

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**  
**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA**

**EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE NA POPULAÇÃO INDÍGENA**  
**PAKAÁNOVA (WARI'), ESTADO DE RONDÔNIA, BRASIL**

ANA LÚCIA ESCOBAR

RIO DE JANEIRO

2001

Este trabalho é dedicado aos Wari' que, no afã da busca por melhores dias, tão bem nos acolheram, permitindo-nos compartilhar de parte de suas vidas.

## **AGRADECIMENTOS**

A toda a população Wari' que participou de nosso trabalho, emprestando sua história de vida e seu corpo para que aprendêssemos mais acerca dos processos saúde-doença por eles vivenciados, em especial a tuberculose.

Aos nossos amigos agentes de saúde indígena, especialmente Tocoron, Frederico, Seila, Salomão e Carlito, que, ao participar ativamente de nosso trabalho, são, em grande parte, responsáveis por ele.

Aos militares do 5º Batalhão de Engenharia e Construção, do Exército Brasileiro, que participaram voluntariamente das atividades relacionadas à pesquisa, possibilitando a padronização dos pesquisadores e técnicas utilizados. A sua colaboração e participação foram indispensáveis para a realização da pesquisa.

À Universidade Federal de Rondônia, minha casa institucional, que permitiu e promoveu minha formação, além de apoiar, através de seus técnicos e professores, a vida de quem, como eu, precisa permanecer tão distante durante a maior parte do tempo.

À Escola Nacional de Saúde Pública, que ofereceu este curso, em condições tão prazerosas e, ao mesmo tempo, tão exigentes, permitindo que o arsenal teórico e metodológico necessário para o desenvolvimento deste e de outros trabalhos pudesse ser consolidado.

À Fundação Rio Madeira, que, comprovando a importância de sua criação, apoiou financeiramente o desenvolvimento de parte desta pesquisa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (processo nº 523367/95-3) e ao Programa PAPES, da Fundação Oswaldo Cruz, que viabilizaram financeiramente a realização do curso e das atividades de campo envolvidas neste trabalho.

À equipe da Casa de Saúde do Índio de Guajará Mirim, na pessoa dos enfermeiros Aldo e Lúcia, incansáveis no seu trabalho, sempre buscando as melhores condições de atenção para que o sofrimento da população atendida por eles seja minorado.

À Fundação Nacional de Saúde, em especial ao Fernando, Maurazina, Elcimá e Iza, da equipe de saúde do índio, que sempre apoiaram nossas atividades e, em especial, as que resultaram neste trabalho; ao Nilo, então responsável pela Coordenação dos Serviços de Operações, que viabilizou, em conjunto com os funcionários da FUNASA de Guajará Mirim, nosso deslocamento para as áreas ribeirinhas. Somos muito gratos a toda a equipe que acompanhou e apoiou o desenvolvimento de nossas atividades.

À FUNAI de Guajará Mirim, na pessoa do Sr. Dídimo, que permitiu nosso acesso a dados armazenados naquela instituição, além do insubstituível apoio institucional fornecido.

À Secretaria de Estado da Saúde de Rondônia, em especial da Coordenação do Programa de Controle da Tuberculose, nas pessoas das enfermeiras Wally e Jesus e da fisioterapeuta Carmel, e da Coordenação do Programa Estadual de Imunização, nas pessoas dos enfermeiros Sílvia e Cezar, que nos forneceram o BCG e parte do apoio logístico necessário para o desenvolvimento de nosso trabalho.

À Secretaria Municipal de Saúde de Guajará Mirim, tanto ao pessoal da imunização como do programa de tuberculose, que tanto nos apoiaram durante nossa estada por lá.

Ao Camacho, meu orientador, que tanta paciência teve comigo e tanto me ensinou. Foi um período de grande crescimento intelectual e técnico, para o qual sua contribuição foi fundamental.

À Margareth, que, mais que minha professora, se tornou minha amiga. Muito me ensinou, em especial ao me fazer perder o medo do SAS e dos métodos quantitativos.

À Marília, que me apontou caminhos alternativos e complementares para minha intervenção profissional.

Aos Professores Paulo Sabroza, Sheila, Elizabeth, Zulmira e aos demais do Departamento de Endemias, pela paciência e pelo incentivo fornecido e pela satisfação de ter podido conviver mais proximamente.

Tese apresentada à Pós Graduação da Escola  
Nacional de Saúde Pública para obtenção do  
título de Doutor em Saúde Pública

Orientadores

Professor Doutor Carlos Everaldo Álvares Coimbra Júnior

Professor Doutor Luiz Antônio Bastos Camacho

Aos demais professores da Pós-Graduação, com que tive a honra de compartilhar momentos de tão intensa aprendizagem.

À Cecília e sua equipe da Secretaria Acadêmica, sempre prestativos e eficientes na nossa convivência.

Aos meus colegas da Pós-Graduação, especialmente Maurício, que nunca deixou faltar seu apoio, em especial assegurando a constante atualização de nossos instrumentos de informática, e Cristina, sempre tão gentil e carinhosa.

À Isabel, sempre incansável, que merece grande parte dos méritos deste trabalho. Sua presença e atuação encurtaram caminhos e apararam arestas que, sozinhos, não teríamos sido capazes de contornar.

Ao Halison, pelo trabalho desenvolvido durante a pesquisa, nas duas etapas do árduo trabalho de campo.

À Rute, sempre presente quando solicitada, que de forma tão gentil contribuiu para a elaboração dos mapas aqui apresentados, além da presença amiga constante.

Aos meus colegas e amigos do Departamento de Ciências Biomédicas, Mara, Marines, Valéria, Eulália, Otino, Ary e Suely, que não só permitiram meu afastamento, assumiram minha carga de trabalho, como sempre apoiaram o trabalho desenvolvido.

Aos meus amigos e colegas da UNIR, especialmente Ene Glória, Fabíola, Alberto, Dorisvalder, pelo apoio, pela fé e, especialmente, por fazer possível a nossa caminhada.

Ao Januário, que contribuiu em muito para que os momentos de crise fossem superados e transformados em aprendizado para o trabalho.

Ao Reinaldo, sempre amigo, pelo exemplo de força e persistência, além da excelente companhia, tanto para compartilhar dos momentos difíceis de aprendizado, como também daqueles mais festivos.

À Eliana, que conheci na minha chegada ao Rio, e que tanto me ensinou e ajudou nesta caminhada.

À minha colega e amiga Rejane, que apontou alguns caminhos e acendeu algumas luzes, tanto para a realização deste trabalho, para outros como, em especial, para a condução de minha vida.

Ao meu amigo Enéas, que, com seu carinho, sua presteza e sua força, tanto tem me ajudado na vida.

Aos meus amigos, em especial Ari, Sirlei, Berenice, Flávio, Solange, Robson, Jeane, Zé Filho, Regina e Orlando, por me permitirem fazer parte de suas vidas, compartilhando momentos agradáveis, outros nem tanto, e sempre os de luta.

Ao Carlos que, além de meu orientador, é meu grande amigo. Só foi possível chegar aqui graças à sua firme condução, sua presença e disponibilidade constantes. Compartilhar de sua amizade, para mim, é uma grande honra.

Ao Ricardo, meu grande amigo, que, na sua generosidade, cedeu parte de seu tempo tão escasso para me ajudar a pensar coisas do trabalho e da vida. É, sem dúvida, uma felicidade poder compartilhar de sua amizade.

Aos meus irmãos Luiz e Marcos, e suas famílias, pelo apoio e pela amizade, com que sempre pude contar, mesmo estando à distância.

Aos meus queridos Suzana e Diego, que suportaram as ausências, alegraram os momentos difíceis e compartilharam tanto do sofrimento como da alegria deste processo.

Aos meus pais, sempre presentes apesar da distância, pelo carinho e pelo exemplo de vida.

## RESUMO

A tuberculose permanece como grave problema de saúde pública no Brasil. Atinge níveis preocupantes em certos segmentos sociais, como é o caso dos povos indígenas. O objetivo deste trabalho é desenvolver um estudo sobre a epidemiologia da tuberculose entre a população Pakaánova, de Rondônia. Para tanto, contou com duas abordagens principais: Primeiramente, a análise epidemiológica dos registros constantes do banco de dados do Programa Estadual de Controle da Tuberculose em Rondônia, buscando resgatar o perfil da doença entre grupos indígenas, os quais são socialmente mais vulneráveis e exibem problemáticas distintas quanto ao controle da doença. Foram conduzidas análises estatísticas descritivas e multivariada multinomial dos casos notificados em 1992 e entre 1994 e 1998, buscando identificar fatores relacionados à ocorrência de óbito, abandono do tratamento e ausência de informação. Foram identificadas associações entre variáveis relativas à doença, ao serviço de saúde e aos resultados do tratamento. Há indícios de que as populações indígenas de Rondônia apresentam riscos de adoecer e morrer superiores aos dos demais habitantes do Estado. Chama-se a atenção para a necessidade de implementação de medidas de prevenção e controle voltados especificamente para a realidade dos povos indígenas. Em segundo lugar, foi desenvolvida investigação em três aldeias Pakaánova, quando foram avaliadas as condições gerais de saúde e nutrição, realizada vacinação BCG e desenvolvido inquérito tuberculínico. Através da análise das notificações de casos feitas ao PCT-RO e de registros existentes na Casa de Saúde do Índio de Guajará Mirim e nos Postos de Saúde das aldeias estudadas foi identificada a incidência da doença e suas relações com procedimentos de controle, especialmente os relacionados com a vacinação BCG, tendo sido identificado efeito protetor entre BCG e tuberculose, em especial nas crianças. Quanto à vacinação, foi analisada a cobertura vacinal obtida pelos serviços de saúde entre a população das aldeias estudadas, próximas a 100%. Além disto, através da realização de teste tuberculínico, buscou-se identificar que características da população estudada são determinantes para que determinados indivíduos reajam ao PPD. Concluiu-se que o PPD, mesmo diante de altas coberturas vacinais com BCG, é uma ferramenta importante na identificação de casos de doença entre os Pakaánova.

Palavras-chave: Tuberculose; Epidemiologia; Serviços de Saúde; PPD; BCG; Índios Sul-Americanos.



## ABSTRACT

Tuberculosis is a major public health issue in Brazil, where it reaches very high morbidity levels among certain social segments, including indigenous peoples. The main goal of this dissertation is to study the epidemiology of tuberculosis among the Pakaánova (= Wari') Indians of Rondônia, southwestern Brazilian Amazon. Two approaches were pursued. First, an epidemiologic analysis of secondary data available at the National Tuberculosis Control Program in the state Rondônia (PCT-RO) was conducted. This component aimed at providing a general characterization of the epidemiologic profile of tuberculosis among indigenous peoples, often regarded as socially more vulnerable, in addition to exhibiting particularities that might limit the effectiveness of control measures. Descriptive and multinomial multivariate statistical analyses of tuberculosis cases notified in Rondônia in 1992 and 1994-1998 were performed in order to identify factors related to death outcome, treatment abandonment and absence of information. The analyses indicated that indigenous groups are at higher risk of contracting tuberculosis and dying from it, compared to their non-Indian counterparts in the state of Rondônia. Second, fieldwork was undertaken in three Pakaánova villages (Lage, Santo André and Bom Futuro) in order to evaluate overall health and nutritional status, as well as vaccination coverage with BCG, and to carry out a skin test survey with PPD. The incidence of tuberculosis among the Pakaánova was calculated on the basis of information provided by PCT-RO and the Indian Clinic (*Casa do Índio*) of the municipality of Guajará Mirim. Vaccination coverage with BCG is close to 100%. A statistically significant relationship between BCG and protection against tuberculosis was observed, especially among children. It was concluded that, despite high vaccination coverage with BCG, PPD might be an important tool in the identification of tuberculosis cases among the Pakaánova.

Keywords: tuberculosis, epidemiology, PPD, BCG, health services, South American Indians

## SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 : INTRODUÇÃO .....	1
1.1 Objetivos e justificativa .....	1
1.2 Tuberculose: ocorrência desigual.....	3
CAPÍTULO 2: EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE DA TUBERCULOSE: DESAFIOS PRESENTES E FUTUROS .....	9
2.1 Fatores relacionados à infecção, morbidade e mortalidade.....	9
2.2 Princípios norteadores do controle da tuberculose.....	17
2.3 Vacina BCG: uma velha arma contra um problema atual.....	21
2.3 Teste tuberculínico: uma estratégia para a detecção da infecção tuberculosa.	29
CAPÍTULO 3: TUBERCULOSE E POPULAÇÕES INDÍGENAS.....	38
CAPÍTULO 4: POPULAÇÃO ESTUDADA E MÉTODOS UTILIZADOS.....	45
4.1 Os Pakaánova: quem são e onde vivem.....	44
4.1.1 Características demográficas gerais.....	46
4.1.2 Condições de saúde.....	49
4.1.2.1. Malária.....	49
4.1.2.2 Tuberculose.....	53
4.1.2.3 Outros problemas prevalentes.....	55
4.1.2.4 Mortalidade.....	56
4.1.2.5 Os serviços de saúde.....	57
4.2 Métodos utilizados.....	59
4.2.1 Análise da base de dados do programa de controle da tuberculose do Estado de Rondônia.....	60
4.2.2 Teste tuberculínico, tuberculose e variáveis relacionadas.....	62
4.2.2.1 Organização do trabalho de campo.....	62
4.2.2.2 Treinamento da equipe.....	63
4.2.2.3 Pesquisa de campo.....	65
4.2.2.4 Análise dos dados.....	69
CAPÍTULO 5: RESULTADOS.....	71
5.1 Os registros do PCT-RO e as conseqüências do tratamento.....	71
5.1.1 Caracterização dos registros de tuberculose em indígenas.....	71
5.1.2. Caracterização de registros de tuberculose em não-indígenas.....	72

5.1.3 Mortalidade.....	75
5.1.4 Análise multinomial.....	75
5.2 Tuberculose entre os Pakaánova.....	80
5.2.1 Características e incidência da doença entre os Pakaánova.....	80
5.2.2 BCG: Cobertura vacinal e relações com a doença.....	86
5.2.3 Avaliação nutricional e tuberculose.....	91
5.2.4 Resultados dos testes tuberculínicos (PPD).....	95
CAPÍTULO 6: DISCUSSÃO E CONCLUSÕES.....	113
6.1 Características da tuberculose entre os Pakaánova.....	117
6.2 Resposta ao teste tuberculínico.....	121
CAPÍTULO 7: REFERÊNCIAS.....	125
ANEXOS.....	148

## LISTA DE TABELAS

### CAPÍTULO 1

- 1.1 Tuberculose em alguns países selecionados, número de casos e taxa de incidência por 100 mil habitantes (1985, 1990, 1995)..... 3
- 1.2 Número de casos e taxa de incidência (por 100.000 habitantes) de tuberculose, por regiões, Brasil, 1996-1998..... 4
- 1.3 Distribuição dos casos de tuberculose notificados de acordo com sexo e faixa etária, Rondônia, 1996..... 7

### CAPÍTULO 2

- 2.1 Reatores positivos ao PPD (%) entre crianças caucasóides e indígenas de 0 a 14 anos e estado do escarro do caso fonte, British Columbia e Saskatchewan, Canadá (1966-1971)..... 12

### CAPÍTULO 4

- 4.1 Distribuição da População Pakaánova por posto indígena, faixa etária e sexo, Guajará Mirim, Rondônia, 1997..... 47
- 4.2 Distribuição da população por área estudada, faixa etária e sexo, 2000..... 49
- 4.3 Índice parasitário anual (por mil habitantes) nas áreas indígenas, Guajará Mirim, 1999..... 52
- 4.4 Distribuição dos casos de malária entre os Pakaánova por sexo e faixa etária, Guajará Mirim, Rondônia, 1999..... 53
- 4.5 Diferenças entre resultados de leitores em treinamento e leitor padrão (leitura duplo-cega), obtidos entre os recrutas, Porto Velho, 1999..... 66

### CAPÍTULO 5

- 5.1 Distribuição dos casos notificados de tuberculose entre indígenas, conforme o resultado do tratamento e a respectiva Razão de Chances (RC), Rondônia, 1992, 1994-1998..... 74
- 5.2 Distribuição dos casos notificados de tuberculose entre os não-indígenas, conforme o resultado do tratamento e a respectiva Razão de Chances (RC), Rondônia, 1992, 1994-1998..... 76
- 5.3 Razão de Chances (RC) estimadas através do modelo multinomial no estudo dos resultados do tratamento da tuberculose, Rondônia, 1992, 1994-1998 ..... 79
- 5.4 Distribuição dos casos novos de tuberculose notificados, população e

	incidência (por 10 mil habitantes), População Pakaánova, 1987-1997.....	80
5.5	Distribuição anual dos casos de tuberculose notificados de acordo com a forma clínica e o resultado do tratamento, população Pakaánova, 1987-1997.....	81
5.6	Distribuição anual dos casos de tuberculose notificados, de acordo com o resultado da baciloscopia de escarro, população Pakaánova, 1987 – 1997.....	82
5.7	Distribuição anual dos casos de tuberculose notificados, de acordo com o resultado do exame radiológico, população Pakaánova, 1987 – 1997.....	83
5.8	Níveis de concordância entre tuberculose referida e notificada (intervalos de confiança a 95%), Lage, Santo André e Bom Futuro, julho de 2000.....	84
5.9	Distribuição da população Pakaánova, por faixa etária (em anos), notificação anterior de tuberculose e sexo, Aldeias Santo André e Bom Futuro e Lage, e respectiva razão de chances (RC), julho de 2000.....	86
5.10	Taxa de incidência média de tuberculose por faixa etária (em anos) e risco de infecção, população indígena de Rondônia (FUNAI – ADR Guajará Mirim), 1994 – 1997.....	86
5.11	Cobertura vacinal por BCG entre os Pakaánova, antes da pesquisa, distribuída por faixa etária, Lage, Santo André e Bom Futuro (fevereiro de 2000).....	87
5.12	Proporção de indivíduos Pakaánova vacinados com BCG durante a pesquisa, segundo faixa etária (em anos), Lage Santo André e Bom Futuro. Fevereiro de 2000.....	87
5.13	Distribuição da população Pakaánova estudada conforme notificação anterior de tuberculose, situação vacinal, faixa etária (em anos) e local de residência. Santo André, Bom Futuro e Lage, 2000.....	88
5.14	Resultados da regressão logística utilizados na predição de notificação de tuberculose.....	89
5.15	Resultados da regressão logística utilizados na predição de notificação de tuberculose, comparando as crianças de 0 a 5 anos ao restante da população, Aldeias Lage, Santo André e Bom Futuro, 2000.....	90
5.16	Distribuição das crianças menores de 12 anos de acordo com sexo e escore Z para o índice estatura para idade (EIZ).....	92
5.17	Distribuição das crianças menores de 12 anos de acordo com sexo e escore Z para o índice peso para idade (PIZ).....	92
5.18	Distribuição das crianças menores de 12 anos de acordo com sexo e escore Z	

	para o índice peso para estatura (PEZ).....	93
5.19	Distribuição das reações ao PPD (em mm), de acordo com o local de residência (N = 505).....	95
5.20	Estratificação dos indivíduos examinados, conforme o resultado do PPD, sexo e faixa etária (em anos) e Razão de Chances. Lage, Santo André e Bom Futuro, 2000.....	100
5.21	Estratificação dos indivíduos examinados conforme o resultado do PPD, estado vacinal e faixa etária (em anos), e razão de chances. Lage, Santo André e Bom Futuro, 2000.....	101
5.22	Distribuição dos indivíduos examinados conforme o resultado do PPD e se foi ou não vacinado com BCG em fevereiro de 2000, Lage, Santo André e Bom Futuro, julho de 2000.....	102
5.23	Distribuição da população de acordo com reação ao PPD e notificação anterior de tuberculose.....	102
5.24	Estratificação dos indivíduos examinados conforme o resultado do PPD, notificação anterior de tuberculose e faixa etária (em anos), e Razão de Chances. Lage, Santo André e Bom Futuro, 2000.....	109
5.25	Resultados da regressão logística utilizados na predição de reator ao PPD.....	110

## LISTA DE FIGURAS

### CAPÍTULO 1

- 1.1 Distribuição das taxas de incidência de tuberculose (por 100.000 habitantes), Brasil, 1996..... 5
- 1.2 Distribuição das taxas de incidência de tuberculose por município, Rondônia, 1999..... 6

### CAPÍTULO 4

- 4.1 Áreas indígenas do Estado de Rondônia e estados limítrofes, 2000..... 44
- 4.2 Rondônia e algumas áreas indígenas (Áreas Pakaánova em destaque)..... 48
- 4.3 Pirâmide populacional – Aldeias Lage, Santo André e Bom Futuro, julho de 2000..... 50
- 4.4 Distribuição dos casos de malária segundo áreas indígenas, Guajará Mirim, Rondônia, 1999..... 51
- 4.5 Habitação característica nas localidades estudadas..... 54
- 4.6 Causas de óbito entre os Pakaánova, 1995-1997..... 56
- 4.7 Mortalidade proporcional por faixa etária entre os Pakaánova, 1995-1997..... 58

### CAPÍTULO 5

- 5.1 Incidência anual da tuberculose (em 10 mil habitantes), população Pakaánova, 1987 – 1997..... 81
- 5.2 Índice peso para idade - escore Z - crianças com até 138 meses..... 93
- 5.3 Índice peso para estatura - escore Z - crianças com até 138 meses..... 94
- 5.4 Índice estatura para idade - escore Z - crianças com até 138 meses..... 94
- 5.5 Histograma das reações ao PPD – população total, Lage, Santo André e Bom Futuro, julho de 2000..... 96
- 5.6 Histograma das reações ao PPD – exceto zero – população total, Lage, Santo André e Bom Futuro, julho de 2000..... 96
- 5.7a Reações ao PPD, população total, Lage, julho de 2000..... 97
- 5.7b Reações ao PPD – exceto zero – população total, Lage, Julho de 2000..... 97
- 5.8a Reações ao PPD, população total, Santo André e Bom Futuro, julho de 2000..... 98
- 5.8b Reações ao PPD – exceto zero – população total, Santo André e Bom Futuro, julho de 2000..... 98
- 5.9 Distribuição dos resultados do PPD conforme a idade. Lage, Santo André e Bom

Futuro, julho de 2000.....	100
5.10a Distribuição das reações ao PPD entre indivíduos com história de doença. Lage, Santo André e Bom Futuro, julho de 2000.....	103
5.10b Distribuição das reações ao PPD entre indivíduos sem história de doença. Lage, Santo André e Bom Futuro, julho de 2000.....	103
5.10c Distribuição das reações ao PPD (exceto zero) entre indivíduos com história de doença. Lage, Santo André e Bom Futuro, julho de 2000.....	104
5.10d Distribuição das reações ao PPD (exceto zero) entre indivíduos sem história de doença. Lage, Santo André e Bom Futuro, julho de 2000.....	104
5.11a Distribuição das reações ao PPD entre pessoas sem doença. Lage.....	105
5.11b Distribuição das reações ao PPD (exceto zero) entre pessoas sem doença. Lage.....	105
5.11c Distribuição das reações ao PPD entre pessoas com doença. Lage.....	106
5.11d Distribuição das reações ao PPD (exceto zero) entre pessoas com doença. Lage.....	106
5.12a Distribuição das reações ao PPD entre pessoas sem doença. Santo André e Bom Futuro.....	107
5.12b Distribuição das reações ao PPD (exceto zero) entre pessoas sem doença. Santo André e Bom Futuro.....	107
5.12c Distribuição das reações ao PPD entre pessoas com doença. Santo André e Bom Futuro.....	108
5.12d Distribuição das reações ao PPD (exceto zero) entre pessoas com doença. Santo André e Bom Futuro.....	108
5.13 Diagrama de dispersão entre índice estatura-idade e reação ao PPD, Lage, Santo André e Bom Futuro.....	110



# CAPÍTULO 1

## INTRODUÇÃO

### 1.1 Objetivos e justificativa

O objetivo geral da presente investigação é caracterizar o perfil epidemiológico da tuberculose em grupos indígenas do Estado de Rondônia, que apresentam características demográficas, ecológicas e ambientais distintas da população geral. Para alcançar tal objetivo foram concebidas duas estratégias de investigação: (1) análise das bases de dados do Programa de Controle da Tuberculose de Rondônia (PCT-RO) e (2) pesquisa de reações ao teste tuberculínico e as possíveis variáveis relacionadas a elas e à ocorrência de tuberculose. Com a primeira estratégia objetiva-se traçar um perfil genérico da tuberculose no Estado, identificando diferenças nos resultados do tratamento a partir da análise de fatores relacionados à ocorrência de óbito, abandono do tratamento e ausência de informação, na população geral e entre as populações indígenas. Há indícios de altas incidências de tuberculose entre os diferentes grupos indígenas de Rondônia, com características epidemiológicas peculiares, como por exemplo, a incidência semelhante em ambos os sexos, maior proporção de cura e menores índices de abandono.

