

Bases Epidemiológicas do Controlo da Tuberculose

Direcção-Geral da Saúde

Bases Epidemiológicas do Controlo da Tuberculose

Tradução da 1ª edição
(1999)

Hans L. Rieder

**Direcção-Geral da Saúde
2001**

Rieder, Hans L.

Bases epidemiológicas do controlo da tuberculose / Hans L. Rieder; trad. José Miguel Carvalho. – Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, 2001. 168 p. – Título original: Epidemiologic basis of tuberculosis control (first edition 1999)

ISBN 972 – 675 – 085 – 7

Tuberculose pulmonar – epidemiologia / Tuberculose pulmonar – prevenção e controlo / Estatística

Tradução

José Miguel Carvalho e Miguel Villar

Revisão Técnica

Dora Vaz Dinis e A Fonseca Antunes

Edição

Direcção-Geral da Saúde

Impressão

Antunes & Amílcar, Lda.

Tiragem

2000 exemplares

Depósito Legal

191146/03

Índice

Prefácio	5
Agradecimentos	7
Introdução	9
1. Exposição ao bacilo da tuberculose	11
Número de casos incidentes	11
Duração da infecciosidade	12
Número de interacções caso-contacto por unidade de tempo	12
Densidade populacional	
Tamanho do agregado familiar	
Diferenças nas condições climáticas	
Idade das pessoas fontes de infecção	
Género	
2. Infecção pelo bacilo da tuberculose	17
Epidemiologia etiológica: factores de risco de infecção após a exposição	17
Transmissão aérea por gotículas infecciosas	
Características de um doente infeccioso	
Circulação de ar e ventilação	
Redução do material infeccioso libertado pelas fontes de infecção	
Resposta imune do hospedeiro	
Outros modos de transmissão: <i>M. bovis</i>	
Epidemiologia descritiva: incidência e prevalência da infecção	26
Aspectos metodológicos na medição da infecção	26
Avaliação da sensibilidade do teste tuberculínico	
Problemas com a especificidade do teste tuberculínico em medicina veterinária	
Standardização da tuberculina e dosagem nos humanos	
Variação da especificidade do teste tuberculínico com uma dose padrão de tuberculina	

Metodologia para determinação da prevalência da infecção tuberculosa, na presença de reacções cruzadas atribuíveis a micobactérias ambientais	
Prevalência da infecção.....	44
Prevalência da infecção por idade e sexo	
Prevalência da infecção e densidade populacional	
Infecção tuberculosa e indicadores socioeconómicos	
Epidemiologia preditiva: modelação do risco de infecção	49
Dedução do risco de infecção a partir da prevalência da infecção	
Tendência do risco de infecção ao longo do tempo	
Extrapolação do risco de infecção para a prevalência específica para a idade	
Risco de infecção e casos infecciosos	
3. Tuberculose	63
Epidemiologia etiológica: factores de risco da doença após a infecção	63
Tempo decorrido após a infecção	
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)	
Cura espontânea da tuberculose com lesões fibróticas residuais	
Idade	
Factores genéticos	72
Sexo	
Constituição física	
Tipos HLA	
Grupos sanguíneos	
Hemofilia	
Populações virgens	
Outros factores genéticos	
Factores ambientais.....	77
Abuso de substâncias diversas	
Hábitos tabágicos	
Alcoolismo	
Drogas endovenosas	
Nutrição	
Malnutrição	
Dieta	
Patologias associadas	79
Silicose	
Diabetes mellitus	
Neoplasias	
Insuficiência renal	

Sarampo	
Gastrectomia	
Bypass jejunoleal	
Corticoterapia	
Gravidez	
Factores relacionados com o agente etiológico	83
Efeito da dose infectante	
Virulência da estirpe	
Infecção pelo <i>M. bovis</i>	
Reinfecção	
Epidemiologia descritiva: morbilidade	87
Evolução secular nos países industrializados	
Diferenças geográficas e frequência da doença	
Diferenças da frequência da doença na comunidade.....	96
Idade	
Sexo	
Condições socioeconómicas	
Raça e etnia	
Migração	
Densidade populacional	
Estado civil	
Abuso de substâncias diversas	
Outros grupos de risco	
Impacto da infecção VIH.....	108
Estados Unidos e Europa Ocidental	
África Subsahariana	
Ásia	
América Latina	
Contribuição da doença primária progressiva, da reinfecção exógena e da reactivação endógena na morbilidade	
Tuberculose atribuível ao <i>M. bovis</i>	
Epidemiologia preditiva: futuro da epidemia	119
Países industrializados	
Países de baixo rendimento	
4. Mortalidade por tuberculose	123
Epidemiologia etiológica: factores de risco de morte por tuberculose (casos fatais).....	123

Epidemiologia descritiva: mortalidade	126
Epidemiologia preditiva: mortes esperadas por tuberculose	131
Resumo e conclusões	133
<i>Bibliografia</i>	139

Prefácio

É possível obter-se um controlo eficiente da tuberculose sem conhecimentos teóricos muito profundos. Contudo, uma compreensão correcta do agente etiológico, da apresentação clínica da tuberculose, da sua epidemiologia, de qual o papel das várias intervenções estratégicas e de como utilizar eficientemente as ferramentas ao nosso alcance para o seu controlo aumenta a eficiência do programa nacional de tuberculose. Os conhecimentos teóricos ajudam, a todos os níveis, os gestores do programa a fundamentarem a sua prática em conceitos modernos de controlo da tuberculose e a justificarem as suas medidas quando questionados por outros.

A União Internacional contra a Tuberculose e Doenças Respiratórias (UICTDR) organiza cursos internacionais sobre controlo da tuberculose. Estes cursos destinam-se fundamentalmente a profissionais de saúde com responsabilidades no programa de tuberculose, tanto a nível regional como nacional. Tenta-se que os participantes adquiram um conhecimento teórico profundo das bases estratégicas para um controlo moderno da tuberculose. O conteúdo do curso é constituído, principalmente, pelos seguintes módulos:

- Bases bacteriológicas do controlo da tuberculose
- Clínica e diagnóstico da tuberculose
- Bases epidemiológicas do controlo da tuberculose
- Estratégias de intervenção para o controlo da tuberculose
- Princípios do controlo da tuberculose (figura 1)

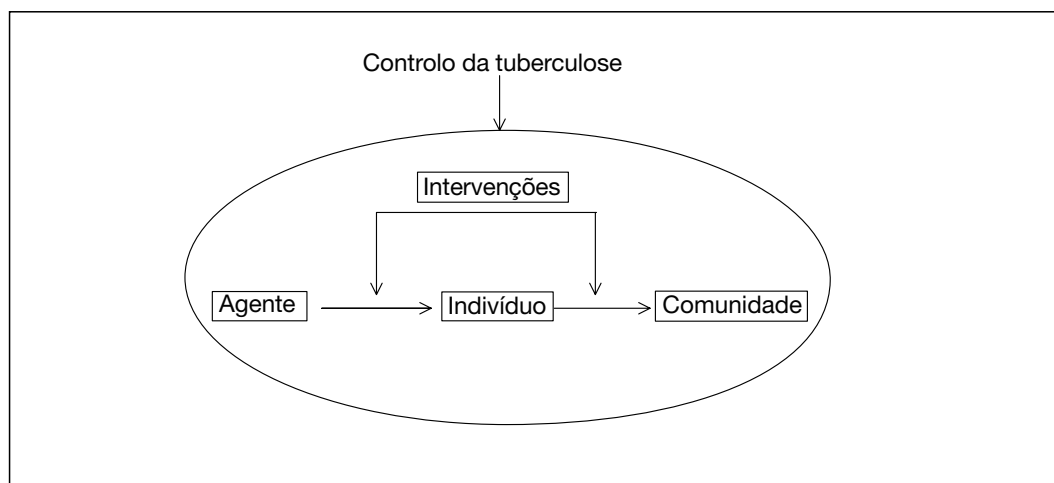


Figura 1. Os cinco elementos necessários na compreensão do moderno controlo da tuberculose.

Aos participantes fornece-se literatura seleccionada sobre tuberculose, constituída por cerca de 100 artigos originais (constantemente actualizados) e que constituem a base essencial dos módulos.

Os cinco módulos são lógicos e coerentes, complementando-se entre si (figura 1). Os participantes começam por aprender o máximo possível sobre o agente etiológico, o *Mycobacterium tuberculosis complex*, isto é, as bases bacteriológicas para o controlo da tuberculose. Posteriormente, vêem o que o agente etiológico faz ao indivíduo, passando para a clínica e o diagnóstico da tuberculose. Depois, ensina-se como esta situação afecta a comunidade, isto é, as bases epidemiológicas para o controlo da tuberculose. A partir destes três primeiros módulos fulcrais, discutem-se as estratégias de intervenção, isto é, quais são as intervenções necessárias para proteger o indivíduo e a comunidade. Finalmente, combinam-se os quatro módulos, tendo em mente a sua implementação, e integram-se num único módulo: os princípios do controlo da tuberculose.

Apesar da qualidade da literatura fornecida, os participantes têm manifestado o seu interesse em obter monografias ilustradas com as figuras/gráficos mais importantes de cada módulo. Esta monografia sobre as bases epidemiológicas para o controlo da tuberculose é uma tentativa de satisfazer esta necessidade.

Agradecimentos

O autor deseja expressar o seu mais profundo apreço às centenas de participantes nos cursos para os quais este material foi preparado e nos quais tem sido testado. A interação ao longo dos anos entre os participantes reforçou a lógica, melhorou a comunicação e aumentou a compreensão da epidemiologia como ciência básica para o controlo da tuberculose.

Martien W Borgdorff, George W Comstock e Kevin M De Cock produziram as principais contribuições para o desenvolvimento do conteúdo desta monografia. Thuridur Arnadottir, Christopher Dye, Donald A Enarson e Arnaud Trébuçq fizeram a revisão crítica do trabalho e deram sugestões valiosas para sua melhoria. Robert L Cowie e Robert Steffen comentaram positivamente o texto. Clare Pierard apoiou a edição final do manuscrito.

A sua produção e distribuição só foi possível graças ao contributo financeiro da Organização Mundial de Saúde (Global Tuberculosis Programme), da Norwegian Heart and Lung Association, da British Columbia Lung Association, da Anti-Tuberculosis Association of Thailand, da Finnish Lung Health Association e do French Ministry of Foreign Affairs.

Paris e Berna, Julho de 1999

Introdução

A epidemiologia é a ciência básica da medicina preventiva e da saúde pública. Ela é importante para as pessoas directamente envolvidas na prática clínica, na investigação ou na política de saúde pública.

Esta monografia refere-se à epidemiologia da tuberculose. Tenta delinear os factores determinantes da exposição, infecção, doença e morte por tuberculose, e, para garantir os conceitos estruturais epidemiológicos, fornece uma selecção de exemplos pertinentes, publicados na literatura biomédica. Esta abordagem deve proporcionar as bases para uma compreensão intuitiva e racional da dinâmica da epidemia.

Para facilitar o entendimento da relevância da epidemiologia da tuberculose como base para a implementação de um programa nacional de controlo da tuberculose bem sucedido, é útil o recurso a um modelo demonstrativo da sua patogénese, desde o momento da exposição até à morte. O modelo deve ser suficientemente complexo para permitir a distinção dos determinantes epidemiológicos major, mas tão simples que permita delinear os indicadores major essenciais para a compreensão da dinâmica da doença. Esse modelo, proposto na figura 2 [2], foi criado a partir da classificação de tuberculose da *American Thoracic Society* e do *Centers for Disease Control* (CDC, actualmente *Centers for Disease Control and Prevention*) [1]. Segundo o modelo, podem identificar-se quatro etapas distintas na patogénese da tuberculose: exposição, infecção, doença e morte.

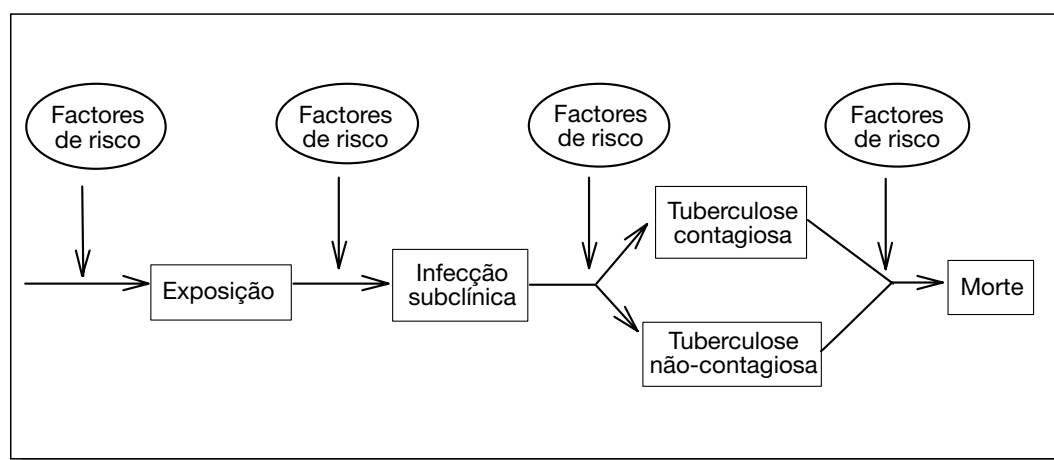


Figura 2. Um modelo epidemiológico da tuberculose, de acordo com a patogénese. Figura reproduzida com a permissão de Urban & Vogel de [2]

A exposição a um caso potencialmente infeccioso é um pré-requisito para se ser infectado. Uma vez que alguém é exposto, há factores que determinam o risco de se ficar infectado, factores de risco que determinam a probabilidade de uma pessoa infectada desenvolver tuberculose e factores de risco que determinam a probabilidade de um doente vir a morrer de tuberculose.

Para se perceber a dinâmica da tuberculose numa comunidade, propõe-se um modelo simplificado, constituído por três tipos de questões epidemiológicas: a epidemiologia analítica ou, para utilizar um termo mais atractivo, epidemiologia etiológica [3], que tem por finalidade destrinçar e identificar os factores que aumentam a probabilidade de progressão da doença de um estágio para o estágio seguinte; a epidemiologia descritiva, que evidencia a frequência e distribuição da infecção, da doença e da morte por tuberculose em diferentes populações; a epidemiologia preditiva, que utiliza técnicas baseadas em observações anteriores para prever a evolução da epidemia tuberculosa numa determinada comunidade. Nesta monografia, apresenta-se, de um modo sequencial, a exposição, a infecção, a doença e a morte. Enquanto que noutros textos a epidemiologia descritiva é discutida antes da epidemiologia etiológica, pareceu-nos mais atraente inverter esta ordem e começar cada estágio patogénico pela epidemiologia etiológica, seguida pela epidemiologia descritiva e acabar na epidemiologia preditiva. A escolha desta metodologia tem como princípio a necessidade de, primeiro, se conhecerem as causas que conduzem à situação actual, para, depois, se perceberem as razões da sua dimensão, a partir da qual se pode calcular a evolução da epidemia.

CAPÍTULO I

Exposição ao bacilo da tuberculose

Os principais factores que determinam o risco de exposição ao bacilo da tuberculose incluem o número incidente de casos infecciosos na comunidade, a duração da sua infecciosidade e o número e natureza das interações entre um caso e um contacto susceptível, por unidade de tempo de contagiosidade.

Dado um número definido de fontes de infecção, o número de pessoas que poderão ser expostas ao bacilo da tuberculose, a partir destes casos, pode variar consideravelmente, dependendo da duração da sua infecciosidade e do número e natureza de possíveis interações caso-contacto por unidade de tempo de infecciosidade. Não é fácil definir "exposição" porque, no seu sentido mais lato, todos os seres humanos estão expostos ao mesmo espaço aéreo. Portanto, é necessária uma definição mais pragmática de exposição. Nesta monografia a definição subjacente de exposição significativa é o contacto entre dois indivíduos com uma proximidade tal que permita uma conversa entre eles, ou em espaços de tal modo confinados que a renovação do ar (ventilação) seja incompleta entre a permanência das duas pessoas.

Nas áreas rurais, por exemplo, o número de pessoas que são expostas a um único caso pode ser consideravelmente menor do que nas áreas urbanas. De igual modo, quando um caso ocorre numa família podem ficar expostas muitas ou poucas pessoas, dependendo da dimensão do agregado. A probabilidade de exposição aos casos contagiosos é maior entre as pessoas com quem eles tendem a socializar-se, como, por exemplo, as de idade e grupo social semelhantes. As condições climáticas podem afectar substancialmente o comportamento, na medida em que influenciam a quantidade de tempo passado em espaços abertos.

Número de casos incidentes

Sem a presença de casos contagiosos, não ocorrerá uma exposição relevante. Contudo, enquanto que o nível de incidência de casos contagiosos é um pré-requisito na determinação da exposição, o risco a que as pessoas susceptíveis estão sujeitas é condicionado por vários factores. Assim, para uma mesma incidência, o risco de

exposição pode variar substancialmente. Se a incidência das fontes de infecção for constante numa mesma comunidade, podem ser identificados os seguintes modificadores do risco de exposição:

Duração da infecciosidade

A duração da infecciosidade de um novo caso contagioso é de crucial importância para o risco da população geral a ele exposta. O risco de exposição aumenta se o período de infecciosidade for prolongado, em comparação com um período de infecciosidade curto. A altura em que a infecção ocorre durante o período de contágio é, obviamente, importante, uma vez que sucessivas sobreinfecções da mesma fonte de contágio podem ser redundantes e de reduzido significado epidemiológico. No entanto, como a proporção de contactos infectados na altura do diagnóstico de um caso índice com baciloscopia positiva em exame directo é de 30 a 40% [4], há ainda uma grande proporção que permanece susceptível a nova infecção se o caso não for detectado (e submetido a uma quimioterapia adequada).

Um caso infeccioso de tuberculose por tratar permanecerá contagioso por um período de tempo maior do que um doente que é diagnosticado e tratado correctamente e atempadamente. Uma intervenção precoce com quimioterapia apropriada reduz o tempo de infecciosidade e, assim, a possibilidade de membros da comunidade continuarem a ser expostos. Igualmente preocupantes pela sua infecciosidade prolongada são os doentes diagnosticados e submetidos a quimioterapia, mas em que a mesma é inadequada. Considera-se uma quimioterapia inadequada aquela que inclui combinações impróprias de medicamentos, dosagens inadequadas de medicamentos antituberculosos ou situações em que os doentes têm resistência a um ou mais dos medicamentos usados [5-7] e em que os doentes se tornam irregulares ou selectivos na ingestão da medicação receitada.

Número de interacções caso-contacto por unidade de tempo

O número e a natureza de possíveis interacções caso-contacto variará bastante de acordo com os comportamentos individuais e as oportunidades para interagir com outras pessoas da comunidade. Há factores óbvios, variáveis no tempo e na localização geográfica, de que se destacam os seguintes:

Densidade populacional

A densidade populacional varia consideravelmente entre e dentro dos países. A natureza do local em que as pessoas vivem e o número de pessoas que partilham essa habitação têm um impacto importante no risco de exposição, se houver alguém com tuberculose a viver nesse local. Além disso, as áreas urbanas têm uma densidade

populacional muito maior do que as zonas rurais. O número de possíveis contactos de um doente tuberculoso num meio rural será menor por unidade de tempo do que o de um doente a viver num meio urbano (com habitação e agregado familiar similares). Assim, a possibilidade de uma pessoa susceptível ser exposta a um doente infeccioso com tuberculose aumenta com a densidade populacional, mesmo que a incidência seja a mesma.

Tamanho do agregado familiar

O tamanho do agregado familiar mudou consideravelmente nos países industrializados durante este século. Em 1900, o agregado familiar médio na Suíça, por exemplo, era de cerca de dois filhos presentes, enquanto que em 1990 o número de filhos tinha decrescido para menos de um [8]. Obviamente, o número de crianças expostas tem de diminuir nestas circunstâncias, mesmo se a probabilidade de ocorrer um caso de tuberculose infecciosa num dos pais se mantiver a mesma. Também importante é a organização social no seio da família, por exemplo, os locais de dormida ou as responsabilidades na educação das crianças.

Diferenças nas condições climáticas

Num clima quente, as actividades sociais ao ar livre são muito mais comuns do que num clima mais frio, como o dos países do Norte da Europa, que têm invernos frios e longos. Os bacilos da tuberculose expelidos ao ar livre dispersam-se rapidamente, e expostos à luz solar, morrem muito depressa devido aos raios ultravioleta. Pelo contrário, os bacilos da tuberculose expelidos por um paciente dentro de casa, num espaço confinado e mal ventilado podem permanecer viáveis, e, assim, com potencial para causar infecção por um período de tempo mais prolongado. Uma pessoa que frequente tal habitação pode continuar sob o efeito da exposição mesmo após o abandono do quarto pelo doente produtor das gotículas. Um clima frio leva as pessoas a juntarem-se dentro de casa, aumentando assim a possibilidade de exposição se houver um caso de tuberculose no grupo. Em contraste, as actividades dentro de casa poderão ser reduzidas em climas temperados ou tropicais, e o arejamento das casas ser melhor, pois as janelas podem ser mantidas abertas por períodos mais longos do que em climas mais frios.

Idade das pessoas fontes de infecção

A exposição mais intensa é provável que ocorra entre pessoas que partilham a mesma habitação ou que passam longos períodos de tempo no mesmo quarto com um caso infeccioso (por exemplo, os que vivem numa instituição fechada). Nos países industrializados, os pais expõem os seus filhos em maior grau do que os avós, que raramente vivem na mesma habitação. De igual modo, como a idade mediana dos doentes

com tuberculose nos países industrializados tem aumentado progressivamente nas últimas décadas, com a maior parte dos casos de doença a ocorrer agora entre os idosos (cf. Cap. 3), a possibilidade de as crianças serem expostas tem necessariamente de decrescer. Isto está expresso muito claramente na fig. 3 [9]. Em apenas 30 a 40 anos, a idade mediana do paciente com tuberculose na Finlândia cresceu em 30 anos, passando da geração dos pais para a dos avós.

Os padrões de participação social são fundamentais para a dinâmica de transmissão da tuberculose [10.11]. Sabe-se que as pessoas têm tendência para se socializar com outras da mesma idade: é muito pouco provável ver um septuagenário misturar-se com adolescentes e ir para uma discoteca. É uma verdadeira excepção a existência de um agregado familiar de pais com filhos pequenos, em que as duas gerações interajam estreitamente, e em que esta interacção social vá além da família, incluindo crianças e os respectivos pais.

Não há razão para pensar que doentes com tuberculose se comportarão de maneira diferente da população não afectada. Com efeito, há evidência de que o risco de infecção tuberculosa varia consideravelmente com a idade [12]; é uma observação importante, se bem que não suficientemente conclusiva para se aceitar a hipótese de uma transmissão intrageracional preferencial. A geração com filhos pequenos tem

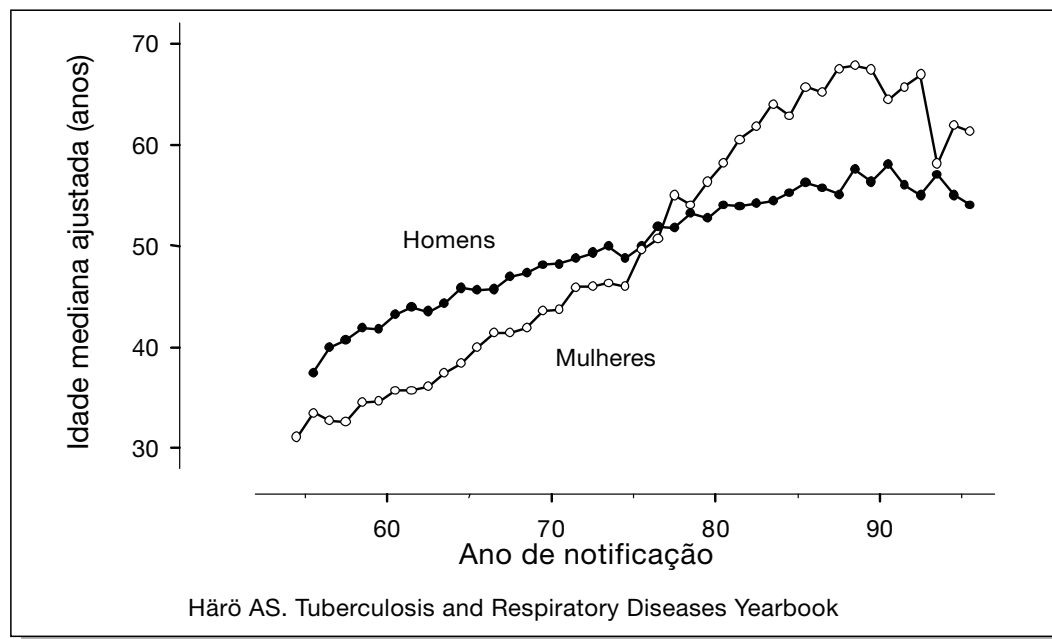


Figura 3. Idade mediana dos casos novos de tuberculose respiratória por sexos, na Finlândia, 1954-1995, ajustada às variações de estrutura etária da população. Dados de [9].

importantes contactos tanto intra como intergeracionais, mas, à medida que esta coorte de nascimento aumenta a sua idade, uma proporção cada vez maior dos seus filhos liberta-se da custódia dos pais, e, nos seus contactos, começam a dominar as interacções sociais intrageracionais. A epidemiologia da morbilidade por tuberculose na Europa mostrou um rápido aumento da média de idades dos doentes com tuberculose. Ainda que a incidência bruta de tuberculose fosse a mesma, o risco de transmissão a gerações mais jovens devia, neste caso, seguramente diminuir, uma vez que os doentes de idade mais avançada estão menos envolvidos na educação das crianças do que os doentes mais jovens. Além disso, mesmo que o risco de infecção tuberculosa possa permanecer alto em gerações mais velhas, como foi demonstrado nos residentes de lares de idosos no Arkansas, Estados Unidos [13], as consequências estão longe de ser tão graves como quando a tuberculose ocorre predominantemente entre os mais jovens; e isto, por duas razões: em primeiro lugar, porque é mais provável que a transmissão se produza de maneira predominantemente intrageracional; em segundo, porque a probabilidade cumulativa de uma progressão da doença se encontra notavelmente reduzida, devido à esperança de vida restante ser mais curta.

Género

O grau de interacções sociais segundo o género difere bastante de sociedade para sociedade. Em alguns países, homens e mulheres tomam parte, quase por igual, em actividades públicas, enquanto que noutros as mulheres levam uma vida muito recatada. A oportunidade de exposição a um caso infeccioso, tanto no interior como no exterior da habitação, pode, portanto, diferir entre homens e mulheres.

CAPÍTULO 2

Infecção pelo bacilo da tuberculose

Epidemiologia etiológica: factores de risco de infecção após a exposição

A probabilidade de ser infectado com o *Mycobacterium tuberculosis* depende do número de gotículas infecciosas por volume de ar (densidade de partículas infecciosas) e do tempo de exposição de um indivíduo susceptível a esse ambiente.

Transmissão aérea por gotículas infecciosas

O risco de ficar infectado pelo bacilo da tuberculose (*M. tuberculosis complex*, que inclui as espécies patogénicas *M. tuberculosis*, *M. bovis* e *M. africanum*) é fundamentalmente de origem exógena.

Que, primariamente, existiria uma via de transmissão aérea na disseminação da tuberculose já era suspeitado por Koch, quando nos seus primeiros estudos procurava provar a relação de causalidade entre o bacilo e a tuberculose [14, 15]. Como ele verificou que a maioria dos casos começam no tracto respiratório, deduziu que “os bacilos são geralmente inspirados com o ar...” [15]. No entanto, a demonstração experimental só foi efectuada décadas mais tarde [16].

Um passo fundamental na compreensão da transmissão por via aérea surgiu com o trabalho de Wells na Harvard School of Public Health [17]. Para ser transmissível através do ar, o agente infeccioso deve permanecer flutuante no ar. A velocidade de queda de uma gotícula é proporcional à sua superfície externa ou ao quadrado do seu diâmetro. Num ar saturado de humidade, todas as gotículas, menos as muito pequenas, cairão ao chão de uma altura de 2 metros em menos de 10 segundos (figura 4) [17]. O tempo que estas partículas maiores permanecem no ar é, assim, demasiado curto para que possam ser inaladas por um indivíduo susceptível. A característica mais importante das partículas líquidas é a sua tendência para evaporar. A evaporação provoca uma diminuição do volume de água das gotículas, e esta mudança é ainda mais rápida com

a diminuição do tamanho das mesmas. O tempo que as gotículas permanecem em suspensão numa atmosfera insaturada é inversamente proporcional ao quadrado do seu diâmetro. Por consequência, esse tempo é muito curto para pequenas gotículas, muito mais curto do que o tempo que levam a cair da altura de 2 metros sem sofrerem evaporação. Na figura 5 são mostrados os tempos aproximados de evaporação para gotículas de diferentes tamanhos numa atmosfera insaturada [17].

As gotículas muito pequenas depositam-se lentamente e evaporam-se quase imediatamente, enquanto que as partículas maiores se depositam rapidamente e atingem o chão sem perdas apreciáveis pela evaporação. Wells dá como exemplo as gotas de chuva, que são de tamanho suficientemente grande para viajar das nuvens para a terra, enquanto, em contraste, a secagem rápida de aerossóis na indústria se obtém utilizando gotículas muito pequenas. Este conceito de Wells está representado esquematicamente na figura 6 [17]. As curvas de evaporação e de tempo de queda (de uma altura de 2 metros, numa atmosfera insaturada) são muito semelhantes na forma mas têm direções opostas. As gotículas que atingem o chão de uma altura de 2 metros são do tamanho de 0,1 a 0,2 mm; as partículas mais pequenas evaporam-se antes de atingir o chão.

Os tempos de queda nas figuras 5 e 6 correspondem a gotículas de tamanho fixo. Contudo, a evaporação induz gotículas de tamanho progressivamente menor, que se tornam gotículas nucleares. Wells demonstra que a distância que uma gotícula percorre

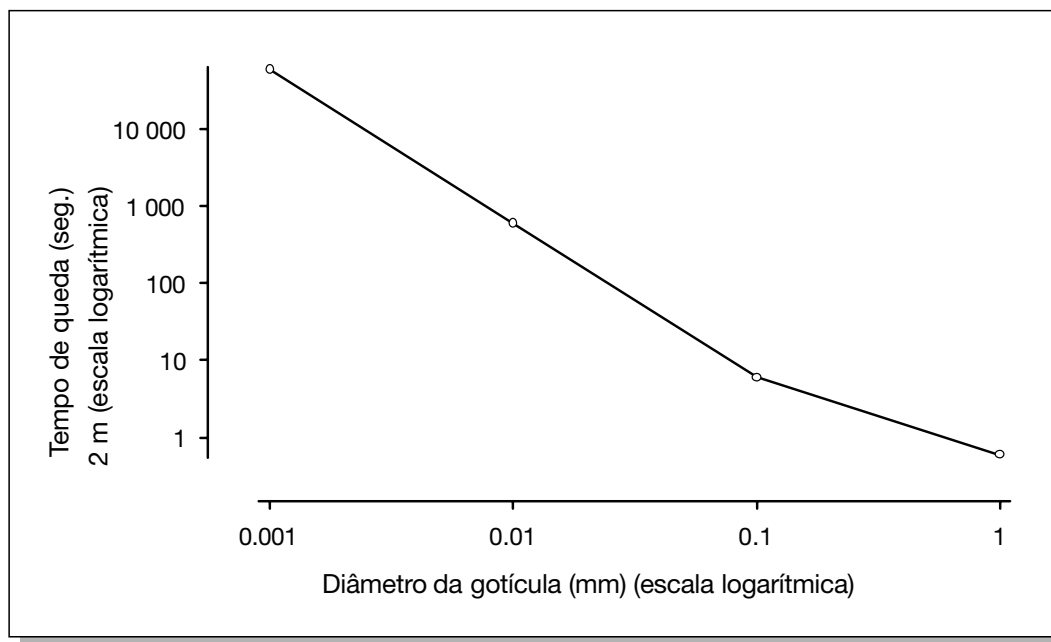


Figura 4. Deposição de gotículas de água em atmosfera saturada de umidade. Dados de [17].

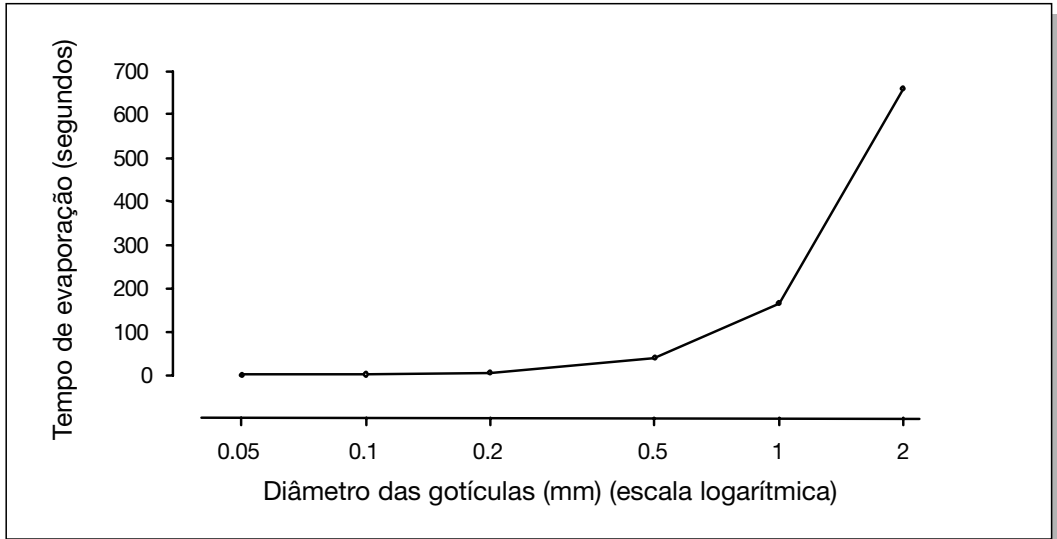


Figura 5. Tempo de evaporação de gotículas de água em atmosfera insaturada a 18° C. Dados de [17]

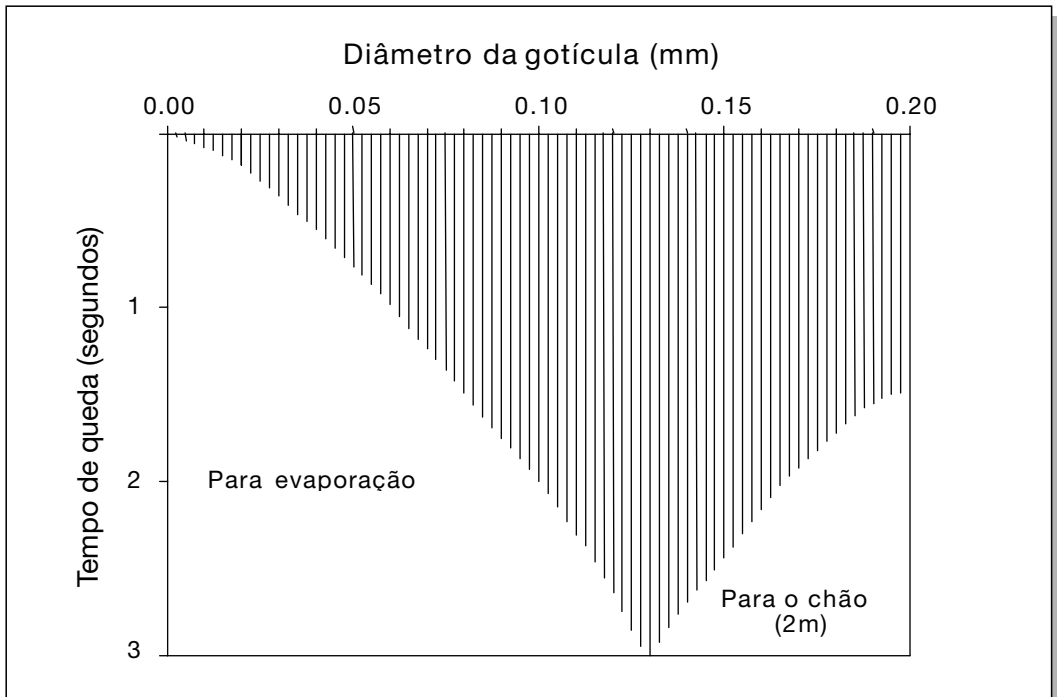


Figura 6. Tempo de queda e evaporação de gotículas em função do seu diâmetro. Figura reproduzida com autorização do American Journal of Epidemiology de [17].

em queda antes de deixar de ser uma partícula líquida é proporcional ao quadrado da sua superfície ou à quarta potência do seu diâmetro [17].

Outros factores, principalmente a temperatura e a humidade, entram também nesta equação. Com humidade elevada, a evaporação é menos acentuada do que quando ela é baixa: assim, pequenas gotículas de um dado tamanho depositar-se-ão mais facilmente em atmosfera húmida do que em seca. A velocidade da queda depende, na primeira potência, de factores como a humidade e a temperatura, mas à quarta potência, da superfície externa da gotícula. Assim, uma variação mínima no tamanho da gotícula é mais importante do que uma mudança grande nas condições atmosféricas.

As gotículas produzidas por um doente com tuberculose podem conter bacilos. Os bacilos da tuberculose podem ainda estar contidos em gotículas com tamanho abaixo do limite crítico de deposição, antes da evaporação. Assim, tais gotículas podem-se evaporar até ao tamanho de partículas nucleares infecciosas, contendo um ou mais bacilos que se mantêm flutuantes no ar ambiente por um período de tempo prolongado. São estas partículas infecciosas que constituem a principal fonte de transmissão do *M. tuberculosis*.

Falar, tossir, espirrar ou cantar produz gotículas. A experiência de Loudon e Roberts é um ponto de referência que contribuiu grandemente para a compreensão da transmissão do *M. tuberculosis* [18]. Eles demonstraram que tossir uma vez era equivalente a cerca de cinco minutos a falar alto, no que se refere ao número resultante de partículas, das quais metade estava ainda em suspensão no ar cerca de 30 minutos depois.

Estas propriedades físicas são importantes porque o *M. tuberculosis* é quase exclusivamente transmitido por via aérea; só por inoculação accidental directa de material infeccioso poderá haver introdução na pele [19-22]. Uma transmissão bem sucedida necessita de partículas infecciosas, difundidas por via aérea, que sejam suficientemente pequenas para atingir um alvéolo na periferia do pulmão. Tais partículas podem manter-se em suspensão por várias horas. As partículas maiores geralmente caem mais rapidamente para o chão ou, se inaladas, são apanhadas pelo sistema mucociliar da árvore traqueobrônquica, varridas e tornadas inofensivas após a deglutição. Sonkin descobriu que a maioria das partículas com mais de 5 μm de diâmetro são capturadas no nariz, enquanto que as menores de 0,1 μm tendem a manter-se em suspensão e a poder atingir os alvéolos (23). A retenção das partículas diminui com a diminuição do seu tamanho. Assim, há um limite crítico do diâmetro que maximiza a probabilidade de inalação e retenção de partículas infecciosas, conduzindo ao estabelecimento de infecção. Este diâmetro situa-se algures entre 1 e 5 μm .

Riley e colaboradores conduziram uma série de estudos sobre a transmissão aérea da tuberculose [16, 24]. Uma enfermaria de tuberculose, com quartos individuais em que estavam doentes, foi conectada a um circuito fechado de ventilação cuidadosa-

mente controlado e calibrado, ligando a uma larga câmara de exposição para animais, onde estavam cobaias saudáveis. A monitorização destes animais e o exame dos seus órgãos *post mortem* permitiu a quantificação do número de partículas infecciosas no ar que conduziu a uma transmissão bem sucedida. Em média, estava presente uma partícula infecciosa em cada 340 metros cúbicos de ar. Depois de calculado o tempo necessário para que uma enfermeira respirasse esta quantidade de ar da enfermaria, estimou-se que a infecção (e portanto a conversão tuberculínica) ocorreria, em média, no prazo de um ano [25] a ano e meio [26].

Características de um doente infeccioso

Em termos práticos, para que uma transmissão seja bem sucedida, um doente com tuberculose tem de produzir gotículas infecciosas aéreas. Isto limita a possibilidade de transmissão, em regra, a doentes com tuberculose do tracto respiratório. Entre estes doentes, nem todos são igualmente capazes na transmissão.

O número de bacilos em amostras de expectoração correlaciona-se bem com o potencial de infecciosidade; requer cerca de 5 000 bacilos em 1 ml de expectoração, para ter, com razoável possibilidade, um exame directo positivo [27], e cerca de 10 000,

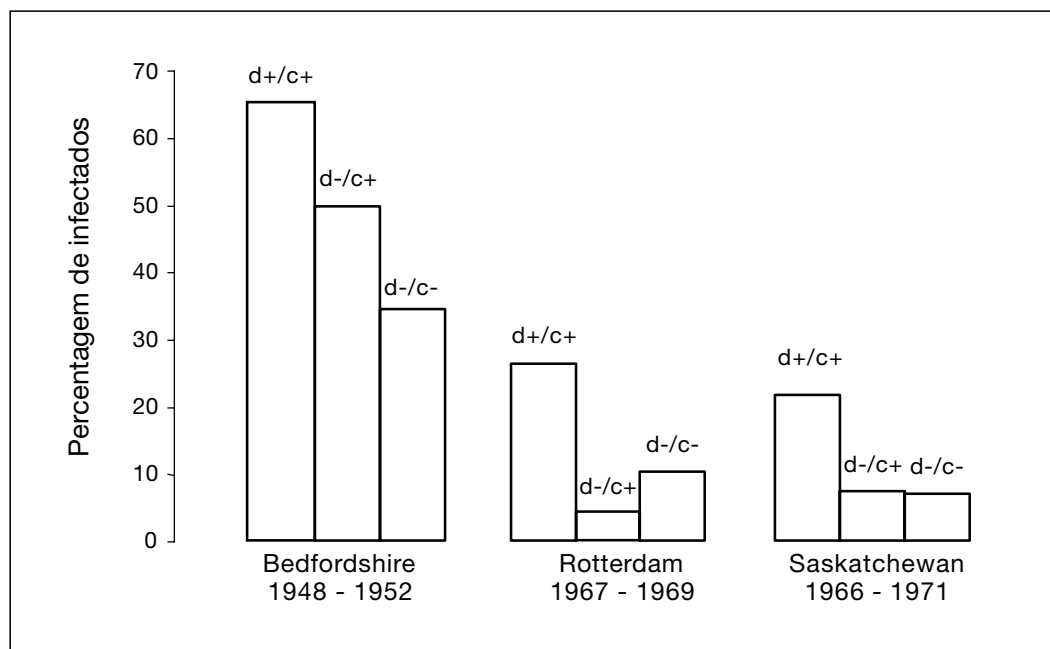


Figura 7. Infecciosidade da tuberculose pulmonar, segundo o estado bacteriológico do caso índice. d+/c+ indica exame directo positivo, cultura positiva; d-/c+, exame directo negativo, cultura positiva; d-/c-, exame directo e cultura negativos: Dados de [29-31].

para identificar um exame directo como positivo, com 95% de probabilidade [28]. Por esta razão, a microscopia do esfregaço é um bom teste (sensível) para identificar os casos mais infecciosos; não é, no entanto, um teste muito sensível para diagnosticar a tuberculose. Entre diversos estudos, três dos principais são exemplos na demonstração da infecciosidade relativa em tuberculoses com baciloscopia positiva, com baciloscopia negativa, apenas cultura positiva e apenas cultura negativa [29-31]. Cada um destes estudos confirmou que os doentes com tuberculose respiratória e baciloscopia positiva em exame directo são, de longe, mais infecciosos do que aqueles que, em exame directo, têm uma baciloscopia negativa, mesmo que a sua cultura seja positiva (figura 7). Isto foi evidenciado pela proporção de crianças, em contacto próximo com um caso infeccioso, que tinham provas tuberculínicas positivas (figura 8). As diferenças absolutas na prevalência da infecção nos três estudos não são relevantes; elas podem ser explicadas por diferenças na prevalência prévia, e em diferentes definições de contacto. Um aspecto importante é a diferença relativa da prevalência da infecção entre crianças expostas a casos de baciloscopia positiva, versus baciloscopia negativa, e entre aqueles com cultura positiva. Estas diferenças são grandes e consistentes nos três estudos. Verificou-se, de facto, que os doentes com apenas cultura positiva não eram muito mais infecciosos do que aqueles com baciloskopias ou culturas negativas, ou mesmo do que os indivíduos de controlo. Estes estudos demonstraram, convincentemente, que os doentes com baciloscopia positiva são, de longe, as fontes de infecção mais potentes na comunidade.

Num estudo realizado na Finlândia, os contactos de doentes com expectoração positiva, em exame directo, e com expectoração negativa (todos confirmados por cultura) foram seguidos durante 2 anos [32]. Entre os 609 contactos de 134 casos índice, quatro desenvolveram tuberculose durante o período de seguimento (*follow-up*), sendo todos eles contactos dos 69 casos com baciloskopias fortemente positivas. Contudo, não pode ser concluído, com base nestes estudos, que os doentes cuja expectoração é negativa em exame directo não sejam de todo transmissores da infecção. Um estudo em San Francisco, Califórnia, usando técnicas moleculares de *fingerprinting*, demonstrou que 17% das transmissões são atribuíveis a casos índice com baciloscopia negativa na altura do diagnóstico e que a taxa relativa de transmissão dos negativos, quando comparada com a dos positivos (em exame directo), era de 0,22, ou cerca de um quinto de todas as transmissões [33].

Enquanto a probabilidade de se ser infectado, na sequência de contacto com um caso infeccioso, diminui com uma proximidade menor do indivíduo com o caso índice [34], o número absoluto de pessoas que um caso infeccioso pode infectar, sem ser por contacto próximo, é considerável, e pode exceder o número de infectados entre aqueles originados em contactos próximos. Isto ocorre quando o número de contactos casuais de um caso infeccioso excede bastante o número dos contactos próximos susceptíveis.

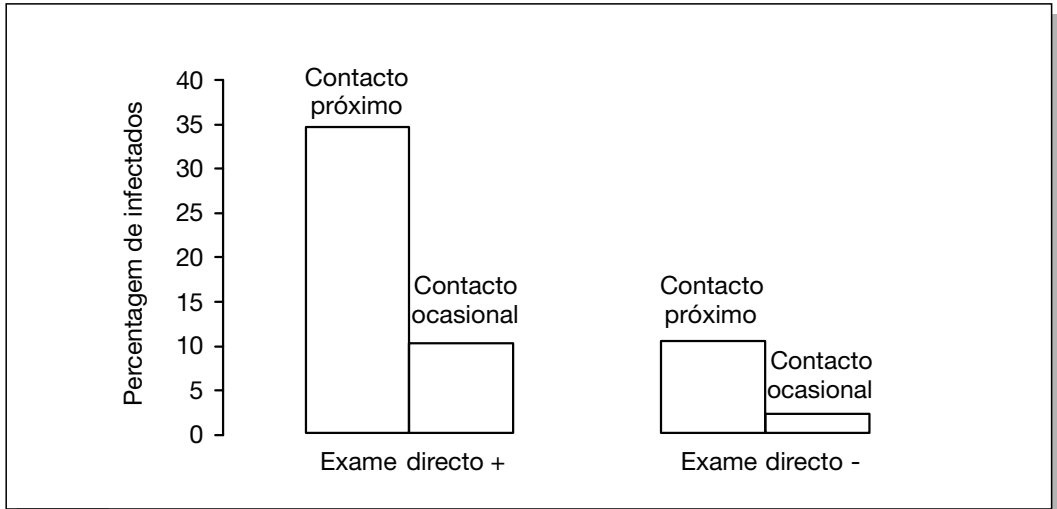


Figura 8. Infecciosidade da tuberculose, segundo o tipo de contacto e o estado bacteriológico do caso índice. Dados de [30].

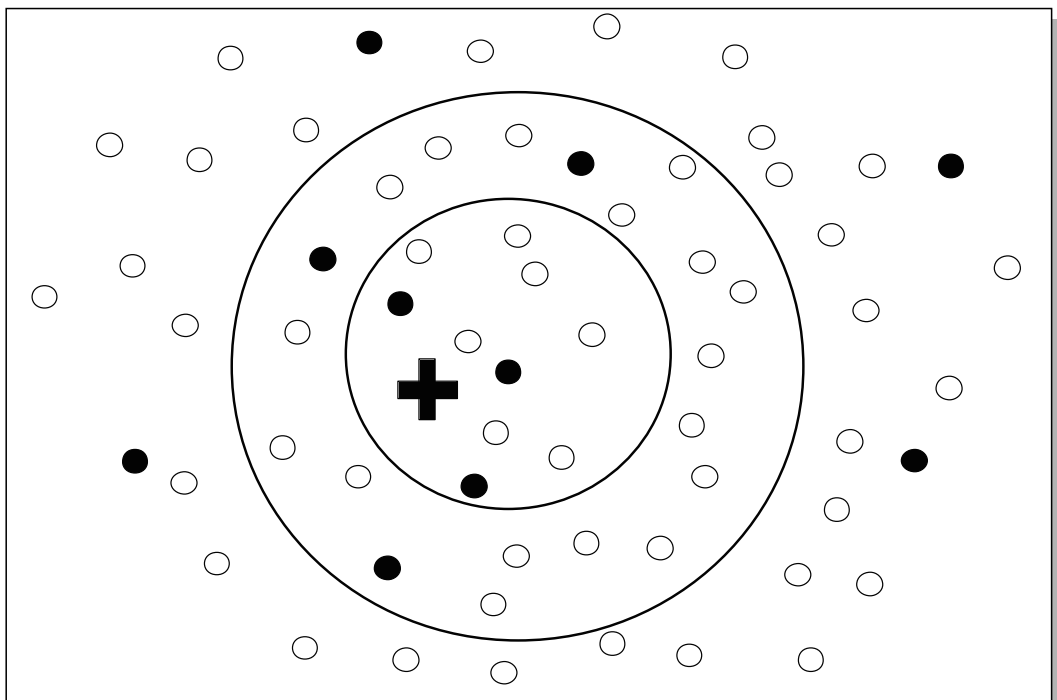


Figura 9. Exemplo do risco de infecção entre os contactos próximos (círculo interno), intermédios (círculo externo) e contactos casuais. O caso índice está representado por uma cruz, os infectados por círculos cheios e os não infectados por círculos abertos.

Este facto ilustra-se esquematicamente na figura 9, que mostra que a probabilidade de infecção entre os mais próximos, os contactos do círculo mais pequeno, é de 3 em 10; de 3 em 20 no grupo do círculo seguinte e muito menor nos contactos casuais, exteriores a este dois círculos. O número de pessoas infectadas fora dos contactos próximos excede, contudo, o número dos infectados entre estes.

Circulação de ar e ventilação

Para um determinado número de bacilos expelidos para o ar ambiente, o volume de ar expelido contendo bacilos determina a probabilidade que um indivíduo susceptível tem de ficar infectado, se respirar esse ar. As partículas nucleares têm uma deposição negligenciável, dispersam-se rapidamente através do ar de um quarto, e são transportadas para onde a corrente de ar as levar [35].

A tuberculose não é tão facilmente transmitida como são outras infecções difundidas por via aérea [36]. Riley estimou que, em média, eram necessários 12 a 18 meses de exposição para que um estudante de enfermagem ficasse infectado na era pré-quimioterapia [25, 26].

O estudo de um surto de tuberculose num navio da Marinha dos Estados Unidos forneceu informação sobre a importância da ventilação e da circulação do ar [37, 38]. Neste navio, 139 das 308 pessoas previamente conhecidas como tuberculino-negativas tinham sido recentemente infectadas a partir de uma só fonte. Os homens que partilhavam o mesmo compartimento com o caso índice tiveram a taxa mais elevada de conversão tuberculínica. No entanto, havia também uma elevada proporção de infectados entre os que viviam noutros compartimentos e que não trabalhavam ou conviviam significativamente com o caso índice, mas cujos compartimentos estavam ligados através de um sistema de circuito fechado de ventilação. Homens com uma exposição social semelhante, mas vivendo em compartimentos sem exposição directa ao ar do sistema de ventilação, fizeram uma conversão tuberculínica muito menos frequentemente. As conversões continuaram por um período de tempo prolongado após a remoção do caso que era a fonte infecciosa, sugerindo que o ar em circuitos fechados pode conter partículas infecciosas por um longo período de tempo.

A ventilação dilui acentuadamente a concentração de partículas infecciosas. Abrir as janelas, sempre que possível, durante e após os procedimentos de indução da tosse em serviços hospitalares, é uma das medidas mais – se não a mais – eficazes para reduzir a possibilidade de as pessoas expostas serem infectadas.

O uso de máscaras cirúrgicas por pessoas expostas é provavelmente de reduzida eficácia, porque a maior parte dessas máscaras não filtra partículas menores de 5 μm , e geralmente não se ajustam suficientemente bem à volta da boca e do nariz. Em países industrializados, a emergência de tuberculose multirresistente e a exposição do

peçoal dos hospitais em ambientes com ventilação deficiente, e muitas vezes sem renovação do ar com ar fresco exterior, conduziu à recomendação do uso, pelos profissionais, de máscaras especiais chamadas respiradores de filtração de partículas de elevada eficácia [39]. Esta máscara está idealizada para filtrar partículas com um tamanho entre 1 e 5 µm. Tem um custo várias vezes superior ao das máscaras cirúrgicas, e são escassos os dados quanto à relação entre o seu ajustamento à face e a capacidade de impedir a entrada de partículas. As repercussões económicas da implementação de tais respiradores podem ser muito significativas [40].

Redução do material infeccioso libertado pelas fontes de infecção

Evitar que os casos infecciosos produzam partículas infecciosas é o meio mais efectivo de reduzir a probabilidade de transmissão. Tapar a boca (e o nariz) durante a tosse é provavelmente muito eficiente na redução do número de partículas infecciosas que se disseminam no ar. A intervenção mais efectiva para reduzir a infecciosidade é o tratamento dos casos, o que reduz em poucas semanas a infecciosidade, mesmo nos casos com baciloscopia positiva [4, 41-44].

Resposta imune do hospedeiro

Todos os factores já referidos se relacionam com uma hipótese subjacente de que o risco de se ser infectado é inteiramente baseado em factores exógenos ao indivíduo. Em sentido mais restrito, isto significa que, para o estabelecimento de infecção tuberculosa, é suficiente que um único bacilo de tuberculose adira à parede celular alveolar. Contudo, isto não é necessariamente verdade e, na realidade, é pouco provável. Um bacilo, ao aderir à parede alveolar, enfrenta duas consequências possíveis: ou consegue estabelecer uma infecção tuberculosa latente, ou é removido antes de o conseguir fazer. Depois de ser digerido pelos macrófagos alveolares, os bacilos são incorporados em fagosomas e eliminados por uma variedade de mecanismos, incluindo a fusão fagossoma/lisosoma, a formação de radicais de oxigénio e o desenvolvimento de formas intermédias de nitrogénio reactivo [45]. Obviamente, a função macrofágica pode variar de indivíduo para indivíduo, e ao longo do tempo; assim sendo, ela é um modificador de risco, associado à implantação do bacilo da tuberculose e à sua capacidade de estabelecer infecção tuberculosa.

Outros modos de transmissão: M. bovis

O leite, uma parte essencial da dieta em muitas culturas, foi, no passado, responsável por uma grande parte da mortalidade infantil. O *M. bovis*, como uma causa de tuberculose, é um dos principais patógenos por ele veiculado [46].

Já em 1846, tinha sido observado que a tuberculose ganglionar periférica era mais frequente em crianças a quem era dado leite de vaca do que em crianças que eram amamentadas [47]. Koch correu o risco de se isolar no seio da comunidade acadêmica, no princípio do século XX, ao subvalorizar o papel dos bacilos da tuberculose bovina na gênese da doença no homem [47, 48]. Alguns veterinários, particularmente nos Estados Unidos, tinham começado, na primeira década do século XX, um programa de testes tuberculínicos em gado de vacarias e de abate dos reactivos [48]. Na Europa, a batalha contra a tuberculose bovina começou muito mais tarde. Em Inglaterra, em 1932, 40% dos animais tinham evidência de tuberculose e 0,5% de todo o gado de leitárias produziam leite contendo bacilos [47]. Os testes tuberculínicos e o abate dos animais infectados, de uma forma sistemática, foram iniciados em Inglaterra, em 1935 [47]. Por volta de 1965, só 1% das manadas se mantinha infectada [47]. A localização da doença no gado era torácica, na maioria dos casos (80 a 90%), e, por ordem descendente de frequência, no fígado, rins, baço, útero e úbere. No úbere, a frequência foi de 1 a 2% dos animais doentes [47]. O gado com mastite tuberculosa é a fonte do leite infectado, que pode causar a transmissão de bacilos bovinos a seres humanos, pela sua ingestão, se não for pasteurizado ou fervido.

A relação entre a frequência de manadas infectadas e a tuberculose em humanos foi estudada extensivamente por Magnus, na Dinamarca [49-51], onde, em 1937, cerca de 50% das manadas estavam infectadas com o bacilo da tuberculose; em 1950, esse valor já tinha diminuído para 0,3% (figura 10) [49]. A figura mostra ainda que a ocorrência de tuberculose no gado variava grandemente de distrito para distrito. Ficou demonstrada uma forte correlação entre a proporção de manadas infectadas e de tuberculino-reactivos na população (figura 11) [50]. Vê-se, assim, que o *M. bovis* tinha um papel importante na prevalência global da infecção tuberculosa.

Por outro lado, o gado bovino, os carneiros, as cabras e os cavalos podem ser infectados com *M. tuberculosis*, mas na maioria dos casos a doença é autolimitada aos animais [28, 52].

Há uma forte evidência de que o *M. bovis* é muito mais dificilmente transmitido de homem para homem do que o *M. tuberculosis* [53, 54].

Epidemiologia descritiva: incidência e prevalência da infecção

Aspectos metodológicos na medição da infecção

A tuberculina, uma mistura de antígenos produzidos a partir de bacilos de tuberculose mortos, foi inicialmente introduzida por Koch, que pensou ter identificado um tratamento específico para a tuberculose [55, 56]. Ele também reconheceu o potencial desta tuberculina como um meio de diagnóstico [56]. Embora as esperanças de se

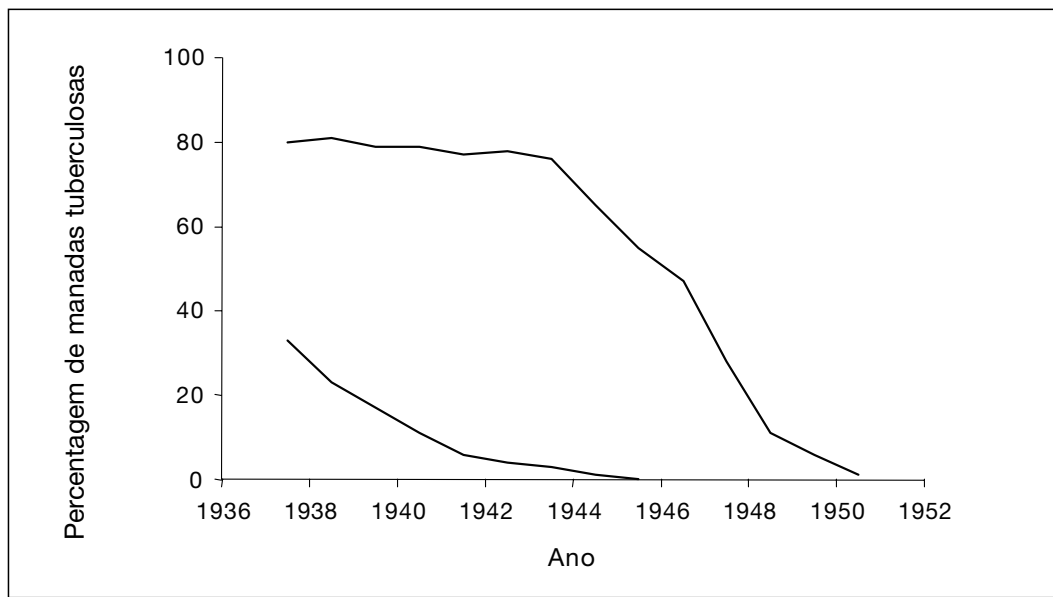


Figura 10. Frequência de manadas tuberculosas em duas regiões seleccionadas da Dinamarca, 1937-1950. Figura reproduzida de [49].

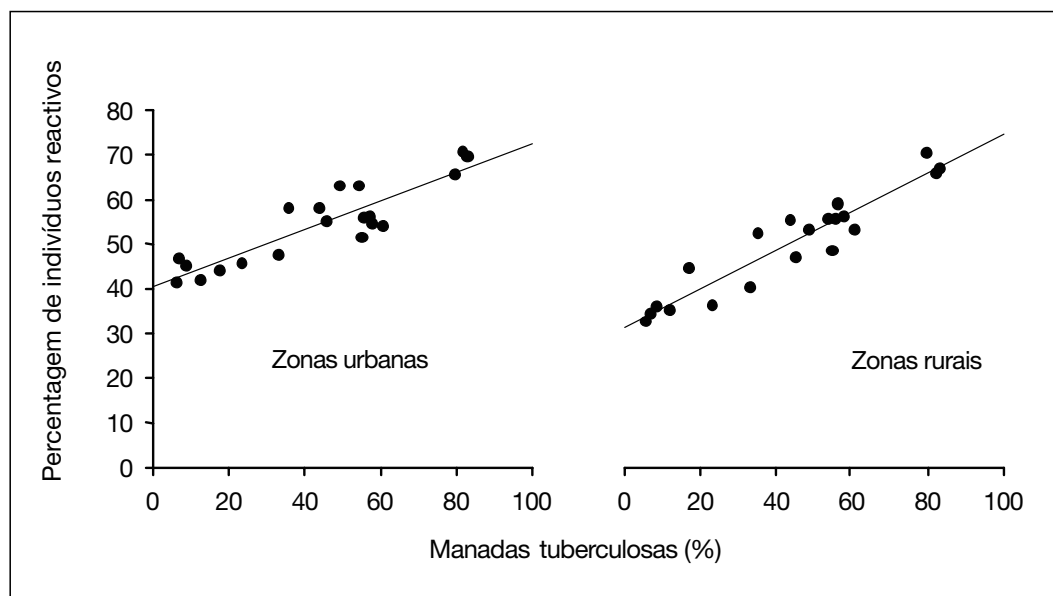


Figura 11. Correlação entre a percentagem de manadas tuberculosas (1937-1939) e a percentagem de tuberculino-reactivos na população humana (1950-1952), Dinamarca. Figura reproduzida com autorização da Organização Mundial de Saúde [50].

dispor da tuberculina como tratamento se tenham desvanecido rapidamente, ela manteve-se um importante meio de diagnóstico para a identificação da infecção por *M. tuberculosis*. Como o teste cutâneo tuberculínico é o único meio disponível para determinar a infecção, e a infecção tuberculosa ocupa um lugar central na definição e compreensão da dinâmica da epidemia da tuberculose na comunidade, é essencial que a utilização deste teste seja tratada com algum detalhe.

