

Teste tuberculínico na estimativa da prevalência de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* em populações indígenas do continente americano: uma revisão da literatura

Tuberculin skin test to estimate the prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* infection in indigenous populations in the Americas: a literature review

Paulo Cesar Basta ¹
Luiz Antonio Bastos Camacho ¹

Abstract

A systematic review was conducted on articles reporting tuberculin surveys to estimate the prevalence and annual risk of tuberculosis infection (ARI) in indigenous peoples of the Americas. MEDLINE and LILACS databases were searched using the following combination of descriptors: "tuberculosis", "South American Indians", "North American Indians", "tuberculin skin test", "PPD", "risk assessment", and "BCG vaccine". Longitudinal and cross-sectional studies published from 1974 to 2004 were selected if the outcome was Mycobacterium tuberculosis infection defined by tuberculin reactions $\geq 5\text{mm}$ or $\geq 10\text{mm}$. From a total of 54 candidate studies generated with the descriptors, 16 were selected for review. Altogether, they comprised 13,186 individuals, 50% of whom were below 15 years of age. Estimates of prevalence of tuberculosis infection ranged from 0% to 93.4%, whereas the ARI ranged from 0% to 35.4%. Analysis of heterogeneity in environmental conditions and methods of infection assessment in the studies showed that the tuberculin test is useful for clinical decisions (e.g., to initiate chemoprophylaxis), and that tuberculin surveys are useful to assess tuberculosis control measures among indigenous peoples.

Tuberculosis; South American Indians; North American Indians; Tuberculin Test

Introdução

A tuberculose constituiu-se como um dos principais problemas de saúde pública para os povos indígenas do continente americano. Embora exista notória diferença sócio-econômica entre os países do hemisfério Norte e do hemisfério Sul, a história da tuberculose entre os grupos indígenas nestas regiões apresenta muitas semelhanças. Ainda que já se tenha demonstrado a presença da tuberculose nas Américas há milênios ¹, a moléstia tornou-se um problema prioritário de saúde para os povos indígenas logo após a onda migratória de colonização, a partir do século XVI. Os primeiros contatos entre índios e europeus foram devastadores e causaram profundas mudanças sociais, culturais e ambientais no novo continente. Ocorreram mudanças importantes no padrão de ocupação das terras nas Américas, e os povos indígenas ficaram limitados às reservas demarcadas, fato que produziu restrição das fontes naturais de alimento, aumento da densidade demográfica e conseqüente deterioração das condições de vida. Associado a isso, houve a introdução de novos agentes patogênicos em populações indígenas que ainda não haviam desenvolvido resistência imunológica ^{2,3,4,5}. Com isso aconteceu o agravamento da situação sanitária e de saúde dos povos indígenas e criou-se um ambiente propício para transmissão de doenças infecciosas e parasitárias, iniciando assim o processo de difusão da tuberculose.

¹ Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

Correspondência

P. C. Basta
Departamento de Endemias
Samuel Pessoa, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rua Leopoldo Bulhões 1480, Rio de Janeiro, RJ 21041-210, Brasil.
pcbasta@ensp.fiocruz.br

Ao longo das últimas décadas, ainda que as autoridades sanitárias dos países das Américas tenham instituído esforços para o controle da tuberculose, baseados na detecção de casos novos, tratamento precoce dos doentes, quimioprofilaxia dos infectados sob risco de adoecer e ampla difusão da vacina BCG, a doença permanece endêmica e de grande magnitude entre os povos indígenas. Mesmo para os países de economia central como o Canadá e os Estados Unidos, a tuberculose entre os povos indígenas representa grande desafio ao controle e atinge cifras impressionantes. Os coeficientes de incidência são cerca de dez vezes superiores aos das populações não indígenas, e os povos indígenas estão sob risco permanente de adoecer e morrer de tuberculose^{6,7,8,9,10,11,12}. Para os países da América Latina a situação não é diferente, e muitos estudos revelam a desproporção na incidência da tuberculose entre a população geral e os povos indígenas^{13,14,15,16,17,18,19}. Por causas ainda pouco esclarecidas, os grupos indígenas apresentam-se particularmente mais vulneráveis à tuberculose.

Para determinar a carga de uma doença, num determinado local e período, o coeficiente de incidência é um dos indicadores epidemiológicos mais utilizados; no entanto, no caso da tuberculose, a incidência parece ser menos indicada para captar as variações na dinâmica de transmissão da doença, especialmente em sociedades de pequena escala demográfica, como é o caso dos povos indígenas. Segundo Young & Mirdad²⁰, o uso do coeficiente de incidência para avaliar os níveis de transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* pode ser limitado pelo fato de boa parte dos indivíduos que são infectados pelo bacilo de Koch não desenvolverem a doença. Além disso, aqueles que adoecem podem ter sido infectados há meses ou anos atrás. A incidência também depende do sistema de notificação dos casos, o que em muitos locais pode não refletir a verdadeira carga da doença. Outro fato relevante é que para a confirmação do diagnóstico de tuberculose é necessário o isolamento do bacilo, o que se verifica em menos da metade dos casos notificados em indígenas de algumas regiões^{13,18,19,21}.

