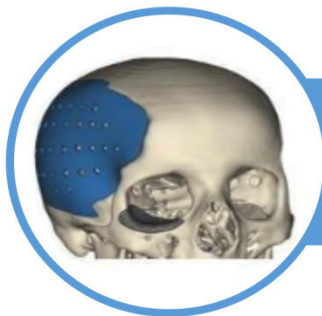




Avanços e Desafios no Diagnóstico e Manejo da Tuberculose Pleural: Uma Revisão da Literatura

Ana Karolina Ferreira Pereira¹, Luiza Gabriela Alves Gomes², Joyce Helena Leão Queiroz², Luiz Filipe Matos da Silva³, Igor Tadeu de Castro Nascimento², Beatriz Tavares Monte Verde da Costa¹, Rama Valente Lourenço¹, Fernanda Myllena Sousa Campos¹, Ana Paula Barata do Vale¹, Gabriel Maia Franco⁴, Jefferson Lazarini de Aquino¹.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n10p387-401>

Artigo recebido em 27 de Agosto e publicado em 7 de Outubro de 2025

REVISÃO INTEGRATIVA

RESUMO

INTRODUÇÃO: A tuberculose pleural, forma extrapulmonar mais prevalente da doença, apresenta diagnóstico desafiador pela baixa especificidade dos sinais clínicos e pela necessidade de integrar dados clínicos, laboratoriais e de imagem. **OBJETIVOS:** o objetivo deste trabalho é avaliar as evidências atuais e propor caminhos para aprimorar a acurácia diagnóstica, a efetividade terapêutica e a redução da morbimortalidade associada. **METODOLOGIA:** A revisão de literatura foi conduzida na base PubMed, utilizando o descritor “pleural tuberculosis” com filtros para os últimos dez anos, humanos, resumos disponíveis e exclusão de preprints, o que resultou em 1.249 registros, sendo 76 artigos selecionados para análise qualitativa. **CONCLUSÃO:** A tuberculose pleural permanece um desafio pela natureza paucibacilar e pela inespecificidade clínica, exigindo a combinação de biomarcadores tradicionais, como a ADA, com métodos moleculares mais precisos, como o Xpert MTB/RIF. Embora testes rápidos em líquido pleural apresentem baixa sensibilidade, a biópsia pleural guiada por toracoscopia mantém-se como padrão-ouro, ainda que invasiva. O manejo requer o regime terapêutico convencional aliado ao monitoramento de complicações, coinfeções e resistência, enquanto avanços em biomarcadores imunológicos e novas tecnologias prometem diagnósticos mais rápidos e menos invasivos, fundamentais para reduzir a morbidade e o impacto global da doença.

Palavras-chave: Tuberculose pleural; Diagnóstico; Biomarcadores; Manejo clínico.

Advances and Challenges in the Diagnosis and Management of Pleural Tuberculosis: A Literature Review

ABSTRACT

INTRODUCTION: Pleural tuberculosis, the most prevalent extrapulmonary form of the disease, presents a diagnostic challenge due to the low specificity of clinical signs and the need to integrate clinical, laboratory, and imaging data, with the aim of this study being to evaluate current evidence and propose pathways to improve diagnostic accuracy, therapeutic effectiveness, and the reduction of morbidity and mortality. **METHODOLOGY:** The literature review was conducted in the PubMed database, using the descriptor “pleural tuberculosis” with filters for the last ten years, humans, available abstracts, and exclusion of preprints, which resulted in 1,249 records, of which 76 articles were selected for qualitative analysis. **CONCLUSION:** Pleural tuberculosis remains a challenge due to its paucibacillary nature and nonspecific clinical presentation, requiring the combination of traditional biomarkers, such as ADA, with more precise molecular methods, such as Xpert MTB/RIF. Although rapid tests in pleural fluid show low sensitivity, thoracoscopy-guided pleural biopsy remains the gold standard, albeit invasive. Management requires the conventional therapeutic regimen combined with monitoring of complications, coinfections, and resistance, while advances in immunological biomarkers and new technologies promise faster and less invasive diagnostics, essential to reduce morbidity and the global impact of the disease.

Keywords: Pleural tuberculosis; Diagnosis; Biomarkers; Clinical management.

Instituição afiliada – 1 Universidade Federal do Pará (UFPA); 2 Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA); 3 Universidade do Estado do Pará (UEPA); 4 Centro Universitário da Amazônia (UNIESAMAZ).

Autor correspondente: Ana Karolina Ferreira Pereira. anakarolinafp22@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A tuberculose pleural é a forma extrapulmonar mais prevalente da doença, manifestando-se como derrame pleural decorrente da infecção da pleura pelo *Mycobacterium tuberculosis*. O diagnóstico requer integração de dados clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e de imagem, uma vez que nenhum método isolado apresenta sensibilidade e especificidade suficientes (NEVES *et al.*, 2004; SILVA *et al.*, 2021). A anamnese e o exame clínico constituem etapa inicial, sendo relevantes a história de contato com tuberculose ativa e a presença de febre, dor torácica, tosse e perda de peso, ainda que inespecíficos (PAIVA *et al.*, 2024).

