

# Atividade da adenosinadeaminase no líquido cefalorraquiano

Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid

Élcio Miranda<sup>1</sup>, Mirella Maccarini Peruchi<sup>2</sup>

Jaime Lin<sup>3</sup>, Marcelo Rodrigues Masruba<sup>4</sup>

Maria de Lourdes Amud Ali dos Reis<sup>5</sup>, João Baptista dos Reis Filho<sup>6</sup>

## Resumo

*Introdução.* A adenosinadeaminase (ADA) é uma enzima que participa no metabolismo das purinas e, quando aumentada, foi tida por alguns autores como útil e até mesmo patognomônica da meningoencefalite tuberculosa (MTB). O objetivo deste trabalho é determinar o nível da atividade da adenosinadeaminase no líquido cefalorraquiano (LCR) em diversas condições patológicas, com especial referência a MTB.

*Métodos.* A atividade da ADA foi estudada em 321 amostras de LCR de pacientes com meningite de diversas etiologias e outras alterações do LCR.

*Resultados.* Amostras obtidas de pacientes portadores de MTB apresentaram um aumento estatisticamente significativo entre a média da atividade da ADA e a média do grupo controle, e também em relação à média dos outros grupos: meningite séptica, meningite linfocitária e amostras em que se adicionou sangue humano fresco. Quando comparado ao grupo controle, amostras provenientes de pacientes com meningites de outras etiologias que não a tuberculosa também apresentavam aumento na atividade da ADA.

*Discussão.* Verificou-se que há correlação direta entre a atividade da ADA e o número de linfócitos presentes na amostra de LCR. Assim sendo, o aumento da atividade desta enzima não é patognomônico de MTB, aumentando inclusive com a mistura de sangue acidental no LCR. Entretanto, verificou-se que a atividade da ADA acima de 24,1U/L em amostra de LCR é altamente sugestiva do diagnóstico de MTB.

**Palavras-chave:** adenosina deaminase, líquido cefalorraquiano.

## Abstract

*Introduction.* Adenosine deaminase (ADA) is an enzyme that participates in the metabolism of purines and, when its levels are high, some authors considered that it is useful or even pathognomonic of tuberculous meningitis (TBM). The objective of this study is to evaluate the levels of ADA activity in cerebrospinal fluid (CSF) of several pathologic conditions, especially TBM.

*Methods.* Adenosine deaminase activity was studied in 321 samples of CSF from patients with meningitis from several etiologies and with other CSF alterations.

*Results.* Samples from patients with TBM presented high ADA activity when compared with controls and when compared with the other groups. When compared to the controls, samples of CSF from patients with meningitis other than TBM also presented high ADA activity.

*Discussion.* There is a direct correlation between ADA activity and the number of CSF lymphocytes, showing that a high ADA activity is not pathognomonic of TBM, increasing even with accidental blood mixture. However, ADA levels above 24.1U/L in a CSF sample are highly suggestive of TBM.

**Keywords:** adenosine deaminase, cerebrospinal fluid

<sup>1</sup> Mestre pelo Curso de Pós-graduação em Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

<sup>2</sup> Médica-residente do Serviço de Radiologia do Hospital Heliópolis.

<sup>3</sup> Médico-residente do Setor de Neurologia Infantil – Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da UNIFESP.

<sup>4</sup> Médico-assistente do Setor de Neurologia Infantil – Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da UNIFESP.

<sup>5</sup> Bióloga da Disciplina de Neurologia da UNIFESP.

<sup>6</sup> Professor Adjunto da Disciplina de Neurologia da UNIFESP.

Trabalho realizado na Disciplina de Neurologia do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da UNIFESP.