A história do teste tuberculínico pode ser agrupada em 3 períodos. Num primeiro período, no princípio do século XX, as pesquisas sobre a tuberculina concentraram-se na sensibilidade do teste. Numa segunda fase, abordou-se o problema da especificidade do teste. Hoje, os estudos concentram-se em ambas as características, ou seja, no seu valor preditivo. As tentativas para identificar um melhor e mais preciso meio de determinação da infecção e para distinguir a infecção da doença com um tal teste continuam, no entanto, sem sucesso.

Avaliação da sensibilidade do teste tuberculínico

A sensibilidade de um teste é definida pela proporção de indivíduos correctamente identificados com uma dada característica (quadro I) [57]. Um teste de alta sensibilidade é de particular importância quando se pretende excluir uma característica com alto grau de certeza. Por exemplo, o fornecimento de sangue para transfusão livre de agentes transmissíveis requer testes de alta sensibilidade.

No princípio deste século, von Pirquet introduziu um teste cutâneo tuberculínico [58]. Na sua técnica, a tuberculina era depositada numa pele limpa que era de seguida escarificada. Ele verificou que a sensibilidade do teste era menor que 100% em formas graves de tuberculose.

Na mesma década, Moro introduziu um teste cutâneo simplificado, usando uma geleia de tuberculina num adesivo [59]; ele verificou que a sensibilidade dos resultados era comparável à do método de von Pirquet.

Mendel [60] e Mantoux [61] introduziram quase simultaneamente a técnica intradérmica, permitindo a administração de uma dose exacta de tuberculina com agulha e seringa.

Enquanto as três técnicas sobreviveram com formas modificadas, a preferência a nível mundial é agora para a técnica intradérmica. As recomendações oficiais referem apenas a técnica intradérmica para a realização de estudos epidemiológicos [62-66]. As razões são óbvias quando se observam as dificuldades existentes, mesmo com esta técnica, que é a que melhor permite uma quantificação.

Quadro I. Características operativas de um teste

Resultado do teste	Verdadeira presença ou ausência de uma característica		
	Presente	Ausente	Total
Positivo	a	b	a + b
Negativo	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	N= a+b+c+d

$a / (a+c)$:	Sensibilidade do teste (proporção dos correctamente identificados entre os que têm a característica)
$d / (b+d)$:	Especificidade do teste (proporção dos correctamente identificados entre os que não têm a característica)
$(a+c) / N$:	Prevalência da característica
$a / (a+b)$:	Valor preditivo de um teste positivo
$d / (c+d)$:	Valor preditivo de um teste negativo
$b / (a+b)$:	Proporção de falsos positivos de entre os resultados positivos do teste (falsos positivos relativos)
$b / (b+d)$:	Proporção de falsos positivos de entre os que não têm a característica (falsos positivos absolutos)
$c / (c+d)$:	Proporção de falsos negativos de entre os resultados negativos do teste (falsos negativos relativos)
$c / (a+c)$:	Proporção de falsos negativos de entre os que têm a característica (falsos negativos absolutos)

Problemas com a especificidade do teste tuberculínico em medicina veterinária

A especificidade de um teste é definida pela proporção de indivíduos correctamente identificados sem uma dada característica [57]. Por outro lado, uma elevada especificidade é particularmente necessária quando se precisa de estar certo da presença de uma condição. Por exemplo, antes de informar um doente com infecção ou vírus de imunodeficiência humana (VIH), temos que estar certos de que o doente está verdadeiramente infectado, para lhe evitar transtornos subsequentes à informação de que tem uma doença mortal, quando o diagnóstico está baseado num teste cujo resultado é erróneo.

A importância da tuberculose no gado foi precocemente reconhecida nos Estados Unidos, tendo sido implementado um rigoroso programa de selecção dos animais infectados. A decisão de abate era tomada com base na existência de um teste tuberculínico

positivo. Com a progressão do programa de erradicação, foi verificado que uma proporção cada vez maior de gado tuberculino-positivo não tinha lesões tuberculosas detectáveis [67-69]. Estas observações sugerem as primeiras considerações sobre a relação entre o valor preditivo de um teste positivo na prevalência de uma patologia: Hastings reconheceu que a frequência de reactivos sem lesões aumentava com a diminuição da prevalência de reactivos (figura 12) [68]. E esta descoberta foi interpretada como um resultado das reacções causadas por micobactérias ambientais.

Estandarização da tuberculina e dosagem nos humanos

Mais tardiamente, foi reconhecido que o teste tuberculínico colocava nos seres humanos problemas semelhantes aos encontrados na medicina veterinária. Para aumentar a especificidade foi tentada a purificação da tuberculina, porque se reconhecia que o preparado então em uso (Old Tuberculin) continha proporções variáveis de diversas proteínas, dependendo da técnica de produção. Florence Seibert celebrou-se pela purificação da tuberculina e pelo estabelecimento de um mecanismo para a sua estandarização internacional [70-72]. A tuberculina que produziu foi recomendada como padrão internacional pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1951 [73]. O lote n.º 49608 da tuberculina PPD (Protein Purified Derivative) é o padrão internacional, chamado PPD-S (S de “Standard”) ou PPD-M (M de “Mamífero”) [74].

A unidade internacional de tuberculina é definida como a actividade biológica contida em 0,000028 mg da preparação padrão, o lote 49608, consistindo em 0,00002 mg de PPD mais 0,000008 de sais. Uma porção do preparado de referência está guardado em Copenhaga, Dinamarca, no Statens Serum Institut, liofilizado e distribuído em volumes de 500 000 unidades. Cada nova tuberculina produzida para venda deve ser calibrada por comparação com este padrão em cobaias.

Porque a sensibilidade e a especificidade são interdependentes – um ganho na sensibilidade conduz a uma perda na especificidade e *vice versa* – era necessário determinar a dose óptima com a forma já estandarizada de aplicação (a técnica intradérmica) e com a tuberculina PPD estandarizada. Indivíduos separados em grupos com e sem história de contacto com um doente com tuberculose recebiam sequencialmente doses progressivas de tuberculina, sendo calculada a proporção cumulativa de reactivos (figura 13) [75]. Pessoas com história de contacto reagiam a doses relativamente pequenas de tuberculina, e a sua reactividade não podia ser significativamente acentuada após a administração de determinada dose. Por outro lado, apenas uma pequena proporção de pessoas sem história de contacto reagiam a doses pequenas, mas podiam ser estimuladas para reagir a doses mais elevadas.

Talvez ainda mais convincente era a demonstração das diferenças na frequência das reacções entre crianças saudáveis e doentes com tuberculose [75]. As crianças escolhi-

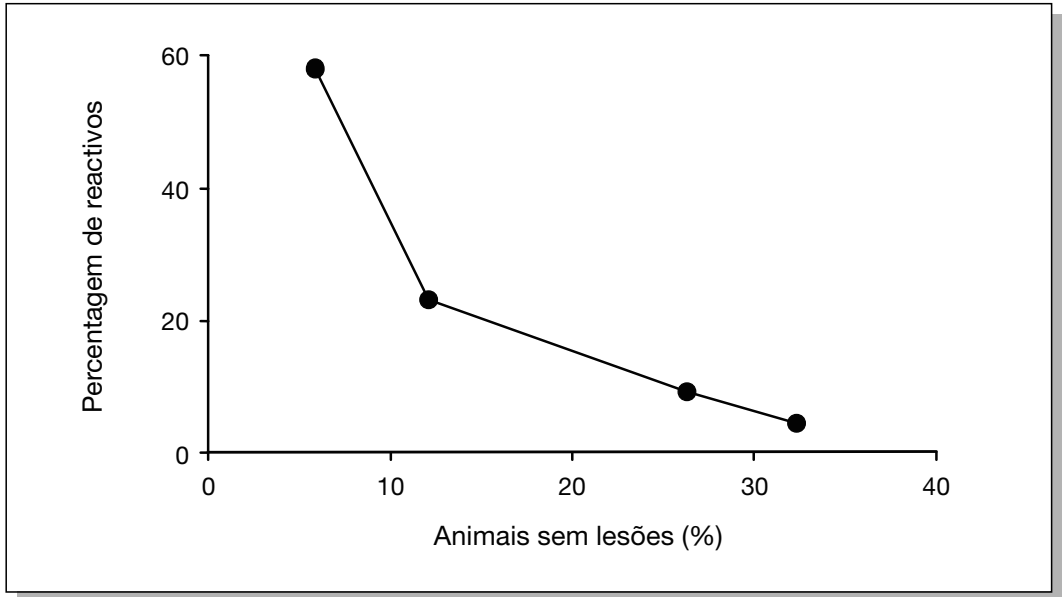


Figura 12. Correlação entre a prevalência de gado tuberculino-positivo e a frequência de achados negativos na autópsia. Dados de [68].

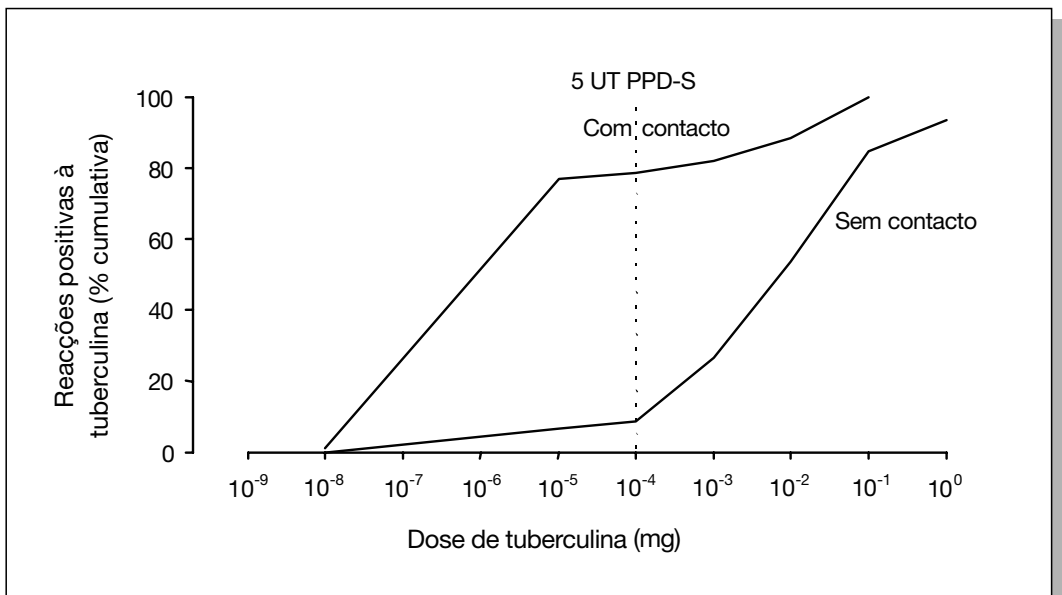


Figura 13. Frequência cumulativa de reactivos respondendo a aumentos progressivos de doses de tuberculina, estratificadas de acordo com a história de contacto com doente tuberculoso. Dados de [75].

das eram de um orfanato de Ohio, Estados Unidos, cujo ambiente tinha reduzidas possibilidades de exposição à tuberculose [76]. O grupo de doentes era composto por casos confirmados de tuberculose, mas que não eram doentes críticos. Um décimo milésimo de um miligrama de tuberculina PPD-S provocou uma reacção positiva em quase todos os doentes com tuberculose, mas apenas em 20% das crianças não expostas; por acaso, estas tinham sido criadas numa região onde as reacções cruzadas com micobactérias ambientais não eram invulgares (figura 14) [75].

Estes factos foram confirmados noutro estudo [77], em que o risco relativo de reagir a uma dose maior do que a dose padrão definida de 5 UT (“unidades de tuberculina”) de PPD-S era muito maior em pessoas sem história de contacto do que nas que a tinham (figura 15). Com base nestes estudos, foi concluído que a dose que atinge o melhor nível de sensibilidade e especificidade era a de 5 UT PPD-S.

Em 1955, o Statens Serum Institut de Copenhaga concordou com o pedido da UNICEF para produzir uma grande quantidade de tuberculina para utilização a nível internacional; foi chamada Tuberculina RT 23 [78, 79]. Um agente estabilizante era adicionado à tuberculina: o Tween 80 (um derivado polietileno de mono-oleato de sorbitano). Isto resultava numa potência mais acentuada, aproximadamente o dobro da tuberculina PPD-S. Num estudo subsequente nos Estados Unidos, foi feita uma comparação entre a tuberculina PPD-S a 5 UT e diferentes doses de tuberculina RT 23 [80].

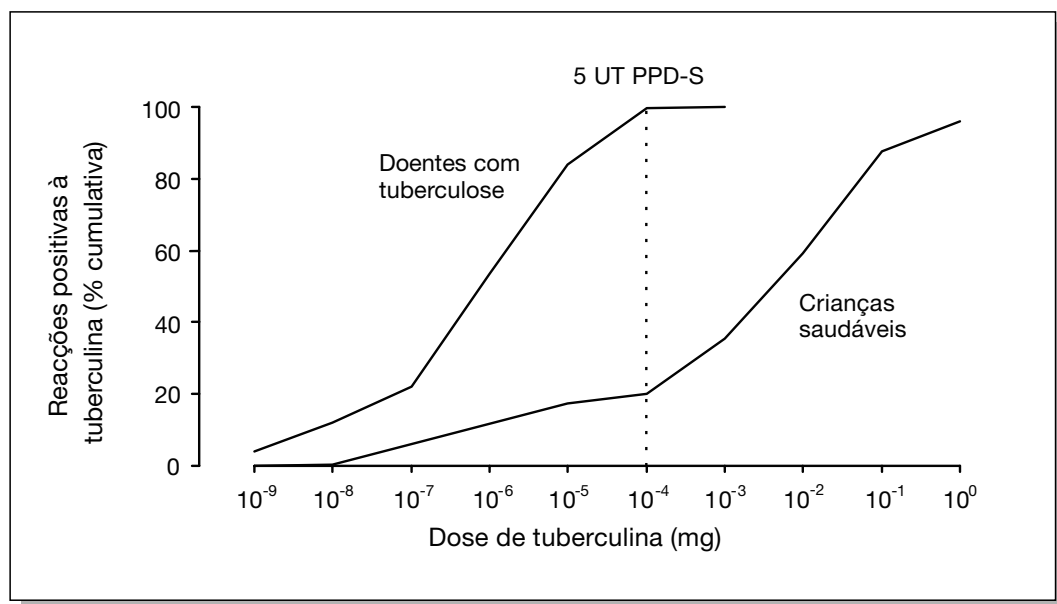


Figura 14. Frequência cumulativa de reactivos respondendo a um aumento progressivo de doses de tuberculina, entre crianças saudáveis e doentes com tuberculose. Dados de [75].

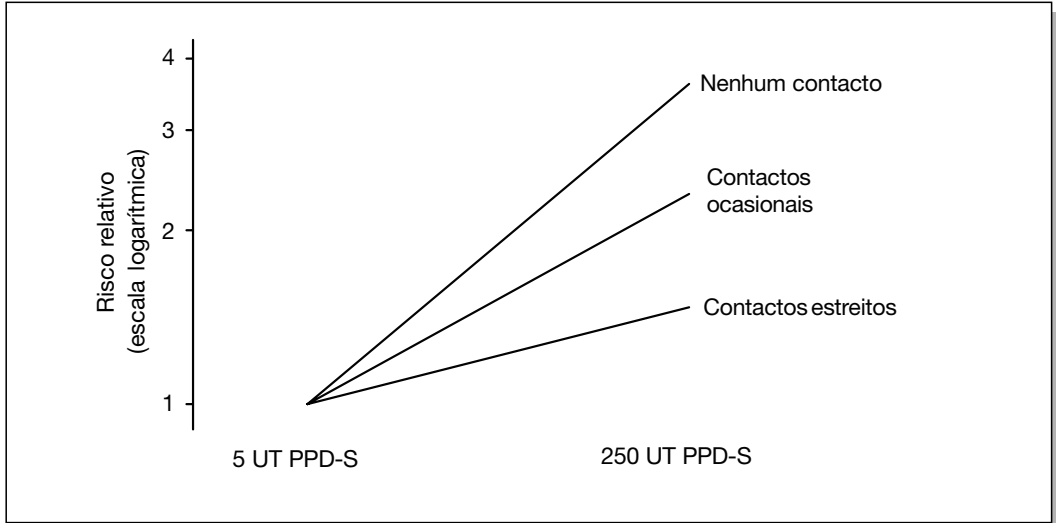


Figura 15. Risco relativo de reagir a uma dose de tuberculina maior que a estandardizada, em função da história de contacto. Dados de [77].

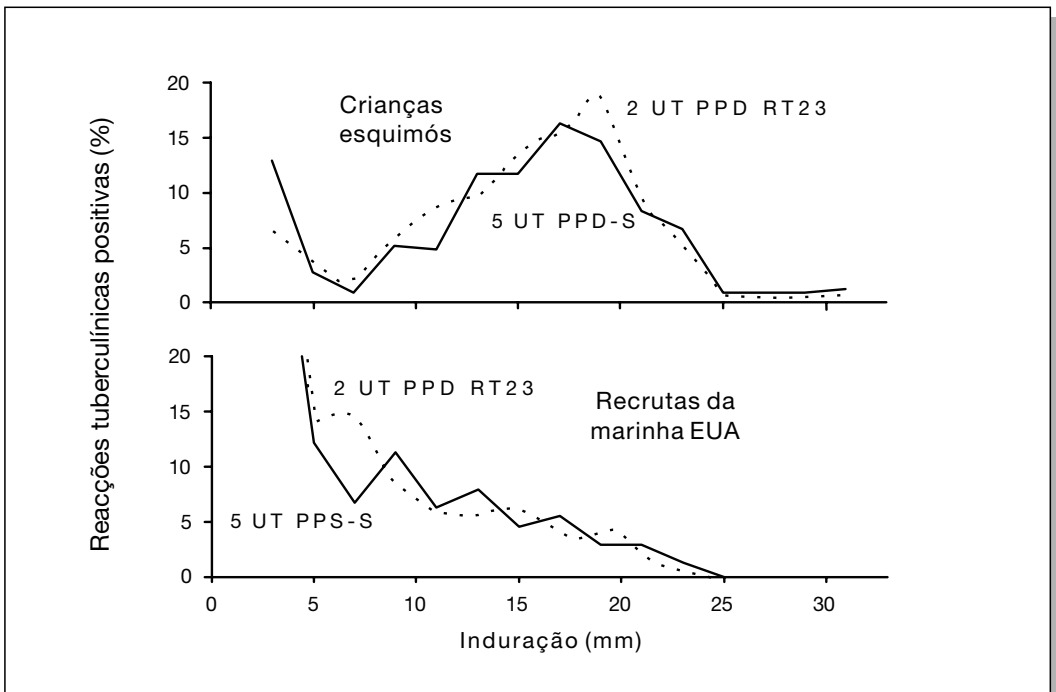


Figura 16. Frequência da distribuição dos tamanhos das reacções tuberculínicas com 5 UT de Tuberculina PPD-S (linha a cheio) e com 2 UT de Tuberculina PPD RT23 (linha pontuada), entre crianças Esquimós e recrutas da Marinha Americana. Figura reproduzida com autorização da Organização Mundial de Saúde [80].

Neste estudo foi demonstrado que 2 UT de tuberculina RT 23 e 5 UT de PPD-S provocavam uma distribuição semelhante dos tamanhos das reacções cutâneas em crianças esquimós, que tinham uma elevada prevalência de infecção tuberculosa e uma baixa prevalência de infecção por micobactérias ambientais (figura 16). As duas doses também induziram distribuições semelhantes em recrutas da Marinha Americana, em que havia uma relativamente baixa prevalência de infecção tuberculosa e uma relativamente alta prevalência de infecção com micobactérias ambientais. Contudo, os autores notaram que as 2 UT de tuberculina RT 23 identificaram uma considerável proporção (cerca de 40%) de indivíduos com reacções intermédias (6 mm e mais), entre os recrutas dos estados do sudeste, indicando uma baixa especificidade da tuberculina PPD RT 23 em áreas de prevalência elevada de infecção com micobactérias ambientais [80].

Variação da especificidade do teste tuberculínico com uma dose padrão de tuberculina

Apesar da standardização da técnica de administração (técnica intradérmica) e da standardização da dose (equivalente a 5 UT de tuberculina PPD-S), podem ser observadas grandes variações na distribuição dos tamanhos das reacções, muitas vezes dentro da mesma região [81]. Isto é exemplificado em rastreios no Minnesota e na Carolina do Norte, Estados Unidos (figura 17) [82]. Enquanto no Minnesota o grupo dos infectados era facilmente separado dos não-infectados em cada grupo etário, na Carolina do Norte isso era muito mais difícil.

O maior inquérito tuberculínico alguma vez realizado fez-se em recrutas da Marinha Americana, de 1958 a 1965, quando cerca de 700 000 homens foram submetidos a teste tuberculínico [76]. Como parte do estudo, um grupo de 5544 doentes com tuberculose fez também o teste com 5 UT de tuberculina PPD-S, e a distribuição das reacções entre estes doentes foi próxima do normal, com um pico de frequência situado entre os 16 e os 17 mm (figura 18). Resultados similares, com uma moda com localização semelhante, foram encontrados em estudos anteriores apoiados pela OMS com rastreios tuberculínicos em doentes com tuberculose [83]. Aos recrutas da Marinha Americana era perguntado se tinham tido contacto prévio com doentes com tuberculose. A distribuição das reacções tuberculínicas nos dois grupos, com ou sem história de contacto, está representada na figura 19 [76]. O número de recrutas sem contacto era de cerca de 400 000, enquanto que o dos que tinham história de contacto era de cerca de 10 000. Estes dados constituem uma base sólida para estabelecer conclusões. A diferença entre os dois grupos é flagrante. Particularmente no caso dos que não têm história conhecida de contacto, a sua distribuição ilustra a impossibilidade de separar os que estavam infectados (apesar da história negativa) dos que não estavam.

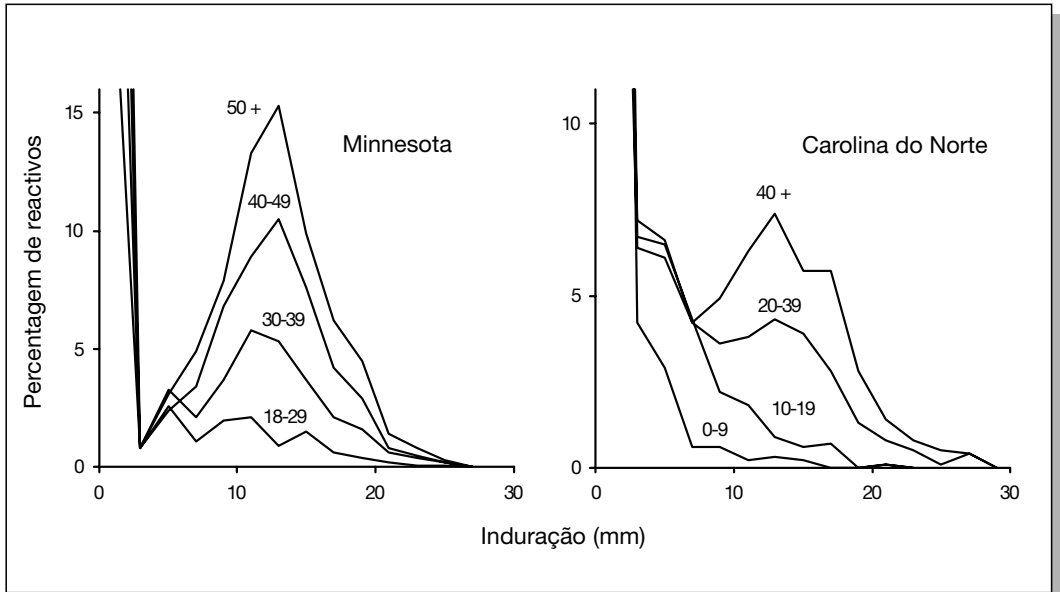


Figura 17. Frequência da distribuição dos resultados dos testes cutâneos tuberculínicos por idade, no Minnesota e na Carolina do Norte, Estados Unidos. Figura reproduzida com autorização da European Respiratory Society Journals Ltd. De [82].

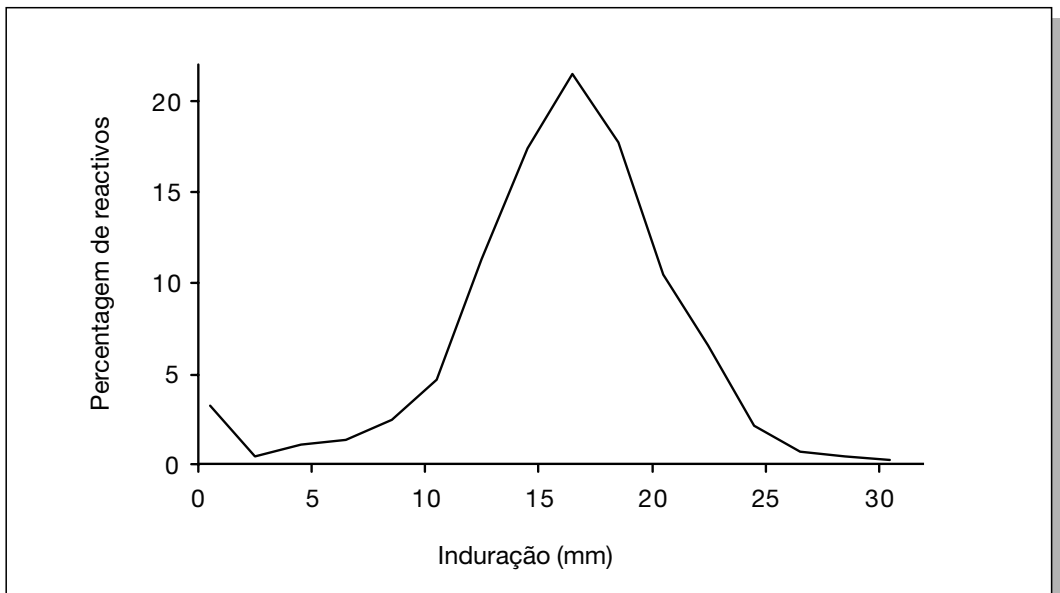


Figura 18. Frequência da distribuição dos resultados dos testes cutâneos tuberculínicos (5 UT PPD-S) em 5544 doentes com tuberculose, Estados Unidos. Figura reproduzida com autorização da American Thoracic Society/ American Lung Association de [76].

Como parte deste programa, cerca de 300 000 recrutas masculinos e de raça branca, que tinham sido durante toda a vida residentes num só condado (os Estados Unidos têm cerca de 3 000 condados – *counties*), foram também testados com tuberculina PPD-B. Este complexo antigénico (obtido a partir de micobactérias ambientais, actualmente designadas “sensitinas” [84-88]) foi preparado com base numa estirpe de *M. intracellular*, isolada pela primeira vez no Battey Hospital (e assim PPD-B) de Roma, Georgia, Estados Unidos. A distribuição dos tamanhos das reacções evidencia diferenças geográficas flagrantes na frequência dos recrutas que reagem à sensitina da micobactéria ambiental (figura 20) [76].

O mesmo diâmetro de induração da prova tuberculínica pode indicar diferentes probabilidades de infecção tuberculosa, dependendo da situação. Este facto é exemplificado no modelo desenvolvido por Rust e Thomas, utilizando os dados dos recrutas da Marinha dos Estados Unidos [89]. A probabilidade de infecção tuberculosa aumenta significativamente se existir história de contacto com tuberculose, em comparação com os que não a têm (figura 21). Enquanto que uma induração de 10 mm, por exemplo, indica uma probabilidade de cerca de 70% de infecção tuberculosa numa pessoa com uma história de contacto, a mesma induração indica uma probabilidade de apenas 10% numa pessoa sem essa história. Este estudo revela as limitações do valor preditivo de um resul-

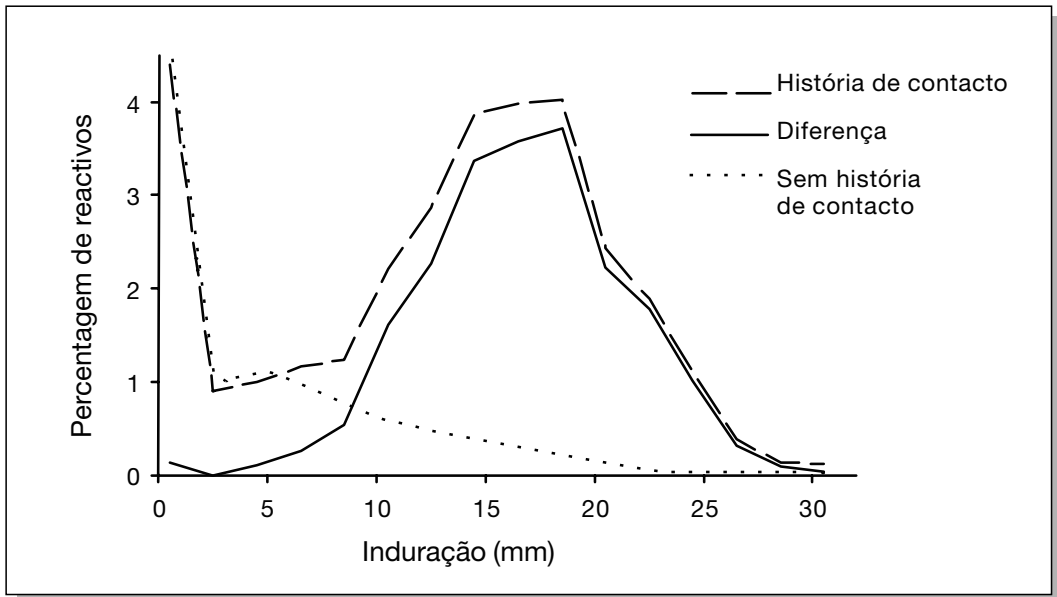


Figura 19. Frequência da distribuição dos resultados dos testes cutâneos tuberculínicos (5 UT PPD-S) em recrutas da Marinha Americana com (linha tracejada) e sem (linha pontilhada) história de contacto. A linha a cheio representa a diferença entre os dois grupos. Figura reproduzida com autorização da American Thoracic Society / American Lung Association [76].

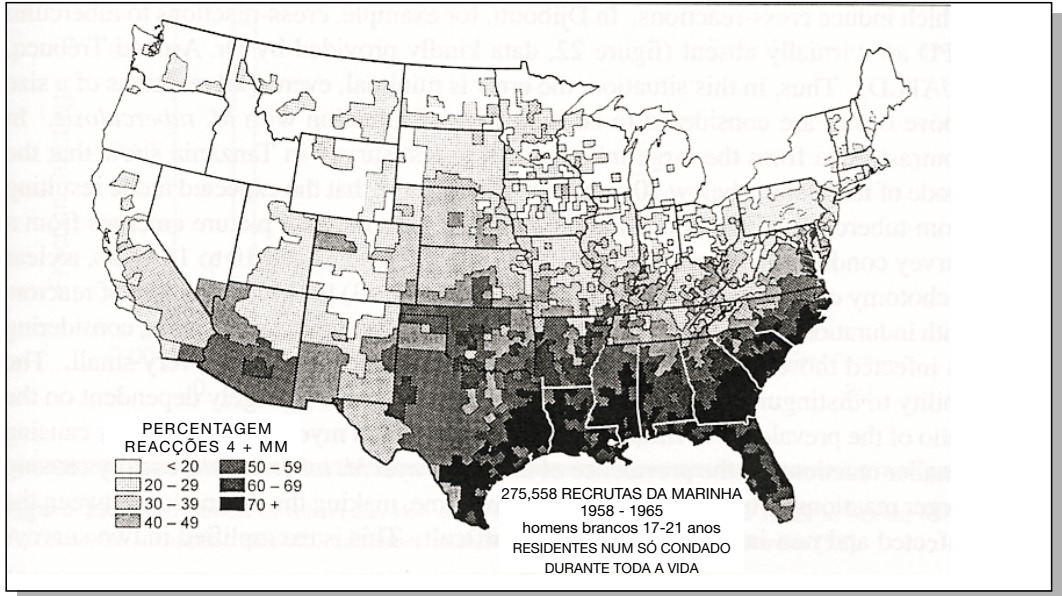


Figura 20. Frequência de reacções a PPD-B em recrutas brancos da Marinha Americana que sempre residiram no mesmo condado, por condado de origem. Figura reproduzida com autorização da American Thoracic Society / American Lung Association [76].

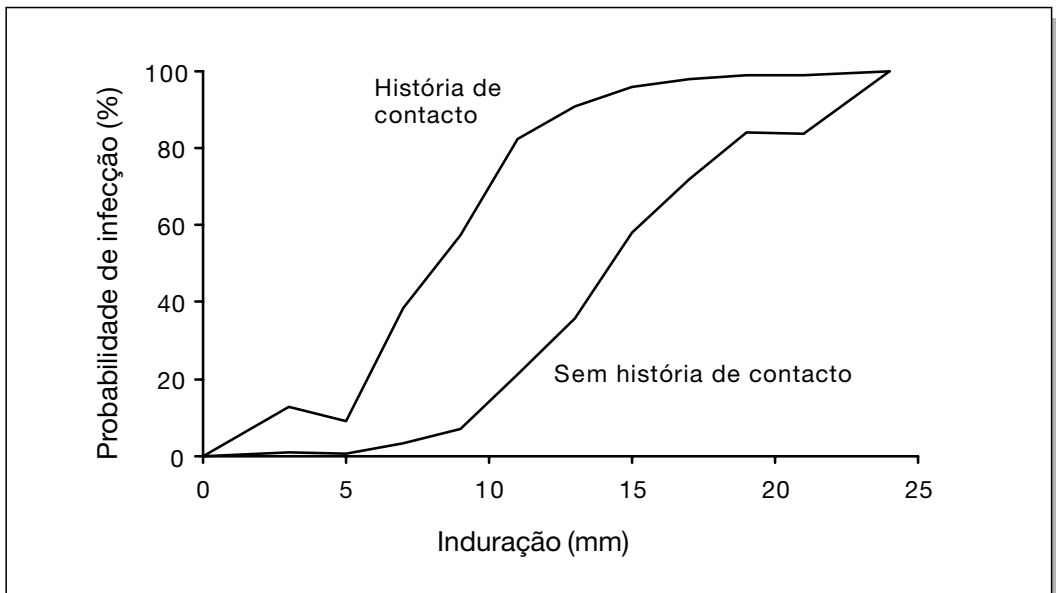


Figura 21. Probabilidade de infecção com *M. tuberculosis*, em função do diâmetro da reacção à tuberculina e da história de contacto. Dados de [89].

tado positivo do teste, se a especificidade do teste e a prevalência da condição investigada forem baixas. Aplicando o teste a pessoas com uma história de contacto, a prevalência esperada de infecção tuberculosa aumenta, em comparação com pessoas sem essa história: esse facto aumenta o valor preditivo de um teste positivo (a sua capacidade para, quando positivo, separar correctamente os infectados dos não-infectados).

A especificidade do teste tuberculínico não é dedutível nas diferentes regiões do mundo, pois há grandes variações na presença de micobactérias ambientais que induzem reacções cruzadas. No Djibuti, por exemplo, as reacções cruzadas com a tuberculina PPD são virtualmente inexistentes (figura 22, dados amavelmente cedidos pelo Dr. Arnaud Trébuq, IUATLD). Assim, nesta situação o erro é mínimo, mesmo que todas as reacções com tamanho maior que 0 mm sejam consideradas indicativas de infecção pelo *M. tuberculosis*. Em contraste, os dados de um extenso rastreio tuberculínico efectuado na Tanzânia mostram que a moda das reacções está abaixo de 10 mm de induração e que a moda esperada em resultado da infecção tuberculosa não é

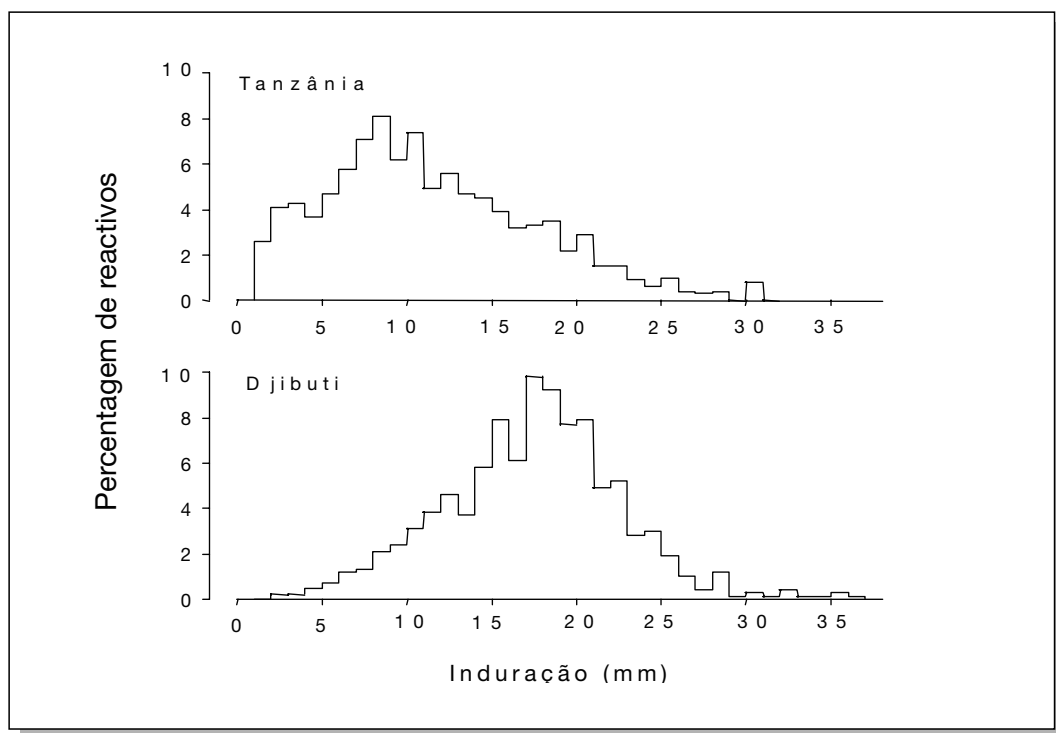


Figura 22. Distribuição do tamanho das reacções do teste cutâneo com 2 UT PPD RT23, comparada em dois inquéritos efectuados no Djibuti e na Tanzânia. Os indivíduos com reacção de 0 mm foram excluídos do gráfico para facilidade de apresentação. Dados da Tanzânia de [90]. Dados do Djibuti cedidos por Trébuq A., UICTMR.

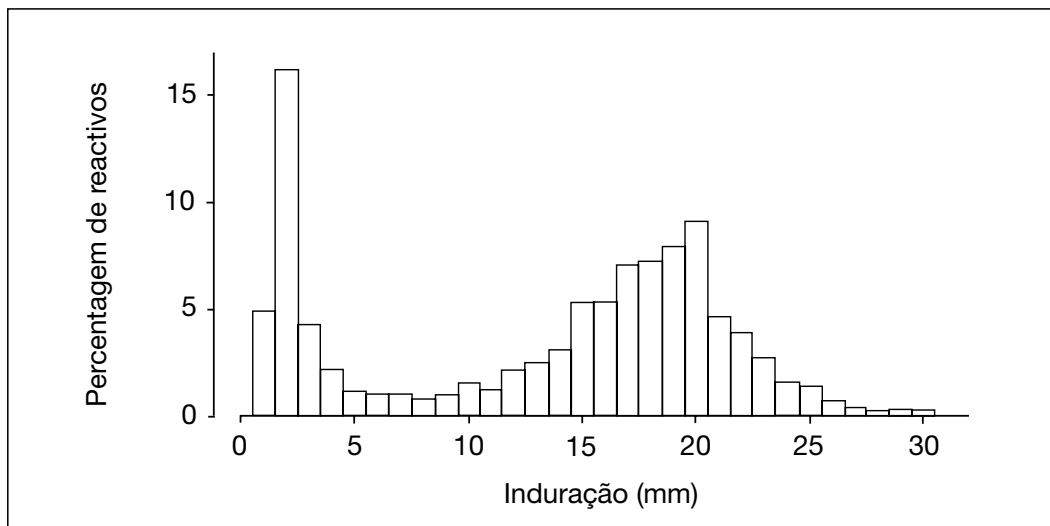


Figura 23. Distribuição do tamanho das reacções do teste cutâneo com 1 UT PPD RT23 na Coreia, 1975. Os indivíduos com reacção de 0 mm foram excluídos do gráfico para facilidade de apresentação. Dados de [91].

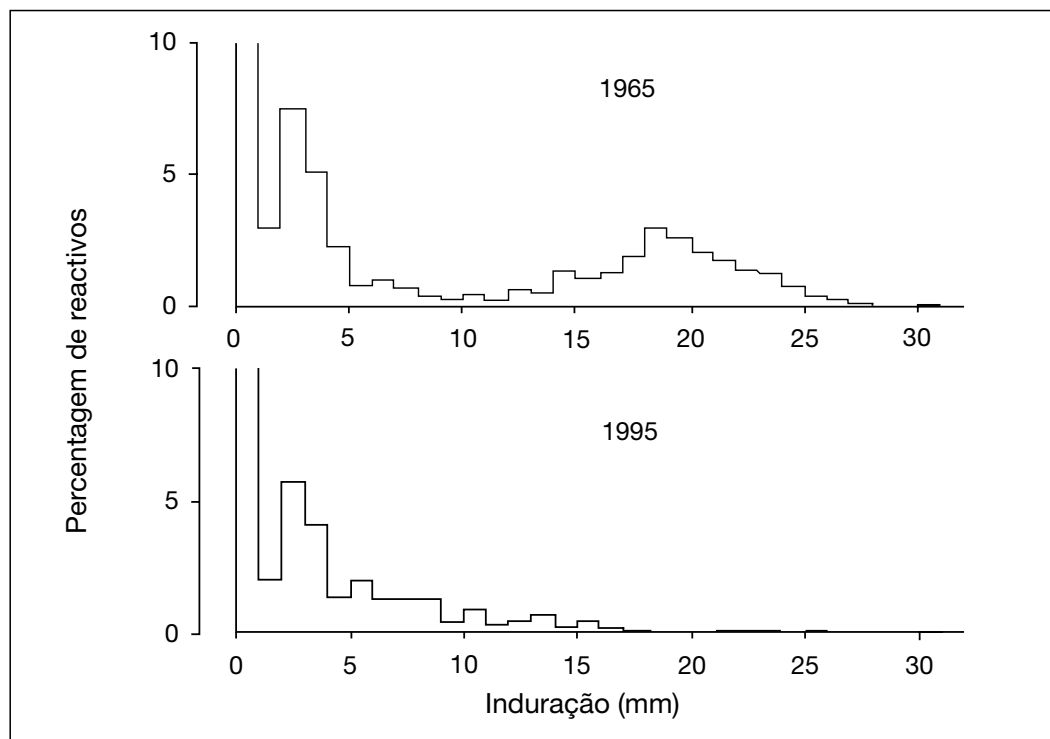


Figura 24. Distribuição do tamanho das reacções do teste cutâneo com 1 UT PPD RT23 na Coreia; resultados de dois rastreios de 1965 e 1995. Dados de [93, 94].

aparente [90]. Um quadro intermédio surge num rastreio efectuado na Coreia em 1975 [91]. Entre os rapazes com idades entre 10 e 14 anos, pode ser observada uma clara dicotomia no tamanho das reacções (figura 23) [91]. O grupo dos reactivos com indurações entre 5 e 9 mm é francamente pequeno e o erro de classificação, considerando infectados os que têm 10 mm ou mais de induração, é provavelmente muito pequeno. A capacidade de distinguir infectados de não-infectados é largamente dependente da relação entre a prevalência da infecção com micobactérias ambientais, geralmente causando reacções menores, e a prevalência da infecção com o *M. tuberculosis*, geralmente causando reacções maiores. Esta relação pode variar ao longo do tempo, tornando a distinção entre infectados e não-infectados mais ou menos difícil. Este facto é exemplificado em dois rastreios efectuados na Coreia, um em 1965 e outro em 1995 (figura 24) [92-94]. Em 1965, distinguir os que estavam infectados pelo *M. tuberculosis* dos que não estavam era fácil. Por volta de 1995, quando a prevalência da infecção com o *M. tuberculosis* se tinha reduzido francamente, a distinção tornou-se muito mais difícil, pois que a zona cinzenta nessa altura representa uma fracção muito maior no conjunto dos reactivos.

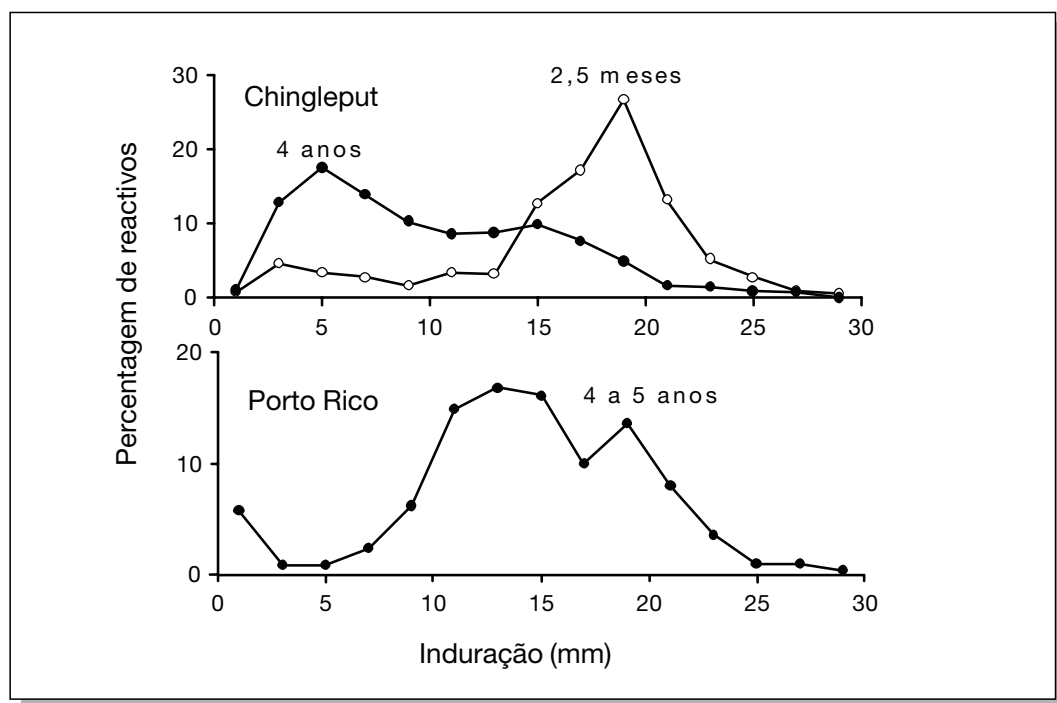


Figura 25. Distribuição do tamanho das reacções do teste cutâneo tuberculínico após vacinação BCG (2,5 meses e 4 anos após) em Chingleput, Índia, e (4 a 5 anos após) em Porto Rico. Figura reproduzida com autorização do Indian Council of Medical Research de [96] e da American Public Health Association de [97].

A vacinação com o Bacilo de Calmette e Guérin (BCG) induz uma sensibilização tuberculínica de graus variados [95]. O maior ensaio desde sempre realizado com a vacinação BCG foi conduzido em Chingleput, Índia [96]. Este ensaio também forneceu informação de *follow-up* sobre a sensibilização tuberculínica depois da vacinação. Na figura 25, está representado um exemplo da distribuição dos tamanhos da reacção à tuberculina, 2,5 meses e 4 anos após a vacinação, em crianças com menos de 5 anos. Pouco tempo depois da vacinação, a distribuição é indistinguível da causada pela infecção natural pelo *M. tuberculosis*. Ao fim de alguns anos, houve um desvio da moda para a esquerda, mas com uma proporção considerável de crianças ainda apresentando grandes reacções. A influência da vacinação BCG nos resultados dos testes cutâneos tuberculínicos está claramente relacionada com o tempo decorrido desde a vacinação. Em Porto Rico, um estudo tuberculínico evidenciou um declínio consideravelmente menor nos 4 a 5 anos após a vacinação (figura 25) [97]; a idade das crianças situava-se entre 1 e 18 anos na altura da administração da vacina. Em Chingleput, as estirpes de BCG utilizadas foram a 1331 (estirpe “Paris”) e a 1173 P (estirpe “Copenhaga”);

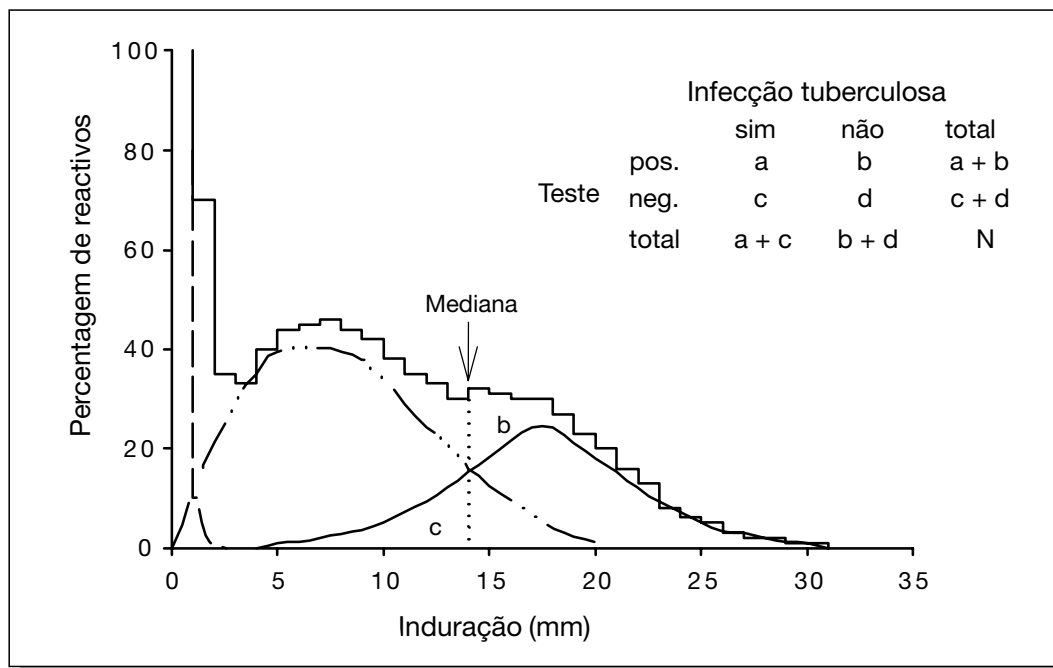


Figura 26. Modelo da distribuição composta dos tamanhos das reacções do teste cutâneo tuberculínico na presença de reacções não-específicas. A distribuição composta observada (histograma com a linha a cheio) é atribuível a, pelo menos, três distribuições: uma distribuição dos infectados com o *M. tuberculosis* (linha a cheio), uma distribuição dos infectados com outras micobactérias (linha traço-pontos com uma moda nos 6 a 7mm) e uma distribuição dos que não têm qualquer infecção (linha tracejada entre os 0 e os 2mm). Figura reproduzida com autorização de Churchill Livingstone de [98].

em Porto Rico, foi utilizada a estirpe Birkhaug-Albany. Está documentado que a reactividade pós-vacinal à tuberculina varia não só com a estirpe [95], mas também com a idade de vacinação e o tempo decorrido desde a vacinação [96].

Metodologia para determinação da prevalência da infecção tuberculosa, na presença de reacções cruzadas atribuíveis a micobactérias ambientais

O problema da determinação da prevalência da infecção tuberculosa em presença de reacções cruzadas atribuíveis a micobactérias ambientais está resumido na figura 26 [98]. Para qualquer ponto limite decisional (*cut-off point*) escolhido, há sempre uma determinada proporção de indivíduos testados que ficam incorrectamente classificados. Na curva de distribuição das reacções do teste cutâneo tuberculínico, um desvio para a esquerda, isto é, para um ponto limite menor, aumenta a sensibilidade, reduzindo a proporção de resultados com falso-negativos entre os indivíduos que têm a característica, enquanto se reduz a especificidade, aumentando a proporção de resultados falso-positivos entre os que não têm a característica. Com um desvio para a direita, isto é, para um ponto limite maior, obtém-se o efeito oposto. Só é possível determinar a prevalência da infecção, se ambas, a sensibilidade e a especificidade do teste, forem conhecidas. Contudo, enquanto a sensibilidade do teste tuberculínico está bastante bem caracterizada, a especificidade do teste mantém-se largamente imprevisível.

Medidas limite (*cut-offs*) arbitrárias para demarcar a presença ou ausência de infecção, tais como 10 mm, 14 mm, 18 mm de induração, podem ser adequadas em certas circunstâncias e noutras não o serem de todo.

Num inquérito tuberculínico efectuado na Tanzânia, em 1957, verificou-se uma considerável variação na frequência da sensibilização não-específica, nos diferentes distritos da parte sudeste do país [99]. No entanto, era assumido que as reacções não-específicas não excediam os 14 mm de induração. Com este pressuposto, a sensibilidade neste limite (*cut-off*), (baseado em áreas com pouca reacção cruzada) era de 82%, isto é, 18% dos indivíduos infectados eram, assim, perdidos. Por esta razão, a prevalência da infecção era subsequentemente determinada dividindo o número dos que tinham reacções ≥ 14 mm por 0,82, para compensar a perda da sensibilidade. Como é exposto nesse trabalho, esta aproximação era dependente da assunção de que a especificidade do teste nesse *cut-off* era de 100%, uma assunção não confirmada em achados de rastreios muito mais extensos também efectuados na Tanzânia [90].

A sensibilidade do teste tuberculínico é muito mais bem definida do que a sua especificidade. Isto é sugerido pelas semelhantes distribuições, próximas do normal, dos tamanhos das reacções em doentes com tuberculose [76, 83] e em indivíduos saudáveis de regiões com pouca interferência de micobactérias ambientais (inquérito no

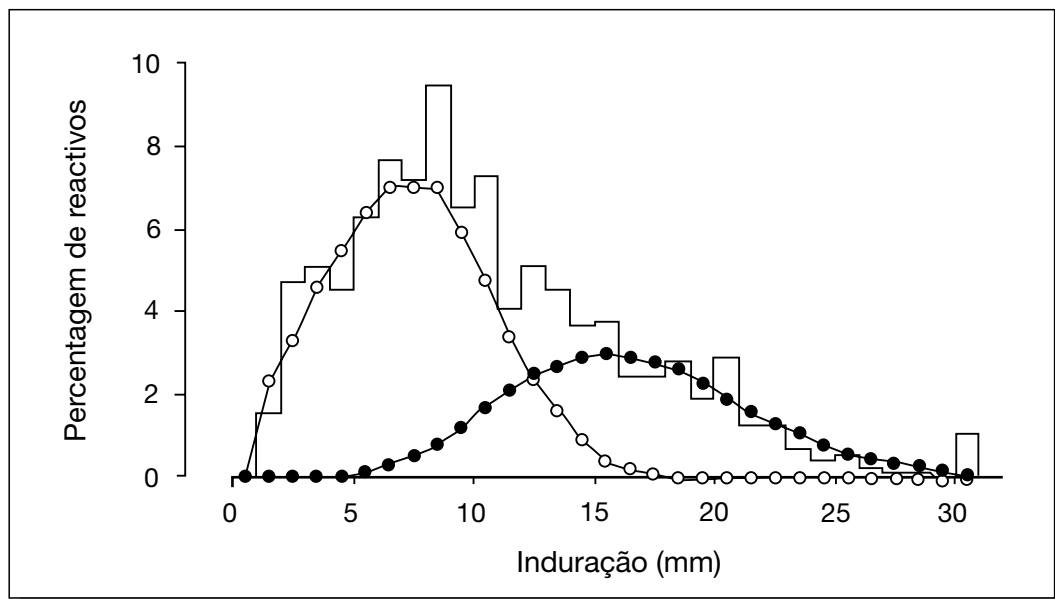


Figura 27. Modelo misto aplicado no inquérito tuberculínico da Tanzânia [90]. O histograma representa as indurações registadas. As distribuições resultando da sensibilização a micobactérias ambientais (linha com círculos abertos) e da infecção com *M. tuberculosis* (linha com círculos a cheio) estão modeladas. Dados não-publicados (Neuenschwander BE, Zwahlen M, Rieder HL).

Djibuti). Em tais cenários, a moda ocorre entre os 16 e 19 mm [81], conduzindo ao uso da tão conhecida técnica da imagem em espelho [100]. Nesta abordagem assume-se que o número de pessoas com reacções de tamanho acima da moda é semelhante ao daquelas cuja reacção é abaixo da moda. O número de pessoas infectadas é calculado duplicando o número das que têm reacções maiores que a moda e adicionando-o ao número das que têm reacção igual à moda. Novamente, é feita a assunção de que a especificidade neste diâmetro é de 100%, uma assunção que é certamente mais justificada do que com 14 mm. Há, no entanto, vários problemas com esta abordagem. Em primeiro lugar, uma grande quantidade de informação é perdida. Em segundo lugar, a moda nem sempre pode ser facilmente identificada, como se mostra no exemplo do inquérito na Tanzânia. Contudo, a escolha da localização exacta da moda é crucial, pois que a prevalência da infecção calculada é muito sensível a essa localização [98].

Os problemas na determinação da prevalência da infecção parecem intransponíveis em alguns cenários, enquanto que noutros são mais reduzidos. Um método interessante, a chamada análise mista, foi proposto por estatistas para avaliar a contribuição de duas distribuições finitas para uma distribuição composta observável [101]. Estão a ser feitas tentativas preliminares para aplicar a análise mista a rastreios tuberculínicos. Um exemplo do inquérito na Tanzânia é mostrado na figura 27 (Neuenschwander BE,

Zwahlen M, Rieder HL, dados não publicados). O método é estatística e computacionalmente exigente, e necessitará de mais experimentação para avaliar a sua utilidade na interpretação dos rastreios tuberculínicos que parecem ter significativa influência da sensibilização por micobactérias ambientais e/ou da vacinação BCG.

Prevalência da infecção

Prevalência da infecção por idade e sexo

Não obstante a necessária precaução na interpretação dos estudos com testes cutâneos tuberculínicos, eles fornecem um manancial de informação interessante que pode ser tratada judiciosamente. Como o valor preditivo do teste tuberculínico está mais acentuado quando a prevalência da infecção é mais elevada, os achados dos rastreios iniciais em países industrializados e dos rastreios em países que têm actualmente elevada prevalência de infecção tuberculosa são particularmente elucidativos.

Mantoux dirigiu o primeiro rastreio em crianças saudáveis, em Paris, França, utilizando a técnica intradérmica (com Old Tuberculin), que forneceu dados da prevalência da infecção tuberculosa por idades [61]. A figura 28 mostra que, com a idade de 5 anos, cerca de metade das crianças estava já infectada com o *M. tuberculosis*. As figuras 29 e 30 mostram a prevalência da infecção específica por idade, agrupada por sexo, na Dinamarca [102] e na Índia [103], respectivamente. Em ambos os países, a prevalência da infecção entre masculinos e femininos aumenta nas crianças de forma

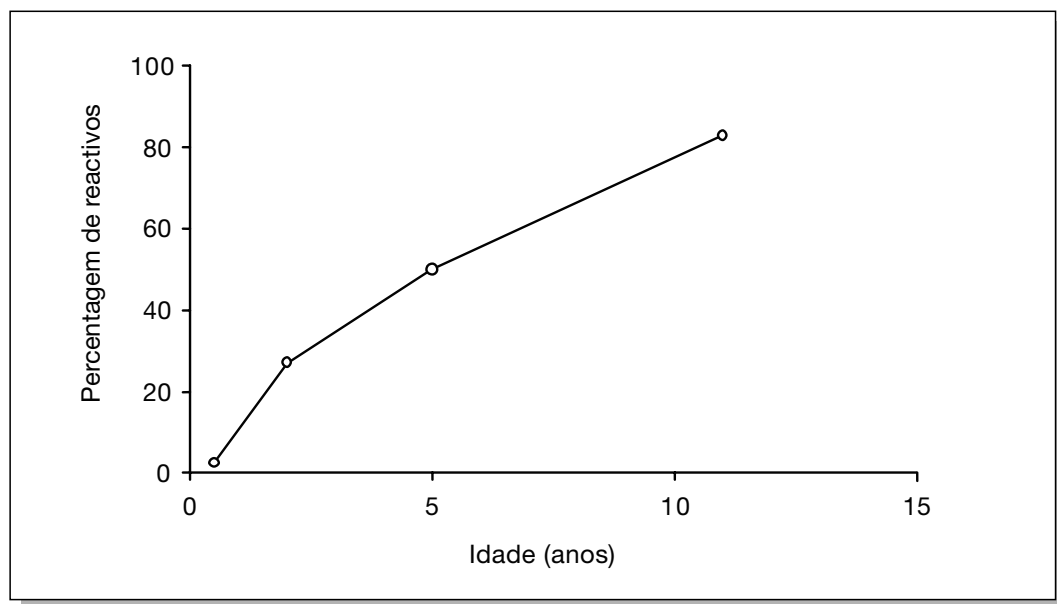


Figura 28. Prevalência específica, para a idade, da infecção tuberculosa em crianças, Paris, França, 1910. Dados de [61].