A análise do líquido pleural é fundamental, destacando-se a adenosina deaminase (ADA), cuja acurácia, sobretudo em amostras linfocitárias acima de 50%, justifica seu uso recorrente (MELO *et al.*, 2000; LIMA; COLARES; FONSECA, 2002), mantendo bom desempenho mesmo em imunocomprometidos, inclusive coinfectados pelo HIV (MELO *et al.*, 2000). A bioquímica, com proteínas totais e lactato desidrogenase, associada à citologia diferencial, auxilia na caracterização do exsudato e na exclusão de diagnósticos diferenciais (NEVES; MORISSON, 2007). Os exames microbiológicos, ainda que de baixa sensibilidade, permanecem relevantes por confirmarem o agente e permitirem teste de sensibilidade, enquanto os métodos moleculares, como o TRM-TB e outras técnicas de amplificação de ácidos nucleicos, aumentam a precisão e reduzem o tempo diagnóstico (ROSSO, 2008; CARMO *et al.*, 2017; LING *et al.*, 2025), sendo que tecnologias emergentes, como o sequenciamento de nova geração, ampliam o potencial de detecção (LING *et al.*, 2025).

A imagem é complementar, visto que a radiografia de tórax evidencia derrames e a tomografia detalha alterações estruturais, correlacionando-se com dados laboratoriais (CUNHA *et al.*, 2024; PEÑAFIEL YANCHA, 2023), ao passo que a biópsia pleural, cega ou guiada, configura o padrão diagnóstico ao demonstrar granulomas típicos (CRUZ *et al.*, 2014). O tratamento segue o regime da tuberculose pulmonar, com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol por seis meses (BRASIL, 2019), sendo obrigatório para prevenir complicações e disseminação apesar de relatos de resolução espontânea (SILVA *et al.*, 2021), observando-se melhora clínica em semanas, sobretudo com redução da febre, embora a reabsorção do derrame possa demorar meses; nos

coinfectados por HIV, o início imediato da terapia antituberculose é prioritário e a introdução da antirretroviral depende da contagem de CD4+ e da carga viral (PAIVA *et al.*, 2024).

Do ponto de vista epidemiológico, a tuberculose pleural não é contagiosa, pois o bacilo não é eliminado em secreções respiratórias (LUNELLI *et al.*, 2022); entretanto, a rapidez diagnóstica, sustentada pela ADA e pelos métodos moleculares, é decisiva para reduzir a morbimortalidade, enquanto o acompanhamento contínuo garante adesão, previne abandono e consolida a cura (RIBEIRO *et al.*, 2015).

Diante do exposto, o presente artigo objetiva avaliar as evidências disponíveis e apontar caminhos para aprimorar a acurácia diagnóstica, a efetividade terapêutica e a redução da morbimortalidade associada à tuberculose pleural.

METODOLOGIA

A revisão de literatura foi realizada na base de dados PubMed, utilizando o descritor “pleural tuberculosis”. Para assegurar atualidade e consistência científica, foram aplicados filtros que restringiram os resultados a publicações dos últimos dez anos, envolvendo seres humanos, com resumos disponíveis e excluídas as versões em preprint, contemplando assim exclusivamente artigos revisados por pares.

Consideraram-se elegíveis os estudos que apresentassem relevância direta para a temática da tuberculose pleural, incluindo artigos originais, revisões sistemáticas, meta-análises e relatos de caso, desde que publicados em periódicos indexados e avaliados por revisão por pares. Foram incluídas pesquisas que abordassem aspectos relacionados ao diagnóstico, epidemiologia, fisiopatologia, tratamento ou prognóstico da doença, independentemente de o delineamento ser quantitativo, qualitativo ou misto, desde que apresentassem dados primários ou secundários pertinentes e estivessem disponíveis integralmente em inglês, português ou espanhol.

Excluíram-se trabalhos com foco exclusivo em formas extrapleurais de tuberculose, estudos sem acesso ao texto completo ou com resumos insuficientes para avaliar a relevância, revisões narrativas sem rigor metodológico, editoriais, cartas ao editor e opiniões não fundamentadas em evidências, bem como pesquisas experimentais em modelos animais ou in vitro e registros duplicados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca inicial identificou 1.249 artigos e, após a leitura criteriosa de títulos e resumos com aplicação dos critérios estabelecidos, 76 publicações foram consideradas elegíveis e compuseram o corpus da análise qualitativa desta revisão.