Nesse sentido, o indicador mais adequado para quantificar a extensão das fontes de infecção capazes de transmitir a tuberculose, num determinado grupo populacional, seria a prevalência de infecção específica pelo *M. tuberculosis*^{22,23}. A prevalência de infecção específica pelo *M. tuberculosis* é obtida por meio de inquéritos tuberculínicos de base populacional. Estes, quando são adequadamente desenhados, atentam para cuidados metodológicos e li-

mitações próprias ao método que incluem o tipo de tuberculina utilizada (derivado protéico purificado), as técnicas de aplicação e leitura do teste, e os efeitos biológicos relacionados a condições individuais tais como: idade, situação imunológica e condições médicas associadas (diabetes, neoplasias, AIDS, entre outras). Além disto, a presença de microbactérias ambientais e altas coberturas vacinais por BCG também podem influenciar a interpretação dos resultados do teste^{24,25,26,27,28,29,30,31,32,33}.

Os dados produzidos por um inquérito tuberculínico se prestam igualmente para derivar o risco médio anual de infecção (RAI). O RAI é um indicador epidemiológico alternativo para estimar a carga de tuberculose e apresenta como principal vantagem a independência dos dados de notificação. Ele é definido como a probabilidade de um indivíduo ser infectado ou reinfectado pelo *M. tuberculosis* num determinado período. O RAI resume, portanto, em um só índice, o conjunto dos fatores que influenciam a dinâmica de transmissão da doença, enquanto sua tendência ao longo do tempo reflete o impacto das medidas de controle aplicadas^{34,35,36}. Logo, a estimativa da prevalência e do risco de infecção permitiria uma avaliação mais adequada da carga de tuberculose entre os povos indígenas do continente americano. O objetivo deste estudo foi avaliar criticamente os trabalhos disponíveis na literatura que utilizaram o teste tuberculínico para estimar a prevalência e o risco de infecção por *M. tuberculosis* em populações indígenas do continente americano após a implementação da vacina BCG intradérmica.

Materiais e métodos

O presente estudo é uma revisão sistemática de trabalhos científicos que descreveram o uso do teste tuberculínico (PPD) para estimar a prevalência e o risco de infecção por *M. tuberculosis* em populações indígenas do continente americano, nas quais foi considerada também a cobertura vacinal por BCG.

A identificação dos artigos foi feita por meio de busca bibliográfica nas bases de dados MEDLINE e LILACS e restringiu-se ao período de 1974/2004. A partir de 1974 a vacinação no Brasil passou a ser feita com BCG intradérmico, o que tem implicações para o controle da tuberculose, para verificação da vacinação pela cicatriz e para a sensibilidade tuberculínica. A estratégia de busca utilizada iniciou-se de uma forma ampla e foi sendo refinada gradualmente empregando a combinação dos seguintes des-

critores: "tuberculosis", "south american indians", "north american indians", "tuberculin skin test", "PPD", "risk assessment" e "BCG vaccine". Utilizou-se também a estratégia de busca manual em listas de referências dos artigos identificados e selecionados e busca em periódicos específicos, tais como: *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, *Tubercle and Lung Disease*, *Bulletin of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* e *Boletim de Pneumologia Sanitária*.

A busca foi conduzida no período de janeiro a abril de 2005 e foram considerados critérios de inclusão: estudos longitudinais e seccionais que tenham considerado como desfecho a proporção de indivíduos infectados pelo *M. tuberculosis* apontados pela positividade ao teste tuberculínico. Incluíam-se os estudos que utilizaram dois pontos de corte como critério para positividade do teste tuberculínico: diâmetro de endureção $\geq 5\text{mm}$ e $\geq 10\text{mm}$. Para aqueles trabalhos que não fizeram menção ao risco de infecção, utilizou-se a seguinte fórmula para obtenção desta estimativa: $\text{RAI} = 1 - (1 - p)^{1/b}$, onde p é a prevalência de infecção obtida no inquérito e b é a idade média das pessoas que foram submetidas ao teste tuberculínico³⁷. Para os trabalhos que não informaram a idade dos indivíduos avaliados o risco de infecção não foi calculado.

Foram incluídos artigos publicados em português, espanhol, inglês e holandês, sendo excluídos os demais idiomas. Foram excluídos também artigos que não indicavam as estimativas de prevalência de infecção tuberculosa: quatro artigos referentes à eficácia vacinal do BCG (um ensaio clínico e três estudos de caso-controle); dois artigos sobre eficácia da quimioprofilaxia em infectados por *M. tuberculosis*; além daqueles estudos que realizaram análises descritivas sobre o comportamento epidemiológico da tuberculose em comunidades indígenas, sem menção da prevalência ou risco de infecção tuberculosa.

Os dados foram coletados segundo os seguintes critérios:

- identificação dos estudos: autores, país e grupo étnico avaliado, ano e língua da publicação;
- características da amostra: número de pessoas avaliadas, amplitude ou média de idade dos indivíduos;
- características do estudo: desenho, métodos utilizados para coleta de dados (situação vacinal BCG), tuberculina utilizada, prevalência e risco de infecção.

Resultados

A busca bibliográfica segundo a estratégia definida possibilitou a localização de 54 artigos científicos. De acordo com os objetivos do estudo e os critérios de inclusão, foram selecionados 16 estudos para revisão. Os estudos de González et al.¹⁴ e Araújo et al.³⁸ foram revisados conjuntamente por tratarem da mesma amostra. A Tabela 1 apresenta as características gerais dos estudos revisados: autores que conduziram os estudos, ano de publicação, língua, grupo étnico e local onde o estudo foi desenvolvido, desenho do estudo, e características da amostra estudada.