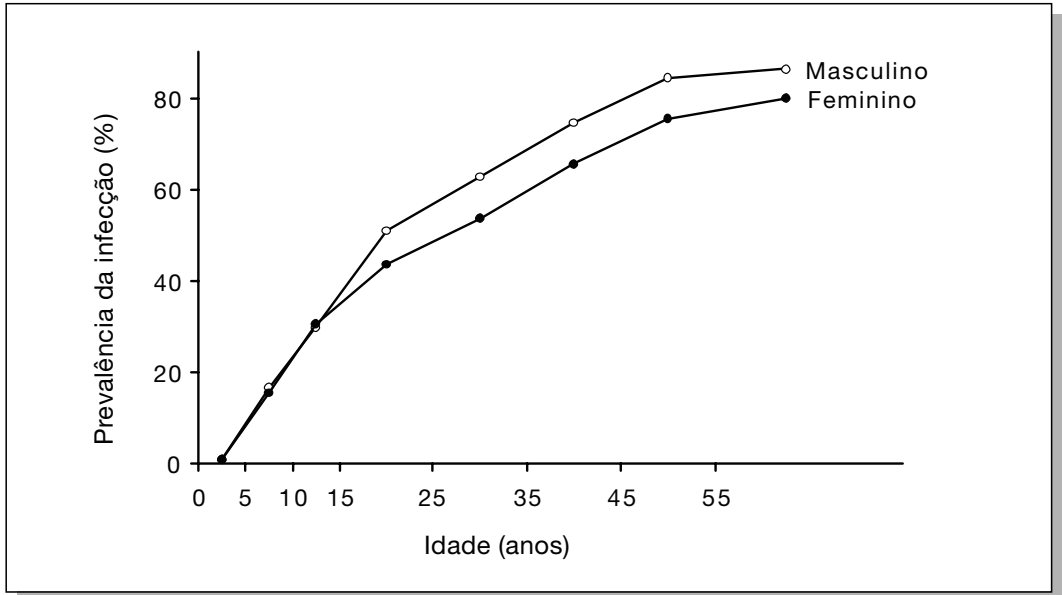


Figura 29. Prevalência específica, para a idade e por sexo, da infecção tuberculosa na Dinamarca, 1950-1952. Dados de [102].

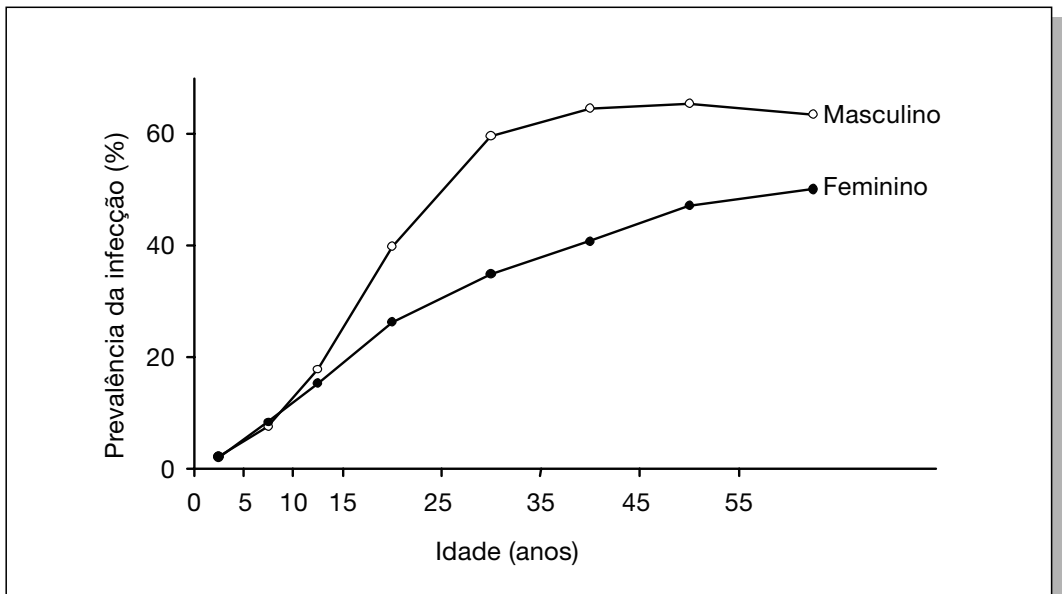


Figura 30. Prevalência específica, para a idade e por sexo, da tuberculose latente na Índia, 1961-1962. Dados de [103].

sobreponível, mas após a infância aumenta mais rapidamente no sexo masculino. A diferença na prevalência da infecção daí resultante, entre homens e mulheres, é bem evidente na Dinamarca e ainda mais na Índia. Este facto é mais bem ilustrado, nos dois rastreios, com a relação masculino/feminino da prevalência da infecção específica por idade (figura 31) [102, 103].

Durante o século XX, a prevalência da infecção específica para a idade diminuiu acentuadamente nos países industrializados, como está exemplificado no caso da Suíça (figura 32) [104-107]. Em 1920, virtualmente toda a gente, à idade de 20 anos, estava infectada com o *M. tuberculosis*. Por volta de 1978, a proporção de infectados aos 20 anos tinha caído para 10%. De uma forma semelhante, na Coreia, um país medianamente desenvolvido, a prevalência específica por idades de indivíduos, com reacções de 10 mm ou mais, diminuiu rapidamente de 1965 a 1995 (figura 33) [91, 93, 94, 108, 109].

Prevalência da infecção e densidade populacional

Como a densidade populacional difere das regiões rurais para as urbanas, também se espera que sejam diferentes a oportunidade de exposição e o risco de infecção. Não é, assim, surpreendente que a prevalência da infecção difira nas áreas rurais da encontrada num ambiente urbano. Na Coreia foi encontrada uma prevalência da tuberculose latente mais alta nas áreas urbanas do que nas rurais (figura 34) [93]; no Zanzibar essa diferença era ainda mais pronunciada (figura 35)[110].

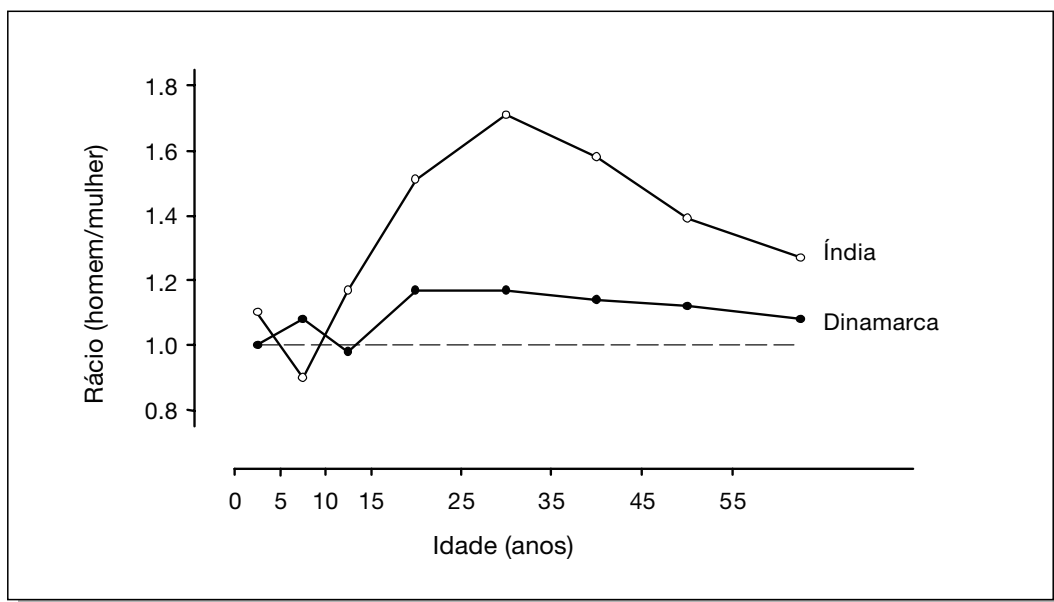


Figura 31. Prevalência específica da tuberculose latente, para a idade, num rácio de homem para mulher, na Dinamarca e na Índia. Dados de [102] e [103].

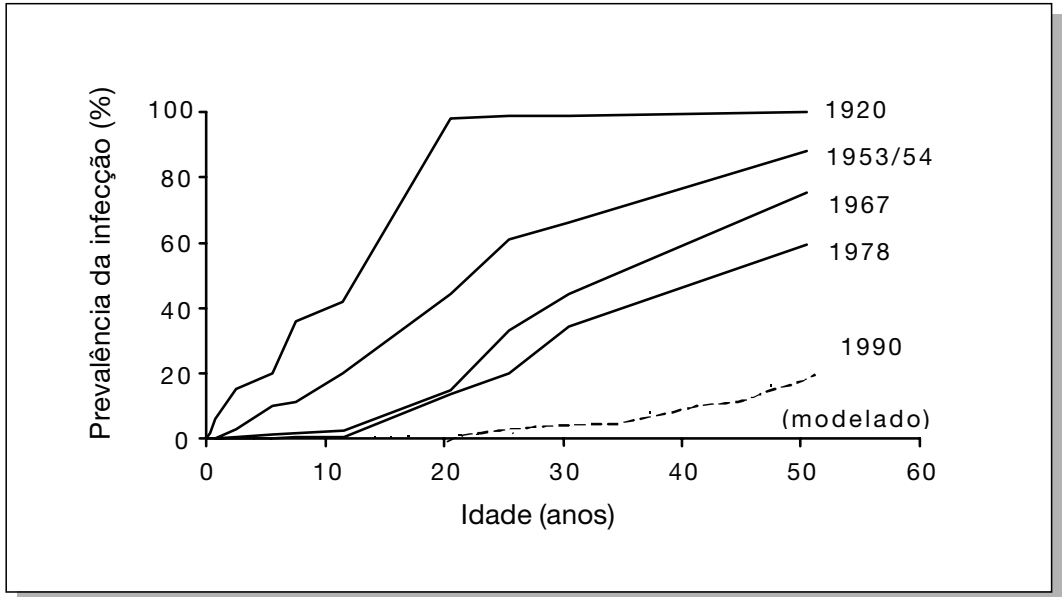


Figura 32. Prevalência específica, para a idade, da infecção tuberculosa na Suíça, 1920-1990. Dados de [104-107].

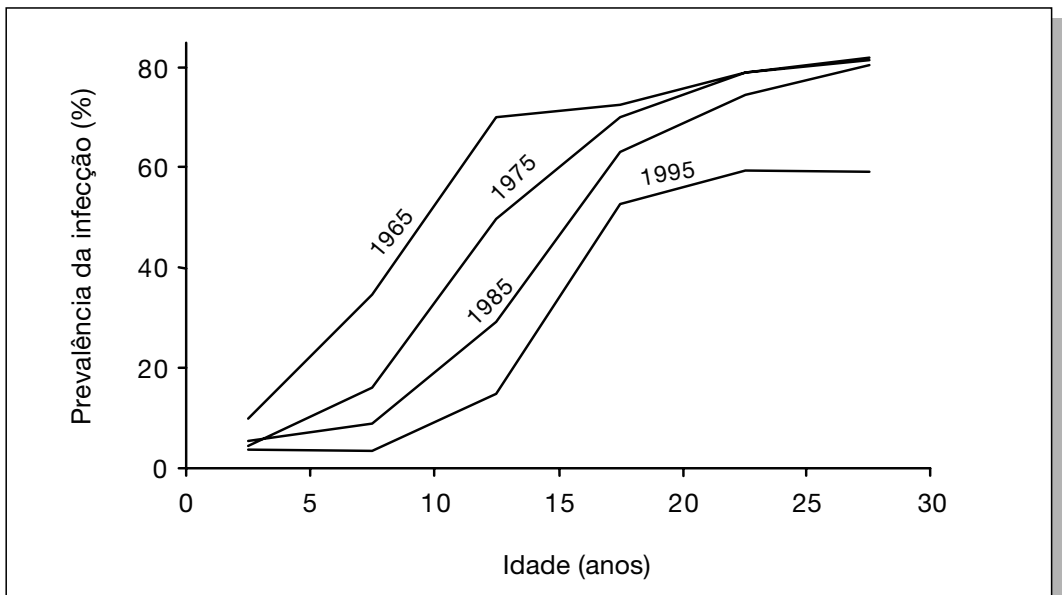


Figura 33. Prevalência específica, para a idade, da infecção tuberculosa na Coreia, 1965-1995. Dados de [91, 93, 94, 108, 109].

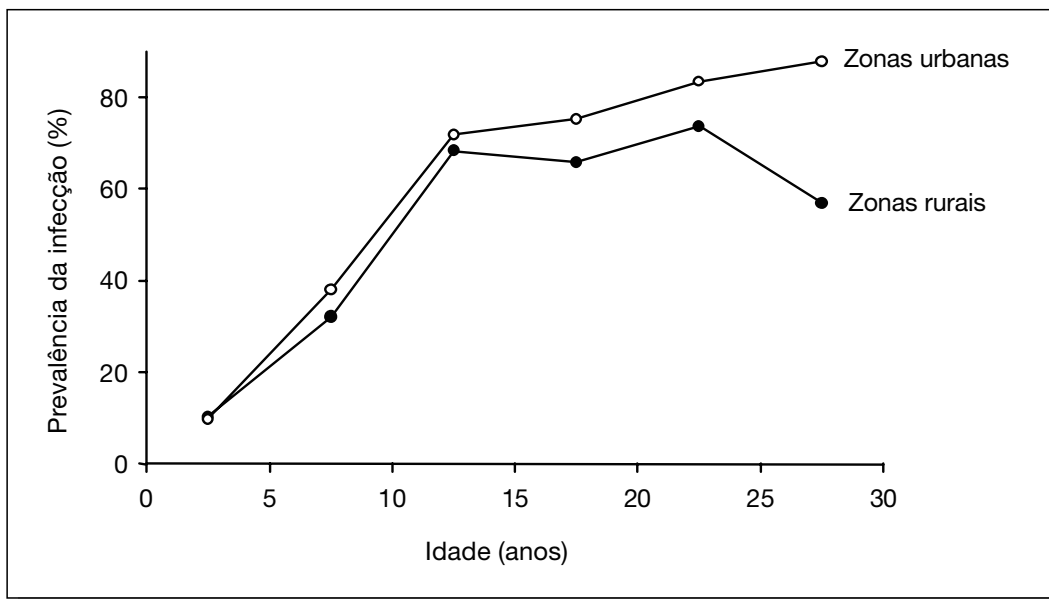


Figura 34. Prevalência específica, para a idade, da infecção tuberculosa (≥ 10 mm de induração) em áreas urbanas e rurais da Coreia, 1965. Dados de [93].

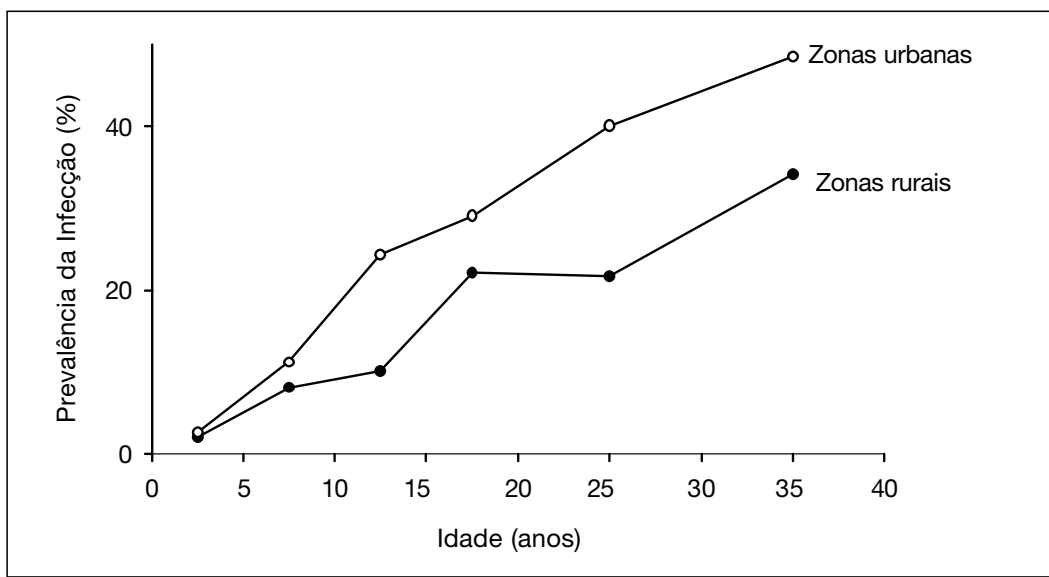


Figura 35. Prevalência específica, para a idade, da infecção tuberculosa (incluídos apenas reactivos com ≥ 16 mm de induração), em áreas urbanas e rurais de Zanzibar, 1961. Dados de [110].

Infecção tuberculosa e indicadores socioeconómicos

A prevalência da infecção varia não só com o sexo e a idade na comunidade, mas também com o estrato socioeconómico da população. Os primeiros estudos confirmando este facto foram conduzidos no início do século XX. D'Arcy Hart resumiu três destes estudos feitos em Trondheim na Noruega, Heidelberg na Alemanha e Hué no Vietname (figura 36) [111]. As diferenças na prevalência específica por idade, entre os segmentos mais ricos e os mais pobres da população, são substanciais. É de salientar que estas diferenças são na realidade maiores do que as diferenças entre países.

Kuemmerer e Comstock examinaram a variação da prevalência da infecção entre estudantes universitários em Washington County, Estados Unidos, em função do nível educacional dos pais e das características das suas habitações (figura 37) [112]. A sobrelotação era um factor de previsão particularmente importante das grandes reacções tuberculínicas.

Epidemiologia preditiva: modelação do risco de infecção

A incidência da infecção com o *M. tuberculosis* é virtualmente impossível de medir. Para tal seria necessário que um grande número de indivíduos fosse testado repetidamente; quer o efeito intensificador (*boosting*) da repetição do teste no mesmo indivíduo

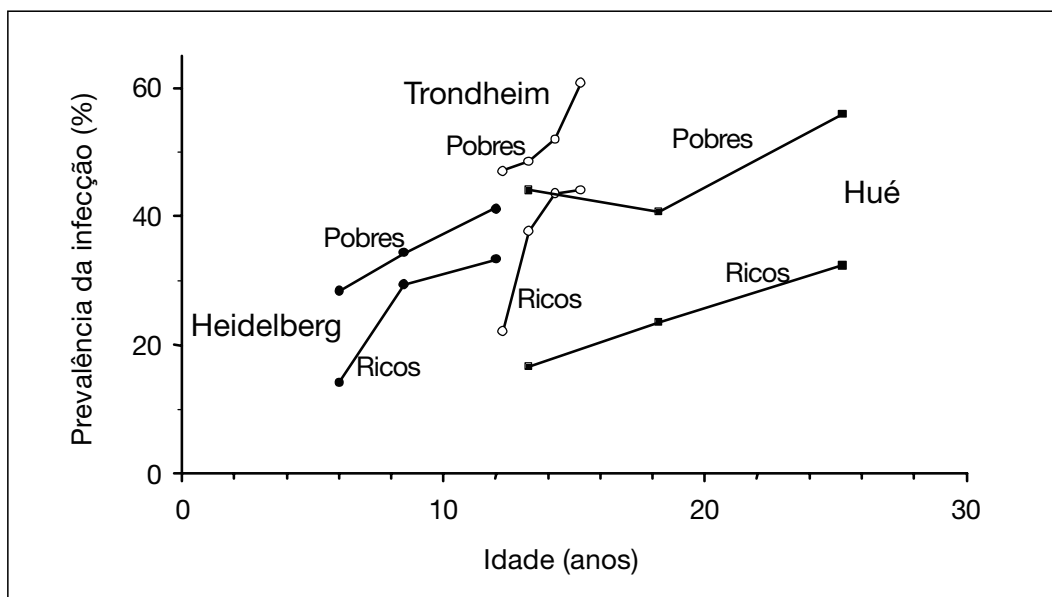


Figura 36. Prevalência específica, para a idade, da tuberculose latente em três países. Rastros de 1910 a 1920 em Heidelberg (Alemanha), Trondheim (Noruega) e Hué (Vietname), por estrato socioeconómico. Figura reproduzida com autorização do British Medical Research Council de [111].

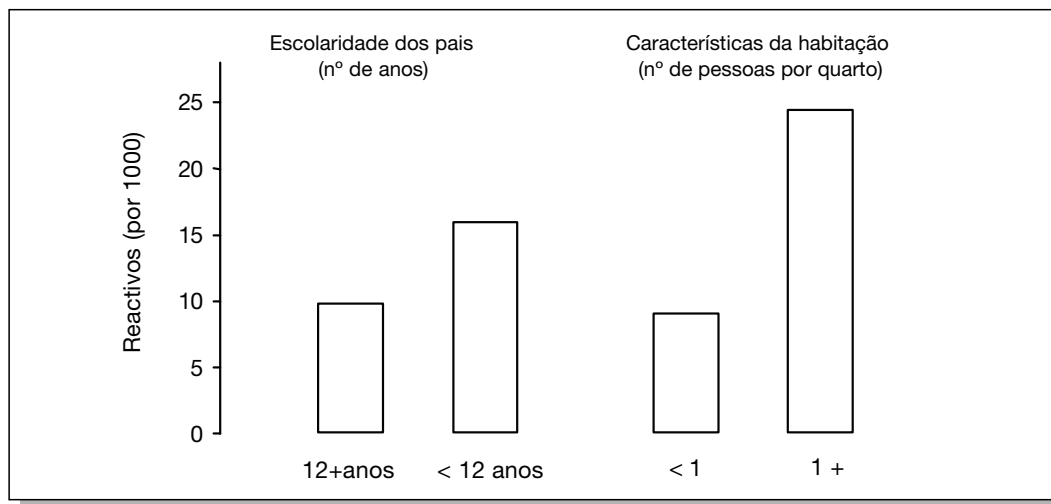


Figura 37. Frequência de grandes reacções tuberculínicas em estudantes secundários, em relação ao nível educacional dos pais e das características habitacionais, Washington County, Estados Unidos, 1963. Dados de [112].

[113] (levando a reacções sucessivamente maiores), quer a reversão [114-116] (originando reacções menores ou negativas) tornam os testes de difícil interpretação [117]. Adicionalmente, há problemas associados com a execução prática dos testes. Por estas razões, prefere-se habitualmente medir a prevalência da infecção numa dada idade, e a partir daí derivar algebricamente a probabilidade anual média (o risco médio anual) que produziria esta prevalência. O cálculo do risco anual médio é bastante fácil de compreender, se o raciocínio se basear na probabilidade anual média de escapar à infecção. A dedução do risco de infecção a partir da prevalência da infecção está resumida no quadro 2. Por exemplo, se o risco de infecção for de 10% ao ano, então 90% das crianças terão escapado da infecção durante o seu primeiro ano de vida. Os subsequentes 90% dos 90%, isto é, 81%, manter-se-ão livres de infecção no fim do segundo ano de vida; depois, 90% de 81%, isto é, 72,9%, manter-se-ão não-infectados ao fazerem três anos, etc. Este é o princípio básico da dedução do risco de infecção a partir da sua prevalência, e que a seguir se explana em mais detalhe.

Dedução do risco de infecção a partir da prevalência da infecção

Partindo do princípio de que a prevalência da infecção com o *M. Tuberculosis* foi satisfatoriamente calculada, a essência da análise de um rastreio tuberculínico é a estimativa do risco anual médio de infecção. O risco anual de infecção refere-se a um dado período de tempo $b+x$, em que b indica a data do início da coorte em estudo e x é um número entre 0 e a , em que a é a idade da coorte na data $b+a$, tempo em que decorreu o estudo efectuado. Não se pode determinar com exactidão em que data este risco

existiu sem fazer inferências com base em rastreios seriados [118, 119]. Como o risco pode variar ao longo do tempo, x foi aproximado para se situar no ponto médio entre o ano de início da coorte e o ano em que foi realizado o rastreio, isto no caso de haver apenas dados de um único rastreio [119, 120]:

$$R_{b+a/2} \approx 1 - (1 - P_{b+a})^{1/a}$$

em que $R_{b+a/2}$ é o valor do risco anual de infecção no ponto médio entre o ano de início da coorte e o ano do rastreio e P_{b+a} é a prevalência da infecção na altura do rastreio, e em que ambos, o risco e a prevalência, estão expressos como fracções. Assim, se entre crianças de 10,5 anos a prevalência da infecção é determinada como sendo de 10,0% no ponto médio do rastreio (assumido ser, por exemplo, no fim de Junho de 1997, isto é, 1997,5) então o risco de infecção é:

$$R_{1992,25} \approx 1 - (1 - 0,1)^{1/10,5} = 0,010,$$

isto é, 1 por cento na data aproximada de fim de Março de 1992.

Estudos sequenciais com poucos anos de intervalo não produzirão necessariamente informação sobre as mudanças no risco de infecção. Se um primeiro estudo realizado em 1988, por exemplo, também determinou um risco anual médio de infecção estima-

Quadro 2. Dedução do risco anual médio de infecção

Notação:			
B	=	Ano calendário do início da coorte	
A	=	Idade da coorte na altura em que o rastreio foi feito	
P_{a+b}	=	Prevalência da infecção na coorte na altura do rastreio	
R	=	Risco anual médio de infecção entre a data b e a data b+a	
NB: Todos os cálculos devem ser baseados na probabilidade de escapar à infecção!			
à nascença:	$1 - P_b$	=	1
na idade = 1:	$1 - P_{b+1}$	=	$1 (1 - R)_1$
na idade = 2:	$1 - P_{b+2}$	=	$1 (1 - R)_1 (1 - R)_2$
....			
na idade = a:	$1 - P_{b+a}$	=	$1 (1 - R)_1 (1 - R)_2 \dots (1 - R)_a$
	$1 - P_{b+a}$	=	$(1 - R)^a$
	$(1 - P_{b+a})^{1/a}$	=	$(1 - R)$
	R	=	$1 - (1 - P_{b+a})^{1/a}$

do em 1,0% (aproximado à data de 1983), o risco de infecção não se manteve necessariamente inalterado ao longo dos anos até à altura do segundo rastreio, em 1997. Pode muito bem ter acontecido que o risco tenha diminuído nos primeiros anos após o nascimento da segunda coorte, por exemplo, como resultado da implementação de um programa eficiente de identificação e cura dos casos infecciosos. No entanto, o número de casos infecciosos pode posteriormente ter começado a aumentar devido a uma elevação da prevalência da infecção VIH entre as pessoas com infecção tuberculosa, conduzindo a um aumento no número de transmissores e, assim, a uma elevação do risco de infecção na comunidade. No fim de contas, o efeito de um declínio inicial, seguido de um período de elevação do risco, pode resultar em que uma prevalência semelhante seja medida nos dois rastreios. Apenas com estudos seriados se poderá determinar uma tendência. Como os estudos da reactividade tuberculínica são, por definição, incapazes de identificar variações a curto prazo no risco de infecção na comunidade, o intervalo entre os rastreios deve ser suficientemente largo, de forma a economizar os recursos.

Tendência do risco de infecção ao longo do tempo

Se observarmos as mudanças que ocorreram na Europa, torna-se evidente que, no conhecimento da dinâmica de uma epidemia, o risco de infecção num dado momento do calendário (parâmetro de intercepção) tem menos importância do que a sua variação ao longo do tempo (linha de declínio). A tendência secular do risco de infecção foi primeiramente analisada na Europa por Styblo, Sutherland e colaboradores do Tuberculosis Surveillance Research Unit [118, 119, 121].

Styblo e colaboradores verificaram que as alterações no risco de infecção ao longo do tempo eram de primordial importância no delineamento do padrão da epidemia da tuberculose. Mesmo que o risco de infecção seja inicialmente elevado, se se conseguir uma descida regular, o efeito de coorte faz-se sentir com um peso tremendo. Efeito de coorte significa aqui que um grupo de pessoas nascidas num determinado ano (coorte de nascimento) serão sucedidas por uma coorte de nascimento (nascidas no ano seguinte) com um risco de infecção ligeiramente menor. Entretanto, no mesmo período de tempo, as coortes de nascimento mais velhas (que sofreram um mais elevado risco de infecção e geraram uma prevalência de infecção mais elevada na comunidade) são removidas pela morte. Com um declínio de risco de infecção de 5% ao ano, o risco será reduzido a 60% do seu valor inicial em 10 anos; assim, uma proporção consideravelmente mais baixa das gerações mais novas será infectada. Com o andar dos anos, coortes com níveis de infecção sucessivamente mais reduzidos substituirão neste cenário coortes de nascimento mais velhas. Styblo [122] fez o cálculo retrospectivo da evolução da prevalência da infecção por coortes, baseado em longas séries de estudos do risco de infecção na Holanda, sendo-lhe, assim, possível fazer a projecção da

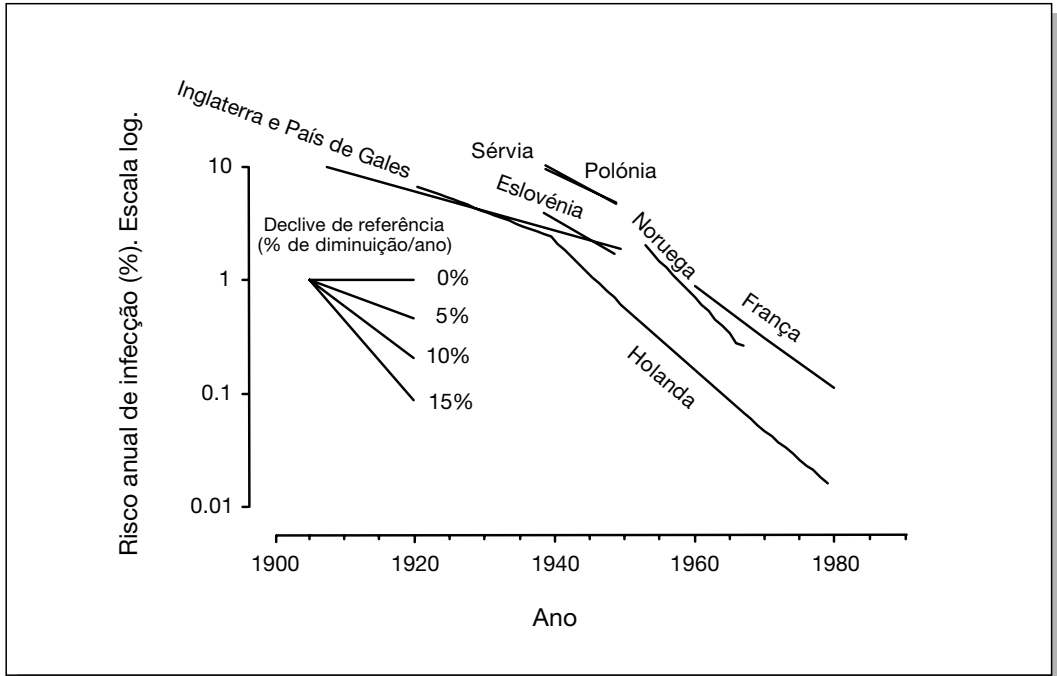


Figura 38. Tendências seculares do risco anual de infecção ao longo do século XX, em países europeus seleccionados. Dados de [107, 118, 121-125].

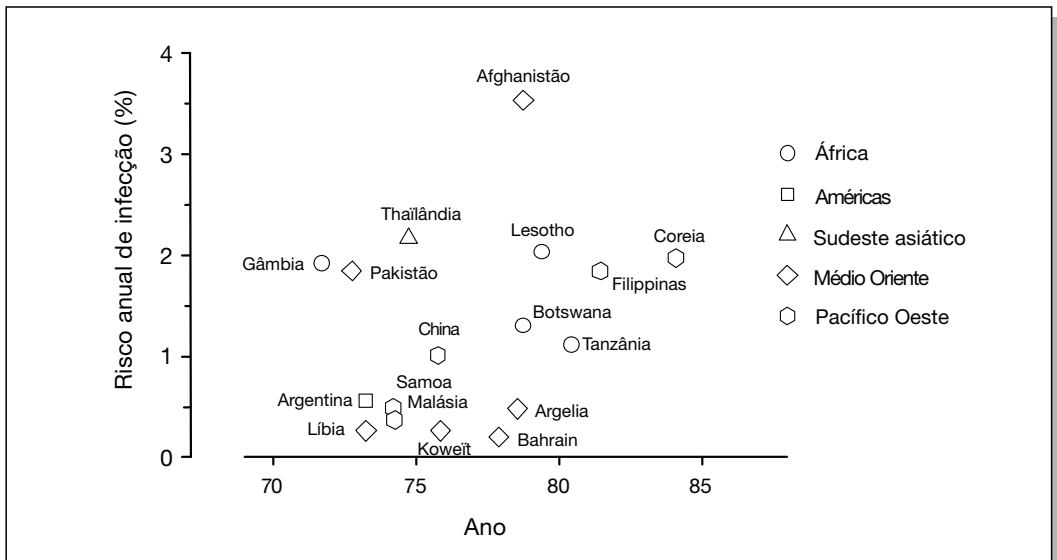


Figura 39. Estimativas recentes do risco anual de infecção em diferentes regiões e países. Figura reproduzida com autorização da Organização Mundial de Saúde de [120].

evolução futura da infecção, desde que não surjam alterações de maior. Pode ser verificado que [122] uma alteração rápida se instala, logo que o risco de infecção começa a diminuir, mesmo que moderadamente.

O risco anual de infecção era tão elevado no início do século XX que era pouco provável uma pessoa escapar à infecção até atingir a idade adulta. Na Holanda, a ordem de grandeza do risco de infecção era de 10% ou mais [122], situação provavelmente muito semelhante em muitos dos países europeus, como se torna evidente numa análise comparativa (figura 38) [107, 118, 121-125]. Ainda que sejam precisos 15 a 20 anos para se atingir um nível idêntico de risco de infecção, isso é menos importante do que a taxa de declínio. Isto exemplifica-se com a redução do risco anual de infecção na Holanda de cerca de 10 por 100 em 1910 para 10 por 100 000 em 1990.

Cauthen e colaboradores analisaram as tendências do risco anual médio de infecção, com base em rastreios tuberculínicos disponíveis em países de baixo rendimento [120]. Um resumo das mais recentes estimativas do risco de infecção evidencia grandes diferenças entre regiões e países (figura 39) [120]. Na figura 40, estão resumidos exemplos

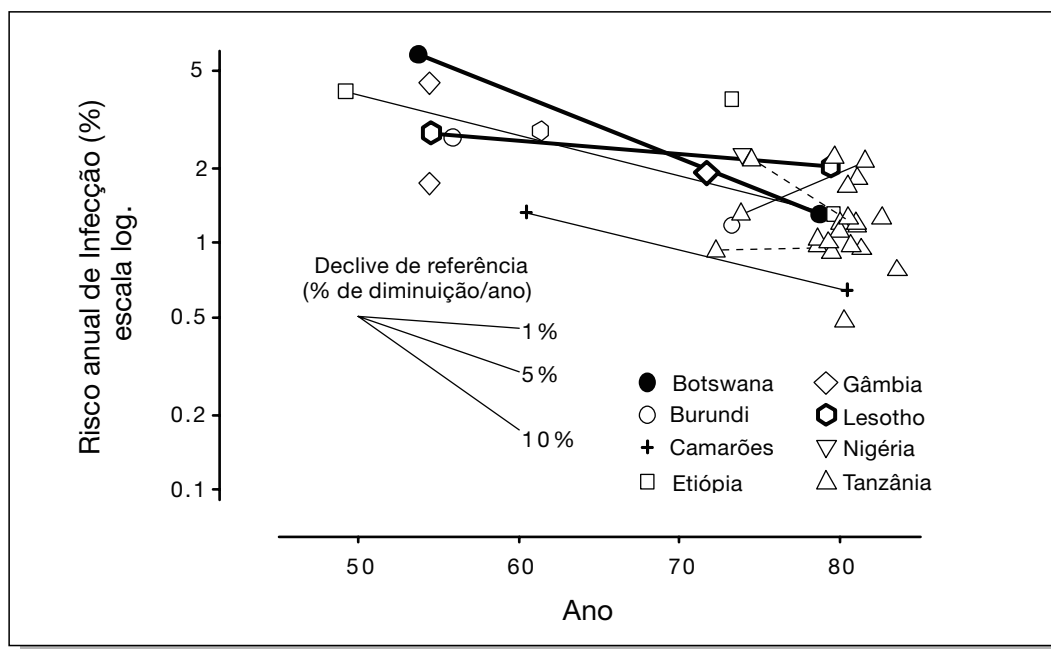


Figura 40. Tendências do risco anual de infecção na Região Africana da Organização Mundial de Saúde. Os símbolos a cheio representam estimativas do risco e tendências em populações nacionais ou na sua grande parte; os símbolos a fino representam estimativas do risco em regiões do país; as linhas contínuas unem resultados de inquéritos que representam populações quase iguais; as linhas ponteadas unem resultados de inquéritos que representam aproximadamente a mesma população. Figura reproduzida com autorização da Organização Mundial de Saúde de [120].

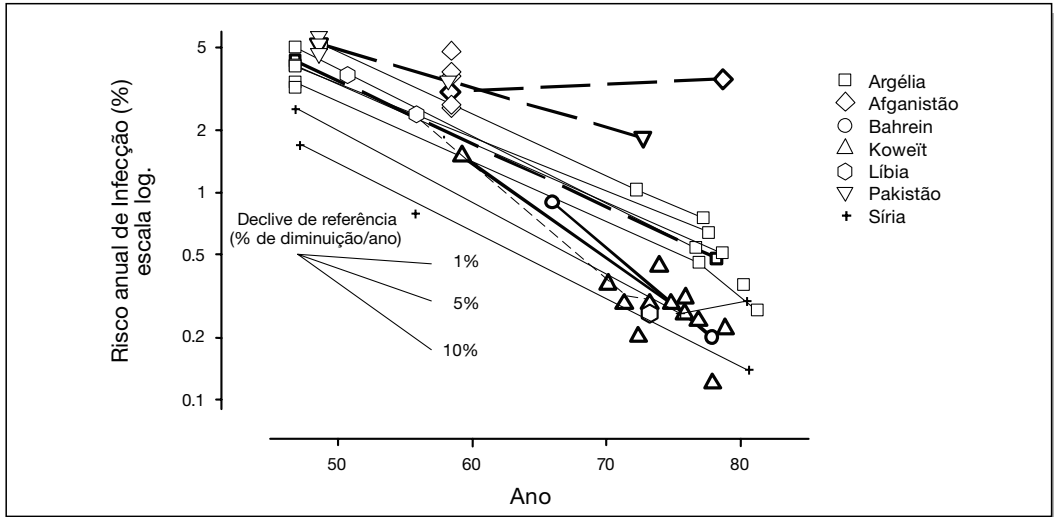


Figura 41. Tendências do risco anual de infecção na Região Mediterrânea Oriental da Organização Mundial de Saúde. Os símbolos a cheio representam estimativas do risco e tendências em populações nacionais ou na sua grande parte; os símbolos a fino representam estimativas do risco em regiões do país; as linhas contínuas unem resultados de inquéritos que representam populações quase iguais; as linhas ponteadas unem resultados de inquéritos que representam aproximadamente a mesma população. Figura reproduzida com autorização da Organização Mundial de Saúde de [120].

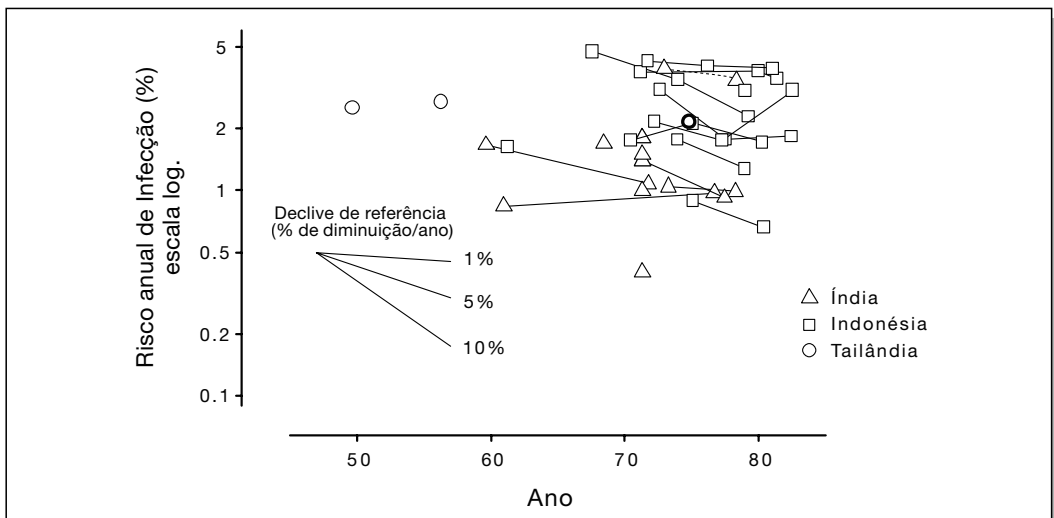


Figura 42. Tendências do risco anual de infecção na Região do Sudeste Asiático da Organização Mundial de Saúde. Os símbolos a cheio representam estimativas do risco e tendências em populações nacionais ou na sua grande parte; os símbolos a fino representam estimativas do risco em regiões do país; as linhas contínuas unem inquéritos que representam populações quase iguais; as linhas ponteadas unem resultados de inquéritos que representam aproximadamente a mesma população. Figura reproduzida com autorização da Organização Mundial de Saúde de [120].

de resultados desta análise da Região África da OMS, na figura 41, da Região Mediterrânea Oriental da OMS e, na figura 42, da Região do Sudeste Asiático da OMS. Na Região Africana, a redução anual é de menos de 5% em todos os países com dados disponíveis. Na Região Mediterrânea Oriental, a média anual de redução situa-se entre 5 e 10% e na Região do Sudeste Asiático a redução é difícil de averiguar, mas os dados sugerem uma redução anual inferior a 5%.

Assim, esta análise mostra que o declínio do risco anual de infecção varia grandemente em diferentes áreas do mundo. Em nenhum país há actualmente um risco de infecção maior do que o existente na Europa, no início do século XX. Contudo, a taxa de declínio é tão lenta em alguns países, que são poucas as esperanças de uma aceleração da redução do risco de infecção num futuro próximo. Para além disso, o rápido aumento do número de casos infecciosos observado em muitos países, particularmente na África Subsaariana, irá provavelmente conduzir a um aumento do risco de infecção. Como o risco de infecção e as suas variações ao longo do tempo afectam a prevalência da infecção tuberculosa à medida que as pessoas entram na idade adulta, a rapidez do declínio do risco de infecção tem forte impacto na morbilidade, conforme as diferentes regiões do globo. Para atingir esse objectivo, será necessário, no controlo da tuberculose, uma atitude muito mais agressiva do que a que correntemente se tem verificado [126].

Extrapolação do risco de infecção para a prevalência específica para a idade

Os resultados dos estudos de prevalência específica para a idade não estão frequentemente disponíveis, mas é importante conhecer a proporção de infectados em cada segmento da pirâmide etária da população de um país. Utilizando as análises de Cauthen e colaboradores e dados da Europa, ten Dam calculou a prevalência específica para a idade, esperada em 1990, em diferentes regiões do mundo (dados de Gerard ten Dam 1990, OMS, amavelmente cedidos por Mario C. Raviglione, OMS, comunicação escrita, 17/5/1993).

No caso da Europa Ocidental, por exemplo, os que têm mais de 60 anos mantêm-se infectados numa proporção muito elevada (figura 43). Isto deve-se ao facto de estas coortes corresponderem a nascimentos de um período em que o risco de infecção era muito alto e de terem durado tempo suficiente para que as hipóteses de escapar à infecção fossem mínimas, ou, dito de outro modo, para que corressem um alto risco de ficarem infectadas. Em contraste, a geração mais nova está virtualmente livre da infecção tuberculosa, pois que a probabilidade de contrair a infecção durante um ano tornou-se diminuta. Com a actual tendência do risco de infecção, cada coorte de nasci-

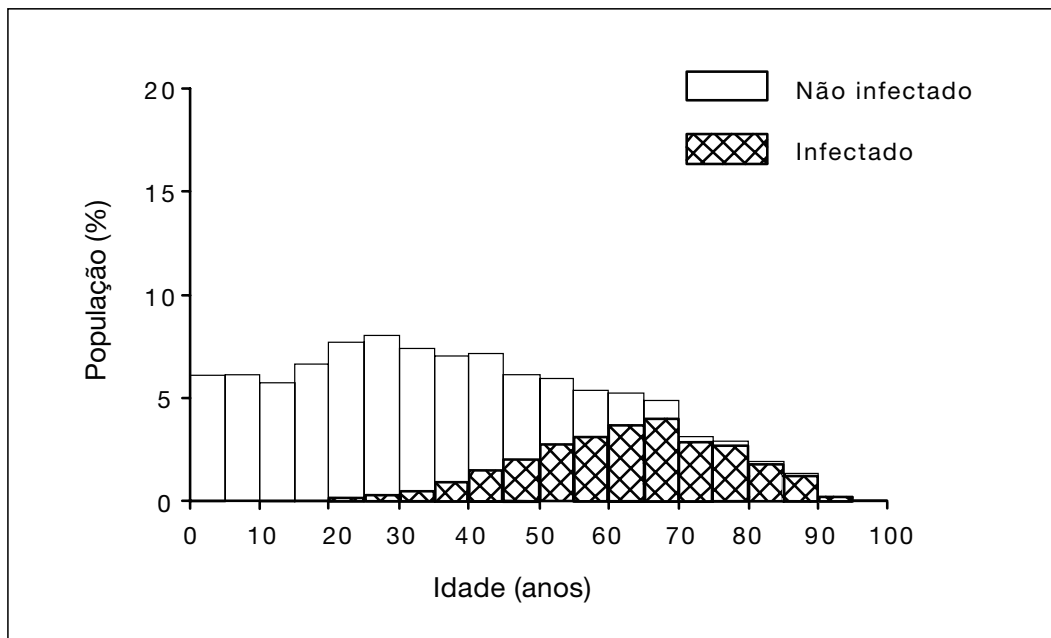


Figura 43. Estimativa da prevalência específica, para a idade, da tuberculose latente na Europa Ocidental, em 1990. Dados cedidos por ten Dam HG, 1990.

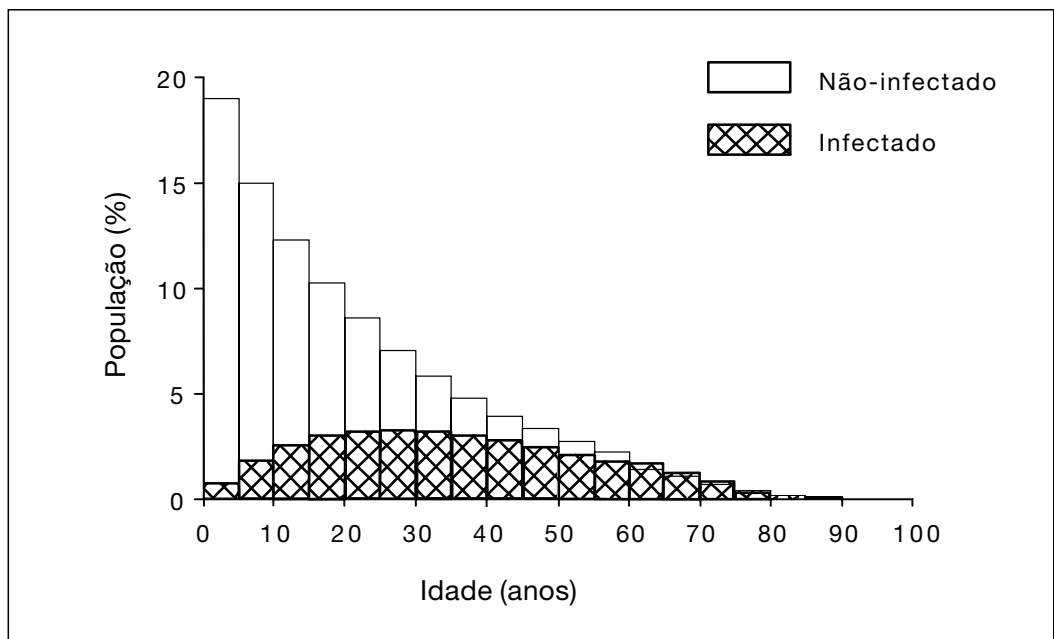


Figura 44. Estimativa da prevalência específica, para a idade, da infecção tuberculosa na África Subsaariana, em 1990. Dados cedidos por ten Dam HG, 1990.

mento que morre é substituída por uma coorte com um baixo nível de infecção: a área sombreada na figura 43 está a mover-se firmemente para a direita do eixo das abcissas.

Na África Subsahariana, a situação é inteiramente diferente (figura 44). Em primeiro lugar, a distribuição etária da população está francamente desviada em direcção às idades mais jovens, com aproximadamente 50% da população menor de 15 anos de idade. Segundo este modelo, entre os 15 e os 45 anos de idade, metade da população ou mais está infectada com o bacilo da tuberculose. Tendo em conta a lenta taxa de redução do risco de infecção, e talvez mesmo um aumento em alguns países, é pouco provável que este quadro mude para melhor durante as próximas décadas.

No Sudeste Asiático, a distribuição etária da população é semelhante à da África Subsahariana, mas com uma proporção ligeiramente menor nos grupos mais jovens (figura 45). Aqui, a proporção de infectados nos anos de vida economicamente produtivos (15 aos 49 anos) é ainda mais elevada do que na África Subsahariana. Qualquer alteração neste quadro dependerá da tendência do risco de infecção.

Em todas estas análises, não se entrou em conta com o papel que o VIH pode desempenhar na dinâmica da transmissão do *M. tuberculosis*. Como se verá na discussão sobre a acentuada morbilidade em países de elevada incidência e prevalência de

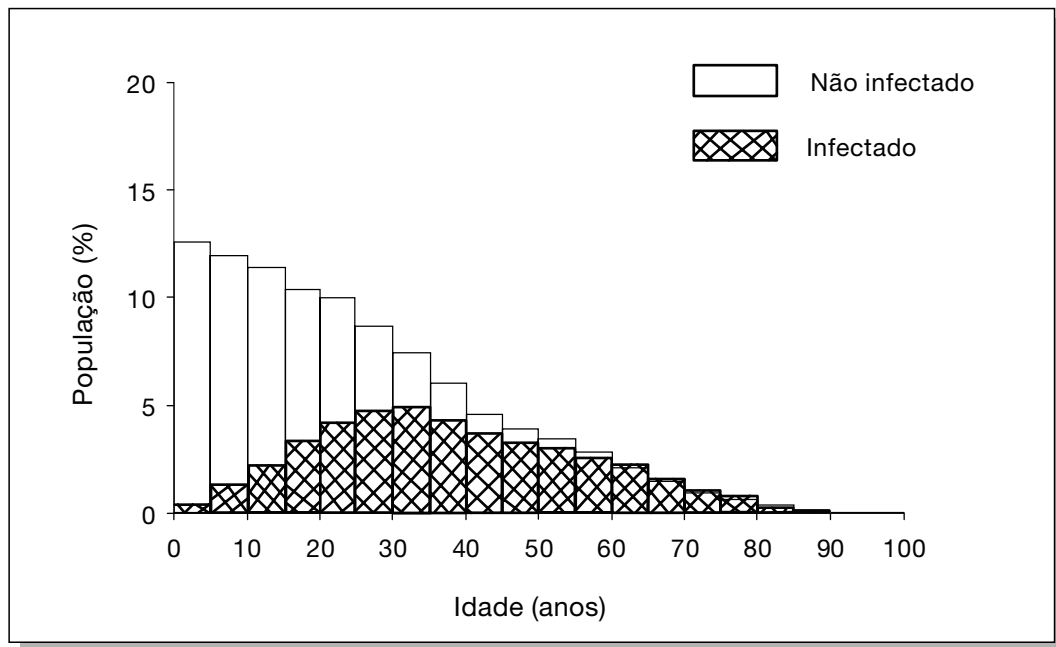


Figura 45. Estimativa da prevalência específica, para a idade, da infecção tuberculosa no Sudeste Asiático/Oceânia (excepto Austrália e Nova Zelândia), em 1990. Dados cedidos por ten Dam HG, 1990.

VIH, o risco e a prevalência da infecção tuberculosa estão, aí, provavelmente em ascensão. Isto provocará um círculo vicioso: um aumento na prevalência da infecção tuberculosa conduzirá a ainda mais casos novos (e assim transmissores), o que por sua vez conduzirá a um ulterior aumento no risco de infecção. Depois disto, a situação ainda é mais agravada se alguns dos infectados estiverem, ou se forem tornando, coinfectados com o VIH. Estes modelos de estimativas da prevalência da infecção a partir do risco de infecção têm, no entanto, que ser interpretados com cuidado. As estimativas do risco de infecção foram geralmente deduzidas de rastreios num só grupo etário, e assumiam assim um risco de infecção constante através dos vários grupos. Sutherland [12] e, mais recentemente, Nagelkerke [127] demonstraram que a situação não é necessariamente assim. Se o risco de infecção variar consideravelmente com a idade, as extrapolações com base num só grupo etário poderão ser erróneas.

Globalmente, as estimativas disponíveis sugerem que aproximadamente um terço da população mundial está actualmente infectado com o *M. tuberculosis*. Grosseiramente, esta proporção é muito semelhante em diferentes regiões do mundo, mas as análises por grupos etários evidenciam importantes variações. Nos países mais industrializados (como se exemplifica com a Europa Ocidental), a infecção tuberculosa está concentrada nos idosos, enquanto que na América Latina, no Sudeste Asiático e na África Subsahariana os grupos etários jovens, economicamente activos e reprodutivos, constituem o mais importante segmento da população com infecção tuberculosa. Além disto, o rápido declínio do risco de infecção irá provavelmente acelerar o desaparecimento da infecção tuberculosa como problema de saúde pública nos países industrializados, enquanto que o lento declínio ou o provável aumento em algumas partes do mundo resultará numa prevalência da infecção continuamente elevada entre os jovens adultos.

Risco de infecção e casos infecciosos

Torna-se evidente que a taxa de transmissão do bacilo da tuberculose está dependente do número de fontes de infecção numa sociedade. O número de transmissões bem sucedidas a partir de casos infecciosos para indivíduos susceptíveis durante um dado período de tempo (geralmente um ano) determina o risco de infecção na comunidade durante esse período. Styblo estimou que, na era pré-quimioterapia, um caso índice infectava, em média, cerca de 20 pessoas durante o período de 2 anos em que o caso se mantinha infeccioso (até que a morte interviesse ou a cura bacteriológica espontânea ocorresse) [122]. Foi ulteriormente assumido que, após a infecção, o risco de desenvolvimento de tuberculose infecciosa ao longo da vida era de 5%; assim, 2 casos prevalentes correspondem a um caso novo por ano, cada um produzindo 10 transmissões por ano. Desta forma, numa comunidade com 100 casos prevalentes por 100000 habitantes ocorrem 1000 transmissões num ano, ou seja, 1% da população fica infectada. Como a

incidência é metade da prevalência neste modelo, um risco de infecção de 1% corresponde aproximadamente a 50 casos infecciosos novos [128].

Não se pode daqui julgar que a incidência da tuberculose pode ser extrapolada com precisão a partir do conhecimento do risco de infecção actual. O risco de infecção está intrinsecamente ligado ao tempo de duração de uma tuberculose contaminante não-diagnosticada e não-tratada na comunidade. Esta unidade pessoa-tempo da infecciosidade pode ser variável, a não ser no caso de ausência de intervenção numa população padronizada e na presença de um equilíbrio epidemiológico. A duração da infecciosidade, interligada com a incidência de novos casos infecciosos, está reflectida na prevalência de tais casos (isto é, a prevalência é uma função da incidência e da duração). Logo que uma intervenção efectiva é aplicada, a duração da infecciosidade é reduzida, a transmissão diminuída e a relação entre prevalência e incidência perturbada.

Este facto está demonstrado nas figuras 46 e 47. No primeiro exemplo, a prevalência pontual é dupla (24 casos) da incidência (12 casos), e a pessoa-tempo da infecciosidade ou a prevalência de um período (a soma dos períodos de infecciosidade de

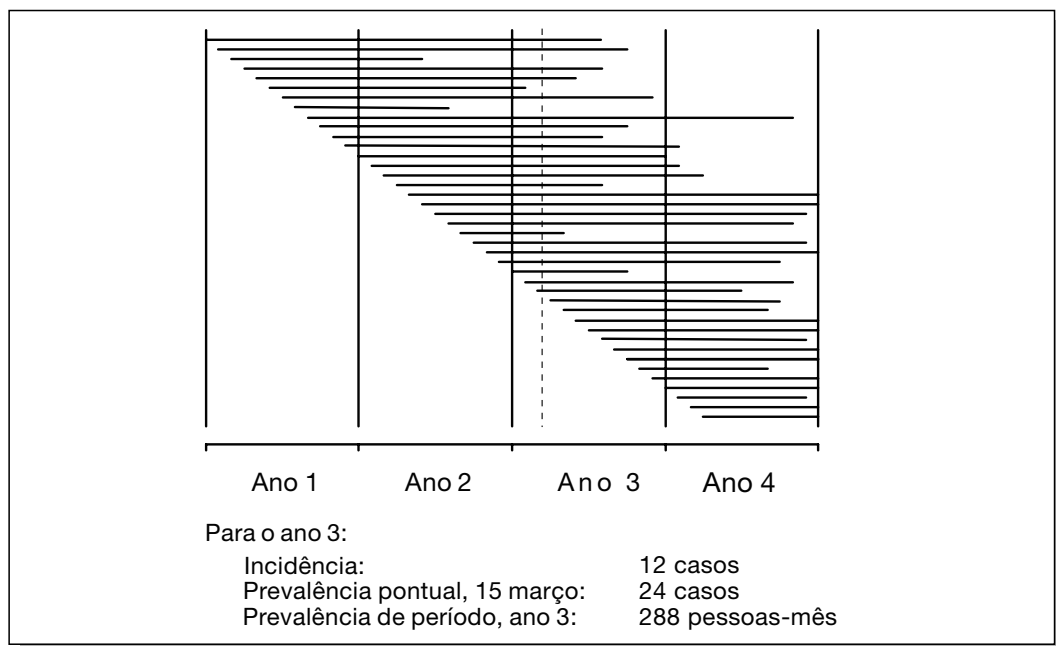


Figura 46. Representação esquemática da relação entre a incidência, prevalência pontual e prevalência de um período. Esta figura representa uma situação em que a prevalência é o dobro da incidência. As linhas rectas horizontais simbolizam cada caso incidente e o seu tempo de infecciosidade. As linhas verticais representam o início/fim de cada ano; a linha vertical ponteada é um ponto arbitrariamente escolhido da prevalência a 15 de Março.

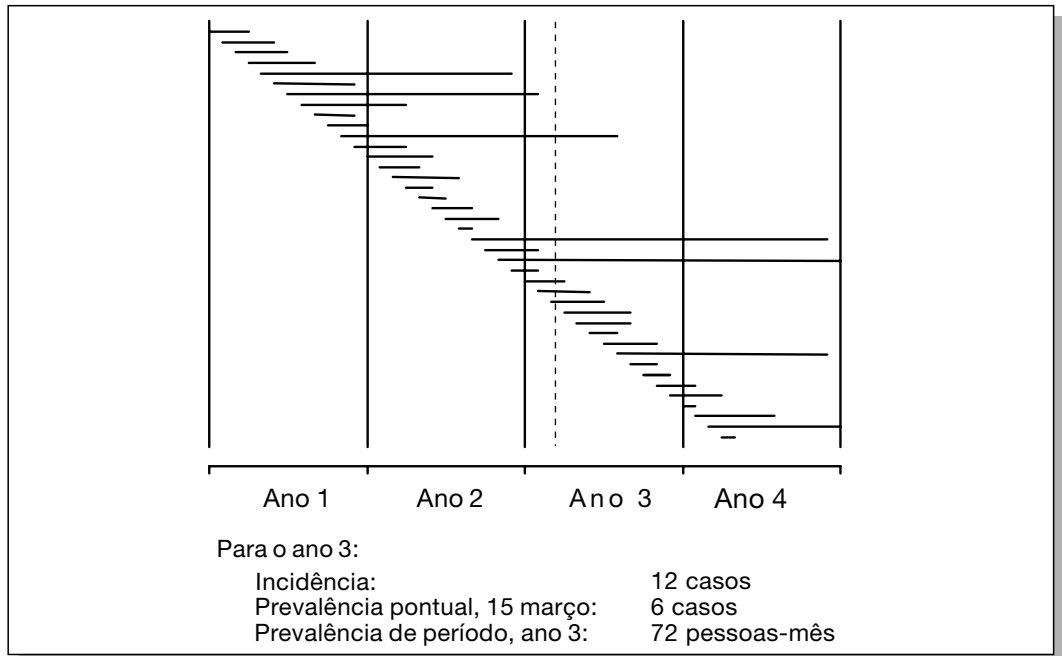


Figura 47. Representação esquemática da relação entre a incidência, prevalência pontual e prevalência de um período de tempo. Esta figura representa uma situação em que a prevalência é metade da incidência. As linhas rectas horizontais simbolizam cada caso incidente e o seu tempo de infeciosidade. As linhas verticais representam o início/fim de cada ano; a linha vertical pontilhada é um ponto arbitrariamente escolhido da prevalência a 15 de Março.

cada caso) no ano três é de 288 pessoas-mês. No segundo exemplo, a média de duração de cada caso é só de 6 meses, e a prevalência do período no ano três é de 72 pessoas-mês. Se os casos nestes exemplos são de tubercoses infecciosas, a primeira situação pode reflectir ausência de intervenção, enquanto na segunda situação a intervenção reduziu o período de infeciosidade. Embora a incidência em ambos os exemplos seja a mesma, o período de infeciosidade (resumido em tempo de infeciosidade/pessoa) é, no caso de intervenção, apenas um quarto daquele em que há ausência de intervenção. Assim, apesar da mesma incidência, o risco de infecção na comunidade é com certeza consideravelmente mais baixo na segunda do que na primeira situação. A relação entre casos infecciosos e risco de infecção é determinada primariamente pela duração da infeciosidade, mais do que pelo número de casos incidentes.

É necessária uma chamada de atenção: o modelo aqui exposto é uma sobre-simplificação, pois que sugere que a infeciosidade é constante ao longo do tempo. Isto não é fácil de acontecer, já que a infeciosidade pode aumentar ao longo do tempo (figura 48) [129] e a excreção bacilar pode ser irregular e intermitente.