Através desta análise, observou-se que a tuberculose pleural (TBpl) representa um contínuo desafio para a saúde global, com crescente morbidade e mortalidade anuais. Sendo a manifestação mais comum da tuberculose extrapulmonar, seu diagnóstico e manejo são complexos devido à natureza paucibacilar da doença, à apresentação clínica inespecífica e à frequente necessidade de procedimentos invasivos. A pesquisa contemporânea concentra-se no aprimoramento de métodos diagnósticos, na compreensão de fatores de risco e complicações, e no avanço das abordagens terapêuticas, incluindo a identificação de novos biomarcadores e o desenvolvimento de tecnologias moleculares. Consistentemente, o diagnóstico da TBpl é descrito como um enigma não resolvido e uma tarefa desafiadora, uma dificuldade que decorre da baixa carga de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) no líquido pleural e de manifestações clínicas que podem mimetizar outras condições, como o derrame pleural maligno (BAYHAN *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2022; MOHAPATRA *et al.*, 2025; SHARMA *et al.*, 2025; SHAW; KOEGELENERG, 2018; SHAW; KOEGELENERG, 2021; SONI *et al.*, 2023; SONI *et al.*, 2025; TYAGI *et al.*, 2017).

Nesse contexto, a utilização de biomarcadores no fluido pleural é uma estratégia fundamental. A adenosina deaminase (ADA) permanece como um dos marcadores mais estudados, cuja utilidade é confirmada em diversos cenários, especialmente em regiões de alta prevalência. Mohapatra *et al.* (2025) sustentam que a avaliação da ADA, quando associada a achados clínicos e radiológicos, é bastante útil para o diagnóstico de TBpl microbiologicamente negativa, estabelecendo um ponto de corte de 40.0 U/L como superior ao do LDH.

Em uma meta-análise focada na população pediátrica, Na *et al.* (2022) observaram que o teste de ADA apresentou bom desempenho geral, com sensibilidade e especificidade variáveis conforme o ponto de corte. Outros estudos demonstraram que o limiar ótimo da ADA pode variar, sendo 52 U/L em uma população argentina

(FIELLI *et al.*, 2021) e que, em conjunto com abordagens de aprendizado de máquina, a ADA é adequada para o diagnóstico mesmo em ambientes de baixa prevalência (GARCÍA-ZAMALLOA *et al.*, 2021).

Contudo, a existência de casos de TBpl com ADA negativo exige a continuidade da investigação diagnóstica quando a suspeita clínica é elevada (BOGGS *et al.*, 2021), sendo que fatores como dor torácica e baixos níveis de proteína pleural e LDH foram associados a resultados negativos de ADA em crianças (HAN *et al.*, 2021). Adicionalmente, a razão entre desidrogenase láctica e ADA (LDH/ADA) demonstrou ser um indicador acurado no diagnóstico pediátrico (VIEIRA *et al.*, 2021) e útil para diferenciar derrames tuberculosos de outros exsudatos (BEUKES *et al.*, 2020).

Outros biomarcadores como o interferon-gama (IFN- γ) mostraram ter acurácia diagnóstica superior à da ADA (AGGARWAL *et al.*, 2021), e a combinação de IFN- γ e ADA pode otimizar a decisão clínica (SANTOS *et al.*, 2018). As interleucinas IL-6 e IL-27 também surgem como potenciais novos biomarcadores, independentemente do status de HIV do paciente (ANTAS *et al.*, 2024), enquanto o fator de necrose tumoral (TNF) apresentou baixa acurácia diagnóstica (AGGARWAL *et al.*, 2021).

Os testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAATs) têm revolucionado o diagnóstico, superando limitações dos métodos tradicionais. A plataforma Xpert MTB/RIF é amplamente utilizada, embora sua sensibilidade em amostras de líquido pleural seja limitada (GUO *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2022; RUFAI *et al.*, 2015; SUMALANI *et al.*, 2019), sendo significativamente maior em biópsias pleurais (CHRISTOPHER *et al.*, 2018; LIU *et al.*, 2015; SUN *et al.*, 2021).

A versão mais recente, Xpert MTB/RIF Ultra, demonstrou sensibilidade superior em fluido pleural quando comparada à versão anterior, à baciloscopia e à cultura (SHARMA *et al.*, 2024), embora alguns estudos ainda apontem uma sensibilidade baixa (MELDAU *et al.*, 2019). Uma vantagem importante da plataforma é a detecção simultânea de resistência à rifampicina (HERIKURNIAWAN *et al.*, 2025; LIU *et al.*, 2015). Tecnologias emergentes como a PCR digital (dPCR) para alvos como IS6110 e IS1081 mostraram sensibilidade superior aos testes etiológicos de rotina em líquido pleural (LI *et al.*, 2022). Similarmente, o ensaio de amplificação isotérmica mediada por loop multi-alvo (MT-LAMP) demonstrou ser significativamente mais sensível que o GeneXpert para

o diagnóstico de TBpl (SONI *et al.*, 2023).