Outros objetivos da pesquisa incluem a identificação da cobertura vacinal obtida pelos serviços de saúde entre a população das aldeias estudadas além de, através da realização de teste tuberculínico, conhecer quais são as características da população que são determinantes para que certos indivíduos reajam ou não ao PPD. Com isto, pretende-se avaliar a utilização do PPD como instrumento indicativo de infecção na população estudada, mesmo na presença de vacinação anterior por BCG. Medidas de peso e estatura tomadas de crianças entre zero a 12 anos são utilizadas para avaliar as taxas de desnutrição energético-protéica e suas relações com a tuberculose.

Em Rondônia inexistem estudos epidemiológicos sobre tuberculose, em especial no que se refere às populações indígenas. A investigação epidemiológica da tuberculose entre elas justifica-se, também, por não estarem disponíveis dados sobre a ocorrência da doença segundo grupo étnico nas bases geradas pelo Programa de Controle da Tuberculose. Na implantação do atual sistema de informação, foi considerada uma homogeneidade étnica e sócio-populacional que não se aplica à Amazônia, se é que pode ser aplicada a outras regiões do país. Um contingente minoritário da população, os indígenas constituem grupos

socialmente mais vulneráveis e com problemáticas específicas para o controle da tuberculose, que não são devidamente atendidas pelos programas de saúde.

A relevância do estudo reside no fato do mesmo potencialmente prover informações que venham a desencadear ajustes nos programas de tuberculose dirigidos às populações indígenas. Além disto, com as devidas restrições metodológicas que a investigação destas populações impõe, é possível assegurar a extensão de alguns de seus resultados a outros grupos, especialmente aqueles que vivem em condições ambientais e epidemiológicas semelhantes.

Esta tese está organizada em seis capítulos, além da Introdução. No Capítulo 2 são abordados aspectos relevantes acerca dos desafios atuais e futuros para o controle da tuberculose. Entre estes, destaca-se a própria pertinência da utilização do BCG. Contempla também o estágio atual do desenvolvimento de imunobiológicos que, espera-se, comporão no futuro o arsenal de diagnóstico e prevenção da tuberculose. Argumenta-se que o PPD pode ser particularmente útil para identificar infectados entre determinadas populações, como no caso dos grupos indígenas. Uma discussão acerca da problemática envolvendo abandono e adesão ao tratamento também compõe este capítulo.

No Capítulo 3 apresenta-se uma revisão da literatura sobre a ocorrência de tuberculose entre as populações indígenas. Ressalta-se a vulnerabilidade destas populações a doenças que têm características clínicas, epidemiológicas e ecológicas semelhantes às da tuberculose.

A população estudada, assim como os métodos e técnicas empregados no estudo, são apresentados no Capítulo 4. Além da descrição acerca de características demográficas, procura-se situar o leitor acerca do contexto em que vivem os Pakaánova, em especial as populações das aldeias que foram alvo desta investigação. Os instrumentos empregados, tanto na preparação e análise dos dados obtidos junto ao PCT-RO, como os utilizados nos trabalhos de campo, estão descritos neste capítulo.

Os resultados do tratamento, com a descrição intensiva dos seus determinantes e as análises dos modelos preditivos, estão apresentados no Capítulo 5. Também compõem este capítulo os resultados decorrentes da análise das relações entre BCG e a ocorrência da doença. As reações ao PPD e as possíveis explicações para tal também fazem parte do Capítulo 5.

A discussão dos resultados e as conclusões oriundas deste programa de investigação, apontando para a alta incidência da tuberculose entre as populações indígenas, em especial para os grupos estudados, e para a importância do PPD enquanto

instrumento de investigação e determinação de populações potencialmente capazes de desenvolver a doença, compõem o Capítulo 6.

No capítulo 7 são apresentadas as referências citadas na tese.

## 1.2 Tuberculose: ocorrência desigual

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, no ano de 1998, ocorreram no mundo oito milhões de casos de tuberculose, e cerca de três milhões de óbitos. Aproximadamente 80% dos casos ocorreram em 22 países, sendo a Índia o principal gerador, com cerca de 23% do total. O Brasil ocupa o 13º lugar desta classificação, com aproximadamente 1,5% do total de casos ocorridos (WHO, 2000).

A Tabela 1.1 apresenta a distribuição de alguns países conforme a incidência de tuberculose para 100.000 habitantes, em momentos distintos.

Tabela 1.1: Tuberculose em alguns países selecionados, número de casos e taxa de incidência por 100.000 habitantes (1985, 1990, 1995).

País	1985		1990		1995	
	Casos	Incidência	Casos	Incidência	Casos	Incidência
Índia	1.165.804	152,2	1.519.182	216,9	1.214.876	209,6
China	226.899	21,2	375.481	32,5	357.829	29,3
Brasil	84.310	64,6	84.990*	57,8*	91.013	58,6
África do Sul	59.349	179,6	80.400	216,9	86.924	209,6
Argentina	15.987	52,7	12.309	37,8	13.433	38,8
Colômbia	12.024	40,8	12.447	38,5	9.912	28,2
Chile	6.644	55,0	6.151	46,8	4.138	29,5
Cuba	680	6,7	546	5,2	1.607	14,6
Japão	58.567	48,5	51.821	41,9	43.078	34,4
EUA	22.201	9,3	25.701	10,3	22.860	8,7
Itália	4.133	7,2	4.246	7,4	5.627	9,8
Canadá	1.908	7,6	1.964	7,1	2.074	7,1

\* Dados de 1991.

Fonte: M. S., 1999a.

Assim como em outros países e regiões, também no Brasil a distribuição espacial da tuberculose se dá de forma heterogênea, conforme as diferentes regiões geopolíticas, observando-se estreita relação entre taxas de morbi-mortalidade e condições sócio-econômicas. Por exemplo, em 1990, o risco de infecção variava entre 0,3% na região Sul a 1% na Amazônia (M.S., 1992). A Amazônia é a região onde se observa o maior risco de

infecção e, em decorrência, aquela na qual os coeficientes de incidência são os mais elevados. Entre 1992 e 1996, a incidência de tuberculose foi de 54,5 e 64,2 por 100.000 habitantes, respectivamente para o Brasil em geral e para a região amazônica (M.S., 1997a). No Estado do Amazonas, por exemplo, a incidência era de 87,5 e, nos municípios de São Gabriel da Cachoeira e Santa Isabel do Rio Negro, 465,2 por 100.000 habitantes, no ano de 1995 (Marreiro et al., 1998). É possível que estes coeficientes estejam subestimando o problema, uma vez que há doentes sem diagnóstico e casos identificados nos serviços que não são notificados aos programas de controle.

A distribuição dos casos no país, por regiões, pode ser observada na Tabela 1.2. A Região Sudeste e a Região Norte têm as maiores taxas. A aparente tendência de decréscimo das taxas entre um ano e outro pode ser decorrência, em especial, de atraso nas notificações. Entre estes casos, cerca de 84% eram pulmonares. Do total de casos de tuberculose pulmonar, 59% eram bacilíferos, isto é, representavam fontes de propagação da doença, sendo estes os casos de particular interesse epidemiológico e operacional (Styblo, 1976, 1980; M. S., 1996).

Tabela 1.2: Número de casos e taxa de incidência (por 100.000 habitantes) de tuberculose, por regiões, Brasil, 1996-1998.

Regiões	1996		1997		1998	
	Nº	Taxa	Nº	Taxa	Nº	Taxa
Norte	6.939	64,2	6.756	56,7	6.405	54,0
Nordeste	25.151	55,8	24.015	52,3	24.015	53,3
Centro-Oeste	3.781	35,7	4.153	38,2	3.846	35,0
Sul	8.835	37,6	8.616	36,1	9.265	38,4
Sudeste	41.154	61,4	39.789	57,9	38.992	56,5
TOTAL	85.860	50,9	83.309	51,7	82.931	51,3

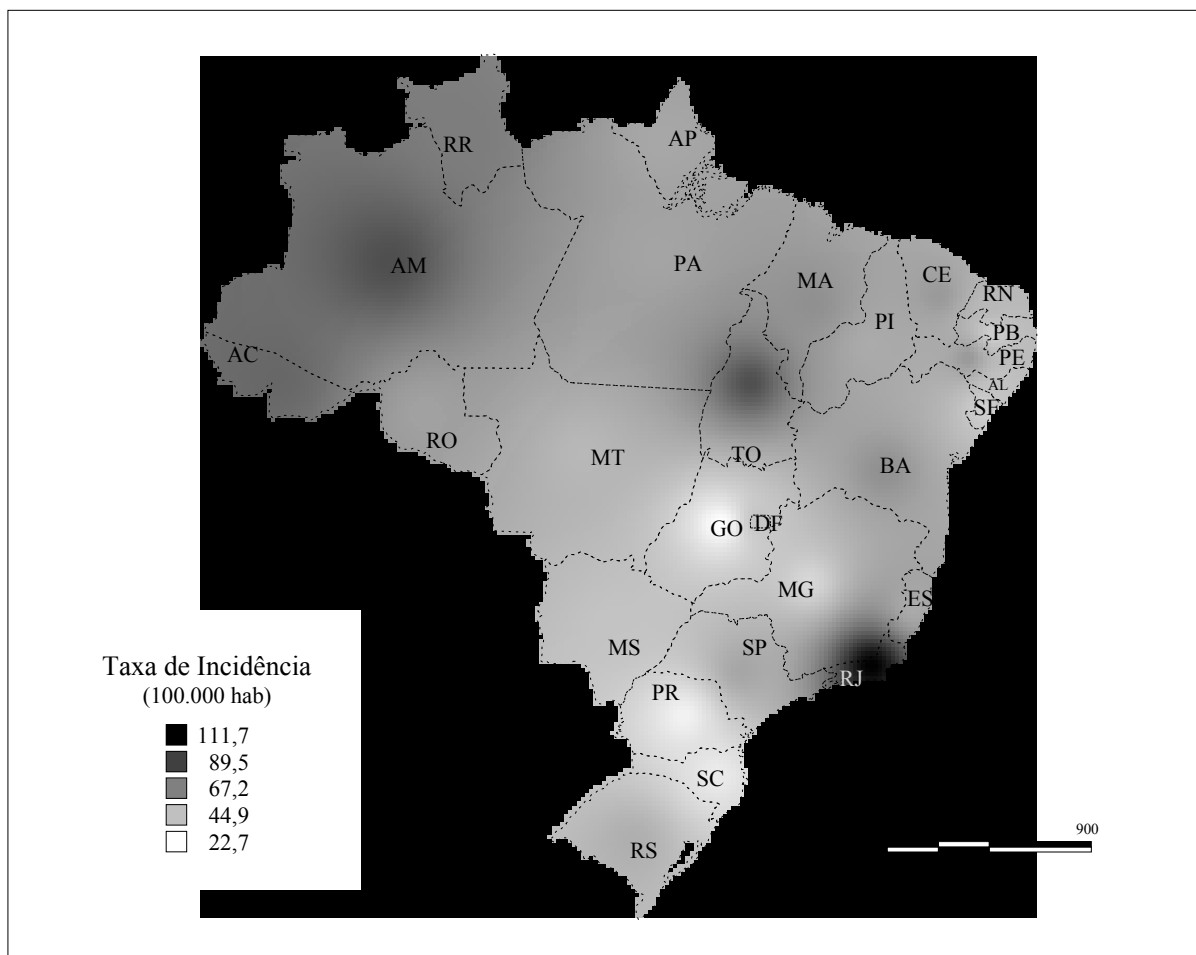
Fonte: M. S., 1997a; M. S., 1999a

Se não há homogeneidade entre as diferentes regiões, também não há homogeneidade intra-regional. Observe-se na Figura 1.1 que a distribuição da incidência, no ano de 1996, variou dentro das regiões brasileiras e entre elas. Por exemplo, na Amazônia, havia estados com 53 casos por 100.000 habitantes e outros com 84. Por sua vez, na região Sul, a incidência variou de 27 a 51. Entre as regiões, o maior diferencial foi

encontrado dentro da região Sudeste, onde havia estados com 37 e outros com 111 casos novos por 100.000 habitantes.

No contexto da Amazônia, o Estado de Rondônia apresenta uma taxa intermediária de incidência. Ao longo da década de 90, cerca de 5.600 novos casos de tuberculose foram notificados à Coordenação Estadual do Programa de Controle de Tuberculose, resultando numa taxa de incidência de, aproximadamente, 64,4/100.000 habitantes (M.S., 1997a) e num coeficiente de mortalidade específico por tuberculose da ordem de 3,2 por 100.000 habitantes (M.S., 1999b).

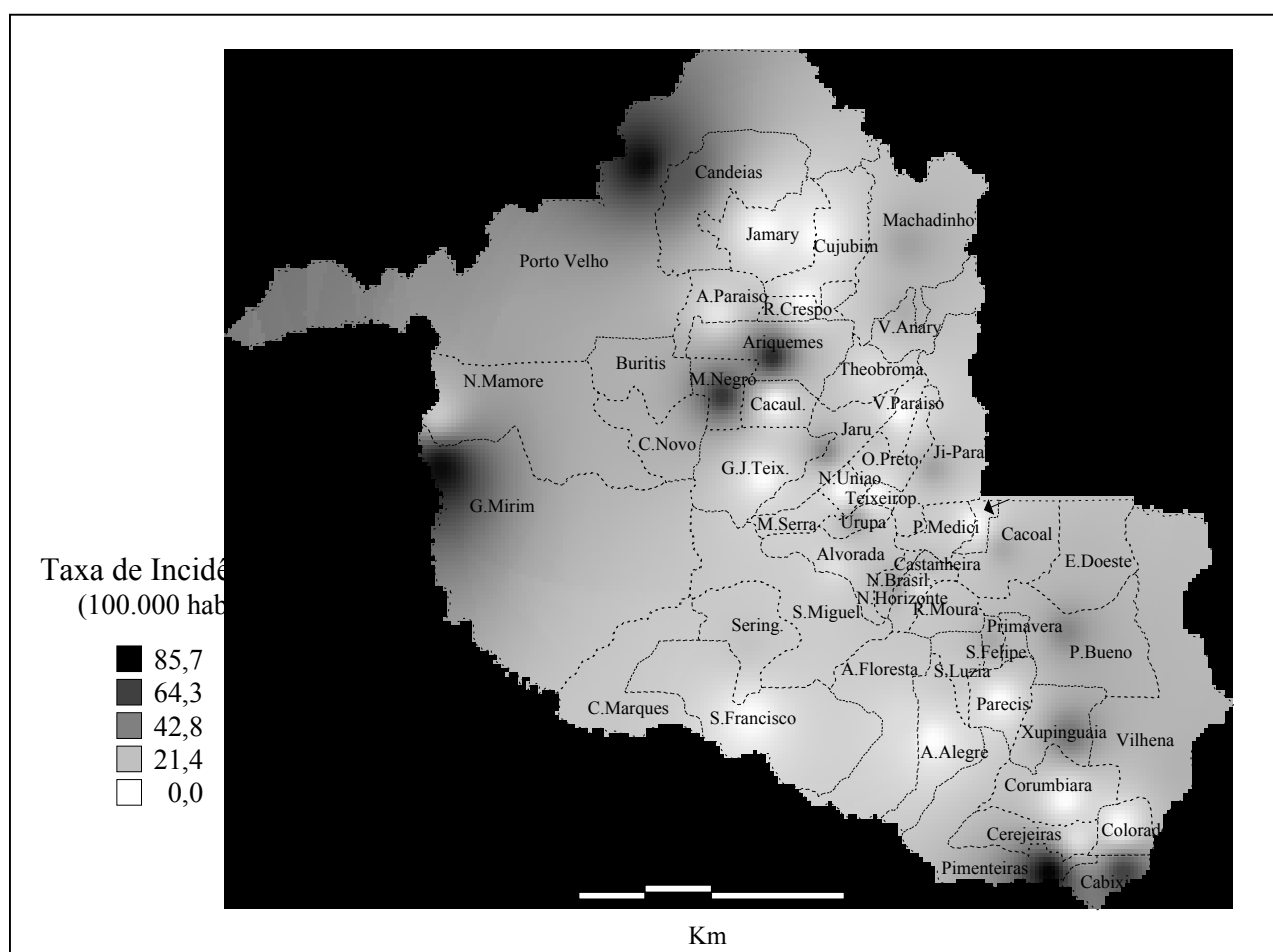
Figura 1.1: Distribuição das taxas de incidência de tuberculose (por 100.000 habitantes), Brasil, 1996.



Como no âmbito nacional, a distribuição dos casos de tuberculose em Rondônia não é uniforme. As taxas de incidência apresentam grandes variações entre municípios, assim como entre diferentes estratos sócio-econômicos e grupos étnicos (Figura 1.2). Observe-se que o município que concentra o maior número de notificações é Porto Velho. Contudo, não é o município com a maior taxa de incidência. É mais provável que a

identificação de um maior número de casos, em Porto Velho ocorra porque este município dispõe de uma rede de diagnóstico, tratamento e notificação melhor estruturada que os demais. As taxas de incidência são resultantes não apenas da situação epidemiológica, como também da capacidade de detecção de casos e do sistema de informação existente em um dado local.

Figura 1.2 - Distribuição das taxas de incidência de tuberculose por Município, Rondônia, 1999.



Se há diferenças intermunicipais, também as há no espaço intramunicipal. Além dos diferenciais de sexo e idade, também há diferenças fundamentais entre os estratos sócio-econômicos da população, sendo que as diferenças na incidência específica por idade de infecção tuberculosa entre os segmentos ricos e pobres da população são, hoje, maiores do que as diferenças entre países. Mais ainda, em países industrializados, também há

grandes diferenças na incidência da doença, afetando de forma desproporcional os pobres e, como, por exemplo, nos Estados Unidos, também minorias étnicas e raciais (Rieder, 1999).

Do total de casos registrados na década de 1990 em Rondônia, 66% ocorreram em indivíduos entre 15 e 49 anos; 59% dos casos eram do sexo masculino. Observe-se que, para o ano de 1996, estas características são mantidas (Tabela 1.3).

Tabela 1.3: Distribuição dos casos de tuberculose notificados de acordo com sexo e faixa etária, Rondônia, 1996.

FAIXA ETÁRIA	SEXO				TOTAL	
	FEMININO		MASCULINO			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
< 1	0	-	6	100,0	6	0,8
1 a 4	15	55,6	12	44,4	27	3,7
5 a 9	6	46,2	7	53,8	13	1,8
10 a 14	9	40,9	13	59,1	22	3,0
15 a 49	216	44,4	271	55,6	487	67,4
50 a 59	21	31,3	46	68,7	67	9,3
60 e mais	28	27,7	73	72,3	101	14,0
TOTAL	295	40,8	428	59,2	723	100,0

Fonte: SESAU-RO/Centro Estadual de Epidemiologia

Alguns aspectos gerais do Programa de Controle da Tuberculose desenvolvido no Estado de Rondônia merecem destaque. Convém ressaltar a elevada taxa de abandono ao tratamento que, em alguns anos, foi superior a 25%. Razões ligadas à estrutura dos serviços e à baixa capacidade de retenção dos pacientes devem estar envolvidas nas suas causas.

Outro fato que também reforça questões relativas à precariedade dos serviços de saúde no estado é a grande proporção de casos sem confirmação bacteriológica. Do total de casos de tuberculose notificados em 1996, quase a metade não teve confirmação por baciloscopia. Entre os casos notificados no ano de 1996, 13,3% foram internados por período variável em função da doença. Isto revela que a tuberculose evoluiu de forma grave em um número expressivo de indivíduos. Em relação à cobertura vacinal por BCG,

também há variações entre os diferentes municípios, alguns ultrapassando em muito as suas metas, enquanto que outros atingem níveis irrisórios. Por exemplo, 14 dos 52 municípios, em 1996, apresentavam cobertura vacinal abaixo de 50%, sendo que em Chupinguaia, Buritis, Pimenteiras e São Francisco do Guaporé era de 0%. Por sua vez, em 1999, estes mesmos municípios passaram a atingir coberturas muito acima do esperado (135, 147, 129 e 164%, respectivamente).

Nenhum município do estado vem adotando, para o enfrentamento da tuberculose, o tratamento supervisionado, considerado como uma estratégia potencialmente capaz de melhorar o desempenho dos serviços. Há razões estruturais, como a insuficiência quantitativa dos recursos humanos, especialmente médicos e enfermeiros e outras ligadas aos processos de trabalho na área de saúde, que têm dificultado a sua adoção. A incorporação das atividades de controle da tuberculose aos programas de saúde da família e de agentes comunitários tem se dado de forma insuficiente. Esta poderia ser uma forma de acompanhar efetivamente os doentes identificados na rede de serviços de saúde.