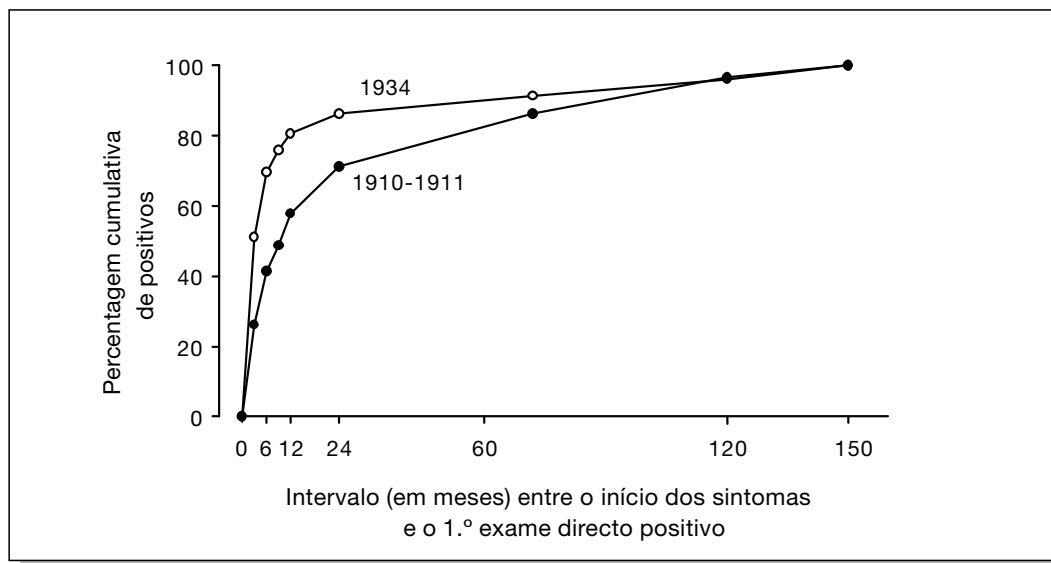


Figura 48. Percentagem cumulativa da positividade em exame directo da baciloscopia após o início dos sintomas de tuberculose pulmonar entre doentes que acabam por positivar, Suécia, 1910-1911 e 1934. Dados de [129].

Em países com inadequada gestão de casos, pode ser argumentado que o número de casos infecciosos (com baciloscopia positiva em exame directo) pode manter-se no essencial o mesmo ao fim de 2 anos, pois que o principal impacto de uma tal intervenção assenta numa redução da letalidade dos casos, limitando-se a manter vivos os casos infecciosos [130].

Além disso, o risco de tuberculose no seguimento da infecção com o *M. tuberculosis* pode variar em diferentes populações. Por exemplo, está muito aumentado em pessoas com infecção VIH, em comparação com os hospedeiros imunocompetentes (ver capítulo 3). Assim, o balanço epidemiológico habitualmente observado entre hospedeiro e bacilo não se mantém: nestas circunstâncias, cada caso de tuberculose pode produzir mais do que um novo caso infeccioso no segmento da população infectada com o VIH.

Por outro lado, em países em que a intervenção corta efectivamente a cadeia de transmissão, o número de transmissões causado por um caso pode ser reduzido. Assim, para produzir um risco anual de infecção de 1%, requer-se um número maior de casos novos, pois que o tempo/pessoa de infecciosidade está reduzido. Isto foi mostrado nos Estados Unidos antes de o VIH ter um impacto conhecido na tuberculose. Neste caso, para 1% de risco anual de infecção era necessária uma extrapolação com base em 400 casos novos por 100 000 habitantes [131].

Tuberculose

Epidemiologia etiológica: factores de risco da doença após a infecção

O factor de risco mais importante para a tuberculose é a infecção pelo bacilo da tuberculose. Os bacilos da tuberculose são uma condição necessária mas não suficiente para causarem doença. Enquanto que o risco de se ser infectado é fundamentalmente exógeno, dependendo das características do caso índice, do meio ambiente e do tempo de exposição, o risco de desenvolver tuberculose activa, partindo do princípio de que já se deu a infecção, é essencialmente endógeno, condicionado pela integridade da imunidade celular.

Na maioria das vezes não é possível determinar a razão por que certa pessoa desenvolve ou não a doença depois de ter sido infectada pelo bacilo da tuberculose. Por outro lado, já se identificou uma multiplicidade de factores que aumentou o risco de progressão da infecção subclínica pelo *M. tuberculosis* para a tuberculose activa [132]. Na figura 49, encontra-se sumariada uma selecção destes factores. Alguns podem ter um impacto considerável porque, além de serem um factor de risco importante, podem também ser altamente prevalentes na população em geral. Outros factores, apesar de parecerem aumentar em muito o risco, devem, na prática, ser olhados mais como curiosidades médicas de importância reduzida na saúde pública porque ocorrem muito raramente. A importância, em saúde pública, de qualquer factor de risco é determinada pela força da associação e da sua prevalência na população.

Tempo decorrido após a infecção

A relação temporal entre a infecção e a progressão para a doença já é reconhecida há bastante tempo [133], sendo mais evidente no desenvolvimento da tuberculose primária (figura 50) e meníngea (figura 51). Os ensaios realizados entre os contactos próximos fornecem também informação importante sobre o risco de desenvolver doença no seguimento duma infecção, demonstrando claramente que o risco é elevado

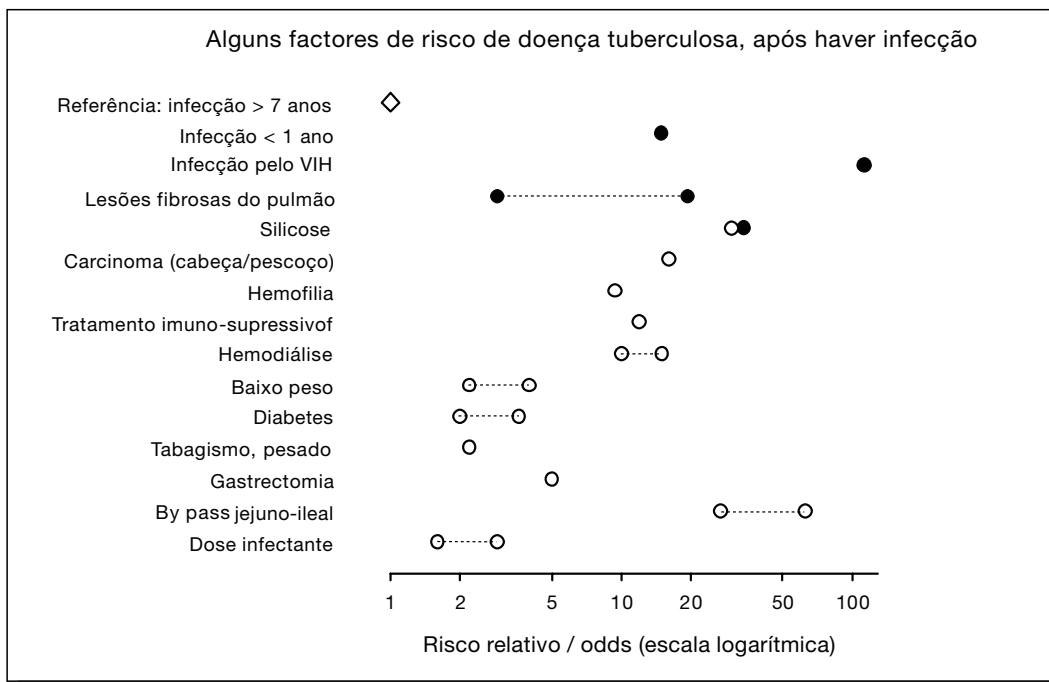


Figura 49. Factores de risco seleccionados, partindo do princípio de que já ocorreu a infecção. Dados obtidos de [132] e outras fontes (ver texto). O losango representa a referência (infecção > 7 anos), os círculos a cheio são riscos relativos (a partir de estudos tendo por base a população), as circunferências são *odds ratios* (a partir de estudos controlados) e os tracejados indicam variações entre diferentes estudos.

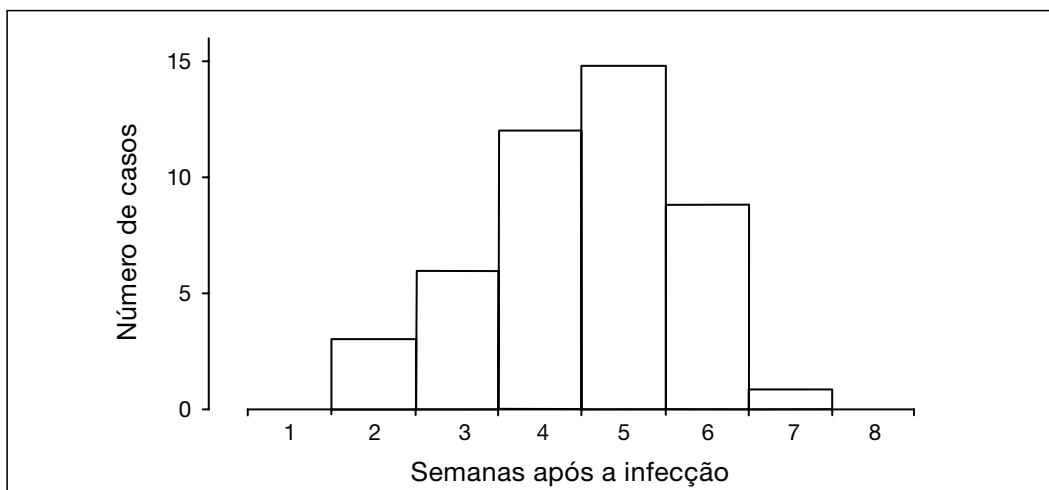


Figura 50. Desenvolvimento da tuberculose primária após a infecção. Reproduzido com autorização de Churchill Livingstone de [133].

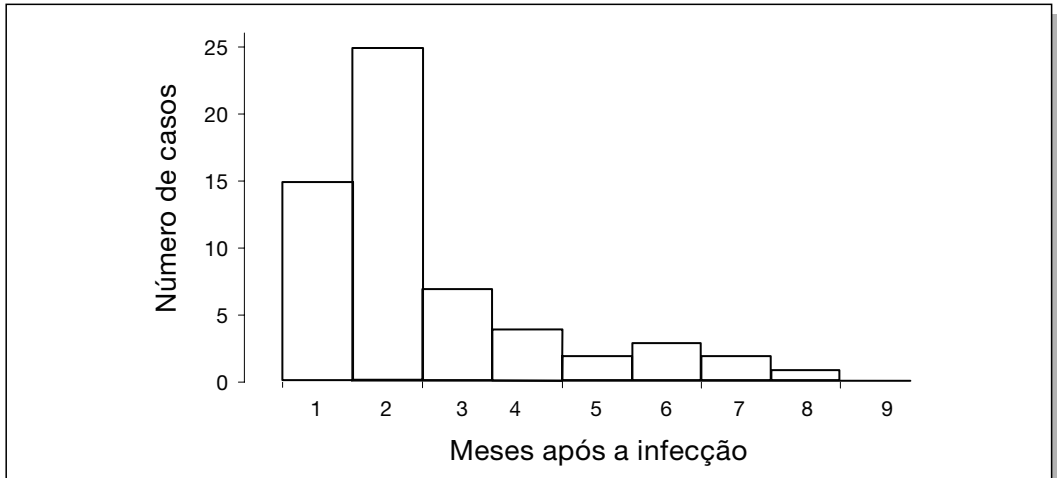


Figura 51. Desenvolvimento da tuberculose meníngea após a infecção. Reproduzido com autorização de Churchill Livingstone de [133].

nos primeiros anos após a infecção, caindo depois bruscamente, mas mantendo-se mensurável por um período de tempo prolongado (figura 52) [134].

A informação obtida através de ensaios sobre vacinação BCG, a partir do grupo placebo tuberculino-positivo, indica também que a incidência da tuberculose é maior nos primeiros anos após a infecção e que depois diminui rapidamente (figura 52) [135]. Dos 140 casos observados neste grupo, no ensaio sobre o BCG, conduzido pelo British

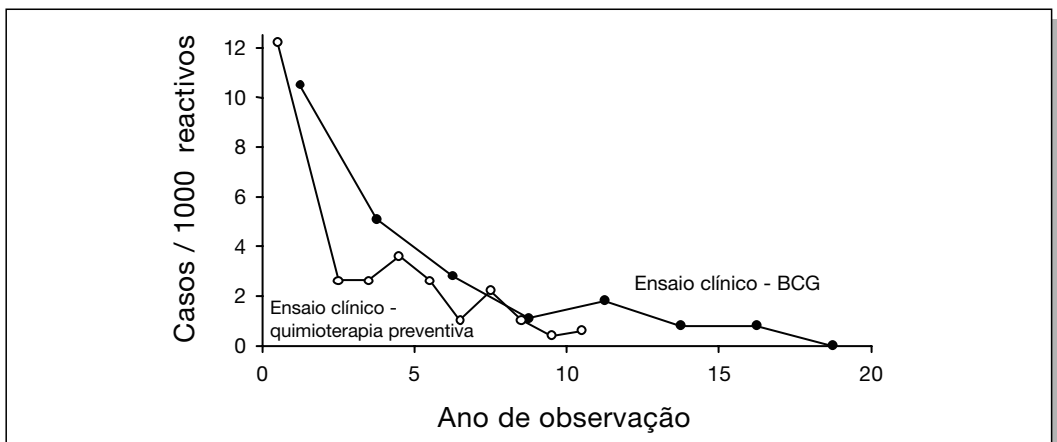


Figura 52. Incidência da tuberculose entre os contactos próximos recebendo placebo, comparada com a dos contactos próximos recebendo quimioprofilaxia com isoniazida [134], e número de casos de tuberculose entre não vacinados com reacções tuberculínicas exuberantes, por intervalo de tempo decorrido após começar a observação, num ensaio clínico controlado sobre BCG, na Grã Bretanha [135].

Medical Research Council durante um período de 20 anos, 64 (45.7%) adoeceram nos primeiros 2.5 anos e 95 (67.9%) nos primeiros 5 anos. Deve ser realçado que, no último ensaio, não se conhecia a relação de tempo entre a ocorrência da infecção e a inclusão no estudo.

A qualidade da informação sobre a incidência absoluta da tuberculose varia entre os diferentes estudos e as diferentes épocas. Estas inconsistências são atribuídas às diferenças existentes na definição de caso de tuberculose primária, às diferenças de tempo decorrido desde que teve lugar a infecção, às diferenças de idade dos doentes na altura da avaliação e a outros factores. Uma regra habitualmente utilizada é a de que numa criança pequena recentemente infectada há um risco de 10% de se desenvolver a doença ao longo da vida [136] e que metade deste risco ocorre nos primeiros cinco anos após a infecção. Aqui, o termo chave é “criança pequena” (1 aos 3 anos), porque quanto menor for o tempo de vida, menor é o risco cumulativo ao longo da vida. Para efeitos operacionais, o termo “tuberculose primária” foi proposto para a doença que surge nos cinco anos que se seguem à infecção [122,137]. Um limite de 5 anos pode parecer arbitrário, mas é o que se aproxima do tempo necessário para alcançar o risco cumulativo médio ao longo da vida de uma criança.

A razão que explica um risco aumentado de se adquirir tuberculose pouco depois de se ser infectado é, muito provavelmente, a verificação de um efeito de “filtro”: os que têm menos defesas para lutar contra a progressão da infecção subclínica para a tuberculose doença são os que mais provavelmente desenvolvem a doença pouco depois da infecção. O facto de não se ficar doente depois da infecção pode, por outro lado, significar a existência de um bom mecanismo de defesa.

O tempo decorrido desde a altura da infecção parece ser um dos factores de risco mais importantes para a tuberculose. É 10 vezes mais provável que uma infecção recente origine um caso do que uma infecção já “antiga”. Por outro lado, em princípio, todo o novo caso bacilífero origina novas infecções, as quais, por sua vez, podem dar origem a novos casos. A contribuição da doença, resultante de infecção recente, para a morbidade da tuberculose em geral, numa comunidade, varia com o risco de infecção e com a prevalência preexistente de infecção tuberculosa. A definição de infecção recente como factor de risco refere-se exclusivamente ao risco anual médio de tuberculose durante cada um dos 5 anos após a infecção primária, acima definida cumulativamente como tuberculose primária; o risco cumulativo de tuberculose a partir de uma infecção distante (há mais de 5 anos) pode-se tornar considerável se o período de observação for suficientemente longo.

Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)

A incidência da tuberculose foi avaliada num estudo prospectivo realizado em toxicod dependentes endovenosos inicialmente tuberculínico-positivos, que estavam

inseridos num programa de desabituação pela metadona, na cidade de Nova Iorque, EUA [138]. Em 49 tuberculino-positivos e seropositivos para o VIH, sete desenvolveram tuberculose durante um período de observação de aproximadamente dois anos (7.9 / 100 pessoas-ano). No entanto, pode-se considerar que o risco de se desenvolver a doença é maior em pessoas previamente infectadas, porque 13 das 49 tinham feito terapêutica preventiva e nenhuma delas apareceu neste grupo. Este estudo demonstrou que a infecção VIH é o factor mais poderoso até agora reconhecido para a progressão para a doença, a partir da infecção pelo *M. tuberculosis* [132]. Num estudo de coorte retrospectivo, conduzido no Zaire [139], o risco de tuberculose nas mulheres seropositivas foi 26 vezes maior do que nas mulheres seronegativas.

O risco de desenvolver a doença em pessoas previamente infectadas não é uniforme ao longo do percurso da infecção VIH. Um estudo na Flórida, EUA, realizado antes da tuberculose fazer parte da definição da síndrome de imunodeficiência adquirida [140], e um outro estudo na cidade de Nova Iorque [141] permitiram mostrar que há uma associação temporal entre tuberculose e o aparecimento de infecções oportunistas. No estudo da Flórida [140], em 50 % dos casos a tuberculose ocorreu mais do que um mês antes de outras infecções oportunistas; em 30 % esta ocorreu entre um mês antes e um mês depois e em 20% dos casos foi diagnosticada mais de um mês depois de outras infecções oportunistas (figura 53).

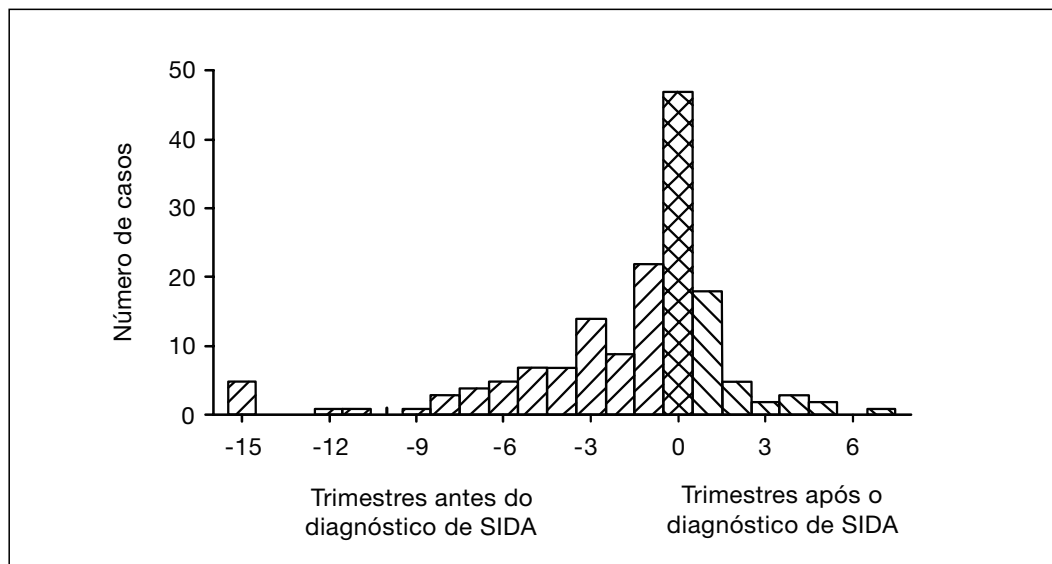


Figura 53. Associação temporal entre tuberculose e outras doenças oportunistas definidoras de SIDA, na Flórida, EUA. Figura reproduzida com a autorização da Associação Médica Americana de [140].

Do mesmo modo, na cidade de Nova Iorque [141], a tuberculose ocorreu, em média, 2 meses antes de qualquer outra doença oportunistas. Começou a aparecer com maior frequência cerca de 3 anos antes do aparecimento de outras doenças oportunistas e aumentou de frequência reduzindo o intervalo, formando uma curva em forma de sino entre o momento do diagnóstico de tuberculose e o de outras doenças oportunistas. A explicação biológica disto deve-se ao facto da infecção VIH tender a aumentar a imunossupressão, prolongando a duração da infecção, aumentando deste modo o risco de perturbar o equilíbrio já de si instável entre o bacilo da tuberculose e o sistema de imunidade celular do hospedeiro.

O risco de tuberculose em pessoas VIH+ correlaciona-se intimamente com o número de linfócitos CD4⁺, como foi demonstrado num estudo realizado em Itália, em pessoas infectadas pelo VIH com um reacção tuberculínica igual ou superior a 5 mm (figura 54) [142].

De Cock reviu a relação existente entre grau de imunossupressão e manifestação da tuberculose [143]. Se, num seropositivo, a tuberculose surge cedo no decurso da infecção pelo VIH, a tuberculose pulmonar é uma forma frequente. Com o agravamento da imunossupressão, passam a ser mais frequentes as formas ganglionares e serosas (pleural, peritoneal e pericárdica), seguidas pela tuberculose meníngea. Com uma contagem muito baixa de CD4, é frequente a tuberculose disseminada (figura 55). Estas conclusões são apoiadas em estudos conduzidos com modelos animais por Lurie [144].

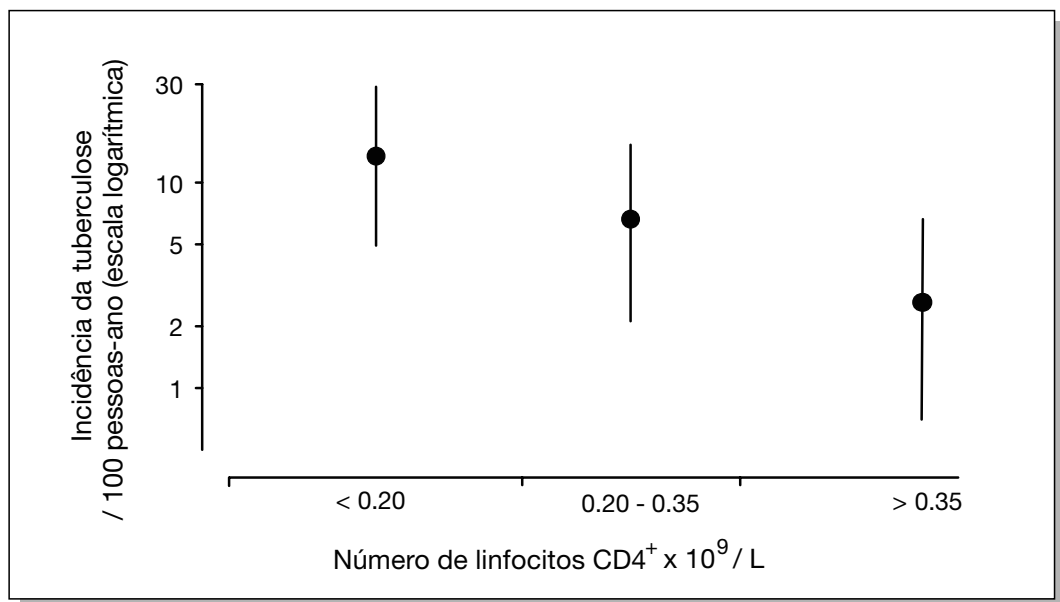


Figura 54. Risco de tuberculose (casos por 100 pessoas – ano) entre pessoas infectadas pelo VIH, tendo em consideração a contagem dos linfócitos CD4⁺. Dados tirados de [142].

Os coelhos susceptíveis à tuberculose bovina evidenciaram menor probabilidade de formação de cavidades, mas maior probabilidade de desenvolvimento de lesões ganglionares ou disseminadas. Da mesma maneira, as crianças com uma tuberculose primária progressiva têm maior probabilidade de desenvolver uma tuberculose ganglionar ou disseminada [145, 146].

O risco anual da progressão de tuberculose latente, subclínica, para a forma de doença activa é da ordem dos 5 a 15% nos infectados pelo VIH [138,139,147,148]. O risco pode ser maior nestes duplamente infectados, se forem consideradas apenas as reacções tuberculínicas superiores a 9 mm (as reacções entre 5 e 9 mm têm menor probabilidade de corresponder a infecção tuberculosa), como foi demonstrado num estudo retrospectivo realizado em Itália (figura 56) [149].

Assim, a avaliação do risco de tuberculose nas pessoas infectadas pelo VIH depende, em primeiro lugar, da certeza de existir simultaneamente infecção tuberculosa e, depois, do grau de imunossupressão. O risco é muito maior se a infecção VIH for seguida pela infecção tuberculosa: nesse caso, o hospedeiro pode estar quase completamente indefeso contra o organismo invasor, originando grandes diferenças de risco, como se vê na figura 57.

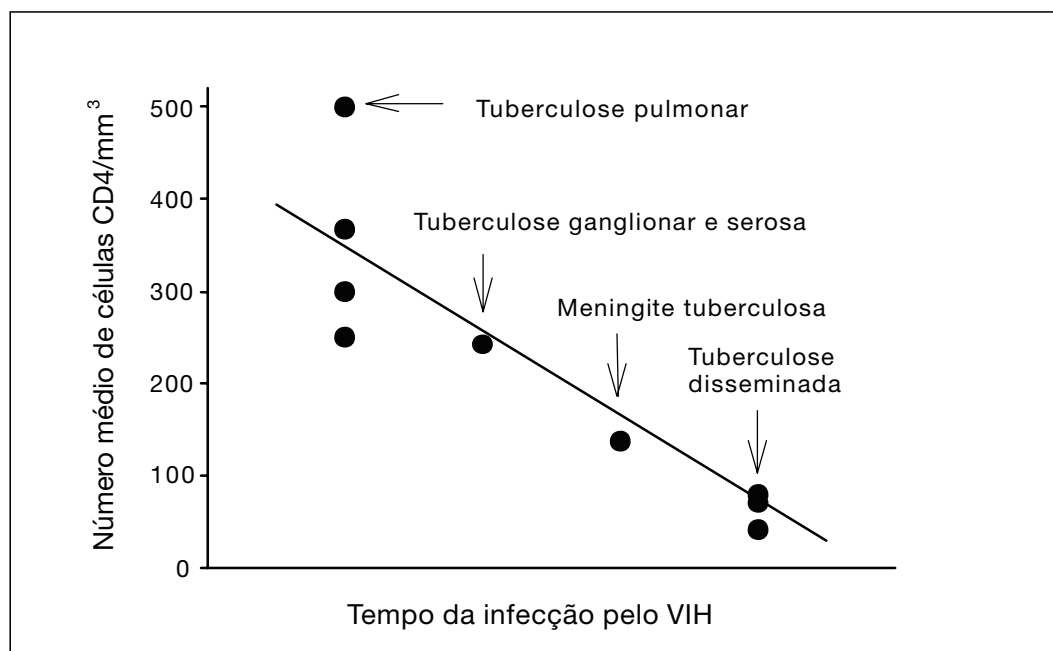


Figura 55. Evolução clínica e imunopatológica da tuberculose associada ao vírus da imunodeficiência humana. Figura reproduzida com autorização da Associação Médica Americana de [143].

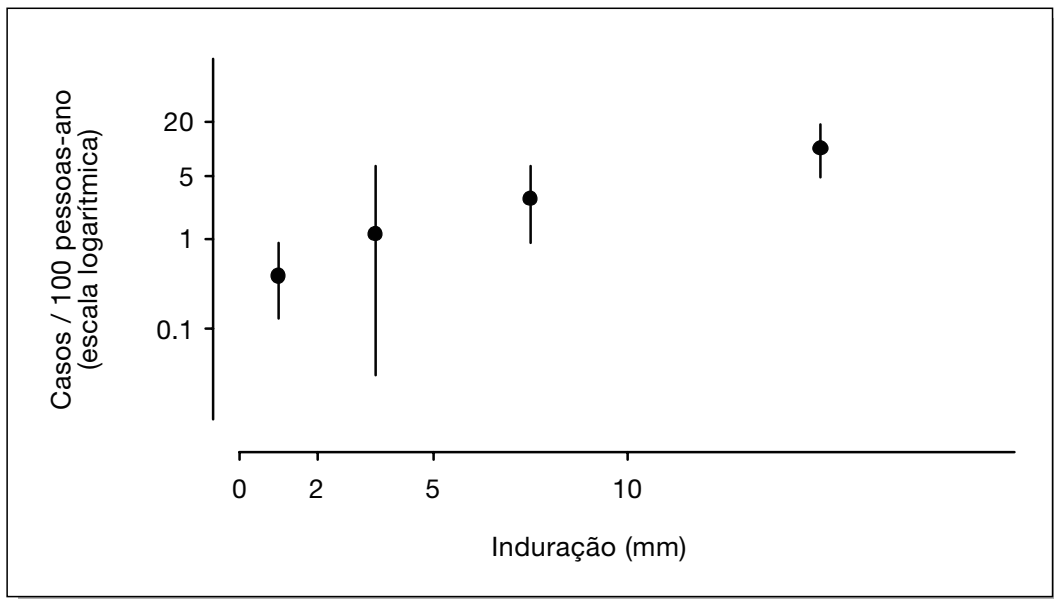


Figura 56. Risco de tuberculose nas pessoas infectadas pelo VIH, tendo em atenção o tamanho da reacção tuberculínica. Dados de [149].

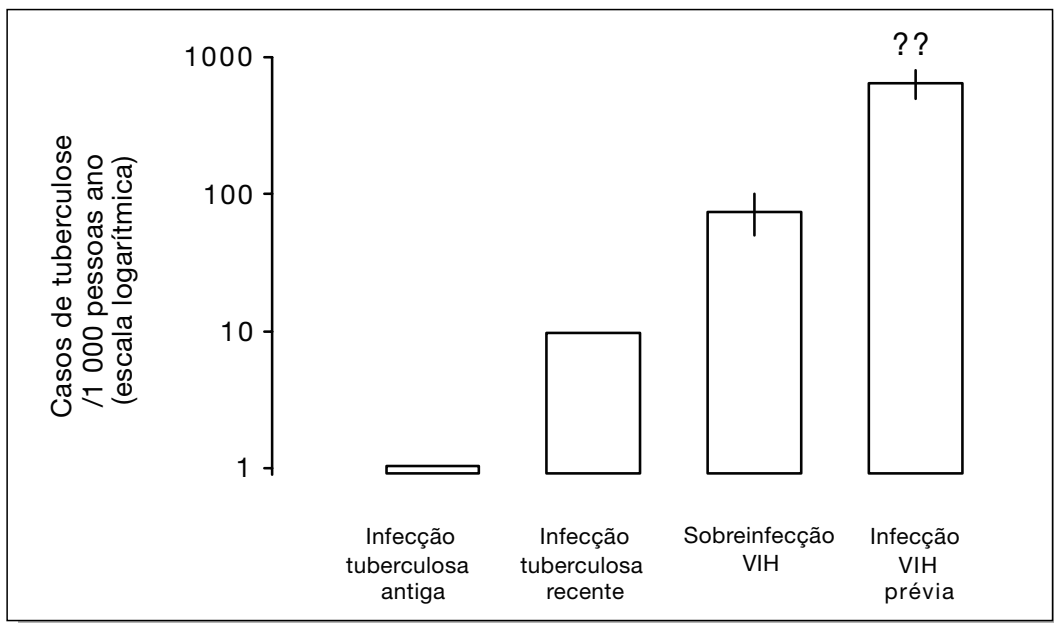


Figura 57. Exemplos de risco de tuberculose após infecção tuberculosa em pessoas com diferentes factores de risco.

Cura espontânea da tuberculose com lesões fibróticas residuais

A tuberculose pode curar espontaneamente, sem tratamento. No entanto, se não for tratada, pode tornar a aparecer numa grande proporção de casos. As pessoas com tuberculose que curaram espontaneamente deixando lesões fibróticas residuais têm maior risco de recair [150-152]. O *follow-up* de 5 anos do ensaio sobre terapêutica preventiva, levado a cabo pela União Internacional Contra a Tuberculose, forneceu dados que permitem calcular a incidência da tuberculose em pessoas com lesões fibróticas estáveis, sugestivas de tuberculose antiga curada [152]. A partir deste *follow-up* de 5 anos no grupo placebo, não tratado, pode-se estimar que a incidência natural foi de 2.9 por 1000 pessoas-ano. É um valor semelhante ao obtido por Falk e Fuchs [151], que estimaram a incidência em dois casos por 1000 pessoas-ano. No entanto, a incidência variou consideravelmente (2.6, 4.0 e 13.6 por 1000 pessoas-ano) em três estudos revistos por Edwards e colaboradores [150].

A extensão das lesões radiológicas é uma determinante importante do risco de reativação [152]. Pessoas com lesões fibróticas com mais de 2 cm de diâmetro tiveram duas vezes mais probabilidade de desenvolver tuberculose do que as pessoas com lesões mais pequenas.

Idade

Existem grandes diferenças na incidência da tuberculose consoante a idade. Teoricamente, estas disparidades podem ser atribuídas a diferenças no risco de infecção, diferenças no risco de desenvolver doença depois da infecção ou a ambos os riscos. A tendência, normalmente observada, de aumento da incidência da doença com o avanço na idade pode ser parcialmente explicada pelo aumento cumulativo da prevalência da infecção tuberculosa. Os adolescentes e adultos jovens parecem estar especialmente propensos à progressão da infecção latente para doença clínica (figura 58) [136], comparativamente a crianças com cerca de 10 anos de idade. Já as variações relacionadas com o estágio de maturidade não explicam o aumento constante da incidência de tuberculose em adultos até aos 60 anos de idade [153].

Um estudo realizado nos EUA sobre a ocorrência das diferentes formas de tuberculose extrapulmonar em doentes com tuberculose [145] põe novas questões sobre diferenças na susceptibilidade às manifestações da doença entre diferentes grupos etários, sexos e raças/grupos étnicos. A relação da tuberculose com a idade mostrou uma probabilidade decrescente de se adquirir uma tuberculose ganglionar e uma probabilidade crescente de se adquirir uma tuberculose genito-urinária à medida que se avança na idade. A tuberculose ganglionar, particularmente a intratorácica, é atribuída ao aumento de susceptibilidade devida a imunossupressão [141,154] ou ao período de

tempo decorrido desde a infecção, em conjunto com factores de maturidade. Pelo contrário, pensa-se que a tuberculose genito-urinária resulta da recrudescência de focos tuberculosos latentes [155]. A tuberculose pleural praticamente não existe na criança pequena. É geralmente atribuída a uma reacção de hipersensibilidade retardada a antigénios do *M. tuberculosis* [156], levando com frequência à sequestração de linfócitos-T antigénio-reactivos no espaço pleural [157]. Aceita-se que a quase ausência de pleurisia tuberculosa nas crianças muito pequenas se deva a uma baixa sensibilidade à tuberculina nestas idades.

Factores genéticos

Uma reanálise dos dados fornecidos pelo estudo de Prophit, ajustado para os diferentes factores de confundimento, mostrou uma concordância significativamente maior para o risco de tuberculose entre gémeos monozigóticos, quando comparados com os dizigóticos [158]. Isto indica que a susceptibilidade herdada é um factor de risco importante para a tuberculose.

Existem numerosos factores genéticos que podem interferir com o risco de tuberculose, alguns dos quais são aqui sumarizados.

Sexo

Parece haver uma diferença da incidência da tuberculose, entre o sexo masculino e o feminino, após a infecção. No ensaio sobre vacinação BCG, em Porto Rico, a incidência entre tuberculino-positivos foi 18% mais elevada no sexo feminino do que no masculino [136]. Num rastreio nacional na Dinamarca [102], o risco de tuberculose foi também maior entre mulheres infectadas do que entre homens, no grupo de idades entre os 15 e os 44 anos, mas foi menor acima dos 44 anos.

Num estudo sobre tuberculose extrapulmonar realizado na Tailândia, entre refugiados do Camboja, a tuberculose ganglionar foi tão frequente nas crianças do sexo masculino como nas do feminino, mas muito mais frequente entre adultos jovens do sexo feminino do que do masculino (figura 59) [159], sugerindo que factores genéticos subjacentes, assim como factores relacionados com o desenvolvimento da maturidade, podem influenciar a expressão da tuberculose.

Num estudo sobre tuberculose extrapulmonar realizado nos Estados Unidos [145], verificou-se existir uma diferença acentuada relacionada com o sexo e as formas de tuberculose extrapulmonar, sendo apenas a forma pleural a ter a mesma probabilidade para ambos sexos (ajustadas para a idade, raça/etnia e país de origem). Todas as outras formas extrapulmonares (ganglionar, osteoarticular, peritoneal, pericárdica, meníngea e outras formas raras) tiveram, consistentemente, maior probabilidade de se desenvolver em doentes do sexo feminino do que do masculino.



Figura 58. Incidência da tuberculose entre reactivos iniciais à tuberculina, por grupo etário, aquando do diagnóstico da tuberculose. Figura reproduzida com autorização do American Journal of Epidemiology [136].

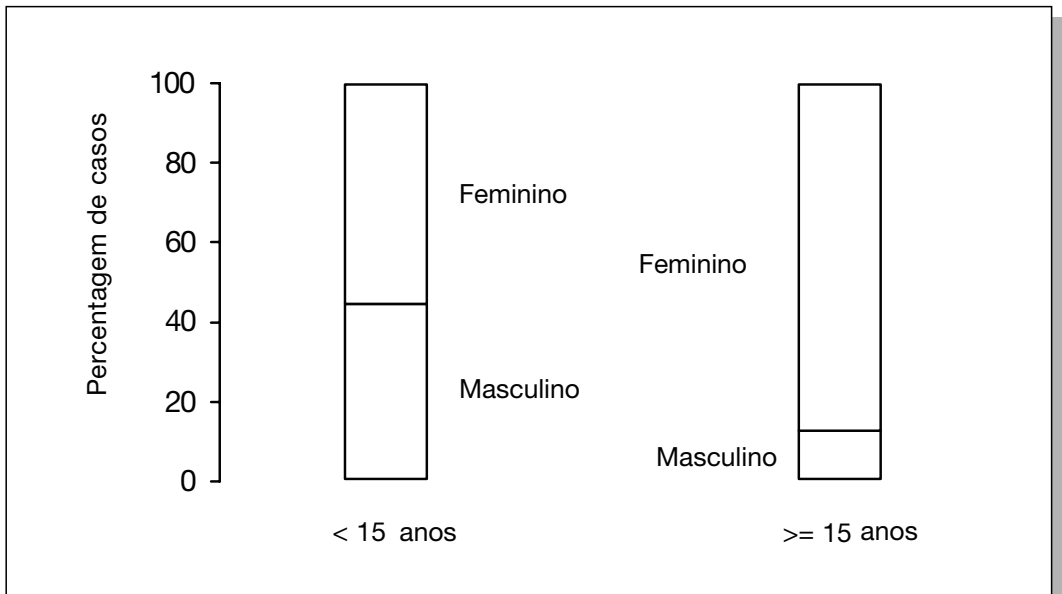


Figura 59. Tuberculose ganglionar por idade e sexo, refugiados do Cambodja, Tailândia, 1981-1984. Dados de [159].

Numa revisão alargada e pormenorizada [160], observou-se haver um predomínio da tuberculose ganglionar no sexo feminino. O investigador verificou que este predomínio era relativo no grupo etário dos 20-24 anos e absoluto no grupo dos 10-14 anos. Estes resultados sugerem que os factores de desenvolvimento e hormonais podem desempenhar um papel no risco da tuberculose e das suas manifestações.

Constituição física

Existem provas consideráveis de que a incidência da tuberculose se encontra fortemente associada à constituição física [161]. Alguns resultados obtidos em estudos realizados entre recrutas da Marinha dos Estados Unidos [162,163] e no ensaio sobre BCG realizado na Georgia/Alabama, Estados Unidos [164], sugerem que a incidência da tuberculose entre pessoas com peso inferior ao ideal é 2.2 a quatro vezes maior do que em pessoas com o peso ideal; nestas análises foram realizados ajustamentos relacionados com a situação tuberculínica. Na Noruega, Tverdal [165] estudou a associação entre o índice de massa corporal e a incidência da tuberculose em 1.2 milhões de pessoas com idade superior a 14 anos, seguidas por períodos de 8 a 19 anos, e verificou que, com o aumento do índice de massa corporal, a incidência da tuberculose pulmonar (mas não a extrapulmonar) diminuía, numa escala logarítmica, com uma tendência quase linear. Nos 17% de indivíduos com um índice de massa corporal mais baixo, a incidência, ajustada à idade, foi 3.1 vezes superior à observada nos 12% de indivíduos com índice de massa corporal mais elevado e 2.5 vezes superior ao grupo com um índice de massa corporal mediano (22% das pessoas seguidas). Na figura 60 [165], observa-se a incidência da tuberculose infecciosa, por sexo e índice de massa corporal, entre pessoas dos 30 aos 49 anos.

Tipos HLA

Nos estudos de características genéticas implicadas como factores de risco para a tuberculose, o papel dos tipos HLA (*human leucocyte antigen*) tem sido investigado exaustivamente. Entre os diferentes tipos HLA, o A11-B15 e o DR2 têm sido responsáveis pelo aumento das probabilidades de se adoecer com tuberculose em 1.5 a 3.5 vezes [166-168]. No entanto, não se encontra uma associação entre os tipos HLA e a ocorrência de tuberculose de um modo consistente. Hawkins e col. [169] não encontraram qualquer associação estatística significativa num grande estudo levado a efeito entre chineses de Hong Kong (256 casos de tuberculose pulmonar e 1000 indivíduos saudáveis como controlo). Também não encontraram qualquer associação pela análise do halotipo em 93 descendentes e 38 pais de 21 famílias com vários casos de doença.

Grupos sanguíneos

Num estudo em doentes esquimós com tuberculose, efectuado por Overfield e Klauber [170], a doença foi significativamente mais provável entre os doentes do grupo sanguíneo AB ou B do que entre os do grupo O ou A.

Hemofilia

Numa endemia de tuberculose num hospital pediátrico, foi mais provável que as crianças com hemofilia surgissem com a doença do que as crianças com outras enfermidades [171,172]. Das 16 crianças com hemofilia e com história de exposição, 6 desenvolveram tuberculose, comparativamente com 3 em 75 que tinham outras doenças. Se forem excluídos do estudo os dois rapazes com infecção VIH, o risco relativo é de 7.1. A incidência nos hemofílicos expostos foi sobreponível à encontrada em crianças a fazerem citostáticos por leucemia e tumores sólidos (10 em 21 expostos).

Populações virgens

Existem indicações de que o risco de doença, após a infecção, pode ser consideravelmente mais elevado em populações que nunca tiveram contacto com a tuberculose [173,174].

Outros factores genéticos

É evidente que os factores genéticos desempenham um papel na susceptibilidade à progressão da infecção para a doença. Também se verificou que alguns factores mal definidos podem afectar a expressão clínica da tuberculose. Em relação a este facto

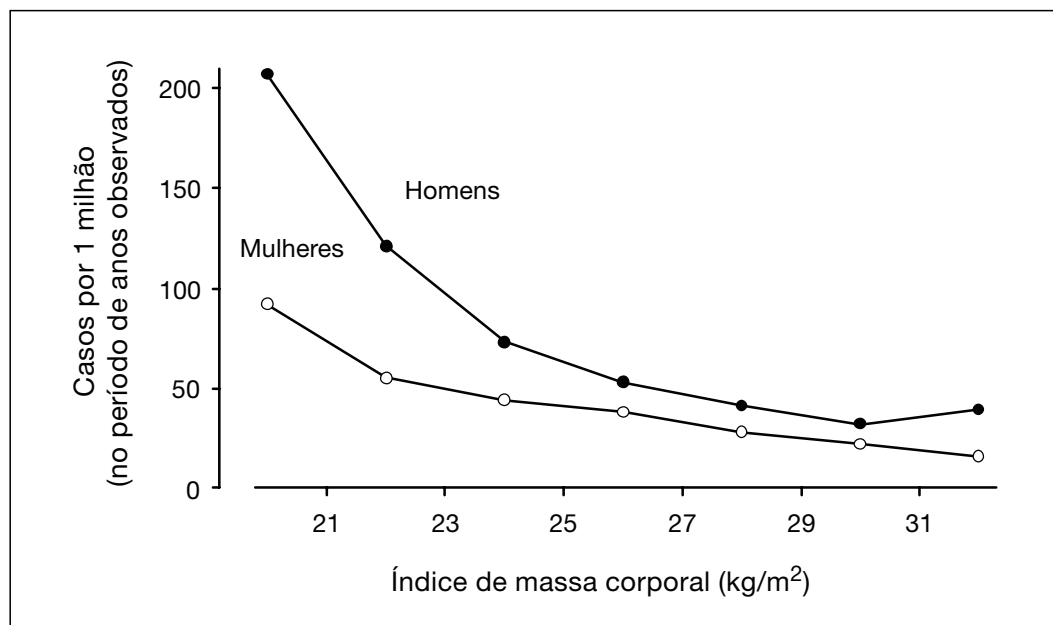


Figura 60. Incidência da tuberculose infecciosa em adultos, por índice de massa corporal e sexo, Noruega. Dados de [165].

existe a descrição de uma família particularmente atreita a desenvolver uma forma rara de tuberculose cutânea, *lupus vulgaris*, enquanto que outras formas não foram detectadas (figura 61) [175].

Uma resistência natural à progressão da infecção latente para a doença parece ser influenciada pelo gene da proteína 1 macrófágica, associada-à-resistência-natural (*p1marn*), como se demonstrou num estudo caso-controlo de tuberculose efectuada na Gâmbia, África Ocidental [176]. Contudo, os resultados deste estudo têm sido questionados, tanto por ele não ter sido ajustado à existência de uma infecção tuberculosa prévia, como por não se ter considerado a presença ubíqua de micobactérias ambientais no país onde o trabalho foi realizado [177]. Experiências em animais sugerem também que as defesas relacionadas com a *p1marn* estão subordinadas a outras defesas contra a tuberculose [178].

Tem sido admitido que os negros americanos podem ser mais susceptíveis ao desenvolvimento de tuberculose activa, depois de infectados, do que os americanos brancos [179,180]. Isso, porém, já foi contestado [181,182]. As diferenças na frequência da doença que se observam entre raças parecem ser fundamentalmente atribuídas a diferenças na incidência e prevalência da infecção. O seguimento (*follow-up*) de um grande número de participantes num ensaio sobre vacinação BCG, realizado em Porto Rico, não detectou grandes diferenças na incidência da tuberculose entre negros e

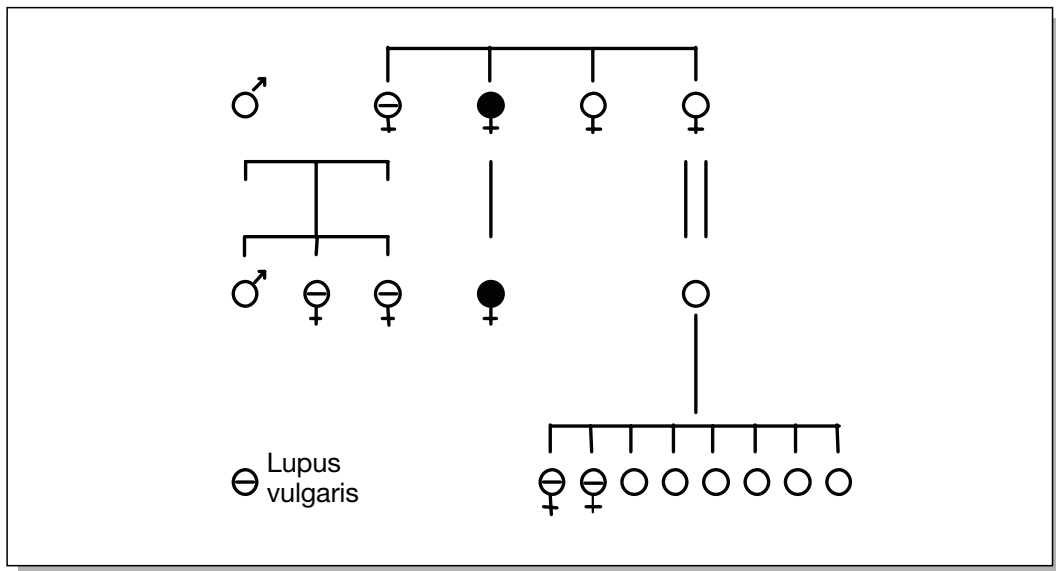


Figura 61. Frequência excessiva do *Lupus vulgaris* numa família. Os símbolos a cheio indicam morte por tuberculose, as linhas duplas verticais, descendência não especificada e os círculos, sexo desconhecido. Figura reproduzida com autorização de Springer-Verlag GmbH de [175].

brancos tuberculino-positivos [97,136]. Num estudo de coorte realizado em recrutas tuberculino-positivos da Marinha dos EUA, as incidências entre negros e brancos também foram semelhantes. Contudo, observou-se uma incidência muito maior nos asiáticos (quase todos das Filipinas) do que entre negros e brancos [183]. Nos Estados Unidos, as disparidades na incidência da doença entre negros/brancos, após uma infecção, são mínimas. A diminuição da incidência da tuberculose em adultos, a longo prazo, parece reflectir a existência de desigualdades na taxa de declínio do risco de infecção entre negros e brancos.

É de salientar que, no estudo de casos de tuberculose extrapulmonar realizado nos Estados Unidos, foram encontradas diferenças significativas entre raças/grupos étnicos no que respeita à probabilidade de se desenvolver uma tuberculose extrapulmonar de localização específica [145]. Por exemplo, doentes tuberculosos de raça negra só tiveram metade da probabilidade de desenvolver uma tuberculose genito-urinária em relação aos de raça branca não-hispânicos, mas tiveram duas vezes mais probabilidades de desenvolver uma tuberculose miliar. Os índios americanos com tuberculose apresentaram as mesmas probabilidades que os brancos não-hispânicos em desenvolver tuberculose ganglionar, mas eram onze vezes mais propensos em desenvolver uma tuberculose peritoneal. Estas diferenças continuam sem explicação, mas sugerem a possibilidade de haver um factor genético ou ambiental subjacente que determina a localização da doença.

Factores ambientais

Abuso de substâncias diversas

Hábitos tabágicos

Dois estudos caso-controlo realizados em Inglaterra avaliaram a relação entre os hábitos tabágicos e o risco de tuberculose [184,185] e evidenciaram que a probabilidade de se adoecer com tuberculose aumenta com o aumento do número de cigarros fumados (figura 62) [185].

Um estudo realizado em Xangai demonstrou que a incidência de tuberculose era maior em fumadores do que em não fumadores [186]. Mesmo depois de o estudo se ajustar para a idade, sexo, tipo de trabalho, história de contacto e zona de residência, os seus resultados mantiveram-se.

Alcoolismo

Muitas vezes, os médicos associam o consumo de álcool à incidência da tuberculose. Contudo, esta associação causal é, epidemiologicamente, inconclusiva. Por vezes, é confundida com factores ambientais (pelo menos nos países industrializados),

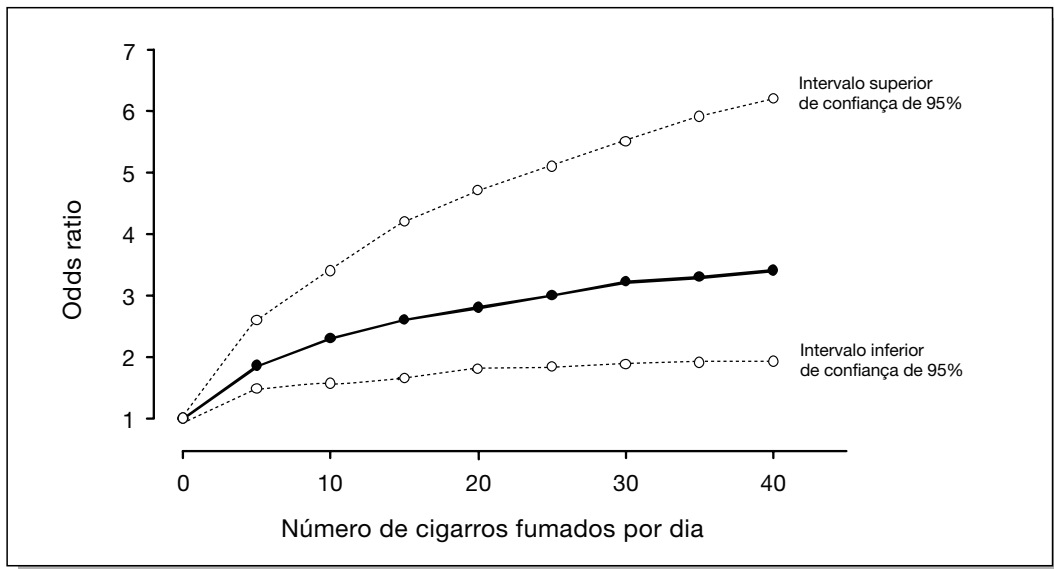


Figura 62. Odds relativo da tuberculose entre fumadores do sexo masculino com 30 anos de idade ou mais, por número de cigarros fumados por dia. Grã Bretanha. Figura reproduzida com autorização do BMJ Publishing Group de [185].

os quais facilitarão a transmissão e a infecção pelo *M. tuberculosis*. No entanto, como os mecanismos imunológicos afectados pelo consumo do álcool são os mesmos que oferecem resistência à tuberculose [187], um consumo excessivo de álcool pode, na realidade, aumentar o risco de tuberculose.

Drogas endovenosas

Reichman e colaboradores postularam (2 anos antes da descoberta da SIDA) a existência de um risco aumentado no desenvolvimento da doença tuberculosa nos toxicod dependentes endovenosos após infecção tuberculosa quando comparada aos não toxicod dependentes [188]. Esta afirmação baseou-se no facto de a proporção de reactivos à tuberculina entre toxicod dependentes em programas de metadona não ser muito diferente da encontrada na população geral, ao contrário do que se verifica com a incidência da doença.

Nutrição

Malnutrição

É noção comum que a malnutrição afecta o sistema imunológico. Na Alemanha, a mortalidade por tuberculose aumentou rapidamente durante a Primeira Guerra

Mundial, depois diminuiu e tornou a aumentar durante o período de inflação monetária, altura em que rareavam os alimentos, nos anos de 1922-1923 [189]. Este segundo pico foi atribuído à malnutrição. Na Holanda, a mortalidade por tuberculose aumentou no princípio da Segunda Guerra Mundial mas acentuou-se quando um embargo alimentar determinado pela Alemanha levou a uma queda acentuada da ingestão calórica [189]. A Suíça, poupada à Segunda Guerra Mundial, teve mesmo assim que racionar os alimentos; o aumento na mortalidade por tuberculose foi menos acentuado do que na Alemanha ou na Holanda, mas mesmo assim foi importante [189].

Dieta

A dieta vegetariana foi reconhecida como um factor de risco para a tuberculose [190]. Neste estudo de caso-controlo, foi identificada uma tendência aumentada no risco concomitante com a diminuição do consumo de carne ou peixe. A maior probabilidade de risco foi encontrada nos lactovegetarianos. Neste contexto, foi recomendado que suplementos de vitamina D poderiam ser particularmente importantes em pessoas com redução de exposição solar [191]. O metabolito activo da vitamina D, a 1,25-hidroxi-vitamina D₃, estimula a maturação e activação dos monócitos e macrófagos humanos. Foi também já demonstrada a sua actividade inibidora da multiplicação de bacilos virulentos nos macrófagos [192]. Já foi posta a hipótese de algumas das características dos casos de tuberculose entre imigrantes no Reino Unido (particularmente a frequência dos casos de tuberculose extrapulmonar) estarem relacionadas, parcialmente, com o défice em vitamina D [193]. Contudo, a existência de um grande número de dados confusos impedem uma conclusão firme.

Patologias associadas

Silicose

Já foi reconhecido que a tuberculose é frequente nos mineiros e nos doentes com silicose [194]. Paul calculou que a incidência da tuberculose nos mineiros com silicose era 26 vezes superior à verificada em mineiros sem silicose [195]. Westerholm e col. publicaram os resultados de um estudo sobre tuberculose baseados no registo do *National Swedish Pneumoconiosis*, tendo determinado que o *odds* de tuberculose nos silicóticos é 30 vezes superior ao de um grupo de controlo [196]. Num longo estudo de seguimento dos mineiros de ouro na África do Sul, o risco relativo para a tuberculose foi de 2.8 para homens com silicose, comparado com o de homens sem silicose [197]. Apenas cerca de 55% dos silicóticos mais graves não foram afectados pela tuberculose em 7 anos de seguimento, o que corresponde a um risco anual de infecção de 6.3% (figura 63) [197].

Um estudo detalhado sobre os factores de risco, também em mineiros de ouro da África do Sul mostrou a importância de se conhecer a ocupação exacta do mineiro [198]: por exemplo, a actividade de perfuração foi associada a um risco de tuberculose duas vezes superior, comparada com a de trabalhos em locais pouco empoeirados.

Diabetes mellitus

A noção de que a diabetes mellitus e a tuberculose estão associadas é tão antiga e prevalente que há muito tempo é tida como certa. Contudo, há poucos estudos exaustivos que permitam uma avaliação quantitativa da incidência da tuberculose em diabéticos, quando comparada com a de controlos apropriados. Num grande estudo realizado em Filadélfia, nos anos 40, a incidência foi de 8.4% nos diabéticos e de 4.3% em trabalhadores industriais não diabéticos [199]. Na Suécia, Silver e Oscarsson [200, 201] diagnosticaram tuberculose pulmonar em 3.4% dos seus diabéticos, contra 0.88% num grupo de controlo da população geral. Depois de ajustado para a idade e o sexo, o risco relativo estimado foi de 3.6. Opsahl e col. encontraram uma incidência da doença, entre os diabéticos, três vezes superior à da população geral [202], mas estes estudos pecam por não terem sido ajustados à infecção tuberculosa. Portanto, não se pode excluir a hipótese de que o maior risco de tuberculose activa se fique a dever a uma maior prevalência de infecção tuberculosa nos diabéticos. Contudo, como os estudos principais tinham por base a população geral, este potencial factor de erro pode não ser tão relevante que invalide os resultados encontrados. Por outro lado, chama-se a atenção de que a diabetes se correlaciona positivamente com o aumento do índice de massa corporal, enquanto que o risco de tuberculose se correlaciona negativamente [162,165,203], conduzindo a uma potencial subvalorização do risco de tuberculose nos diabéticos, se não for feito o devido ajuste em relação ao peso corporal.

Neoplasias

Os linfomas malignos estão associados a uma elevada morbidade por tuberculose [204]. A tuberculose era tida como frequente nos doentes com cancro do pulmão e com o que então era designado por linfosarcoma e sarcoma de células reticulares [205]. Feld e col. investigaram a ocorrência de tuberculose num grupo de pessoas com doença maligna e encontraram uma frequência extremamente elevada de tuberculose, particularmente em doentes com carcinoma da cabeça e do pescoço [206]. O aparecimento de 10 casos de tuberculose em 1366 (sete casos por 1000) doentes com carcinoma espinocelular da cabeça e do pescoço sugeriria um risco relativo da ordem dos 16, em comparação com uma incidência anual de 45/100 000 na população em geral com idades semelhantes (45 aos 65 anos). Apesar dos casos de tuberculose terem sido contados desde o momento do diagnóstico do cancro primário, o tempo de incidência não foi determinado. No entanto, como a tuberculose ocorreu muito menos frequentemente

em doentes com outro tipo de neoplasias, podemos ter um certo grau de certeza de que a associação não resulta de um factor de erro relacionado com estudos hospitalares.

Insuficiência renal

Tem-se demonstrado consistentemente que doentes com insuficiência renal terminal ou em hemodiálise têm um risco acrescido de tuberculose [207– 212]. Neste grupo de doentes estima-se que a incidência seja 10 a 15 vezes superior à da população em geral.

Sarampo

O sarampo reduz a reactividade cutânea à tuberculina [213, 214]. É também comumente aceite que pode aumentar o risco de tuberculose. No entanto, uma revisão crítica dos dados disponíveis sugere que há pouca evidência para apoiar tal hipótese [215].

Gastrectomia

A gastrectomia tem sido associada a uma morbilidade elevada de tuberculose [216]. Apesar de muitos estudos reclamarem uma incidência mais elevada entre os gastrectomizados do que entre a população em geral, um defeito major tem sido a falta de um grupo de controlo. Thorne e col. ultrapassaram parcialmente esta deficiência num estudo em que verificaram ser a incidência da tuberculose entre gastrectomizados do

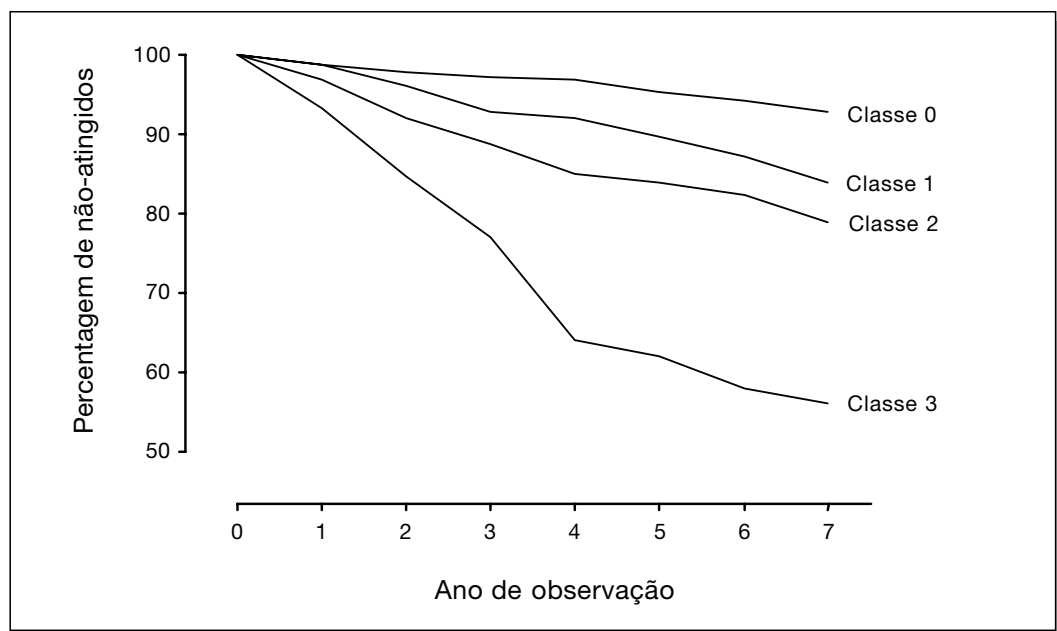


Figura 63. Proporção de silicóticos que continuaram sem tuberculose, de acordo com a gravidade da doença, entre mineiros de ouro da África do Sul. Figura reproduzida de [197] com a autorização da American Thoracic Society / American Lung Association.

sexo masculino cinco vezes superior à observada entre os homens da mesma idade e da mesma zona [217]. Continua a ser pouco claro se a gastrectomia em si é um factor de risco ou se está associada secundariamente a outro factor de risco, como, por exemplo, uma redução do peso ideal. No estudo de Thorn e col. verificou-se, por exemplo, que os gastrectomizados pesando menos de 85% do seu peso ideal tinham 14 vezes maior probabilidade de desenvolverem tuberculose do que aqueles cujo peso era normal para a altura [217].

