42 AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PLEURAL

Márcia Seiscento
Médica Assistente da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Lisete R. Teixeira
Professora Assistente da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Francisco S. Vargas
Professor Titular da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Derrame pleural, de etiologia tuberculosa, é comum em países com alta incidência de tuberculose (TB). No Brasil, onde esta incidência é alta (51,3/100.000 habitantes – 1998)[1], a tuberculose extrapulmonar ocorre em aproximadamente 15% dos casos, sendo o derrame pleural, o mais freqüente[1,9]. No estado de São Paulo, responsável por 20% dos casos de tuberculose notificados no país (1998 a 1999), a forma extra-pulmonar ocorreu em 18% dos casos, sendo 8% na variante pleural[2].

Nos países, com alta incidência de TB, o acometimento pleural reflete uma alta taxa de infecção primária, enquanto nos países com baixa incidência resulta de reativação de infecções anteriores[3]. O critério mais utilizado para classificar TB pleural primária ou pós primária fundamenta-se nos achados radiológicos e/ou bacteriológicos. Na ausência de baciloscopia positiva e de lesões pulmonares, considera-se como sendo uma manifestação primária. A presença de baciloscopia positiva e/ou lesões do parênquima, permite classificar a tuberculose como pós primária[4].

A positividade da pesquisa direta ou da cultura para bacilo álcool ácido resistente (BAAR) no escarro, no escarro induzido ou no lavado broncoalveolar, (na ausência de expectoração espontânea), pode ser indicativo de comprometi-mento pulmonar, mesmo na ausência de alterações parenquimatosas visíveis ao exame radiológico convencional[5]. Com o advento de métodos radiológicos mais acurados, como tomografia computadorizada de alta resolução ou tomografia por emissão de positrons (PET- SCAN), o diagnóstico do comprometimento do parênquima pulmonar, em particular das lesões subpleurais, se torna mais evidente, caracterizando a importância do binômio pulmão-pleura na TB pleural[6].

Patogenia

O derrame pleural, reflexo de uma intensa atividade inflamatória, resulta de uma reação de hipersensibilidade tardia à presença do bacilo no espaço pleural, o qual sendo fagocitado pelos macrófagos locais desencadeia uma resposta imune do tipo celular por ativação dos linfócitos TH CD4 [8].

O comprometimento pleural é decorrente de um foco pulmonar primário e ocorre, com freqüência, após alguns meses da primo-infecção tuberculosa. A reação pleural à agressão pelo bacilo da tuberculose pode ocorrer por diferentes mecanismos:

a) ruptura de foco caseoso na região subpleural
b) contiguidade da lesão pulmonar
c) ruptura de gânglio mediastinal
d) via hematogênica ou linfática

A presença de bacilos no líquido pleural nem sempre é evidente, fazendo supor que possa existir uma reação inflamatória de hipersensibilidade que altere secundariamente a fisiologia do mesotélio. A intensa

reação inflamatória envolvida neste processo, obstrui os poros linfáticos da pleura parietal, contribuindo no acúmulo de líquido e proteínas no espaço pleural.

O mecanismo da reação inflamatória, na tuberculose pleural, não é totalmente conhecido, mas envolve macrófagos, neutrófilos, linfócitos, células mesoteliais e numerosas citoquinas[9]. A presença do *M. tuberculosis* no espaço pleural, provoca inicialmente o aumento de neutrófilos, que são essenciais para a formação inicial do granuloma, e diferentes populações de monócitos-macrófagos e linfócitos sangüíneos. Após alguns dias do início da ativação celular, os linfócitos TH CD4 predominam no líquido pleural, com a relação CD4/CD8 mais alta no líquido pleural que no sangue (4,3 e 1,6 respectivamente)[8,9].

O bacilo, após ser fagocitado, cresce primariamente nas vesículas dos macrófagos (fagolipos-somas) que ativados e parasitados secretam as interleucinas-1 e 2, sensibilizando os linfócitos TH CD4 na diferenciação para TH1 e amplificando a resposta imune. Estes fatos determinam o recrutamento de novas células efetoras, com produção de interferon-gama (IFN) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa)[9]. Estas duas citoquinas, acredita-se serem responsáveis pela ativação dos próprios macrófagos, além de influenciar na produção de radicais de nitrogênio e oxigênio que estão envolvidos na destruição ou inibição do crescimento do bacilo. Os macrófagos podem também produzir interleucina-12, que estimula a produção de mais linfócitos CD4 TH1.