Dos 16 artigos revisados, 11 foram publicados em inglês, três em português, um em espanhol e um em holandês. Chama a atenção que oito estudos foram realizados a partir do ano 2000, e 13 a partir da década de 1990, o que aponta para o interesse atual pela questão. Quanto ao local onde o estudo foi realizado, sete foram conduzidos na América do Norte, oito na América do Sul e um na América Central, sendo distribuídos da seguinte forma: um nos Estados Unidos, cinco no Canadá, um no México, cinco no Brasil, um na Venezuela, um no Paraguai, um no Suriname, e um no Panamá. Em relação ao desenho do estudo, 12 foram seccionais ou de corte transversal e quatro foram longitudinais ou de coorte. A respeito das pessoas que participaram dos estudos, contabilizaram-se 13.186 indivíduos. Em seis estudos foram avaliados indivíduos de todas as idades, sem menção da faixa de variação, tampouco da média de idade dos participantes. Em três estudos houve participação apenas de crianças de 0 a 7 anos e em dois estudos foram avaliadas crianças de 0 a 15 anos. Escolares de 11 e 12 anos de idade foram avaliados em dois estudos, e escolares de 6 a 20 anos de idade foram avaliados em apenas um estudo. Em um estudo, foram avaliados indivíduos de todas as idades, com média etária de 19,4 anos, e, finalmente, em um único estudo encontrou-se uma amostra composta apenas por adultos. Quanto aos grupos étnicos submetidos à investigação, os indígenas do Canadá (Nativos ou Primeira Nação) estiveram envolvidos em cinco estudos revisados e contribuíram com um contingente populacional de 7.285 pessoas, 55,3% do total analisado.

A Tabela 2 apresenta as características metodológicas empregadas nos estudos revisados: tuberculina utilizada para estimar a prevalência de infecção, descrição da cobertura vacinal por BCG, método utilizado para verificar a cobertura vacinal, a medida da prevalência da in-

Tabela 1

Características gerais dos estudos revisados. Teste tuberculínico na estimativa da prevalência de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* em populações indígenas do continente americano.

Nº	Autores	Ano	Língua	Etnia/Local	Desenho	Tamanho da amostra n (ano)	Idade (anos) Amplitude [média]
1	Tempest & Pesanti ⁶	1974	Inglês	Navajo, Novo México, Estados Unidos	Seccional	653	Todas as idades
2	Grzybowski et al. ³	1976	Inglês	Esquimós e Nativos, Frobisher Bay, Canadá	Coorte	632 c/BCG 554 c/BCG 316 s/BCG 687 s/BCG	0 a 7 [8-25] [8-25] > 25
3	Larrabee & Tavalera ⁵¹	1981	Inglês	Cuna Indians, Panamá	Seccional	119	> 20
4	Young & Mirdad ²⁰	1992	Inglês	Nativos, Canadá	Seccional	701	0 a 15 [8,9]
4	Skotniski ⁴¹	1993	Inglês	Nativos, Saskatchewan, Canadá	Seccional	65	0 a 2
6	Amarante et al. ⁵²	1996	Português	Xavante, Mato Grosso, Brasil	Seccional	347 168	Todas as idades
7	Sousa et al. ⁴⁸	1997	Inglês	Yanomámi, Roraima, Brasil	Seccional	556 412 c/BCG 144 s/BCG	Todas as idades
8	Amarante et al. ⁵³	1999	Português	Karajá e Tapirapé, Mato Grosso, Brasil	Seccional	1.338 1.164 c/BCG 174s/BCG	Todas as idades
9	Smeja & Brassard ¹¹	2000	Inglês	Cree, James Bay, Canadá	Seccional	1274	11 e 12
10	Hurtado et al. ¹⁶	2003	Inglês	Aché, Mbaracayú, Paraguai	Coorte	190 (1992) 427 (1997)	Todas as idades
11	Amarante et al. ⁴⁰	2003	Português	Yanomámi, Amazonas, Brasil	Seccional	28	0 a 5
12	Escobar et al. ⁴⁴	2004	Inglês	Pakaanóva, Rondônia, Brasil	Coorte	505	Todas as idades [19,4]
13	van Crevel et al. ⁵⁴	2004	Holandês	Trio, Kwamalasamutu, Suriname	Seccional	733	Todas as idades
14	Clark & Vynnycky ³⁹	2004	Inglês	Nativos, British Columbia, Canadá	Coorte	3.056 110 (1991) 250 (1992) 219 (1993) 231 (1994) 296 (1995) 524 (1996) 315 (1997) 439 (1998) 250 (1999) 424 (2000)	11 e 12
15	Araújo et al. ³⁸	2004	Inglês	Warao, Delta Amacuro, Venezuela	Seccional	60	0 a 15 [8,24]
16	Zarza et al. ⁵⁵	2004	Espanhol	Otomi, México	Seccional	777 390 340 47	6 a 20 6 a 10 11 a 15 16 a 20

Tabela 2

Características metodológicas empregadas nos estudos revisados. Teste tuberculínico na estimativa da prevalência de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* em populações indígenas do continente americano.