Bypass jejunoileal

A limitação de dados sugere que a realização de um *bypass* jejunoileal por obesidade pode ser um factor de risco para a tuberculose [218]. Apesar de terem sido notificadas prevalências e incidências extremamente elevadas neste grupo de doentes [219, 220], o número total de casos declarados tem sido pequeno.

Corticoterapia

A importância relativa da corticoterapia como factor de risco de tuberculose tem sido controversa. Lurie demonstrou, em diversas experiências com coelhos, que os glucocorticóides em altas doses reduzem a resistência à agressão com bacilos da tuberculose [221]. Numa revisão de relatos de tuberculose na sequência de corticoterapia, Horne concluiu que o risco era pequeno [222]. Do mesmo modo, Haanaes e Bergmann, através de um grande estudo realizado na Noruega em doentes tuberculosos, concluíram que o risco de reactivação da doença durante uma corticoterapia prolongada com doses diárias de 10 mg ou menos, ou com doses mais elevadas por curtos períodos, deve ser baixo [223]. Schatz e col. não diagnosticaram qualquer caso de tuberculose entre os seus doentes asmáticos tratados com corticosteróides sistémicos [224]. Smyllie e Connolly estudaram, prospectivamente, 555 doentes hospitalizados que fizeram corticosteróides, comparando-os com 499 que não fizeram. A avaliação feita após um *follow-up* entre 1.5 a 7 anos apenas revelou um caso de tuberculose no grupo que fez corticosteróides e dois casos no grupo de controlo. No entanto, à luz de provas laboratoriais muito fortes [221, 226] e de casos individuais que relatam que altas doses de esteróides podem afectar negativamente a evolução de uma tuberculose [227, 228], é geralmente aceite que a corticoterapia é um factor de risco que requer uma acção preventiva [229].

Gravidez

Há muito tempo que se debate o papel da gravidez no desenvolvimento da tuberculose [230]. Na sua revisão, Snider concluiu que não há provas evidentes que a gravidez tenha um efeito adverso [230]. Contudo, há indícios de que o período

pós-parto pode aumentar o risco de progressão para a doença [231]. Em 65 casos de tuberculose que ocorreram entre o início da gravidez e 6 meses após o parto, 37 surgiram no período pós-parto, sugerindo isto que o risco de tuberculose no pós-parto pode ser o dobro do verificado durante a gravidez.

Factores relacionados com o agente etiológico

Efeito da dose infectante

Estudos experimentais realizados por Ratcliffe e Palladino em pequenos mamíferos demonstraram que quase todos os bacilos da tuberculose inalados como agentes únicos atingiram os alvéolos e originaram um tubérculo [232]. Parecia, portanto, que não havia qualquer efeito relacionado com a dose no risco de desenvolver a doença, uma vez estabelecida a infecção, isto é, o aparecimento da doença pode não depender do número de bacilos inalados. Contudo, um estudo realizado na Columbia Britânica e em Saskatchewan, Canadá, por Grzybowski e col., parece mostrar que o risco de doença após a infecção é maior se a infecção tiver sido causada por uma expectoração

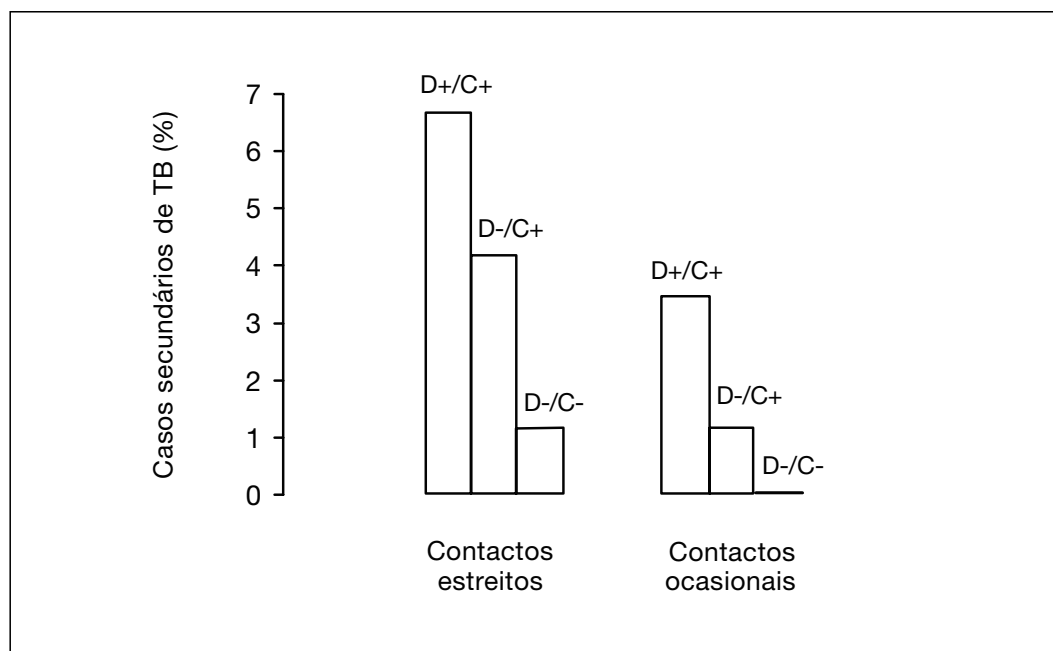


Figura 64. Percentagem de casos secundários com tuberculose confirmada bacteriologicamente em contactos infectados, por tipo de contacto e situação bacteriológica do caso índice, Columbia Britânica e Saskatchewan, Canadá, 1966 –1971; d+ e d- significam exame directo da expectoração respectivamente positivo e negativo; c+ e c- significam exame cultural da expectoração respectivamente positivo e negativo. Corrigido para a raça e sexo, calculado de [30] e publicado em [132].

positiva em exame directo e não por uma expectoração negativa [30]. Esta conclusão mantém-se mesmo após o ajuste para a raça e o sexo (figura 64) [30, 132]. Estes resultados devem, mesmo assim, ser interpretados cautelosamente, pois neste estudo foi considerada positiva uma reacção tuberculínica cuja induração tivesse um diâmetro superior a 5 mm [233]. Com este diâmetro, é pouco provável que a especificidade do teste tenha sido de 100%.

Uma vez que a prevalência da infecção tuberculosa é provavelmente mais elevada entre os contactos mais próximos do que entre os contactos ocasionais, o valor preditivo de uma induração igual ou superior a 6 mm é menor no segundo grupo do que no primeiro. Assim, espera-se que o risco de tuberculose nos reactivos seja inferior no grupo de contactos ocasionais. Contudo, uma vez que as reacções cruzadas devidas a micobactérias do ambiente são pouco importantes na Columbia Britânica e em Saskatchewan, se os resultados do estudo realizado em marinheiros dos estados vizinhos (Washington, Idaho, Montana), nos Estados Unidos, forem indicativos [76], continua por resolver se a falta de especificidade do teste tuberculínico pode explicar a diferença.

Virulência da estirpe

Em modelos animais experimentais, estirpes diferentes do bacilo da tuberculose têm uma virulência diferente, [234–239]. Recentemente, surgiram provas muito evidentes de que as estirpes mais virulentas nos modelos animais também o podem ser no humano [240], e parece que algumas estirpes virulentas podem ter uma propensão particular para causar meningite tuberculosa [241].

Na cobaia, microrganismos altamente isoniazida-resistentes, catalase-negativos, revelaram-se de baixa virulência [242]. Contudo, numa experiência mais recente, realizada em ratinhos, estirpes resistentes do bacilo exibiram uma virulência variada [239]. A infecção endovenosa de ratinhos com *M. tuberculosis* isoniazida-resistentes, com proteína micobacteriana catalase-peroxidase expurgada de *katG*, comparada com a infecção de ratinhos por bacilos tuberculosos, em que a *katG* foi restaurada, mostrou que a *katG* recuperou a actividade catalase-peroxidase e melhorou a persistência tissular [243]. Estes resultados mostram que a *katG* contribui para a capacidade do *M. tuberculosis* crescer e sobreviver nos tecidos infectados do hospedeiro. A perda do gene *katG*, noutra experiência, levou à perda da virulência de uma estirpe de *M. bovis*, mas a reintrodução subsequente de um *katG* funcional restabeleceu por completo a sua virulência nos porcos da Índia [244].

Na cidade de Nova Iorque, a implementação de medidas efectivas de controlo conduziu a uma redução de 19% dos casos de tuberculose, de 1991-1992 a 1993-1994 [245]. No mesmo período, o número de casos de tuberculose multirresistente (resistentes pelo menos à isoniazida e à rifampicina) diminuiu em 44%. Esta dispari-

dade continuou em 1994 [246]. Tal não era esperado, uma vez que se pensaria que as mutantes multirresistentes teriam uma vantagem selectiva na sua transmissão (através de uma transmissão prolongada devida ao insucesso terapêutico) e, assim, causariam, proporcionalmente, mais casos de doença. Doentes com estirpes multirresistentes ficarão infectantes mais tempo do que doentes com organismos totalmente sensíveis, uma vez que a quimioterapia não será tão eficiente em reduzir rapidamente a transmissão.

Parece estar confirmado que certas mutações genéticas que ocorrem no bacilo da tuberculose e que o fazem tornar-se isoniazida-resistente também reduzem a sua virulência, em animais de experiência. Contudo, porque várias mutações diferentes podem, independentemente, causar resistência à isoniazida [247], não se pode concluir que todas as estirpes resistentes à isoniazida são menos virulentas do que as estirpes totalmente sensíveis.

Infecção pelo M. bovis

Como se vê na figura 11, a associação entre a infecção tuberculosa nos humanos e a prevalência de rebanhos tuberculosos é forte. Contudo, o número de casos por 1000 reactivos diminui com o aumento da frequência de rebanhos infectados (figura 65) [50]. Isto indica que o risco de doença, após a infecção pelo *M. bovis* ter ocorrido, é consideravelmente menor do que seria se a infecção ocorrida o fosse pelo *M. tuberculosis*.

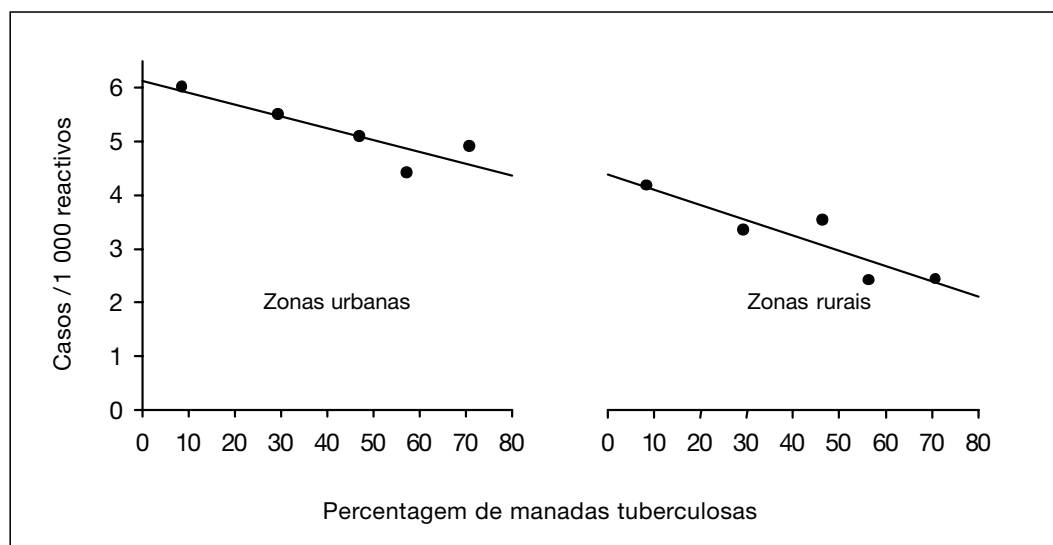


Figura 65. Correlação entre a prevalência de rebanhos com tuberculose e o risco de tuberculose entre os humanos reactivos à tuberculina, Dinamarca. Figura reproduzida com a autorização da Organização Mundial de Saúde de [50].

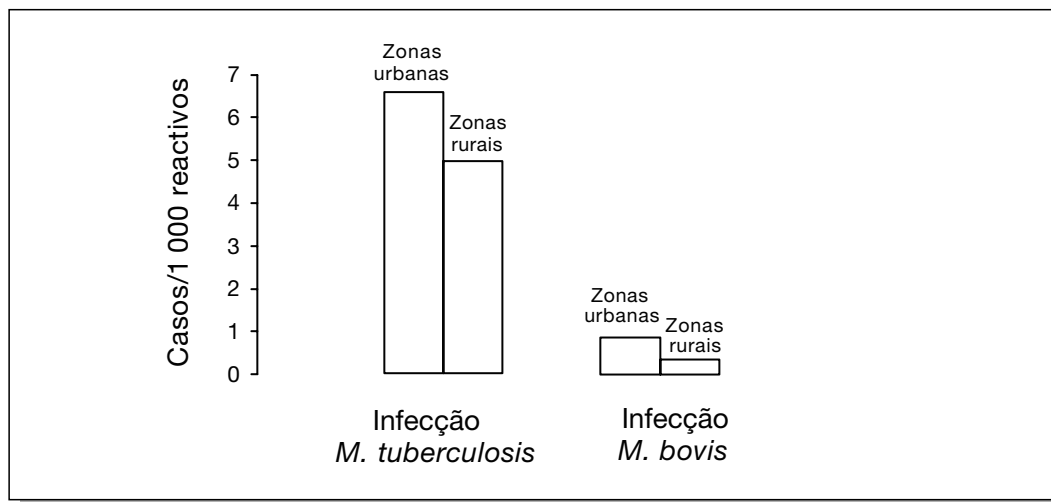


Figura 66. Morbidade estimada em tuberculino-reactivos dos 29 aos 39 anos de idade infectados a partir de fontes humanas e bovinas e apenas de fontes bovinas. Dados obtidos de [50].

Recorrendo a um modelo matemático, Magnus [50] estimou diferenças na frequência da doença após a infecção por estirpes bovinas e humanas (figura 66). O risco de tuberculose após a infecção pelo *M. tuberculosis* é sete a doze vezes superior à verificada após a infecção pelo *M. bovis*. Estes dados demonstram que a tuberculose bovina é uma determinante poderosa na prevalência da infecção, mas tem muito menos impacto na morbidade subsequente à infecção do que a infecção causada pelo *M. tuberculosis* (e Koch não estava assim tão errado quando afirmou que o *M. bovis* era menos importante para os humanos que o *M. tuberculosis*).

Reinfecção

Um dos primeiros estudos comparativos da vacinação BCG versus não vacinação foi realizado na Noruega, em 1972 [248]. Verificou-se, durante o estudo, que as estudantes de enfermagem que já eram tuberculino-positivas quando começavam a trabalhar tinham um risco muito menor de desenvolver tuberculose do que aquelas que inicialmente eram tuberculino-negativas. Por estes resultados, poder-se-ia concluir que uma infecção preexistente conferiria alguma protecção contra uma reinfecção, comparativamente à condição de aquisição de uma infecção pela primeira vez. No entanto, não é necessariamente assim, porque aquelas que começaram com uma infecção preexistente, de duração desconhecida, são precisamente as que escaparam à doença, muito provavelmente devido a uma melhor imunidade. Assim, se a infecção ocorrer, os já previamente infectados terão, em regra, melhores mecanismos de defesa do que os que estão a ser infectados pela primeira vez. Durante o seguimento, verificou-se que as

enfermeiras sem infecção prévia, mas vacinadas, tinham um risco semelhante ao das que tinham infecção preexistente. Este risco era muito menor do que o das estudantes enfermeiras que não estavam infectadas nem tinham sido vacinadas. Assim, poder-se-ia concluir que uma infecção preexistente confere, na realidade, alguma protecção à reinfeção. Isto é apoiado pela lógica segundo a qual, nas pessoas com uma infecção preexistente, o sistema de imunidade celular está mais preparado para responder à multiplicação bacilar e à sua disseminação do que nos sistemas imunológicos não preparados.

No entanto, a protecção à reinfeção é incompleta. Há inúmeras evidências anedóticas que suportam este ponto. Têm-se verificado casos de reinfeções que ocorrem com estirpes anteriormente susceptíveis e das quais as pessoas se tinham curado. Alguns destes doentes curados desenvolveram novamente doença mas com uma estirpe resistente [249–253], uma estirpe com um fagotipo diferente [254] ou com um padrão de *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) diferente [255–257], entre o primeiro e o segundo episódio de tuberculose. Vynnycky e col. avaliaram, através de um modelo matemático, a protecção conferida por uma infecção primária contra a reinfeção [258]. Utilizando dados obtidos a partir das notificações em Inglaterra e País de Gales, e tendo a idade em consideração, sugerem que a protecção conferida, nos adultos, é de cerca de 40%. Este nível relativamente baixo de protecção (comparado com níveis mais elevados observados em alguns ensaios com BCG) pode ser atribuído ao facto de os bacilos da tuberculose serem completamente removidos pelo hospedeiro numa proporção considerável de casos [259]. Com o prolongamento do tempo entre a remoção completa do bacilo adquirido na primeira infecção e a aquisição da segunda, a memória imunológica pode-se esbater dum modo semelhante ao que se verifica nos estudos a longo termo sobre o BCG, em que o efeito protector diminui ao longo do tempo.

Epidemiologia descritiva: morbidade

A incidência da tuberculose varia consideravelmente não só em diferentes populações como em diferentes segmentos da população. A maioria destas diferenças são, provavelmente, atribuídas a diferenças na prevalência da infecção pelo *M. tuberculosis*. Mesmo assim, algumas das diferenças podem também ser atribuídas ao risco de se desenvolver tuberculose após a ocorrência da infecção. No entanto, na maioria das vezes é difícil descortinar as razões para um aumento da incidência. Contudo, uma epidemiologia descritiva rigorosa pode ser útil na identificação de grupos e segmentos da população que precisam de uma atenção especial, de modo a concentrar os escassos recursos existentes, independentemente da causa etiológica para o aumento da incidência.

Evolução secular nos países industrializados

Durante este século, assistiu-se a uma diminuição acentuada da tuberculose nos países industrializados. Nos Estados Unidos da América foi introduzido, em 1953, um

sistema regular de notificação e, desde então, a tuberculose tem diminuído regularmente, com algumas exceções, até 1985 (figura 67) [260-263]. Em 1980, a entrada de um grande número de refugiados indochineses só temporariamente interrompeu o declínio constante da morbidade por tuberculose [264]. Em 1985, a redução anual média de 5.7% foi interrompida [265], tendo aumentado de 1986 em diante [266]. Após terem atingido o seu valor mais baixo, em 1985, o número de casos notificados aumentou até 1992 e, subseqüentemente, diminuiu até 1997 [263, 267]. Esta evolução tem sido atribuída, em parte, ao aumento do VIH, dos sem abrigo, dos toxicod dependentes e à imigração proveniente de países onde a tuberculose é frequente; a deterioração das condições de vida e dos cuidados de saúde aos mais necessitados também tem sido responsabilizada por este crescimento [268, 269]. O aumento da tuberculose tem sido maior na cidade de Nova Iorque, onde atingiu o seu mínimo em 1978 e, desde então, tem aumentado continuamente [269]. Parece que a infecção VIH, só por si, não pode explicar este aumento, uma vez que começou algum tempo antes do impacto previsto atribuído ao VIH.

De salientar que o único factor que mudou, para melhor, desde que o número de casos começou novamente a diminuir nos Estados Unidos, em 1992, foi o financiamento adequado para o controlo da tuberculose. Isto parece provar que o ressurgimento da tuberculose, apesar de ajudado em parte pelo VIH, pelos sem abrigo, pela toxicod dependência, imigração e por outros factores, deveu-se, na realidade, à falta de capacidade de enfrentar o problema durante os anos 80.

Tal como nos Estados Unidos, o número absoluto de casos de tuberculose em 14 países europeus, no seu conjunto, diminuiu regularmente de 1974 até 1991, com um declínio anual médio de 5.4% (figura 68) [270]. Em quase todos os 14 países avaliados neste estudo, a tuberculose diminuiu durante o período de observação (figura 69). Contudo, a taxa de declínio difere de país para país. Nos países com taxas mais altas inicialmente, a tuberculose diminuiu mais rapidamente do que naqueles onde as taxas eram inicialmente baixas. A figura 69 também mostra a irregularidade da notificação, particularmente em dois países, evidenciando a necessidade de uma interpretação cautelosa dos dados fornecidos pela notificação. Enquanto que a variação das notificações, por país, foi muito grande no início do período em estudo (7.8 a 76.3 por 100 000 habitantes em 1974, uma diferença quase dez vezes superior), foi consideravelmente menor no fim do período (6.6 a 19.7 por 100 000 habitantes, uma diferença apenas três vezes superior). Num certo número de países europeus, a notificação não diminuiu duma maneira apreciável em anos recentes e, em alguns, assistiu-se mesmo a um aumento.

Härö, a partir de uma análise criteriosa de dados da Finlândia, faz alguma luz sobre o desenvolvimento da tuberculose ao longo do tempo [9, 271]. Um dos indicadores de

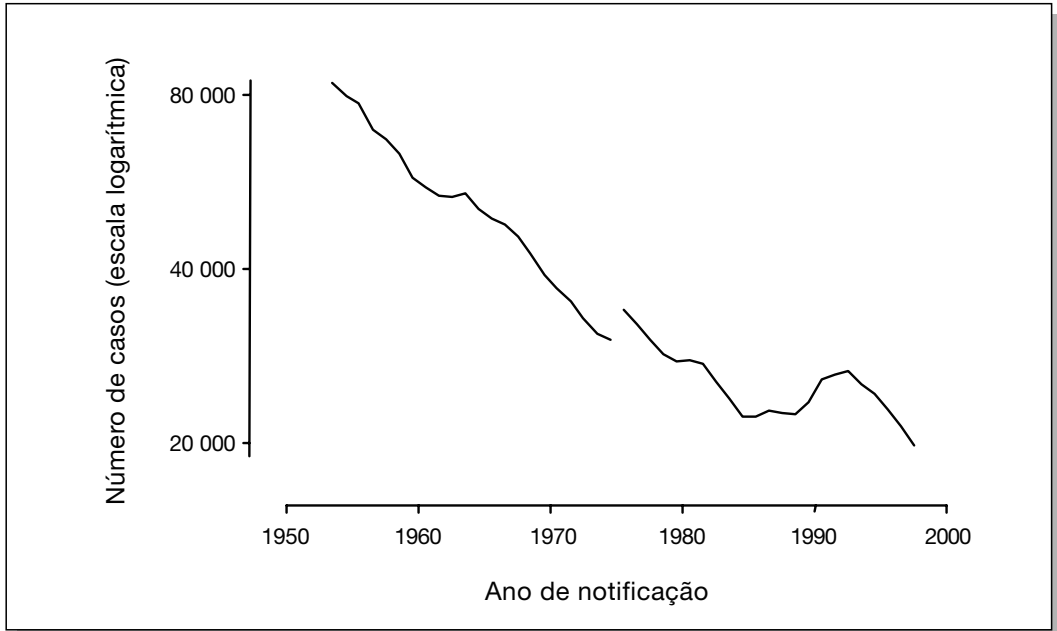


Figura 67. Casos de tuberculose notificada, nos Estados Unidos, 1953-1997. Dados obtidos de [260] [261] [262,263].

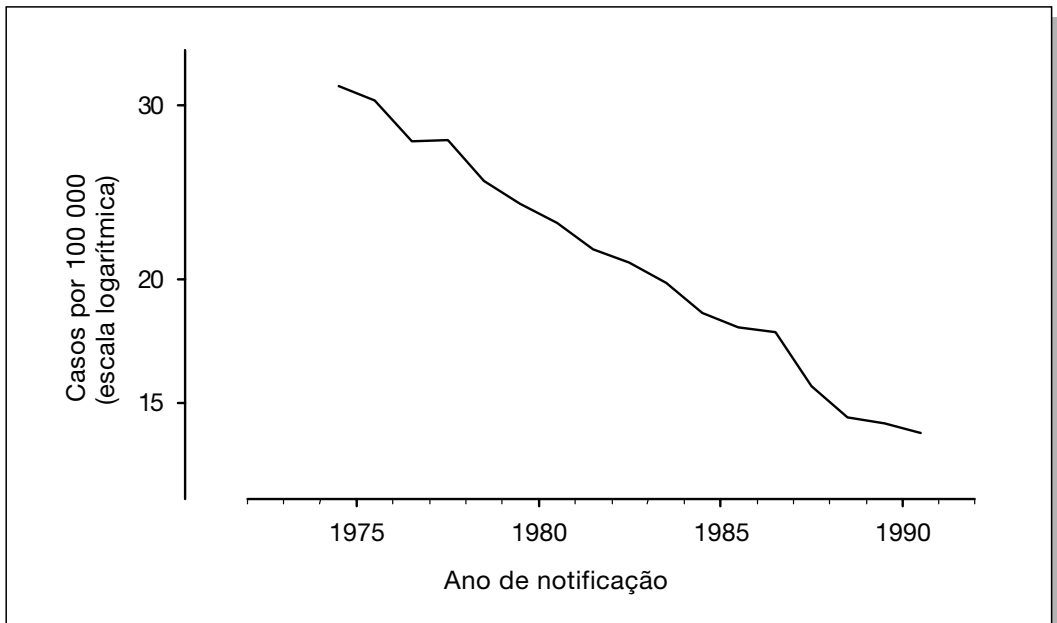


Figura 68. Tendência da notificação combinada da tuberculose em 14 países europeus, 1974-1991. Reprodução autorizada pela Organização Mundial de Saúde de [270].

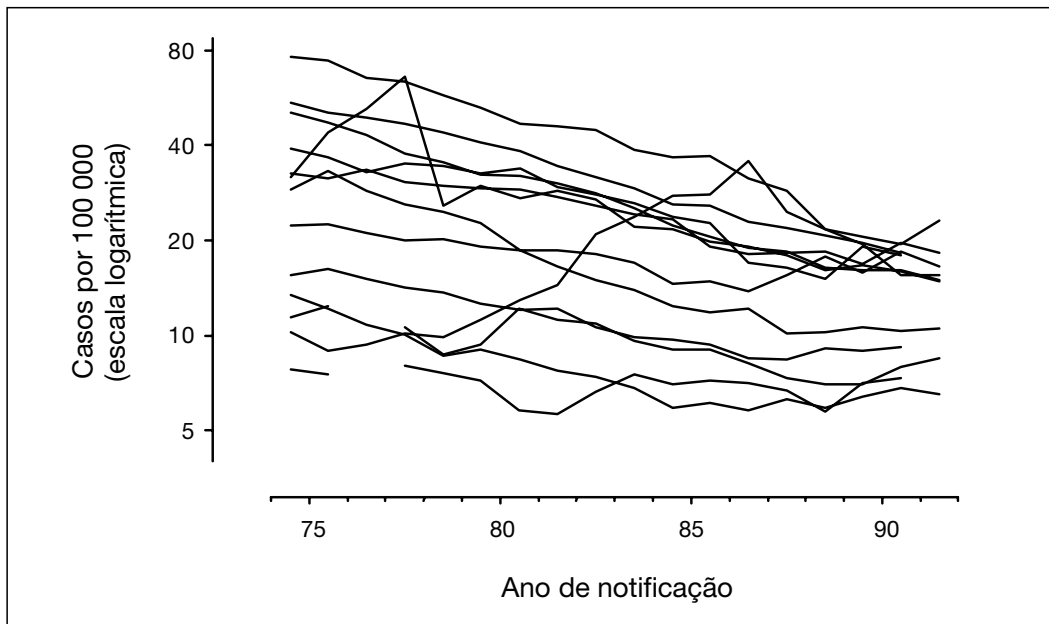


Figura 69. Tendência da notificação da tuberculose em 14 países europeus, 1974-1991. Dados de [270].



Figura 70. Taxas de notificação de tuberculose, específica para a idade, em pessoas do sexo masculino, na Finlândia. Observações transversais de 1954 a 1989. Dados de [271].

progresso no controlo da epidemia da tuberculose é a mudança na estrutura etária das pessoas doentes. Härö determinou a idade mediana, ajustada à idade, dos casos de tuberculose ao longo do tempo (figura 3) [9, 271]. Até 1975, havia sempre a tendência dos casos femininos serem mais jovens do que os masculinos mas, posteriormente, a idade mediana foi sempre inferior no sexo masculino. Uma mudança da idade média ou, talvez um parâmetro melhor, da idade mediana para grupos etários mais velhos aponta para uma redução do problema na sociedade [272]. Significa que a transmissão da tuberculose está a diminuir e que um número cada vez maior de casos tem origem em grupos de pessoas infectadas há muitos anos. Esta mudança significa que coortes com cada vez menos infecção estão a substituir sucessivamente coortes de nascidos na altura em que o risco de infecção era muito maior.

A informação de estudos transversais é útil, mas tende a esconder a epidemiologia subjacente em coortes sucessivos. Em 1930, Andvord sugeriu estudar a tuberculose por gerações, i.e., o seu desenvolvimento em coortes de nascimento [273, 275]. Foi, todavia, uma publicação de Frost [276] que chamou a atenção dos epidemiologistas para a análise por coortes de nascimento [277].

Os sistemas habituais de notificação da tuberculose fornecem a morbilidade específica para a idade, relacionada com o ano em causa (estudos transversais). Os casos que ocorrem em grupos etários diferentes também podem ser vistos como casos que ocorrem em pessoas nascidas em anos diferentes (i.e., pessoas que pertencem a coortes de nascimento diferentes). Se os estudos transversais estão a comparar os grupos etários disponíveis, i.e., se houver estudos transversais disponíveis, por exemplo, todos os 10 anos, e se em cada inquérito a idade for conhecida por grupos de 10 anos, então a morbilidade pode ser avaliada em cada coorte por data de nascimento. Por exemplo, existem inquéritos referentes a 1975, 1985 e 1995 e sabe-se que as pessoas que ficaram doentes nestes anos tinham uma idade média de 5 anos (dos 0 aos 9 anos de idade), 15 anos, 25 anos, etc.... Neste exemplo, as pessoas com uma idade média de 25 anos em 1995 pertencem à coorte de nascimento de 1970. No inquérito de 1985, a coorte de nascimento de 1970 tinha 15 anos e no inquérito de 1975 tinha 5 anos. Além da informação sobre os efeitos da idade, esta avaliação dá também informações sobre os efeitos da coorte de nascimento: permite a avaliação da morbilidade (neste exemplo, mas pode ser igualmente aplicado no caso da infecção e da mortalidade) em cada coorte de nascimento sucessiva. Se houver informação disponível suficientemente detalhada, pode ser avaliada uma terceira componente. Além dos efeitos da idade e da coorte de data de nascimento na morbilidade, certos períodos, tais como os de guerra, podem condicionar um risco particularmente elevado de morbilidade.

Härö analisou, num estudo transversal, a morbilidade da tuberculose respiratória, através de coortes de nascimento [9, 271]. Nestas observações, a notificação das taxas específicas por idade aumentaram, particularmente nos últimos anos, atingindo um

máximo nos grupos etários mais velhos, como exemplificado na figura 70, em pessoas do sexo masculino. Como foi possível sincronizar as taxas de notificação relacionadas com a idade com o ano da notificação (agrupando cada 5 anos), puderam também analisar-se as taxas de notificação relacionadas com a idade nas coortes de nascimento (figura 71). Em cada uma das coortes de nascimento que se sucedem, a incidência de tuberculose respiratória tem um pico nos adultos jovens. Este fenómeno pode ser detectado quando a tuberculose está em declínio: o pico observado entre os idosos, nos estudos transversais, é meramente residual de uma morbilidade muito mais elevada ocorrida na respectiva coorte quando era jovem. Em Upstate New York, nos Estados Unidos, os resultados foram sobreponíveis (figura 72) [278].

Diferenças geográficas e frequência da doença

A possibilidade de comparar as incidências da tuberculose a nível internacional está cheia de dificuldades, devido às diferenças na definição de caso [279, 280], aos critérios de notificação [281] e ao rigor na notificação [282]. Um dos indicadores de comparação para as diferenças relativas na magnitude do problema pode-se obter a partir dos

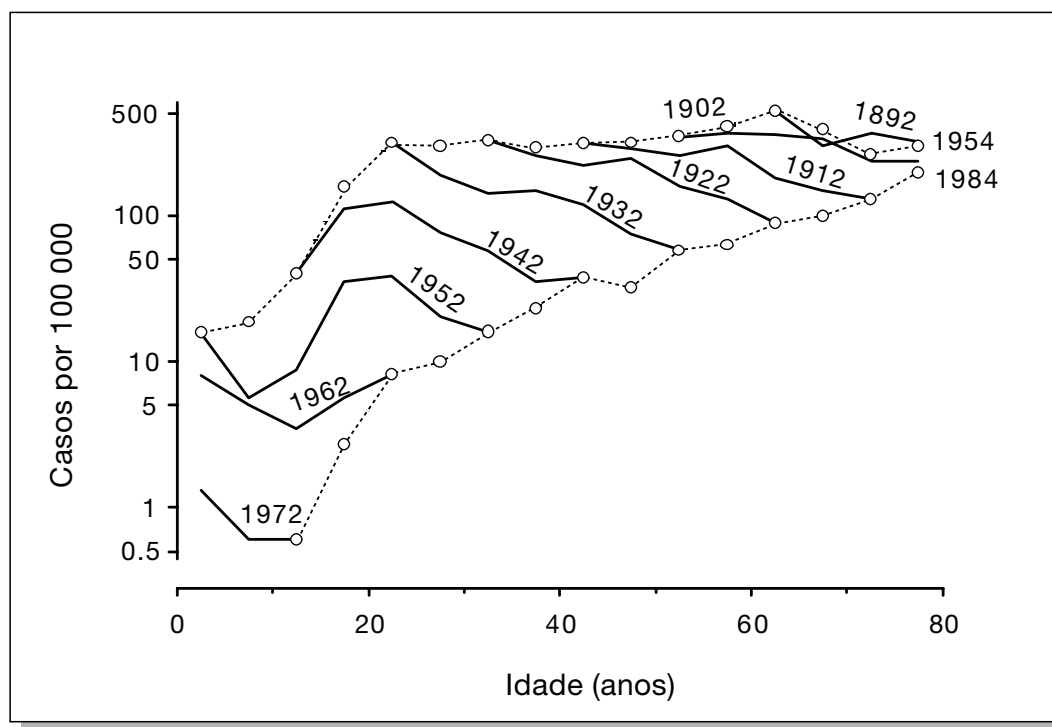


Figura 71. Taxas de notificação da tuberculose, específica para a idade, no sexo masculino, na Finlândia. Observação transversal (linhas ponteadas com círculos) em 1954 e 1984 e análise por coortes de nascimento (linhas a cheio) de 1892 a 1972. Dados de [271].

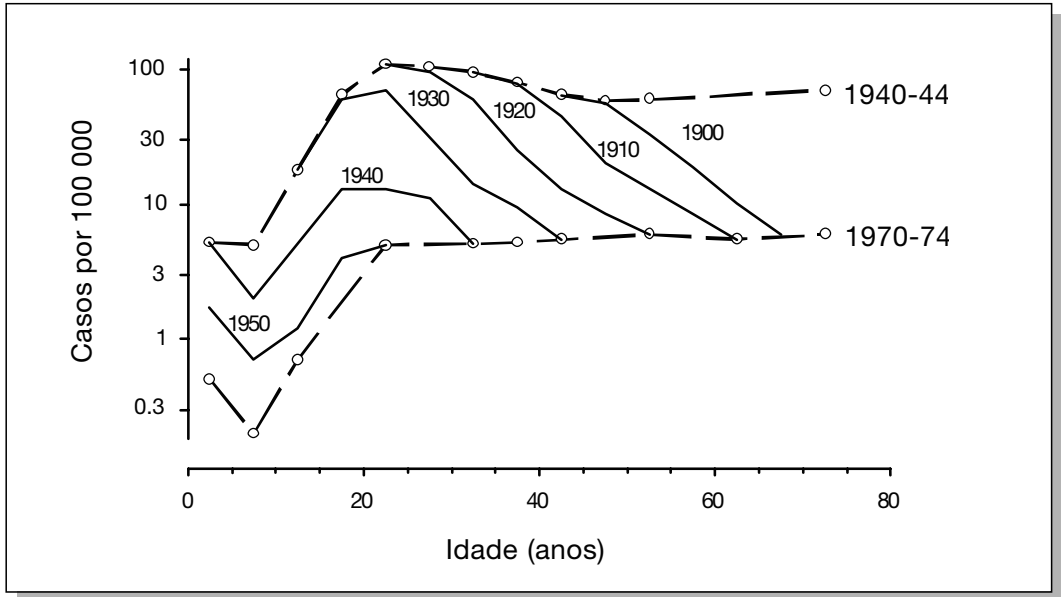


Figura 72. Taxas de notificação da tuberculose, específica para a idade, no sexo feminino, de Upstate, New York, Estados Unidos. Observação transversal (linhas ponteadas com círculos) em 1940-1944 e 1970-1974 e análise por coortes de nascimento (linhas a cheio) de 1900 a 1950. Figura reproduzida com a autorização do *American Journal of Epidemiology* de [278].

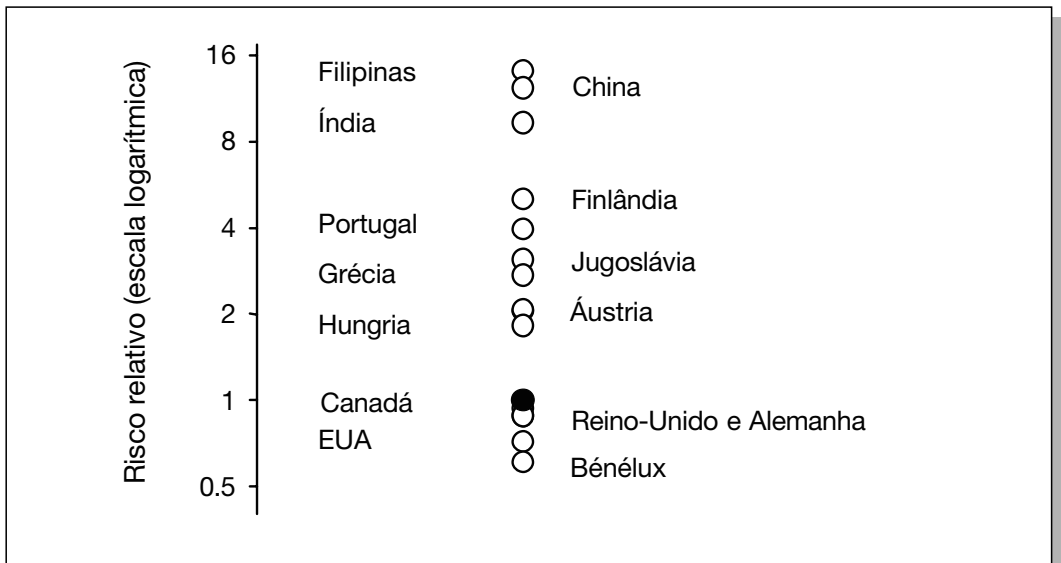


Figura 73. Notificação do risco relativo da tuberculose entre doentes nascidos no exterior, comparado com o dos nascidos no Canadá. Dados de [283].

países em que a imigração é grande, tais como o Canadá e os Estados Unidos. Como a notificação nestes países utiliza a mesma definição de caso, podem-se comparar as taxas entre os diferentes grupos provenientes de várias áreas do globo. Enarson avaliou a taxa de notificação em vários grupos populacionais do Canadá e encontrou grandes diferenças entre os doentes naturais do Canadá e estrangeiros (figura 73) [283]. O risco relativo entre o grupo de maior risco (filipinos) e o de menor (doentes imigrantes da Bélgica, Holanda e Luxemburgo) foi de cerca de 30.

McKenna obteve resultados sobreponíveis nos Estados Unidos, mostrando uma semelhante distribuição irregular nas taxas de notificação dos casos de tuberculose, tendo em conta o país de origem [284] (figura 74).

Apesar das enormes dificuldades, Murray e col. [285], Sudre e col. [286, 287], Raviglione e col. [288] e Dolin e col. [289, 290], todos eles, fizeram enormes esforços para calcular a incidência esperada de tuberculose a nível mundial. Devido à frequente má qualidade na notificação, os cálculos não são fáceis de fazer. Apresentamos os cálculos detalhados, disponibilizados por Dolin e col. (figura 75) [289]. Verifica-se que o maior número de casos anuais provém do Sudeste Asiático, o qual é responsável por quase metade dos casos existentes no mundo. Calcula-se, no entanto, que a taxa de incidência é maior em África e mais baixa nos países industrializados, com uma diferença dez vezes superior entre os extremos.

As estimativas feitas por Sudre [286, 287] e Dolin [289, 290] sugerem a ocorrência de aproximadamente 7.5 a 8 milhões de novos casos de tuberculose, por ano, para o início da década de 1990.

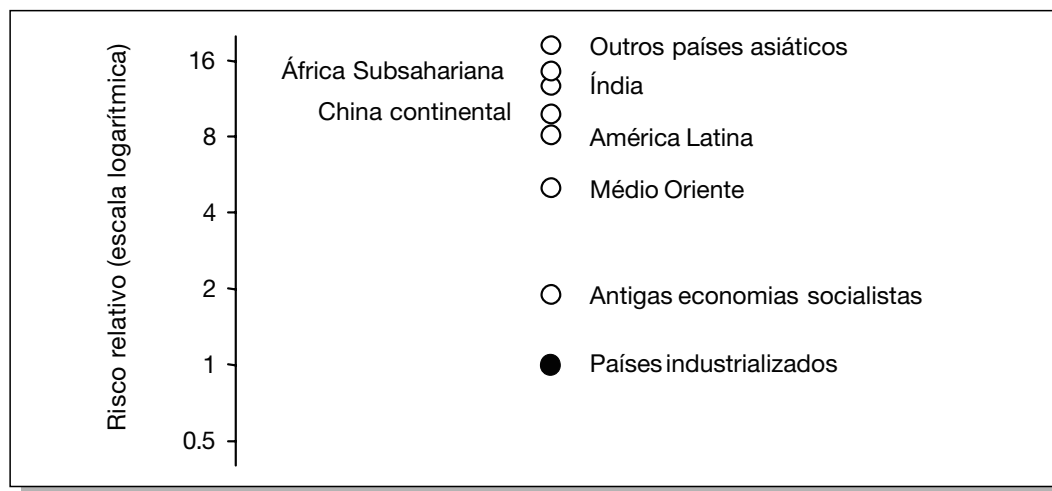


Figura 74. Taxas ajustadas de incidência de tuberculose, entre os nascidos no exterior, Estados Unidos. Dados de [284].

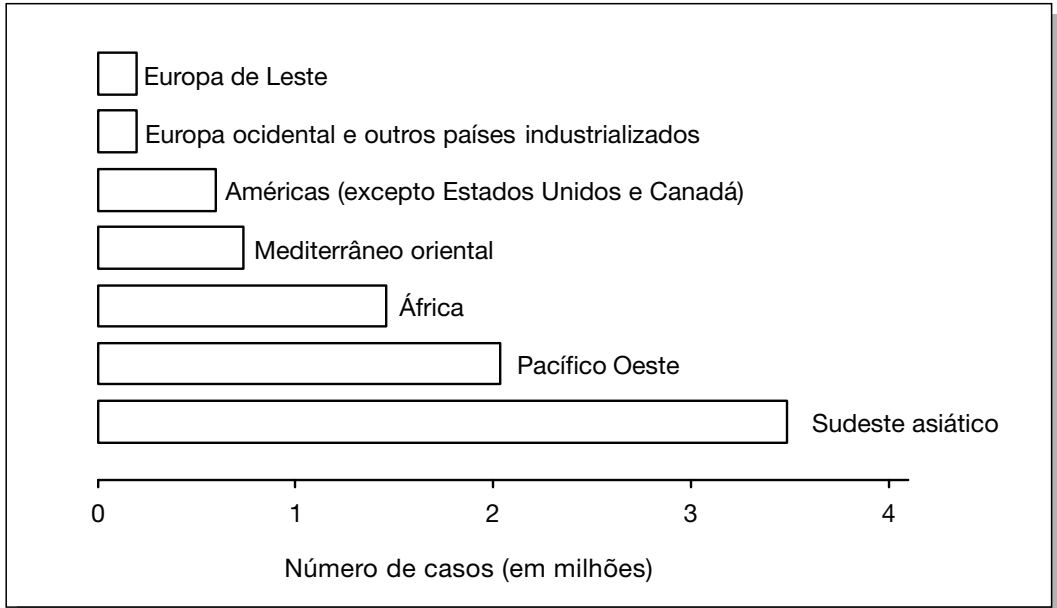


Figura 75. Incidência estimada da tuberculose no mundo, em 1995. Dados de [289].

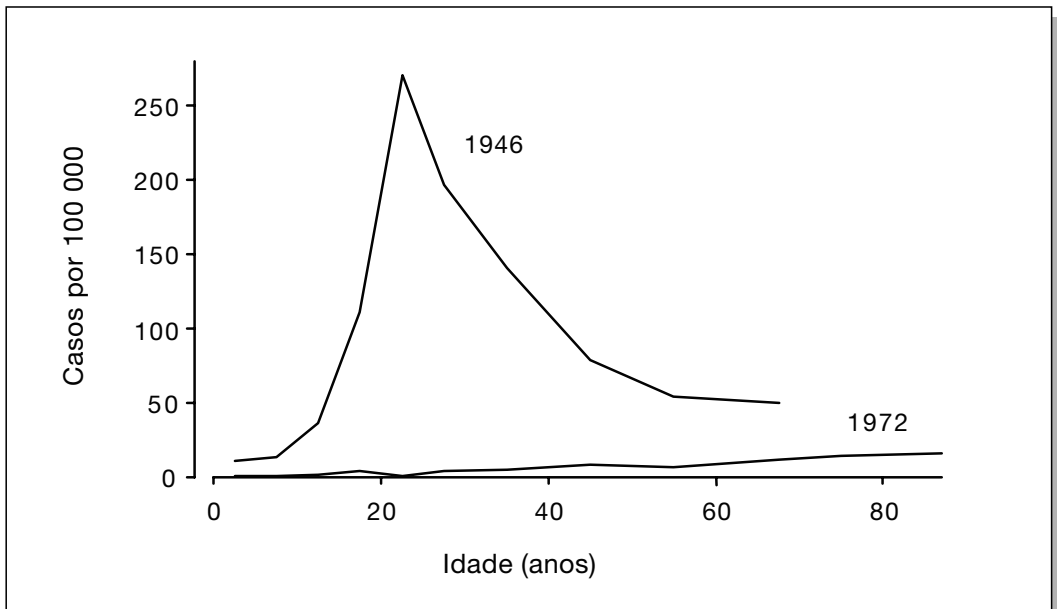


Figura 76. Taxa de notificação, específica para a idade, da tuberculose infecciosa no sexo feminino, Noruega, 1946 e 1972. Figura reproduzida com a autorização do *European Respiratory Society Journals Ltd.* de [291].

Diferenças da frequência da doença na comunidade

Idade

As diferenças mais evidentes na frequência da doença na comunidade encontram-se quando se comparam os grupos etários. Por outro lado, a incidência específica da tuberculose para a idade varia muito ao longo do tempo em cada país e, ao mesmo tempo, de país para país. Como se mostrou anteriormente, a idade mediana dos doentes com tuberculose subiu acentuadamente nos países em que o risco de infecção diminuiu rapidamente, fazendo com que os segmentos da população infectada fosse cada vez mais idosa [271]. O exemplo apresentado por Bjartveit, da Noruega, em que compara as taxas de notificação da tuberculose infecciosa no sexo feminino, relacionada com a idade, mostra muito claramente o grande risco nos adultos jovens em 1946, o qual desapareceu por completo em 1972 (figura 76) [291]. Em 1972, as taxas de notificação da tuberculose eram muito baixas comparadas com as de 1946, encontrando-se actualmente as maiores taxas nos segmentos mais idosos da população.

Contrastando com o acima referido, em muitos países pouco desenvolvidos a taxa de notificação de tuberculose continua a ter o seu pico nos adultos jovens, como se pode ver no exemplo do Senegal (figura 77) [292].

Sexo

Em quase todos os países, as taxas de notificação no sexo masculino são superiores às do sexo feminino [293]. A notificação da doença resulta de um conjunto de passos num processo que incluiu as seguintes componentes: prevalência da infecção, risco de doença a partir da primo-infecção, acesso do doente ao diagnóstico e metodologia da notificação ao nível do sistema de saúde. Já se verificou anteriormente (figuras 29-31) que a prevalência, específica para idade, da infecção nos adultos jovens é muitas vezes superior no sexo masculino, mas em graus diferentes, consoante a situação. O risco de progressão de infecção para doença também varia entre o sexo feminino e masculino e depende da idade. Estas diferenças ainda se complicam mais por desigualdade no acesso ao diagnóstico para os doentes tuberculosos do sexo masculino e feminino, o que torna difícil destrinçar as diferenças epidemiológicas subjacentes. É mais fácil calcular a componente epidemiológica nos países em que qualquer dos sexos tem, em princípio, igualdade de acesso aos serviços de saúde. Assim, a relação de dois para um na incidência da tuberculose, entre os indivíduos do sexo masculino e do feminino, que se observa em muitos dos países industrializados, como os Estados Unidos [294], pode ser mais bem explicada por uma maior prevalência da infecção entre indivíduos do sexo masculino do que no feminino [295].

O rácio masculino/feminino também pode variar ao longo do tempo, à medida que a estrutura etária da tuberculose muda, e pode diferir entre as subpopulações no mesmo

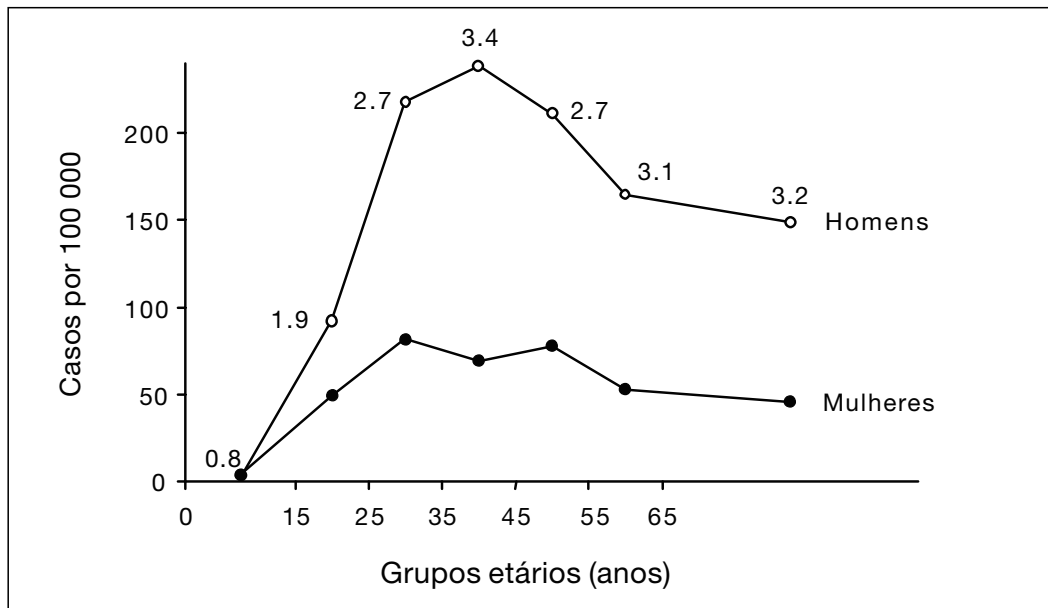


Figura 77. Taxa de notificação, específica para a idade, da tuberculose bacilífera no sexo masculino e feminino, Senegal, 1997. Os números na curva da taxa de notificação do sexo masculino indicam o risco relativo, por grupo etário, no sexo masculino, comparado com o feminino. Figura reproduzida de [292].

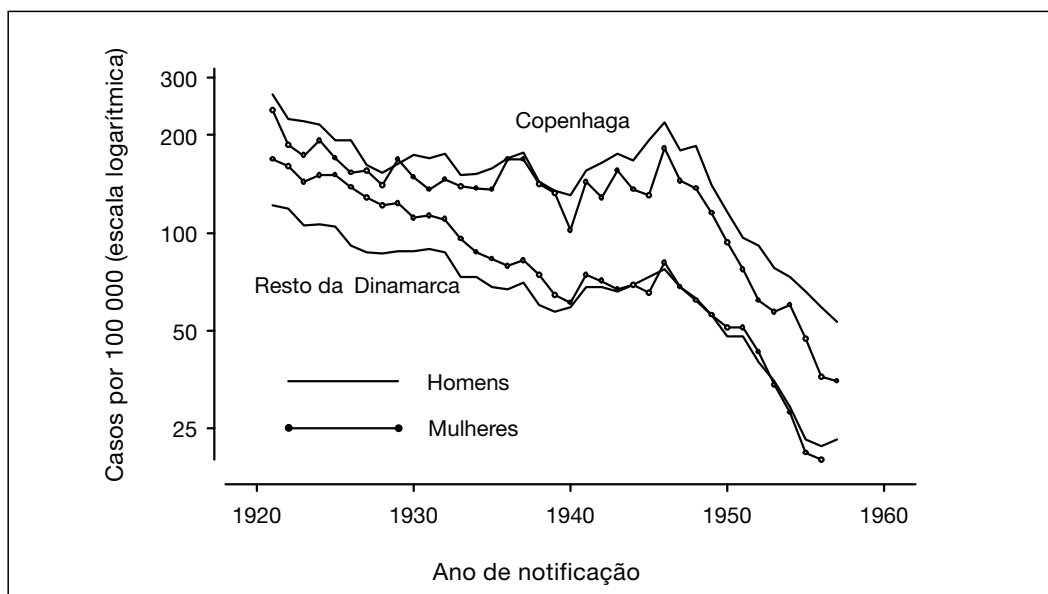


Figura 78. Incidência da tuberculose pulmonar na Dinamarca, em Copenhaga e no resto do país, no sexo masculino (linha sem símbolos) e feminino (linha com círculos), 1921-1957. Figura reproduzida com a autorização da Organização Mundial de Saúde de [102].

país: é o que se verifica na Dinamarca [102]. Em Copenhaga, desde os princípios da década de 1920 até aos finais da de 1960, o sexo masculino teve sempre taxas mais elevadas, enquanto que no resto da Dinamarca esta relação inverteu-se ao longo do tempo (figura 78 e 79). Fora de Copenhaga, o sexo masculino teve consistentemente taxas mais baixas do que o sexo feminino, até meados da década de 1940. Só em períodos subsequentes é que o risco se tornou semelhante e actualmente é maior para o sexo masculino. Aceita-se que este fenómeno se deve à combinação, no início deste século, de uma prevalência de infecção muito semelhante (apesar de ligeiramente inferior) entre o sexo feminino e o masculino (figura 29) e um risco de progressão para a doença maior nas jovens mulheres.

Com a melhoria da situação epidemiológica, a idade dos doentes aumentou até ao ponto em que o risco de progressão da infecção para doença se inverteu e passou a ser maior para os homens do que para as mulheres.

Condições socioeconómicas

A pobreza tem sido associada à incidência da tuberculose [296, 297]. Apesar destas análises se basearem em estudos ecológicos, tendo como base de análise os censos populacionais [296] ou os códigos postais [297], as diferenças encontradas têm uma tal magnitude que a força da associação torna credível uma relação causal. Um estudo realizado em Upstate New York, nos Estados Unidos, serve de exemplo pela semelhança de resultados encontrados em vários estudos (figura 80) [278]. Este fenómeno é parcialmente atribuído às diferenças existentes na prevalência subjacente da infecção tuberculosa, como foi demonstrado por Kuemmerer e Comstock [112]. Sem qualquer dúvida que as condições de baixo nível socioeconómico tendem a originar situações habitacionais sobrelotadas, o que, por sua vez, com a ocorrência de um caso, conduz a um aumento na transmissão do bacilo, resultando numa maior prevalência da infecção tuberculosa, com o respectivo aumento da incidência da doença.

A pobreza pode também reduzir o acesso aos serviços de saúde [298], prolongando o período de contagiosidade dos doentes e aumentando o risco de infecção entre os seus contactos.

Raça e etnia

Nos Estados Unidos, têm sido estudadas com especial cuidado as diferenças de risco existentes entre as minorias étnicas/rácicas. Com a disponibilidade desta informação, verificou-se que estas comunidades têm uma incidência de tuberculose maior do que a população de raça branca não-hispânica (a maioria) [266]. A desigualdade existente entre a população branca e não-branca tem aumentado ao longo dos anos

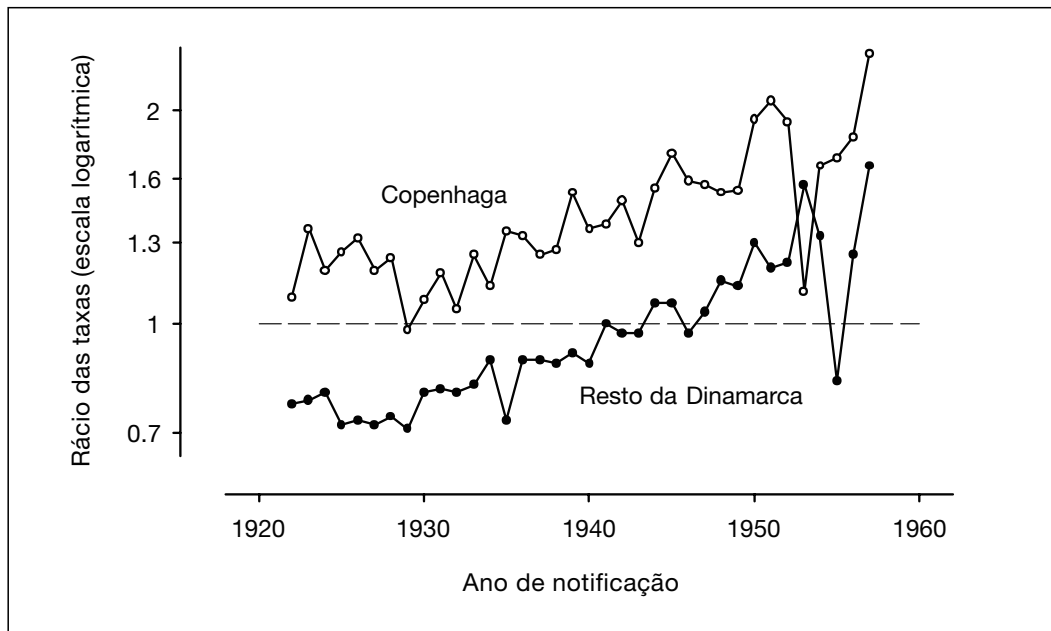


Figura 79. Relação da razão Homem/Mulher na Dinamarca, em Copenhaga e no resto da Dinamarca, entre o sexo masculino e feminino, 1921 – 1957. Dados de [102].

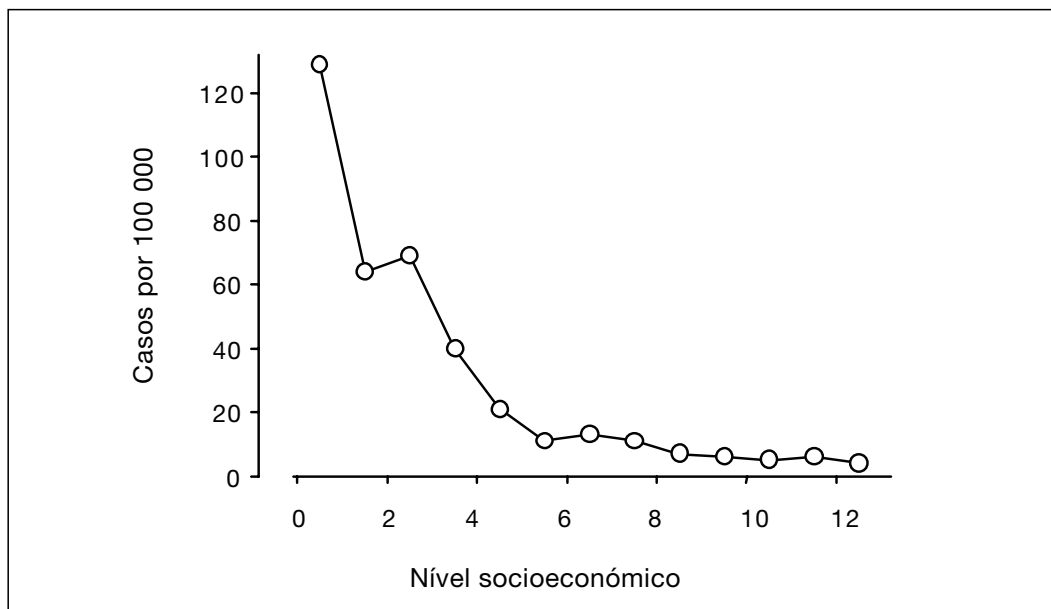


Figura 80. Incidência da tuberculose segundo o nível socioeconómico, Upstate New York, Estados Unidos, 1973. Figura reproduzida com autorização do *American Journal of Epidemiology* de [278].

nesse país, mesmo antes da infecção por VIH começar a ter impacto na epidemiologia da tuberculose (figura 81).