## CAPÍTULO 2

### EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE DA TUBERCULOSE: DESAFIOS PRESENTES E FUTUROS

#### 2.1 Fatores relacionados à infecção, morbidade e mortalidade

A tuberculose, antigo desafio à saúde pública no mundo, continua sendo um significativo problema nos países em desenvolvimento. Ainda hoje o *Mycobacterium tuberculosis* está entre os mais importantes agentes infecciosos que acometem os seres humanos (WHO/TB, 1994; WHO, 2000). Estimativas mostram que cerca de um terço da população mundial já teve contato com esta micobactéria (Raviglione et al., 1993).

Na maioria dos países industrializados, a progressiva eliminação da tuberculose não tem sido influenciada de forma substancial pela AIDS, dado que a prevalência de infecção tuberculosa é baixa em indivíduos com menos de 50 anos, nos quais a infecção pelo HIV é mais freqüente (Styblo, 1989; Morse & Hughes, 1996). A tuberculose vinha apresentando, até meados da década de 1980, redução na incidência na maioria dos países desenvolvidos, sendo que, continuada a tendência observada, esperava-se que as taxas fossem cerca da metade das que se apresentam atualmente (Comstock & Cauthen, 1993). Em metrópoles como Nova York, por exemplo, a maior parte do excesso de casos observada pode ser atribuída às altas incidências de tuberculose entre pessoas duplamente infectadas com o bacilo da tuberculose e com HIV. No entanto, em cidades menores e em áreas rurais, onde o impacto do HIV não é tão importante, também há uma incidência acima do esperado, sugerindo o envolvimento de outros fatores. Um deles pode ser a considerável redução dos investimentos nos programas de controle ocorrida durante a década de 1990 (Brudney & Dobkin, 1991).

Ao final dos anos 1940, com a disponibilidade de vacinação com BCG, aplicação de métodos radiológicos para rastreamento e quimioterapia específica, previa-se que a tuberculose deixaria de ser uma ameaça para a saúde por volta de 1975. No início dos anos 1960, julgava-se que o problema era mais de ordem administrativa do que técnica, isto é, os instrumentos técnicos de controle eram todos conhecidos, sendo necessário modificar a estrutura dos serviços especializados, acabar com campanhas e conceber um programa integrado de luta antituberculosa (Teixeira, 1978; Pio, 1984). No início da década de 1980, aparentemente a situação epidemiológica da tuberculose havia se estabilizado, sendo que

nos países industrializados a incidência se reduzia, apesar de nos demais a mesma se manter elevada (Oliveira et al., 1996). Esta situação foi marcadamente alterada diante do advento da AIDS, que tem impacto importante na epidemiologia da tuberculose, especialmente em países em desenvolvimento. Outros fatores não podem ser ignorados, entre eles o aumento da desigualdade social, responsável pela criação de grupos de alto risco para o desenvolvimento da doença, além do aumento da resistência bacteriana aos quimioterápicos (Penna, 1994).

Nos países em desenvolvimento, a tuberculose continua sendo um grave problema, necessitando da adoção de medidas de controle intensivas. Neles a infecção pelo HIV concorre para o aumento dos casos, pois ambas infecções ocorrem nos mesmos grupos etários. Esta situação agravou-se com o surgimento de tuberculose multidroga-resistente, definida como doença resistente a, pelo menos, isoniazida e rifampicina (Kaye & Frieden, 1996). Por estas razões, a tuberculose permanece como um dos problemas prioritários de saúde pública, sendo que, para os casos infecciosos, há instrumentos para diagnóstico e cura, o que pode reduzir a transmissão da infecção tuberculosa.

Para os fins de vigilância e prevenção, um caso de tuberculose é definido como aquele do qual foi isolada a micobactéria e/ou quando o paciente apresenta quadro clínico compatível com a doença e os sintomas cessam com a utilização de uma ou mais drogas antituberculosas (Opravil, 1997). Uma vez exposto à micobactéria, a probabilidade de um indivíduo vir a ser infectado e de que esta infecção evolua para doença inclui múltiplos fatores. Esta evolução depende também de o indivíduo estar sendo infectado pela primeira vez (primo-infecção) ou sendo reinfectado (reinfecção exógena). A virulência do bacilo, a fonte infectante, a concomitância de outros processos patogênicos, entre eles a infecção por HIV, lesão pulmonar fibrosa, silicose, algumas neoplasias, hemofilia, uso de drogas imunossupressoras, baixo peso corporal, diabete, tabagismo e as características genéticas dos indivíduos infectados são determinantes para a patogenia da tuberculose (Kaye & Frieden, 1996). A maioria das infecções tuberculosas resulta da inalação de gotículas aéreas que contenham o bacilo. Há fortes evidências de que os pacientes cujo escarro contém bacilos em número suficiente para serem detectados por microscopia são altamente infecciosos. Pessoas com tuberculose laríngea, cavidade pulmonar à radiologia de tórax ou com escarro mostrando a presença de bacilos álcool-ácido resistentes ao esfregaço são as que emitem as gotículas mais eficazes para produzir infecção (Rouillon et al., 1976; Rieder et al., 1989). Estima-se que um indivíduo bacilífero não diagnosticado e não tratado possa infectar entre 10 e 14 pessoas por ano (Murray et al., 1990, 1993).

Uma vez nos pulmões, o *M. tuberculosis* provoca uma resposta inflamatória inespecífica no tecido pulmonar e nos linfonodos adjacentes, conhecida como complexo primário. Aproximadamente 10% das pessoas infectadas desenvolvem a doença em algum momento de sua vida. Dos que desenvolvem a doença ativa, a maioria (entre 50 a 80%) o fazem dentro dos primeiros dois anos após a infecção. Em uma minoria dos casos a primoinfecção evolui para uma forma ativa da doença. Crianças pequenas são especialmente predispostas a progredir para doença ativa após a infecção, sendo esta evolução um “evento sentinela”, pois indica transmissão recente dentro da comunidade. Sem tratamento, a letalidade da doença varia de 50 a 60%, podendo aumentar para 100% em casos de meningite tuberculosa e tuberculose miliar (Starke et al., 1992; Starke & Correa, 1995).

O diagnóstico da tuberculose é estabelecido através da detecção de bacilos álcool-ácido-resistentes no escarro, em outros fluidos ou tecidos corporais, ou pela combinação de sintomas clínicos, anormalidade radiológica e teste tuberculínico positivo (Rouillon et al., 1976). A tuberculose extrapulmonar pode ser identificada por bacteriologia ou através de exame histológico do material biopsiado. Estas formas clínicas (meningite, óssea, renal, ginecológica, etc.) têm um grau de infectividade muito baixo ou não são infectantes (Rieder, 1999). A distinção entre formas infectantes e não infectantes é de particular importância ao se considerar as opções de políticas para o controle e prevenção da tuberculose. Ao ser estabelecido contato entre portadores de formas infectantes com indivíduos sem o bacilo, há alguns fatores que determinam a ocorrência ou não da infecção. Entre eles, podem ser citadas a proximidade física com a fonte de infecção, a circulação de ar e a ventilação do ambiente, a quantidade de material infectante eliminado pela fonte de infecção e a resposta imune do hospedeiro. Cada um destes fatores exerce papel fundamental para a ocorrência de novos indivíduos infectados em uma dada comunidade (Rieder, 1999). Grzybowski et al. (1975), ao avaliar a associação de risco de infecção com proximidade de contato, fatores relacionados à “raça” e graus de infectividade do caso fonte, em estudo realizado no Canadá, observaram que os contatos indígenas estavam submetidos a um risco maior de infecção do que os “caucasóides”, provavelmente devido à maior aglomeração existente nas habitações indígenas. Para ambos os grupos, o risco de infecção era maior se o contato era freqüente do que casual e se o escarro era positivo (Tabela 2.1).

Tabela 2.1: Reatores ao PPD (%) entre crianças caucasóides e indígenas de 0 a 14 anos e estado do escarro do caso fonte, British Columbia e Saskatchewan, Canadá (1966-1971).

Grau de infectividade do caso fonte	Etnia e intensidade do contato tuberculoso			
	Criança indígena		Criança caucasóide	
	Frequente	Casual	Frequente	Casual
Escarro positivo	44,7	37,4	34,7	10,1
Cultura de escarro positiva	27,7	15,6	8,9	2,4
Cultura negativa	25,7	18,7	7,2	3,3

Fonte: Grzybowski et al., 1975.

Desde a infância até a idade adulta, há um incremento no risco de infecção, provavelmente como decorrência do aumento do contato com outras pessoas (Sutherland & Fayers, 1975). Se a sensibilidade tuberculínica é decorrente de infecção pelo bacilo da tuberculose, a reatividade ao PPD permanece elevada por longo tempo, reduzindo-se entre os 50 e 60 anos. Em algumas populações, há uma redução da prevalência em pessoas idosas, possivelmente porque as pessoas infectadas pelo bacilo morreram jovens (Comstock & Cauthen, 1993).

Em praticamente toda a população mundial, os homens estão mais sujeitos à infecção do que as mulheres, refletindo, provavelmente, oportunidades de contato e exposição mais variadas e mais intensas, na maioria das sociedades (WHO, 2000; Comstock & Cauthen, 1993; Rieder, 1999; Martinez et al., 2000; Styblo, 1976; Borgdorff et al., 2000). A prevalência de infectados também é maior entre “não-brancos” do que em “brancos” e entre residentes em áreas pobres do que nas de melhores condições de vida. Nestes últimos locais, no entanto, a prevalência de infecção é igualmente baixa entre “brancos” e “não-brancos” (Comstock & Cauthen, 1993). A prevalência de infecção varia não apenas segundo sexo e grupo etário na comunidade, mas também de acordo com as características sócio-econômicas da população, conforme vêm demonstrando estudos desenvolvidos desde o início do século XX. D’Arcy Hart (1932) resumizou alguns dos estudos realizados na Noruega, na Alemanha e no Vietnã, demonstrando as diferenças substanciais existentes entre os segmentos pobres e abastados da população quanto à prevalência da infecção tuberculosa.

Outro fator que também interfere na determinação da prevalência da infecção é a densidade populacional. A prevalência de infectados tem sido maior entre as concentrações urbanas do que nas populações rurais (Roelsgaard et al., 1964). Da mesma forma, a doença

é mais comum em aglomerados urbanos do que em áreas rurais (Medical Research Council Tuberculosis and Chest Diseases Unit, 1986). No entanto, as diferenças geográficas identificadas na ocorrência da tuberculose não podem ser totalmente explicadas pelo estágio de desenvolvimento econômico do local, por imigração ou pela prevalência de infecção pelo HIV (Tala, 1987).

Os principais determinantes para que um indivíduo se infecte e adoça são extrínsecos, isto é, ambientais. No entanto, há evidências de que fatores intrínsecos também estão envolvidos. Stead et al. (1990), em estudo comparativo realizado entre prisioneiros e entre trabalhadores domiciliares de enfermagem, identificaram maiores riscos de infecção entre negros do que entre brancos, controladas as possíveis variáveis de confundimento, sugerindo que fatores genéticos estão envolvidos na maior susceptibilidade à infecção. No entanto, até este momento ainda não foram identificadas as razões pelas quais determinados grupos populacionais possam estar mais sujeitos à infecção do que outros.

Quando da instalação do processo infeccioso, há o desenvolvimento de um certo grau de imunidade celular contra o *M. tuberculosis*. Esta imunidade é responsável pela endureção resultante da injeção intradérmica de tuberculina, permitindo detectar a prevalência de infecção tuberculosa. Contudo, não é capaz de distinguir entre infecção recente ou antiga, ou entre infecção causada por *M. bovis*, *M. tuberculosis*, ou outra micobactéria. Apesar destas limitações, inquéritos tuberculínicos são instrumentos fundamentais para a epidemiologia da tuberculose. É de valor limitado para o diagnóstico da doença, sendo incapaz de diferenciá-la de infecção e, se negativo, não indica sua ausência (Leung, 1999).

Risco anual de infecção é o termo utilizado para se referir à incidência anual de infecção tuberculosa como distinta da incidência da doença tuberculosa. O risco de infecção vem sendo adotado como alternativa aos indicadores tradicionais de morbimortalidade por resumir, em si, a diversidade de fatores que intervêm na ocorrência da doença na população, além de independer do sistema de informações e dos programas de controle (Camacho & Klein, 1990). Este indicador permite dimensionar o problema da tuberculose, além de servir como parâmetro para a programação e a avaliação das ações de controle. O uso de inquéritos tuberculínicos tem se tornado amplamente aceito como forma de avaliar o índice de transmissão de tuberculose dentro da população e, em muitos países, como uma medida de maior confiança da magnitude do problema da tuberculose do

que a incidência relatada de novos casos da doença (Daniel & Debanne, 1997; Nicas, 1996).

Métodos para estimativa de risco anual de infecção a partir do teste tuberculínico têm sido desenvolvidos e testados tanto em populações com alta como com baixa prevalência. Em populações com sensibilidade inespecífica ao PPD, devido ao BCG e a micobactérias atípicas, é possível determinar a infecção tuberculosa pela comparação dos graus de sensibilidade pré e pós-vacinação com BCG e classificar como infectados pelo *M. tuberculosis* aqueles que, na prova pós-vacinação, não acusarem aumento da sensibilidade (Camacho, 1988). Há, segundo Styblo (1985), uma relação constante entre risco anual de infecção e incidência da doença em várias populações. O risco anual de infecção tuberculosa é calculado usando o método de Styblo de acordo com a fórmula:  $RI = \left[ 1 - (Q_b - Q_a)^{1/(b-a)} \right] \times 100$ , onde  $Q = 1 - P$ ,  $P$  = probabilidade percentual de estar infectado com o *M. tuberculosis* a uma dada idade ou ano  $a$  ou  $b$ , obtida a partir de inquéritos tuberculínicos;  $a$  = idade inicial ou ano de observação; e  $b$  = segunda idade ou ano de observação (Daniel & Debanne, 1997).

Styblo (1985) demonstrou uma relação relativamente constante entre risco de infecção e incidência da doença em várias populações. Partindo desta pressuposição Ruffino Netto (1977b) estimou que a relação seria de 121 casos de tuberculose (todas as formas) por 100.000 habitantes para cada unidade percentual de risco de infecção.

Há diferenças importantes na epidemiologia da tuberculose ao comparar os países industrializados com aqueles ditos em desenvolvimento. Nos países onde o padrão de vida é baixo e os recursos de saúde são escassos, o risco de infecção recente é alto e 80% dos casos envolve pessoas em sua faixa etária produtiva (15 a 59 anos). Nos países economicamente desenvolvidos, aonde uma progressiva redução da incidência da tuberculose vem ocorrendo, o risco anual de infecção é baixo, e a maior parte dos casos é o resultado da reativação endógena de infecção antiga, adquirida quando a prevalência da tuberculose era maior. Disto resultam taxas de doença maiores em idosos (acima de 65 anos). Padrão semelhante tem sido relatado para Cuba, onde a incidência da doença é mais elevada no grupo etário acima dos 65 anos (Borroto-Gutiérrez et al., 2000). Doença ativa em pacientes jovens geralmente acontece em minorias raciais e étnicas ou em associação com HIV (Raviglione et al., 1995, 1997). Cite-se como exemplo os Estados Unidos. Em 1996, apesar de reduzir em todos os grupos etários e raciais e étnicos, as taxas de incidência continuaram elevadas entre os mais velhos. Dos casos notificados, 74%

ocorreram entre grupos étnicos e não-brancos. Tem-se observado, nos últimos anos, uma crescente proporção de casos em estrangeiros: de 22% em 1986, para 37% em 1996 (CDC, 1996b; Zuber et al., 1997).

Além da co-infecção com HIV e outros processos patológicos imunossupressores, há outros fatores de risco para que a infecção evolua para doença. Assim como para a infecção, também para a doença a idade exerce papel importante. A tendência crescente da incidência à medida que a idade aumenta, pode ser parcialmente explicada pela prevalência cumulativa da infecção tuberculosa. Adolescentes e adultos jovens parecem particularmente predispostos a progredir de infecção latente para doença (Comstock et al., 1974b). Há numerosos fatores intrínsecos que afetam o risco de doença. Assim como para infecção, também entre os homens as taxas de incidência de doença são mais elevadas do que entre as mulheres (Rieder, 1999). O estado nutricional é outro fator que interfere na incidência da doença: entre os desnutridos o risco de adoecer é maior do que entre os eutróficos, estratificando por sexo e faixa etária (Tverdal, 1984). Vários marcadores genéticos têm sido analisados, buscando alguma associação com a ocorrência da tuberculose. O papel dos antígenos leucocitários (HLA) na determinação da tuberculose tem sido extensivamente estudado, sendo que os resultados não têm sido conclusivos quanto à sua implicação (Rieder, 1999). Por sua vez, Overfield & Klauber (1980), em estudo sobre a tuberculose entre os Esquimós, demonstraram maior probabilidade de doença entre os indivíduos com grupos sanguíneos AB ou B do que entre os dos grupos O ou A. Há, desde o início do século XX, indicações de que o risco de adoecer após a infecção é significativamente maior entre populações virgem de contato com a tuberculose (Rieder, 1999).

No entanto, diferenças observadas na frequência da doença entre negros e brancos, antigamente atribuídas a fatores raciais, parecem, de fato, estar associadas a diferenças de incidência de infecção. Por outro lado, estudos acerca de tuberculose extrapulmonar apontam para diferenças raciais/étnicas importantes na localização da doença, sugerindo o envolvimento de fatores genéticos ainda não identificados (Rieder, 1999).

Fatores comportamentais, como tabagismo, alcoolismo, uso de drogas injetáveis, desnutrição e dieta pobre em vitamina D, estão associados com a ocorrência da doença (Yu et al., 1988; Mellencamp & Jerrels, 1996; Strachan et al., 1995; Davies, 1985). Também estão associados doenças e estados imunossupressores e gestação. Todos os fatores determinantes de maior risco para a infecção, anteriormente descritos, podem estar envolvidos também na determinação da doença. Assim, idade, sexo, etnia/raça, situação

sócio-econômica, densidade populacional, entre outros, são características associadas com a ocorrência da doença.

No século XIX e no início do século XX, a tuberculose foi responsável por aproximadamente 10% dos óbitos ocorridos na Europa (Murray et al., 1993; Barret, 1998; Penna, 1988a). Há evidências de que, desde a introdução dos tuberculostáticos, tem ocorrido redução da morbi-mortalidade nos países industrializados sendo que, em muitos deles, a redução da mortalidade iniciou ainda no século XIX, antes do advento da quimioterapia (Frost, 1937; Granda & Breilh, 1989). A mortalidade era o indicador utilizado para estimar morbidade, especialmente a incidência (estimada como sendo o dobro da mortalidade) e a prevalência (estimada como o dobro da incidência). Com os quimioterápicos, estas equivalências foram rompidas, sendo atualmente a mortalidade muito mais relacionada com o desempenho dos programas de controle da doença. Isto porque, hoje, praticamente todos aqueles que têm acesso a diagnóstico precoce e tratamento adequadamente administrado são curáveis (Murray et al., 1993).

É difícil estimar o número de óbitos por tuberculose não diagnosticada. Em um estudo realizado nos Estados Unidos, entre 1985 a 1988, 5% de todos os casos notificados nunca receberam nenhum tipo de tratamento contra a doença (Rieder et al., 1991). Entre eles, a proporção de casos diagnosticados quando do óbito crescia com a idade. Falhas no diagnóstico de tuberculose pulmonar, em especial, não apenas podem resultar no óbito do paciente, mas também contribuem para a manutenção de fontes de infecção na comunidade. As razões para estas falhas incluem omissão na aplicação das medidas apropriadas de diagnóstico, além de erros diagnósticos (Rieder, 1999).

A OMS estima que ocorram cerca de 1,5 milhões de óbitos por tuberculose ao ano, sendo a maioria deles nos países em desenvolvimento e, nestes, a doença é responsável por cerca de 7% do total de óbitos ali ocorridos (WHO, 1999). Ao estimar a distribuição por faixa etária e sexo, deve-se considerar que pode estar relacionada com o acesso aos serviços. Alguns grupos têm maior probabilidade de procurar tratamento e, conseqüentemente, ter sua doença curada. Mesmo com estas considerações, é possível afirmar que as taxas de letalidade tendem a aumentar com a idade, especialmente nos velhos (Styblo & Meijer, 1976; Murray et al., 1993).

Em função de que a letalidade está intimamente relacionada com a disponibilidade de diagnóstico e tratamento adequado para os casos clinicamente manifestos, estima-se que, no futuro, a epidemiologia da tuberculose tenha pouca influência na mortalidade. O determinante será a disponibilidade de tratamentos efetivos (Rieder, 1999). Atualmente,



nos locais onde o tratamento supervisionado vem sendo aplicado com êxito, há redução substancial na mortalidade (Dye et al., 2000).

## **2.2 Princípios norteadores do controle da tuberculose**

Os programas de controle de tuberculose, resumidamente, estão baseados nos seguintes princípios (Lazlo, 2000):

1. As ações do programa devem ser estendidas para todas as localidades, urbanas e rurais, em função da grande mobilidade populacional, da alta transmissibilidade da doença e das altas taxas de morbidade. Além disto, as atividades relacionadas com diagnóstico e tratamento devem ser uniformes e padronizadas.
2. Como o risco de infecção nos países em desenvolvimento continua elevado, o programa deve ser permanente e duradouro. Como a tuberculose é uma infecção crônica, com possibilidade de reativação endógena anos após a infecção, o programa deve ser mantido até que a endemia esteja sob controle.
3. Para satisfazer as demandas da população, o programa deve prover acesso universal e ser efetivo, a bem de manter a credibilidade e a reputação, evitando interrupção das ações de controle, o que determina práticas terapêuticas precárias e o desenvolvimento de resistência às drogas.
4. O programa deve ser integrado às estruturas de serviços de atenção à saúde. As ações de diagnóstico e tratamento devem ser realizadas de forma descentralizada, sob supervisão, treinamento, monitoramento e condução do programa.

As estratégias de controle não estão voltadas para evitar o adoecimento. Objetivam, sim, interromper a transmissão da doença (Penna, 1988a, 1988b; Maher, 1999). A efetividade do programa de controle está relacionada com a capacidade de impedir a transmissão da doença, do percentual de pacientes que concluem o tratamento e da eficácia dos medicamentos (Costa et al., 1998). Segundo Styblo (1991), o impacto epidemiológico de tal programa será atingido quando forem identificados, no mínimo, 70% dos casos e curados 95% deles.