Nº	Autores	PPD utilizado	Cobertura vacinal BCG	Método utilizado para verificar cobertura vacinal por BCG	Prevalência de infecção PPD ≥ 5mm	Prevalência de infecção PPD ≥ 10mm	Risco anual de infecção (%)
1	Tempest & Pesanti ⁶	5 UI – PPD-T	NI	NI	NI	114/653 (17,5%)	*
2	Grzybowski et al. ³	5UI – PPD-S	100%	NI	249/632 (39,4%)	120/632 (18,9%)	5,80
			0%	NI	431/554 (77,8%)	337/554 (60,8%)	5,50
					308/316 (97,5%)	295/316 (93,4%)	15,20
					649/687 (94,5%)	607/687 (88,4%)	4,90
3	Larrabee & Tavalera ⁵¹	1UI – PPDRT23	0%	Cartão de vacina	96/119 (80,7%)	87/119 (73,1%)	*
4	Young & Mirdad ²⁰	5UI – PPD-S	82%	Registros médicos	90/701 (12,8%)	NI	1,50
			78%	Cicatriz vacinal			
5	Skotniski ⁴¹	5UI – PPD-S	100%	Cartão de vacina	29/65 (44,6%)	23/65 (35,4%)	35,40
6	Amarante et al. ⁵²	2UI – PPDRT23	100%	Cicatriz vacinal	154/347 (44,4%)	NI	*
					26/168 (15,4%)		
7	Sousa et al. ⁴⁸	2UI – PPDRT23	74%	Cicatriz vacinal	173/412 (42,0%)	124/412 (30,1%)	*
					37/144 (25,7%)	29/144 (20,1%)	
8	Amarante et al. ⁵³	2UI – PPDRT23	87%	Cicatriz vacinal	535/1.164 (46,0%)	NI	*
					128/174 (73,6%)		
9	Smeja & Brassard ¹¹	5UI – PPD-T	100%	Cartão de vacina	NI	196/1.274 (15,3%)	1,43
10	Hurtado et al. ¹⁶	NI	NI	Cartão de vacina – 1992	65/190 (34,2%)	NI	*
				Cicatriz vacinal – 1997	130/427 (30,4%)	NI	
11	Amarante et al. ⁴⁰	NI	100%	Cicatriz vacinal	1/28 (3,6%)	NI	1,46
12	Escobar et al. ⁴⁴	2UI – PPDRT23	100%	Cartão de vacina	210/505 (41,6%)	162/505 (32,1%)	1,98
				Cicatriz vacinal			
13	van Crevel et al. ⁵⁴	2UI – PPDRT23	NI*	Registros médicos	NI	105/733 (14,3%)	*
14	Clark & Vynnycky ³⁹	5UI – PPD-S	0%	Registros médicos	NI	52/3.056 (1,7%)	0,15
				Cicatriz vacinal		5/110 (4,5%)	0,40
				Informação responsáveis		11/250 (4,4%)	0,39
						2/219 (0,91%)	0,08
						2/231 (0,87%)	0,08
						6/296 (2,0%)	0,18
						6/524 (1,1%)	0,10
						4/315 (1,3%)	0,11
						10/439 (2,3%)	0,20
						0/250 (0,0%)	0,00
						6/424 (1,4%)	0,12
15	Araújo et al. ³⁸	2UI – PPDRT23	NI	Cicatriz vacinal	NI	28/34 (82,3%)**	18,95
						32/46 (69,5%)***	13,42
16	Zarza et al. ⁵⁵	1 UI – PPDRT23	NI	Cicatriz vacinal	NI	181/777 (23,2%)	2,01
						67/390 (17,2%)	2,33
						92/340 (27,0%)	2,39
						22/47 (46,8%)	3,45

NI = não informado.

* Cálculo não realizado, devido à ausência de informação sobre a idade dos participantes;

** Grupo de crianças com forte suspeita de tuberculose ativa;

*** Grupo de crianças sem suspeita de tuberculose ativa.

fecção pelo *M. tuberculosis* obtida pelo diâmetro de endureção do teste tuberculínico em dois pontos de corte ($\geq 5\text{mm}$ e $\geq 10\text{mm}$) e, por fim, o cálculo do RAI nos estudos que informaram a média de idade dos participantes.

Entre os 16 artigos revisados, oito utilizaram o PPD RT 23, quatro o PPD-S, dois o PPD-T, e dois não informaram a tuberculina utilizada. A cobertura vacinal variou de 0 a 100% dos indivíduos submetidos às investigações. Os métodos utilizados para verificar a cobertura vacinal foram os seguintes: em seis estudos verificou-se a cicatriz vacinal do BCG; em quatro estudos foram empregados métodos combinados (verificação da cicatriz, consulta a registros médicos e/ou cartões de vacina); em três estudos foram verificados apenas cartões de vacina; em um estudo foram verificados somente registros médicos; e em dois estudos não foram informados os métodos utilizados.

No que tange à prevalência de infecção pelo *M. tuberculosis*, existiu uma ampla variação entre os estudos revisados. Para os países da América do Norte, a prevalência oscilou de 0% em 1999, nos escolares de 11 e 12 anos não vacinados com BCG; no estudo conduzido por Clark & Vynnychy³⁹ no Canadá, até 93,4% em 1976; nos jovens de 8 a 25 anos não vacinados no estudo conduzido por Grzybowski et al.³ também no Canadá.

Para os países da América Latina a situação foi um pouco diferente. A prevalência de infecção variou de 3,6% (endureção $\geq 5\text{mm}$) nas crianças Yanomámi menores de cinco anos de idade e vacinadas com BCG; no estudo conduzido por Amarante et al.⁴⁰, no Estado do Amazonas, até 82,3% nas crianças Warao de 0 a 15 anos vacinadas com BCG e fortemente suspeitas de estarem com tuberculose ativa; no estudo conduzido por Araújo et al.³⁸ na Venezuela. Nos estudos conduzidos na região amazônica, a amplitude de variação foi menor, e a maioria dos resultados ficou em um nível intermediário, apontando prevalência média em torno de 40,2% entre adultos e crianças, vacinadas ou não. No Panamá, a prevalência de infecção identificada foi bastante elevada (73,1%) entre o grupo analisado.