A diminuição da incidência da tuberculose, nos Estados Unidos, tem sido mais evidente no grupo etário dos 5 aos 14 anos, maior no sexo feminino em quase todos os grupos etários e mais pronunciada nos adultos de raça branca (figura 82) [266]. Esta informação deve, contudo, ser interpretada com cuidado, nem que seja por causa da crescente confusão que trouxe, ao longo do tempo, o aumento acentuado de imigrantes de origem asiática no grupo de não-brancos.

A notificação de casos em crianças representa apenas a ponta do iceberg de todas as crianças que se encontram doentes, uma vez que muitas delas têm poucos sintomas e passam despercebidas. Contudo, são estas crianças assintomáticas que constituem o grupo em que se verificarão futuros casos de tuberculose. O aumento de tuberculose entre adultos jovens de minorias nos Estados Unidos tem um impacto potencialmente grave no futuro epidemiológico do país. A tuberculose nas crianças é sempre indicativa de transmissão recente do *M. tuberculosis*, traduzindo uma falência do sistema de saúde pública para conter a epidemia [299]. Em 1992, foi publicado que nos Estados Unidos, no período de 1987 a 1990, houve um aumento de um terço no número de casos de tuberculose em crianças [300]. Analisando a situação por raças, verifica-se que a

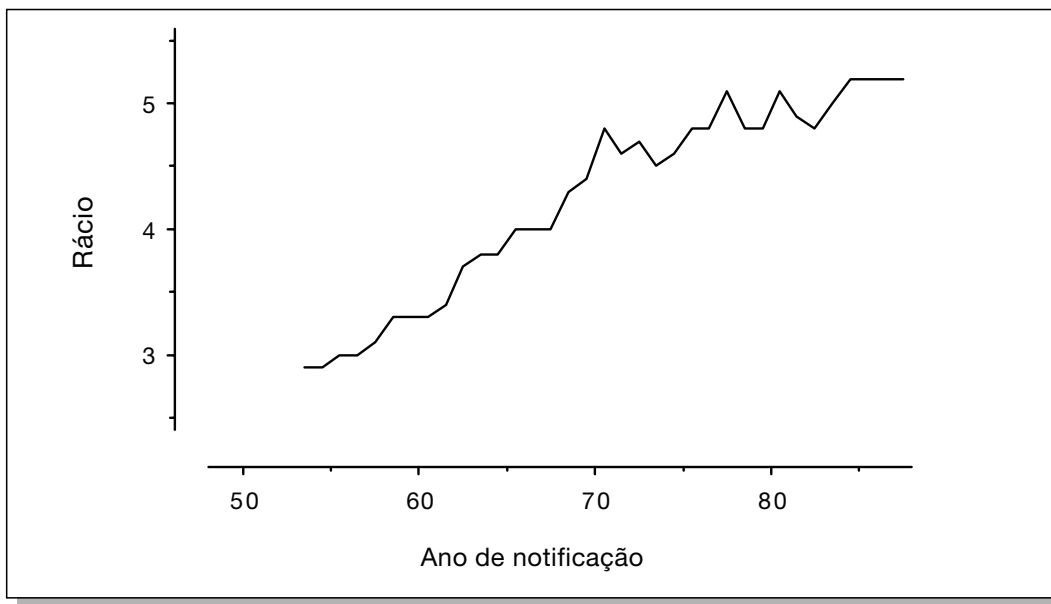


Figura 81. Notificação das taxas de casos de tuberculose, na razão não brancos/brancos, Estados Unidos, 1953 – 1987. Figura reproduzida com autorização do *American Medical Association* de [266].

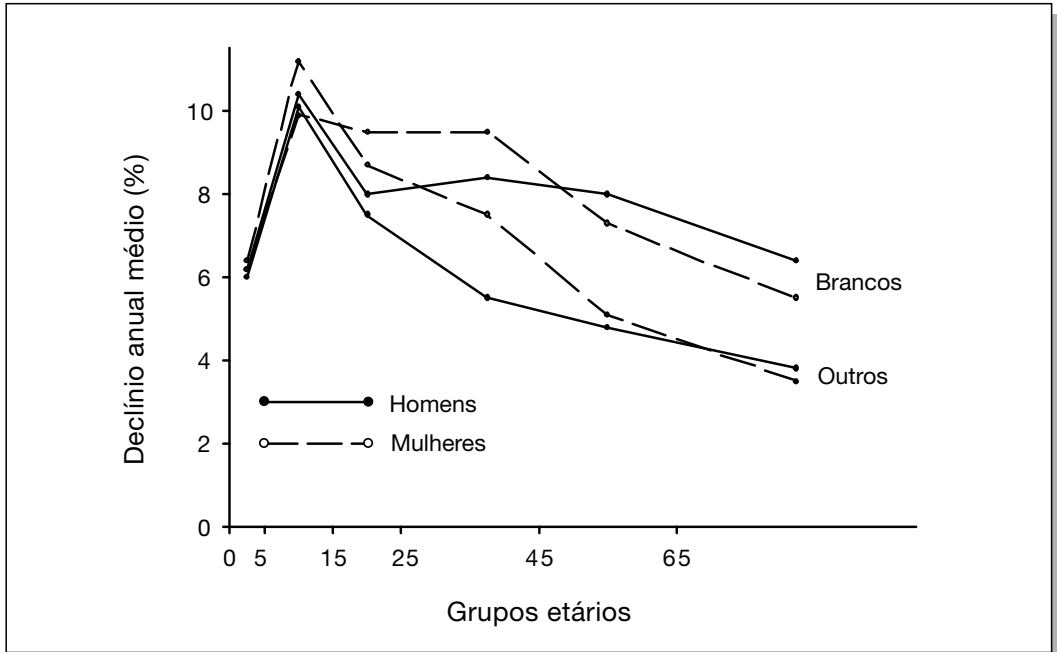


Figura 82. Percentagem do declínio médio anual na notificação da taxa de tuberculose, por idade, sexo e raça, Estados Unidos, 1963-1984. Figura reproduzida com a autorização da *American Medical Association* de [266].

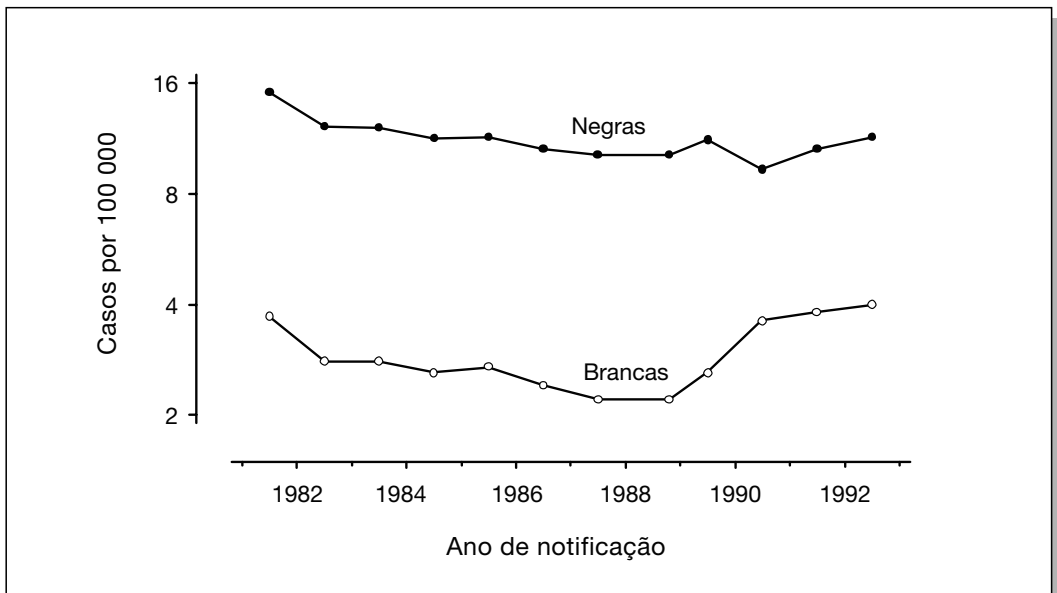


Figura 83. Taxa de casos de tuberculose em crianças brancas e negras, Estados Unidos, 1981-1992. Dados de [260, 261].

incidência entre brancos (incluindo os brancos hispânicos) e negros diminuiu de idêntico modo até 1989. Daí em diante, a incidência aumentou acentuadamente nas pessoas de raça branca, mantendo-se inalterável nas de raça negra até 1992 (figura 83) [260, 261]. Isto pode ser indicativo de que o excesso de transmissão durante a recente reemergência de tuberculose nos Estados Unidos não afectou mais as crianças dos grupos minoritários do que as crianças brancas.

Migração

A elevada incidência entre refugiados do Sudeste Asiático e entre outros imigrantes nos Estados Unidos [264, 301] parece ser explicada pelo elevado risco de infecção nos países de origem [120], que vai originando um grande reservatório de pessoas infectadas, a partir das quais surgem os casos de doença.

A migração de países de elevada incidência para países de baixa incidência continua a aumentar globalmente, causando um impacto cada vez maior na morbidade da tuberculose em vários países industrializados, como se vê no exemplo sueco (figura 84, dados gentilmente cedidos por Victoria Romanus, Instituto Sueco de Controlo das Doenças Infecciosas, comunicação escrita, 4 de Fevereiro, 1997) [282].

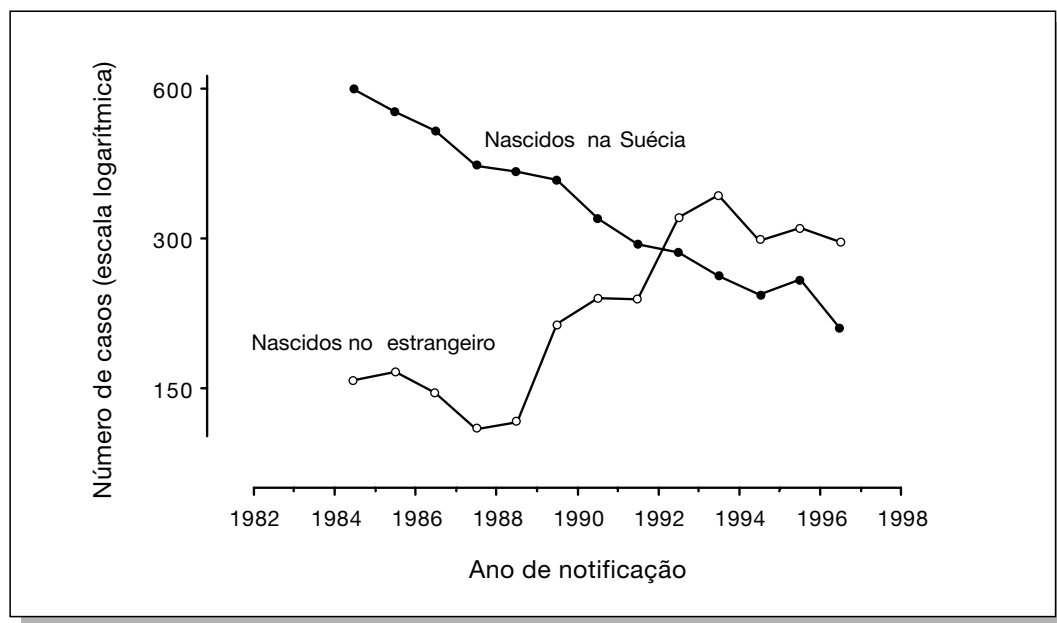


Figura 84. Casos de tuberculose notificados na Suécia, por país de nascimento, 1984 – 1995. Dados gentilmente cedidos por Romanus V., Instituto Sueco de Controlo das Doenças Infecciosas, e dados de [282].

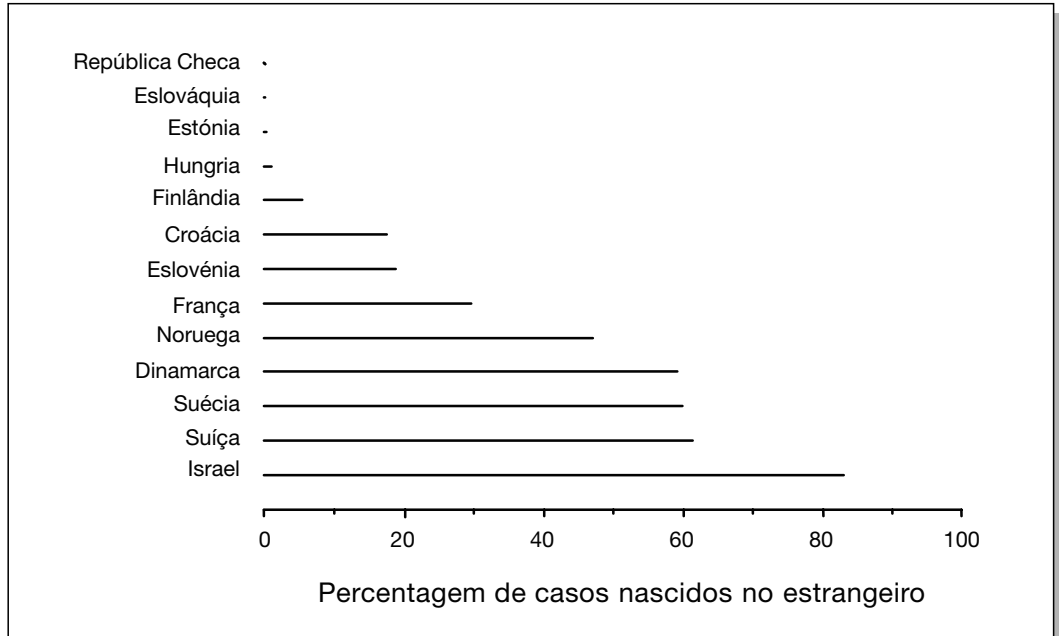


Figura 85. Proporção de casos notificados como indivíduos nascidos no exterior de 13 países da Região Europeia da OMS, 1996. Dados de [282].

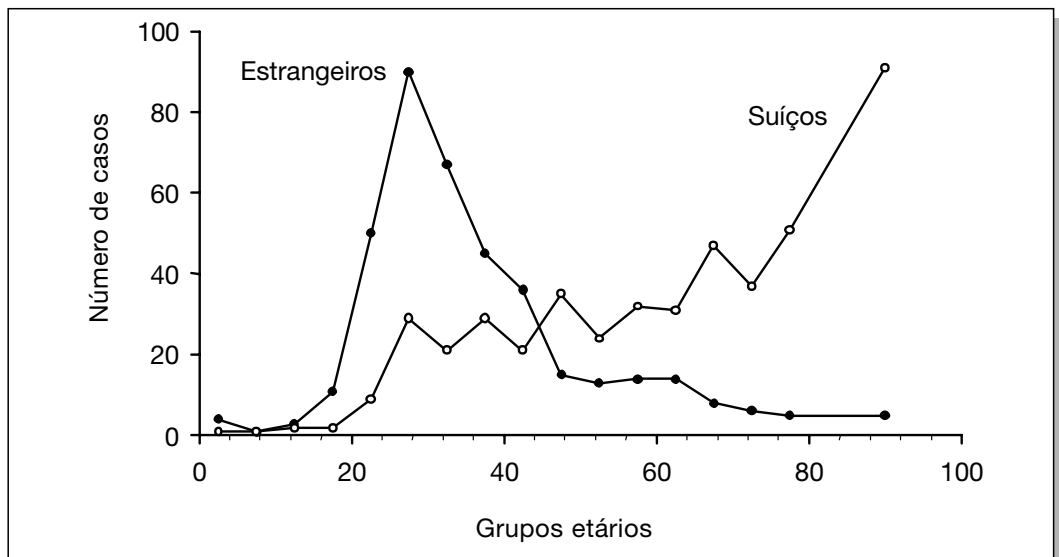


Figura 86. Casos de tuberculose descrita entre doentes suíços e estrangeiros, por grupos etários de 5 anos, Suíça, 1990. Reprodução autorizada pelo Departamento Federal Suíço de Saúde Pública de [303].

Enquanto entre os naturais da Suécia o número de casos notificados diminuiu continuamente de 1984 a 1993, com apenas um ligeiro aumento em 1995, no mesmo período, o número de casos de tuberculose entre os nascidos no exterior do país aumentou rapidamente. Como resultado, num passado recente, o total de casos tem permanecido estável. Observações semelhantes têm sido feitas noutros países europeus [302]. No âmbito do projecto europeu de vigilância da tuberculose, um total de 13 países da Região Europeia da OMS notificou mais de 100 casos de tuberculose, fornecendo também informações sobre os países de origem dos casos de doença [282]. Na figura 85, verifica-se que, em 1996, a proporção de imigrantes entre todos os casos notificados nestes países variou entre 0% na República Checa e 83% em Israel.

À medida que a tuberculose regride na população indígena, os casos entre imigrantes tornam-se absoluta e relativamente mais proeminentes. A epidemiologia da tuberculose é, frequentemente, muito diferente entre imigrantes, quando comparada com a população indígena (figura 86) [303]. Enquanto que a incidência da tuberculose na população indígena é maior nos idosos, nos imigrantes o pico ocorre geralmente no grupo etário jovem, reflectindo a situação nos seus países de origem.

Na Holanda, não foi tão evidente que o padrão epidemiológico da tuberculose tenha sido afectado de modo mensurável pelos casos de tuberculose entre os nascidos no exterior [304]. O efeito é relativamente pequeno e não parece afectar a tendência global da morbilidade da tuberculose, uma vez que o balanço é nitidamente contra a doença, como se tem verificado na população indígena da maioria dos países industrializados.

Um estudo realizado em Montreal mostrou que a prevalência da infecção pelo *M. tuberculosis* entre as crianças canadianas em idade escolar não era diferente entre as áreas de alta e baixa proporção de imigrantes [305]. Por outro lado, nos Estados Unidos, que é o país com uma das maiores heterogeneidades populacionais do mundo, o padrão epidemiológico da tuberculose tem sido muito diferente na população maioritária, quando comparada com as várias minorias raciais/étnicas, ao longo de um grande período de tempo [266]. Isto sugere que uma elevada incidência num determinado segmento populacional não afecta, necessariamente, outro. A tuberculose não se transmite facilmente como já ficou demonstrado em numerosos trabalhos realizados entre contactos próximos e ocasionais. Estes têm consistentemente demonstrado que os que vivem em contacto mais íntimo estão em maior risco de ser infectados por uma fonte contagiosa desconhecida [29-31]. Os refugiados, os sem abrigo e os trabalhadores imigrantes, nos locais de trabalho, são geralmente separados da população indígena, assim como no seu dia-a-dia. Por vezes, as circunstâncias obrigam-nos a viver em condições superlotadas, ambientes ideais para a transmissão do bacilo da tuberculose. Devido a múltiplos factores, estas pessoas podem ter um acesso mais difícil aos cuidados de saúde, o que atrasa o diagnóstico da tuberculose.

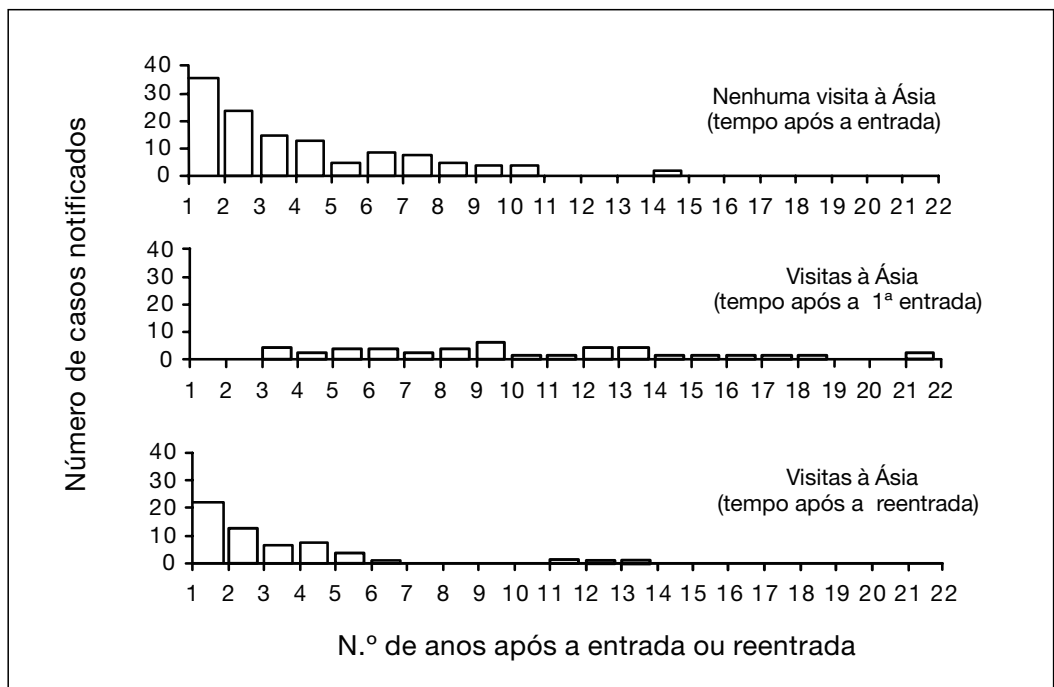


Figura 87. Notificação da tuberculose entre imigrantes asiáticos, em Londres, que nunca voltaram a visitar a Ásia após a entrada no Reino Unido e aqueles que visitaram a Ásia novamente, no intervalo entre a entrada e a reentrada, respectivamente. Dados de [306].

Parece que o risco de tuberculose entre os imigrantes que residem, há muito tempo, em países de baixa incidência diminui ao longo dos anos, como foi demonstrado num estudo realizado no Reino Unido [306]. A proporção de casos nos asiáticos residentes em Londres e que nunca regressaram à Ásia nos últimos 20 anos foi superior na altura que se seguiu imediatamente à sua chegada ao Reino Unido (figura 87). Naqueles que revisitaram a Ásia, a distribuição de casos mostrou-se estável ao longo de todo o período. Contudo, se analisada de acordo com a altura de reentrada no Reino Unido, a distribuição foi semelhante à daqueles que nunca regressaram à Ásia. Esta avaliação demonstrou quão importante é a mudança de ambiente de baixo risco de infecção para outro de alto risco (e vice versa) e o papel que desempenha uma infecção recente, adquirida durante a visita ao país de origem.

Enquanto o risco de tuberculose é maior imediatamente após a imigração de um país de alta incidência para outro de baixa incidência, este risco mantém-se geralmente mais elevado do que o verificado para a população local, durante um período de tempo prolongado [284, 306, 307]. Isto deve-se, obviamente, a uma maior prevalência de infecção tuberculosa preexistente na população imigrante, propensa à reactivação.

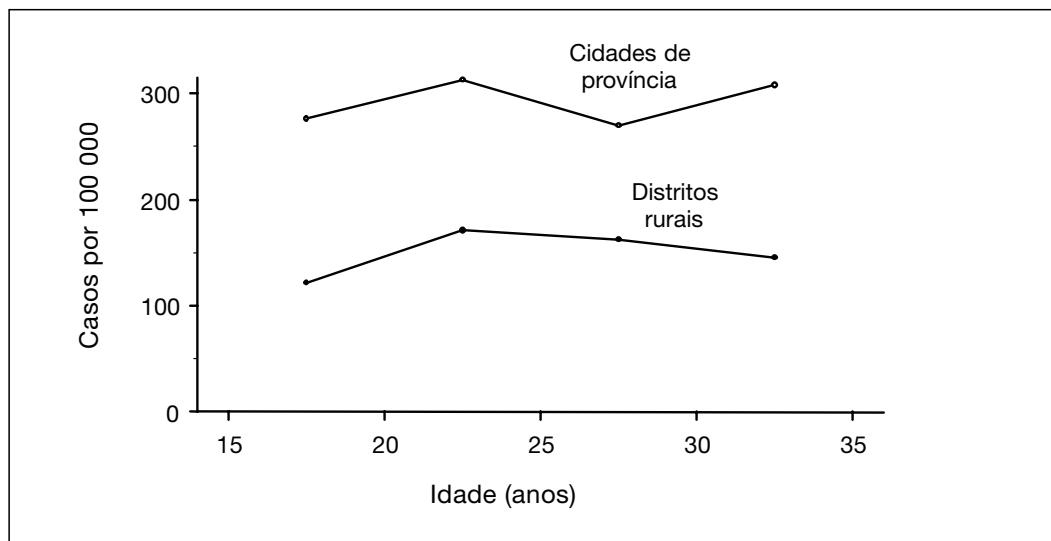


Figura 88. Incidência da tuberculose pulmonar, no sexo masculino, de cidades provinciais, comparada com a de distritos rurais, Dinamarca, 1950 – 1952. Dados de [308].

Densidade populacional

Como, no meio rural, a prevalência específica da infecção relacionada com a idade é, frequentemente, inferior à do meio urbano, espera-se que a incidência da tuberculose também o seja. Tal situação foi demonstrada em dois estudos realizados na Dinamarca [308, 309]. O primeiro comparou cidades com distritos rurais, entre 1950-1952, e encontrou taxas consistentemente inferiores em todos os grupos etários examinados (figura 88) [308]. O segundo estudo, conduzido em 1960-1968, comparando a capital Copenhaga com distritos rurais, mostrou que as diferenças tinham permanecido grandes (figura 89) [309].

Estado civil

Um estudo realizado em Copenhaga mostrou diferenças importantes na frequência da doença conforme o estado civil (figura 90) [309, 310]. A maior incidência de tuberculose pulmonar, entre pessoas do sexo masculino, foi encontrada nos divorciados e a mais baixa nos homens casados. Os solteiros e viúvos tinham uma incidência entre estes dois extremos. Estes resultados podem ser atribuídos a um comportamento social diferente dos homens, dependendo do seu estado civil, resultando num menor ou maior risco de infecção e subsequente frequência da doença. Por outro lado, é concebível que o enlaidamento possa afectar negativamente as funções imunológicas, conduzindo a um maior número de casos entre os infectados.

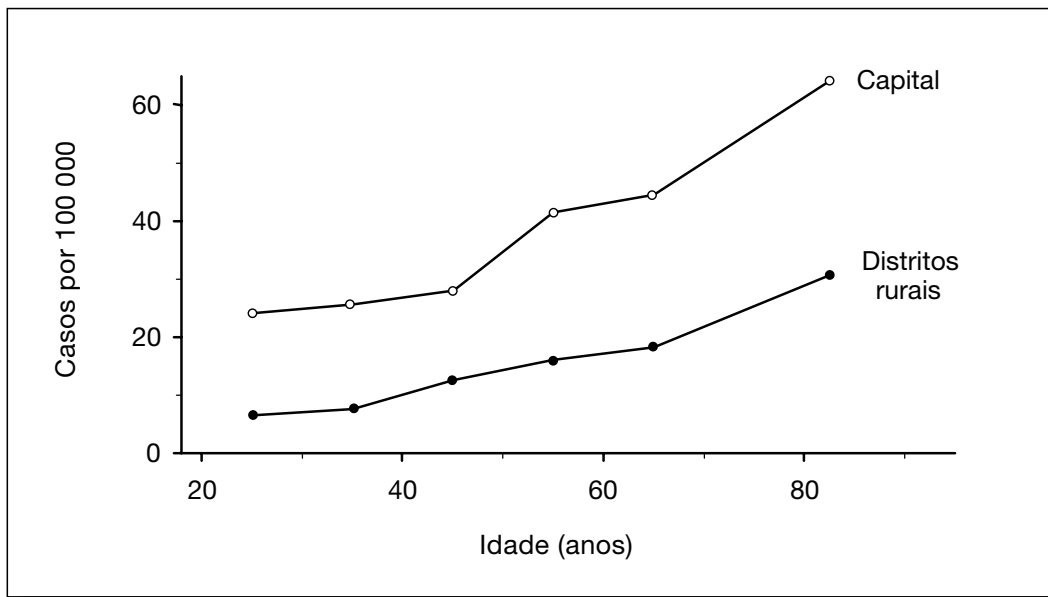


Figura 89. Incidência da tuberculose pulmonar nos homens casados, em Copenhaga, comparada com a dos distritos rurais, Dinamarca, 1960-1968. Dados de [309].

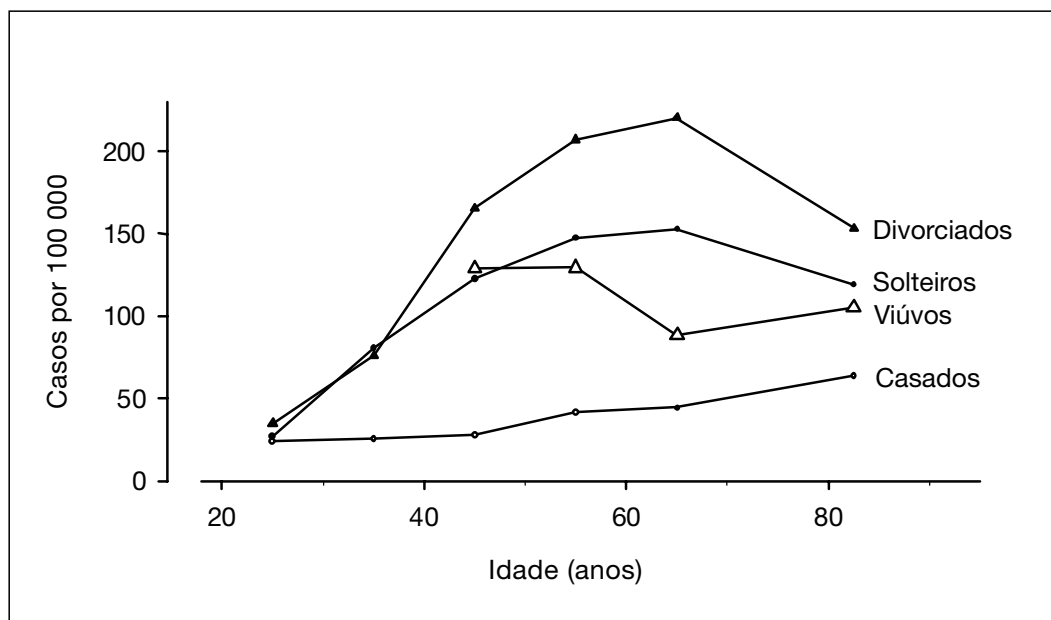


Figura 90. Incidência da tuberculose pulmonar, por estado civil, nos homens, em Copenhaga, Dinamarca, 1960-1968. Dados de [309].

Abuso de substâncias diversas

Apesar da noção existente, há longa data, de uma associação entre o consumo de álcool ou o abuso de outras substâncias e a incidência da tuberculose, não são convincentes as provas epidemiológicas de uma associação causal. A proporção de doentes alcoólicos, no Canadá, foi fortemente associada à incidência da tuberculose, mas o mais provável é ter sido confundida com o nível socioeconómico [296]: quanto mais baixo o nível socioeconómico, maior a percentagem de alcoólicos, ambos associados à incidência da tuberculose. O rastreio em consumidores de álcool e outras drogas tem repetidamente mostrado o risco acrescido de tuberculose nestas populações, em comparação com a população em geral [311–314].

Outros grupos de risco

Os profissionais de saúde são um importante segmento populacional com um risco acrescido de tuberculose [315, 316]. No entanto, um grande estudo realizado nos Estados Unidos mostrou que os profissionais de saúde não tinham um risco maior do que o esperado, com base nas características demográficas das pessoas a trabalhar nestas profissões [317]. Como os profissionais de saúde estão, em média, mais frequentemente expostos a doentes com tuberculose do que outras pessoas, podem apresentar um risco acrescido de tuberculose.

Impacto da infecção VIH

A infecção VIH pode alterar a epidemiologia da tuberculose de três maneiras diferentes [318]:

- Reactivação endógena de uma infecção prévia pelo *M. tuberculosis* em pessoas que se infectam pelo VIH.
- Progressão para a doença da infecção pelo *M. tuberculosis* em pessoas com infecção prévia pelo VIH.
- Transmissão do bacilo da tuberculose à população geral por doentes tuberculosos que adquiriram a doença devido à infecção VIH.

Um estudo retrospectivo realizado na Flórida [140] e outro prospectivo na cidade de Nova Iorque demonstraram indirecta e directamente, respectivamente, que a proporção de casos de tuberculose que resultaram de reactivação endógena foi muito grande. Foi particularmente bem documentado, em numerosas investigações de surtos de tuberculose em estabelecimentos de saúde, que a progressão para tuberculose e transmissão do bacilo a pessoas susceptíveis pode ser muito importante [319-326].

Um surto ocorrido num hospital em Itália mostrou os três mecanismos pelos quais a infecção VIH pode ter impacto na tuberculose (figura 91) [319]. Um caso de tuberculose que passou despercebido, num doente seropositivo, eventualmente devido a uma reactivação endógena de uma infecção latente pelo *M. tuberculosis*, originou outros casos entre doentes seropositivos da mesma enfermaria. Foi, muito provavelmente, o resultado de uma muito rápida progressão para a doença, a partir de uma infecção tuberculosa enxertada numa infecção VIH. Finalmente, também houve transmissão que originou doença a um elemento do serviço que era seronegativo.

Do ponto de vista da saúde pública, é particularmente preocupante se houver um aumento da transmissão, porque isso fará aumentar o número de pessoas infectadas que vão originar os casos futuros. Num estudo realizado nos Estados Unidos, a tendência da tuberculose em crianças com menos de 5 anos foi considerada como indicativa de transmissão recente [300]. Utilizando este método, foi estimado que o risco de infecção nos Estados Unidos subiu mais de 10 % em fins de 1980 e princípios de 1990. O aumento no risco de infecção na população em geral pode ser menor porque as crianças de minorias étnicas estão desproporcionalmente representadas entre os doentes tuberculosos dos Estados Unidos [146].

O impacto da infecção VIH na tuberculose da criança irá ser observado por todo o mundo, mas foi particularmente bem documentado na África Subsahariana [327–331]. Apesar das crianças não serem, epidemiologicamente, uma fonte de transmissão da doença na comunidade, elas constituem um grupo sentinela no que respeita à evolução da epidemia da tuberculose [299]. Os dados sugerem que se pode estar a verificar um excesso de transmissão do bacilo da tuberculose, numa escala considerável, em muitos países, particularmente os afectados pela pandemia do VIH.

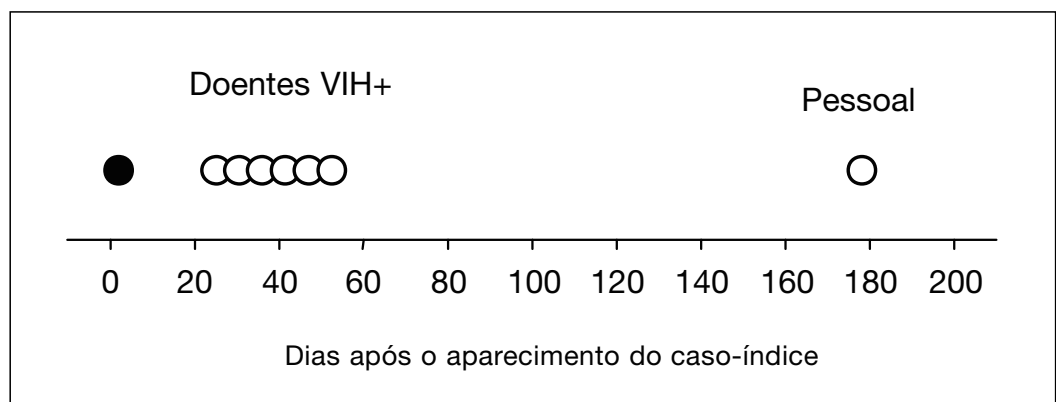


Figura 91. Casos secundários a um caso índice de tuberculose, numa enfermaria destinada a doentes VIH, em Verona, Itália. O círculo a cheio simboliza o caso índice, as circunferências representam os casos secundários. Dados de [319].

Estados Unidos e Europa Ocidental

Na primeira Conferência Internacional sobre SIDA, realizada em 1985, em Atlanta, na Georgia, Estados Unidos, os epidemiologistas da cidade de Nova Iorque relataram a associação entre a distribuição geográfica da incidência crescente de tuberculose e a SIDA, na cidade [333]. Meio ano mais tarde, o CDC informava que a vigilância permanente sugeria que o número de casos de tuberculose, durante as primeiras 39 semanas de 1985, ao contrário do que acontecera em anos anteriores, não tinha diminuído [265]. Consequentemente, o CDC, em colaboração com as autoridades de saúde locais e estaduais, iniciaram vários estudos, incluindo um na Flórida [140, 154] e outro na cidade de Nova Iorque [141], para melhor determinar qual a relação entre a SIDA e a tuberculose. Chama-se a atenção de que naquela altura a tuberculose ainda não estava incluída na definição de caso de SIDA. Esta colaboração tinha como finalidade conhecer mais sobre as características demográficas e clínicas dos doentes com tuberculose com e sem SIDA. Estes estudos, descritivos e retrospectivos, confirmaram o que já tinha sido sugerido por estudos mais pequenos [334], tendo-se observado o seguinte [335]: primeiro, que a tuberculose era frequente em doentes com SIDA, em populações com uma elevada prevalência de infecção tuberculosa. Segundo, que a tuberculose precedia, com frequência, situações que na altura constituíam definição de SIDA. Terceiro, em doentes com SIDA, as formas clínicas de tuberculose não tinham as manifestações habituais da doença que se verificavam em hospedeiros não-imunocomprometidos.

No estudo retrospectivo realizado na Flórida, os casos que surgiram com SIDA foram cruzados com o registo de tuberculose do Estado, de modo a determinar a proporção de casos que tinham simultaneamente tuberculose e SIDA (figura 92) [140].

As diferenças foram grandes e a frequência variou entre 2% nos brancos não hispânicos e 27% entre os Haitianos. A razão desta diferença encontra-se claramente nas diferenças da prevalência da infecção pelo *M. tuberculosis*. Como o bacilo da tuberculose é uma condição necessária para o desenvolvimento de uma tuberculose associada ao VIH, encontrar-se-á pouca tuberculose num segmento populacional em que a prevalência de infecção tuberculosa seja baixa. Assim, a frequência de tuberculose associada ao VIH depende fortemente do tamanho do segmento populacional com infecção tuberculosa, da prevalência da infecção VIH e do grau de sobreposição destes dois grupos (figura 93). No estudo da Flórida [140], nem todos os haitianos com SIDA estavam previamente infectados pelo bacilo da tuberculose e, entre estes, nem todos os que tiveram tuberculose a desenvolveram no estado da Flórida. Pode assim assumir-se que o risco, ao longo da vida, de uma pessoa duplamente infectada poder desenvolver uma tuberculose durante o decurso de uma infecção pelo VIH é provavelmente superior a 30%.

Tendo em conta a prevalência específica da infecção para a idade (figuras 43-45), verifica-se que a infecção do VIH afecta preferencialmente pessoas entre os 15 e os 49

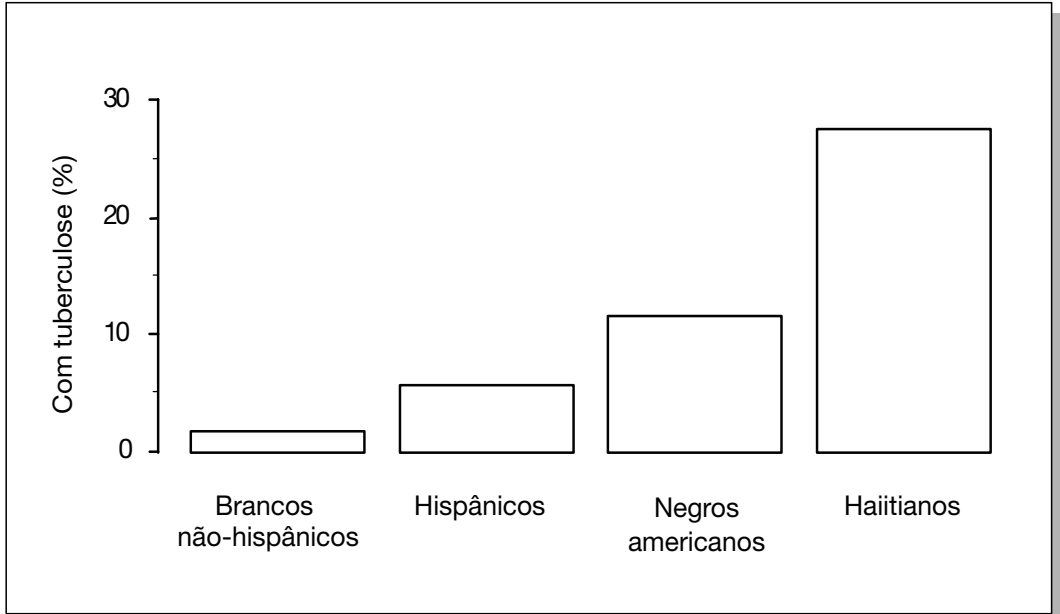


Figura 92. Tuberculose em doentes com SIDA, por raça/etnia, Flórida, Estados Unidos, 1981-1986. Dados de [140].

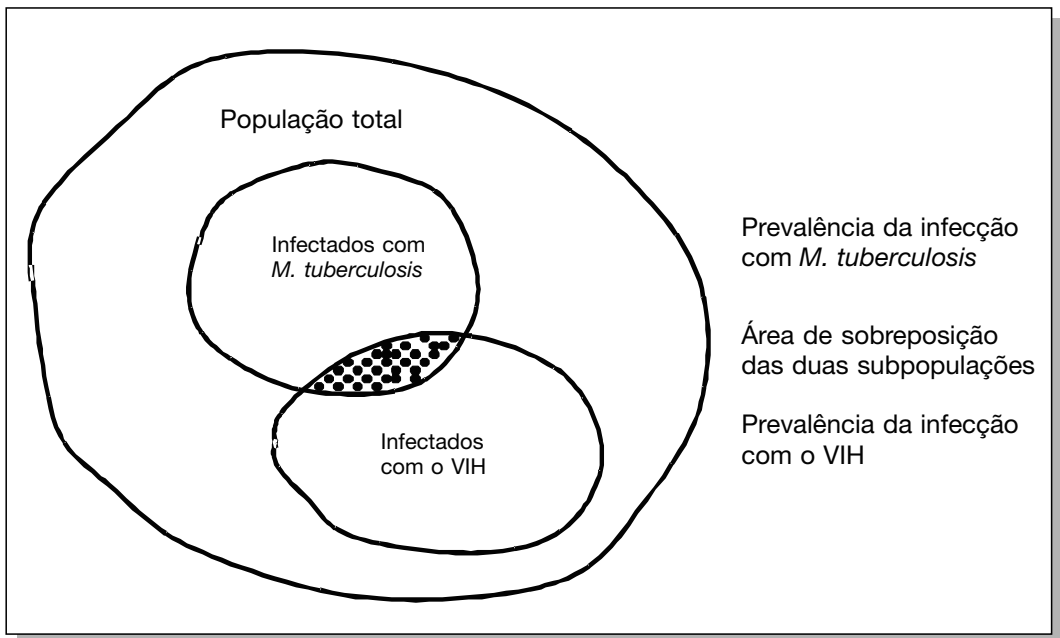


Figura 93. Determinantes para a frequência de tuberculose associada ao VIH, na comunidade.

anos de idade, e terá um impacto na tuberculose da África Subsaariana diferente do impacto nos Estados Unidos ou na Europa Ocidental.

Nos Estados Unidos, parece que, segundo dados obtidos entre negros da cidade de Nova Iorque, a infecção pelo VIH tem um impacto maior nas minorias étnicas e muito menor na população branca não-hispânica [266]. Nem todo este aumento pode ser atribuído só à infecção pelo VIH, devendo ser considerados também outros factores [268, 269, 336]. No entanto, não existem dúvidas de que nos Estados Unidos a epidemia pelo VIH levou a uma deterioração da epidemia da tuberculose em certas minorias populacionais. Como a tuberculose, nestes grupos, continuou a afectar um grande número de pessoas em idade reprodutiva, a transmissão aos seus filhos é mais provável do que entre a população branca, onde a tuberculose é, há muito, uma doença do idoso.

Existem, de momento, poucas provas de que o VIH tenha afectado seriamente a epidemiologia da tuberculose na maioria dos países da Europa Ocidental [270]. Contudo, as diferenças entre países europeus é grande, o que é evidenciado pela frequência com que a tuberculose extrapulmonar foi utilizada como doença indicadora de SIDA (figura 94) [337]. A maior proporção de casos de SIDA com tuberculose extrapulmonar foi encontrada em Espanha e Portugal. Isto não surpreende, uma vez que estes dois países notificaram a maior incidência de tuberculose entre os países de toda a Europa Ocidental, em 1996 [282]. Cerca de 30% dos doentes com SIDA, em Espanha, tiveram tuberculose extrapulmonar como definidora da doença, entre 1988 e 1993 [314]. A incidência da tuberculose na Catalunha (noroeste de Espanha) aumentou 50%, de 1987 a 1993, sendo 60% deste aumento atribuído directamente à SIDA [338]. Noutros países europeus, não é tão evidente o aumento da tuberculose atribuível à infecção VIH. No entanto, certas cidades como Paris, em França [330], e Amsterdão, na Holanda [340], notaram um efeito marcado. Pelo contrário, o impacto da infecção VIH no aumento das notificações em Inglaterra e no País de Gales não é tão claro [341], e o seu contributo na morbidade foi considerado modesto em 1991 [342]. Num estudo realizado em Edimburgo, Escócia, verificou-se que apenas cinco em mais de 1000 doentes seropositivos para o VIH tiveram tuberculose [343].

África Subsaariana

Num grande número de países da África Subsaariana, a epidemia da tuberculose foi seriamente afectada pela epidemia VIH [143, 288, 344, 345]. Foi calculado que cerca de um terço dos casos de tuberculose, variando de 0 a 72 %, entre 1985 e 1993, não teriam ocorrido, na África Sub-saariana, se a tendência pré-1985 tivesse continuado [346].

No Burundi, as notificações por tuberculose mais do que duplicaram, de 1984 a 1991 [347]. Num hospital em Brazaville, na República do Congo, a prevalência da infecção VIH nos doentes tuberculosos aumentou de 3 para 24 % apenas em 4 anos, de

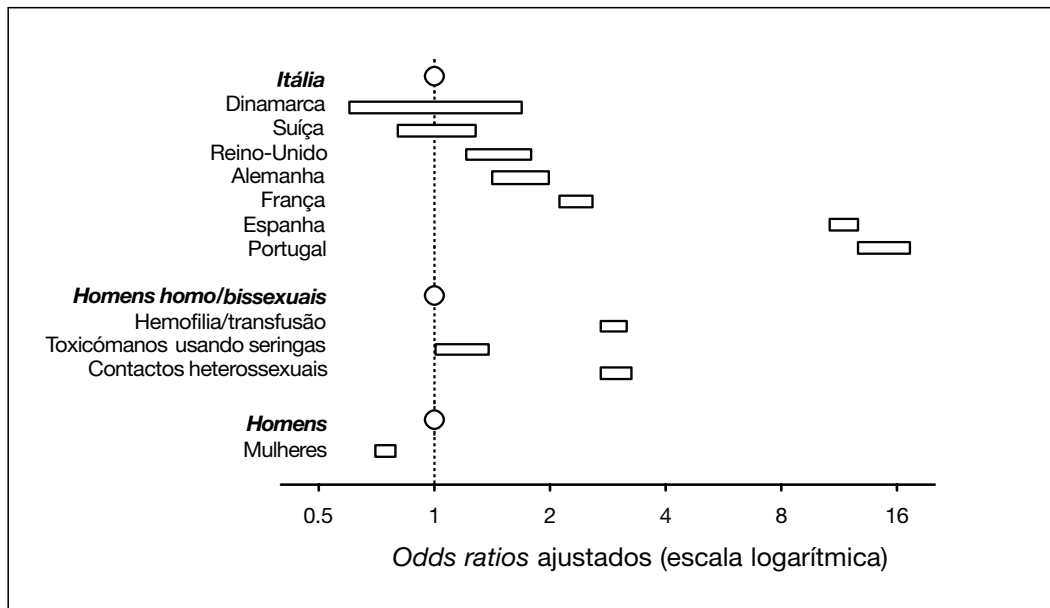


Figura 94. Odds relativo da tuberculose extrapulmonar como indicador de doença por SIDA, na Europa, por países (apenas os países seleccionados), por tipo de transmissão e por sexo. A linha vertical tracejada indica a unidade para comparação, as circunferências representam a referência para cada variável e as caixas horizontais indicam os intervalos para 95% de confiança. Dados de [337].

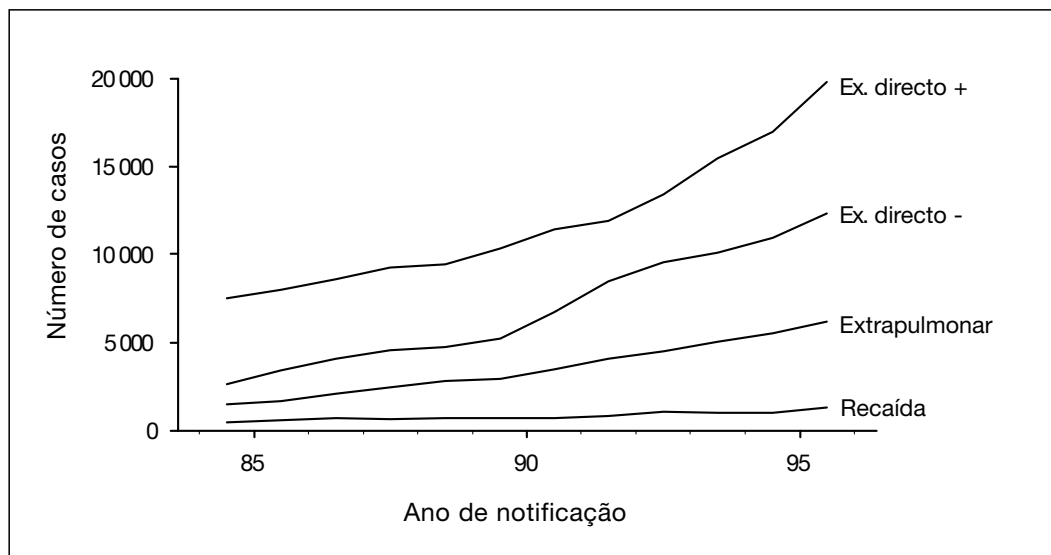


Figura 95. Notificação de casos de tuberculose, por forma de apresentação da doença, Tanzânia, 1984 – 1995. Figura reproduzida de [356].

1988 a 1992 [348]. Na Costa do Marfim, num estudo necróptico, feito em doentes que morreram com infecção VIH, constatou-se que a tuberculose tinha sido a causa de morte em 32% dos casos [349]. No Malawi, o número de tuberculoses notificadas quase que quadruplicou de 1985 a 1995 [350]. Também tem havido grandes aumentos nas notificações de tuberculose, em parte devidos ao VIH, no Quénia [351], Zâmbia [352], Zimbabué [353] e noutros países [354, 355].

Na Tanzânia, a notificação de casos de tuberculose aumentou, aparentemente, dum modo exponencial, de 1984 a 1995 (figura 95) [356].

Além do aumento do número de casos, é também preocupante o facto de a distribuição etária dos casos com baciloscopias positivas ter mudado. De 1984 a 1995, o pico de casos com baciloscopias positivas mudou nitidamente para um grupo etário mais jovem (figura 96) [356]. Do ponto de vista epidemiológico, este facto é um sinal de mau presságio, uma vez que melhorias na situação epidemiológica devem, invariavelmente, estar associadas a um aumento na idade média dos doentes, enquanto que uma diminuição da idade média indicaria uma maior perpetuação da transmissão a segmentos populacionais mais jovens.

O grande impacto do VIH na tuberculose na Tanzânia (indicadora da situação em muitos outros países Subsaharianos) foi demonstrado num estudo representativo da seroprevalência VIH, realizado em todo o país, em doentes com tuberculose [357]. Os resultados indicam que 30 a 45 % dos doentes com tuberculose estão infectados pelo VIH. O risco de infecção VIH está desigualmente distribuído pelo país.

Este estudo mostrou que a probabilidade de um doente com tuberculose ser infectado pelo VIH é maior no grupo etário dos 25 – 34 anos e no sexo feminino. Os casos de tuberculose extrapulmonar tinham maior probabilidade de ter infecção VIH. A vacinação BCG parecia dar uma protecção relativa contra a tuberculose nos adultos, desde que não estivessem infectados pelo VIH. Uma segunda avaliação do estudo mostrou uma rápida progressão da infecção VIH, mesmo num período de tempo muito curto, como 3 anos (figura 97, dados não publicados, Programa Nacional de Tuberculose/Leptra, Tanzânia, OMS e UICTDR). O aumento muito rápido é particularmente importante nas áreas rurais.

Ásia

Na Ásia, o impacto da infecção VIH na morbidade da tuberculose manifestou-se mais nitidamente no norte da Tailândia. Num estudo que compreendia a realização sistemática do despiste da infecção VIH em doentes com tuberculose, verificou-se uma rápida elevação no número de notificações da doença entre 1990 e 1994 (figura 98) [358]. Este aumento foi, aparente e unicamente, devido à infecção VIH.

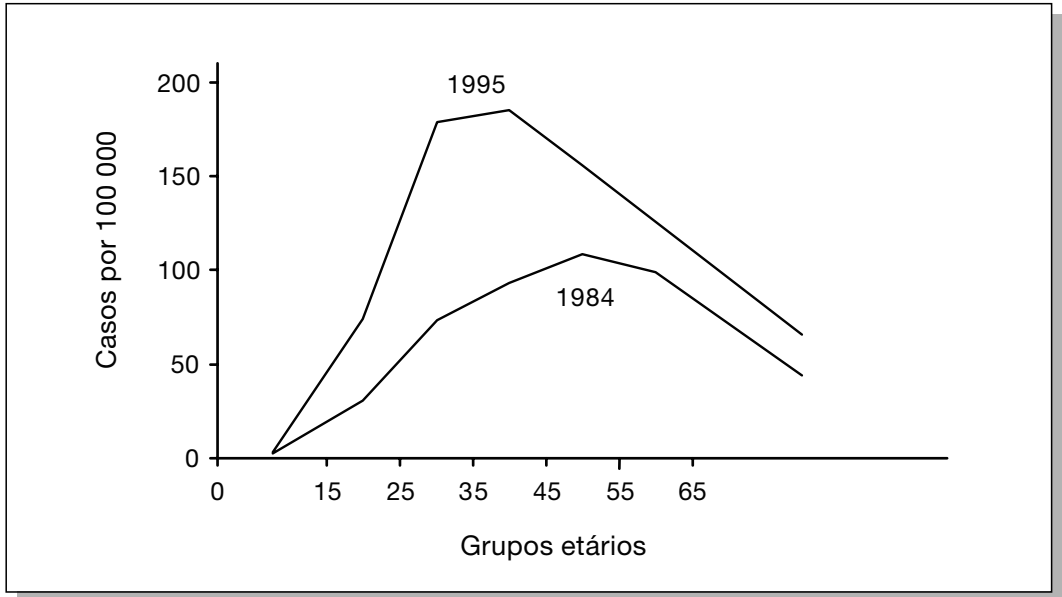


Figura 96. Taxas de notificação, específicas para a idade, de casos de tuberculose com baciloscopias positivas, na Tanzânia, comparando 1984 com 1995. Dados de [356].

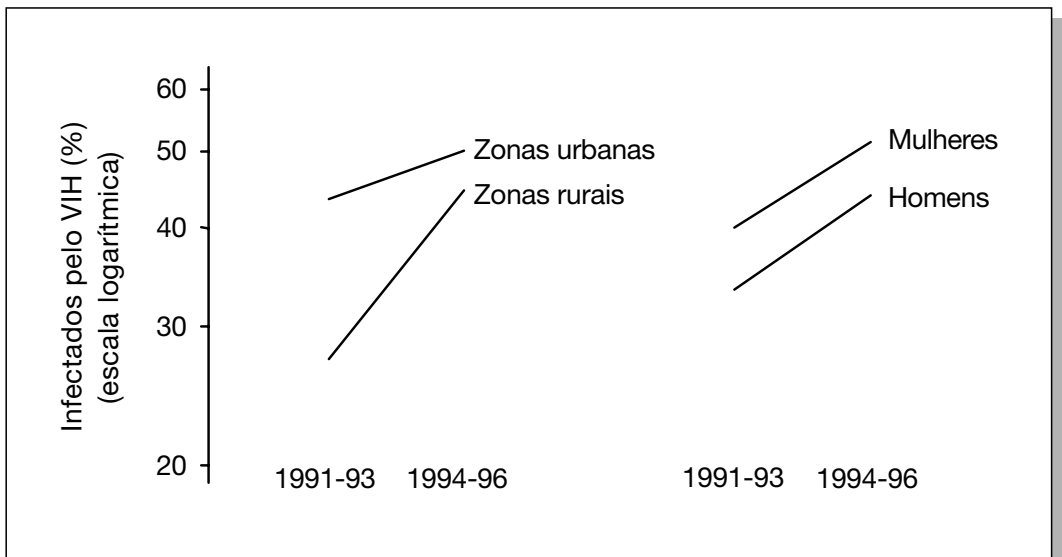


Figura 97. Modificações da seroprevalência do VIH em doentes tuberculosos, na Tanzânia, entre 1991–1993 e 1994–1996. Dados não publicados, Programa Nacional de Tuberculose / Lepra, Tanzânia, Organização Mundial de Saúde e União Internacional Contra a Tuberculose e outras Doenças Respiratórias.

Pouco se sabe, por enquanto, sobre a infecção VIH nos doentes com tuberculose na Índia. Um estudo realizado no North Arcot, Estado Tamil de Nadu, mostrou uma prevalência de infecção VIH de apenas 2% em mais de 3000 doentes testados [359]. No entanto, a probabilidade de aumento do número de casos de tuberculose é grande: os primeiros quatro casos de infecção VIH em Manipur, um dos estados do nordeste da Índia, em 1991, todos tinham tuberculose [360].

O impacto potencial da infecção VIH na tuberculose, no Vietname, encontra-se ilustrado num estudo realizado num centro de doenças respiratórias de um hospital na cidade de Ho Chi Minh, onde 70% dos doentes VIH sintomáticos tinham simultaneamente tuberculose [361]. Na mesma cidade, a prevalência da infecção VIH em toxicodependentes que se injectam aumentou de 1%, em 1992, para 39%, em 1996. A infecção VIH foi identificada em 42 das 53 províncias do país [362]. Consequentemente, pensa-se que a tuberculose vai aumentar consideravelmente num futuro próximo.

América Latina

Num estudo realizado no Brasil, entre 1987-1988, a infecção VIH em doentes com tuberculose pulmonar era inferior a 1% [363]. Num outro estudo realizado no Rio de Janeiro, em 1989, a infecção VIH em doentes com tuberculose aumentou para valores um pouco acima dos 5% [364]. Num estudo mais recente, a tuberculose é reconhecida como a terceira manifestação mais importante de SIDA, e a transmissão da infecção tuberculosa entre os infectados pelo VIH foi documentada como importante, num sistema prisional, num estudo realizado em mulheres encarceradas em São Paulo, Brasil [365].

Em Santo Domingo, República Dominicana, um estudo realizado em crianças com tuberculose mostrou uma seroprevalência VIH de 6% entre 1991 e 1994 [366].

Contribuição da doença primária progressiva, da reinfeção exógena e da reactivação endógena na morbilidade

São três os componentes que contribuem para a morbilidade da tuberculose:

- Tuberculose primária progressiva (progressão da infecção subclínica para doença nos 5 anos após a infecção) [137];
- Casos resultantes duma reinfeção exógena pelo *M. tuberculosis* (tuberculose resultante duma segunda infecção que se sobrepõe à primeira);
- Casos resultantes de uma reactivação endógena duma primeira infecção (mais de 5 anos após a primeira infecção) [367].



Figura 98. Notificação da tuberculose em Chiang Rai, segundo a situação VIH, Tailândia, 1990-1994. Dados de [358].

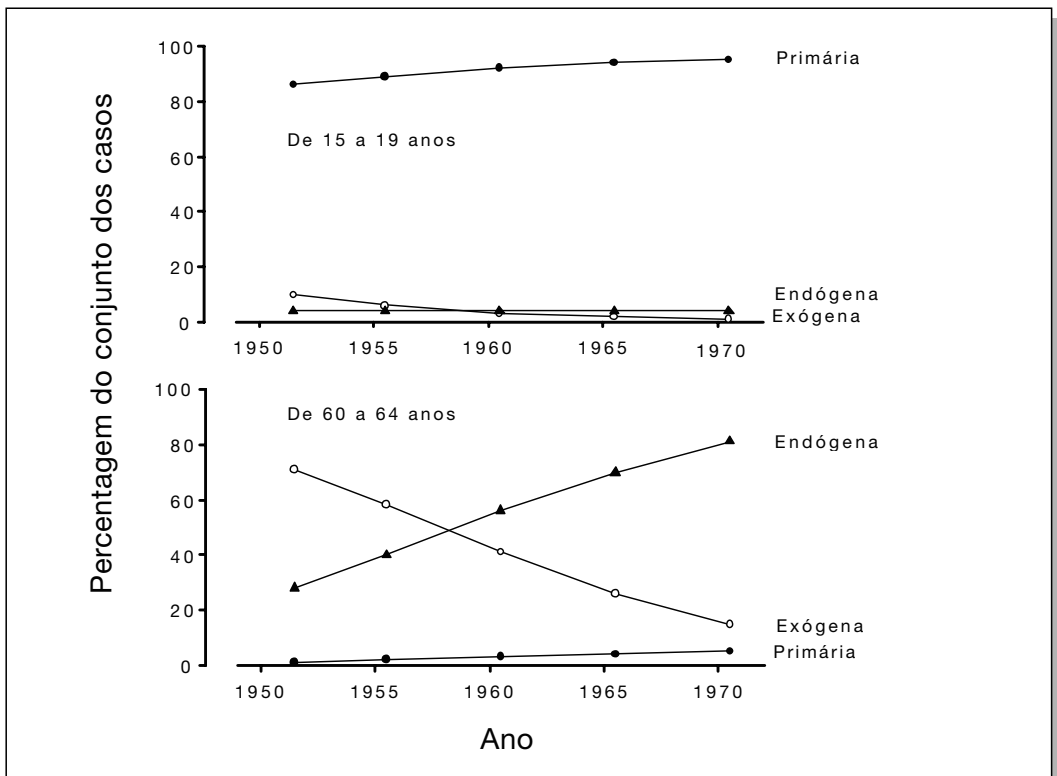


Figura 99. Contribuição percentual estimada para a morbilidade da tuberculose, resultante de infecções recentes (círculos a cheio), de uma reactivação endógena (triângulos) e de uma reactivação exógena (circunferências). Modelo adaptado aos dados da Holanda, para o sexo masculino com idade compreendida entre os 15–19 e os 60–64 anos, respectivamente. Dados de [367].