A pesquisa ativa continua a desenvolver ensaios ainda mais rápidos e precisos. Novas abordagens incluem um ensaio baseado em nanopartículas magnéticas, conjugado de anticorpos e aptâmeros (ensaio MNp-Ab-Ap) para detecção de antígenos de Mtb (SHARMA *et al.*, 2025), um imunoensaio amplificado por PCR com nanopartículas de ouro (MB-AuNP-I-PCR) para a proteína MPT-64, com sensibilidade superior ao magneto-ELISA e ao GeneXpert (SONI *et al.*, 2025), e a quantificação do DNA de Mtb livre de células (cfM.tb-DNA) no líquido pleural (SHARMA *et al.*, 2023).

A análise dos repertórios de receptores de células T e B e a identificação de assinaturas transcricionais no fluido pleural abrem novas vias para o diagnóstico e desenvolvimento de terapias, com genes como CARD17, GBP2 e C1QB mostrando alto poder diagnóstico (CORRÊA *et al.*, 2024; DU *et al.*, 2024). A detecção do lipoarabinomanano (LAM) por ensaio de fluxo lateral (LAM-LFA) demonstrou ser um teste útil para prever a ausência da doença, embora com valor preditivo positivo subótimo para confirmação diagnóstica (MOHAPATRA *et al.*, 2024), mas sua combinação com outros testes pode melhorar a sensibilidade geral (LIANG *et al.*, 2019). Por fim, o ensaio T-SPOT.TB (IGRA ELISPOT) em líquido pleural demonstrou alta precisão, sendo superior à ADA em pacientes com TPE não convencional (ADILISTYA *et al.*, 2016; LI *et al.*, 2015; YANG *et al.*, 2021), e a detecção da proteína MBP64 por teste rápido modificado também apresentou excelente desempenho (YARI *et al.*, 2016).

Apesar dos avanços moleculares, procedimentos invasivos como a biópsia pleural, especialmente a realizada por toracoscopia, permanecem como o padrão-ouro para a confirmação diagnóstica (CHRISTOPHER *et al.*, 2018; MATURU *et al.*, 2023; SHARMA *et al.*, 2025; SHAW; KOEGELENBERG, 2018; SHAW; KOEGELENBERG, 2021; SUMALANI *et al.*, 2019; SUMALANI *et al.*, 2022; SUMALANI; AKHTER, 2021; WANG *et al.*, 2019).

A toracoscopia médica permite a visualização direta e a coleta de biópsias direcionadas, com achados como a "pústula pleural" e "nódulos tipo sago" apresentando alta especificidade para TBpl (MATURU *et al.*, 2023; SUMALANI *et al.*, 2022). Alternativamente, a biópsia pleural guiada por ultrassom com contraste (CEUS) também eleva o rendimento do teste Xpert (SUN *et al.*, 2021). A investigação de outras

amostras respiratórias, como escarro induzido e lavado brônquico, pode aumentar o rendimento diagnóstico geral, especialmente quando há envolvimento pulmonar concomitante (GUO *et al.*, 2020; MACÍAS *et al.*, 2018; SUMALANI *et al.*, 2019; SUMALANI *et al.*, 2020).

A TBpl pode cursar com complicações e sequelas, como o desenvolvimento paradoxal de massas pleurais durante o tratamento (DONG *et al.*, 2022), o empiema tuberculoso (WEN *et al.*, 2019) e sequelas radiológicas residuais, como fibrose e espessamento pleural, observadas em mais da metade dos pacientes após a conclusão da terapia (BALKISSOU *et al.*, 2015; TANDON *et al.*, 2021; ZUBAIR *et al.*, 2021). A piora paradoxal de sintomas devido à síndrome inflamatória de reconstituição imune (IRIS) também pode ocorrer (CRUZ; STARKE, 2023).

O manejo deve considerar a possibilidade de resistência a medicamentos, que pode se manifestar de forma discordante entre os sítios pleural e pulmonar (HERIKURNIAWAN *et al.*, 2025; MOHANTY *et al.*, 2023), e a presença de comorbidades como a coinfeção pelo HIV (MUSTAFA *et al.*, 2020; SHAW; KOEGELENBERG, 2018) ou outras condições imunossupressoras (ANGUAMEA-MALDONADO *et al.*, 2024; DULGAR *et al.*, 2015; PEREIRA *et al.*, 2015).

O tratamento geralmente segue o regime padrão para tuberculose pulmonar, com esquemas de seis meses mostrando-se eficazes (GARCÍA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2019; SHAW; KOEGELENBERG, 2018; SHAW; KOEGELENBERG, 2021), embora a drenagem pleural e a intervenção cirúrgica possam ser necessárias em casos complicados (SHAW; KOEGELENBERG, 2018; SHAW; KOEGELENBERG, 2021; ZHOU *et al.*, 2021). Populações específicas, como a pediátrica, e contextos de alta incidência requerem abordagens adaptadas, sendo o atraso no tratamento um problema significativo (GONG *et al.*, 2020; GOLEMBA *et al.*, 2016; LUNELLI *et al.*, 2022; MICHOT *et al.*, 2016).