Tem sido demonstrado que as citoquinas, tem também um papel importante no recrutamento da população celular envolvida na resposta inflamatória, agindo diretamente na célula mesotelial, amplificando a resposta das células recrutadas e estimulando a matriz celular. As células mesoteliais estimuladas por citoquinas como IL-1β e TNF-alfa podem estimular a produção de outras citoquinas, mantendo o processo inflamatório. Por sua vez, as citoquinas derivadas das células mesoteliais como o fator de crescimento dos fibroblastos (FGF) e o fator de transformação (TGF-β) podem estimular a proliferação de novas células mesoteliais e provocar o aumento da deposição de moléculas da matriz extra celular. A presença de FGF-ß e IL-8 são responsáveis pela rápida multiplicação de novos capilares, responsáveis pela adesão das pleuras no processo inflamatório. Alguns autores demonstraram, *in vivo* e *in vitro*, que o TGF-ß pode antagonizar os efeitos do TNF-alfa e interferon–gama, diminuindo a função dos linfócitos e macrófagos, levando à regressão do processo inflamatório e estimular a substituição do tecido fibrótico por tecido de reparação.

CLÍNICA

Tanto a forma pleural quanto a pulmonar, são mais freqüentes em jovens, com predomínio no sexo masculino. Dos 3.206 casos de tuberculose pleuro-pulmonar, notificados no Estado de São Paulo (1998 a 1999), 69% eram do sexo masculino estando 70% na faixa etária de 15 a 44 anos e 17% entre 44 e 59 anos. Notou-se que em 10% dos casos a idade era superior a 60 anos e em apenas 3% inferior a 14 anos[2].

A apresentação clínica, pode variar de uma forma aguda, simulando pneumonia bacteriana, a uma forma de doença pouca sintomática. Tosse não produtiva, dor torácica e dispnéia são os sintomas mais comuns. Outras manifestações são febre, sudorese noturna, adinamia, anorexia e perda de peso.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Imagem

a) Estudo radiológico do tórax

A radiografia de tórax, em posição póstero-anterior, pode demonstrar a presença do derrame pleural, usualmente unilateral, pequeno ou moderado, sendo rara a presença de derrames volumosos. Em uma série de 100 casos, avaliados no ambulatório de pleura do HC-FMUSP (1998-1999), 75% apresentavam derrame pleural de moderada intensidade (velamento inferior a 2/3 do hemitórax).

A presença de lesões parequimatosas sugestivas de tuberculose, tais como cavitações, opacidades lineares ou confluentes e nodulação com ou sem confluência são freqüentes. O reconhecimento destas alterações auxilia no diagnóstico[8].

b) Ultra-sonografia

É método sensível na detecção principalmente de derrames sub-pulmonares ou de pequeno volume. Muito útil na diferenciação entre espessamento e der-

rame pleural e na localização de derrames septados com o objetivo de orientar a realização da toracocentese diagnóstica.

c) Tomografia Computadorizada

A tomografia computadorizada de tórax pode ser utilizada na quantificação do espessamento ou derrame pleural. Em certos casos, orienta a punção nos derrames septados ou com pequenas quantidades de líquido. Contribui ainda como método auxiliar para avaliar alterações parenquimatosas e mediastinais não avaliadas na radiografia de tórax.

Teste Tuberculínico

Na população com alta incidência de TB, ou em países onde a vacinação com BCG é rotineira, o encontro de reação positiva tem pouco valor diagnóstico. Em adendo, em pacientes HIV positivos ou anérgicos, o teste negativo não afasta o diagnóstico da doença.

Na fase inicial ou aguda da TB pleural, o teste cutâneo pode ser negativo. Nesta fase, existe normalmente linfopenia periférica transitória, pois os linfócitos CD4 se encontram recrutados no espaço pleural. Após aproximadamente 2 meses pode haver viragem do PPD[10]. Somente o reconhecimento desta viragem auxilia no diagnóstico da tuberculose permitindo reconhecer a existência de contato recente com o bacilo.