Tanto nos países desenvolvidos como nos em desenvolvimento, as medidas de controle são as mesmas. O que difere, e muito, é a qualidade e a intensidade de sua aplicação (Miller & Schieffelbein, 1998). Pode-se considerar como a estratégia mais importante e universalmente aplicada a identificação precoce e o tratamento dos indivíduos com tuberculose infecciosa, curando-os e tornando-os não infecciosos, interrompendo-se,

desta forma, a transmissão na comunidade. Outra estratégia no enfrentamento do problema relaciona-se com a identificação e o tratamento de pessoas com tuberculose não infecciosa (em geral, tuberculose extrapulmonar, tuberculose pulmonar com cultura negativa, tuberculose primária em crianças, e infecção tuberculosa sem doença ativa). Com estas medidas, evita-se que se transformem em casos infecciosos e, subseqüentemente, que transmitam a tuberculose. Outra estratégia está relacionada com a vacinação com BCG, comumente utilizada em países em desenvolvimento, objetivando prevenir a ocorrência de formas graves e fatais da doença em crianças pequenas. Como não é capaz de prevenir o desenvolvimento de tuberculose pulmonar em adultos (Ten Dam, 1993), a BCG não tem impacto epidemiológico na transmissão da doença, dado que não elimina as fontes de infecção (Miller & Schieffelbein, 1998).

Há alguns elementos que apontam para a factibilidade biológica da eliminação da tuberculose. A forma infectante é identificada através de baciloscopia de escarro e, quando adequadamente tratada, é curável com taxas próximas a 100%, ao se utilizar o regime terapêutico preconizado e atualmente disponível. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado reduzem significativamente a transmissão. Exemplo disto é o resultado do programa do Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos, desenvolvido no Alasca entre 1950 e 1960, que se apoiava fundamentalmente na descoberta e tratamento de casos. Neste período, o risco de infecção em crianças foi reduzido de 25 para 1% (Miller & Schieffelbein, 1998).

As pessoas infectadas, submetidas a situações de risco para o desenvolvimento da doença, podem ser identificadas através de inquéritos tuberculínicos realizados entre populações consideradas de alto risco. Neste caso, a quimioprofilaxia com isoniazida tem se mostrado eficaz na prevenção da doença, mesmo para os indivíduos HIV positivos. A utilização adequada desta estratégia é capaz de, ao evitar a evolução de infecção para doença, reduzir fontes de infecção, contribuindo, desta forma, para a redução da transmissão da tuberculose na comunidade (Murray et al., 1993).

Outro fator que favorece a eliminação da tuberculose reside no fato de que o ser humano é o reservatório primário do *M. tuberculosis*. Exceto pelo gado leiteiro infectado pelo *M. bovis*, não há outro reservatório animal ou ambiental que tenha efeito potencial na cadeia de transmissão da doença. Nos países desenvolvidos o impacto do *M. bovis* foi resolvido pela pasteurização do leite e pela eliminação do gado doente. Naqueles onde o *M. bovis* permanece endêmico entre o gado leiteiro, a doença humana associada parece incomum. Associado a estes elementos, a relação custo-efetividade do regime terapêutico

atualmente em uso, é uma das melhores, ao se comparar com outras intervenções em saúde, tais como imunização contra o sarampo, reidratação oral e triagem em doadores de sangue para o HIV (Miller & Schieffelbein, 1998; Gonzáles et al., 2000).

A estratégia central preconizada pela OMS para atingir tal objetivo é a implementação do tratamento supervisionado, especialmente dos casos positivos à baciloscopia (Maher, 1999). Não há homogeneidade quanto à sua adoção nos diversos países, especialmente aqueles com altas taxas de incidência (Netto et al., 1999), encontrando-se em momentos estratégicos distintos quanto à sua implantação e sofrendo impactos distintos das políticas de saúde em cada local (Pio et al., 1997; Ruffino Netto, 1999; Kristski & Ruffino Netto, 2000; Hopewell, 1999).

Um dos principais desafios no manejo dos pacientes com tuberculose é assegurar que eles completem o tratamento. Isto em função de que a probabilidade de complementar a maior parte dos esquemas terapêuticos é inversamente proporcional à duração do tratamento, ao número de medicamentos tomados, à frequência de sua administração e, finalmente, à complexidade do esquema. Estes elementos são particularmente relevantes, dado que a quimioterapia para tuberculose envolve três a quatro antibióticos, administrados por cerca de 6 a 9 meses consecutivos (Chaulk & Grady, 2000).

Os programas de controle de tuberculose em diferentes países têm como meta completar no mínimo entre 85 e 90% de todos os tratamentos iniciados (CDC, 1993; Chaulk & Grady, 2000; Binkin et al, 1999; Pérez & Ochoa, 1998; Wilkinson, 1999; Ogden et al., 1999; Netto et al., 1999; Abernathy & Jacobs, 1998). No entanto, esta meta não tem sido atingida, especialmente nos países de maior incidência, sendo que chega a cerca de um terço a proporção dos pacientes que não completa o tratamento. Este dado é relevante, uma vez que, ao não completar o tratamento, não há cura, são favorecidas as recidivas e a resistência às drogas, e, conseqüentemente, a persistência da fonte de infecção na comunidade (Chaulk & Grady, 2000).

A dificuldade dos pacientes em aderir ao tratamento foi identificada antes ainda do advento da quimioterapia (D'Esopo, 1982). Genericamente, a adesão está na dependência das características do tratamento, do sistema de atenção à saúde e da relação estabelecida entre o doente e os profissionais de saúde (Fujiwara et al., 2000). Entre as características do tratamento da tuberculose que podem determinar redução na adesão estão a duração do tratamento, a necessidade de tomar vários medicamentos e o custo do tratamento, nem sempre oferecido gratuitamente (Gonçalves, 1998). Nos estudos sobre adesão, com frequência são incluídas variáveis relacionadas com características demográficas e sócio-

econômicas, como sexo, raça, ocupação, estado civil e renda (Barnhoorn & Andriaanse, 1992; Gonçalves et al., 1999; Connolly et al., 1999; Johansson et al., 1999; Liam et al., 1999). No entanto, na maioria deles as associações encontradas, com exceção da variável sexo, são inconsistentes e apontam para outros fatores, como concomitância com infecção pelo HIV, tipo de profissional de saúde envolvido com o tratamento (Connolly et al., 1999), grau de conhecimento sobre a doença, custo individual do tratamento, interação com a equipe de saúde, estigma social (Johansson et al., 1999), taxa de incidência da doença no ambiente onde vive o doente (Roy et al., 1997), além da percepção de que há melhora do quadro com o seguimento do tratamento (Gonçalves et al., 1999). De um modo geral, é encontrada associação positiva entre adesão e sexo feminino, indicando que as mulheres tendem a abandonar menos o tratamento do que os homens.

Para maximizar as chances dos doentes completarem o esquema terapêutico, programas de tratamento supervisionado vêm sendo desenvolvidos. Estes geralmente incluem um profissional de saúde treinado para observar a tomada diária dos medicamentos, a oferta de incentivos tais como dinheiro, vale transporte, alimentação e abrigo, além de outras ações que, gradativamente, possam levar à redução das barreiras que impedem a conclusão do tratamento. Entre estas ações incluem-se redução do tempo de espera por atendimento, expansão dos serviços para os fins de semana e período noturno, além de acesso aos serviços sociais relacionados com programas de moradia e aconselhamento quanto ao uso de drogas e álcool. Outro aspecto importante é a equipe de saúde tratar os doentes sem diferenciar situação econômica ou legal, raça ou etnia, e crenças religiosas, fazendo deles o foco central do programa (Fujiwara et al., 2000).

O tratamento supervisionado de curta duração preconizado pela OMS é, segundo alguns autores, um modelo apropriado para o controle da tuberculose nos países em desenvolvimento (Kochi, 1993). Sua meta é proporcionar tratamento supervisionado, no mínimo, para todos os casos de tuberculose com baciloscopia positiva, objetivando curar 85% dos casos novos com escarro positivo e detectar 70% dos casos existentes de tuberculose pulmonar com escarro positivo à baciloscopia. O sucesso desta estratégia está na dependência dos seguintes elementos: decisão e apoio político, identificação dos casos, quimioterapia para todos os casos de tuberculose pulmonar com escarro positivo, fornecimento ininterrupto de drogas tuberculostáticas essenciais, e um sistema de monitoramento, supervisão e avaliação do programa (Lazlo, 2000).

São múltiplas as estratégias para o controle da tuberculose aplicadas nos países em desenvolvimento. Gradativamente elas estão sendo simplificadas e padronizadas, se

que a infecção natural. Esta é a finalidade da vacina BCG: substituir a infecção natural, potencialmente patogênica, por uma primo-infecção artificial, visando aumentar a resistência do indivíduo a uma ulterior infecção pelo bacilo virulento (Succi, 1989b, 2000; Comstock, 1994b). A primo-infecção produzida pela vacina faz com que haja a multiplicação da micobactéria, desenvolvendo granulomas de células epitelióides no local da inoculação, nos linfonodos regionais e em outros locais à distância. Após a fagocitose, a destruição dos bacilos leva à liberação de substâncias antigênicas capazes de sensibilizar os linfócitos T que, num contato posterior com o bacilo, produzirão fatores solúveis que fixam e ativam os macrófagos. Este fenômeno origina a bacteriostase intracelular, que é a principal manifestação da imunidade adquirida à tuberculose (Succi, 2000).

A denominação BCG se aplica a diferentes subcepas da cepa originária de *Mycobacterium bovis* isolada na França em 1902 por Nocard e atenuada mais tarde por Albert Calmette e Camile Guérin (OPAS, 1987). Calmette e Guérin produziram o BCG (bacilo Calmette-Guérin) no início da década de 20, através do cultivo de uma cepa do bacilo tuberculoso bovino virulento em um meio contendo batatas, bile e glicerina. Após muitas passagens, nesse meio, verificou-se que a cepa perdera a virulência, não mais sendo capaz de produzir tuberculose em animais. A vacina BCG é derivada, portanto, de uma cepa viva atenuada de *M. bovis* (Grange et al., 1983; OPAS, 1987). O produto desta atenuação nunca foi clonado, mas distribuído a vários laboratórios, que então cultivaram independentemente a cepa utilizada na produção da vacina sob diferentes condições. Como resultado, na atualidade, o BCG difere bacteriologicamente entre os laboratórios fornecedores (Fine, 1989). Desde sua introdução, sua história é cheia de controvérsias. Há países onde a vacina é adotada como política nacional, atingindo quase 100% da população vacinável; em outros é praticamente desconhecida pelo público, impopular e quase tabu entre os médicos (Succi, 1989b).

Seguiram-se, desde a sua introdução, várias décadas de questionamentos, com discussões acerca de sua eficácia e até mesmo um escândalo referente à sua segurança, do qual foi posteriormente absolvida (Colston, 1991). Tem sido utilizada desde 1921 para a prevenção da tuberculose em humanos, sendo que aproximadamente três bilhões de doses já foram administradas (Colditz et al., 1994). Segundo Penna (1994), é a vacina mais amplamente usada no mundo: a BCG é administrada em 172 países, nos quais 85% das crianças receberam-na em 1993, com coberturas vacinais variando de 62% na África a 92% no sudeste da Ásia e ilhas do Pacífico. Em 1924, na Europa, foi aplicada pela primeira vez em massa, via oral, e, em 1927, introduzida no Brasil. Após terem sido

superadas momentaneamente dúvidas quanto à sua segurança, eficácia e via de administração (intradérmica), por volta de 1945 a vacina BCG foi incorporada às ações de controle da tuberculose, em diversas partes do mundo (Penna, 1994).

A controvérsia acerca da efetividade da vacina BCG na proteção contra a tuberculose é devida a distintos resultados obtidos em estudos de avaliação de sua eficácia. Neles, estimativas da eficácia contra a tuberculose pulmonar variaram de 0 a 80%, para vacinas aplicadas em condições as mais diversas (Bannon, 1999; Comstock, 1994a; Clemens et al., 1983; Fine, 1995; Fine & Clayton, 1996; Guérin, 1997; Ruffino Netto, 1977c). Por outro lado, estudos prospectivos e casos-controle realizados com crianças recém nascidas e menores de um ano, mostram redução significativa do risco de formas disseminadas de tuberculose e meningite tuberculosa, sendo seu efeito protetor da ordem de 70 a 80% (Awasthi & Moin, 1999; Colditz et al., 1995; Fine, 1995; Rodrigues et al., 1993). Por exemplo, em São Paulo, através de um estudo caso-controle, foi evidenciado efeito protetor contra estas formas da doença entre 87 e 90%, em crianças menores de 5 anos (WHO, 1976).

Atualmente, a vacina BCG é considerada eficaz contra formas graves da doença, uma vez que impede a progressão do complexo primário e a disseminação hematogênica, sem interferir, contudo, na circulação do *M. tuberculosis* em populações humanas. Estudos desenvolvidos na Índia, no entanto, chamam a atenção para o fato de que, em crianças desnutridas, este efeito protetor é praticamente nulo (Udani, 1994). Pode ser considerada como uma medida complementar de controle, associada ao diagnóstico e tratamento dos casos, possuindo efeito direto de proteção das crianças vacinadas, mas que não produz efeito significativo sobre a transmissão (López-Antuñano, 1997; Fine, 2000; Penna, 1994; Raviglione et al., 1995; Ten Dam, 1993).

Entre 1927 e 1968 foram iniciados 21 ensaios clínicos controlados, em 10 países, para avaliar a eficácia da vacina BCG. Destes, 19 foram concluídos e avaliados. O efeito protetor variou, entre eles, de 10 a 80%, com diferentes vacinas e em diferentes locais. No ensaio mais recente e mais amplo, realizado na Índia, com mais de 200 mil participantes, o BCG não mostrou efeito protetor contra a tuberculose pulmonar. Em uma meta-análise de 13 ensaios que satisfaziam a critérios específicos (Comstock, 1994a), o efeito protetor global do BCG na prevenção da tuberculose foi de 51% para a população geral (intervalo de confiança a 95%: 30 a 66%) e 55% para crianças (IC a 95%: 41 – 66%). De sete ensaios que relataram sobrevivência, o efeito protetor contra o óbito foi de 71% (IC a 95%: 45 – 84%). O número de óbitos foi menor em todos os estudos. Nos ensaios sobre

morbidade específica, avaliando a proteção contra a meningite tuberculosa ou tuberculose miliar em crianças, a proteção foi de 64 a 86% (Colditz et al., 1994).

Na década de 1980, foram realizados 14 estudos caso-controle em 12 países, comparando casos de tuberculose a controles selecionados através da situação vacinal por BCG. A eficácia variou de 2 a 83%, e a meta-análise de 10 estudos (Cohn, 1997) mostrou um efeito protetor global de 50% (36 – 61%, IC a 95%) e 75 a 83% contra meningite e tuberculose miliar. A avaliação de contatos domiciliares de casos de tuberculose conhecidos também mostrou eficácia protetora de 53 a 74% naqueles contatos que receberam a vacina BCG (Cohn, 1997).

Várias conclusões adicionais podem ser retiradas desses e de outros estudos. A vacina BCG não previne contra a infecção primária por *M. tuberculosis* nem confere grandes níveis de proteção contra infecções pulmonares. Segundo Cohn (1997), é pouco provável que seja eficaz para reduzir significativamente a transmissão da tuberculose dentro da comunidade. Como consequência, é improvável que a vacina BCG tenha um impacto substancial no controle da tuberculose.

As razões para a ampla variação da eficácia demonstrada nos diferentes estudos incluem: diferenças nas cepas das bactérias utilizadas na fabricação e métodos de administração da vacina; prevalência de micobactéria não-tuberculosa; virulência do *M. tuberculosis*; risco de infecção primária versus reativação; proteção contra diferentes formas de tuberculose; suscetibilidade determinada pela idade, pelo estado nutricional ou pelo genótipo do hospedeiro e a metodologia dos estudos. Não há, no entanto, consenso acerca das possíveis causas da variabilidade dos seus resultados (Colditz et al., 1994; Murray et al., 1993).

Potencialmente, infecção com micobactérias ambientais (não tuberculosa) confere alguma imunidade contra o *M. tuberculosis*, reduzindo os benefícios da vacina BCG. Esta hipótese é fortalecida pelas diferenças encontradas em latitudes geográficas distintas, que foram determinantes na variação entre os ensaios. A maioria dos estudos realizados próximos ao equador (região de clima quente e úmido, o que favorece a exposição a micobactérias ambientais) mostrou menor eficácia. Além disso, estudos em animais demonstraram que a exposição à micobactéria não-tuberculosa pode proteger contra ataques subseqüentes por *M. tuberculosis*. Há evidências de que, sob determinadas circunstâncias, pode ser eficaz na proteção contra outras micobactérias, como por exemplo, contra o *M. leprae*. Em estudos realizados na Índia, Quênia e Malásia, a vacina BCG foi mais efetiva para proteger contra hanseníase do que a tuberculose, mostrando a ocorrência

aproximando das estratégias recomendadas pela OMS. No entanto, o objetivo de controlar a tuberculose não poderá ser alcançado sem que os serviços e atividades de saúde estejam amplamente envolvidos. Continua sendo uma ilusão imaginar controlar rapidamente a tuberculose, se a cobertura dos serviços de saúde não chega a 50% da população destes países (Chaulet, 1998). Enquanto atividades do programa de tuberculose não forem incluídas num conjunto mínimo de atividades de saúde ofertadas à população, será impossível detectar e tratar pacientes com a doença em áreas isoladas, rurais e periurbanas, geralmente negligenciadas e particularmente vulneráveis. Enquanto os serviços periféricos de saúde não receberem apoio, com fortalecimento da estrutura técnica, operacional e financeira, todas as propostas que os envolvam permanecerão no campo das idéias, desprovidas de sentido prático (Chaulet & Hershfield, 2000).

No Brasil, o programa compreende as ações de vacinação de menores de 1 ano, preferencialmente recém-nascidos, e revacinação de pré-escolares na maioria dos estados, além daquelas relacionadas com diagnóstico e tratamento dos doentes. As ações de diagnóstico e tratamento devem ser desenvolvidas nas unidades da rede básica de saúde, contando com a retaguarda dos serviços especializados. O tratamento supervisionado, compreendido como administração diária do esquema terapêutico, vem sendo paulatinamente implantado, dadas as dificuldades de assegurar as condições ideais de operacionalização desta estratégia (Ruffino Netto, 1999). A utilização adequada das atuais e a implementação de novas estratégias são necessárias para aumentar a efetividade do programa. Muitos doentes permanecem sem diagnóstico, outros não recebem tratamento ou recebem-no de forma inadequada. Estes pacientes, em geral, além de representarem fontes persistentes de infecção, são doentes crônicos, portadores de cepas resistentes a drogas e mais sujeitos a morrer devido à tuberculose. Políticas governamentais continuadas e consistentes, recursos dirigidos para os locais que representem potenciais de risco para a doença, suprimento adequado de medicamentos são alguns dos desafios a que o programa de controle da tuberculose é freqüentemente submetido.

### **2.3 Vacina BCG: uma velha arma contra um problema atual**

A imunidade natural contra a tuberculose é a razão pela qual a infecção, na maioria das pessoas, permanece localizada, sem que ocorra a doença. A infecção primária é capaz de prevenir, em certo grau, a evolução para doença clínica subsequente. Esta imunidade adquirida é do tipo celular, sendo que a infecção primária artificial pode ter o mesmo efeito



de imunidade heteróloga entre as micobactérias (Fine & Clayton, 1996; Murray et al., 1990; Karonga Prevention Trial Group, 1996). Pode, também, promover a proteção parcial contra outras doenças causadas por micobactérias, como a úlcera de Buruli (Smith et al., 1976), e linfadenites associadas a micobactérias, como a *M. avium* (Romanus et al., 1995).

Apesar de vários relatos, não há evidências convincentes acerca do papel protetor do BCG contra alguns tipos de câncer, em especial contra leucemia. Tem sido usado no tratamento de câncer de mama, embora sem evidências de sua efetividade (Early Breast Cancer Trailists' Collaborative Group, 1992). No entanto, seu papel auxiliar no tratamento do câncer de bexiga tem encontrado sustentação em diversos ensaios clínicos (Fine, 2000). Outro exemplo de imunidade heteróloga é o estudo recente desenvolvido no Brasil, no qual foi identificado um efeito protetor do BCG contra a ancilostomíase (Barreto et al., 2000).

Os mecanismos de ação do BCG e o entendimento da imunidade protetora à tuberculose, os fatores virulentos da micobactéria e dos antígenos que induzem imunidade protetora permanecem obscuros. Apesar dos vários modelos animais existentes, há limitações para sua aplicação à imunidade humana. Experimentos animais embasam a noção de que o BCG não previne a infecção primária, mas sim a disseminação da infecção (Arantes et al., 1985; CDC, 1996a).

A injeção intradérmica da vacina BCG causa uma úlcera superficial local, ou pústula, que resulta em uma escara de 4 a 8 mm, com ocasional formação de quelóide. Pode ocorrer ulceração severa ou prolongada em uma pequena percentagem dos pacientes. Linfadenite regional, cervical ou axilar podem sobrevir dentro dos primeiros cinco meses após a vacinação, sendo mais freqüente em recém-nascidos e varia de acordo com a cepa, número de bacilos viáveis na preparação e método de administração. Outras complicações, raras, incluem: eritema multiforme, lúpus vulgar e osteomielite (OPAS, 1987). A cada milhão de pessoas vacinadas, podem ocorrer entre 0,06 e 1,56 óbitos e infecções disseminadas por BCG, relatados exclusivamente em hospedeiros imunodeprimidos (Cohn, 1997; Grange, 1998).

Vários relatos de complicações do BCG (linfadenites, abscessos supurativos e infecção por BCG disseminadas) em pacientes com AIDS têm aumentado a preocupação acerca da sua segurança e indicações em populações sob alto risco para doenças micobacterianas disseminadas. Em áreas de alta prevalência e incidência de tuberculose, a OMS recomenda que a vacina seja administrada a crianças assintomáticas que sejam suspeitas ou portadoras de HIV ou cujos pais sejam HIV positivos. No entanto, a vacina

BCG é contra-indicada em indivíduos HIV sintomáticos ou com AIDS (Narain et al., 1992; Braun, 1993).

A repetição do BCG para prevenção da tuberculose e hanseníase é prática padrão em muitos países, mas sua efetividade não foi comprovada. A proteção parece maior entre indivíduos vacinados com menos de 15 anos, e seria maior no primeiro ano após a vacinação (Fine, 1995).