Logo, o diagnóstico da tuberculose pleural persiste como uma área de intensa pesquisa, impulsionada pela natureza evasiva da doença. Embora a ADA e a biópsia pleural se mantenham como pilares diagnósticos, com fatores como a hiporexia e características bioquímicas do líquido pleural auxiliando na predição do risco em certas populações (SANTOS *et al.*, 2021), a inovação em testes moleculares e biomarcadores proteicos promete melhorar a sensibilidade e a especificidade. A compreensão da

resposta imune local oferece novas vias para o diagnóstico e desenvolvimento de terapias. O manejo eficaz da TBpl exige a consideração da resistência a drogas, o risco de complicações e o cuidado direcionado a populações vulneráveis, visando mitigar as sequelas de uma doença que continua a ser uma das principais causas de morte infecciosa no mundo (DU et al., 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos estudos selecionados reforça o status da tuberculose pleural como um desafio diagnóstico e terapêutico na saúde global. A natureza paucibacilar da doença impõe limitações significativas aos métodos tradicionais, consolidando a necessidade de uma abordagem multifacetada para sua identificação e manejo. O percurso diagnóstico, embora ainda dependente de biomarcadores consagrados como a adenosina deaminase (ADA), tem sido progressivamente transformado pela incorporação de testes de amplificação de ácidos nucleicos, como o Xpert MTB/RIF e sua versão Ultra, que oferecem a vantagem adicional da detecção de farmacorresistência.

Contudo, a sensibilidade ainda subótima dessas ferramentas em fluido pleural evidencia uma dicotomia central na prática clínica: a busca por métodos rápidos e minimamente invasivos em contraponto à superior acurácia dos procedimentos invasivos, como a biópsia pleural guiada por toracoscopia, que permanece como padrão-ouro. Ademais, a presente análise transcende a esfera diagnóstica, revelando que o manejo eficaz da TBpl é complexo, exigindo atenção às complicações agudas e crônicas, ao monitoramento de sequelas radiológicas e à consideração de cenários clínicos específicos, como a coinfeção pelo HIV e as populações pediátricas.

O horizonte da pesquisa aponta para a integração de tecnologias emergentes, desde ensaios baseados em nanotecnologia e DNA livre de células até a análise de assinaturas imunológicas e transcricionais, visando a construção de um algoritmo diagnóstico ideal que combine rapidez, alta performance e mínima invasividade. A concretização desse objetivo é fundamental para agilizar o início do tratamento adequado, reduzir a morbidade associada e, em última instância, mitigar o impacto de uma doença que persiste como um relevante problema de saúde pública mundial.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL, A. N. *et al.* Comparative accuracy of pleural fluid unstimulated interferon-gamma and adenosine deaminase for diagnosing pleural tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, v. 16, n. 6, p. e0253525, 24 jun. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253525>. Acesso em: 28 ago. 2025.

AGGARWAL, A. N. *et al.* Pleural fluid tumor necrosis factor for diagnosis of pleural tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Cytokine*, v. 141, p. e155467, maio 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155467>. Acesso em: 28 ago. 2025.

ANGUAMEA-MALDONADO, J.; SANCHEZ-ZAZUETA, E.; VIDAL-MORALES, R. Pleural tuberculosis and endocarditis as complications of multifactorial origin in granulomatosis with polyangiitis: Clinical case report. *Reumatol Clin (Engl Ed)*, v. 20, n. 2, p. 104-107, fev. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.reumae.2024.01.002>. Acesso em: 28 ago. 2025.

ANTAS, P. *et al.* Interleukin-6 and -27 as potential novel biomarkers for human pleural tuberculosis regardless of the immunological status. *Microbes Infect*, v. 26, n. 1-2, p. e105238, jan./fev. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2023.105238>. Acesso em: 28 ago. 2025.

BEUKES, A. *et al.* The Utility of Pleural Fluid Lactate Dehydrogenase to Adenosine Deaminase Ratio in Pleural Tuberculosis. *Respiration*, v. 100, n. 1, p. 59-63, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000509555>. Acesso em: 28 ago. 2025.

BOGGS, Z. H.; HEYSELL, S.; EBY, J.; ARNOLD, C. Adenosine deaminase negative pleural tuberculosis: a case report. *BMC Infect Dis*, v. 21, n. 1, p. 575, 15 jun. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06276-4>. Acesso em: 28 ago. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. [Título do Documento]. 2. ed. atual. Brasília, DF: Ministério da Saúde, [2019]. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Acesso em: 28 ago. 2025.

CARMO, Andréia Moreira dos Santos *et al.* Uso de la prueba rápida molecular en el diagnóstico de tuberculosis pericárdica: presentación de un caso. *Revista Família, Ciclos de Vida e Saúde no Contexto Social*, v. 5, n. 2, p. 263-268, 11 abr. 2017.