Bacteriologia

A baciloscopia do líquido pleural é positiva em menos de 10% dos casos. A positividade da cultura para o *M. tuberculosis* oscila numa faixa ampla, pode ser positiva em apenas 11% dos casos ou atingir valores, praticamente extremos, de até 80%, dependendo da metodologia utilizada[9-11].

Embora a grande maioria dos pacientes com TB pleural apresente tosse com pouca expectoração, a associação pleuro-pulmonar é freqüente[14]. A coleta de escarro, induzindo sua eliminação, para a pesquisa de BAAR e cultura demonstrou ser método auxiliar na investigação diagnóstica.

a) Bioquímica

O aspecto do líquido pleural é geralmente seroso e raramente sero-hemorrágico, sendo considerado como exsudato segundo os critérios de Light[12].

Critérios de Light

- **Relação entre as proteínas do líquido pleural e do sangue superior a 0,5**
- **Relação entre a desidrogenase lática (DHL) da pleura e do sangue superior a 0,6**
- **DHL no líquido pleural superior a dois terços da sangüínea, geralmente acima de 200 UI/L**

b) Glicose

A dosagem da glicose, na tuberculose pleural, segue o mesmo padrão dos outros derrames exsudativos. Níveis reduzidos, em torno de 60 mg/dl, são pouco freqüentes, podendo ocorrer na tuberculose, nos derrames neoplásicos e nos secundários à artrite reumatoide e parapneumônicos.

c) ADA

A adenosina deaminase (ADA) é uma enzima que catalisa a conversão da adenosina em inosina. É produzida pelos linfócitos e monócitos eleva-se significativamente quando estes estão ativados, como nos casos de TB, empiema, linfomas, artrite reumatoide, lúpus eritematoso e raramente em adenocarcinoma. O aumento de ADA, principalmente de ADA_2 produzida pelos monócitos é indicativo de uma resposta inflamatória localizada.

Vários trabalhos da literatura[13-18] relatam que a elevação da ADA no líquido pleural tem sensibilidade de 82-100% e especificidade de 89-100%, sendo aceitos, para tuberculose pleural, valores de corte de 40 a 70 U/L, quando se utiliza a dosagem pelo método colorimétrico de Giusti[19]. Os mesmos valores podem ser utilizados para pacientes com sorologia positiva para HIV e para diabéticos, embora nestes os níveis de ADA podem encontrar- se menos elevados.

A dosagem da ADA é um recurso útil, podendo ser aceito como excelente método diagnóstico por ser de fácil execução, de baixo custo, com ausência de

Tabela 1 - Padrões bioquimicos, ADA e citologia de pacientes com derrame pleural por cancer ou tuberculose. Ambulatório de doenças pleurais HC FMUSP/SP(1999-2000)

	Tuberculose	Câncer
N	**95**	**96**
Proteínas (g/dl)	**5,3 ± 0,8 ***	**4,3 ± 1,0**
ADA (U/L)	**107,4 ± 39,9 ***	**28,6 ± 47,0**
Total de células mm^3	**2986 ± 2203**	**1811 ± 2082**
Células mesoteliais (%)	**1,5 ± 2,7 ***	**6,5 ± 10,9**
Leucócitos (%)	**85,9 ± 14,3 ***	**60,7 ± 26,1**
Neutrófilos (%)	**7,8 ± 18,8 ***	**13,4 ± 20,3**
Linfócitos (%)	**89,1 ± 21,4 ***	**79,9 ± 25,4**

(* p< 0,001). A tabela expressa os valores em média e desvio padrão

complicações e eficácia diagnóstica superior à biopsia, quando associada à bioquímica e à citologia do líquido pleural.

