994;5(1):27-32.
  31. Silva Junior CT. Adenosina desaminase versus histopatológico pleural: Avaliação da importância da toracocentese isolada para o diagnóstico da tuberculose pleural [thesis]. Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense; 2000.