CORRÊA, R. D. S. *et al.* Reanalysis and validation of the transcriptional pleural fluid signature in pleural tuberculosis. *Front Immunol*, v. 14, p. e1256558, 15 jan. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1256558>. Acesso em: 28 ago. 2025.

CRUZ, A. T.; STARKE, J. R. Clinical Worsening in an Adolescent With Pleural Tuberculosis. *J Adolesc Health*, v. 72, n. 3, p. 480-482, mar. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2022.11.013>. Acesso em: 28 ago. 2025.

CRUZ, J. *et al.* Biópsia pleural cega no diagnóstico de tuberculose pleural. In: 1 jun. 2014. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Bi%C3%B3psia-pleural-cega-no>

diagn%C3%B3stico-de-tuberculose-Cruz-Vale/7e9fa0ec87feb0dde8e1bd79df0e5b505571db85>. Acesso em: 28 ago. 2025

CUNHA, D. L. *et al.* Relevância da correlação entre achados tomográficos e laboratoriais na precisão diagnóstica da tuberculose pulmonar. *Radiologia Brasileira*, São Paulo, v. 57, p. e20230079, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2023.0079>. Acesso em: 28 ago. 2025.

CUNHA, D. L. *et al.* Relevância da correlação entre achados tomográficos e laboratoriais na precisão diagnóstica da tuberculose pulmonar. *Radiologia Brasileira*, São Paulo, v. 57, p. e20230079, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2023.0079>. Acesso em: 28 ago. 2025.

DONG, Z. *et al.* Paradoxical development of pleural-based masses in patients with pleural tuberculosis during treatment: a clinical observational study in China. *BMC Pulm Med*, v. 22, n. 1, p. 126, 4 abr. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12890-022-01910-6>. Acesso em: 28 ago. 2025.

DU, F. *et al.* T-cell receptor and B-cell receptor repertoires profiling in pleural tuberculosis. *Front Immunol*, v. 15, p. e1473486, 27 nov. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1473486>. Acesso em: 28 ago. 2025.

FIELLI, M. *et al.* Determinación del valor de adenosina deaminasa en tuberculosis pleural. *Medicina (B Aires)*, v. 81, n. 6, p. 954-957, 2021.

GARCIA-ZAMALLOA, A. *et al.* Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for pleural tuberculosis in a low prevalence setting: a machine learning approach within a 7-year prospective multi-center study. *PLoS One*, v. 16, n. 11, p. e0259203, 4 nov. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259203>. Acesso em: 28 ago. 2025.

GUO, S.; HAN, C.; HE, Y.; WANG, M. S. Diagnostic incremental value of sputum in patients with pleural tuberculosis. *Infect*

HAN, X. F. *et al.* Factors associated with negative pleural adenosine deaminase results in the diagnosis of childhood pleural tuberculosis. *BMC Infect Dis*, v. 21, n. 1, p. 473, 25 maio 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06209-1>. Acesso em: 28 ago. 2025.

HERIKURNIAWAN, H. *et al.* Unusual co-existence of drug-susceptible lung tuberculosis and drug-resistant pleural tuberculosis: a rare case presentation of dual infection. *Acta Med Indones*, v. 57, n. 2, p. 237-240, abr. 2025.

LI, Z. *et al.* Use of Pleural Fluid Digital PCR Analysis to Improve the Diagnosis of Pleural Tuberculosis. *Microbiol Spectr*, v. 10, n. 6, p. e0163222, 21 dez. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/spectrum.01632-22>. Acesso em: 28 ago. 2025.

LIMA, D.; COLARES, J. K. B.; FONSECA, B. A. L. Importância da adenosina deaminase no diagnóstico da tuberculose pleural. *Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical*, 2002.

LING, Yuyang *et al.* Accuracy of next-generation sequencing for rapid diagnosis of tuberculous pleurisy: A protocol of systematic review and meta-analysis. *PLOS One*, v. 20, n. 2, p. e0319175, 25 fev. 2025.

LUNELLI, M. *et al.* Pleural tuberculosis: experiences from two centers in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*, v. 98, n. 6, p. 621-625, nov./dez. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2022.03.006>. Acesso em: 28 ago. 2025.

LUNELLI, Magda *et al.* Pleural tuberculosis: experiences from two centers in Brazil. *Jornal de Pediatria*, v. 98, n. 6, p. 621–625, 20 maio 2022.

MATURU, V. N. *et al.* Pleural Pustule-a Novel Thoracoscopic Appearance of Pleural Tuberculosis. *J Bronchology Interv Pulmonol*, v. 30, n. 4, p. 354-362, 1 out. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000887>. Acesso em: 28 ago. 2025.