O diagnóstico diferencial, mais freqüente, em casos de ADA > 40 U/L deve incluir o empiema, os linfomas e a artrite reumatoide. O empiema pode ser facilmente diferenciado pelo quadro clínico, pelo aspecto do líquido (turvo ou purulento) e pela citologia quantitativa que demonstra predomínio de polimorfonucleares. Os derrames neoplásicos, com quadro clínico muitas vezes sugestivo, em grande percentual fornecem citologia oncótica positiva. Finalmente, o derrame pleural secundário à artrite reumatoide é relativamente pouco freqüente e na maioria das vezes apresenta história prévia da doença e diagnóstico laboratorial definido.

Os linfomas, representam o principal problema no diagnóstico diferencial, uma vez que em ambos os casos (TB e linfoma) temos exsudatos linfocíticos em pacientes com faixas etárias próximas, história clínica semelhante e freqüentemente com ADA em níveis superiores a 40 U/L. Associa-se a isso a freqüente concomitância observada entre pacientes com AIDS e desenvolvimento de linfomas quer sejam primários de cavidade pleural ou secundários. Nestes casos, exames citológicos do líquido pleural associados a técnicas de imuno-fenotipagem, conduzem, com relativa segurança, ao diagnóstico etiológico.

A tendência que se vislumbra é de se estabelecer o diagnóstico com procedimentos menos invasivos, dispensando a realização da biópsia pleural. Deve-se enfatizar que considerando a dosagem das proteínas, a contagem diferencial das células no líquido pleural e a ADA, o diagnóstico pode ser estabelecido na maioria dos casos. Poderia-se reservar a indicação de biópsia de pleura para os casos duvidosos[25].

Citologia

O número de leucócitos no derrame tuberculoso é variável, estando aumentado proporcionalmente ao número de linfócitos e alcançando níveis de 50 a 90%[20-23]. Em pacientes com sintomas há menos de 15 dias pode haver predomínio de leucócitos polimorfonucleares, caracterizando a fase aguda da inflamação.

O número de células mesoteliais é geralmente inferior a 5%. O encontro de mais de 5% de células mesoteliais no derrame pleural tuberculoso não é habitual, sugerindo a necessidade de maior exploração

para confirmação do diagnóstico[24]. A presença de eosinofilia no líquido pleural praticamente exclui o diagnóstico de TB.

Biópsia e Exame Anátomopatológico

O número de fragmentos necessários para o diagnóstico depende da habilidade em se conseguir o fragmento de pleura parietal. De maneira geral, dois fragmentos, de pleura parietal, são suficientes para a realização do exame patológico e um fragmento é necessário para a realização da cultura do fragmento. A associação da biópsia e cultura do fragmento permite diagnóstico em até 87% dos casos[25,26].

O diagnóstico etiológico requer a demonstração do *M. tuberculosis* no líquido pleural ou a demonstração de granulomas com ou sem necrose de caseificação e ou a presença do bacilo no tecido. Embora outras doenças como sarcoidose, artrite reumatóide ou doenças fúngicas, possam se apresentar com lesões granulomatosas na pleura, mais de 95% dos casos com esta histologia apresentam TB.

A morfologia da lesão causada pela micobacteria pode variar, dentro de um amplo aspecto, desde um padrão granulomatoso até um padrão identificado como exsudativo.

O granuloma completo consiste de uma lesão com resposta macrofágica, contendo células epitelióides e células gigantes, envolvendo área central contendo material necrótico eosinofílico acelular. A multiplicação bacilar é mínima, neste tipo de lesão. O granuloma incompleto consiste de lesão com supuração central contendo numerosos neutrófilos polimorfonucleares, envolvido por reação inflamatória granulomatosa, contendo combinações variáveis de células polimorfonucleares, linfócitos e plasmócitos, sem caseificação. A formação do granuloma requer imunidade celular bem preservada, a qual é prejudicada na imunodepressão causada pelo HIV, como resultado da perda progressiva das células T.

A lesão exsudativa se caracteriza pela presença de acúmulos de granulócitos e linfócitos. Neste tipo de lesão, a proliferação bacilar é intensa. As lesões exsudativas são freqüentes quando há grandes quantidades de bacilos e quando há prejuízo da resposta imune[27]. Como a TB pleural é freqüentemente paucibacilar, o padrão anátomo-patológico predominante é de formação de granulomas completos ou incompletos. Em pacientes com HIV positivos e ou diabéticos graves pode não haver formação destes granulomas, dificultando o diagnóstico pela análise anatomopatológica.