Endereço para correspondência:

Jaime Lin: Endereço: Rua Dr Altino Arantes 742 – apto 84B, Bairro: Vila Clementino - CEP 040402-003 São Paulo – SP – Brasil

## Introdução

Até o presente momento, a tuberculose (TB) é problema sanitário mundial e segundo diversos pesquisadores está em recrudescência.<sup>12</sup>

A meningite tuberculosa (MTB) representa uma complicação da infecção primária, podendo ser também conseqüência de reativação tardia da TB em qualquer parte do organismo<sup>21</sup>. Grande parte das crianças é infectada por via respiratória, tendo como fonte de contágio um adulto portador de TB[3]. A enfermidade incide especialmente nas crianças entre seis e 24 meses de idade, sendo rara antes dos três meses, quando é considerada congênita.<sup>33</sup>

As manifestações neurológicas da MTB só se evidenciam algum tempo após a instalação da infecção, com o aparecimento de sinais e sintomas de sofrimento meningoencefálico. Nesses casos, o exame de LCR é fundamental para o diagnóstico da MTB.<sup>8</sup> Esse exame mostra um quadro inflamatório crônico caracterizado por pleocitose de predomínio linfocitário, presença de neutrófilos, proteínas elevadas e glicose diminuída.<sup>5-15</sup> O ácido láctico mostra-se elevado, servindo como auxiliar no diagnóstico diferencial com meningites linfomonocitárias.<sup>1</sup>

O processo inflamatório exsudativo é conseqüência de uma reação de hipersensibilidade resultante da liberação de bacilos no espaço subaracnóideo raquiano, sendo mais acentuada na porção da meninge situada na base do crânio.<sup>21</sup>

A microscopia direta do sedimento do LCR ainda é o método primário inicial na investigação para todas as formas de meningite.<sup>5</sup> No entanto, a demonstração do bacilo de Koch pelo exame direto do sedimento do LCR centrifugado não é freqüente, principalmente na fase inicial da doença.<sup>9</sup> A baixa sensibilidade da microscopia direta para o diagnóstico da MTB é justificada pela pequena quantidade de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), pelo pequeno volume de LCR a ser analisado por este método e pelo uso de tuberculostáticos.<sup>5,19</sup>

O método mais utilizado para o diagnóstico confirmatório de MTB ainda é feito pela detecção de BAAR em meios de cultura especiais, que também permitem a tipagem e determinação da sensibilidade desses organismos às drogas tuberculostáticas.<sup>5,17</sup>

A técnica de reação em cadeia por polimerase (PCR) para a amplificação da seqüência IS6110 mostrou ser um procedimento rápido e seguro para o diagnóstico

precoce da MTB. Com o emprego dessa técnica, a presença do *M. tuberculosis* foi confirmada em 35 das 63 (55,6%) amostras de LCR de pacientes com o diagnóstico final de MTB[20]. A PCR, no entanto, apesar de sua elevada especificidade, é de baixa sensibilidade, tecnicamente complexo, que requer profissionais de alto nível técnico e um rigoroso controle de qualidade. Estes fatores elevam o custo da PCR que, aliado à baixa sensibilidade, desanima laboratórios de rotina diagnóstica.<sup>20-22</sup>

Também têm sido utilizados métodos imunoenzimáticos na tentativa de se identificar anticorpos antimicobacterianos no LCR.<sup>6,29</sup>

Há poucos relatos na literatura indicando as técnicas de cromatografia gasosa e espectrometria de massas. O alto custo destes equipamentos dificulta a utilização dos mesmos na rotina diagnóstica.<sup>6,29</sup>

Uma outra metodologia é a inoculação em cobaio, tendo sido observados excelentes resultados. No entanto, o tempo elevado, de 30 a 40 dias, a necessidade de biotério para animais doentes e a necessidade de cremação da cobaia após a autópsia para calcinação dos ossos, devido à TB óssea, torna inviável sua utilização de rotina.<sup>11</sup>