O risco anual de infecção está diretamente relacionado à prevalência de infecção tuberculosa, e para esta revisão o RAI oscilou de 0% entre os escolares indígenas de British Columbia no Canadá até 35,4% entre as crianças de 0 a 2 anos nativas de Saskatchewan também no Canadá, no estudo conduzido por Skotniski⁴¹. Neste último estudo, foi confirmada posteriormente a presença de doença ativa em 38,5% da amostra testada.

Discussão

O diagnóstico acurado da infecção tuberculosa latente, ou seja, a prevalência de infecção específica pelo *M. tuberculosis* é um importante componente para qualquer programa de controle da tuberculose e depende amplamente do teste tuberculínico. Uma interpretação apropriada do teste tuberculínico requer o conhecimento de possíveis fatores intervenientes que possam influenciar os resultados. De modo geral, um dos mais controversos fatores que influenciam os resultados do teste tuberculínico é o efeito do bacilo de Calmette-Guérin intradérmico. O Brasil foi um dos últimos países a interromper o uso do BCG oral. O impacto da vacinação BCG tem relação com as variações na cobertura vacinal em diferentes regiões, com o tempo transcorrido desde a última dose da vacina BCG e com a eficácia da vacina aplicada. Podem interferir também a presença de micróbacterias ambientais, altas prevalências de tuberculose ativa, e os mecanismos da resposta imunológica específica ao *M. tuberculosis*.

Em relação ao efeito que o BCG produz no teste tuberculínico, os resultados dos estudos apresentam ampla variação. Menzies & Vissandje⁴² conduziram estudo entre pessoas nascidas em Quebec, e identificaram como mais importante determinante, para reação positiva ($\geq 10\text{mm}$) ao teste tuberculínico, a história anterior de vacina com BCG. No grupo vacinado, as reações maiores que 10mm foram encontradas em 12,6% dos indivíduos testados, enquanto no grupo não vacinado esta proporção foi de apenas 2,6% ($p < 0,0001$). No entanto, depois de controlados os fatores de confundimento, esta variação foi observada somente entre as pessoas que haviam sido vacinadas após os cinco anos de idade. Isso aponta para influência do tempo transcorrido desde a última dose da vacina e o efeito no teste tuberculínico. É importante lembrar também que a prevalência da tuberculose entre os habitantes de Quebec é baixa, fato que pode ter influenciado o resultado.

Como entre os povos indígenas, historicamente, a tuberculose é uma doença de prevalência acentuada, e em geral os programas de controle da doença voltados para esses grupos assumem como uma de suas estratégias a ampla vacinação com BCG para os recém-nascidos, os resultados divergem daqueles apresentados por Menzies & Vissandje⁴². Nos estudos conduzidos por Lifschitz⁴³, Young & Mirdad²⁰, Skotniski⁴¹ e Escobar et al.⁴⁴ em diferentes momentos, com grupos étnicos distintos, as conclusões são semelhantes e indicam que reações ao teste tuberculínico maiores que 10mm, e es-

pecialmente àquelas maiores que 14mm, são específicas e devidas à sensibilização pelo *M. tuberculosis*, sendo muito pouco prováveis de serem por causa do efeito do BCG.

Outra questão importante nos inquéritos tuberculínicos de base populacional é a qualidade da tuberculina utilizada. Conforme relatado na seção resultados, entre os 16 artigos revisados, oito utilizaram o PPD RT 23, quatro o PPD-S, dois o PPD-T e dois não informaram a tuberculina utilizada. Tal fato pode ter enviesado os resultados desta revisão, limitando sua extrapolação. Na metanálise conduzida por Wang et al.⁴⁵ sobre o efeito do BCG nas medidas do teste tuberculínico, o uso do PPD RT 23 demonstrou ser mais provável de estar associado com uma resposta positiva ao teste tuberculínico do que o uso de outras tuberculinas. Atualmente, o uso do PPD RT 23 é recomendado pela International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) para padronizar a realização de inquéritos tuberculínicos em todo o mundo e permitir a comparação dos resultados entre diferentes estudos²³.

Sob a perspectiva da genética, a tuberculose é uma doença complexa que resulta da interação entre o hospedeiro, o bacilo e o ambiente. Na atualidade, existem evidências de que fatores genéticos do hospedeiro são importantes na determinação da suscetibilidade ao *M. tuberculosis*⁴⁶. Em estudo recente, Greenwood et al.⁴⁷ confirmaram a importância do gene da proteína de resistência natural do macrófago (NRAMP1) na determinação da suscetibilidade à tuberculose em uma comunidade indígena do Canadá. Isso aponta para necessidade de novas investigações entre grupos indígenas específicos para trazer luz a esta questão.

Para os povos indígenas da América Latina, a situação epidemiológica da tuberculose continua preocupante. A falta de estudos para avaliar a intervenção das medidas de controle é notória. Indicadores epidemiológicos para grupos específicos, sobretudo para aqueles que residem nas regiões mais distantes da Amazônica, são semelhantes aos encontrados entre os nativos do Canadá na era pré-quimioterápica^{13,15,16,18,43,48} e caracterizam assim um cenário alarmante. Enfatiza-se aqui a urgência de as autoridades em saúde avaliarem com mais rigor as medidas de intervenção e as estratégias que estão sendo utilizadas para o controle da tuberculose entre os povos indígenas dessa região.

Entre os nativos do Canadá, parece que há fortes evidências para suportar a hipótese de que o problema da tuberculose está num processo avançado de controle. Houve patente re-

dução da prevalência de infecção pelo *M. tuberculosis* naquele país. Em determinadas regiões a proporção de infectados saltou de 93,4% em 1972³ para 0% em 1999³⁹. Ao que tudo indica o teste tuberculínico foi ferramenta decisiva na elaboração das estratégias de controle. O uso do PPD permitiu a identificação dos indivíduos portadores de infecção tuberculosa latente e mais do que isso serviu como *screening* para indicação do tratamento preventivo.