Nos países subdesenvolvidos, o BCG é administrado rotineiramente, mas seu uso foi interrompido ou diminuído nos países mais industrializados da Europa e América do Norte (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1994). Na Áustria, por exemplo, o risco de adoecer por tuberculose é baixo, ao comparar com as possíveis complicações da vacina, especialmente entre os recém nascidos. Com isto, a vacinação de rotina em recém nascidos foi interrompida em 1990, sendo, desde então, recomendada para grupos considerados de alto risco para a infecção tuberculosa (Hengster et al., 1992). Na Finlândia, cuja estratégia era revacinar crianças em idade escolar, como a incidência anual de tuberculose em adolescentes era baixa, o programa de revacinação foi interrompido em 1990 (Tala-Heikkila et al., 1991). Na Alemanha, onde a tuberculose é rara, a vacinação só é aplicada em casos de risco conhecido de exposição à infecção em recém nascidos e pessoas negativas ao PPD. A vacinação geral não é utilizada, dadas as suas possíveis complicações e a interferência na prova tuberculínica (Spiess, 1991). Na Suécia, desde 1975 a vacina não é mais aplicada genericamente em recém nascidos. Foi substituída por vacinação seletiva de grupos de alto risco, em particular comunicantes de doentes e imigrantes recentes (Romanus et al., 1995). Após a interrupção, observou-se um aumento na incidência de meningite tuberculosa e tuberculose ganglionar em crianças. Mesmo assim, a estratégia de vacinação seletiva vem sendo mantida (Romanus et al., 1992), assim como na Grã Bretanha (Chappel & Fernandes, 1996; Crawshaw & Thomson, 1988; Scott, 1998), onde, até meados da década de 1980, a vacinação com BCG era recomendada para crianças entre 12 e 14 anos, cuja prova tuberculínica fosse negativa. Isto porque, ali, foi demonstrado que a vacina, em crianças em idade escolar, tinha efeito protetor acima de 70%, por cerca de 10 anos (Research Committee of the British Thoracic Association, 1980). No entanto, em áreas subtropicais da Austrália, este efeito é mais modesto: 30% (Patel et al., 1991).

Situação semelhante à da Suécia ocorreu no Brasil: até o ano de 1989, o Estado do Rio Grande do Sul, mesmo com a situação epidemiológica semelhante à do restante do país, não vacinava o recém nascido e, sim, as crianças em idade escolar. As taxas de

incidência de meningite tuberculosa, em menores de 5 anos eram muito superiores às apresentadas pelo país como um todo. Quando passou a vacinar os recém nascidos, conforme a recomendação para todo o país, a taxa sofreu queda acentuada (Hijjar, 1994). No Brasil, a vacina BCG é prioritariamente indicada para as crianças de 0 a 4 anos de idade, sendo obrigatória para menores de um ano, como dispõe a Portaria nº 452, de 6/12/76, do Ministério da Saúde. A vacinação é feita segundo orientações do Programa Nacional de Imunizações, do Ministério da Saúde. O uso de BCG é contra-indicado em adultos HIV positivo (mesmo assintomáticos) e em crianças HIV positivo sintomáticas (M. S., 2000). Entre os 6 e 10 anos, é feita a revacinação, independente de cicatriz vacinal ou de prova tuberculínica (M. S., 2001).

Apesar da ampla utilização de BCG em todos estes anos, é difícil mensurar seu efeito na morbidade da tuberculose. Quando foi introduzido nos países desenvolvidos, a incidência da doença já vinha reduzindo, e coincidiu com a introdução de medidas de controle como busca de casos e tratamento, dificultando determinar o efeito específico do BCG (Fine, 2000). A vacina é aplicada na infância e a exposição principal ao risco de desenvolver tuberculose pulmonar vai se dar na idade adulta. Como há poucos dados acerca do efeito protetor do BCG acima de 15 anos após a sua aplicação, é difícil determinar seu efeito protetor sobre a tuberculose pulmonar (Sterne et al., 1998). Outro fator que dificulta a mensuração da eficácia é o advento do HIV nos anos recentes, que obscurece os potenciais efeitos protetores atribuídos à vacina. E, finalmente, o fato da transmissão do *M. tuberculosis* ocorrer em comunidades endêmicas, principalmente a partir de adultos com tuberculose pulmonar, indica que a introdução do BCG tem pouco impacto sobre a incidência da infecção (Styblo & Meijer, 1976).

No entanto, apesar das dificuldades para identificar o impacto do BCG nas estatísticas globais da doença, há alguns exemplos que demonstram o seu efeito. Após a introdução da vacina no Reino Unido e na Escandinávia, ocorreu um rápido declínio da tuberculose entre a coorte de adultos jovens, previamente vacinada com BCG (Bjartveit & Waaler, 1965). A interrupção da vacinação na Suécia e na Tchecoslováquia tem sido responsabilizada pelo aumento da incidência de meningite tuberculosa e de tuberculose ganglionar (Romanus et al., 1992; Romanus et al., 1995). A redução nas taxas de hanseníase em países africanos tem coincidido com a introdução em larga escala do BCG no continente e é consistente com observações de que a vacina promove considerável proteção contra aquela doença (Fine, 2000). Além disto, em estudo recente desenvolvido

na Índia, foi demonstrado efeito protetor contra tuberculose pulmonar em crianças menores de 5 anos (Zodpey et al., 1998).

Diante da importância global da tuberculose, é necessária uma vacina que seja mais efetiva contra a doença. Há obstáculos importantes a serem superados. É necessária uma vacina que proteja contra uma doença para a qual não há evidência de imunidade natural permanente. A doença atinge principalmente adultos jovens, refletindo a reativação endógena ou reinfecção exógena de indivíduos anteriormente infectados, que tiveram a oportunidade de desenvolver resposta imune homóloga aos antígenos do *M. tuberculosis* e que, mesmo assim, adoecem. Isto é, faz-se necessário desenvolver uma vacina com capacidade imunogênica superior a da doença (Fine, 2000). O desafio é produzir uma vacina que proteja contra tuberculose pulmonar em adultos, em populações onde o BCG é amplamente utilizado, onde há alta sensibilidade tuberculínica não específica tanto para BCG como para micobactérias ambientais e onde uma grande proporção dos adultos teve contato anterior com o bacilo da tuberculose.

O desenvolvimento de novas vacinas tanto para prevenção como para imunoterapia da tuberculose é uma área de interesse para pesquisadores, agências de saúde pública e indústria farmacêutica. Uma vacina antituberculosa para uso em populações específicas requer a cooperação entre diferentes organizações internacionais, incluindo agências responsáveis pela avaliação da segurança e efetividade de novos imunobiológicos para uso humano (Brennan et al., 1999). Atualmente, há distintas abordagens para o desenvolvimento de novas vacinas. Uma delas é a identificação e avaliação de subunidades de antígenos do *M. tuberculosis*, com particular interesse em antígenos secretores como o ESAT-6 e antígenos do complexo antigênico 85, liberados precocemente no processo infeccioso. Uma resposta imune a estes antígenos poderia evitar a infecção (Andersen, 1997). Outra abordagem é o desenvolvimento de cepas mutantes de diversas micobactérias, que não seriam capazes de evitar a infecção, mas ainda assim melhorariam a resposta imune do hospedeiro (Collins, 2000). E, finalmente, vacinas baseadas no DNA envolvendo diversos antígenos da micobactéria estão sendo desenvolvidas atualmente (Baldwin et al., 1999; Collins, 2000; Guérin, 1997; Olsen et al., 2000; Gurunathan et al., 2000). No Brasil, está sendo desenvolvida uma vacina a partir do DNA da micobactéria que, aplicada em camundongos, foi capaz de fazer com que a resposta imune, inicialmente ineficaz, fosse suficiente para eliminar a micobactéria (Lowrie et al, 1999). A aplicação desta vacina, simultaneamente com a terapia específica, em humanos, potencialmente tem uma ação adjuvante no tratamento de formas resistentes da doença. Além disto, além de

prevenir a instalação da infecção, pode eliminar bacilos que permanecessem latentes após a primo-infecção (Succi, 2000).

Como não há, em horizonte próximo, previsão de que uma nova vacina com a efetividade desejada esteja disponível, é necessário conviver com o BCG e procurar otimizar os seus benefícios (Young, 2000). Isto pode ser feito através de estudos de efetividade em populações distintas, buscando mensurar os graus de imunidade em populações nas quais o BCG funciona melhor ou pior, permitindo intervenções que otimizem sua ação (Griffin et al., 1999). Exemplos disto são as pesquisas desenvolvidas na Malásia e em desenvolvimento no Brasil, especificamente na Bahia e em Manaus, que buscam avaliar a eficácia da revacinação com BCG e a eficácia do BCG contra a hanseníase (Fine, 2000; Karonga Prevention Trial Group, 1996; UFBA, 2001).

### **2.3 Teste tuberculínico: uma estratégia para a detecção da infecção tuberculosa**

Entre os testes utilizados na clínica médica, o teste tuberculínico é um dos poucos que foi desenvolvido entre o final século XIX e início do século XX e que ainda hoje é utilizado (Menzies, 2000). A descrição de sua utilidade para detectar tuberculose latente foi feita há mais de 90 anos, por von Pirquet e é, até hoje, o teste mais sensível para detectar a infecção, que ocupa um lócus central no entendimento da dinâmica da tuberculose na comunidade (Menzies, 1998). Mesmo após tanto tempo de utilização, principalmente nos países industrializados, ainda permanecem controvérsias quanto à sua interpretação, em especial em grupos populacionais considerados de alto risco, como idosos, indivíduos infectados pelo HIV e usuários de drogas injetáveis (Menzies, 2000).

O material do primeiro teste tuberculínico foi preparado por Robert Koch, a partir de filtrados esterilizados dos meios de cultura do *M. tuberculosis*, conhecido como tuberculina bruta (*old tuberculin* ou OT). A tentativa inicial de utilizá-lo como agente terapêutico fracassou, mas, em 1907, von Pirquet reconheceu seu potencial para detectar pessoas infectadas com o bacilo da tuberculose e, logo a seguir, Mantoux introduziu a técnica intradérmica (Hart, 1932).

A tuberculina OT era pouco confiável e inespecífica porque o filtrado era muito heterogêneo, sendo que alguns dos seus componentes eram capazes de sensibilizar indivíduos não reatores, fazendo-os reagir em testes subseqüentes (Edwards & Edwards, 1960). Posteriormente foram introduzidas algumas modificações, a fim de aumentar seu grau de pureza, mas persistia grande variação entre os diferentes produtos, o que

prejudicava a comparabilidade dos testes cutâneos. Os atributos básicos de uma tuberculina padrão já eram, então, reconhecidos: sensibilidade, especificidade, potência e estabilidade altas, e uniformidade dos resultados. Além, evidentemente, de ela própria, seu diluente e preservativos não poderem induzir hipersensibilidade (D'Arcy Hart, 1932).

Ainda em 1934, Seibert (citada por Bass, 1993) desenvolveu uma técnica para extração de proteína a partir da autoclavagem da bactéria cultivada em meio artificial. Ao acrescentar sulfato de amônia ou ácido tricloroacético ao meio de cultura, obteve precipitação protéica e de polissacarídios. Da reconstituição deste precipitado como líquido, obtém-se o derivado protéico purificado – PPD, potente, estável e não sensibilizante.

Considerando a necessidade de padronizar a técnica, a bem de permitir comparar os resultados de inquéritos tuberculínicos realizados em locais e momentos distintos, em 1939 foi preparada uma grande quantidade deste material, denominado PPD-S. É a este lote-padrão que todo material produzido para teste tuberculínico deve manter bio-equivalência (Menzies, 2000). Em 1958, na Dinamarca, o Serum Statens Institute de Copenhague, desenvolveu a tuberculina denominada PPD-RT23, a partir da combinação de diversos lotes menores preparados separadamente. A quantidade produzida, 670 gramas de pó liofilizado, equivalia a 33 bilhões de doses, consideradas então suficientes para atender as necessidades mundiais por muitos anos, ou até que avanços científicos decretassem a sua obsolescência (Edwards & Edwards, 1960). O PPD-RT23 mantém a bio-equivalência com o PPD-S e é considerado, desde 1958, o padrão de referência internacional pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 1963). Ainda hoje é utilizado em todo o mundo, exceto nos Estados Unidos e Canadá (Menzies, 2000). Recentemente, Kim et al. (1998), a partir de inquéritos tuberculínicos realizados na Coréia, questionaram a possível redução da potência do PPD-RT23, no que foram contestados, sendo os resultados desfavoráveis atribuídos à diluição do material lá utilizado (Hasløv et al., 1998).

A infecção pelo bacilo da tuberculose faz com que organismos até então indiferentes, após 4 a 6 semanas, passem a reagir intensamente às tubérculo-proteínas. O momento em que é possível demonstrar pela primeira vez esta passagem do estado não-alérgico para o alérgico é denominado viragem tuberculínica. Todos os tecidos tornam-se hipersensíveis à tuberculina, porém a verificação deste estado é sempre realizada na pele (Comissão Técnica da C. N. C. T., 1968).

A aplicação intradérmica de tuberculina em um indivíduo previamente infectado pelo *M. tuberculosis* desencadeia uma reação de hipersensibilidade do tipo tardia, que

atinge o seu pico máximo entre 48 e 72 horas após o teste. Apresenta-se como um infiltrado de linfócitos circulantes previamente sensibilizados na circulação periférica. Há um acúmulo de linfócitos T CD4 e T CD8 no local da injeção, assim como de monócitos e macrófagos. São liberadas citocinas mediadoras do processo inflamatório, produzindo edema e eritema (Roitt et al., 1999). Isto é, ocorre, como consequência do teste, uma endureção eritematosa. Embora haja aumento do fluxo sanguíneo, o aumento local da atividade metabólica das células inflamatórias resulta em hipóxia e acidose relativas, que podem ser tão severas a ponto de levar a ulceração e necrose, especialmente quando o grau de hipersensibilidade é alto ou a quantidade de antígeno injetada é muito grande (Succi, 1989a; Swanson Beck, 1979).

O PPD começou a ser utilizado com fins clínicos, passando gradativamente a ser utilizado em pessoas sadias, com fins epidemiológicos (Arantes, 1980). Para estabelecer a dose ideal a ser utilizada, no início dos anos 40 foi realizado estudo envolvendo diferentes grupos, que variavam desde crianças menores de 15 anos com tuberculose ativa, adultos tuberculosos, grupos de crianças com idades crescentes e proporções variáveis de comunicantes, até crianças menores de 6 meses sem contato conhecido com tuberculosos. Foi observada uma associação entre a intensidade da alergia tuberculínica e a presença de tuberculose ativa ou contato conhecido com doentes, sendo a dose limite 0,0001 mg de PPD, correspondente a 5 UT (unidades de tuberculina) de PPD-S e a 2 UT de PPD-RT23 (Collins & Mackaness, 1970). Como a sensibilidade e a especificidade de ambos os testes são semelhantes, os resultados dos estudos que utilizam 2 UT de PPD-RT 23 e 5 UT de PPD-S são comparáveis (Comstock et al., 1964).

Vários métodos para administração do teste tuberculínico já foram utilizados, entre eles os de escarificação de von Pirquet, percutâneo de Moro e Doganoff, conjuntival de Calmette e o patch teste de Lautier, que foram todos abandonados (Succi, 1989a). Atualmente são utilizados aqueles de multipuntura (Tine, Heaf e Monovac) e os intradérmicos (Mantoux e *jet injection*). O método que apresenta melhor sensibilidade, especificidade e confiabilidade é o de Mantoux, sendo, por isto, recomendado para realizar o teste tuberculínico (Comissão Técnica da C. N. C. T., 1968; Menzies, 2000).

As reações tuberculínicas têm sido consideradas como equivalentes da resposta imune dos hospedeiros. No entanto, já está bem estabelecido que reações cutâneas do teste e imunidade são, de fato, fenômenos independentes, embora ambos resultem da exposição e instalação do processo infeccioso (Youmans, 1975).

Após a introdução em animais não imunes, o *M. tuberculosis* se multiplica exponencialmente até que se desenvolva a imunidade adquirida ou ocorra a morte. Entretanto, no animal imune ocorre crescimento exponencial do bacilo nos primeiros dias, reduzindo-se posteriormente até cessar. O bacilo permanece viável no interior da célula, mas não se multiplica (Daniel et al., 2000). A hipersensibilidade à tuberculina surge 4 a 6 semanas após a introdução do bacilo no hospedeiro, na dependência do grau e intensidade da infecção, da virulência do bacilo e do grau de resistência natural. Tanto os bacilos virulentos como os atenuados e os mortos são capazes de produzir hipersensibilidade. A resposta imune, por sua vez, se manifesta quando os mediadores celulares quimiotáticos e ativadores da bacteriólise são produzidos.

No entanto, há evidências que confirmam a dissociabilidade destes fenômenos. Não há correlação entre hipersensibilidade e resistência adquirida no homem e em animais, sendo que quanto maior a hipersensibilidade, maior a suscetibilidade à doença. A reação inflamatória de hipersensibilidade, isoladamente, é incapaz de impedir o desenvolvimento da doença. Por fim, a imunidade adquirida pode permanecer intacta após a hipersensibilidade tuberculínica ter desaparecido (Succi, 1989a).

Estes mecanismos, tanto os relacionados com a hipersensibilidade como com a imunidade, ainda não estão completamente esclarecidos, esperando-se que, com as técnicas da biologia molecular e com o seqüenciamento do DNA da bactéria, ocorram avanços na sua compreensão, especialmente no que se refere a diferenciar reações tuberculínicas que indicam imunidade daquelas que indicam risco de desenvolvimento futuro de tuberculose (Menzies, 2000; Daniel et al., 2000).

Alguns fatores são determinantes para que o teste tuberculínico seja, ainda hoje, utilizado no mundo todo como uma ferramenta epidemiológica e clínica, entre eles o fato do teste tuberculínico permanecer positivo por muitos anos após a infecção. Desta forma, a prevalência de reatores é equivalente à infecção acumulada. Além disto, pode ser realizado rapidamente, a tecnologia envolvida é simples, é muito seguro, não provoca dor e é de baixo custo (Menzies, 1998). O risco anual médio de infecção tuberculosa pode ser estimado a partir de inquérito tuberculínico. Diferentes grupos etários podem ser testados simultaneamente para estimar a sua tendência ao longo do tempo. Além disto, seus resultados podem subsidiar a análise do impacto das várias medidas de controle da tuberculose (Arnadottir et al., 1996).

Como a maioria dos testes biológicos, os resultados do teste tuberculínico apresentam variabilidade normal. Para poder utilizá-los, é necessário conhecer as



características inerentes ao teste, isto é, a sensibilidade e a especificidade, e aquelas características populacionais e individuais que interferem na interpretação dos resultados, especialmente a prevalência (Bass, 1993).

É um procedimento sujeito a diversos problemas, de ordem técnica e biológica, que contribuem para a ocorrência de resultados falso-negativos. A sensibilidade do teste, por muitos anos, foi considerada elevada, sendo que resultados negativos eram suficientes para eliminar a possibilidade de tuberculose. No entanto, com o passar do tempo foi verificado que as taxas de falso-negativos variavam. Entre 5 a 8% dos indivíduos com doença ativa, 17% no momento do diagnóstico e acima de 30% entre os idosos e 50% ou mais em casos de doença grave ou disseminada serão negativos ao teste tuberculínico (Stead & To, 1987; Holden et al., 1971). O uso de material diferente do padrão (PPD-RT23 ou PPD-S), em doses distintas das preconizadas (2 ou 5 UT, respectivamente), ou ainda problemas com o armazenamento (o material terá sua potência alterada se exposto à luz do sol, a temperaturas elevadas ou se congelar), administração ou leitura do teste, podem gerar variações substanciais na sensibilidade (Rieder, 1995).

Causas biológicas de resultados falso-negativos são mais difíceis de evitar do que as de ordem técnica. Resultados negativos diante da doença ativa estão associados a formas avançadas de tuberculose (Howard et al., 1970), desnutrição (Kardjito & Donosepoetro, 1981) e insuficiência renal (Selroos et al., 1973). Além disto, imunossupressão específica observada no início da tuberculose, infecções virais como sarampo, varicela e caxumba, vacinação com vírus vivos e outras doenças imunossupressoras como linfoma, também são determinantes de resultados falso-negativos (Bass, 1993).

Uma causa importante de ausência de reação ao teste é a infecção pelo HIV. Os resultados variam de 15 a 28% de falso-negativos naqueles que tiverem entre 400 a 500 células CD4 ou mais, a 100% naqueles com menos de 200 células CD4 (Graham et al., 1992; Caiaffa et al., 1995). Como a sensibilidade do teste é baixa nestas situações, não pode ser utilizado para descartar a possibilidade de tuberculose.

A idade é outro determinante de testes falso-negativos (Woodruff & Chapman, 1971). A proporção de reações positivas à tuberculina, de um modo geral, aumenta até por volta dos 65 anos, quando começa a reduzir. Como no caso dos indivíduos HIV positivos as reações positivas ao PPD não reduzem gradativamente de tamanho, comportando-se como se passassem do estado de reator para o de não reator, sugerindo que há algum limiar ou gatilho para a reversão, que seria atingido com a idade (Battershill, 1980).

Resultados falso-positivos, por sua vez, decorrentes de infecções causadas por outras micobactérias que não a tuberculosa ou por vacinação BCG anterior, reduzem a especificidade do teste tuberculínico (Ashley et al., 1967; Krischner et al., 1992; Tala-Heikkilä et al., 1992).

A vacinação com BCG de indivíduos negativos à tuberculina resulta em conversão do teste na maioria dos receptores cerca de 4 a 8 semanas após. O tamanho da reação é afetado pelo tipo de vacina, dose e métodos de administração utilizados (Horwitz & Bunch-Christensen, 1972; Landi et al., 1967). Durante muitos anos, a hipersensibilidade cutânea à tuberculina foi considerada um indicador de proteção à tuberculose. Atualmente há evidências de que reações tuberculínicas pós-vacinais não estão relacionadas com a eficácia protetora da vacina (Al-Kassimi et al., 1995; Fine et al., 1994; Comstock, 1988). Isto é, não é um método seguro para medir a imunidade antituberculosa. É, sim, um método indireto para avaliar o contato prévio com o bacilo virulento ou atenuado (Succi, 2000; Lifschitz, 1965). Do ponto de vista dos programas de controle, o desejável seria que a vacina conferisse imunidade sem resultar em conversão do PPD (Menzies, 2000).

A duração desta hipersensibilidade é variável, e o tamanho da enduração diminui com o tempo. Vários estudos demonstraram que quando o BCG é administrado na infância, a reação ao PPD desaparece cerca de 5 anos depois da vacinação. Quando a vacina é administrada mais tardiamente, a reação é maior e se mantém por um tempo maior. Cerca de 10 anos após a administração, só persistem reações positivas ao teste em cerca de 15 a 25% dos indivíduos. Estes achados sugerem que há, nas crianças pequenas, uma relativa imaturidade imunológica. No entanto, é justamente nesta fase da vida que o BCG parece ter seu maior efeito protetor (Horwitz & Bunch-Cristensen, 1972; Menzies & Vissandjee, 1992; Menzies, 2000; Lifschitz, 1965; Sepúlveda et al., 1988).