A adenosinadeaminase (ADA) foi analisada pela primeira vez no soro humano em condições patológicas por Stephanek & Straub, em 1959<sup>31</sup>, e posteriormente estudada no LCR por Zotti, em 1961<sup>35</sup>, quando descreveu a importância da atividade dessa enzima em pacientes com neoplasia do SNC. A ADA quando aumentada foi tida por alguns autores como útil e até mesmo patognomônica da MTB.<sup>26-28</sup>

A ADA é uma enzima que participa no metabolismo das purinas, onde ela degrada a adenosina produzindo inosina.<sup>13</sup> A metabolização desses nucleotídeos deaminados leva à produção de hipoxantina, que pode ser então transformada em ácido úrico pela enzima xantina oxidase ou em mononucleotídeos pela ação da enzima hipoxantina-guanina-fosforibosiltransferase.<sup>13</sup>

Uma dificuldade na utilização da atividade da ADA como método diagnóstico é a variação muito grande no conceito dos níveis de normalidade (VR: 4 a 9 U/L).<sup>30-33</sup>

O objetivo deste trabalho é determinar o nível da atividade da ADA no LCR em diversas condições patológicas, com especial referência a MTB.

## Métodos

Fizeram parte deste estudo as amostras de LCR de 321 pacientes, 182 do sexo masculino e 139 do sexo feminino. As amostras formaram 11 grupos de estudo conforme denominação e descrição a seguir:

**GRUPO CONTROLE:** foi composto por 25 amostras de LCR cujos critérios de inclusão foram ter os parâmetros citológicos e bioquímicos dentro dos limites da normalidade.

**GRUPO LINFOCITÁRIO:** foi composto por 80 amostras de LCR cujos critérios de inclusão foram: ter hipercitose, com número global de células acima de 50 por  $\text{mm}^3$  com predomínio linfocitário. Com a finalidade de avaliar a influência das células linfocitárias, na atividade ADA, este grupo foi subdividido em 3 subgrupos: o subgrupo linfocitário 1 composto por 41 amostras com número global de células variando de 50 a 200 por  $\text{mm}^3$ , o subgrupo linfocitário 2 com número global de células variando de 201 a 300 por  $\text{mm}^3$  e o subgrupo linfocitário 3 com número global de células variando de 301 a 1.717 por  $\text{mm}^3$ .

**GRUPO MTB:** foi composto por 25 amostras de LCR de pacientes com MTB. Os critérios de inclusão foram contagem global de células e taxa de proteínas aumentadas, predomínio de linfócitos com ou sem a presença de bacilos, glicose diminuída, quadro clínico e estudo tomográfico compatíveis com MTB.

**GRUPO MENINGITE CRÔNICA:** foi composto por seis amostras de LCR de pacientes com outras meningites crônicas que não a MTB (neurocriptococose, neurosífilis e neurocisticercose) cujo critério de inclusão foi o diagnóstico por método imunobiológico e/ou exame direto pelo método da tinta da China.

**GRUPO MENINGITE LINFOCITÁRIA:** foi composto por 53 amostras de LCR de pacientes com meningite linfocitária. Os critérios de inclusão foram: pleocitose com predomínio de linfócitos, proteínas totais aumentadas e glicose normal.

**GRUPO MENINGITE AGUDA:** foi composto por 25 amostras de LCR de pacientes com quadro de meningite aguda. Os critérios de inclusão foram pleocitose ( $>100$  células/ $\text{mm}^3$ ), predomínio de neutrófilos, proteínas aumentadas e estudo bacteriológico negativo.

**GRUPO HIPERCITOSE:** foi composto por 84 amostras de LCR com aumento do número global de células, independente do tipo celular predominante, com taxas de glicose e proteínas normais.

**GRUPO MENINGITE SÉPTICA:** foi composto por 25 amostras de LCR de pacientes com meningite séptica. Os critérios de inclusão foram: pleocitose, predomínio de neutrófilos, proteínas totais aumentadas, glicose diminuída, bacteriologia positiva ou negativa.