A análise morfométrica dos compartimentos pleurais pode sugerir o diagnóstico de TB pleural em casos onde não é possível demonstrar o granuloma formado. Capelozzi et al[28] demonstraram, em análise morfométrica de biópsias de pleura, que a TB pleural pode ser sugerida quando há uma grande deposição de fibrina na camada submesotelial.

Interferon gama

O interferon gama é uma citoquina produzida pelos linfócitos CD4 ativados após o contato com o *M. tuberculosis*. A dosagem desta citoquina, no líquido pleural, tem demonstrado alta sensibilidade e especificidade, apresentando desempenho diagnóstico semelhante ou superior à ADA no diagnóstico da TB pleural.

Wongtim e Villena[29] estudaram o interferon gama, em portadores de derrame pleural, incluindo a etiologia tuberculosa. Referem sensibilidade de 94 a 99% e especificidade de 96 a 98% no diagnóstico de tuberculose, independente de serem ou não portadores do virus do HIV. Em pacientes com linfoma, vasculites ou doenças do tecido conectivo não se observaram valores elevados de interferon gama.

Embora seja um exame mais oneroso que a ADA o interferon gama permite diagnóstico diferencial com doenças do colágeno, principalmente artrite reumatóide, linfoma e derrame parapa-neumônico, em cujas situações, a ADA pode encontrar-se elevada.

PCR

É um método diagnóstico baseado na amplificação da seqüência genômica do *M. tuberculosis* in vitro. É teoricamente altamente especifico, porém passível de contaminação, sendo esta a principal causa de falso positivo. A sensibilidade do teste está relacionada com vários fatores, desde o número de bacilos presentes no líquido pleural, até a padronização da técni-

ca e a seqüência fenotípica utilizada pelo laboratório.

Pode haver uma alta taxa de falso positivo em pacientes com PPD positivo, que indica exposição ao *M. tuberculosis* e não necessariamente atividade de doença. Resultados falso negativos podem ser atribuídos à dificuldade de recuperação da seqüência genômica quando o número de bacilos é escasso, como na TB pleural [31]. É uma técnica promissora embora atualmente, além do alto custo necessite de padronização, tendo sido aprovada a sua utilização apenas em espécimes respiratórias. O teste pode ser positivo, mesmo após a cultura ter se tornado negativa ou mesmo ser positivo após completa terapia e cura. O resultado deste exame deve ser interpretado baseando-se na clínica.

A grande vantagem deste método é o menor tempo de diagnóstico. A análise do líquido pleural a fresco, assim como a análise do fragmento de pleural aumentam a sensibilidade do exame. A técnica do PCR, em tecidos, tem sido utilizada para aumentar a acurácia diagnóstica de processos granulomatosos e ou no diagnóstico de outras micobacterias não tuberculosas.

Os métodos considerados padrão ouro de diagnóstico, como cultura e biópsia apresentam significante limitação pela sensibilidade, dificuldade de realização em ambulatório e demora na obtenção do resultado. Em algumas situações é necessária a utilização da experiência clínica, o conhecimento sobre a prevalência de TB na região e a análise bioquímica e citológica do líquido pleural. Diante destas circunstâncias a utilização de métodos como a dosagem de ADA e ou mesmo inteferon gama poderão agilizar o diagnóstico diante de um contexto de análise laboratorial e clínica.

Tratamento

A resolução da TB pleural pode ser espontânea, mesmo sem tratamento. A ausência de diagnóstico e tratamento de TB pleural pode levar, no futuro, à ocorrência de TB pulmonar e ou extrapulmonar em 65% dos casos, nos 5 anos subseqüentes[14,25].

O procedimento terapêutico atualmente recomendado é a punção e ou punção/biopsia pleural diagnóstica, com retirada do líquido, até que o paciente se sinta confortável. Não há necessidade da retirada total do líquido, uma vez que após o início do tratamento, este é rapidamente absorvido.