Em alguns programas, testes tuberculínicos negativos têm sido usados como um indicador de necessidade para revacinação com BCG. No entanto, existe uma correlação baixa entre taxas de conversão dos testes tuberculínicos ou tamanho da enduração e imunidade protetora. Não há evidências de relação entre redução da reação tuberculínica pós-vacinação por BCG com redução da imunidade protetora. Uma vez que um indivíduo tenha sido vacinado, não há uma maneira confiável de distinguir a reação tuberculínica causada pelo BCG daquelas causadas por infecção natural. O risco da administração da vacina BCG a pessoas com reações tuberculínicas positivas tanto pela vacina como por infecção natural é mínimo (Arantes et al., 1985; Cohn, 1997).

Quando as estratégias e coberturas vacinais são mantidas ao longo do tempo, sem mudanças substanciais nas faixas etárias vacinadas, o impacto do BCG nos resultados obtidos em inquéritos tuberculínicos pode ser controlado, a fim de utilizar seus resultados para estimativas de prevalência ou tendência de infecção (Menzies & Vissandje, 1992; Menzies, 1998).

A prevalência de testes tuberculínicos positivos, em populações não vacinadas, depende da situação epidemiológica da tuberculose. Em locais de baixa prevalência da doença, como nos países desenvolvidos, ela é muito baixa em escolares e adultos jovens, mas substancialmente maior entre determinadas minorias étnicas (Comstock et al., 1974a; Barry et al., 1990). Taxas de infecção particularmente elevadas são encontradas em certos grupos populacionais, especialmente entre os pobres, usuários de drogas injetáveis, pessoas dependentes do serviço social e moradores de rua (Lifson et al., 1999; Klein et al., 2000; Salomon et al., 2000). Os idosos também apresentam taxas elevadas de testes positivos atribuídas a riscos maiores de infecção a que estiveram submetidos na sua juventude. Entre estrangeiros, a prevalência de infecção depende da incidência da doença no país de origem e da idade de imigração. Outro grupo com prevalências elevadas de infecção são os contatos de casos ativos de tuberculose, em especial os casos pulmonares bacilíferos (Menzies, 2000).

Ao submeter uma população ao teste tuberculínico e agrupar as reações conforme suas dimensões, o histograma resultante assume variações características relacionadas com a situação epidemiológica local. Por exemplo, entre os doentes as respostas assumem distribuição normal, com o tamanho médio da reação medindo entre 16 e 18 mm, um pequeno número de reações com menos de 10 mm e redução gradual da freqüência à medida que se afasta da moda, de forma que os valores extremos são raros. O histograma tem um perfil simétrico, semelhante à curva de Gauss (WHO, 1955). Nos locais com alta incidência da doença, os resultados do teste tuberculínico, ao serem agrupados, são semelhantes, significando que há poucos resultados falso-positivos e que o teste tem especificidade elevada (Bass, 1993).

Foi observado que, ao aplicar o teste tuberculínico em populações não vacinadas, a distribuição dos diâmetros das reações dispostas em forma de freqüências relativas adota aspecto bimodal (Edwards & Edwards, 1960; Nyboe, 1960). A população é constituída por reatores e não reatores, sendo mínima a superposição de ambos os grupos. Pode-se estabelecer o limite de separação entre eles em 10 mm (Joncas et al., 1975). Aceita-se o teste tuberculínico com uma só dose como capaz de separar infectados de não infectados.

Os resultados entre 0 e 4 mm são considerados não-reatores, correspondendo a indivíduos não infectados; os reatores fracos, de 5 a 9 mm correspondem a alguns infectados e possivelmente indivíduos infectados por outras micobactérias (sensibilização cruzada); e os reatores fortes, com 10 mm ou mais, praticamente sempre infectados pelo *M. tuberculosis* (Arantes, 1980; Arantes et al., 1992). Mesmo nas regiões tropicais, em função de sensibilização cruzada por infecções devidas a micobactérias atípicas, é possível estabelecer os limites entre reatores fortes, fracos e não-reatores, mediante a utilização do método de Bhattacharya (Ruffino Netto, 1977a; Arantes et al., 1991) e a redemarcação das regiões de classificação através de método estatístico demonstrado por Sanches (1976, 1977), reduzindo a possibilidade de vieses de classificação.

A probabilidade de que um teste positivo represente uma infecção verdadeira é influenciada pela sua prevalência. No final do século XIX, cerca de 90% dos adultos estava infectado pelo bacilo da tuberculose. Naquele tempo, o teste tuberculínico teria um alto valor preditivo positivo. Ainda hoje, há locais com taxas de infecção entre 25 e 50%. Contatos íntimos de pessoas com tuberculose ativa também apresentam entre 25 e 50% de probabilidade de serem infectados. Em tais populações, o teste tuberculínico permanece útil, com um alto valor preditivo. Em populações cujas taxas de infecção variam de 5 a 10%, como é o caso da população norte-americana adulta, o teste tuberculínico tem um valor preditivo decrescente, especialmente onde há probabilidade de reações cruzadas. Nos Estados Unidos, a probabilidade de que as crianças que ingressam na escola estarem infectadas varia de 0,1 a 1%, fazendo com que o teste tuberculínico tenha um baixíssimo poder preditivo (Bass, 1993).

Baseados nestas considerações, a American Thoracic Association (1990) e o CDC recomendaram três pontos de corte para definir uma reação tuberculínica positiva. Um deles é de 5 mm ou mais, para indivíduos com alta probabilidade de infecção pelo *M. tuberculosis*. Estão incluídas pessoas com história recente de contato com casos infecciosos de tuberculose e indivíduos com raio-X de tórax compatível com lesão tuberculosa antiga. Também é sugerido o mesmo ponto de corte (5 mm ou mais) para indivíduos HIV positivos, dado o efeito supressivo do HIV no teste tuberculínico. Um ponto de corte de 10 mm ou mais é sugerido para pessoas com probabilidade moderada de infecção. Estão incluídos os nascidos em países de alta prevalência da Ásia, África e América Latina, usuários de drogas endovenosas, indivíduos pobres, com baixo acesso aos serviços de saúde, residentes em abrigos coletivos, além daquelas pessoas com risco aumentado de tuberculose, tais como os portadores de silicose e diabete mellitus.

Finalmente, o terceiro agrupamento populacional é constituído por aqueles com baixa probabilidade de infecção pelo bacilo, entre os quais o poder preditivo do teste é baixo. Neste caso, o ponto de corte sugerido é de 15 mm ou mais, a bem de melhorar a especificidade do teste (American Thoracic Society, 1990; Committee on Infectious Diseases, 1994).

No Brasil, o Ministério da Saúde (M. S., 2000) adota três categorias de classificação, conforme a mensuração da reação à tuberculina. A primeira, cuja medida varia de 0 a 4 mm, são os não-reatores, isto é, indivíduos não infectados pelo *M. tuberculosis* ou com hipersensibilidade reduzida; a segunda, de 5 a 9 mm, são os reatores fracos, que inclui indivíduos vacinados com BCG ou infectados pelo *M. tuberculosis* ou por outras micobactérias e a terceira, onde a reação mede 10 mm ou mais, é considerada como reatores fortes. Estão incluídos os indivíduos infectados pelo *M. tuberculosis*, doentes ou não, e indivíduos vacinados com BCG nos últimos dois anos. No Brasil, também são considerados infectados os indivíduos HIV positivos com reação de no mínimo 5 mm.

Como instrumento auxiliar de diagnóstico, especialmente do contato anterior com fontes de infecção, o PPD continua sendo útil. Inquéritos tuberculínicos bem conduzidos podem auxiliar na avaliação do impacto de medidas de controle, especialmente quando indicam redução do risco de transmissão para crianças e adolescentes, ou quando identificam a crescente transmissão da infecção para futuras gerações, relacionada com a epidemia de HIV/AIDS. Se o risco anual de infecção está reduzindo, é uma indicação de que a eliminação é possível e maior ênfase deve ser dada aos esforços para o controle da tuberculose. Como observa Menzies (1998), embora o PPD não seja um padrão de excelência enquanto teste de diagnóstico, ainda é um instrumento útil, e os inquéritos tuberculínicos ainda desempenham papel importante como ferramenta epidemiológica, pois há uma associação positiva entre reatividade tuberculínica e risco de tuberculose (Watkins et al., 2000).

## CAPÍTULO 3

### TUBERCULOSE E POPULAÇÕES INDÍGENAS

O debate acerca da autoctonia da tuberculose nas Américas, ou se a mesma foi introduzida pelos europeus, ainda causa polêmica (Paulsen, 1987; Black, 1994; Mendonça de Souza et al., 1994). Achados paleopatológicos sugerem que a infecção ocorria em baixa endemicidade nas populações andinas pré-colombianas. Também na América do Norte há evidências paleopatológicas que sugerem que a tuberculose seria endêmica entre alguns grupos indígenas (Rieder, 1989). Considerando que a morfologia das lesões observáveis em esqueletos não é específica da tuberculose, que o *Mycobacterium tuberculosis* não sobrevive em tecidos antigos e, além disto, que as micobactérias do solo podem contaminar corpos enterrados, a controvérsia acerca da existência da tuberculose nas populações pré-colombianas persiste. No entanto, há evidências moleculares de que o *Mycobacterium tuberculosis* infectava alguns grupos ameríndios muito antes de Colombo chegar às Américas. A identificação do DNA específico do *M. tuberculosis* a partir de uma lesão pulmonar em um corpo mumificado, com aproximadamente 1000 anos, no norte do Peru (Salo et al., 1993) e, no norte do Chile, a partir de uma múmia de uma criança com lesões vertebrais compatíveis com o mal de Pott, são evidências moleculares da presença pré-colombiana da tuberculose humana no Novo Mundo (Arriaza et al., 1995).

No que se refere à ocorrência da doença na pré-história, não há, para o Brasil, indícios paleopatológicos de tuberculose óssea. A ocorrência de pouca interação direta entre as populações das terras baixas da América do Sul e as populações andinas, onde uma forma de tuberculose foi endêmica antes da chegada dos europeus, pode ser a causa da diversidade na patocenose entre duas sub-regiões do continente (Mendonça de Souza et al., 1994).

No século XVII começou a epidemia global de tuberculose, no oeste da Europa, alcançando o seu ápice cerca de 100 anos mais tarde (Stead, 1997). Certamente, após a chegada nas Américas dos europeus (doentes em grande número), houve um incremento substancial nas fontes de infecção, constituídas principalmente por indivíduos portadores de doença pulmonar (Cummins, 1920; Grzybowski & Allen, 1999). Esse quadro certamente aumentou as oportunidades de infecção para as populações indígenas, tornando-se a tuberculose um grave problema de saúde para a maioria desses povos

(Manfreda et al., 1993). Acredita-se que a suscetibilidade à tuberculose apresentada pelas populações nativas seja decorrente da baixa resistência adquirida previamente. A chegada dos europeus afetou profundamente a ecologia daquelas populações, sua organização social e sua cultura (Rieder, 1989). Períodos de fome, desnutrição crônica e epidemias de outras doenças transmissíveis decorreram destas mudanças, o que aumentava a predisposição à tuberculose, criando-se, desta forma, as condições ideais para epidemias da doença entre as populações indígenas das Américas (Manfreda et al., 1993; Coimbra Jr., 1987).

As epidemias foram ocorrendo à medida que se dava o contato: populações indígenas de regiões contíguas aos Estados Unidos e Canadá sofreram as piores epidemias na segunda metade do século XIX, enquanto que no Ártico canadense e no Alasca, o pico epidêmico ocorreu no século XX. Em 1890, em Saskatchewan, Canadá, a epidemia atingiu o seu ápice: a incidência da doença era de 9.000 para cada 100.000 habitantes. Os indivíduos que adoeciam, de um modo geral, morriam dentro do ano seguinte ao diagnóstico, sendo que a taxa de mortalidade era maior no grupo de 1 a 5 anos (Manfreda et al., 1993). Em 1926 a epidemia havia recrudescido e a taxa de incidência era de 800/100.000 habitantes. O curso da doença se tornou menos agudo e as formas ganglionares praticamente desapareceram. A taxa de mortalidade era mais elevada no grupo etário de 15 a 19 anos (Ferguson, 1934).

Entre os Esquimós, no norte do Canadá, provavelmente o contato com europeus tenha se iniciado há pouco mais de 100 anos, sendo que alguns grupos só vieram a adoecer por tuberculose em meados do século XX. Ao redor dos anos 1950, a epidemia assumiu proporções alarmantes, sendo que as taxas alcançadas então pela tuberculose entre aquela população foram, de longe, as mais altas do mundo, o que determinou a adoção de programas de controle intensivos, plenamente desenvolvidos na década de 1960 (Grzybowski et al., 1976). Estes programas foram bem sucedidos, alcançando reduções expressivas nas taxas de incidência. No início dos anos 1980 a incidência era de 148/100.000 habitantes enquanto que, em 1998, de 24/100.000. No entanto, ainda assim, atualmente essa taxa é cerca de três vezes maior do que a incidência verificada na população geral do Canadá (Smeja & Brassard, 2000).

As estimativas da população indígena do Brasil, antes da chegada dos portugueses, em 1500, são imprecisas, variando de 1 a 10 milhões de habitantes (FUNAI, 2001). Atualmente, a FUNAI estima-a em 345 mil índios, distribuída entre 215 sociedades indígenas. Esta estimativa considera tão-somente aqueles indígenas que vivem em aldeias,

sendo que, além destes, parece haver entre 100 e 190 mil vivendo fora das terras indígenas, inclusive em áreas urbanas. Há também indícios da existência de mais ou menos 53 grupos ainda não-contatados, além de existirem grupos que estão requerendo o reconhecimento de sua condição indígena junto ao órgão federal indigenista (FUNAI, 2001).

A perseguição por comerciantes de escravos e invasores contribuiu para a dizimação de muitos grupos (Vidal, 1977), mas as doenças infecciosas exerceram um papel central para esta drástica redução populacional. Relatos da expressiva letalidade diante das doenças epidêmicas são freqüentes desde os primeiros contatos. Sarampo, tuberculose e malária, dentre outras infecções, ocasionaram epidemias que atingiram e dizimaram inúmeras populações indígenas brasileiras durante o século XX (Ribeiro, 1956, 1982; Black et al., 1974; Neel et al., 1970; Nutels, 1968; Baruzzi et al., 1982; Coimbra Jr., 1987).

As ações de saúde dirigidas para as populações indígenas, até a década de 1950, caracterizavam-se por seu caráter esporádico e por sua desorganização. Relatos de missionários e médicos participantes de expedições são as únicas fontes de informação disponíveis sobre as condições sanitárias existentes (Costa, 1986). Em 1952, através de proposição de Noel Nutels, foi criado o Serviço de Unidades Sanitárias Aéreas (SUSA), que objetivava o desenvolvimento de ações de saúde voltadas para as populações indígenas e rurais situadas em regiões do país de difícil acesso (Nutels, 1952). Entre os anos de 1952 e 1956, a equipe chefiada por Nutels visitou esporadicamente aldeias indígenas do Alto Xingu e do Araguaia, onde foram realizadas vacinações e abreugrafias (Nutels, 1968). Através do cadastro torácico, foi constatada a ausência de tuberculose na região do Alto Xingu e a alta prevalência da doença entre os índios Karajá, do Rio Araguaia. Em 1956, o SUSA foi institucionalizado, vinculado-se ao Serviço Nacional de Tuberculose. Contava com apoio da Força Aérea Brasileira (FAB) para o transporte do material e das equipes de saúde. Pouco a pouco as áreas atendidas foram sendo ampliadas, incluindo-se grupos indígenas do sul de Mato Grosso e da área do Rio Negro no Amazonas. Também foram ampliadas suas atividades, passando a contemplar a aplicação de BCG oral, realização de testes tuberculínicos, além de outras ações ligadas à odontologia, clínica médica e educação sanitária (Nutels, 1962). Na década de 1950 foram realizados quatro cadastros torácicos na população indígena do Alto Xingu, e não foram encontrados casos de tuberculose (Nutels, 1960). No ano de 1960, foi realizado inquérito tuberculínico entre onze grupos indígenas, encontrando reatores fortes em apenas três grupos: Suiá, Meinaco e Cajabi (Nutels & Duarte, 1961). Os doentes eram tratados apenas com hidrazida, dadas as dificuldades operacionais para utilizar as outras drogas que constituíam o esquema tríptico



então recomendado – hidrazida, ácido para amino salicílico e estreptomicina (Nutels et al., 1967a). Entre os Kayapó, também na década de 1960, foram realizados dois inquéritos tuberculínicos sucessivos, sendo observada variação importante nas respostas, atribuída à rápida disseminação da infecção tuberculosa entre eles (Nutels et al., 1967b).

Na década de 1970, relatos indicavam que a população indígena de Mato Grosso estava sendo dizimada pela tuberculose. Diante disto, organismos internacionais realizaram inquéritos tuberculínicos entre as diversas comunidades indígenas ali localizadas (Daniel, 1981). Aquelas populações eram consideradas, então, em relativo isolamento, com pouco contato com a sociedade nacional envolvente. Os resultados demonstraram uma grande diversidade de respostas: entre os Boróro, a infecção tuberculosa era quase universal, sendo que cerca de 80% da população reagiu ao PPD. No entanto, entre os Xavante, somente 38% apresentavam-se infectados. Em várias comunidades menores, especialmente entre os Nambikwára, nenhuma evidência de infecção tuberculosa foi identificada (Daniel, 1981). No entanto, cerca de sete anos após, começaram a surgir os primeiros casos entre eles, sendo a incidência média até o ano de 1980 de 336 por 100.000 habitantes (Costa, 1986).

Nos anos 1960, quando os Yanomámi ainda eram relativamente isolados, a equipe do médico e geneticista James Neel considerou-os em excelentes condições físicas e de saúde (Neel, 1970). Como doenças mais prevalentes, Neel relatava a malária e a oncocercose, essa última provavelmente introduzida por missionários europeus. A primeira epidemia de sarampo, ocorrida no final da década de 1960, apresentou letalidade extremamente elevada devido tanto à virulência do vírus como à impossibilidade do cuidado aos doentes, em função do colapso da vida social da aldeia. Até este período não havia referência à tuberculose. Entre os Yanomámi, Zacquini (citado por Costa, 1986), em relatório acerca das condições de saúde, afirma que, com a intensificação da exploração e invasão das terras Yanomámi e com a construção de estradas em meados da década de 1970, ocorreu intensa deterioração das condições de saúde, sendo que a tuberculose passou a assumir proporções alarmantes. O primeiro caso relatado foi em 1965 e, nos anos 70, foi registrado pequeno número de casos. Nos anos 1980, a doença se disseminou por toda a área e assumiu um comportamento epidêmico, caracterizado pela gravidade e por altas taxas de mortalidade (FUNASA, 1991). Sousa et al. (1997) sugerem que, no início da epidemia, a tuberculose assumiu um padrão não usual, com taxas de prevalência excepcionalmente elevadas (6.400/100.000 habitantes), baixa ou nenhuma resposta ao teste tuberculínico e altos títulos de anticorpos.

Do ponto de vista da constituição étnica de sua população, Rondônia apresenta grande diversidade. A população indígena vivendo em terras demarcadas ou “reservas” é estimada em cerca de 7000 indivíduos (0,5% da população geral do Estado), afiliados a cerca de 30 diferentes etnias (FUNASA, 2000). Historicamente, a tuberculose representou uma proeminente causa de morbi-mortalidade entre os grupos indígenas da região, tendo contribuído para o expressivo declínio populacional, como no caso dos Suruí, Karitiána e Pakaánova (Chiappino, 1975; Coimbra Jr., 1989; Conklin, 1994). Infelizmente, ainda que seja bem conhecida a presença da tuberculose nessas populações, há uma significativa carência de estudos epidemiológicos sobre o tema. Além do enorme desconhecimento dos processos saúde-doença nessas populações, pouco se sabe acerca dos impactos dos fatores sócio-culturais que comumente interferem sobre a adesão a esquemas terapêuticos, tão importante no caso da tuberculose.

A presença da tuberculose entre as populações indígenas do alto Rio Negro, no Estado do Amazonas, é reconhecida desde o início deste século (Biocca, 1963). Ali vivem cerca de 22 etnias, cuja população é de aproximadamente 27 mil indivíduos. Em um levantamento dos registros de casos de tuberculose, ocorridos entre 1977 e 1990, foi estimada uma taxa de incidência média anual superior a 200/100.000 habitantes (Buchillet & Gazin, 1998).

Entre os Suruí, em Rondônia, foi relatada uma epidemia de tuberculose em 1972, sendo que a população do Posto Indígena Sete de Setembro foi reduzida a menos da metade (Chiappino, 1975). No ano de 1975, a taxa de incidência ali alcançou 27.878 por 100.000 habitantes. Esta epidemia ocorreu quando da invasão das suas terras por colonos e garimpeiros, ocasionando choques violentos na região (Costa, 1986). Coincidentemente no mesmo período, os Karitiána, também em Rondônia, apresentaram taxa de incidência de 21.569/100.000 habitantes, sendo que, posteriormente, houve redução no número de casos, e, no período de 1974 a 1994, as taxas médias de incidência foram de 3.409/ 100.000 habitantes (Ferrari, 1995).