**GRUPO PROTEÍNA:** foi composto por 24 amostras de LCR tendo como única alteração o aumento na concentração das proteínas totais (LCR cisternal  $>30\text{mg}/100\text{ml}$ ; LCR lombar  $>50\text{mg}/10\text{ml}$ ).

**GRUPO RECÉM-NASCIDOS:** foi composto por 29 amostras de LCR de recém-nascidos. Os critérios de inclusão foram: proteínas, glicose e contagem global de células dentro dos limites da normalidade.

**GRUPO SANGUE ACIDENTAL:** foi composto por 25 amostras de LCR dentro dos limites da normalidade com atividade da ADA de até 4 U/L, às quais foram adicionados sangue humano com valores de ADA dentro da normalidade. O número de hemácias variou de 12.750 a 40.800 células/ $\text{mm}^3$ . No grupo sangue acidental, a atividade da ADA também foi verificada após a adição de sangue humano e as medianas da atividade da ADA foram comparadas antes e após a adição do sangue humano.

A atividade da ADA foi determinada utilizando-se o método de Giusti [34].

Foram calculados as médias, as medianas e os desvios-padrão para cada grupo. Foi realizada a comparação das medianas entre os grupos através do teste não paramétrico de Mann-Whitney. Os cálculos foram executados com o programa MINITAB versão 12.0.

Para a avaliação dos resultados foram considerados como níveis de atividade da ADA patológicos os valores acima de 4,0 U/L e nível de significância igual a 0,05.

## Resultados

A tabela 1 apresenta os valores da média, mediana, desvio-padrão, mínimos e máximos para a atividade da ADA nos 11 grupos estudados.

No grupo controle a atividade da ADA variou de 0,2 a 2,6, sendo a mediana 0,9.

No grupo linfocitário, a atividade da ADA variou de 0,1 a 22,9, sendo a mediana 1,9. A comparação da mediana do grupo linfocitário com a mediana do grupo controle mostrou que a mediana do grupo linfocitário foi significativamente maior que a do grupo controle.

**Tabela 1.** Análise descritiva da atividade da ADA por grupo.

GRUPOS	Número de amostras	Média	Mediana	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo
G1 (MTB)	25	9,8	7,3	1,1	0,2	51,2
G2 (Proteína elevada)	24	1,2	0,9	0,9	0,1	3,4
G3 (Meningite aguda)	25	2,2	1,7	0,3	0,3	11,9
G4 (Pleocitose)	84	1,1	0,8	0,8	0,1	4,4
G5 (Meningite séptica)	25	4,7	2,4	0,5	0,5	22,9
G6 (Recém-nascidos)	29	1,2	0,7	1,3	0,2	5,7
G7 (Meningite linfocitária)	53	4,1	2,2	0,5	0,1	19,5
G8 (Meningite crônica)	6	4,9	4,9	0,5	1,4	5,8
G9 (Hemorragia <i>in vitro</i> )	25	4,7	4,5	1,4	2,6	8,2
G10 (Grupo linfocitário)	80	3,7	1,9	0,8	0,1	22,9
G11 (Grupo controle)	25	1,1	0,9	0,7	0,2	2,6

A comparação das medianas dos subgrupos linfocitários entre si mostrou um aumento estatisticamente significativo quanto maior o número de linfócitos no LCR (Tabelas 2 e 3).

**Tabela 2.** Medianas da atividade da ada dos subgrupos 1, 2 e 3 do grupo linfocitário.

	Número da amostra	Mediana
Subgrupo 1	41	1,2
Subgrupo 2	20	2,1
Subgrupo 3	19	3,7

**Tabela 3.** Cálculo estatístico entre as medianas da atividade da ADA dos subgrupos 1, 2 e 3.

	Subgrupo 1	Subgrupo 2	Subgrupo 3
Subgrupo 1		P < 0,05	P < 0,05
Subgrupo 2	P < 0,05		P < 0,05
Subgrupo 3	P < 0,05	P < 0,05	

P < 0,05. Diferença estatisticamente significativa pelo Teste de Mann-Whitney

No grupo MTB, a atividade da ADA variou de 0,2 a 51,2, sendo a mediana 7,3. A mediana do grupo MTB foi significativamente maior quando comparada a do grupo controle e as dos demais grupos (tabela 4).