O tratamento quimioterápico preconizado é o esquema I, que inclui a administração de Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida durante 6 meses, sendo que após 2 meses de tratamento é excluída a Pirazinamida (2RHZ/4RH). Nos casos de retratamento ou retorno após abandono acrescenta-se o Ethambutol por 6 meses, esquema IR (2RHZE, 4RHE) durante seis meses. O esquema III representado pela associação de Estreptomicina, Etionamida, Pirazinamida e Ethambutol (2SEZEt/9EEt) durante 3 meses, mantendo-se por mais 9 meses Etionamida e Ethambutol é utilizado em falência ou intolerância aos esquemas I e IR. A utilização de outros esquemas requer testes de sensibilidade com comprovação de resistências às drogas preconizadas[1].

O espessamento pleural é uma seqüela, muitas vezes, circunscrita a pequenas áreas pleurais, sendo cada vez mais rara a necessidade de decorticação pulmonar após o tratamento. O uso de corticóide não parece interferir na diminuição das seqüelas nem na evolução da doença, portanto o seu uso não é recomendado. Entretanto, pode ser às vezes indicado na fase inicial do tratamento em casos em que a sintomatologia é exuberante [32].

Empiema

Representa uma infecção ativa do espaço pleural. O líquido pleural é purulento e geralmente contém grande número de bacilos. A citologia quantitativa apresenta grande número de neutrófilos, a glicose é baixa, o nível de DHL elevado e o PH inferior a 7,2.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com empiema de etiologia bacteriana, através da pesquisa e/ou cultura de BAAR e ou biópsia de pleura. É freqüente a presença de lesões parenquimatosas associadas. A ADA pode estar elevada, acima de 40U/L, não podendo ser porém utilizada como critério diagnóstico diferencial porque pode estar aumentada nas duas situações TB ou empiema.

O tratamento consiste na drenagem do líquido e na instituição de quimioterapia antituberculose. A drenagem, às vezes deve ser mantida por período prolongado. A pleuroscopia pode ser necessária para desfazer as áreas de fibrose e a toracostomia em casos de drenagem prolongada sem expansão do parênquima.

Complicações ocorrem por dificuldade de expansão do parênquima pulmonar. Devido à fibrose localizada, às vezes o nível sérico do medicamento é difícil de ser atingido, podendo levar à ocorrência de multirresistência.

As seqüelas mais observadas são o espessamento pleural, as fístulas e a lesão do parênquima pulmonar. Procedimentos cirúrgicos como decor-ticação, lobectomia ou pneumectomia podem ser necessários.

Referência Bibliografica

1.Plano Nacional de Controle da Tuberculose: manual de normas/Comitê Técnico-Científico de Assessora-mento à Tuberculose. 5 Ed.-ver. e ampl.-Brasilia: Ministério da Saúde, 2000

2.Centro de Vigilância Epidemiológica Alexandre Vranjac, Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo- Boletim epidemiológico 1998 e 1999.

3.Valdez l, Alvarez D, San Jose E et al. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion in young patients in a region o high prevalence of tuberculous. Thórax 1995;50 :600- 3

4.CK Lian, KH Lim, CMM Wong. Int. Tuberculous Pleurisy as a manifestation of primary reativation in a region with a high prevalence of tuberculosis. J Tuber Lung Dis 1999; 3 :816- 82

5.Rezende VMC, Conde MB, Soares SL et al. A utilidade do escarro induzido no diagnóstico do derrame pleural por tuberculose. J. Pneumol 1999 :24(1): 596

6.Aggarwal NA, Gupta D, Jindal SK. Diagnosis of Tuberculosis Pleural effusion. Indian J Chest Dis Allied Sct 1999;41:89-100.

7.Wisdow O, Nilsson BS: Pleurisy induced by intrapleural BCG in imunized guines pigs. Eur J Respir Dis 1982;63:425- 34

8.Ferret J. Pleural tuberculosis: incidence, pathogenesis, diagnosis and treatment. Cur Opin in Pulm Med 1996;2:327- 34

9.Rossi GA, Balbi B, Manca F. Tuberculous pleural effusion: evidence for a selective presence of PPD-specific T-lynphocytes at the site of inflamation in the early phase of infection. Am Rev Respir Dis1987; 136:579.