As causas para a distribuição desigual da tuberculose entre os distintos grupos populacionais não estão definidas. Embora alguns estudos sugiram que fatores genéticos possam estar envolvidos no controle da suscetibilidade à doença (Stead et al., 1990; Rieder, 1999; Overfield & Klauber, 1980), não há evidências conclusivas a este respeito. Há, por sua vez, estudos que, ao controlar fatores ambientais, sugerem não haver diferenças “raciais” na determinação da suscetibilidade à infecção pelo *M. tuberculosis* (Katz & Kunofsky, 1960). Segundo alguns autores, é provável que essa suscetibilidade

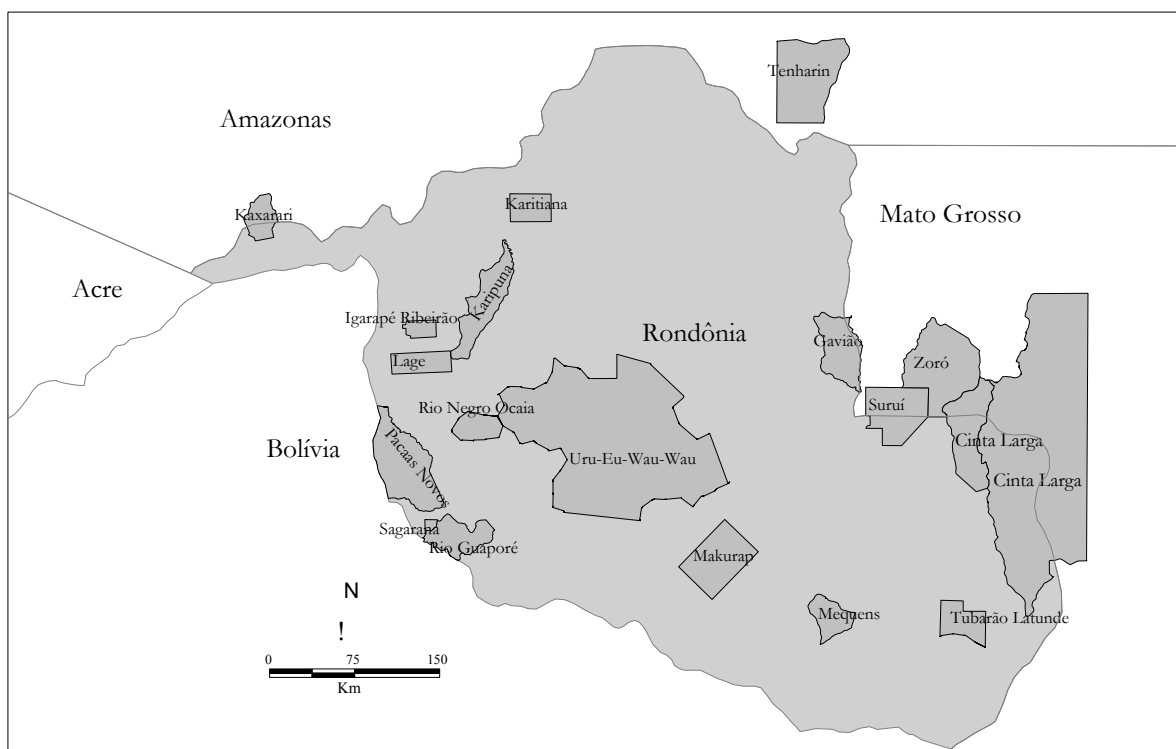
esteja relacionado com o fato de que tais populações são relativamente homogêneas, do ponto de vista genético, o que restringiria o espectro das respostas imunológicas possíveis face a patógenos até então desconhecidos (Black, 1992; Black, 1994). Por outro lado, não se pode deixar de considerar que, do ponto de vista sociológico, as populações indígenas podem se mostrar particularmente vulneráveis a mudanças que derivem de alterações em seus sistemas econômicos e ecológicos. Não raro, rupturas nesses sistemas implicam em desestruturação sócio-econômica, com conseqüências inclusive sobre o curso de uma epidemia como de tuberculose (Coimbra Jr., 1987).

## CAPÍTULO 4

### POPULAÇÃO ESTUDADA E MÉTODOS UTILIZADOS

Do ponto de vista da constituição étnica de sua população, o Estado de Rondônia apresenta grande diversidade. A população indígena vivendo em áreas de reserva é estimada em cerca de 7.000 indivíduos (0,5% da população geral do Estado), afiliados a cerca de 30 diferentes etnias (FUNASA, 2000). As cerca de 100 aldeias estão distribuídas em 17 dos 52 municípios do Estado. Além da população localizada nos limites territoriais de Rondônia, há cerca de 1.400 indivíduos vivendo em 13 aldeias no Amazonas e 3700 distribuídos em 80 aldeias no Mato Grosso, que fazem parte da área de abrangência dos dois Distritos Sanitários Especiais Indígenas sediados no Estado de Rondônia (Figura 4.1).

Figura 4.1: Áreas indígenas de Rondônia e estados limítrofes, 2000.



#### 4.1. Os Pakaánova: quem são e onde vivem

Os Pakaánova (ou Pakaa Nova, Paca Nova ou Pakaas Novos, como também aparecem nas fontes bibliográficas) conformam um conjunto de sociedades indígenas constituído, na realidade, por oito grupos falantes de língua classificada na família

txapakura. São eles os OroNao', OroEo, OroAt, OroJowin, OroMon, OroWaram, OroWaramXijein e OroKao'OroWaji (Meireles, 1986; Conklin, 1989, 1994; Vilaça, 1992a, 1992b). Do ponto de vista antropológico, o emprego do termo Pakaánova tem complicações, pois passa uma falsa noção de grupo ou “nação única”, sem correspondência na(s) cultura(s) indígena(s) em questão. Alguns autores têm preferido referir-se a estas sociedades utilizando o termo Wari' que, na língua txapakura, quer dizer "nós", "gente". Feitas essas ressalvas e para os fins deste trabalho, será utilizado o termo Pakaánova, por ser o mais amplamente conhecido, seguindo a grafia proposta por Rodrigues (1986).

Historicamente, a primeira referência aos Pakaánova data de fins do século XVIII, quando teriam sido contatados por Ricardo Franco, às margens do Rio Pacaas Novos, importante afluente da margem direita do Rio Mamoré (Meireles, 1986, 1989). De acordo com esta autora, os Pakaánova teriam vivido na região do rio homônimo e seus tributários pelo menos desde 1840 até a década de 1930, quando então, pressionados por seringueiros, foram obrigados a fugir e a se dispersar. Ainda segundo Meireles, a partir dos anos 1930 e 40 há registros de encontros esporádicos ou mesmo de conflitos entre seringueiros e indivíduos Pakaánova ao longo de outros tributários do Rio Mamoré, como o Lage, em diferentes pontos dos rios Dois Irmãos, Ouro Preto, Negro e Ocaia (afluentes do Pacaas Novos) e até mesmo nos rios Mutum-Paraná e Ribeirão, afluentes do Madeira. As migrações históricas dos Pakaánova são analisadas em detalhe por Meireles (1986) e Conklin (1989). Os trabalhos de Becker-Donner (1955), Meireles (1989) e de Métraux (1948a, 1948b) provêm informações históricas de interesse acerca das populações indígenas das regiões dos vales dos rios Guaporé, Mamoré e Alto Madeira.

O início do contato permanente dos Pakaánova com a sociedade nacional deu-se a partir de meados dos anos 1950, intermediado por sertanistas da então agência indigenista governamental, o SPI (Serviço de Proteção aos Índios). Os trabalhos de atração e pacificação ocorreram sob um clima de muita tensão, pois vários grupos Pakaánova já fugiam havia muitos anos dos constantes massacres que lhes moviam os seringueiros. Além de sucumbirem ao peso das armas de fogo, os Pakaánova também sofreram seguidas epidemias de malária, tuberculose, gripe e sarampo, que dizimaram, segundo algumas estimativas, cerca de 60% da população (Conklin, 1989; Meireles, 1986; von Graeve, 1989).

#### 4.1.1 Características demográficas gerais

As áreas indígenas atualmente habitadas pelos Pakaánova são recobertas por floresta de terra firme e entrecortadas por igarapés de pequeno e médio porte. A porção oeste da AI Pacaás Novos é influenciada pela várzea do Rio Mamoré, sendo este considerado um ecossistema muito rico em peixes. A área de Sagarana também é influenciada pelo sistema de várzeas do Mamoré. O acesso a todas as aldeias da AI Pacaás Novos e à Sagarana dá-se por via fluvial, em qualquer época do ano. O acesso à AI Rio Negro Ocaia só é possível nos meses de chuva, com o rio cheio. Quanto às áreas Lage e Ribeirão, as mesmas possuem apenas pequenos igarapés e o acesso se dá por via terrestre, através de estradas não pavimentadas. Ou seja, do ponto de vista geográfico, pode-se dividir em dois grupos as comunidades Pakaánova: um localizado ao longo dos grandes rios e distantes dos centros urbanos e outro distante dos grandes rios e próximo dos centros urbanos.

Em 1997, a população Pakaánova totalizava 2.122 indivíduos, distribuídos em quatro áreas indígenas administradas pela FUNAI e uma, Sagarana, sob a responsabilidade da Igreja Católica, conforme informação fornecida pela Administração Regional da FUNAI de Guajará Mirim (Tabela 4.1). Para 1999, o Serviço de Operações da FUNASA, em Guajará Mirim, estimava a população em 2.337 indivíduos, no entanto, sem informações acerca da distribuição etária e por sexo.

Para a realização da presente investigação, foram escolhidas as áreas indígenas Lage (Posto Indígena Lage) e Pacaás Novos (Posto Indígena Santo André e Aldeia Bom Futuro), como pode ser visto na Figura 4.2.

Dentre as áreas de acesso por estrada, a aldeia do P.I. Lage está localizada a uma distância menor de Guajará Mirim (cerca de 50 km) e apresenta maior contingente populacional, em comparação com a do P. I. Ribeirão. Tal proximidade, obviamente, favorece um maior contato da população indígena com o meio urbano.

Por sua vez, as aldeias do P.I. Santo André situam-se à margem do Rio Pacaá-Nova. O acesso à cidade de Guajará Mirim dá-se por via fluvial e a viagem dura cerca de seis horas. Por ocasião do planejamento da pesquisa, o P. I. Santo André apresentava apenas uma aldeia. Quando do início do trabalho, esta havia se subdividido gerando a aldeia Bom Futuro. Como a população era oriunda de Santo André, com experiências relativas à tuberculose aparentemente semelhantes e a distância entre uma e outra permitia o desenvolvimento do trabalho em ambas as aldeias, decidiu-se incluí-la no

Tabela 4.1: Distribuição da População Pakaánova por posto indígena, faixa etária e sexo, Guajará Mirim, Rondônia, 1997.

Posto Indígena	Lage		Ribeirão		Tanajura		Santo André		Rio Negro Ocaia		São Luís		Deolinda		Rio Sotério		Sagarana		Guaporé		Total	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
00  -- 01	10	07	10	05	09	03	03	04	16	13	02	02	02	-	11	07	05	04	13	07	81	53
01  -- 05	30	25	16	07	28	17	21	29	33	30	01	02	09	07	23	24	12	17	39	29	212	187
05  -- 10	26	28	16	16	20	15	25	17	26	23	03	05	06	08	30	15	25	23	38	31	215	181
10  -- 15	20	21	09	10	26	12	16	10	27	23	06	05	10	06	15	16	22	16	25	35	176	154
15  -- 20	18	15	15	11	12	19	11	14	15	19	05	02	04	05	13	15	12	16	18	25	123	141
20  -- 25	17	13	05	07	17	12	10	13	25	23	02	02	05	06	12	14	12	11	16	12	121	113
25  -- 30	05	16	06	06	07	08	13	16	21	12	01	-	05	02	13	13	04	09	09	08	84	90
30  -- 35	09	04	02	01	03	03	06	05	04	07	-	-	-	01	06	04	02	03	10	09	42	37
35  -- 40	01	03	05	04	01	01	02	01	03	01	01	01	01	-	-	-	06	02	06	04	26	17
40  -- 45	02	04	01	05	06	05	02	05	01	05	-	02	01	03	06	03	05	02	05	03	29	37
45  -- 50	08	06	08	03	03	06	03	04	12	06	01	02	03	02	03	05	03	03	01	03	45	40
50  -- 55	04	07	01	03	02	03	06	03	08	06	01	-	01	01	07	01	05	06	04	06	39	36
55  -- 60	06	03	-	03	05	06	02	02	05	08	01	-	01	-	03	01	-	01	05	04	28	28
60  -- 65	03	-	01	01	-	-	-	-	03	07	-	-	01	-	01	02	03	-	-	01	12	11
65 e +	03	03	07	03	05	01	04	02	09	03	01	01	02	03	03	03	02	03	15	12	51	34
Total	162	155	102	85	144	111	124	125	208	186	25	25	51	44	146	123	118	116	204	189	1284	1159

Fonte: FUNAI – ADR Guajará Mirim

no estudo. A escolha deste Posto Indígena se deveu ao acesso possível enquanto o Rio Pacaá-Nova ainda é navegável (até meados do verão amazônico), o que não ocorre com outros locais, como o Rio Negro-Ocaia, que fica inacessível durante boa parte do verão, embora apresente concentração populacional mais expressiva. O P. I. Santo André, entre os demais localizados na reserva do Rio Pacaá-Nova, é o segundo em termos populacionais.

Figura 4.2: Rondônia e algumas áreas indígenas (Áreas Pakaánova em destaque)<sup>1</sup>:



<sup>1</sup> As reservas pontilhadas indicam as áreas onde foi realizada a pesquisa de campo.

A Tabela 4.2 apresenta a distribuição da população Pakaánova, segundo sexo e grupo de idade, para cada uma das áreas estudadas (vide a Figura 4.1 para localização geográfica das áreas). A estrutura demográfica pode ser visualizada na Figura 4.3, que evidencia bases largas e ápices estreitos, típicas de populações com altas taxas de natalidade e mortalidade. Chama também a atenção a reduzida fração da população com mais de 60 anos de idade. A razão de dependência – proporção de habitantes entre 0 e 15 anos e com 65 anos e mais, em relação ao total de habitantes entre 15 e 65 anos – é alta, especialmente às custas da população jovem, sendo que 52,2% da população está entre 0 e 14 anos. A razão de sexo – proporção de homens para cada mil mulheres – é de 1048. Ambas as pirâmides são semelhantes no seu formato, sem que diferenças



importantes na composição etária e por sexo tenham sido identificadas entre as populações das aldeias Santo André, Bom Futuro e Lage.

Tabela 4.2: Distribuição da população por área estudada, faixa etária e sexo, 2000.

Aldeia	Bom Futuro		Lage		Santo André		Total	
	Sexo		Sexo		Sexo		Sexo	
Faixa Etária	Masc	Fem	Masc	Fem	Masc	Fem	Masc	Fem
00  -- 01	3	1	1	5	4	5	8	11
01  -- 05	4	6	28	18	26	13	58	37
05  -- 10	6	8	21	23	23	20	50	51
10  -- 15	8	3	18	15	20	14	46	32
15  -- 20	2	2	16	10	15	12	33	24
20  -- 25	2	2	6	11	5	10	13	23
25  -- 30	2	4	8	9	13	14	23	27
30  -- 35	6	4	7	10	4	9	17	23
35  -- 40	1	-	5	3	3	2	9	5
40  -- 45	-	-	-	2	3	2	3	4
45  -- 50		1	3	3	1	3	4	7
50  -- 55	1	-	3	2	4	4	8	6
55  -- 60	1	1	4	3	3	3	8	7
60  -- 65	1	1	4	2	1	1	6	4
65 e +	2	2	3	1	3	3	8	6
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>35</b>	<b>127</b>	<b>117</b>	<b>128</b>	<b>115</b>	<b>294</b>	<b>267</b>

#### 4.1.2 Condições de saúde

Para delinear o perfil de morbi-mortalidade dos Pakaánova, o primeiro desafio é superar a debilidade das informações existentes. Os dados disponíveis são precários, em geral não havendo desagregação por sexo, idade ou etnia, por exemplo.

##### 4.1.2.1. Malária

Apesar da carência de dados, pode-se concluir que a população indígena da região convive com riscos elevados de adoecer. É possível identificar, para anos mais recentes, dados acerca da ocorrência de malária. Na Figura 4.4 e na Tabela 4.3 está apresentada a distribuição dos casos diagnosticados por posto indígena para o ano de 1999. Apesar de presente em todas as áreas, percebe-se uma maior concentração de casos de malária em determinados locais, especialmente nos P.I. Lage, Rio Negro-Ocaia e Santo André.

Figura 4.3: Pirâmides populacionais, Aldeias Lage, Santo André e Bom Futuro, julho de 2000.

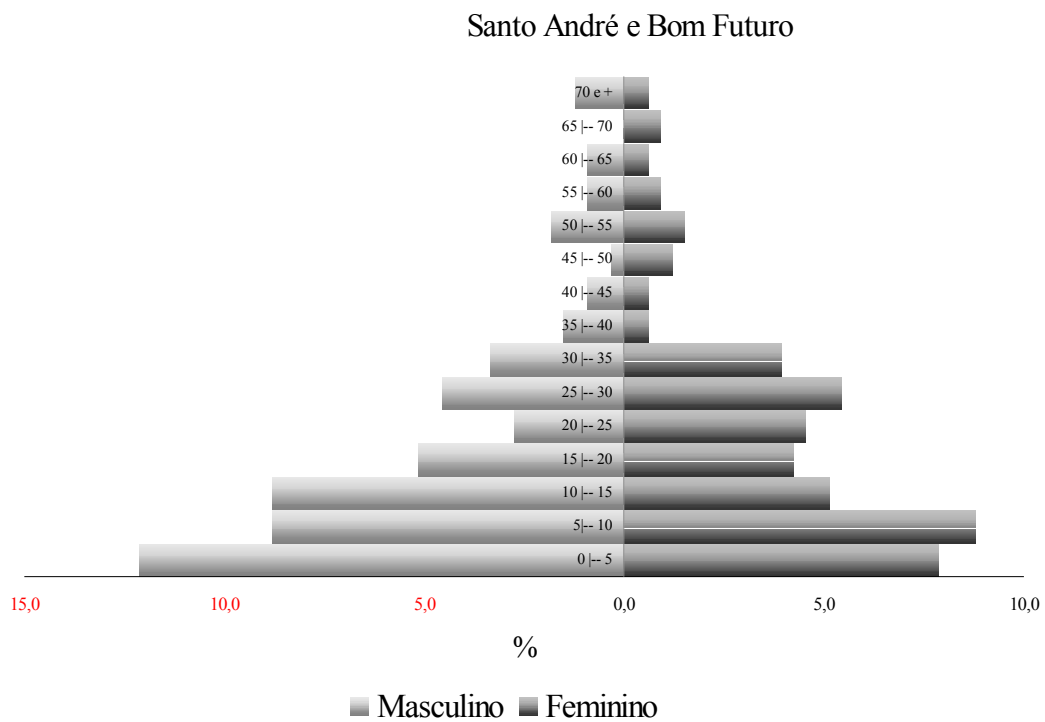
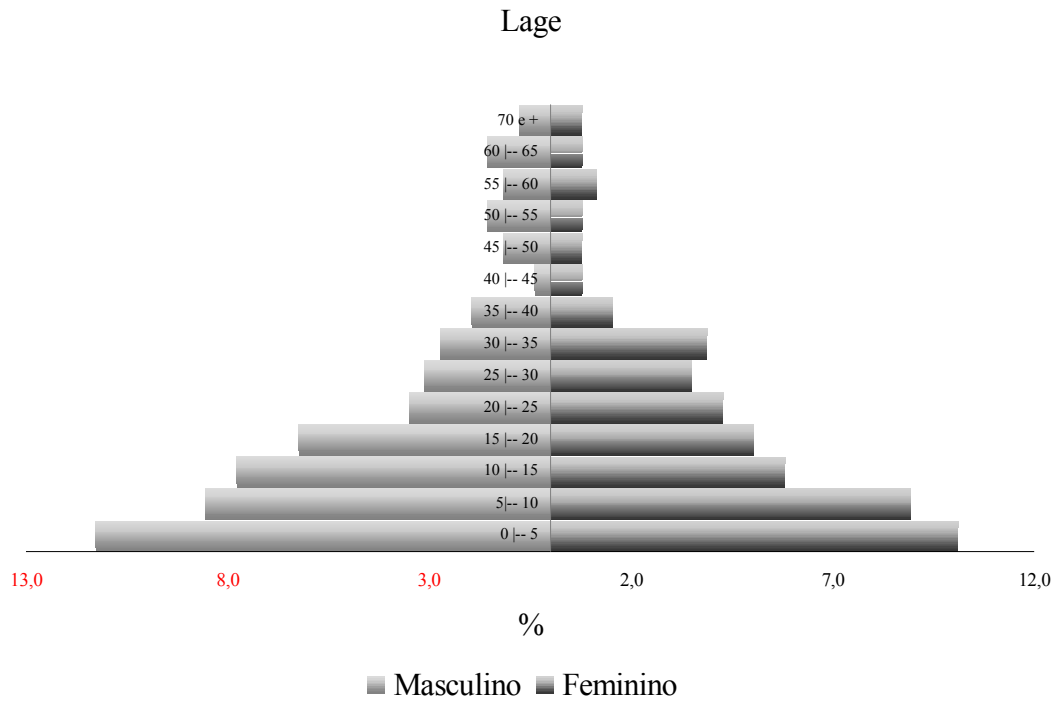
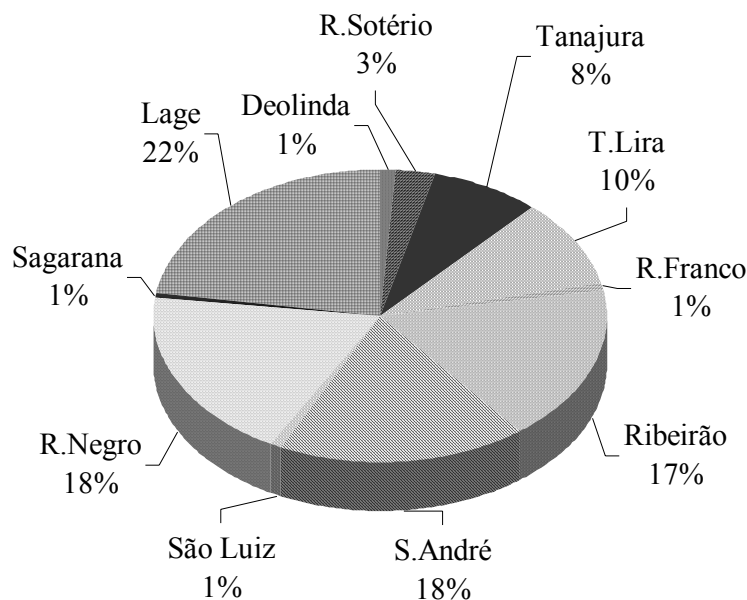


Figura 4.4: Distribuição dos casos de malária segundo áreas indígenas, Guajará Mirim, Rondônia, 1999



Esta situação se confirma ao observar os níveis de risco a que a população está submetida. A Tabela 4.3 mostra a distribuição das áreas de acordo com o índice parasitário anual (IPA), que é o número de casos de malária diagnosticados em mil habitantes. Curiosamente, Sagarana apresenta risco baixo, o que parece estar mais associado à subnotificação do que propriamente à inexistência de casos. Há locais com riscos particularmente elevados, o que pode ser uma indicação da ocorrência de diferenças em sub-populações aparentemente homogêneas do ponto de vista biológico e cultural, mas que estão expostas a diferentes fatores ambientais de importância na transmissão da malária, como por exemplo, o represamento de água nas várzeas ou lagos artificiais.

Diferentemente do que ocorre na população em geral, não há uma faixa etária ou sexo que concentre a ocorrência dos casos de malária (Tabela 4.4). A maior ou menor proporção de casos em determinadas idades está relacionada com o maior ou menor número de pessoas com aquelas idades, ou seja, com a distribuição etária da população.