Sutherland e colaboradores desenvolveram um modelo na Holanda, para o período de 1951 a 1970, no sentido de calcular a contribuição das três componentes nos dados obtidos durante este período [367]. O exemplo da figura 99, para o sexo masculino, de dois grupos etários diferentes, 15 a 19 anos e 60 a 64 anos, mostra não apenas as grandes diferenças estimadas para as diferentes idades mas também as grandes variações ao longo do tempo.

Ao longo deste período, o risco de infecção tuberculosa na Holanda diminuiu anualmente, em média, quase 14 por cento. Em qualquer dos anos estudados, a tuberculose com origem na infecção primária foi a principal responsável no grupo etário mais jovem, tendo os outros dois componentes desempenhado um papel muito reduzido. Por outro lado, no grupo etário mais velho, a tuberculose primária contribuiu pouco para a morbidade ao longo de todo o período em causa, enquanto que as contribuições relativas da reactivação exógena e endógena mudaram de posição de uma maneira importante: à medida que o risco de infecção diminuía, mais importante se tornava o papel da reactivação endógena.

Estes achados são, muito provavelmente, universais: quanto maior for o declínio do risco de infecção e quanto mais idosa for a população, mais importante se torna a reactivação endógena de uma infecção preexistente como fonte de novos casos. Esta tem sido, de uma maneira geral, a situação na maioria dos países industrializados. O conhecimento das contribuições relativas destes três componentes para a morbidade da tuberculose tem importantes repercussões programáticas. Quanto maior for a proporção de casos atribuídos quer a uma infecção recente, quer a uma reinfeção exógena, e quanto menor for a proporção de casos atribuídos à reinfeção endógena, maior a probabilidade de sucesso de uma intervenção dirigida à redução da duração da infecciosidade.

Estudos moleculares de caracterização individual da estirpe de *M. tuberculosis* permitem uma avaliação actual do papel da doença resultante de uma tuberculose recente e reinfeção comparada com a doença resultante de uma reactivação endógena. Usando técnicas como a tipagem RFLP de estirpes de *M. tuberculosis*, foi possível demonstrar, em certas regiões dos Estados Unidos, que a tuberculose resultante de uma infecção recentemente adquirida era muito mais frequente do que o inicialmente previsto.

Quarenta por cento dos casos de tuberculose na cidade de Nova Iorque e um terço dos casos em S. Francisco foram atribuídos a uma transmissão recente [368, 369]. Só assim se percebe que as medidas de controlo, adoptadas na cidade de Nova Iorque, tivessem um impacto imediato na incidência da tuberculose [245].

Tuberculose atribuível ao M. bovis

Nos países industrializados, parece que a tuberculose causada pelo *M. bovis* se tornou pouco frequente. Contudo, o diagnóstico laboratorial pode ser difícil [47],

conduzindo à subnotificação, ou, eventualmente, a classificação errónea do organismo, como sendo de outras espécies do *M. tuberculosis complex*. Kleeberg fez uma revisão da frequência das notificações do *M. bovis* [370]. Nas primeiras décadas do século XX, o bacilo bovino era frequentemente relatado como o responsável por 10 a 30 por cento dos casos de tuberculose ganglionar e por cerca de 5% dos casos de tuberculose pulmonar. Pela década de 60, a proporção de casos diminuiu para menos de 1 a 2% na maioria dos países que a notificam.

Epidemiologia preditiva: futuro da epidemia

Países industrializados

A evolução da epidemia nos países industrializados será determinada por múltiplos factores. Na maioria dos países da Europa Ocidental, pensa-se que a infecção VIH terá apenas um pequeno impacto, uma vez que os segmentos da população em risco para a infecção VIH são rapidamente substituídos por coortes quase sem infecção tuberculosa.

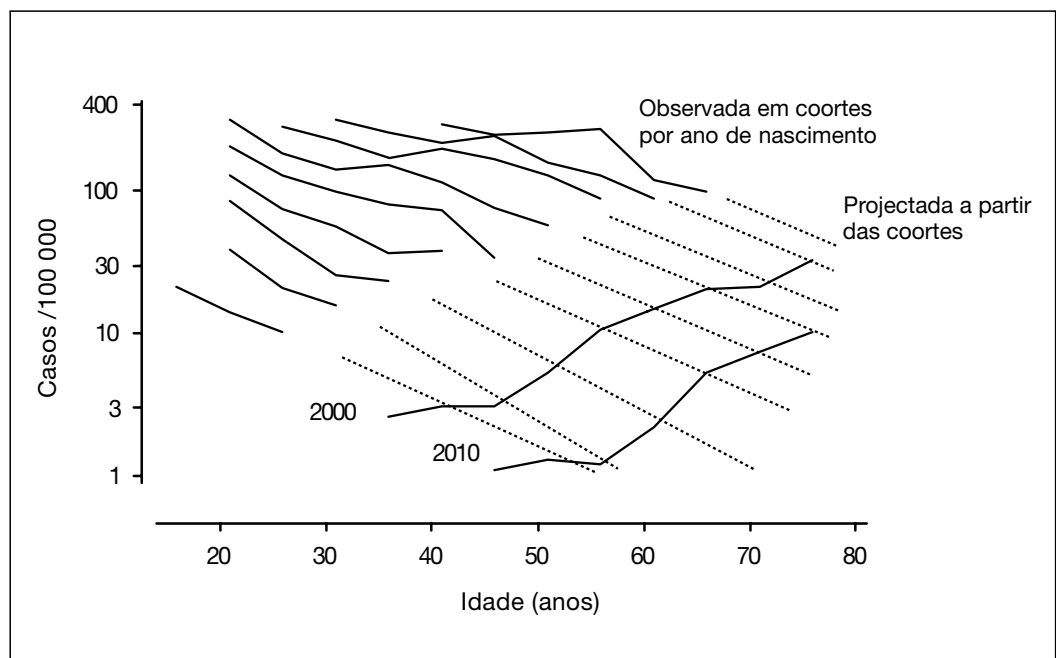


Figura 100. Incidência projectada da tuberculose do aparelho respiratório, nos indivíduos do sexo masculino, nos anos de 2000 e 2010, na Finlândia. Os valores encontrados são casos de tuberculose ajustados para a idade, em coortes de nascimentos de 5 anos. As linhas a ponteado indicam as projecções da incidência na mesma coorte de nascimento. A partir destas, estima-se a incidência específica para a idade esperada para os anos 2000 e 2010. Dados de [271].

Enquanto que a infecção VIH pode causar aumentos na tuberculose em toxicodependentes seropositivos, é pouco provável que este excesso de morbidade afecte a população indígena destes países.

Härö calculou a incidência da tuberculose na Finlândia baseado na análise histórica da morbidade da tuberculose em coortes de nascimentos [271]. Estas projecções prevêm uma diminuição acentuada da tuberculose na população indígena finlandesa (figura 100).

Entre 2015 e 2020, a incidência esperada terá caído para valores abaixo de um caso por milhão de habitantes.

As projecções finlandesas, muito provavelmente, aplicam-se de uma maneira geral, à população indígena da maioria dos países da Europa Ocidental, havendo, contudo, um *senão*: como já se demonstrou, a migração internacional, nos países industrializados, tem um impacto crescente nas notificações por tuberculose. Assim, na maioria destes países, a morbidade por tuberculose pode continuar a diminuir, pode estabilizar ou pode até aumentar, dependendo da extensão da migração e da origem dos imigrantes. Como o risco de infecção, a partir de casos indígenas, está rapidamente a diminuir, a contribuição dos casos entre os imigrantes, na transmissão da doença, tornar-se-á relativamente mais importante. Na Holanda, entre 1993 e 1995, calcula-se que um pouco menos de um quinto de todos os casos resultaram duma transmissão recente a partir de uma fonte não holandesa [304]. A magnitude absoluta dos casos resultantes deste tipo de transmissão é relativamente pequena e o mais provável é continuar como tal, mas a sua contribuição relativa vai retardar a tendência natural para a auto-eliminação da tuberculose nestes países.

Nos países multi-étnicos como os Estados Unidos, já se verificou que o laxismo no controlo conduz rapidamente a um ressurgimento da tuberculose nos grupos étnico/raciais com uma prevalência da infecção tuberculosa superior à da população em geral. Esta situação será particularmente importante se se juntarem vários factores que favoreçam a transmissão e a progressão da infecção para doença. Estas experiências, especialmente as relatadas na cidade de Nova Iorque, mostram também que a tomada clara de medidas de controlo podem influenciar a evolução da epidemia.

Países de baixo rendimento

A tuberculose e a infecção VIH são duas condições que se ligaram intrinsecamente, uma vez que a prevenção da primeira depende, de um modo precário, da integridade do sistema de imunidade celular, enquanto que a segunda a destrói. Consequentemente, é provável que a epidemia da tuberculose se agrave consideravelmente, num futuro próximo, em muitos dos países de baixo desenvolvimento. Nos países com uma

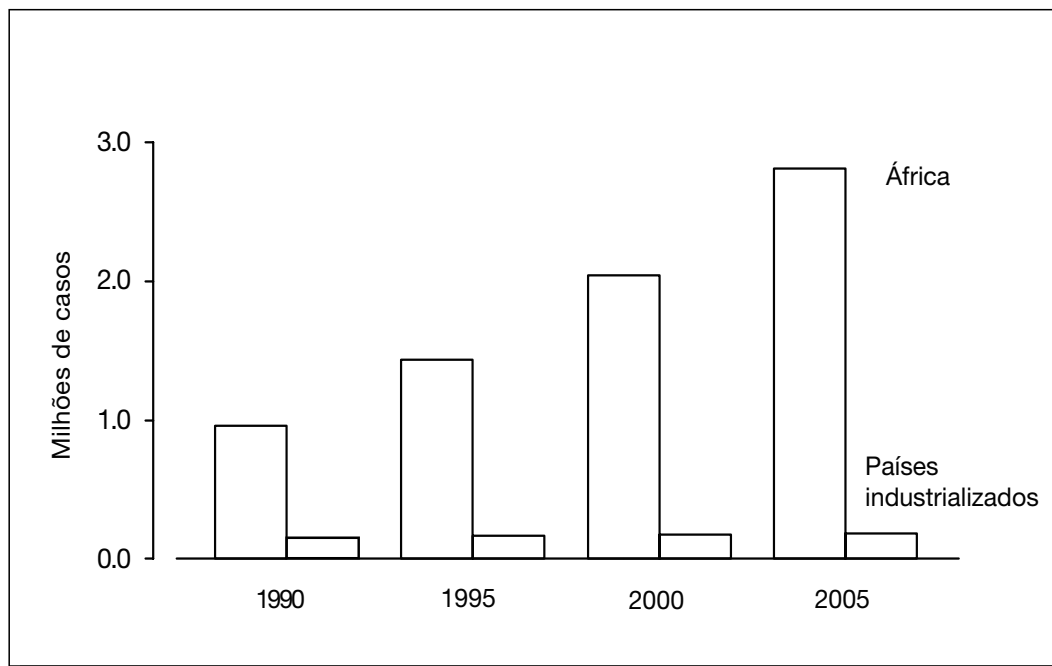


Figura 101. Previsão da incidência da tuberculose feita pela Organização Mundial de Saúde, comparando África e países altamente industrializados, de 1990 a 2005. Dados de [289].

prevalência elevada da infecção tuberculosa nos grupos etários jovens, mas que não estão seriamente afectados pela pandemia VIH, a situação permanece precária. A evolução da epidemia nestes países dependerá, em grande parte, do sucesso na implementação de estratégias de controlo, com a finalidade de reduzirem o risco de infecção na comunidade o mais rapidamente possível.

Um modelo que prevê a extensão futura do problema da tuberculose na África Subsahariana sugere que, mesmo do ponto de vista mais optimista possível, a tuberculose vai aumentar 50 a 60%, entre 1980 e 2000 [371]. Neste modelo, a existência de cenários em que há um aumento, em dez vezes, dos casos bacilíferos não é pouco provável.

Uma avaliação feita pela OMS, em 1993, tentou prever o desenvolvimento da incidência da tuberculose em várias regiões do mundo. Esta previsão teve em consideração o estado actual das medidas de controlo, o crescimento da população, o impacto da infecção VIH e outros factores [289]. A previsão para a África Subsahariana contrasta com a dos países altamente industrializados (figura 101).

Com os esforços actuais de controlo e sem um acréscimo de medidas adicionais para controlar a transmissão e o diagnóstico rápido de novos casos emergentes de tuberculose infecciosa, é provável que a situação global da tuberculose se agrave nos próximos anos, como previsto no modelo de Dye e colaboradores, da OMS [126]. A ameaça é particularmente grave para os países já seriamente afectados pela pandemia VIH e com maus programas de controlo da tuberculose.

Mortalidade por tuberculose

Nos países industrializados, a morte por tuberculose é o indicador da epidemia de tuberculose que tem registos mais antigos. Em contraste, nos países pouco desenvolvidos, a informação sobre as mortes raramente, ou nunca, é recolhida. Algumas precauções têm que se ter em conta ao interpretar os dados da mortalidade e os óbitos. A mortalidade por tuberculose foi registada durante várias centenas de anos em alguns países, muito antes de a natureza infecciosa da doença e o seu agente causal serem identificados. A determinação da tuberculose como causa de morte, particularmente nos dados de fontes mais antigas, está longe de ser correcta. Na segunda metade deste século, a quimioterapia reduziu acentuadamente a letalidade da doença. Em muitos países industrializados, a mortalidade tornou-se um fraco indicador da extensão do problema. Além disso, estudos estatísticos em países industrializados mostram na informação dos certificados de óbitos a existência de múltiplos erros possíveis [372, 373].

Epidemiologia etiológica: factores de risco de morte por tuberculose (casos fatais)

O risco de morrer por tuberculose depende da localização, do tipo de doença e da altura do diagnóstico. Na era pré-quimioterapia, a letalidade da meningite tuberculosa era de cerca de 100% [374, 375]. Por outro lado, a tuberculose dos gânglios linfáticos periféricos é relativamente benigna em termos de casos fatais [160], excepto quando complicada por tuberculose com outras localizações resultantes de disseminação linfo-hematogénea.

De um ponto de vista epidemiológico, a morte por tuberculose pulmonar é a mais significativa e representa a maioria das mortes pela doença. O tipo de tuberculose pulmonar é de grande importância, pois as formas com baciloscopia positiva em exame directo têm uma letalidade muito mais elevada do que as que têm baciloscopia negativa. Isto é evidenciado num estudo de seguimento (*follow-up*) a longo termo em doentes com tuberculose internados num sanatório suíço entre 1912 e 1927, em que os casos fatais se aproximam dos 60% na tuberculose "aberta", em comparação com 10 a 15% em casos com tuberculose "fechada" (figura 102) [376]. Vários estudos da era pré-

-quimioterapia testemunham um alto índice de casos fatais na tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva [129, 377-382]. Três exemplos, do Reino Unido [380], Suécia [129] e Dinamarca [382], mostram que cerca de um terço dos doentes com tuberculose com baciloscopia positiva faleceram um ano após o diagnóstico e que, em cerca de 5 anos, metade dos dois terços restantes também faleciam (figura 103).

O prognóstico da tuberculose melhorou apreciavelmente após o advento da quimioterapia. No entanto, a mortalidade continua a manter-se em níveis inaceitáveis, por diversas razões.

É difícil averiguar até que ponto doentes morrem de tuberculose não diagnosticada, porque muitos destes casos nunca chegam a ser conhecidos. A importância relativa do problema foi, no entanto, abordada em diversos estudos. Num período de 4 anos, de 1985 a 1988, 5% de todos os casos de tuberculose notificados nos Estados Unidos nunca receberam tratamento antibacilar [383]. A proporção de casos diagnosticados na altura da morte aumenta com a idade (figura 104), e era de 15 a 20% nas formas miliares, meníngeas e peritoneais. Este estudo não faz distinção entre os casos reconhecidos apenas na autópsia e casos com suspeição clínica em que o diagnóstico definitivo só ficou disponível após a morte do doente. Noutros estudos, verifica-se que ambas as situações são relevantes [143, 349, 384, 385]. Vários estudos em autópsias revelaram que a doença tuberculosa pode ser inteiramente desconhecida e nunca

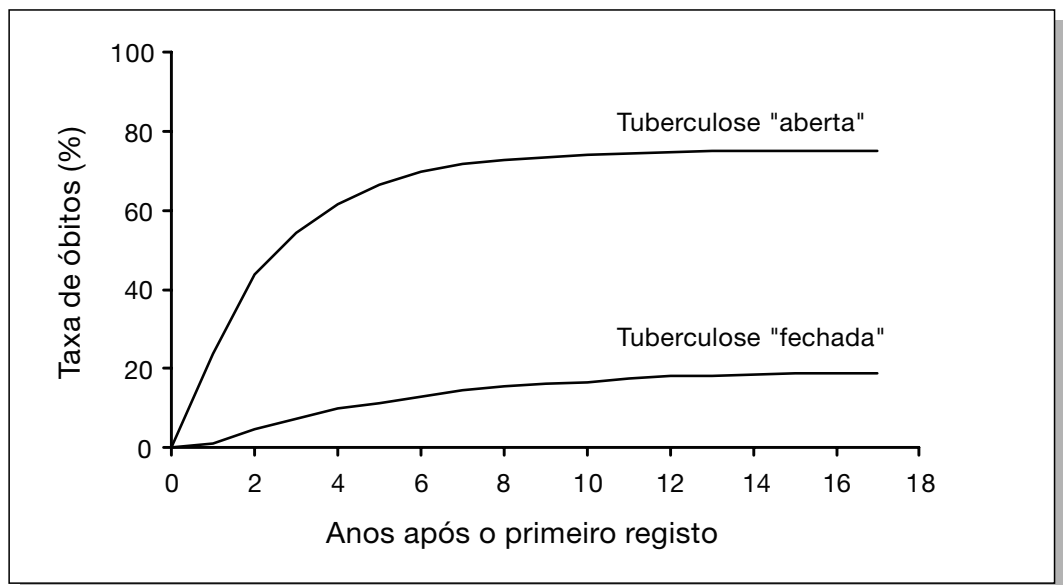


Figura 102. Seguimento longo (*follow-up*) de letalidade por tuberculose pulmonar, de acordo com o estado bacteriológico inicial, em doentes sem tratamento específico num sanatório suíço. Dados de [376].

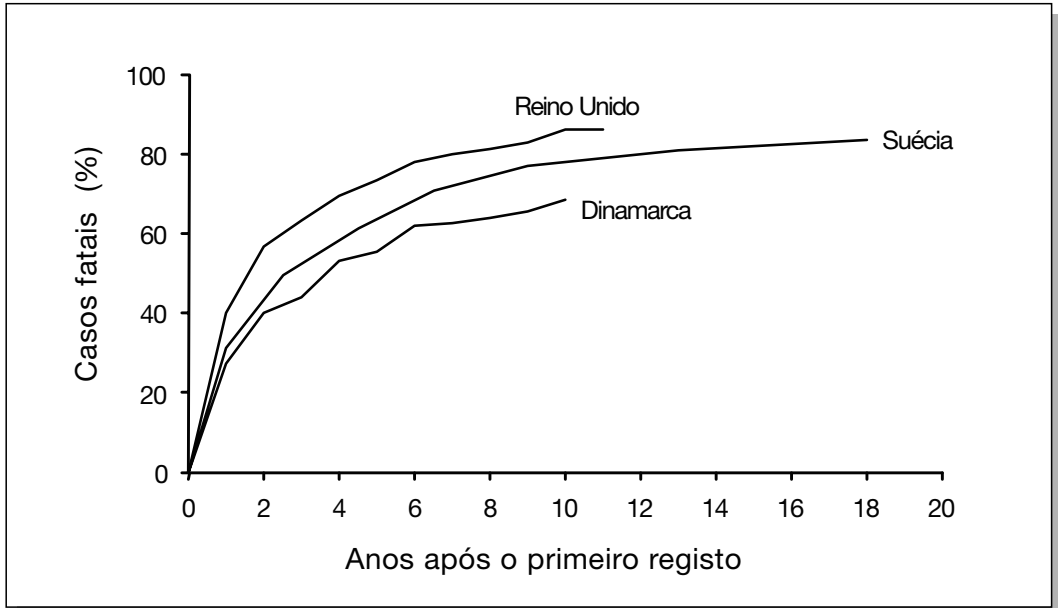


Figura 103. Letalidade cumulativa nos casos de tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva, não tratada, no Reino Unido, 1928-1938 [380], na Suécia, 1910-1934 (grupo dos 15 aos 29 anos) [129], e na Dinamarca, 1925-1929 (grupo dos 16 aos 25 anos) [382].

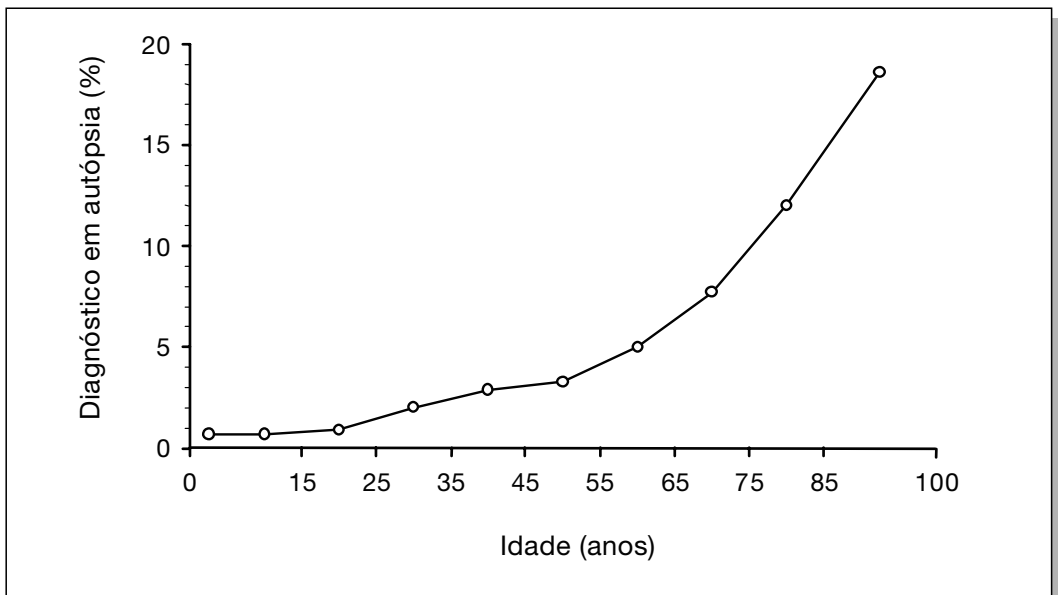


Figura 104. Proporção de casos de tuberculose diagnosticados após a morte, por idade, Estados Unidos da América, 1985-1988. Dados de [383].

suspeitada [385-388]. Em três estudos diferentes a tuberculose estava subjacente ou era uma causa contribuindo para a morte em cerca de 50% dos casos de doença desconhecida até à autópsia [384, 385, 389]. Verificou-se também que a mortalidade variava em função da especialidade do médico que efectuava o diagnóstico [390].

O erro (ou falha) no diagnóstico da tuberculose pode não só resultar na morte do doente, mas também – em pessoas com tuberculose pulmonar – contribuir para facilitar a transmissão da doença na família, amigos, pessoal de saúde e outros contactos. Num estudo realizado em Baltimore, no início dos anos sessenta, verificou-se que 44% dos casos com diagnóstico *post mortem* podiam ter sido detectados previamente [391]. O erro no diagnóstico da tuberculose pulmonar coloca os que ficam infectados por esses casos fora do alcance de medidas preventivas. Nos países industrializados, os estudos referem que a esmagadora maioria dos doentes diagnosticados na altura da morte foram previamente hospitalizados [384, 387, 391]. Isto sugere que uma ocasião propícia para evitar estas mortes foi perdida. As razões para o erro no diagnóstico incluem a omissão de medidas diagnósticas apropriadas para a confirmação da tuberculose [373, 392, 393] e a confusão de aspectos radiológicos e de sintomas e sinais clínicos de tuberculose pelos de neoplasia, pneumonia e outras doenças [387]. Estudos recentes em doentes com tuberculose e com infecção VIH mostraram que diagnósticos tardios associados a morte poderiam ser evitados se um adequado número de amostras fosse colhido e se a quimioterapia de prova fosse instituída em doentes sintomáticos e com radiografias do tórax sugestivas de tuberculose [394-396]. Uma vez diagnosticada, também a qualidade do tratamento da tuberculose afecta o resultado final. Um estudo em Arcot Norte, Índia, demonstra isto claramente [397]. Os doentes tinham um risco de morrer tanto maior quanto menos aderiam à terapêutica prescrita; este aspecto era acentuado com a idade (figura 105).

Epidemiologia descritiva: mortalidade

Em muitos países industrializados, desde há longos anos que se colhem dados de mortalidade por tuberculose [398-401]. Os dados disponíveis sugerem que a mortalidade por tuberculose em Inglaterra começou a aumentar no século XVI, e atingiu um pico em Londres, provavelmente antes de 1750 (figura 106) [399].

A epidemia de tuberculose nas capitais da Europa Ocidental atingiu o seu ponto mais alto na primeira metade do século XIX; nas da Europa Oriental, algumas décadas mais tarde. Embora a correcção do diagnóstico de tuberculose fosse certamente limitada, e a recolha de dados pudesse ter sido irregular, o padrão geral é claro. Pode talvez apoiar a conclusão de que a epidemia da tuberculose na Europa Ocidental abarcou pelo menos 300 anos, e custou, no seu ponto mais alto, as vidas de 1% da população em cada ano.

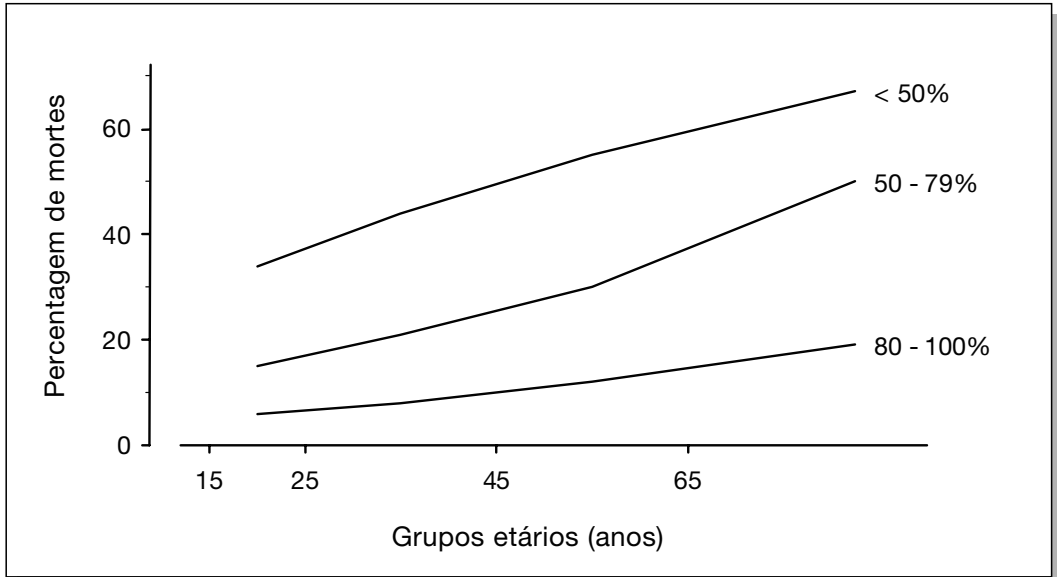


Figura 105. Taxa de mortalidade específica para a idade em doentes com tuberculose pulmonar, tratados com regimes contendo rifampicina, 6 e 36 meses após o início do tratamento, segundo a quantidade dos medicamentos tomados. Arcot Norte, Índia [397].

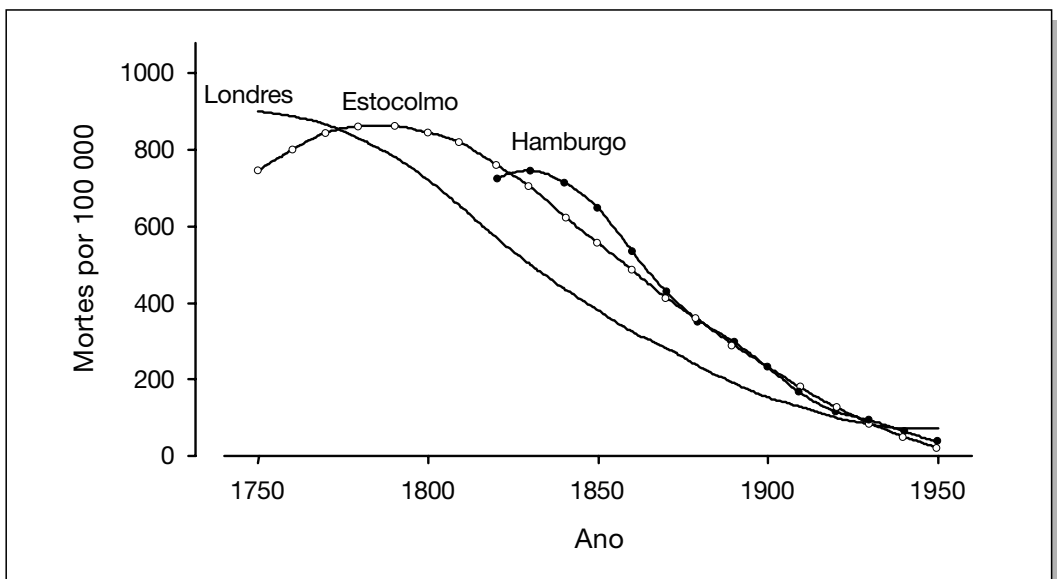


Figura 106. Mortalidade por tuberculose em Londres, Estocolmo e Hamburgo, modelada a partir dos dados disponíveis. Figura reproduzida com autorização da American Thoracic Society / American Lung Association [399].

Dados de países industrializados mostram que, durante o século XX, a mortalidade por tuberculose declinou progressivamente; cada guerra mundial provocou um pico na mortalidade [402, 403].

Particularmente elucidativos são os dados da mortalidade na Alemanha, no período entre 1892 e 1940 (figura 107) [402]. A mortalidade por tuberculose subiu cedo e em flecha com a guerra, mas no fim da Primeira Guerra Mundial diminuiu rapidamente e retomou o seu anterior declive. Assim, a tendência a longo prazo da mortalidade manteve-se inalterada pela epidemia durante a guerra. Desta forma, pode-se concluir que o risco de infecção, muito provavelmente, continuou a diminuir durante a guerra e que o aumento da morbidade, que muito provavelmente ocorreu (embora não tenha sido medido), esteve também associado à mais elevada e acelerada mortalidade que evitou um excesso na transmissão [122].

Geralmente, os dados da mortalidade em grupos etários são obtidos transversalmente e colhidos num dado ano. Andvord, na Noruega, foi o primeiro a referir que dados transversais da mortalidade fornecem uma visão incompleta da epidemiologia da tuberculose, e que uma análise de coorte por data de nascimento é muito mais esclarecedora [273-275]. Analisando de uma forma transversal os dados da mortalidade por tuberculose de Massachusetts, Frost verificou que a taxa era relativamente constante

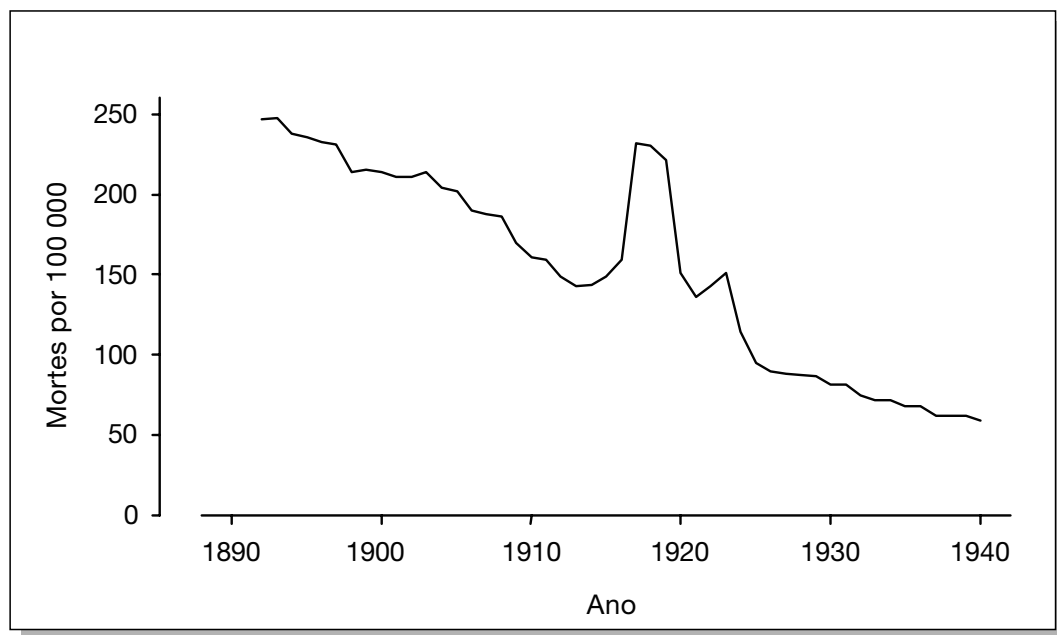


Figura 107. Mortalidade por tuberculose na Alemanha, 1892-1940. Figura reproduzida com autorização de Georg Thieme Verlag [402].

depois da idade de 30 anos [276]. No entanto, dentro de cada coorte por data de nascimento, a mortalidade fazia um pico na infância e entre os 20 e os 30 anos. Os dados da mortalidade por tuberculose respiratória na Suíça são ilustrativos da situação nos países industrializados, onde tal informação está disponível. Por exemplo, os dados transversais mostram que em cada década sucessiva a tuberculose diminuía, mas que desde 1901 ela foi, no sexo masculino, aumentando com a idade (figura 108) [404]. No sexo feminino, dois picos podem ser observados: um entre as jovens adultas e outro nas mais idosas (figura 109). As elevadas taxas observadas nos mais idosos, em estudos transversais, reflectem apenas os efeitos de uma muito mais elevada mortalidade sofrida pela coorte quando era muito mais jovem.

Três factores major determinam as características da mortalidade: as diferenças na mortalidade por grupos etários, as diferenças na mortalidade por coorte e as diferenças em períodos particulares (como durante a guerra).

Os estudos transversais da mortalidade fornecem assim apenas uma visão parcial. As diferenças por grupo etário dentro de cada coorte são aparentes e evidenciam que, por exemplo na Suíça, ao longo de todo o período de estudo, a mortalidade pesava

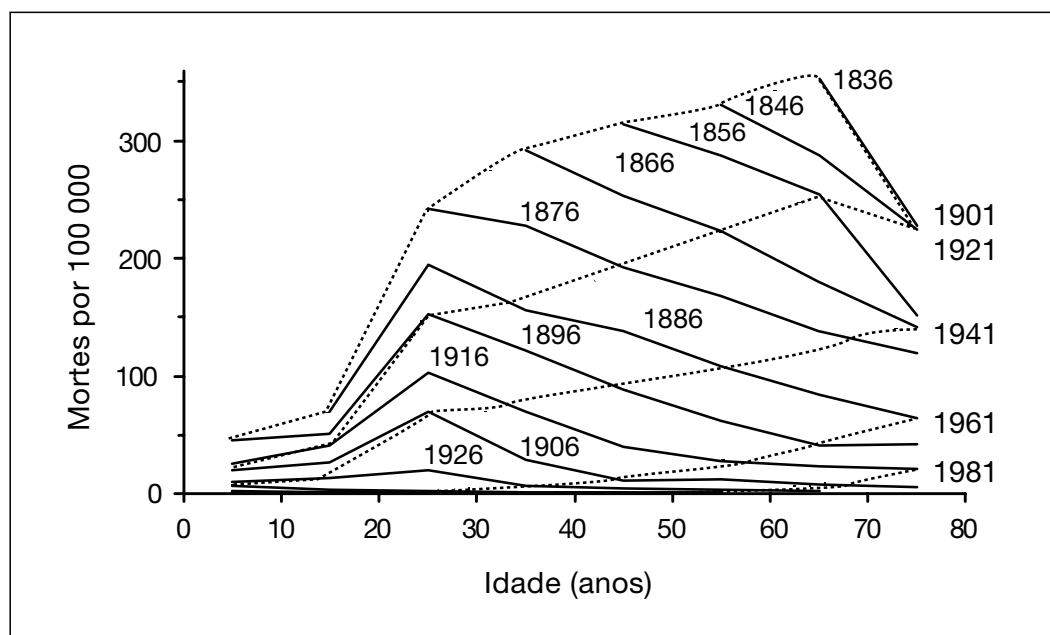


Figura 108. Mortalidade por tuberculose respiratória específica para a idade, no sexo masculino, 1901-1981, na Suíça. As linhas ponteadas representam os dados analisados transversalmente; as linhas a cheio representam os dados analisados por coorte de ano de nascimento. Figura reproduzida com autorização de Birkhauser Publishing Ltd. [404]

sobretudo nos jovens adultos dentro de cada coorte sucessiva. No exemplo da Suíça, cada coorte sucessiva sofre menor mortalidade (figuras 108 e 109) [404]. Esta forma de olhar para os dados permite ver muito mais o passado do que apenas a da observação de dados transversais. Neste exemplo, o primeiro estudo transversal disponível é de 1901. No entanto, o estudo do perfil de coorte sugere que a mortalidade por tuberculose na Suíça tinha começado a declinar muito mais cedo.

O grau de paralelismo observado entre as linhas produzidas pelas coortes sucessivas é a essência deste tipo de abordagem. Uma distorção causada por desvio no paralelismo indica a importância de acontecimentos que modificaram a mortalidade da tuberculose. O modelo proposto por Collins [405] e a sua análise dos dados de Inglaterra e País de Gales sugere que a introdução de medidas médicas, embora marcantes, apenas contam para 2 ou 3% do total do declínio na mortalidade por tuberculose respiratória. Por outras palavras, a tendência nos efeitos por coorte sugere declínio contínuo na mortalidade por tuberculose, mesmo na ausência de medidas médicas.

O número total de mortes por tuberculose foi estimado em 2,5 milhões por ano [288]; mais recentemente, a OMS reviu estes cálculos para 1,5 milhões por ano [406].

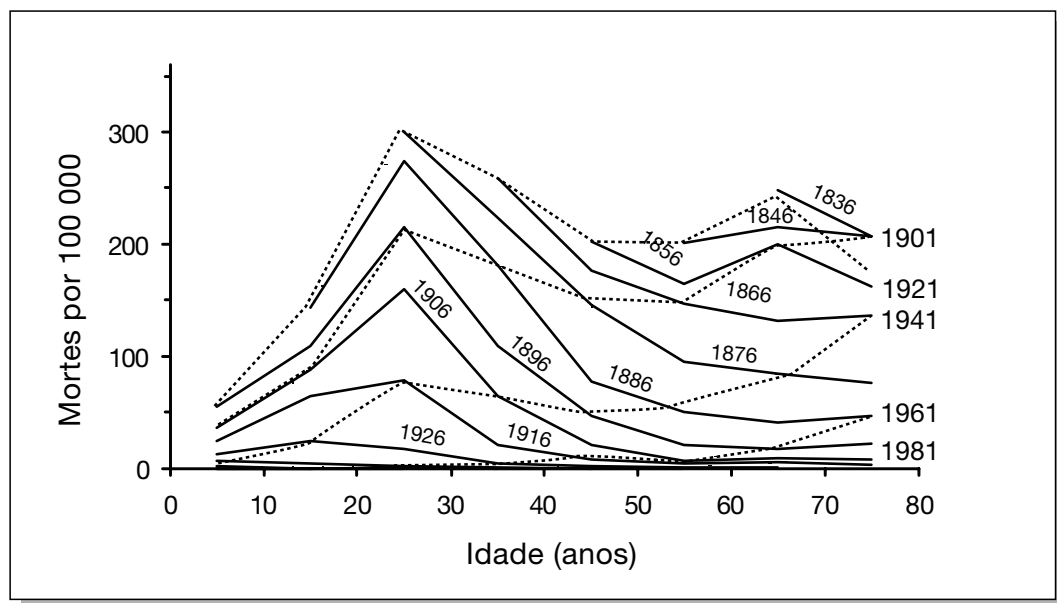


Figura 109. Mortalidade por tuberculose respiratória específica para a idade, no sexo feminino, 1901-1981, na Suíça. As linhas ponteadas representam os dados analisados transversalmente; as linhas a cheio representam os dados analisados por coorte de ano de nascimento. Figura reproduzida com autorização de Birkhauser Publishing Ltd. [404]

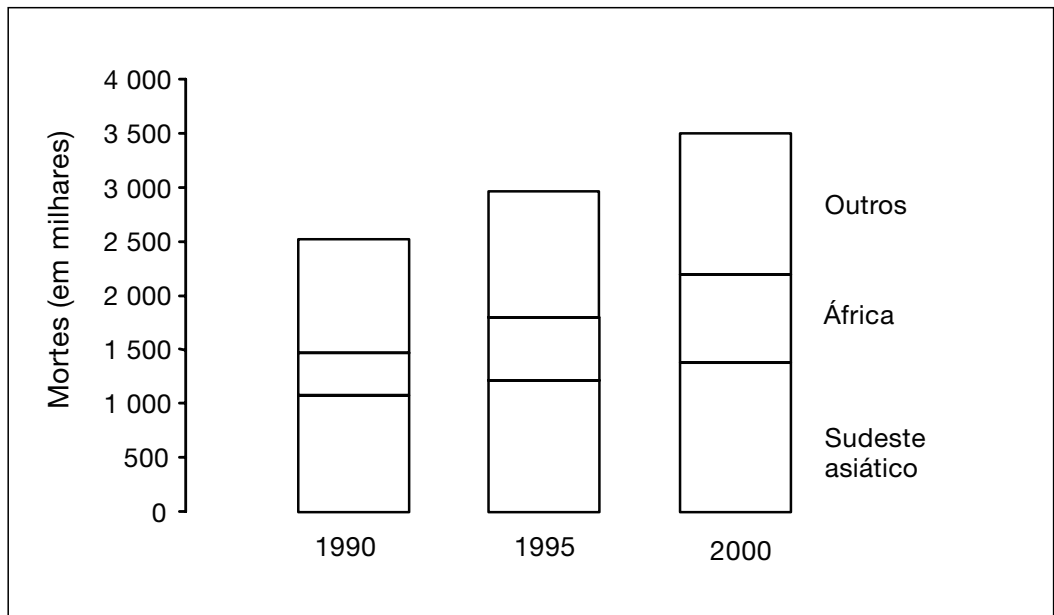


Figura 110. Estimativas da Organização Mundial de Saúde do número anual de mortes por tuberculose, 1990-2000 [289].

Epidemiologia preditiva: mortes esperadas por tuberculose

Devido ao facto de a taxa de fatalidade estar tão intimamente ligada à disponibilidade de quimioterapia eficaz e atempada, particularmente na tuberculose com baciloscopia positiva, a magnitude da mortalidade por tuberculose dependerá, no futuro, não tanto da epidemiologia da doença, mas mais da disponibilidade de tratamento efectivo.

A OMS efectuou estimativas para o número de mortes atribuíveis à tuberculose para os anos 1990-2000 [289]. Estes cálculos estão baseados no pressuposto de que a implementação de estratégias de intervenção se mantenha, durante esse período, ao nível do calculado para 1990. Segundo estas estimativas, menos de 1% da mortalidade ocorre no mundo industrializado. Em África, o número de mortes previsíveis aumentará desproporcionadamente (figura 110).

Resumo e Conclusões

No quadro 3 faz-se um resumo da epidemiologia da tuberculose em função do tipo de questão epidemiológica.

Exposição

Uma exposição significativa depende da presença de casos de doença, mas outros importantes factores determinam a magnitude da exposição. Estes englobam particularmente a duração da infecciosidade e o número de interacções caso-contacto por unidade de tempo da infecciosidade. Estes factores podem variar grandemente em função das populações, do tempo, da densidade populacional, das condições climáticas e de outros.

Infecção

A tuberculose é essencialmente transmitida por via aérea. O leite contaminado com *M. bovis* pode ser uma importante fonte de infecção na comunidade, mas parece que a sua contribuição para o conjunto da morbilidade da tuberculose é pequena. A tuberculose não é tão facilmente transmissível como outras doenças contagiosas por via aérea. O número de bacilos expelidos com a expectoração por um doente com tuberculose determina o número de pessoas que ele é capaz de infectar. Os doentes com exame directo da expectoração positiva para bacilos acido-álcool resistentes são as maiores fontes de infecção na comunidade.

O risco de um indivíduo susceptível ficar infectado depende da densidade de bacilos da tuberculose no ar inalado e do tempo de exposição a esse ar. A ventilação é, assim, importante para reduzir a concentração de partículas infecciosas no ar. As partículas infecciosas permanecem em suspensão no ar ambiente fechado por um período prolongado de tempo, mantendo o seu potencial de infecciosidade, enquanto que no exterior, expostas aos raios ultravioletas da luz solar, a sua morte rápida é a regra.

Quadro 3. Resumo da epidemiologia da tuberculose

Tipo de epidemiologia	Exposição	Infecção
Etiológica	<ul style="list-style-type: none"> • Incidência • Duração da infecciosidade • Contactos por unidade de tempo 	$P/V*\Delta t$ <ul style="list-style-type: none"> • P : Número de partículas infecciosas expelidas para o ar ambiente partilhado – exógenas, dependentes da fonte (localização da doença, aerossolização, carga bacteriana) • V: Volume do ar ambiente partilhado • Δt: Duração da exposição
Descritiva	<p>?? – não se presta a quantificação (sem unidade de medida)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Método: teste tuberculínico • Problemas metodológicos – dificuldades de execução do teste tuberculínico • Nos países em vias de desenvolvimento, metade (ou mais) da população produtiva está infectada • Nos países industrializados, metade dos infectados são idosos e 1/10 (ou menos) da população produtiva está infectada • Prevalência global da infecção tuberculosa: cerca de 1/3 da população
Preditiva	Dependente de co-variáveis etiológicas modificáveis	<ul style="list-style-type: none"> • Criar modelos de risco de infecção • Tendências: rápido declínio nos países industrializados, lento declínio nos países em vias de desenvolvimento, provavelmente ascendente em alguns países em vias de desenvolvimento afectados pela infecção VIH

Doença	Morte
<p>Factores de risco major (endógenos)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tempo desde a infecção • Infecção VIH • Tuberculose anterior não tratada ou mal tratada • Outros factores: idade, sexo, malnutrição, diabetes, silicose, neoplasias, factores genéticos, etc. 	<p>Factores de risco major da letalidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Localização principal da doença • Demora no diagnóstico e no tratamento • Idade
<ul style="list-style-type: none"> • Risco de doença mais elevado em jovens adultos • Declínio prolongado da morbilidade na população indígena dos países industrializados, com pequenas variações • Aumento da percentagem de casos dependentes das migrações internacionais, nos países industrializados • Declínio discreto da morbilidade em muitos países em vias de desenvolvimento e aumentos exponenciais em alguns países afectados pelo VIH • Estimativa: 7,5 a 8 milhões de casos novos por ano 	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidade mais elevada nos adultos jovens • Países industrializados: a epidemia data de há 300 anos e aproxima-se do fim • Países em vias de desenvolvimento: sem informação • Estimativas oficiais: 1,5 milhões de mortes por ano, difícil de confirmar
<ul style="list-style-type: none"> • Perspectivas sombrias nos países com elevada prevalência da infecção tuberculosa, nos segmentos jovens da população, e concomitante infecção VIH • Equilíbrio crítico em países com elevada prevalência da infecção tuberculosa, nos segmentos jovens da população, e com baixa prevalência da infecção VIH • Perspectivas excelentes para a população indígena da maioria dos países industrializados 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduzida a valores insignificantes na população indígena dos países industrializados • Nos países de baixo rendimento, depende da evolução da morbilidade e da implementação dos programas

Teoricamente, a incidência da infecção é epidemiologicamente o parâmetro mais informativo, uma vez que indica a extensão actual da transmissão na comunidade. Não é exequível, habitualmente, medir a incidência da infecção. A extrapolação do risco anual médio de infecção, com base em rastreios de prevalência da reactividade tuberculínica, uma aproximação deste parâmetro, tornou-se uma das mais estimadas ferramentas da epidemiologia da tuberculose. Infelizmente, o teste cutâneo tuberculínico está carregado de problemas de ordem técnica, incluindo a selecção de tuberculina padrão, a técnica de administração e a leitura do resultado. Mesmo que estas barreiras sejam ultrapassadas, muitas vezes é extremamente difícil interpretar os resultados e chegar a uma estimativa da prevalência da infecção. A sensibilização a micobactérias ambientais e o *M. bovis* dá como resultado reacções cruzadas com a tuberculina padrão. Quanto mais elevada é esta sensibilização e mais baixa é a prevalência da infecção com o bacilo da tuberculose, mais difícil se torna destringer a realidade dos factores de confundimento.

Sendo a determinação da prevalência da infecção bem sucedida, então o cálculo do risco de infecção, com base em um ou mesmo dois rastreios sequenciais, fornece informação apenas sobre a extensão da transmissão algures no passado, em função da idade dos que foram testados. Pelas suas características, o conhecimento do risco de infecção pode não captar alterações verificadas a curto termo.

O conhecimento do risco de infecção pode não fornecer informação sobre a incidência esperada; pode apenas expressar até que ponto os casos infecciosos são capazes de transmitir o bacilo da tuberculose no seio da comunidade. Esta capacidade é função do número de casos infecciosos, da duração do período de infecciosidade, das características da exposição e da população exposta.

A determinação do risco de infecção tem sido, no entanto, habitualmente usada para comparar a extensão do problema da tuberculose em populações diversas. Se tecnicamente interpretável, é a única maneira disponível de indicar a extensão da transmissão que ocorreu, em média, em períodos determinados no passado. É útil para estimativas globais do nível do problema da tuberculose numa comunidade e das suas tendências no decorrer de períodos de tempo relativamente longos.

A infecção está distribuída de maneira desigual pelo mundo. Nos países mais industrializados, uma larga proporção dos que têm 65 anos ou mais mantém-se infectada, enquanto que as gerações mais novas estão cada vez mais livres da infecção, uma vez que o risco de infecção declinou rapidamente de níveis muito altos para muito baixos ao longo das últimas décadas. Em contraste, em muitos países da Ásia, África e América Latina, o risco de infecção continua a níveis muito mais altos do que nos países industrializados, e a tendência não só não se reduz rapidamente, como o faz lentamente ou não se reduz de todo.

Estimativas actuais sugerem que cerca de um terço da população mundial está infectada com o *M. tuberculosis*. Nos países industrializados, a maior parte das pessoas infectadas encontra-se entre os idosos, enquanto que nos países menos desenvolvidos a larga maioria das pessoas infectadas está nos grupos etários reprodutivos e mais produtivos economicamente. A melhoria da situação epidemiológica irá requerer meios que possam reduzir o risco de infecção na comunidade. Isto iniciará um efeito de coorte, resultando na redução do reservatório de pessoas infectadas, por substituição de coortes pesadamente infectadas por coortes com cada vez menos infecção. A redução do risco de infecção implica não só uma atempada identificação dos casos infecciosos, mas também o tratamento curativo dos identificados. Este último aspecto é muito importante, pois um tratamento inadequado pode prolongar a sobrevida de doentes com excreção prolongada de bacilos. Além disso, os bacilos de tais doentes poderão ser mais frequentemente resistentes aos medicamentos utilizados nos tratamentos standardizados, conduzindo, assim, a insucessos terapêuticos secundários entre os que evoluem para uma tuberculose activa, após infecção a partir de um eliminador crónico.

Doença

Na evolução de infecção latente, subclínica, com o *M. Tuberculosis*, para doença manifesta, foi identificada uma multitude de factores de risco. Os três mais importantes em termos práticos são a coinfeção com o VIH, a infecção recente com o bacilo da tuberculose e as lesões curadas de uma prévia tuberculose nunca tratada. Globalmente, o baixo peso corporal pode ser de considerável importância devido à sua elevada prevalência, particularmente nos países em vias de desenvolvimento. Outros factores, como, por exemplo, a cirurgia de *by pass* jejunoileal, são, no essencial, curiosidades epidemiológicas.

Em países industrializados, a tuberculose reduziu-se acentuadamente no século XX e, em muitos deles, está à beira da eliminação na população indígena. No entanto, a migração internacional aumentada irá ainda contribuir para a morbidade da tuberculose em muitos destes países. Largas diferenças na frequência da doença podem também ser observadas no seio dos países industrializados, afectando desproporcionadamente os pobres e, como acontece nos Estados Unidos, as minorias étnicas/raciais. Entre estes últimos, a tuberculose continua sendo largamente uma doença dos jovens; entretanto, na maior parte da Europa, na população branca não-hispânica dos Estados Unidos, nas populações não-aborígenas (mas naturais) de países ricos como a Austrália, a Nova Zelândia e o Canadá, a tuberculose tornou-se uma doença dos idosos. Em segmentos da população em que uma larga proporção de gente jovem continua a ser infectada com o bacilo da tuberculose, a epidemia do VIH está a causar o ressurgimento da tuberculose; e isto passa-se tanto em países ricos como em países em vias de

desenvolvimento. Em muitos países industrializados a proporção de casos de nascidos no estrangeiro aumenta de forma constante.

A distribuição da tuberculose é muito desigual através do mundo. Dos 7,5 a 8 milhões de casos que se estima surgirem globalmente em cada ano, apenas 5% ocorrem em países industrializados. A pandemia do VIH está a agravar drasticamente a situação da tuberculose em países com alta prevalência da infecção com o *M. tuberculosis* entre os jovens e com alta incidência e prevalência da infecção VIH. Na actualidade, este é particularmente o caso dos países da África Subsahariana. O VIH pode alterar directamente o curso da tuberculose, conduzindo à reactivação de uma infecção latente, ou à progressão directa de infecção recente para doença (dependendo do que aparece primeiro, o VIH ou o *M. tuberculosis*). Ainda mais ameaçador, de um ponto de vista epidemiológico, é o perigo inerente de que o excesso de casos provocado por estes mecanismos venha possivelmente a interromper o animador declínio do risco de infecção com o *M. tuberculosis* verificado no passado.

Morte

A taxa de letalidade da tuberculose é determinada largamente pela localização, pelo tipo de doença e pela intervenção apropriada e atempada. A tuberculose não-tratada, com expectoração positiva em exame directo, conduz à morte em cerca de 30 a 40% dos casos, no espaço de um ano, e, cumulativamente, mata 50 a 70% em 5 a 7 anos. A tuberculose não-identificada não é invulgar, quer em países em vias de desenvolvimento, quer em países industrializados. Com a diminuição da frequência da doença nos países industrializados, o diagnóstico pode, de facto, não ser efectuado mais vezes, conduzindo a mortes evitáveis e, no caso da tuberculose pulmonar infecciosa, permitindo a transmissão não reconhecida do bacilo.

Os dados da mortalidade indicam que a actual epidemia da tuberculose nos países industrializados atravessou vários séculos, atingindo o seu pico nos diferentes países europeus entre os finais do século XVIII e meados do século XIX. A mortalidade da tuberculose já não é um indicador epidemiológico útil, em grande parte por se ter tornado um evento raro nos países mais industrializados, e também porque habitualmente não é, com rigor, registado e relatado nos países em vias de desenvolvimento.

Actualmente, estima-se que cerca de 1,5 milhões de pessoas morrem de tuberculose em cada ano.

A extensão com que a tuberculose continua a matar depende, em larga escala, da amplitude com que as modernas estratégias de intervenção ficam, ou não, disponíveis nos países em vias de desenvolvimento.

Bibliografia

1. American Thoracic Society, Centers for Disease Control. Diagnostic standards and classification of tuberculosis and other mycobacterial diseases (14th edition). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1981; 123: 343-58.
2. Rieder HL. Opportunity for exposure and risk of infection: the fuel for the tuberculosis pandemic. (Editorial). *Infection*, 1995; 23: 1-4.
3. Comstock GW, Cauthen GM. Epidemiology of tuberculosis. In: Reichman LB, Hershfield ES, editors. *Tuberculosis. A comprehensive international approach*. Edition 1. New York: Marcel Dekker Inc., 1993: 23-48.
4. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle*, 1976; 57: 275-99.
5. Styblo K, Daňková D, Drápela J, Calliová J, Jezek Z, Krivánek J, et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. *Bull. World Health Organ.*, 1967; 37: 8 19-74.
6. Krivinka R, Drápela J, Kubik A, Daňková D, Krivánek J, Ruzha J, et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. Second report (1965-1972). *Bull. World Health Organ.*, 1974; 51: 59-69.
7. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329: 784-91.
8. Bundesamt für Statistik. *Statistisches Jahrbuch. Eidgenössische Volkszählung 1990. Haushalte und Familien*. Table 1.11a. Entwicklung der Haushaltgröße, 1920-1990. Edition 1. Bern: Bundesamt für Statistik, 1994.
9. Härö AS. Tuberculosis in Finland. Dark past - promising future. *Tuberculosis and Respiratory Diseases Yearbook*, 1998; 24: 1-151.
10. Borgdorff MW, Nagelkerke NJD, van Soolingen D, Broekmans JF. Transmission of tuberculosis between people of different ages in The Netherlands: an analysis using DNA fingerprinting. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999; 3: 202-6.
11. Rieder HL. Socialization patterns are key to transmission dynamics of tuberculosis. (Editorial). *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999; 3:177-8.
12. Sutherland I, Fayers PM. The association of the risk of tuberculous infection with age. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1975; 50: 70-81.
13. Stead WW. Tuberculosis among elderly persons, as observed among nursing home residents. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1998; 2 (suppl 1): S64-S70.
14. Koch R. Die Aetiologie der Tuberculose. *Berl Klin Wschr*, 1882; 15: 22 1-30.
15. Koch R. The aetiology of tuberculosis. A translation by Berna Pinner and Max Pinner. *Am. Rev. Tuberc.*, 1932; 25: 284-323.
16. O'Grady F, Riley RL. Experimental airborne tuberculosis. *Adv. Tuberc. Res.*, 1963; 12: 150-90.
17. Wells WF. On air-borne infection. Study II. Droplets and droplet nuclei. *Am. J. Hyg.*, 1934; 20: 611-8

18. Loudon RG, Roberts RM. Droplet expulsion from the respiratory tract. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1966; 95: 435-42.
19. Beyt BE, Ortvals DW, Santa Cruz DJ, Kobayashi GS, Eisen AZ, Medoff G. Cutaneous mycobacteriosis: analysis of 34 cases with a new classification of the disease. *Medicine*, 1980; 60: 95-108.
20. Horney DA, Gaither JM, Lauer R, Norins AL, Mathur PN. Cutaneous inoculation tuberculosis secondary to "jailhouse tattooing". *Arch. Dermatol.*, 1985; 121: 648-50.
21. Sehgal VN. Cutaneous tuberculosis. *Dermatologic Clinics*, 1994; 12: 645-53.
22. MacGregor RR. Cutaneous tuberculosis. *Clin. Dermatol.*, 1995; 13: 245-55.
23. Sonkin LS. The role of particle size in experimental air-borne infection. *Am. J. Hyg.*, 1951; 53: 337-54.
24. Riley RL, Mills CC, Nyka W, Weinstock N, Storey PB, Sultan LU, et al. Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis. A two-year study of contagion in a tuberculosis ward. *Am. J. Hyg.*, 1959; 70: 185-96.
25. Riley RL. The contagiousness of tuberculosis. *Schweiz Med Wochenschr*, 1983; 113: 75-9.
26. Riley RL. The hazard is relative. (Editorial). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1967; 96: 623-5.
27. Toman K. Tuberculosis case-finding and chemotherapy. Questions and answers. Edition 1. Geneva: World Health Organization, 1979.
28. European Society for Mycobacteriology. Manual of diagnostic and public health mycobacteriology. Edition 2. London: Bureau of Hygiene and Tropical Medicine, 1991.
29. Shaw JB, Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *Am. Rev. Tuberc.*, 1954; 69: 724-32.
30. Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1975; 50: 90-106.
31. van Geuns HA, Meijer J, Styblo K. Results of contact examination in Rotterdam, 1967-1969. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1975; 50: 107-21.
32. Liippo KK, Kulmala K, Tala EOJ. Focusing tuberculosis contact tracing by smear grading of index cases. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993; 148: 235-6.
33. Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet*, 1999; 353: 444-9.
34. Veen J. Microepidemics of tuberculosis: the stone-in-the-pond principle. *Tubercle Lung Dis.*, 1992; 73: 73-6.
35. Riley RL, Nardell EA. Clearing the air. The theory and application of ultraviolet air disinfection. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989; 139: 1286-94.
36. Nardell EA. Dodging droplet nuclei. Reducing the probability of nosocomial tuberculosis transmission in the AIDS era. (Editorial). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990; 142: 501-3.