No grupo meningite crônica, a atividade da ADA variou de 1,4 a 5,8, sendo a mediana 4,9. Não foi possível realizar o teste de comparação entre as medianas desse grupo com o grupo controle, pois esse grupo apresentou número muito pequeno de amostra para comparação estatística.

No grupo meningite linfocitária, a atividade da ADA variou de 0,1 a 19,5, sendo a mediana 2,2. A comparação da mediana do grupo linfocitário com a

**Tabela 4.** Comparação entre as medianas da atividade da ADA dos grupos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 9 com a mediana do grupo controle\*\*.

GRUPO	MEDIANAS	VALOR DE P
G1 (MTB)	7,3*	P < 0,05
G2 (Proteína elevada)	1,0	P > 0,05
G3 (Meningite aguda)	1,7	P > 0,05
G4 (Pleocitose)	0,8	P > 0,05
G5 (Meningite séptica)	2,4*	P < 0,05
G6 (Recém-nascidos)	0,7	P > 0,05
G7 (Meningite linfocitária)	2,2*	P < 0,05
G9 (Hemorragia <i>in vitro</i> )	4,5*	P < 0,05

\*Diferença estatisticamente significativa pelo Teste de Mann-Whitney.

\*\* Mediana do grupo controle igual a 0,9.

mediana do grupo controle mostrou que a mediana do grupo linfocitário foi significativamente maior que a do grupo controle (Tabela 4).

No grupo meningite aguda, a atividade da ADA variou de 0,3 a 11,9, sendo a mediana 1,7. A comparação da mediana do grupo linfocitário com a mediana do grupo controle não mostrou diferença significante (Tabela 4).

No grupo hipercitose, a atividade da ADA variou de 0,1 a 4,4, sendo a mediana 0,8. A comparação da mediana do grupo linfocitário com a mediana do grupo controle não mostrou diferença significante (tabela 4).

No grupo meningite séptica, a atividade da ADA variou de 0,5 a 22,9, sendo a mediana 2,4. A comparação da mediana do grupo linfocitário com a mediana do grupo controle mostrou que a mediana do grupo linfocitário foi significativamente maior que a do grupo controle (Tabela 4).

No grupo proteína, a atividade da ADA variou de 0,1 a 3,4, sendo a mediana 0,9. A comparação da mediana do grupo linfocitário com a mediana do grupo controle não mostrou diferença significativa (tabela 4).

No grupo recém-nascidos, a atividade da ADA variou de 0,2 a 5,7, sendo a mediana 0,7. A comparação da mediana do grupo linfocitário com a mediana do grupo controle não mostrou diferença significativa (Tabela 4).

No grupo sangue acidental, a atividade da ADA variou de 1,0 a 2,1 U/L antes da adição das hemácias, com mediana de 1,6, não havendo diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle. Após a adição de sangue humano a atividade da ADA variou de 2,6 a 8,2 U/L, com mediana de 4,5. A comparação estatísticas das medianas antes e após a adição de sangue humano mostrou um aumento estatisticamente significativo da mediana das amostras após a adição de sangue (Tabela 5).

**Tabela 5.** Comparação entre a mediana da atividade da ADA antes e depois da adição do sangue humano no grupo 9.

	Número	Mediana	Desvio-padrão
ADA antes	25	1,6	0,4
ADA depois	25	4,5	1,8

P < 0,05. Diferença estatisticamente significativa pelo Teste de Mann-Whitney.

## Discussão

A comparação estatística da atividade da ADA, nos diversos grupos estudados, com o grupo controle, permitiu demonstrar que a ADA encontra-se aumentada tanto na MTB, como também em outros processos inflamatórios.