Ratificando a eficácia das medidas de controle da tuberculose entre os indígenas do Canadá, dois ensaios clínicos demonstraram o efeito protetor da quimioprofilaxia sobre o risco de adoecer para o grupo tratado com Isoniazida e Etambutol da ordem de dez vezes, quando comparado ao grupo que não recebeu o tratamento preventivo^{49,50}. Desta forma, a partir da década de 1970 ocorreu uma redução drástica nos indicadores epidemiológicos da tuberculose para um povo que experimentou as maiores taxas de incidência da doença já descritas no planeta⁹.

A despeito da heterogeneidade verificada entre os estudos revisados no que diz respeito à cobertura vacinal pelo BCG, à tuberculina utilizada na estimativa da prevalência de infecção, aos distintos cenários epidemiológicos da tuberculose encontrados em diferentes momentos e em diferentes países, e ao fato de algumas populações habitarem regiões de floresta tropical, onde a presença de micobactérias ambientais é mais provável, os achados desta revisão são ilustrativos da maior vulnerabilidade dos povos indígenas à tuberculose, quando comparados à população não indígena da mesma região. Por outro lado, os resultados das ações de controle relatados nos estudos de Clark & Vynnychy³⁹ e Smeja & Brassard¹¹ demonstraram o impacto possível das ações de intervenção estruturadas e planejadas, que determinaram sensível queda no risco de adoecimento entre os indígenas canadenses nos períodos analisados.

Nas regiões de clima temperado e subtropical, o teste tuberculínico permanece como uma importante ferramenta para os programas de controle da tuberculose, tanto no diagnóstico, como na vigilância epidemiológica e na indicação do tratamento da infecção latente (quimioprofilaxia). Entretanto, em regiões de clima tropical onde a presença de micobactérias saprófitas é mais acentuada ou onde a cobertura vacinal por BCG é alta, como é o caso das populações indígenas sul-americanas, deve-se ponderar sobre os possíveis fatores que possam influenciar a interpretação dos resultados. Para ilustrar esta questão, nos estudos conduzidos

por Young & Mirdad²⁰ e Escobar et al.⁴⁴ só foi possível identificar o efeito do BCG no teste tuberculínico, após o controle das variáveis de confundimento, por meio da utilização de modelagem estatística: regressão logística e análise multivariada, respectivamente (Tabela 3).

Apesar das limitações inerentes ao teste tuberculínico, a análise da heterogeneidade nas

condições ambientais e nos métodos utilizados para estimar a infecção entre os estudos revisados demonstrou que o uso do PPD foi oportuno em decisões clínicas (por exemplo, início da quimioprofilaxia), e que os inquéritos tuberculínicos foram úteis para avaliar as medidas de controle da tuberculose aplicadas entre os povos indígenas do continente americano.

Tabela 3

Variáveis de interesse para a prevalência de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* analisadas por modelagem estatística em dois estudos revisados.

Estudo	Variáveis analisadas	Grupos selecionados/Referência	OR	IC95% (p-valor)
Young & Mirdad ^{20*}	Cicatriz vacinal BCG	Presente/Ausente	1,9	0,94-4,04
	Número de BCG registradas	[1/0]	1,5	0,64-3,66
		[2/0]	2,6	0,42-13,4
	Uso de INH no passado	Sim/Não	8,8	3,79-20,2
	Idade (anos)	[2/1]	1,5	1,29-1,68
		[6/1]	6,8	3,51-13,3
	Tempo desde última BCG (anos)	[2/1]	0,8	0,68-0,92
		[6/1]	0,3	0,15-0,66
	Tempo desde último PPD (anos)	[2/1]	1,1	1,01-1,27
		[6/1]	1,9	1,49-4,39
Aldeia de residência	> nº casos TB / < nº casos TB	2,6	1,49-4,39	
Escobar et al. ^{44**}	História TB anterior	Sim/Não	2,9	1,54-5,41 (0,01)
	Idade (anos)	Variável contínua	1,1	1,06-1,09 (0,01)
	BCG prévio	Sim/Não	9	2,32-35,07 (0,01)
	Sexo	Masculino/Feminino	0,8	0,49-1,19 (0,24)
	Aldeia de residência	Acesso difícil/Acesso facilitado	0,8	0,52-1,26 (0,35)

* Regressão logística;

** Análise multivariada.

Resumo

Realizou-se revisão sistemática da literatura sobre trabalhos que utilizaram PPD para estimar a prevalência e o risco de infecção tuberculosa entre os povos indígenas do continente americano. Foram consultadas as bases de dados MEDLINE e LILACS, utilizando-se a combinação dos seguintes descritores: "tuberculosis", "south american indians", "north american indians", "tuberculin skin test", "PPD", "risk assessment" e "BCG vaccine", para o período de 1974/2004. Foram incluídos estudos longitudinais e seccionais que consideraram como desfecho a prevalência de infecção por *M. tuberculosis* definida por reações $\geq 5\text{mm}$ e $\geq 10\text{mm}$. Foi possível localizar 54 artigos, dos quais 16 foram incluídos nesta revisão. Com base nos artigos seleciona-

dos, foram contabilizadas 13.186 pessoas, sendo 50% menores de 15 anos. A prevalência oscilou de 0 a 93,4% e o risco de infecção de 0 a 35,4%. A análise da heterogeneidade nas condições ambientais e nos métodos utilizados para estimar a infecção entre os estudos revisados demonstrou que o teste tuberculínico foi oportuno em decisões clínicas (p.ex., início da quimioprofilaxia), e que os inquéritos tuberculínicos são úteis para avaliar as medidas de controle da tuberculose entre os povos indígenas.