37. Houk VN, Kent DC, Baker JH, Sorensen K, Hanzel GD. The Byrd study. In-depth analysis of a micro-outbreak of tuberculosis in a closed environment. *Arch. Environ. Health*, 1968; 16: 4-6.
38. Houk VN, Baker JH, Sorensen K, Kent DC. The epidemiology of tuberculosis infection in a closed environment. *Arch. Environ. Health*, 1968; 16: 26-50.
39. Centers for Disease Control. Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in health-care settings, with special focus on HIV-related issues. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1990; 39: 1-29.
40. Adal KA, Anglim AM, Palumbo L, Titus MG, Coyner BI, Farr BM. The use of high-efficiency air-filter respirators to protect hospital workers from tuberculosis. A cost-effectiveness analysis. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 331: 169-73.
41. Kamat SR, Dawson JJY, Devadatta S, Fox W, Janardhanam B, Radhakrishna S, et al. A controlled study of the influence of segregation of tuberculous patients for one year on the attack rate of tuberculosis in a 5-year period of close family contacts in south India. *Bull. World Health Organ.*, 1966; 34: 5 17-32.
42. Brooks SM, Lassiter NL, Young EC. A pilot study concerning the infection risk of sputum positive tuberculous patients on chemotherapy. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1973; 108: 799-804.
43. Gunnels JJ, Bates JH, Swindoll H. Infectivity of sputum-positive tuberculous patients on chemotherapy. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1974; 109: 323-30.
44. Riley RL, Moodie AS. Infectivity of patients with pulmonary tuberculosis in inner city homes. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1974; 110: 810-2.
45. Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998; 157: 679-91.
46. Stenn F. Nurture turned to poison. *Perspect. Biol. Med.*, 1980; Autumn: 69-80.
47. Collins CH, Grange JM. The bovine tubercle bacillus. *J. Appl. Bact.*, 1983; 55: 13-29.
48. Gutman Rosenkrantz B. The trouble with bovine tuberculosis. *Bull. Hist. Med.*, 1985; 59 155-75.
49. Magnus K. Epidemiological studies of bovine tuberculous infection in man. *Danish Tuberculosis Index*, 1968; 9-28.
50. Magnus K. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 3. Risk of pulmonary tuberculosis after human and bovine infection. *Bull. World Health Organ.*, 1966; 35: 483-508.
51. Magnus K. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 5. Frequency of pulmonary calcifications after human and bovine infection. *Bull. World Health Organ.*, 1967; 36: 703-18.
52. O'Reilly LM, Daborn CJ. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. *Tubercle Lung Dis.*, 1995; 76 (suppl 1): 1-46
53. Collins CH, Yates MD, Grange JM. A study of bovine strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from humans in south-east England, 1977-1979. *Tubercle*, 1981; 62: 113-6.
54. Schönfeld JK. Human-to-human spread of infection by *M. bovis*. (Correspondence). *Tubercle*, 1982; 63: 143-4.

55. Koch R. Ueber bacteriologische Forschung. Dtsch Med. Wschr, 1890; 16: 756-7.
56. Koch R I. Weitere Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberculose. Dtsch Med. Wschr, 1890; 16: 1029-32.
57. Last JM. A dictionary of epidemiology. Edition 3. New York: Oxford University Press, 1995.
58. von Pirquet C. Die Allergieprobe zur Diagnose der Tuberkulose im Kindesalter. Wien Med. Wschr, 1907; 57: 1370-4.
59. Moro E. Klinische Ergebnisse der perkutanen Tuberkulinreaktion. Beitr Klin Tuberk, 1909; 12: 207-57.
60. Mendel F. Ueber intrakutane Tuberkulinanwendung zu diagnostischen Zwecken (Intrakutanreaktion). Beitr Klin Tuberk, 1909; 13: 139-44.
61. Mantoux C. L'intradermo-réaction la tuberculine et son interprétation clinique. Presse Méd., 1910; (no. 2): 10-3.
62. Edwards PQ, Furcolow ML, Grabau AA, Grzybowski S, Katz J, MacLean RA. Guidelines for tuberculin testing surveys. A statement by the Committee on Diagnostic Skin Testing. Am. Rev. Respir. Dis., 1970; 102: 466-7.
63. Deck F, Guld J. Committee on Epidemiology and Statistics. The WHO tuberculin test. Bull. Int. Union Tuberc., 1964; 34: 53-70.
64. Bleiker MA, Sutherland I, Styblo K, ten Dam HG, Misljenovic O. Guidelines for estimating the risks of tuberculous infection from tuberculin test results in a representative sample of children. Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis., 1989; 64(2): 7-12.
65. World Health Organization. The WHO standard tuberculin test. World Health Organization Document, 1963; WHO/TB/Techn. Guide/3 1-19.
66. Arnadottir T, Rieder HL, Trébuçq A, Waaler HT. Guidelines for conducting tuberculin skin test surveys in high prevalence countries. Tubercle Lung Dis., 1996; 77 (suppl): 1-20.
67. Hastings EG, Beach BA, Weber CW. No-lesion and skin-lesion tuberculin-reacting cattle. J. Am. Vet. Med. Assoc., 1924; 66: 36-42
68. Hastings EG, Beach BA, Thompson I. The sensitization of cattle to tuberculin by other than tubercle bacilli. Am. Rev. Tuberc., 1930; 22: 218-25.
69. Hastings EG, Wisnicky W, Beach BA, McCarter J. A detailed study of no-lesion, tuberculin-reacting cattle. J. Am. Vet. Med. Assoc., 1933; 82: 565-82.
70. Seibert FB, Morley N. The relationship of the tuberculin proteins of different acid-fast bacilli to sensitization as indicated by their reactivity in sensitized animals. J. Immunol., 1933; 24:149-56.
71. Long ER, Aronson JD, Seibert FB. Tuberculin surveys with the purified protein derivative. Am. Rev Tuberc., 1934; 30: 733-56.
72. Seibert FB. The isolation and properties of the purified protein derivative of tuberculin. Am. Rev. Tuberc., 1934; 30: 7 13-20.
73. World Health Organization. Comité d'Experts pour la Standardisation Biologique. Cinquième rapport. 7. Tuberculine. Tech. Rep. Ser., 1952; 6-7

74. Landi S. Production and standardization of tuberculin. In: Kubica GP, Wayne LG, editors. The mycobacteria. A sourcebook, Volume I of 2. Edition 1. New York: Marcel Dekker, Inc., 1984: 505-35
75. Furcolow ML, Hewell B, Nelson WE, Palmer CE. Quantitative studies of the tuberculin reaction. I. Titration of tuberculin sensitivity and its relation to tuberculous infection. *Publ. Health Rep.*, 1941; 56: 1082-100.
76. Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT, Cross FW, Palmer CE. An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1969; 99 (4 part 2): 1-132
77. Palmer CE. Tuberculin sensitivity and contact with tuberculosis. Further evidence of nonspecific sensitivity. *Am. Rev. Tuberc.*, 1953; 68: 678-94.
78. Magnusson M, Bentzon MW. Preparation of Purified Tuberculin RT 23. *Bull. World Health Organ.*, 1958; 19: 829-43.
79. Guld I, Bentzon MW, Bleiker MA, Griep WA, Magnusson M, Waaler H. Standardization of a new batch of Purified Tuberculin (PPD) intended for international use. *Bull. World Health Organ.*, 1958; 19: 845-82.
80. Comstock GW, Edwards LB, Philip RN, Winn WA. A comparison in the United States of America of two tuberculins, PPD-S and RT 23. *Bull. World Health Organ.*, 1964; 31: 161-70.
81. Nyboe J. The efficacy of the tuberculin test. An analysis based on results from 33 countries. *Bull. World Health Organ.*, 1960; 22: 5-37.
82. Edwards LB, Edwards PQ, Palmer CE. Sources of tuberculin sensitivity in human populations. A summing up of recent epidemiologic research. *Acta Tuberc. Scand.*, 1959; 47 (suppl): 77-97.
83. WHO Tuberculosis Research Office. Further studies of geographic variation in naturally acquired tuberculin sensitivity. *Bull. World Health Organ.*, 1955; 22: 63-83.
84. Lind A, Larsson LO, Bentzon MW, Magnusson M, Olofson J, Sjögren I, et al. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. I. A study of schoolchildren in an urban area. *Tubercle*, 1991; 72: 29-36.
85. Larsson LO, Skoogh BE, Bentzon MW, Magnusson M, Olofson J, Taranger J, et al. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. II. A study of preschool children. *Tubercle*, 1991; 72: 37-42.
86. Larsson LO, Skoogh BE, Bentzon MW, Magnusson M, Olofson J, Lind A. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. III. Sequential versus simultaneous skin testing. *Tubercle*, 1991; 72: 187-9.
87. Larsson LO, Magnusson M, Skoogh BE, Lind A. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. IV. The influence of BCG vaccination. *Eur. Respir. J.*, 1992; 5: 584-6.
88. Larsson LO, Bentzon MW, Lind A, Magnusson M, Sandegard G, Skoogh BE, et al. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. Part 5: a study of school children in an inland rural area. *Tubercle Lung Dis.*, 1993; 74: 371-6.

89. Rust P, Thomas J. A method for estimating the prevalence of tuberculous infection. *Am. J. Epidemiol.*, 1975; 101: 311-22.
90. Styblo K. Preliminary results of the third round of the national tuberculin survey in 19 regions -Tanzania 1993-1997. *Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report.*, 1998; 2: 31-66.
91. Ministry of Health and Social Affairs, Korean Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association. Report on the 3rd tuberculosis prevalence survey in Korea - 1975. Edition 1. Seoul: The Korean Institute of Tuberculosis, 1976.
92. Hong YP, Kim SJ, Kwon DW, Chang SC, Lew WJ, HanYC. The sixth nationwide tuberculosis prevalence survey in Korea, 1990. *Tubercle Lung Dis.*, 1993; 74: 323-31.
93. Ministry of Health and Social Affairs, Korean Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association. Report on the first tuberculosis prevalence survey in Korea - 1965. Edition 1. Seoul: The Korean Institute of Tuberculosis, 1966.
94. Ministry of Health and Welfare, Korean National Tuberculosis Association. Report on the 7th tuberculosis prevalence survey in Korea - 1995. 1- Seoul: The Korean Institute of Tuberculosis, 1996.
95. Comstock GW. Identification of an effective vaccine against tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988; 138: 479-80.
96. Baily GVJ, Narain R, Mayurnath S, Vallishayee RS, Guld J. Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. *Tuberculosis Prevention Trial, Madras. Ind. J. Med. Res.*, 1980; 72 (suppl): 1-74.
97. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. Evaluation of BCG vaccination among Puerto Rican children. *Am. J. Public Health*, 1974; 64: 283-9 1.
98. Rieder HL. Methodological issues in the estimation of the tuberculosis problem from tuberculin surveys. *Tubercle Lung Dis.*, 1995; 76: 114-21.
99. World Health Organization. A tuberculosis survey in Tanganyika. WHO Research Office, World Health Organization, Copenhagen, 1958; 1-32.
100. American Thoracic Society. The tuberculin skin test. A statement by the Committee on Diagnostic Skin Testing. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1971; 104: 769-75.
101. Flury BD, Airoidi JP, Biber JP. Gender identification of water pipits (*Anthus spinoletta*) using mixtures of distributions. *J. Theor. Biol.*, 1992; 158: 465-80.
102. Groth-Petersen E, Knudsen J, Wilbek E. Epidemiological basis of tuberculosis eradication in an advanced country. *Bull. World Health Organ.*, 1959; 21: 5-49.
103. National Tuberculosis Institute Bangalore. Tuberculosis in a rural population of South India: a five-year epidemiological study. *Bull. World Health Organ.*, 1974; 51: 473-88.
104. Haefliger E. Die tuberkulöse Durchseuchung (im Sinne der Infektionsprävalenz) in der Schweiz. *Praxis Kim Pneumol.*, 1982; 36: 335-64.
105. Hofer S. Zum Stand der Gesamtdurchseuchung mit Tuberkulose (Infektionsprävalenz) der Bevölkerung in der Schweiz (Kanton Zürich) im Jahre 1978 und zu weiteren Durchseuchungsproblemen [dissertation]. Zürich: University of Zürich, 1982.

106. Zuberbühler JG. Der Verlauf der Tuberkulose-Durchseuchung in der Schweiz innerhalb der Geburtskohorten 1901-1954 [dissertation]. Zürich: University of Zürich, 1981.
107. Rieder HL, Zimmermann H, Zwahlen M, Billo NE. Epidemiologie der Tuberkulose in der Schweiz. *Schweiz Rundschau Med Praxis*, 1990; 79: 675-9.
108. Ministry of Health and Social Affairs, Korean Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association. Report on the 2nd tuberculosis prevalence survey in Korea - 1970. Edition 1. Seoul: The Korean Institute of Tuberculosis, 1971.
109. Ministry of Health and Social Affairs, Korean National Tuberculosis Association. Report on the 5th tuberculosis prevalence survey in Korea - 1985. Edition 1. Seoul: The Korean Institute of Tuberculosis, 1986.
110. Roelsgaard E, Iversen E, Blocher C. Tuberculosis in tropical Africa. An epidemiological study. *Bull. World Health Organ.*, 1964; 30: 459-5 18.
111. D'Arcy Hart P. The value of tuberculin tests in man, with special reference to the intracutaneous test. *Med. Res. Council Special Series*, 1932; 164: 5-132.
112. Kuemmerer JM, Comstock GW. Sociologic concomitants of tuberculin sensitivity. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1967; 96: 885-92.
113. Snider DE, Jr., Cauthen GM. Tuberculin skin testing of hospital employees: infection, "boosting", and two-step testing. *Am. J. Infect. Control*, 1984; 12: 305-11.
114. Törnell E. The infection risk for tuberculosis in an industrial city, together with an examination as to the durability of the tuberculin positiveness. *ActaTuberc. Scand.*, 1943; 17: 261-181.
115. Aronson JD. The fluctuation of the tuberculin reaction in different geographic areas and its relation to resistance. *Am. Rev. Tuberc.*, 1951; 63: 121-39.
116. Sutherland I. The effect of tuberculin reversion upon the estimate of the annual risk of tuberculous infection. *Bull. Int Union Tuberc.*, 1971; 45: 115-8.
117. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 159: 15-21.
118. Styblo K, Meijer J, Sutherland I. The transmission of tubercle bacilli - its trend in a human population. Tuberculosis Surveillance Research Unit Report No. 1. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1969; 42: 1-104.
119. Sutherland I. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. *Adv. Tuberc. Res.*, 1976; 19: 1-63.
120. Cauthen GM, Pio A, ten Dam HG. Annual risk of infection. World Health Organization Document, 1988; WHO/TB/88. 154: 1-34.
121. Sutherland I, Styblo K, Sampalik M, Bleiker MA. Annual risks of tuberculous infection in 14 countries, derived from the results of tuberculin surveys in 1948-1952. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1971; 45: 75-114.
122. Styblo K. Epidemiology of tuberculosis. Edition 2. The Hague: Royal Netherlands Tuberculosis Association, 1991

123. Lotte A, Uzan J. Evolution of the rates of tuberculous infection in France and calculation of the annual risk by means of a mathematical model. *Int. J. Epidemiol.*, 1973; 2: 265-82.
124. Waaler H, Galtung O, Mordal K. The risk of tuberculous infection in Norway. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1975; 50: 5-61.
125. Vynnycky E, Fine PEM. The annual risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis* in England and Wales since 1901. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1997; 1: 389-96.
126. Dye C, Garnett GP, Sleeman K, Williams BG. Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. *Lancet*, 1998; 352: 1886-91.
127. Nagelkerke N, Borgdorff M, Broekmans J. The estimation of trend in risk and age specific risk of tuberculous infection from repeated tuberculin surveys: a new semi-parametric method. *Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report*, 1997; 1: 3-16.
128. Styblo K. The relationship between the risk of tuberculous infection and the risk of developing infectious tuberculosis. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1985; 60 (3-4): 117-9.
129. Berg G. The prognosis of open pulmonary tuberculosis. A clinical-statistical analysis. Edition I. Lund, Sweden: Håkan Ohlson, 1939.
130. Grzybowski S, Enarson DA. The fate of cases of pulmonary tuberculosis under various treatment programmes. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1978; 53 (2): 70-5.
131. Cauthen GM, Rieder HL, Geiter U. A model of the relation between age-specific prevalence of tuberculous infection and incidence of infectious tuberculosis: implications for screening policies. *Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report*, 1991; 1:1-20.
132. Rieder HL, Cauthen GM, Comstock GW, Snider DE, Jr. Epidemiology of tuberculosis in the United States. *Epidemiol. Rev.*, 1989; 11: 79-98.
133. Wallgren A. The time-table of tuberculosis. *Tubercle*, 1948; 29: 245-51.
134. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Adv. Tuberc. Res.*, 1969; 17: 28-106.
135. D'Arcy Hart P, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Final report to the Medical Research Council. *Br. Med. J.*, 1977; 2: 293-5.
136. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am. J. Epidemiol.*, 1974; 99: 13 1-8.
137. Holm J. Development from tuberculosis infection to tuberculosis disease. Part I. Proposed study for TSRU, using in the first place the Dutch material. *Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report*, 1969; 1:1-10.
138. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 1989; 320: 545-50.
139. Braun MM, Badi N, Ryder RW, Baende E, Mukadi Y, Nsuami M, et al. A retrospective cohort study of the risk of tuberculosis among women of childbearing age with HIV infection in Zaire. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991; 143: 501-4.

140. Rieder HL, Cauthen GM, Bloch AB, Cole CH, Holtzman D, Snider DE, Jr., et al. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome - Florida. *Arch. Intern. Med.*, 1989; 149: 1268-73.
141. Centers for Disease Control. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome - New York City. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1987; 36: 785-96.
142. Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, Ippolito G. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. *J. Am. Med. Assoc.*, 1995; 274: 143-8.
143. De Cock KM, Soro B, Coulibaly IM, Lucas SB. Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. *J. Am. Med. Assoc.*, 1992; 268: 158 1-7.
144. Lurie MB. Heredity, constitution and tuberculosis. An experimental study. *Am. Rev. Tuberc.*, 1941; 44 (suppl): 1-125.
145. Rieder HL, Snider DE, Jr., Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990; 141: 347-51.
146. Snider DE, Jr., Rieder HL, Combs D, Bloch AB, Hayden CH, Smith MHD. Tuberculosis in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1988; 7: 27 1-8.
147. Narain JP, Raviglione MC, Kochi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: epidemiology and strategies for prevention. *Tubercle Lung Dis.*, 1992; 73: 311-21.
148. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, Podzamczar D, Lozano L, Aznar E, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *AIDS*, 1993; 7:1345-9.
149. Girardi E, Antonucci G, Ippolito G, Raviglione MC, Rapiti E, Di Perri G, et al. Association of tuberculosis risk with the degree of tuberculin reaction in HI V-infected patients. *Arch. Intern. Med.*, 1997; 157: 797-800.
150. Edwards LB, Doster B, Livesay VT, Ferebee SH. Risk of tuberculosis among persons with "not active - not treated" lesions. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1972; 47: 15 1-6.
151. Falk A, Fuchs GF. Prophylaxis with isoniazid in inactive tuberculosis. A Veterans Administration cooperative study XII. *Chest*, 1978; 73: 44-8.
152. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull. World Health Organ.*, 1982; 60: 555-64.
153. Stead WW, Lofgren JP. Does risk of tuberculosis increase in old age? *J. Infect. Dis.*, 1983; 147: 95 1-5.
154. Centers for Disease Control. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome - Florida. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1986; 35: 587-90.
155. Christensen WI. Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine*, 1974; 53: 377-90.
156. Allen JC, Apicella MA. Experimental pleural effusion as a manifestation of delayed hypersensitivity to tuberculin PPD. *J. Immunol.*, 1968; 101: 481-7.
157. Ellner JJ. Pleural fluid and peripheral blood lymphocyte function in tuberculosis. *Ann. Intern. Med.*, 1978; 89: 932-3.
158. Comstock GW. Tuberculosis in twins: are-analysis of the Proplit survey. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1978; 117: 621-4.

159. Rieder HL. Tuberculosis in an Indochinese refugee camp: epidemiology, management and therapeutic results. *Tubercle*, 1985; 66: 179-86.
160. Thompson BC. The pathogenesis of tuberculosis of peripheral lymph nodes. A clinical study of 324 cases. *Tubercle*, 1940; 21: 217-35.
161. Snider DE, Jr. Tuberculosis and body build. (Editorial). *J. Am. Med. Assoc.*, 1987; 258: 3299.
162. Palmer CE, Jablon S, Edwards PQ. Tuberculosis morbidity of young men in relation to tuberculin sensitivity and body build. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.*, 1957; 76: 5 17-39.
163. Edwards LB, Livesay VT, Acquaviva FA, Palmer CE. Height, weight, tuberculous infection, and tuberculous disease. *Arch. Environ. Health*, 1971; 22: 106-12.
164. Comstock GW, Palmer CE. Long-term results of BCG vaccination in the southern United States. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1966; 93: 171-83.
165. Tverdal A. Body mass index and incidence of tuberculosis. *Eur. J. Respir. Dis.*, 1986; 69: 355-62.
166. Singh SPN, Mehra NK, Dingley HB, Pande JN, Vaidya MC. HLA-A, -B, -C and -DR antigen profile in pulmonary tuberculosis in North India. *Tissue Antigens*, 1983; 21: 380-4
167. Mehra NK, Bovornkitti S. HLA and tuberculosis - a reappraisal. *Asian Pac. J. All. Immunol.* 1986; 4: 149-56.
168. Xingpei X, Senbin L, Chaoying W, Quanhui L. Study on the association of HLA with pulmonary tuberculosis. *Immunol. Invest.*, 1986; 15: 327-32.
169. Hawkins BR, Higgins DA, Chan SL, Lowrie DB, Mitchison DA, Girling DJ. HLA typing in the Hong Kong Chest Service / British Medical Research Council study of factors associated with the breakdown of active tuberculosis of inactive pulmonary lesions. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988; 138: 1616-21.
170. Overfield T, Klauber R. Prevalence of tuberculosis in Eskimos having blood group B gene. *Human Biology*, 1980; 52: 87-92.
171. Beddall AC, Hill FGH, George RH. Haemophilia and tuberculosis. *Lancet*, 1983; 1:1226.
172. Beddall AC, Hill FGH, George RH, Williams MD, AI-Rubei K. Unusually high incidence of tuberculosis among boys with haemophilia during an outbreak of the disease in hospital. *J. Clin. Pathol.*, 1985; 38: 1163-5.
173. Cummins SL. Tuberculosis in primitive tribes and its bearing on the tuberculosis of civilized communities. *Int. J. Publ. Health*, 1920; 1:137-71.
174. Borrel A. Pneumonie et tuberculose chez les troupes noires. *Ann. Inst. Pasteur*, 1920; 34: 105-48.
175. Berghaus W. Gibt es eine erbliche Tuberkulose-Disposition? *Zschr Hyg Infkrkh*, 1936; 0: 757-67.
176. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KPWJ, Whittle HC, Hill AVS. Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 338: 640-4.
177. Borgdorff MW. The NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis. (Correspondence). *N. Engl. J. Med.*, 1998; 339: 199-200.

178. North RJ, Medina E. How important is Nramp 1 in tuberculosis? *Trends Microbiol.*, 1998; 6:441-3.
179. Stead WW, Lofgren IP, Senner JW. Invited commentary: relative susceptibility of black Americans to tuberculosis. *Am. J. Epidemiol.*, 1994; 139: 531-2.
180. Stead WW, Senner JW, Reddick WT, Lofgren JP. Racial differences in susceptibility to infection by *Mycobacterium tuberculosis*. *N. Engl. J. Med.*, 1990; 322: 422-7.
181. Hoge CW, Fisher L, Donnell HD, Jr., Dodson DR, Tomlinson GV, Jr., Breiman RF, et al. Risk factors for transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in a primary school outbreak: lack of racial difference in susceptibility to infection. *Am. J. Epidemiol.*, 1994; 139: 520-30.
182. Hoge CW, Fisher L, Donnell HD, Jr., Dodson DR, Tomlinson GV, Jr., Breiman RF, et al. Reply to "Invited commentary: relative susceptibility of black Americans to tuberculosis *Am J Epidemiol* 1994; 139: 533-4.
183. Comstock GW, Edwards LB, Livesay VT. Tuberculosis morbidity in the U.S. Navy: its distribution and decline. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1974; 110: 572-80.
184. Lowe CR. An association between smoking and respiratory tuberculosis. *Br. Med. J.*, 1956; 2: 1081-6.
185. Edwards JH. Contribution of cigarette smoking to respiratory disease. *Br. J. Prey. Soc., Med.*, 1957; 11: 10-21.
186. Yu G, Hsieh C, Peng J. Risk factors associated with the prevalence of pulmonary tuberculosis among sanitary workers in Shanghai. *Tubercle*, 1988; 69: 105-12.
187. Mellencamp MA, Jerrells TR. Effects of ethanol consumption on susceptibility to pulmonary and gastrointestinal infections. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1996; 20 (suppl): 192A-5A.
188. Reichman LB, Felton CP, Edsall JR. Drug dependence, a possible new risk factor for tuberculosis disease. *Arch. Intern. Med.*, 1979; 139: 337-9.
189. Ott A. Tuberkulose und Umwelt. In: Hem J, Kleinschmidt H, Uehlinger E, editors. Edition 1. Stuttgart: Georg Thieme, 1958: 637-98.
190. Strachan DP, Powell KJ, Thaker A, Millard FJC, Maxwell JD. Vegetarian diet as a risk factor for tuberculosis in immigrant south London Asians. *Thorax*, 1995; 50: 175-80.
191. Strachan DP, Millard FJ, Maxwell ID. Vegetarian diet and tuberculosis in immigrant Asians. (Correspondence). *Thorax*, 1995; 50: 916.
192. Crowle AJ, Ross EJ, May MH. Inhibition by 1,25(OH)₂-vitamin D₃ of the multiplication of virulent tubercle bacilli cultured in human macrophages. *Infect. Immunity*, 1987; 55: 2945-50.
193. Davies PDO. A possible link between vitamin D deficiency and impaired host defense to *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle*, 1985; 66: 301-6.
194. Snider DE, Jr. The relationship between tuberculosis and silicosis. (Editorial). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1978; 118: 455-60.
195. Paul R. Silicosis in northern Rhodesia copper miners. *Arch. Environ Health*, 1961; 2: 96-109.

196. Westerholm P, Ahimark A, Maasing R, Segelberg I. Silicosis and risk of lung cancer or lung tuberculosis: a cohort study. *Environ. Res.*, 1986; 41: 339-50.
197. Cowie RL. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 150: 1460-2.
198. Kleinschmidt I, Churchyard G. Variation in incidences of tuberculosis in subgroups of South African gold miners. *Occup. Environ. Med.*, 1997; 54: 636-41.
199. Boucot KR, Dillon ES, Cooper DA, Meier P, Richardson R. Tuberculosis among diabetics. The Philadelphia survey. *Am. Rev. Tuberc.*, 1952; 65: 1-50.
200. Silwer H. Incidence and coincidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis in a Swedish county. I. Incidence of diabetes mellitus in a Swedish county. Survey of diabetics in the county of Kristianstad. *Acta Med. Scand.*, 1958; 161 (suppl 335): 5-22.
201. Oscarsson PN, Siiwer H. Incidence and coincidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis in a Swedish county. II. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. Search among diabetics in the county of Kristianstad. *Acta Med. Scand.*, 1958; 161 (suppl 335): 23-48.
202. Opsahl R, Riddervold HO, Wessel Aas T. Pulmonary tuberculosis in mitral stenosis and diabetes mellitus. *Acta Tuberc. Scand.*, 1961; 40: 290-6.
203. Waaler HT. Height, weight and mortality. The Norwegian experience. *Acta Med. Scand.*, 1984; (suppl 679): 1-56.
204. Parker F, Jr., Jackson H, Jr., Bethea JM, Otis F. Studies of diseases of the lymphoid and myeloid tissues. V. The coexistence of tuberculosis with Hodgkin's disease and other forms of malignant lymphoma. *Am. J. Med. Sci.*, 1932; 184: 694-9.
205. Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P. Tuberculosis complicating neoplastic disease. *Cancer*, 1974; 33: 850-8.
206. Feld R, Bodey GP, Grtöschel D. Mycobacteriosis in patients with malignant disease. *Arch. Intern. Med.*, 1976; 136: 67-70.
207. Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, Humphries MB. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1980; 68: 59-65.
208. Belcon MC, Smith EKM, Kahana LM, Shimuzu AG. Tuberculosis in dialysis patients. *Clin. Nephrol.*, 1982; 17: 14-8.
209. Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM, Friedman EA. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am. J. Med.*, 1979; 67: 597-602.
210. Pradhna RP, Katz LA, Nidus BD, Matalon R, Eisinger RP. Tuberculosis in dialyzed patients. *J. Am. Med. Assoc.*, 1974; 229: 798-800.
211. Rutsky EA, Rostand SG. Mycobacteriosis in patients with chronic renal failure. *Arch. Intern. Med.*, 1980; 140: 57-61.
212. Sasaki S, Akiba T, Suenaga M, Tomura S, Yoshiyama N, Nakagawa S, et al. Ten years' survey of dialysis-associated tuberculosis. *Nephron.*, 1979; 24: 141-5.
213. Weis Bentzon J. The effect of certain infectious diseases on tuberculin allergy. *Tubercle*, 1953; 34: 34-41.

214. Mellman WJ, Wetton R. Depression of the tuberculin reaction by attenuated measles virus vaccine. *J. Lab. Clin. Med.*, 1963; 61: 453-8.
215. Flick JA. Does measles really predispose to tuberculosis? (Editorial). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1976; 114: 257-65.
216. Snider DE, Jr. Tuberculosis and gastrectomy. (Editorial). *Chest.*, 1985; 87: 414-5.
217. Thorn PA, Brookes VS, Waterhouse JAH. Peptic ulcer, partial gastrectomy, and pulmonary tuberculosis. *Br. Med. J.*, 1956; 1: 603-8.
218. Snider DE, Jr. Jejunoileal bypass for obesity. A risk factor for tuberculosis. (Editorial). *Chest.*, 1982; 81: 531-2.
219. Pickleman JR, Evans LS, Kane JM, Freeark RJ. Tuberculosis after jejunoileal bypass. *J. Am. Med. Assoc.*, 1975; 234: 744.
220. Bruce RM, Wise L. Tuberculosis after jejunoileal bypass for obesity. *Ann. Intern. Med.*, 1977; 87: 574-6.
221. Lurie MB. Role of adrenal cortex in native resistance. In: Lurie MB, editors. *Resistance to tuberculosis: experimental studies in native and acquired defense mechanisms*. Edition 1. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1964: 244-64.
222. Home NW. A critical evaluation of corticosteroids in tuberculosis. *Adv. Tuberc. Res.*, 1966; 15: 1-54.
223. Haanaes OC, Bergmann A. Tuberculosis emerging in patients treated with corticosteroids. *Eur. J. Respir. Dis.*, 1983; 64: 294-7.
224. Schatz M, Patterson R, Kloner R, Falk J. The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treated asthmatic population. *Ann. Intern. Med.*, 1976; 84: 261-5.
225. Smyllie HC, Connolly CK. Incidence of serious complications of corticosteroid therapy in respiratory disease. A retrospective survey of patients at Brompton Hospital. *Thorax*, 1968; 23: 571-81.
226. Youmans GE, Youmans AS. The effect of hormonal preparations on the survival of mice injected intravenously with virulent, attenuated, and avirulent mycobacteria. *Am. Rev. Tuberc.*, 1954; 69: 790-6.
227. Ruml D, Haelig AW. Activation of tuberculosis during prednisone therapy. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.*, 1957; 76: 140-3.
228. Millar JW, Home NW. Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Lancet*, 1979; 1: 1176-8.
229. American Academy of Pediatrics, Centers for Disease Control, American Thoracic Society. Control of tuberculosis in the United States. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992; 146: 1623-33.
230. Snider DE, Jr. Pregnancy and tuberculosis. (Editorial). *Chest*, 1984; 86 (suppl): 10s-3s.
231. Schwabe KH, Dobstadt HP. Lungentuberkulose und Schwangerschaft. *Beitr Klin Tuberk*, 1966; 131: 75-96.
232. Ratcliffe HL, Palladino VS. Tuberculosis induced by droplet nuclei infection. Initial homogenous response of small mammals (rats, mice, guinea pigs, and hamsters) to human and to bovine bacilli, and the rate and pattern of tubercle development. *J. Exp. Med.*, 1953; 97: 61-8.

233. Barnett GD, Grzybowski S, Styblo K. Present risk of developing active tuberculosis in Saskatchewan according to previous tuberculin and X-ray status. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1971; 45: 51-74.
234. Middlebrook G, Cohn ML. Some observations on the pathogenicity of isoniazid-resistant variants of tubercle bacilli. *Science*, 1953; 118: 297-9.
235. Mitchison DA, Wallace JG, Bhatia AL, Selkon JB, Subbaiah TV, Lancaster MC. A comparison of the virulence in guinea-pigs of South Indian and British tubercle bacilli. *Tubercle*, 1960; 41: 1-22.
236. Dickinson JM, Lefford MJ, Lloyd J, Mitchison DA. The virulence in the guinea-pig of tubercle bacilli from patients with pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Tubercle*, 1963; 44: 446-51.
237. Balasubramanian V, Guo-Zhi W, Wiegshaus E, Smith D. Virulence of *Mycobacterium tuberculosis* for guinea pigs: a quantitative modification of the assay developed by Mitchison. *Tubercle Lung Dis.*, 1992; 73: 268-72.
238. Grange JM. Virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Microbiol. Rev.*, 1985; 32: 55-60.
239. Ordway DJ, Sonnenberg MG, Donahue SA, Belisle JT, Orme IM. Drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* exhibit a range of virulence for mice. *Infect. Immunity*, 1995; 63: 741-3.
240. Valway SE, Sanchez MPC, Shinnick TF, Orme I, Agerton T, Hoy D, et al. An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 338: 633-9.
241. Arvanitakis Z, Long RL, Hershfield ES, Manfreda J, Kabani A, Kunimoto D, et al. *M. tuberculosis* molecular variation in CNS infection. Evidence for strain-dependent neurovirulence. *Neurology*, 1998; 50: 1827-32.
242. Mitchison DA. Drug resistance in mycobacteria. *Br. Med. Bull.*, 1984; 40: 84-90.
243. Li Z, Kelley C, Collins F, Rouse D, Morris S. Expression of katG in *Mycobacterium tuberculosis* is associated with its growth and persistence in mice and guinea pigs. *J. Infect. Dis.*, 1998; 177: 1030-5.
244. Wilson TM, De Lisle GW, Collins DM. Effect of inhA and katG on isoniazid resistance and virulence of *Mycobacterium bovis*. *Mol. Microbiol.*, 1995; 15: 1009-15.
245. Frieden TR, Fujiwara PI, Washko RM, Hamburg MA. Tuberculosis in New York City - turning the tide. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 333: 229-33.
246. Fujiwara PI, Cook SV, Rutherford CM, Crawford JT, Glickman SE, Kreiswirth BN, et al. A continuing survey of drug-resistant tuberculosis, New York City, April 1994. *Arch. Intern. Med.*, 1997; 157: 531-6.
247. Davies J. Antibiotic resistance in mycobacteria. *Novartis Found Symp.*, 1998; 217: 195-208.
248. Heimbeck J. Sur la vaccination préventive de la tuberculose par injection sous-cutanée de BCG chez les élèves-infirmières de l'hôpital Ulleval, à Oslo (Norvège). *Ann. Inst. Pasteur*, 1928; 42: 1229-32.

249. Lin BT. Reinfection with multidrug-resistant tuberculosis. (Correspondence). *N. Engl. J. Med.*, 1993; 111: 811-2.
250. Nardell E, McInnis B, Thomas B, Weidhaas S. Exogenous reinfection with tuberculosis in a shelter for the homeless. *N. Engl. J. Med.*, 1986; 315: 1570-5.
251. Nolan CM. Reinfection with multidrug-resistant tuberculosis. (Correspondence). *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329: 811.
252. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, Singh SP, Murphy MJ, Desmond E, et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 328: 1137-44.
253. Turett GS, Fazal BA, Justman JE, Alland D, Duncalf RM, Telzak EE. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. (Correspondence). *Clin. Infect. Dis.*, 1997; 24: 513-4.
254. Raleigh JW, Wichelhausen R. Exogenous reinfection with *Mycobacterium tuberculosis* confirmed by phage typing. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1973; 108: 639-42.
255. Daley CL. Tuberculosis recurrence in Africa: true relapse or re-infection? *Lancet*, 1993; 342: 756-7.
256. Das S, Chan SL, Allen BW, Mitchison DA, Lowrie DB. Application of DNA fingerprinting with IS986 to sequential mycobacterial isolates obtained from pulmonary tuberculosis patients in Hong Kong before, during and after short-course chemotherapy. *Tubercle Lung Dis.*, 1993; 74: 47-51.
257. Godfrey-Faussett P, Githui W, Batchelor B, Brindle R, Paul J, Hawken M, et al. Recurrence of HI V-related tuberculosis in an endemic area may be due to relapse or reinfection. *Tubercle Lung Dis.*, 1994; 75: 199-202.
258. Vynnycky E, Fine PEM. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol. Infect.*, 1997; 119:183-201.
259. Canetti G. Endogenous reactivation and exogenous reinfection. Their relative importance with regard to the development of non-primary tuberculosis. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1972; 47: 116--22.
260. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis Statistics in the United States 1991. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services Publication, 1993.
261. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis Statistics in the United States 1992. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services Publication, 1994.
262. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis morbidity - United States, 1995. *Morb/ Mortal. Wkly Rep.*, 1996; 45: 365-70.
263. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis morbidity - United States, 1997. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1998; 47: 253-7.
264. Powell KE, Brown D, Farer LS. Tuberculosis among Indochinese refugees in the United States. *I. Am. Med. Assoc.*, 1983; 249: 1455-60.
265. Centers for Disease Control. Tuberculosis - United States, first 39 weeks, 1985. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1985; 34: 625-8.

266. Rieder HL, Cauthen GM, Kelly GD, Bloch AB, Snider DE, Jr. Tuberculosis in the United States. *J. Am. Med. Assoc.*, 1989; 262: 385-9.
267. Centers for Disease Control and Prevention. Reported tuberculosis in the United States 1996. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services Publication, 1997.
268. Snider DE, Jr., Roper WL. The new tuberculosis. (Editorial). *N. Engl. J. Med.*, 1992; 326: 703-5.
269. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City. Human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991; 144: 745-9.
270. Raviglione MC, Sudre P, Rieder HL, Spinaci S, Kochi A. Secular trends of tuberculosis in Western Europe. *Bull. World Health Organ.*, 1993; 71: 297-306.
271. Härö AS. Tuberculosis in Finland. Past - present - future. *Tuberculosis and Respiratory Diseases Yearbook*, 1988; 18: 1-109.
272. Powell KE, Farer LS. The rising age of the tuberculosis patient: a sign of success and failure. *J. Infect. Dis.*, 1980; 142: 946-8.
273. Andvord KF. Hva kan vi lære ved å følge tuberkulosens gang fra generasjon til generasjon? (What can we learn by studying tuberculosis by generation?). *Norsk Magasin for Laegevidenskaben*, 1930; 91: 642-60.
274. Andvord KF. Der Verlauf der Tuberkulose durch Generationen. *Beitr Klin Tuberk*, 1930; 75: 552-63.
275. Andvord KF. What can be learned from following the development of tuberculosis from generation to generation. (Unpublished translation by Gerard Wijsmuller, undated typescript at the Annik Rouillon Documentation Centre of the IUATLD). *Norsk Magasin for Laegevidenskaben*, 1930; 91: 642-60.
276. Frost WH. The age selection of mortality from tuberculosis in successive decades. *Am. J. Hyg.*, 1939; 30: 91-6.
277. Comstock GW. Invited Commentary on "The Age Selection of Mortality from Tuberculosis in Successive Decades". *Am. J. Epidemiol.*, 1995; 141:3.
278. Hinman AR, Judd JM, Kolnik JP, Daitch PB. Changing risks in tuberculosis. *Am. J. Epidemiol.*, 1976; 103: 486-97.
279. Horwitz O, Comstock GW. What is a case of tuberculosis? The tuberculosis case spectrum in eight countries evaluated from 1235 case histories and roentgenograms. *Int. J. Epidemiol.*, 1973; 2:145-52.
280. Tala E. Registration of tuberculosis in Europe. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1987; 62: 74-6.
281. Rieder HL, Watson JM, Raviglione MC, Forssbohm M, Migliori GB, Schwoebel V. et al. Surveillance of tuberculosis in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting on tuberculosis cases. *Eur. Respir. J.*, 1996; 9:1097-104.
282. EuroTB (CESES/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 1996. *EuroTB*, 1998; September: 1-95.

283. Enarson D, Ashley MJ, Grzybowski S. Tuberculosis in immigrants to Canada. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1979; 119: 11-8.
284. McKenna MT, McGray E, Onorato I. The epidemiology of tuberculosis among foreign-born persons in the United States, 1986 to 1993. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 332: 1071-6.
285. Murray CJL, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. *Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, 1990; 65(1): 2-20.
286. Sudre P, ten Dam G, Kochi A. Tuberculosis: a global overview of the situation today. *Bull. World Health Organ.*, 1992; 70: 149-59.
287. Sudre P, ten Dam G, Chan C, Kochi A. Tuberculosis in the present time: a global overview of the tuberculosis situation. *World Health Organization Document*, 1991; WHO/TUB/91.158: 1-47.
288. Raviglione MC, Snider DE, Jr., Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *J. Am. Med. Assoc.*, 1995; 273: 220-6.
289. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. A review of the epidemiological data and estimation of future tuberculosis incidence and prevalence. *World Health Organization Document*, 1993; WHO/TB/93.173: 1-34.
290. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull. World Health Organ.*, 1994; 72: 213-20.
291. Bjartveit K. Tuberculosis situation in the Scandinavian countries: Norway. *Scand. J. Respir. Dis.*, 1978; (suppl): 28-35.
292. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Programme National de Lutte contre la Tuberculose de la République du Sénégal. Rapport No. 24 de l'UICTMR. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1998.
293. Holmes CB, Hausler H, Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1998; 2: 96-104.
294. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis morbidity - United States, 1996. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1997; 46: 695-700.
295. National Center for Health Statistics. Tuberculin skin test reaction among adults 25-74 years. United States, 1971-72. Data from the National Health Survey. DHEW publication No (HRA)77-1649, 1977; Series 11 (No. 204): 1-40.
296. Enarson DA, Wang JS, Dirks JM. The incidence of active tuberculosis in a large urban area. *Am. J. Epidemiol.*, 1989; 129: 1268-76.
297. Cantwell MF, Snider DE, Jr., Cauthen GM, Onorato IM. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *J. Am. Med. Assoc.*, 1994; 272: 535-9.
298. Bergner L, Yerby AS. Low income and barriers to use of health services. *N. Engl. J. Med.*, 1968; 278: 541-6.
299. Bloch AB, Snider DE, Jr. How much tuberculosis in children must we accept? (Editorial). *Am. J. Public Health*, 1986; 76: 14-5.
300. Bloom BR, Murray CJL. Tuberculosis: commentary on a reemergent killer. *Science*, 1992; 257: 1055-64.

301. Centers for Disease Control. Tuberculosis among Asians/Pacific Islanders - United States, 1985. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1987; 36: 331-4.
302. Royal Netherlands Tuberculosis Association. Index tuberculosis 1994 Nederland. The Hague: Royal Netherlands Tuberculosis Association, 1996.
303. Bundesamt für Gesundheitswesen / Office Fédéral de La Santé Publique. Tuberkulose in der Schweiz - La tuberculose en Suisse, 1988-1992. *Bull. BAG/OFSP*, 1993; (No. 41): 739-45.
304. Borgdorff MW, Nagelkerke N, van Soolingen D, De Haas PEW, Veen J, van Embden JDA. Analysis of tuberculosis transmission between nationalities in the Netherlands in the period 1993-1995 using DNA fingerprinting. *Am. J. Epidemiol.*, 1998; 147: 187-95.
305. Menzies D, Chan CH, Vissandjée B. Impact of immigration on tuberculosis infection among Canadian-born schoolchildren and young adults in Montreal. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997; 156: 1915-21.
306. McCarthy OR. Asian immigrant tuberculosis - the effect of visiting Asia. *Br. J. Dis. Chest*, 1984; 78: 248-53.
307. Nolan CM, Elarth AM. Tuberculosis in a cohort of Southeast Asian refugees. A five-year surveillance study. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988; 137: 805-9.
308. Horwitz O, Knudsen J. A follow-up study of tuberculosis incidence and general mortality in various occupational-social groups of the Danish population. *Bull. World Health Organ.*, 1961; 24: 793-805.
309. Christensen O. Tuberculosis situation in the Scandinavian countries: Denmark. *Scand. J. Respir. Dis.*, 1978; (suppl): 21-7.
310. Horwitz O. Tuberculosis risk and marital status. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1971; 104: 22-31.
311. Friedman LN, Sullivan GM, Bevilacqua RP, Loscos R. Tuberculosis screening in alcoholics and drug addicts. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987; 136: 1188-92.
312. Grzybowski S, Allen EA, Black WA, Chao CW, Enarson DA, Isaac-Renton JL, et al. Inner-city survey for tuberculosis: evaluation of diagnostic methods. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987; 135: 1311-5.
313. Mientges GH, van Ameijden EJC, Keet RPM, van Deutekom H, van den Hoek AAR, Coutinho RA. Disproportional impact of the revised AIDS surveillance definition on the AIDS incidence among drug users compared to homosexual men. *Eur. J. Publ. Health*, 1995; 5: 288-90.
314. Castilla J, Gutiérrez-Rodríguez A, Tella O. Sociodemographic predictors and temporal trends of extrapulmonary tuberculosis as an AIDS-defining disease in Spain. *AIDS*, 1995; 9: 383-8.
315. Burrill D, Enarson DA, Allen BA, Grzybowski S. Tuberculosis in female nurses in British Columbia: implications for control programs. *Can. Med. Ass. J.* 1985; 132: 137-40.
316. Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 332: 92-7.
317. McKenna MT, Hutton M, Cauthen G, Onorato IM. The association between occupation and tuberculosis. A population-based survey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996; 154: 587-93.
318. Sutherland I. The epidemiology of tuberculosis and AIDS. *British Communicable Disease Report.*, 1990; 90/10: 3-4.

319. Di Perri G, Cruciani M, Danzi MC, Luzzati R, De Checchi G, Malena M, et al. Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. *Lancet*, 1989; 2: 1502-4.
320. Centers for Disease Control. *Mycobacterium tuberculosis* transmission in a health care clinic Florida, 1988. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1989; 38: 256-64.
321. Dooley SW, Villarino ME, Lawrence M, Salinas L, Amil S, Rullan JV, et al. Nosocomial transmission of tuberculosis in a hospital unit for HIV-infected patients. *J. Am. Med. Assoc.*, 1992; 267: 2632-5.
322. Centers for Disease Control. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons - Florida and New York, 1988-1991. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1991; 40: 585-91.
323. Edlin BR, Tokars JI, Grieco HM, Crawford JT, Williams J, Sordillo EM, et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1992; 326: 1514-21.
324. Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, Crawford JT, Davis BJ, Dooley SW, et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. A risk to patients and health care workers. *Ann. Intern. Med.*, 1992; 117:191-6.
325. Beck-Sagué C, Dooley SW, Hutton MD, Otten J, Breeden A, Crawford JT, et al. Hospital outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections. Factors in transmission to staff and HIV-infected patients. *J. Am. Med. Assoc.*, 1992; 268: 1280-6.
326. Iseman MD. A leap of faith. What can we do to curtail intrainstitutional transmission of tuberculosis? (Editorial). *Ann. Intern. Med.*, 1992; 117: 251-3.
327. Mukadi YB, De Cock KM. Special challenges of tuberculosis in HI V-infected children. *Ann. Nestlé*, 1997; 55: 35-41.
328. Mukadi YD, Wiktor SZ, Coulibaly IM, Coulibaly D, Mbengue A, Folquet AM, et al. Impact of HIV infection on the development, clinical presentation, and outcome of tuberculosis among children in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS*, 1997; 11: 1151-8.
329. Lucas SB, Peacock CS, Hounnou A, Brattegaard K, Koffi K, Honda M, et al. Disease in children infected with HIV in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Br. Med. J.*, 1996; 312: 335-8.
330. Sassan-Morokro M, De Cock KM. Ackah A, Vetter KM, Doorly R, Brattegaard K, et al. Tuberculosis and HIV infection in children in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Trans. Roy Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1994; 88: 178-81.
331. Ikeogu MO, Wolf B, Mathe S. Pulmonary manifestations in HIV seropositivity and malnutrition in Zimbabwe. *Arch. Dis. Child*, 1997; 76: 124-8.
332. Rieder HL. Epidemiology of tuberculosis in children. *Ann. Nestlé*, 1997; 55: 1-9.
333. Stoneburner RL, Kristal A. Increasing tuberculosis incidence and its relationship to acquired immunodeficiency syndrome in New York City. (Abstract). *International Conference on Acquired Immunodeficiency Syndrome*, Atlanta, Georgia, April 14-17, 1985; 1: 66.
334. Pape JW, Liautaud B, Thomas F, Mathurin JR, Amand MM, Boney M, et al. Characteristics of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in Haiti. *N. Engl. J. Med.*, 1983; 309: 945-50.

335. Pitchenik AE, Cole C, Russell BW, Fischl MA, Spira TJ, Snider DE, Jr. Tuberculosis, atypical mycobacteriosis, and the acquired immunodeficiency syndrome among Haitian and non-Haitian patients in south Florida. *Ann. Med. Intern.*, 1984; 101: 641-5.
336. Rieder HL. Misbehaviour of a dying epidemic: a call for less speculation and better surveillance. (Editorial). *Tubercle Lung Dis.*, 1992; 73: 181-3.
337. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. HIV testing and surveillance among tuberculosis patients and tuberculosis prevention in HIV-infected persons in Europe. *Quarterly Report*, 1995; (no 46): 49-57.
338. Vall Mayans M, Maguire A, Miret M, Alcaide J, Parr6n I, Casabona J. The spread of AIDS and the re-emergence of tuberculosis in Catalonia, Spain. *AIDS*, 1997; 11: 499-505.
339. Schwoebel V, Jouglu E. Tuberculosis and HIV in France. *Rev. Epidém. Santé Publ.*, 1993; 41: 505-8.
340. van Deutekom H, Warris-Versteegen AA, Krijnen P, Postema CA, van Wijngaarden JK, van den Hoek JAR, et al. The HIV epidemic and its effect on the tuberculosis situation in the Netherlands. *Tubercle Lung Dis.*, 1993; 74: 159-62.
341. Hayward AC, Watson JM. Tuberculosis in England and Wales 1982-1993: notifications exceeded predictions. *British Communicable Disease Report.*, 1995; 5: 29-33.
342. Watson JM, Meredith SK, Whitmore-Overton E, Bannister B, Darbyshire JH. Tuberculosis and HIV: estimates of the overlap in England and Wales. *Thorax*, 1993; 48: 199-203.
343. Leitch AG, Rubilar M, Watt B, Laing R, Willcocks L, Brettle RP, et al. Why disease due to *Mycobacterium tuberculosis* is less common than expected in HIV-positive patients in Edinburgh. *Respir. Med.*, 1995; 89: 495-7.
344. Harries AD. The association between HIV and tuberculosis in the developing world. In: Davies PDO, editors. *Clinical tuberculosis. Edition 2*. London: Chapman & Hall Medical, 1998: 315-45.
345. Harries AD. Tuberculosis in HIV-infected persons with special emphasis on sub-Saharan Africa. *J. Infect.*, 1998; 37: 305-209.
346. Cantwell MF, Binkin NJ. Impact of HIV on tuberculosis in sub-Saharan Africa: a regional perspective. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1997; 1: 205-14.
347. Aubry P, Kamanfu G, Mlika-Cabanne N, Nikoyagize E, Fagard C, Niyongabo T, et al. La tuberculose l'heure du SIDA en Afrique sud-Saharienne. *Expérience dun pays d'Afrique centrale: Burundi. Med. Trop.*, 1994; 54: 67-74.
348. Loemba H, Beuzit Y, Makuwa M. Impact du Sida sur la recrudescence de la tuberculose et la réduction de la disponibilité des lits hospitaliers Brazzaville (Congo). *Cahiers Santé* 1996; 5: 278-82.
349. Lucas SB, Hounnou A, Peacock C, Beaumel A, Djomand G, NGbichi JM, et al. The mortality and pathology of HIV infection in a West African City. *AIDS*, 1993; 7:1569-79.
350. Harries AD, Nyangulu DS, Kangombe C, Ndalama D, Wirima JJ, Salaniponi FM, et al. The scourge of HIV-related tuberculosis: a cohort study in a district general hospital in Malawi. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1998; 91: 771-6.

351. Gilks CF, Floyd K, Otieno LS, Adam AM, Bhatt SB, Warrell DA. Some effects of the rising case load of adult HIV-related disease on a hospital in Nairobi. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum Retrovirol*, 1998; 18: 234-40.
352. Chintu C, Luo C, Bhat G, Dupont HL, Mwansa-Salamu P, Kabika M, et al. Impact of the human immunodeficiency virus type-i on common pediatric illnesses in Zambia. *J. Trop Pediatr.*, 1995; 41: 348-53.
353. Heyderman RS, Goyal M, Roberts P Ushewokunze S, Zizhou S, Marshall BG, et al. Pulmonary tuberculosis in Harare, Zimbabwe: analysis by spoligotyping. *Thorax*, 1998; 53: 346-50.
354. Kenyon TA, Mwasekaga MJ, Huebner R, Rumisha D, Binkin N, Maganu E. Low levels of drug resistance amidst rapidly increasing tuberculosis and human immunodeficiency virus co-epidemics in Botswana. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999; 3: 4-11.
355. World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO report 1997. World Health Organization Document, 1997; WHO/TB/97, 225: 1-149.
356. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. The National Tuberculosis Leprosy Programme in Tanzania. Report No. 36 on the visit to Tanzania, August 1996. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1996.
357. Chum HJ, O'Brien RJ, Chonde TM, Graf P, Rieder HL. An epidemiological study of tuberculosis and HIV infection in Tanzania, 1991-1993. *AIDS*, 1996; 10: 299-309.
358. Yanai H, Uthairoravit W, Panich V, Sawanpanyalert P, Chaimanee B, Akarasewi P, et al. Rapid increase in HIV-related tuberculosis, Chiang Rai, Thailand, 1990-1994. *AIDS*, 1996; 10: 527-31.
359. Ramachandran R, Datta M, Shanmugam S, Bhaskar G, Subramaniam R, Rawoof A, et al. The sero-prevalence of HIV infection among tuberculosis patients. (Correspondence). *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1998; 2: 438.
360. Singh NB, Singh EK, Singh HL, Singh YI. Tuberculosis/HIV co-infection in India's north-eastern states. (Correspondence). *J. Infect.*, 1993; 26: 344-5.
361. Linh PD. La tuberculose chez les sujets infectés par le VIH à Ho Chi Minh-Ville. *Cahiers Santé*, 1996; 6: 74.
362. Lindan CP, Lieu TX, Giang LT, Lap VD, Thuc NV, Lurie P, et al. Rising HIV infection rates in Ho Chi Minh City heralds emerging AIDS epidemic in Vietnam. *AIDS*, 1997; 11 (suppl 1): S5 -S13.
363. Kritski A, Barroso EW, Bravo de Souza R, Andrade GN, Pena MLS, Castilho EA, et al. Tuberculosis and HIV infection in Rio de Janeiro, Brazil. (Correspondence). *AIDS*, 1991; 5:107-18.
364. Kritski AL, Werneck-Barroso E, Vieira MA, Carvalho ACC, Carvalho CE, Bravo de Souza R, et al. HIV infection in 567 active pulmonary tuberculosis patients in Brazil. *J. AIDS*, 1993; 6: 1008- 12.
365. Ferreira MMC, Ferrazoli L, Palaci M, Salles PS, Medeiros LA, Novoa P, et al. Tuberculosis and HIV infection among female inmates in São Paulo, Brazil: a prospective cohort study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum Retrovirol*, 1996; 13: 177-83.

366. Espinal MA, Reingold AL, Perez G, Camilo E, Soto S, Cruz E, et al. Human immunodeficiency virus infection in children with tuberculosis in Santo Domingo, Dominican Republic: prevalence, clinical findings, and response to antituberculosis treatment. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum Retrovirol*, 1996; 13: 155-9.
367. Sutherland I, Svandová E, Radhakrishna S. The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. 1. A theoretical model of clinical tuberculosis following infection, linking data on the risk of tuberculous infection and the incidence of clinical tuberculosis in the Netherlands. *Tubercle*, 1982; 63: 255-68.
368. Alland D, Kalkut GE, Moss AR, McAdam R, Hahn JA, Bosworth W, et al. Transmission of tuberculosis in New York City. An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 330: 17 10-6.
369. Small PM, Hopewell PC, Singh SP, Paz A, Parsonnet J, Ruston DC, et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. A population-based study using conventional and molecular methods. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 330: 1703-9.
370. Kleeberg HH. Human tuberculosis of bovine origin in relation to public health. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 1984; 3:11-32.
371. Schulzer M, FitzGerald JM, Enarson DA, Grzybowski S. An estimate of the future size of the tuberculosis problem in sub-Saharan Africa resulting from HIV infection [published erratum appears in *Tubercle Lung Dis* 1992; 73: 245-6]. *Tubercle Lung Dis.*, 1992; 73: 52-8.
372. Kircher T, Nelson J, Burdo H. The autopsy as a measure of accuracy of the death certificate. *N. Engl. J. Med.*, 1985; 313: 1263-9.
373. Naalsund A, Heldal E, Johansen B, Kongerud J, Boe J. Deaths from pulmonary tuberculosis in a low-incidence country. *J. Int. Med.*, 1994; 236: 137-42.
374. Lincoln EM. Tuberculous meningitis in children. With special reference to serous meningitis. Part I. Tuberculous meningitis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1947; 56: 75-94.
375. Lincoln EM. Tuberculous meningitis in children. With special reference to serous meningitis. Part II. Serous tuberculous meningitis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1947; 56: 95-109.
376. Krebs W. Die Fälle von Lungentuberkulose in der aargauischen Heilstätte Barmelweid aus den Jahren 1912-1927. *Beitr Klin Tuberk*, 1930; 74: 345-79.
377. Stephens MG. Follow-up of 1,041 tuberculosis patients. *Am. Rev. Tuberc.*, 1941; 44: 45 1-62.
378. Tattersall WH. The survival of sputum-positive consumptives. A study of 1,192 cases in a county borough between 1914 and 1940. *Tubercle*, 1947; 28: 85-96.
379. Lowe CR. Recent trends in survival of patients with respiratory tuberculosis. *Br. J. Prev. Soc. Med.*, 1954; 8: 91-8.
380. Thompson BC. Survival rates in pulmonary tuberculosis. *Br. Med. J.*, 1943; 2: 721.
381. Drolet GJ. Present trend in case fatality rates in tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1938; 37: 125-51.
382. Buhl K, Nyboe J. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 9. Changes in mortality of Danish tuberculosis patients since 1925. *Bull. World Health Organ.*, 1967; 37: 907-25.

383. Rieder HL, Kelly GD, Bloch AB, Cauthen GM, Snider DE, Jr. Tuberculosis diagnosed at death in the United States. *Chest*, 1991; 100: 678-811.
384. Enarson DA, Grzybowski S, Dorken E. Failure of diagnosis as a factor in tuberculosis mortality. *Can. Med. J.*, 1978; 118: 1520-2.
385. Edlin GP. Active tuberculosis unrecognized until necropsy. *Lancet*, 1978; 1: 650-2.
386. Mäkelä V, Ala-Kulju K, Holst J, Siljander T. Tuberculosis - diagnosed and undiagnosed - as a cause of death. Autopsy observations. *Scand. J. Respir. Dis.*, 1971; 52: 13-8.
387. Bobrowitz ID. Active tuberculosis undiagnosed until autopsy. *Am. J. Med.*, 1982; 72: 650-8.
388. Juul A. Clinically undiagnosed active tuberculosis. Experience from an autopsy material. *Acta Med. Scand.*, 1977; 202: 225-9.
389. Mackay AD, Cole RB. The problems of tuberculosis in the elderly. *Quarterly J. Med.*, 1984; 212: 497-510.
390. Borgdorff MW, Veen J, Kalisvaart NA, Nagelkerke N. Mortality among tuberculosis patients in the Netherlands in the period 1993-1995. *Eur. Respir. J.*, 1998; 11:816-20.
391. Simpson DG. Tuberculosis first registered at death. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1965; 92: 863-9.
392. Aho K, Brander E, Jansson S, Päätiläh. J. Tuberculosis deaths in subjects under age 50 with short disease histories. *Scand. J. Respir. Dis.*, 1971; 52: 19-25.
393. Katz I, Rosenthal T, Michaeli D. Undiagnosed Tuberculosis in Hospitalized Patients. *Chest*, 1985; 87: 770-4.
394. Flora GS, Modilevsky T, Antoniskis D, Barnes PF. Undiagnosed tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest*, 1990; 98: 1056-9.
395. Kramer F, Modilevsky T, Waliany AR, Leedom JM, Barnes PF. Delayed diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am. J. Med.*, 1990; 89: 451-6.
396. Hill RA, Kramer F, Barnes PF. Delayed diagnosis of HIV-related tuberculosis. (Correspondence). *Am. J. Med.*, 1991; 91: 319.
397. Datta M, Radhamani MP, Selvaraj R, Paramasivan CN, Gopalan BN, Sudeendra CR, et al. Critical assessment of smear-positive pulmonary tuberculosis patients after chemotherapy under the direct tuberculosis programme. *Tubercle Lung Dis.*, 1993; 74: 180-6.
398. Dubos J, Dubos R. *The white plague*. Edition 2. New Brunswick: Rutgers University Press, 1987.
399. Grigg ERN. The arcana of tuberculosis. With a brief epidemiologic history of the disease in the U.S.A. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.*, 1958; 78: 151-72.
400. Grigg ERN. The arcana of tuberculosis. With a brief epidemiologic history of the disease in the U.S.A. Part III. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.*, 1958; 78: 426-53.
401. Grigg ERN. The arcana of tuberculosis. With a brief epidemiologic history of the disease in the U.S.A. Part IV. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.*, 1958; 78: 583-603.
402. Redeker F *Epidemiologie und Statistik der Tuberkulose*. In: Hein J, Kleinschmidt H, Uehlinger E, editors. *Handbuch der Tuberkulose*, Vol I of IV. Edition 1. Stuttgart: Georg Thieme, 1958: 407-98.

403. Sartwell PE, Moseley CH, Long ER. Tuberculosis in the German population, United States Zone of Germany. *Am. Rev. Tuberc.*, 1949; 59: 481-93.
404. Rieder HL, Zwahlen M, Zimmermann H. Mortality from respiratory tuberculosis in Switzerland. *Soz Präventivmed*, 1998; 43: 162-6.
405. Collins JJ. The contribution of medical measures to the decline of mortality from respiratory tuberculosis: an age-period-cohort model. *Demography*, 1982; 19: 409-27.
406. World Health Organization. Report on infectious diseases. Removing obstacles to healthy development. World Health Organization Document, 1999; WHO/CDC/99, 1:1-68.

NOTAS

NOTAS

NOTAS