Este achado não é de se estranhar, pois se verifica que há correlação entre o número de linfócitos e a atividade da ADA, fato este já demonstrado por outros pesquisadores.<sup>22</sup>

No grupo linfocitário, embora tenha sido demonstrada uma correlação entre linfócitos e a atividade da ADA, eventualmente outros fatores presentes nos processos inflamatórios crônicos devem também colaborar no aumento da atividade da ADA, haja vista que esta se encontra mais elevada nos processos crônicos que nas meningites linfocitárias benignas. Um desses fatores pode ser a existência de isoenzimas da ADA, pois uma delas, a ADA-1 está presente nos linfócitos. A presença destes fatores poderia explicar

porque a atividade da ADA estaria elevada na maioria dos casos das meningites crônicas, de forma diferente que nas meningites linfocitárias de evolução benigna, onde a atividade da ADA está elevada, mas em poucos casos. Se definidos, poderiam ser de grande auxílio no diagnóstico da MTB e de outras meningites crônicas.

O encontro de valores elevados da atividade da ADA em meningites linfocitárias e mesmo nas meningites sépticas.<sup>4,22,23</sup> demonstra que esta elevação deve ser interpretada com cuidado. Nas meningites sépticas, do ponto de vista do diagnóstico diferencial, o LCR revela características muito diferentes daquelas da meningite crônica ou da MTB; assim, nestes casos, a ADA elevada não levaria a um erro diagnóstico. Porém, se considerarmos que, em relação à meningite linfocitária de evolução benigna, ela pode estar aumentada, teremos nessas situações dificuldades para interpretação, porque inicialmente, tanto a MTB como a meningite linfocitária possuem quadro inflamatório de tipo citológico linfocitário, podendo a taxa de glicose no LCR estar dentro dos limites da normalidade.<sup>9</sup>

A atividade da ADA também foi estudada em 6 amostras de pacientes com outros processos inflamatórios crônicos (neurocriptococose, neurocisticercose e neurosífilis), estando aumentada em 5 amostras (80%). Devido ao pequeno número de amostras estudadas não foi possível uma avaliação estatística, porém a presença de 80% das amostras com atividade elevada é um forte indício de que estudo posterior poderá confirmar estatisticamente este fato. Assim, se há riscos de interpretação da elevação da ADA nas meningites linfocitárias benignas e sépticas, nessas pode-se fazer o diagnóstico diferencial pela evolução e pelo quadro clínico. Porém, nos processos crônicos tanto a evolução como o quadro clínico são muito semelhantes, impedindo o uso da ADA como fator de diagnóstico diferencial.

Também é relatada a atividade elevada da ADA no LCR de pacientes portadores de linfoma com envolvimento meníngeo.<sup>22,27</sup>

Assim, a afirmação de Gakis & Piras de que a atividade desta enzima é patognomônica de MTB não se confirma. Como nesta pesquisa outros autores [33, 35] também encontraram valores aumentados da ADA em outros processos inflamatórios que não a MTB.<sup>14</sup>

Fazendo-se a apreciação do grupo de amostras com MTB verifica-se que a maioria, aproximadamente 2/3 (68%) tinham atividade da ADA elevada. Outra observação importante em relação ao grupo meningite

TBC e que chama a atenção é a presença de 2 amostras de LCR com atividade da ADA acima de 24,1 U/L, enquanto que todas as amostras dos outros grupos tinham atividade da ADA abaixo deste valor; mesmo daquelas com outros processos crônicos. Isto nos leva a extrapolar de que a atividade da ADA acima de 24,1 U/L seria patognômico de MTB. Em estudo futuro, com um número suficiente de amostras de LCR, tanto de pacientes com MTB como de outros processos inflamatórios do sistema nervoso, inclusive crônicos, será possível confirmar esta afirmação. Também se deve chamar atenção para o fato de que aproximadamente um terço das amostras de LCR do grupo MTB foi normal, o que implica em afirmar-se que a atividade da ADA normal não exclui o diagnóstico de MTB.