MELO, Fernando Augusto Fiuza de *et al.* Diagnóstico da tuberculose pleural pela ADA, isolada ou combinada a outras variáveis, inclusive em HIV-positivos. In: 1 set. 2000. Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Diagn%C3%B3stico-da-tuberculose-pleural-pela-ADA%2C-ou-a-Melo-Afiune/a2d507e49aa494200595f335efb1bac508969ed6>>. Acesso em: 28 ago. 2025

MOHANTY, T. *et al.* Pleural tuberculosis in Bhubaneswar, Odisha, during 2016 to 2022. *Indian J Med Microbiol*, v. 46, p. e100479, nov./dez. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2023.100479>. Acesso em: 28 ago. 2025.

MOHAPATRA, A. *et al.* Diagnostic accuracy of Lipoarabinomannan detection by lateral flow assay in pleural tuberculosis. *BMC Infect Dis*, v. 24, n. 1, p. 178, 9 fev. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09088-4>. Acesso em: 28 ago. 2025.

MOHAPATRA, A. *et al.* Laboratory diagnosis of pleural tuberculosis: an unsolved enigma. *Indian J Med Microbiol*, v. 54, p. e100817, mar./abr. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2025.100817>. Acesso em: 28 ago. 2025.

NA, F. *et al.* Performance of adenosine deaminase in detecting paediatric pleural tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*, v. 54, n. 1, p. 3129-3135, dez. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2140452>. Acesso em: 28 ago. 2025.

NEVES, D.; MORISSON, P. Novos métodos no diagnóstico da tuberculose pleural. New diagnostic tools for pleural tuberculosis. In: 2007. Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Novos-m%C3%A9todos-no-diagn%C3%B3stico-da-tuberculose-New-for-Neves-Morisson/3eb9839dd065c50bc59ffb006ec0bfa764c204ea>>. Acesso em: 28 ago. 2025

NEVES, Denise Duprat *et al.* Rendimento de variáveis clínicas, radiológicas e laboratoriais para o diagnóstico da tuberculose pleural. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 30, n. 4, p. 319–326, ago. 2004.

NIERO, Rinaldo. Emprego do método bacteriológico nos programas de controle da tuberculose. *Revista de Saúde Pública*, v. 11, n. 3, p. 416–426, set. 1977.

PAIVA, Luis Felipe Pedroso *et al.* Tuberculose Pleural em paciente com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. *Caminhos da Clínica*, n. 3, 8 maio 2024.

PEÑAFIEL YANCHA, Doris Estefanía. Métodos de imagen y patrones radiológicos en pacientes con tuberculosis diagnosticados de Covid-19: actualidad: revisión bibliográfica. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, México, v. 7, n. 2, p. 5382-5394, mar./abr. 2023. Disponível

em: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i2.5727. Acesso em: 28 ago. 2025.

PEÑAFIEL YANCHA, Doris Estefanía. Métodos de imagen y patrones radiológicos en pacientes con tuberculosis diagnosticados de Covid-19: actualidad: revisión bibliográfica. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, México, v. 7, n. 2, p. 5382-5394, mar./abr. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i2.5727. Acesso em: 28 ago. 2025.

PINHEIRO, Raissa Maria Albuquerque *et al.* Perfil epidemiológico da tuberculose em idosos em Belém-PA entre 2017-2021. *Research, Society and Development*, v. 12, n. 8, p. e13912838723–e13912838723, 26 ago. 2023.

RIBEIRO, Suzane *et al.* Disseminated Tuberculosis in an Immunocompetent Patient: The Answer is in the Liver. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*, v. 23, n. 4, p. 208–213, 3 dez. 2015.

RODRIGUES, N. S.; FREITAS, M. G. T. de; ARAÚJO, P. V. O. PNEUMONIA TUBERCULOIDE COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EM PACIENTE COM CONSOLIDAÇÃO PULMONAR E DERRAME PLEURAL. *REVISTA FOCO*, [S. l.], v. 17, n. 11, p. e6429, 2024. DOI: 10.54751/revistafoco.v17n11-202. Disponível em: <https://ojs.focopublicacoes.com.br/foco/article/view/6429>. Acesso em: 28 ago. 2025.

ROSSO, Franciele. Contribuição da detecção de DNA de *Mycobacterium tuberculosis* em diferentes amostras para o diagnóstico de tuberculose pleural. In: 2008. Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Contribui%C3%A7%C3%A3o-da-detec%C3%A7%C3%A3o-de-DNA-de-Mycobacterium-em-Rosso/e51d138903dab92c321734ee70bfe882f7b465a7>>. Acesso em: 28 ago. 2025

SANTOS, A. P. *et al.* Hyporexia and cellular/biochemical characteristics of pleural fluid as predictive variables on a model for pleural tuberculosis diagnosis. *J Bras Pneumol*, v. 48, n. 2, p. e20210245, 13 dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210245>. Acesso em: 28 ago. 2025.