Tuberculose; Índios Sul-americanos; Índios Norte-americanos; Teste Tuberculínico

Colaboradores

Ambos os autores participaram da elaboração do artigo, definindo os critérios metodológicos, a estrutura e o conteúdo. Os dois autores realizaram a busca bibliográfica separadamente, e a extração dos dados se deu mediante questionário padronizado de forma independente com posterior discussão para estabelecer consenso sobre as discordâncias. P. C. Basta redigiu a primeira versão e L. A. B. Camacho colaborou na revisão e redação do texto final.

Referências

1. Prat JG, Souza SMFM. Prehistoric tuberculosis in America: adding comments to a literature review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98 Suppl 1:151-9.
2. Black F. Infectious diseases in primitive societies. *Science* 1975; 187:515-8.
3. Gryzbowski S, Styblo K, Dorken E. Tuberculosis in Eskimos. *Tubercle* 1976; 57:S1-8.
4. Ribeiro D. Os índios e a civilização. Petrópolis: Editora Vozes; 1977.
5. Rieder HL. Tuberculosis among American Indians of the contiguous United States. *Public Health Rep* 1989; 104:653-7.
6. Tempest P, Pesanti E. A community-wide tuberculosis case finding program on the Navajo Reservation. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:760-4.
7. Enarson DA, Gryzbowski S. Incidence of active tuberculosis in the native population of Canada. *Can Med Assoc J* 1986; 134:1149-52.
8. Young TK, Casson RI. The decline and persistence of tuberculosis in a Canadian Indian population: implications for control. *Can J Public Health* 1988; 79:302-6.
9. Enarson DA. Tuberculosis in Aborigines in Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2:S16-22.
10. Gryzbowski S, Allen EA. Tuberculosis: 2. History of the disease in Canada. *Can Med Assoc J* 1999; 160:1025-8.
11. Smeja C, Brassard P. Tuberculosis infection in an aboriginal (first nations) population of Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4:925-30.
12. Nguyen D, Proulx JF, Westley J, Thilbert L, Dery S, Behr MA. Tuberculosis in the Inuit community of Quebec, Canada. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1353-7.
13. Basta PC, Coimbra Jr. CEA, Escobar AL, Santos RV. Aspectos epidemiológicos da tuberculose na população indígena Suruí, Amazônia, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37:338-42.
14. González N, Cubeddu LD, Waard JH, Fandiño C, Fernández-de Larrea C, López D, et al. Estudio de la respuesta inmunitaria en niños Warao de comunidades con alta prevalencia de tuberculosis. *Invest Clin* 2003; 44:308-18.
15. Garnelo L, Macedo G, Brandão LC. Os povos indígenas e a construção das políticas de saúde no Brasil. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2003.
16. Hurtado AM, Hill KR, Rosenblatt W, Bender J, Scharmen T. Longitudinal study of tuberculosis outcomes among immunologically naive Aché natives of Paraguay. *Am J Phys Anthropol* 2003; 121:134-50.
17. Santos RV, Coimbra Jr. CEA. Cenários e tendências da saúde e da epidemiologia dos povos indígenas no Brasil. In: Coimbra Jr. CEA, Santos RV, Escobar AL organizadores, *Epidemiologia e saúde dos povos indígenas no Brasil*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2003. p. 13-48.
18. Escobar AL, Coimbra Jr. CEA, Camacho LAB, Portela MC. Tuberculose em populações indígenas de Rondônia, Amazônia, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2001; 17:285-98.
19. Baruzzi RG, Barros VL, Rodrigues D, Souza ALM, Pagliaro H. Saúde e doença em índios Panará (Kreen-Akarôre) após vinte e cinco anos de contato com o nosso mundo, com ênfase na ocorrência de tuberculose (Brasil Central). *Cad Saúde Pública* 2001; 17:407-12.
20. Young TK, Mirdad S. Determinants of tuberculin sensitivity in a child population covered by mass BCG vaccination. *Tuberc Lung Dis* 1992; 73:94-100.
21. Amarante JM, Costa VLA. A tuberculose nas comunidades indígenas brasileiras na virada do século. *Bol Pneumol Sanit* 2000; 8:5-12.
22. Snider Jr. DE. The tuberculin skin test. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:108-18.
23. Arnadotir T, Rieder HL, Trébucq A, Waaler HT. Guidelines for conducting tuberculin skin test survey in high prevalence countries. *Tuberc Lung Dis* 1996; 77 Suppl:1-20.
24. Joncas JH, Robitaille R, Gauthier T. Interpretation of the PPD skin test in BCG-vaccinated children. *Can Med Assoc J* 1975; 26:127-8.
25. ten Dam HG, Hytze KL. Determining the prevalence of tuberculosis in populations with non-specific tuberculin sensitivity. *Bull World Health Organ* 1980; 58:475-83.
26. Camacho LAB, Klein CH. Risco de infecção tuberculosa entre escolares com alta cobertura vacinal pelo BCG. *Bol Oficina Sanit Panam* 1990; 108:101-12.
27. Arantes GR, Nardy SMC, Weiler RMG, Belluomini M, Nogueira PA. Estimativa do risco de infecção tuberculosa em populações vacinadas pelo BCG. *Rev Saúde Pública* 1992; 26:96-107.