10.Kattayar SK, Singh RP, Upadhyar GC et al. Cultivation of Mycobacterium tuberculosis and its histopathology in Suspected cases of Tuberculosis Pleural effusion. Indian J Pathol Microbiol 1997;40:51- 54

11.Seiscento M, Gonçalves MJPR, Pinto JA et al. Tuberculose pleural – Confirmação por anatomopatológico e cultura. J Pneumol 1990; 19:94

12.Light RW. Pleural Disease Cur Opin Pulm Med 1996;2,311-14

13.Olivieira HG, Rossalto ER, Prolla JC. Pleural fluid adenosine deaminase and lymphocyte proportion: clinical usefulness in the diagnosis of Tuberculosis. Cytophatoly 1994;5:27- 32

14.Melo FAF, Affiune JB, Santos M L et al- Diagnóstico da tuberculose pleural pela ADA, isolada e combinada a outras variáveis, incluisive em HIV positivos. A Folha Médica 2000;3:9-21.

15.Riantawan P, Chaowalit P, Wongsangien M et al. Diagnostic Value of Pleural Fluid Adenosine Deaminase in Tuberculosis Pleuritis with Reference to HIV Coinfection and a Bayesian Analysis Chest 1999;116:97- 103

16.Valdes L, San Jose E, Alvarez D et al. Adenosine (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusion: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculosis pleurisy. Eur Respir J 1996; 9:747- 51

17.Valdez L, Alvarrez D, San Jose E et al Tuberculous pleurysy: a study of 254 patients. Arch Intern Med 1998; 158:2017- 21

18.Chalhoub M, Cruz AA, Narcílio C et al. Valor da determinação da atividade de adenosina deaminase (ADA) no diagnóstico diferencial dos derrames pleurais. Rev Ass Med Brasil 1996;42:132- 46

19.Giusti G. Adenosine deaminase. In Methods of Enzimatic Analysis,vol 2. Edited by Bergmeyer HU, New York, Academic Press, 1974; 1092- 99

20.Antonangelo L, Teixeira LR, Carmo AO, et al Tuberculose pleural, efetividade das técnicas laboratoriais no diagnóstico etiológico. J. Pneumol. 1998, 24: 136

21.Ferret J. Pleural tuberculosis . Eur Respir J 1997;10:942- 47

22.Berger HW, Mejia E. Tuberculous pluerisy. Chest 1973;63:88- 92

23.Light RW, Erosan YS, Ball. Cells in pleural fluid:their value in diferential diagnosis. Arch Intern. Med 1973;132:854- 60.

24.Kam YL- Numerous Mesothelial cells in Tuberculosis Pleural Effusion.Chest 1989;96:438- 39

25.Baumann MH. Closed needle pleural biopsy: A necessary tool? Pulmonary Perpsectives 2000;4:1-3

26.Kirsch MC, Kroe M, Azzi L.R. The Optimal Number of Pleural Biopsy Speciments for a Diagnosis of Tuberculosis Pleurisy. Chest 1997;112:702- 6

27.Dannenberg AM, Tomashefski JFJr. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis. in Fishnamans AP, ed. Pulmonary Diseases and Disordes. 1998, 2447- 71

28.Capelozzi VL, Saldiva PHN, Antonangelo L et al. Quantitation in inflamatory pleural disease distinguish tuberculosis and paramalignant from chronic non-specific pleuritis. J. Clin Pathol 1997;50:935-40

29.Wongtim S, Silachamroon U, Ruxrungtham K et al. Interferon gamma for diagnosing tuberculous pleural effusions.Thorax 1999;54:921- 24

30.Vilena V, Lopes-Encuentra A, Echave-Sustaeta J et al. Interferon –Y in 388 immunocompromissed and immunocompetent patients for diagnosing pleural tuberculosis . Eur Respir J 1996;9,2635-39

31.Villegas MV , Lambrada LA, Saravia GN. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase, and interferon in pleural fluid for the differencial diagnosis of pleural tuberculosis. Chest 2000;118:1355-64

32.Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S Adjuntive corticosteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature. Clin Infect Dis 1997;25:872-87