SHARMA, P. *et al.* Development and assessment of a novel magnetic nanoparticle antibody-conjugate and aptamer-based assay (MNp-Ab-Ap assay) for the rapid diagnosis of pleural tuberculosis. *Nanotheranostics*, v. 9, n. 1, p. 20-30, 1 jan. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.7150/ntno.95332>. Acesso em: 28 ago. 2025.

SHARMA, P. *et al.* Evaluation of *Mycobacterium tuberculosis* derived cell-free DNA using pleural fluid and paired plasma samples for the diagnosis of pleural tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*, v. 142, p. e102369, set. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2023.102369>. Acesso em: 28 ago. 2025.

SHARMA, S. *et al.* Xpert MTB/RIF Ultra as a diagnostic tool for pleural tuberculosis: a study at Indian tertiary care centre. *Lett Appl Microbiol*, v. 77, n. 11, p. ova102, 6 nov. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/lambio/ova102>. Acesso em: 28 ago. 2025.

SHAW, J. A.; KOEGELBERG, C. F. N. Pleural Tuberculosis. *Clin Chest Med*, v. 42, n. 4, p. 649-666, dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2021.08.002>. Acesso em: 28 ago. 2025.

SILVA, Denise Rossato *et al.* Diagnosis of tuberculosis: a consensus statement from the Brazilian Thoracic Association. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 47, n. 2, p. e20210054, 2021.

SONI, A. *et al.* Detection of MPT-64 protein in pleural tuberculosis cases by magnetic bead-gold nanoparticle-PCR amplified immunoassay. *Future Microbiol*, v. 20, n. 2, p. 107-115, fev. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17460913.2024.2432179>. Acesso em: 28 ago. 2025.

SONI, A. *et al.* Diagnosis of pleural tuberculosis by multi-targeted loop-mediated isothermal amplification assay based on SYBR Green I reaction: comparison with GeneXpert® MTB/RIF assay. *Expert Rev Respir Med*, v. 17, n. 11, p. 1079-1089, jul./dez. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17476348.2023.2292738>. Acesso em: 28 ago. 2025.

SONI, A.; GULIANI, A.; NEHRA, K.; MEHTA, P. K. Insight into diagnosis of pleural tuberculosis with special focus on nucleic acid amplification tests. *Expert Rev Respir Med*, v. 16, n. 8, p. 887-906, ago. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17476348.2022.2093189>. Acesso em: 28 ago. 2025.

SUMALANI, K. K.; AKHTER, N.; CHAWLA, D.; RIZVI, N. A. Visual Diagnosis of Pleural Tuberculosis and its Association with Tissue Biopsy, Culture and Xpert Assay. *Pneumologie*, v. 76, n. 2, p. 92-97, fev. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/a-1666-5851>. Acesso em: 28 ago. 2025.

SUN, W. *et al.* Diagnostic yield of Xpert MTB/RIF on contrast-enhanced ultrasound-guided pleural biopsy specimens for pleural tuberculosis. *Int J Infect Dis*, v. 108, p. 89-95, jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.05.023>. Acesso em: 28 ago. 2025.

TANDON, R.; AGARWAL, A.; NIRALA, P.; SINHA, A. Evaluation of radiological sequelae after treatment completion in new cases of pulmonary and pleural tuberculosis. *Int J Mycobacteriol*, v. 10, n. 4, p. 398-404, out./dez. 2021. Disponível em: https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_192_21. Acesso em: 28 ago. 2025.

VIEIRA, J. L.; FOSCHIERA, L.; FERREIRA, I. C. S.; CHAKR, V. C. B. G. Performance of the quantification of adenosine deaminase and determination of the lactate dehydrogenase/adenosine deaminase ratio for the diagnosis of pleural tuberculosis in children and adolescents. *J Bras Pneumol*, v. 47, n. 2, p. e20200558, 17 maio 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200558>. Acesso em: 28 ago. 2025.

YANG, X. *et al.* Use of T-SPOT.TB for the diagnosis of unconventional pleural tuberculosis is superior to ADA in high prevalence areas: a prospective analysis of 601 cases. *BMC Infect Dis*, v. 21, n. 1, p. 4, 4 jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05676-2>. Acesso em: 28 ago. 2025.

ZHOU, M.; REN, S. F.; GONG, H. Z.; WANG, M. S. Risk factors associated with surgical intervention in childhood pleural tuberculosis. *Sci Rep*, v. 11, n. 1, p. 3084, 4 fev. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82936-4>. Acesso em: 28 ago. 2025.

ZUBAIR, S. M.; ALI, M. G.; IRFAN, M. Post tuberculosis radiological sequelae in patients treated for pulmonary and pleural tuberculosis at a tertiary center in Pakistan. *Monaldi Arch Chest Dis*, v. 92, n. 1, 2 ago. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.4081/monaldi.2021.1814>. Acesso em: 28 ago. 2025.