No LCR de recém-nascidos em 6,9% dos casos (2) observou-se ADA superior a 4,0 U/L. Assim sendo, o aumento da atividade da ADA em recém-nascidos não deve ser interpretado como patológico e sem outras evidências laboratoriais ou clínicas.

Como não é rara a ocorrência de mistura de sangue acidental com o LCR no momento da punção, estudamos um grupo no qual adicionamos sangue humano "in vitro". Foi verificado que a adição de sangue aumenta a atividade da ADA e pode tornar uma amostra com ADA normal patológica. Os resultados desta pesquisa permitem afirmar que a atividade elevada da ADA em LCR com sangue acidental não deve ser interpretada como consequência de patologia prévia. A interpretação errônea desta alteração poderá levar a um erro diagnóstico.

O estudo do grupo proteínas demonstra que isoladamente a elevação da taxa de proteínas não provoca aumento da atividade da ADA, não sendo assim a responsável pelo aumento da atividade da ADA nas meningites, quase sempre muito elevada, tanto na MTB, como nas meningites sépticas.

Estas considerações demonstram que o aumento da atividade da ADA, embora não seja patognômico da MTB é um elemento útil, constituindo-se mais um parâmetro para o seu diagnóstico.

Assim sendo, podemos concluir neste trabalho que: 1) há correlação direta entre a atividade da adenoaminase e o número de linfócitos presentes na amostra de LCR; 2) a atividade da adenoaminase acima de 24,1 U/L em amostra de LCR é altamente sugestiva do diagnóstico

de meningite tuberculosa (MTB); 3) o aumento da atividade da adenoaminase no LCR não é patognômico de MTB e; 4) a mistura de sangue acidental no LCR pode aumentar a atividade de adenoaminase no LCR.

## Referências bibliográficas

1. Berg, B, Gardsell, P, Skansberg, P. Cerebrospinal fluid lactate in the diagnosis of meningitis. Diagnostic value compared to standard biochemical methods. Scand J Infect Dis 1982; 14(2):111-5.
2. Berger, JR, Tuberculous meningitis. Curr Opin Neurol 1994; 7(3):191-200.
3. Catanzaro, A. New rapid test for tuberculosis. West J Med 1997; 166(1):57-8.
4. Chawla, RK, et al. Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid in tuberculosis and bacterial meningitis. Tubercle 1991; 72(3):190-2.
5. Christie, JD, Callihan DR. The laboratory diagnosis of mycobacterial diseases. Challenges and common sense. Clin Lab Med 1995; 15(2): 279-306.
6. Daniel, TM, Bates, TH, Downes, K. History of tuberculosis. Tuberculosis pathogenesis, protection and control, ed. B.R. Bloom. 1994; Washington: ASM Press. 13-24.
7. Davis, LE, et al. Tuberculous meningitis in the southwest United States: a community-based study. Neurology 1993; 43(9):1775-8.
8. dos Reis JB, Bei A. O Líquido Cefalorraqueano Inicial na Meningite Tuberculosa. Arq Neuropsiquiatr 1954; 12(3):227-236.
9. dos Reis, J.B. Líquido cefalorraquiano. 1980, São Paulo: Sarvier.
10. Fernandez Carril, JM, et al. Adenosine deaminase. False negatives in tuberculous meningitis. J. Neurologia 1992; 7(7):202.
11. Feldman, S, Behar, AJ, Weber, D Experimental tuberculous meningitis in rabbit. II. Effect of hydrocortisone on the hypersensitivity reaction of the meninges. Arch Neurol 1960; 3:420-4.
12. Fischer, B. Epidemiology of mycobacterial resistance (especially Mycobacterium tuberculosis). Chemotherapy 1999; 45(2):109-20.
13. Franco, R, et al. Enzymatic and extraenzymatic role of ecto-adenosine deaminase in lymphocytes. Immunol Rev 1998; 161:27-42.
14. Gakiz C, Naitana A, Pirino D, Serru G. Serum adenosinedeaminase activity in HIV positive subjects: a hypothesis on the significance of ADA-2. Pan Minerva Med 1989; 31:107-13.
15. Giusti, G. Adenosinedeaminase. Methods in enzymatic analysis, ed. H. Bergmeier 1974, Wienhen: Verlag Chemie. 1092-9.
16. Haas, E.J, et al. Tuberculous meningitis in an urban general hospital. Arch Intern Med 1977;137(11):1518-21.