28. Tala-Hiekkilä M, Nurmela T, Misljenovic O, Bleiker MA, Tala E. Sensitivity to PPD tuberculin and *M. scrofulaceum* sensitin in schoolchildren BCG vaccinated at birth. *Tuber Lung Dis* 1992; 73:87-93.
29. Rieder HL. Methodological issues in the estimation of the tuberculosis problem from tuberculin surveys. *Tuber Lung Dis* 1995; 76:114-21.
30. Singh D, Sutton C, Woodcock A. Repeat tuberculin testing in BCG-vaccinated subjects in the United Kingdom: the booster effect varies with the time of reading. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:962-4.
31. Neuenschwander BE, Zwahlen M, Kim SJ, Lee EG, Rieder HL. Determination of the prevalence of infection with *Mycobacterium tuberculosis* among persons vaccinated against Bacillus Calmette-Guérin in South Korea. *Am J Epidemiol* 2002; 155:654-63.
32. Bierrenbach AL, Cunha SS, Barreto ML, Pereira SM, Dourado I, Ichihara MY, et al. Tuberculin reactivity in a population of schoolchildren with high BCG vaccination coverage. *Rev Panam Salud Pública* 2003; 13:285-93.
33. Albuquerque MFPM, Ximenes RAA, Campelo ARL, Sarinho E, Cruz M, Maia Filho V. Neonatal BCG vaccine and response to the tuberculin test in BCG vaccinated children in contact with tuberculosis patients in Recife, Brazil. *J Trop Pediatr* 2004; 50:32-6.
34. Sutherland I. On the risk of infection. *Bull Int Union Tuber Lung Dis* 1991; 66:189-91.
35. 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.
36. Styblo K. Surveillance of tuberculosis. *Int J Epidemiol* 1976; 5:63-8.
37. Cauthen GM, Pio A, ten Dam HG. Annual risk tuberculosis infection. *Bull World Health Organ* 2002; 80:503-20.
38. Araujo Z, Waard JH, Fernández-de Larrea C, López D, Fandiño C, Maldonado A, et al. Study of the antibody response against *Mycobacterium tuberculosis* antigens in Warao Amerindian children in Venezuela. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 99:517-24.
39. Clark M, Vynnycky E. The use of maximum likelihood methods to estimate the risk of tuberculosis infection and disease in a Canadian first nations population. *Int J Epidemiol* 2004; 33:477-84.
40. Amarante JM, Costa VLA, Monteiro J. O controle da tuberculose entre os índios Yanomami do alto Rio Negro. *Bol Pneumol Sanit* 2003; 11:5-12.
41. Skotniski EM. Post-BCG tuberculin testing: interpreting results and establishing essential baseline data. *Can J Public Health* 1993; 84:307-8.
42. Menzies R, Vissandje B. Effect of Bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:621-5.
43. Lifschitz M. The value of the tuberculin skin test as a screening test for tuberculosis among BCG-vaccinated children. *Pediatrics* 1965; 36:624-7.
44. Escobar AL, Coimbra Jr. CEA, Camacho LA, Santos RV. Tuberculin reactivity and tuberculosis epidemiology in the Paakanova (Wari') Indians of Rondônia, Southwestern Brazilian Amazon. *Int J Tuber Lung Dis* 2004; 8:45-51.
45. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, Fitzgerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002; 57:804-9.
46. Soborg, C, Madsen HO, Andersen, AB, Lillebaek T, Kok-Jensen A, Garred P. Mannose-binding lectin polymorphisms in clinical tuberculosis. *J Infect Dis* 2003; 188:777-82.
47. Greenwood CMT, Fujiwara TM, Boothroyd LJ, Miller MA, Frappier D, Fanning EA, et al. Linkage of tuberculosis to chromosome 2q35 loci, including NRAMP1, in a large aboriginal Canadian family. *Am J Hum Genet* 2000; 67:405-16.
48. Sousa AO, Salem JI, Lee FK, Verçosa MC, Cruaud P, Bloom BR, et al. An epidemic of tuberculosis with a high rate of tuberculin anergy among a population previously unexposed to tuberculosis, the Yanomami Indians of the Brazilian Amazon. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:13227-32.
49. Gryzbowski S, Galbraith JD, Dorken E. Chemoprophylaxis trial in Canadian Eskimos. *Tubercle* 1976; 57:263-9.
50. Dorken E, Grzybowski S, Enarson DA. Ten year evaluation of a trial of chemoprophylaxis against tuberculosis in Frobisher Bay, Canada. *Tubercle* 1984; 65:93-9.
51. Larrabee WF, Tavalera R. Comparative skin testing in the Cuna Indians of Panama. *Trop Geogr Med* 1981; 33:335-8.
52. Amarante JM, Porto JF, Silva FA. Controle da tuberculose em área indígena. Experiência de uma nova abordagem em Água Branca - MT, maio de 1996. *Rev Saúde Dist Fed* 1996; 7:25-32.
53. Amarante JM, Costa VLA, Silva FA. Sensibilidade tuberculínica e vacina BCG entre os índios do Araguaia - MT, 1997. *Bol Pneumol Sanit* 1999; 7:79-86.
54. van Crevel R, van Doorninck DJ, van Ams JE, Fat HT, Vreden SG, van der Meer JM. Tuberculosis among Trio-Indians in Surinam. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148:425-9.
55. Zarza NMH, Castillo LS, Castillo RO, Cruz AG. La técnica de Mantoux en población indígena. Caso de estudio. *Rev Inst Nac Enfermedades Respir* 2004; 17:73-9.

Recebido em 30/Ago/2005

Versão final reapresentada em 20/Dez/2005

Aprovado em 21/Dez/2005