17. Heifets, LB, Good RC. Current laboratory methods for the diagnosis of tuberculosis. Tuberculosis: pathogenesis, protection and control, ed. B.R. Bloom. 1994, Washington: ASM Press. 85-110.
18. Idriss, Z.H, Sinno, AA, Kronfol, NM. Tuberculous meningitis in childhood. Forty-three cases. Am J Dis Child 1976; 130(4):364-7.
19. Jeren, T, Beus I. Characteristics of cerebrospinal fluid in tuberculous meningitis. Acta Cytol 1982; 26(5):678-80.
20. Kent, SJ, et al. Tuberculous meningitis: a 30-year review. Clin Infect Dis 1993; 17(6):987-94.
21. Leonard, JM, Des Prez, RM Tuberculous meningitis. Infect Dis Clin North Am 1990; 4(4):769-87.
22. Malan, C, et al. Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid in the diagnosis of tuberculous meningitis. J Trop Med Hyg 1984; 87(1):33-40.
23. Mishra, OP, et al. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity for the diagnosis of tuberculous meningitis in children. J Trop Pediatr 1996; 42(3):129-32
24. Muniz, MR, Detecção do Mycobacterium tuberculosis no líquido cefalorraquiano por meio da reação em cadeia por polimerase para o diagnóstico precoce da meningite tuberculosa. 1998, Universidade de São Paulo: São Paulo.
25. Nunes, C, et al. Clinical and laboratory characteristics of 62 tuberculous meningoencephalitis cases. Arq Neuropsiquiatr 1996; 54(2):222-6.
26. Ogawa, SK, et al. Tuberculous meningitis in an urban medical center. Medicine (Baltimore) 1987; 66(4):317-26.
27. Pettersson, T, et al. Diagnostic value of cerebrospinal fluid adenosine deaminase determination. Scand J Infect Dis 1991; 23(1):97-100.
28. Roos, BR, et al. Cost-effectiveness of the polymerase chain reaction versus smear examination for the diagnosis of tuberculosis in Kenya: a theoretical model. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2(3):235-41.
29. Soares, CS. O exame do líquido cefalorraquiano na neurotuberculose. Neuroinfecção 1996:93-8.
30. Starke, JR, Jacobs, RF, Jereb J. Resurgence of tuberculosis in children. J Pediatr 1992; 120(6): 839-55.
31. Stephanek O, Acs, C. Plasma adenosine deaminase activity in tumor cases. Biokhimiya 1975; 22:11.
32. Succi, RCDM. Meningoencefalite tuberculosa na infância - estudo de 358 casos. Aspectos clínicos, laboratoriais e fatores prognósticos. 1990, Universidade Federal de São Paulo: São Paulo.
33. Vallejo, JG, Ong, LI, Starke, JR Clinical features, diagnosis, and treatment of tuberculosis in infants. Pediatrics 1994; 94(1):1-7.
34. Verdon, R, et al. Tuberculous meningitis in adults: review of 48 cases. Clin Infect Dis 1996; 22(6):982-8.
35. Zotti, G. Presenza dell'attività adenosin deaminasica nel liquor. Boll Soc Biol Sper 1961; 37:1073.