A porcentagem de casos de malária por *P. falciparum*, que é de cerca de 21%, é semelhante àquela encontrada em outras localidades de Rondônia, à diferença do que

ocorria em 1997, quando esta proporção era de cerca de 45% (Escobar & Coimbra Jr., 1998). A redução da proporção desta forma parasitária pode indicar melhoria na utilização de medicação específica por parte dos agentes de saúde indígenas, além de uma possível superação das dificuldades em identificar a espécie de *Plasmodium*, devido à lotação de microscopistas treinados nas áreas mais problemáticas e da disponibilidade nos postos de *kits* de ParaSight™<sup>MF</sup>, que fornece o diagnóstico imediato para malária por *P. falciparum*. No entanto, a prescrição e o acompanhamento do tratamento dos doentes ainda constituem áreas críticas. Ressalte-se que o fornecimento de ParaSight™<sup>MF</sup> foi interrompido, implicando na suspensão de uma forma adequada de diagnóstico. Em seu conjunto, essas são causas importantes na manutenção da endemia em níveis elevados. Associam-se a esses fatores a dificuldade de implementação de medidas individuais e coletivas de prevenção, incluindo borrifação residual, termonebulização e saneamento. Ressalte-se que a “casa da televisão”, local de maior aglomeração populacional noturna no P.I. Lage, por exemplo, fica localizada a cerca de 120 metros do açude e de um brejo, potenciais criadouros de *Anopheles*. Em Santo André, por sua vez, os homens pescam em horários de pico de atividade anofélica e as casas, também desprotegidas, são situadas bem próximo ao Rio.

Tabela 4.3: Índice parasitário anual (por mil habitantes) nas áreas indígenas, Guajará Mirim, 1999.

Local	Casos	IPA
Deolinda	4	40,8
Lage	88	305,6
Ricardo Franco	3	8,7
Rio Negro Ocaia	73	180,2
Rio Sotério	11	62,1
Ribeirão	67	358,3
Santo André	70	263,2
Sagarana	2	8,5
São Luiz	3	60,0
Tenente Lira	38	2000,0
Tanajura	30	111,9
Total	389	166,5

As moradias dos Pakaánova (Figura 4.5) não oferecem proteção à penetração dos mosquitos. São construções tipo pau-a-pique, feitas de palmeira paxiúba, com um único cômodo utilizado como dormitório por todas as pessoas da família, cobertas com palha. A área externa, também coberta, é utilizada para o preparo dos alimentos. Dormem em esteiras colocadas diretamente no chão.

Tabela 4.4: Distribuição dos casos de malária entre os Pakaánova por sexo e faixa etária (em anos), Guajará Mirim, Rondônia, 1999.

Faixa Etária	Feminino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	N	%
< 1	2	0,6	5	1,6	7	2,2
1 a 4	41	12,8	31	9,7	72	22,4
5 a 9	34	10,6	45	14,0	79	24,6
10 a 14	26	8,1	37	11,5	63	19,6
15 a 19	14	4,4	19	5,9	33	10,3
20 a 34	26	8,1	26	8,1	52	16,2
35 a 49	3	0,9	3	0,9	6	1,9
50 a 64	3	0,9	5	1,6	8	2,5
65 e +	0	0,0	1	0,3	1	0,3
Total	149	46,4	172	53,6	321	100,0

Fonte: FUNASA-CR/RO

#### 4.1.2.2 Tuberculose:

Historicamente, a tuberculose representou uma proeminente causa de morbimortalidade entre os grupos indígenas da região, tendo sido responsável por expressivo declínio populacional. Este foi o caso dos Suruí, Karitiána e Pakaanóva, dentre outros grupos, para os quais existem relatos acerca da ocorrência de epidemias de tuberculose (Chiappino, 1975; Coimbra Jr., 1989; Coimbra Jr. & Santos, 1994; Conklin, 1994).

Infelizmente, não estão disponíveis dados sobre a ocorrência da doença segundo grupo étnico nas bases disponibilizadas pelo Programa de Controle da Tuberculose. Na implantação do atual sistema de informação, foi considerada uma homogeneidade étnica e

sócio-populacional que não se aplica à Amazônia, se é que pode ser aplicada a outras regiões do país. É importante a informação individualizada, pois há indicações de que a tuberculose em populações indígenas apresenta peculiaridades, especialmente no que se refere aos níveis de prevalência de infecção pelo *M. tuberculosis*. Estas diferenças podem estar relacionadas às particularidades das condições sociais, econômicas e biológicas as quais estas populações foram submetidas ao longo das últimas décadas.

Figura 4.5: Habitação característica nas localidades estudadas



De acordo com informações disponíveis na Casa de Saúde do Índio de Guajará Mirim para os anos de 1995, 1996 e 1997, à exceção do último ano, não há diferença de incidência entre os sexos. As incidências na população total para os anos de 1995 e 1996 foram, respectivamente, de 893,60 e 654,90/100.000 habitantes. Ao se comparar com a incidência de tuberculose em Rondônia em 1996, que foi de 65,7/100.000, percebe-se grande diferença no que tange à ocorrência da doença na população geral e nas populações indígenas da região de Guajará Mirim. Seguramente tal quadro guarda estreita relação

com as condições de vida em geral, níveis sócio-econômicos e acesso a serviços de saúde. Dos 57 casos identificados entre 1995 e 1997, 13 (22,8%) o foram no P. I. Lage e 8 casos (14,0% do total) em Santo André, sugerindo que nestes locais a tuberculose representa um sério problema de saúde, suposição reforçada pela prevalência média da doença, entre 1995 e 1997, para os P. I. Lage e Santo André que era, respectivamente, 1428,6 e 1081,1 por 100 mil habitantes.

#### 4.1.2.3 Outros problemas prevalentes

São também prevalentes nas populações indígenas da região de Guajará Mirim as infecções intestinais. Segundo a Casa de Saúde do Índio, foram realizados 2.212 tratamentos para diarreia e 1.770 para verminoses em 1996. Também são freqüentes as infecções respiratórias, que, juntamente com as diarreias, constituem as principais causas de internação. Quando aliadas à subnutrição, essas infecções são particularmente graves, especialmente em crianças.

Outra doença para a qual há registros é a leishmaniose tegumentar, com quatro casos notificados em 1996. É possível que o problema seja maior do que o identificado pelos casos notificados, dadas as características da região. Ainda em 1996 há registro de oito acidentes ofídicos, sendo que um deles foi a óbito. Problemas oftalmológicos são freqüentes e em geral os pacientes são encaminhados para diagnóstico e tratamento em Porto Velho. Casos de diabetes melito e hipertensão são raros, assim como colelitíase. No entanto, há registros de casos de câncer de mama e de colo uterino, além de um de leucemia nos últimos anos. Afogamentos, acidentes com armas de fogo e traumatismos por causas diversas também integram a lista de agravos, ainda que não tenha sido possível obter maiores informações.

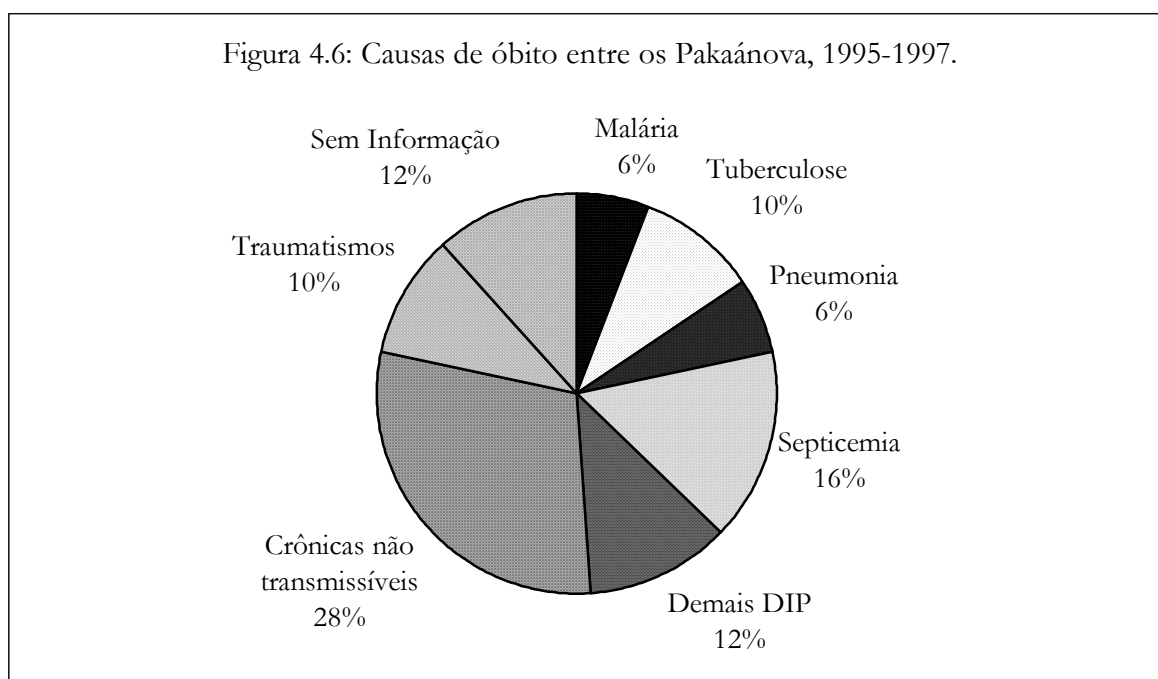
Chama a atenção a ausência de notificação de casos de hanseníase na população Pakaánova, ainda que Rondônia apresente índices de detecção de casos de regiões consideradas hiperendêmicas. É possível que casos de lesões de pele, mesmo aquelas com alteração de sensibilidade, sejam confundidas com dermatoses comuns entre a população.

Até o presente, não há notificação em Rondônia de casos de infecção por HIV ou AIDS entre as diferentes etnias indígenas.

#### 4.1.2.4 Mortalidade

Quanto à mortalidade, na análise dos dados disponíveis sobre as causas de óbito deve-se ressaltar que os diagnósticos nem sempre são estabelecidas por médicos, sendo consideradas pela FUNASA as informações fornecidas por agentes de saúde e até mesmo por chefes de postos. Poucos são aqueles sepultados com atestado de óbito. Diante desses diversos elementos intervenientes, é necessária uma análise muito cuidadosa dos dados disponíveis.

Tuberculose, insuficiência cardíaco-respiratória, malária e pneumonia foram as causas relacionadas aos maiores números de óbitos no período 1995-1997 (Figura 4.6). Entre os registros há alguns que são vagos quanto à causa da morte como, por exemplo, politraumatismo e septicemia. Chama atenção o número de óbitos sem informação (12%). A partir do agrupamento das causas, conclui-se que cerca de 50% dos óbitos no período 1995-1997 ocorreram por doenças infecciosas e parasitárias e cerca de 30% das mortes foram devidas a doenças crônicas.



É complexo analisar dados de mortalidade para grupos populacionais reduzidos, como é o caso dos menores de 1 ano. No entanto, os coeficientes de mortalidade infantil encontrado (37,4 por mil nascidos vivos), com todas as reservas necessárias a sua



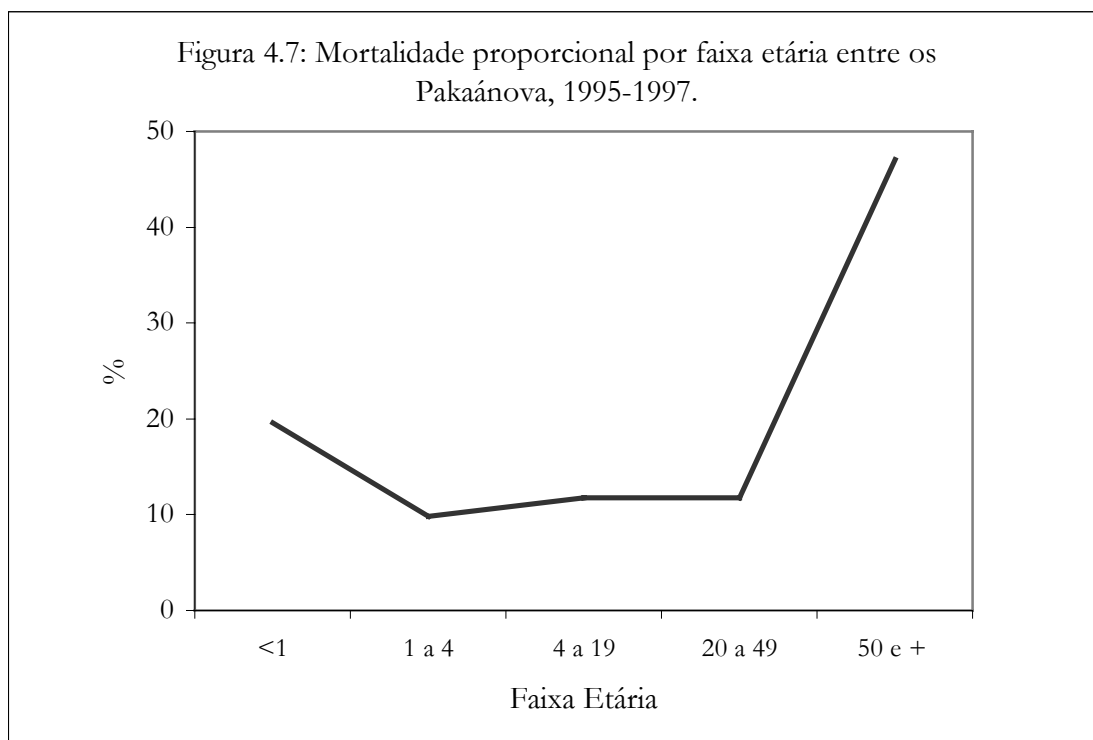
interpretação, são compatíveis com aqueles apresentados para as regiões rurais de Rondônia, o que aponta para a vulnerabilidade das populações indígenas e a limitada eficácia de ações voltadas para o controle dos agravos comuns em crianças menores. As principais causas de óbito, para este grupo etário, são aquelas relacionadas com assistência pré-natal e parto, infecções respiratórias e doença diarreica. Quanto à mortalidade proporcional (Figura 4.7), cerca de 30% dos óbitos, no período de 1995 a 1997, ocorreram em menores de 5 anos (faixa etária que corresponde a 21,8% do total da população), o que reforça que esta faixa deve merecer particular atenção por parte dos serviços de saúde. Os óbitos de pessoas com 50 anos e mais representaram, para o mesmo período, 47% do total. De acordo com a classificação das curvas de mortalidade proporcional proposta por Moraes (1959), o nível de saúde da população pode ser considerado regular, pois está mais próximo da curva de tipo III. Há uma menor proporção de óbitos infantis, com maior contribuição de óbitos de pessoas de 50 anos e mais, o que reflete uma certa melhoria do nível de saúde. Pode-se dizer que se aproxima da curva de mortalidade proporcional apresentada pelo Nordeste brasileiro no ano de 1996 (Kerr-Pontes & Rouquayrol, 1999). A curva de mortalidade proporcional é compatível com o Indicador de Guedes, cujo valor calculado (9,2) é semelhante ao de Teresina, em 1989, que era de 9,0.

#### 4.1.2.5 Os serviços de saúde

No que se refere à organização dos serviços de saúde destinados especificamente aos povos indígenas, até julho de 1999, antes da edição da Medida Provisória n.º 1911-08, de 29/07/99 e da promulgação da Lei 9836, de 23/09/99, a responsabilidade pelos serviços médicos estava sob a responsabilidade da FUNAI. A partir de então, os serviços de saúde passaram a ser oferecidos (direta ou indiretamente, por meio de convênios), em sua totalidade, pela Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) que, como base de funcionamento, está estruturando, em todo o país, 34 Distritos Sanitários Especiais Indígenas (DSEI) (FUNASA, 2000).

Para atender às áreas indígenas que compõem o DSEI de Porto Velho (composto pelos Pólos-Base de Guajará Mirim, Ji-Paraná, Humaitá e Alta Floresta D'Oeste, que correspondem às sedes municipais onde estão localizadas as diversas áreas indígenas), a FUNASA firmou convênio com a organização não-governamental “Coordenação da União das Nações e Povos Indígenas de Rondônia, Noroeste de Mato Grosso e Sul do Amazonas”

(CUNPIR). Este convênio prevê o repasse de recursos financeiros destinados à contratação e treinamento dos profissionais de saúde, além daqueles para manutenção e operação dos serviços, incluindo a aquisição de medicamentos e demais materiais de consumo (FUNASA, 2000).



Os Pólos-Base são as unidades de referência para os agentes de saúde que atuam nas aldeias. Sua localização pode variar de acordo com a realidade de cada local: pode estar localizado em uma comunidade indígena ou num município de referência, correspondendo, neste caso, a uma unidade básica de saúde do município (FUNASA, 2000).

A cada Pólo-Base corresponde, no mínimo, uma equipe multiprofissional de saúde, composta por médico, enfermeiro, técnico e auxiliar de enfermagem. Estas equipes são responsáveis pela execução das ações de atenção básica de saúde, incluídas aquelas relacionadas ao treinamento e supervisão dos agentes de saúde. Em Guajará Mirim estão fixadas duas destas equipes, responsáveis pelo desenvolvimento das ações básicas de saúde, especialmente aquelas relacionadas com doenças respiratórias, diarreicas, imunopreveníveis, malária e tuberculose (FUNASA, 2000). Ressalte-se que as equipes

devem desenvolver primordialmente suas atividades nas aldeias, sendo que há cronogramas de viagens pré-definidos. Apesar da curta trajetória dos pólo-bases, há registros de dificuldades com a permanência dos profissionais, determinada por problemas de ordem salariais e de relacionamento entre as equipes com as comunidades indígenas. Neste caso, têm havido substituições em intervalos de tempo reduzidos, o que acarreta solução de continuidade a certas ações desenvolvidas.

Além destas equipes, há uma rede física constituída por postos de saúde nas aldeias (nos quais atuam agentes de saúde indígena) e pela Casa de Saúde do Índio de Guajará Mirim (onde estão fixados 2 enfermeiros, 4 auxiliares de enfermagem e 1 bioquímico). A atenção de média complexidade é oferecida pela rede do SUS do município de Guajará Mirim e pela rede privada, à qual eventualmente recorrem. Em algumas situações, há encaminhamento de doentes para as unidades de maior complexidade, localizadas em Porto Velho.

A pesquisa de campo, desenvolvida em fevereiro e julho de 2000, foi realizada no momento em que FUNASA passou a ser a instituição prestadora e ordenadora dos serviços de saúde, absorvendo, inclusive, os recursos humanos antes ligados à FUNAI.

#### **4.2 Métodos utilizados**

O programa de investigação desenvolvido nessa pesquisa baseou-se em duas abordagens. Uma delas utilizou a base de dados do Programa de Controle da Tuberculose de Rondônia (PCT-RO), buscando identificar fatores relacionados aos resultados do tratamento a que foram submetidos os doentes notificados em Rondônia, isto é, à ocorrência de óbito, abandono do tratamento e ausência de informação. A outra abordagem buscou identificar as reações ao teste tuberculínico e as possíveis variáveis relacionadas a elas e à ocorrência de tuberculose na população Pakaánova. Para tal foi realizada pesquisa de campo em áreas selecionadas visando identificar a resposta dos indivíduos ao teste tuberculínico e as variáveis relacionadas, incluindo variáveis demográficas, antropométricas e as relativas às condições de saúde.

#### **4.2.1 Análise da base de dados do programa de controle da tuberculose do Estado de Rondônia**

A coordenação do Programa de Controle da Tuberculose do Estado de Rondônia (PCT-RO) mantém, desde o ano de 1992, os dados das fichas de notificação dos doentes armazenados em bancos de dados computadorizados, à exceção dos relativos ao ano de 1993.

Após ajustes do banco de dados do PCT-RO para os anos de 1992 e 1994 a 1998, eliminando registros que tiveram o diagnóstico alterado, pacientes transferidos para outros estados e casos de falência de tratamento (todos, sem exceção, foram identificados e classificados em outras categorias de resultado), permaneceram 4.681 notificações. A variável “resultado do tratamento” passou a contemplar quatro categorias mutuamente exclusivas e exaustivas: cura, abandono, óbito e ausência de informação. Deve-se ainda mencionar que, do total de 4.681 casos, 1.167 (24,8%) não apresentavam informação acerca do desfecho do tratamento.

Na análise multivariada, “cura” foi utilizada como categoria de referência da variável resposta. As variáveis explicativas incluídas no modelo foram: características demográficas dos doentes - sexo, idade, município de residência e filiação étnica (índio ou não-índio); aspectos relativos à doença (se pulmonar, extra-pulmonar ou meningite; se houve internação durante o transcurso do tratamento e confirmação bacteriológica); e relativas ao serviço de saúde (unidade de saúde e ano da notificação).

Originalmente, o PCT-RO não incluía em seu sistema de registro informação acerca da filiação étnica dos doentes. Por exemplo, se índio ou não e, em caso afirmativo, registro do grupo indígena específico ao qual pertencera o paciente. Visando contornar tal deficiência, cada um dos 4.681 registros foi revisado com a ajuda de enfermeiros então pertencentes ao quadro de recursos humanos da Fundação Nacional do Índio (FUNAI) em Porto Velho visando identificar os casos “indígenas” notificados ao PCT-RO. Tal procedimento foi facilitado pelo fato de que, via de regra, em Rondônia, o “sobrenome” de indivíduos indígenas é aquele que identifica o grupo indígena ou etnia ao qual pertence (p.ex., João *Karitiána*, Mariana *Suruí*, etc.). Todos os indivíduos não identificados pelos técnicos da FUNAI como “indígenas” foram codificados como “não indígena” para fins do banco de dados. Tal procedimento classificatório foi submetido a um processo de avaliação de reprodutibilidade, através da comparação da classificação independente procedida por dois técnicos. Para tanto, foi obtida uma amostra aleatória simples composta de 474

registros (considerando a estimativa de que a proporção de índios no total era de 8,8% e admitindo um erro máximo de 2,5%). A confiabilidade da classificação foi avaliada através do índice de Kappa ajustado por prevalência e viés de discórdia (Lantz & Nebenzahl, 1996), tendo sido utilizado para o cálculo o *Program for Epidemiologists* (Abramson & Gahlinger, 1999). Obteve-se um valor de Kappa de 0,94 (intervalo de confiança a 95%: 0,88 a 1,00) e um valor ajustado para prevalência e viés de discórdia de 0,99. Tais resultados apontam para um elevado grau de confiabilidade da classificação. Não era possível obter uma classificação que representasse um padrão-ouro para aferir a acurácia da classificação. Através de busca realizada na base de dados, utilizando-se a variável “nome”, não foram identificados registros duplicados.

Muitos registros de óbito por tuberculose que figuravam na base de dados do PCT-RO divergiam daqueles divulgados pelo Ministério da Saúde (M.S., 1997b, 1999b). Diante disso, os atestados de óbito arquivados na Secretaria de Estado da Saúde de Rondônia (SESAU-RO) referentes ao período estudado foram revistos. Aqueles que apresentaram diagnóstico de tuberculose como causa de óbito foram confrontados com o banco de dados do PCT-RO. Para reduzir erros de identificação, foram também utilizadas, além do nome do falecido, outras informações como nome da mãe, idade e local de residência. Após a conferência dos atestados de óbito, alguns dos registros constantes do banco de dados do PCT-RO foram alterados, corrigindo-se o resultado “cura”, “abandono” ou “sem informação” para “óbito” por tuberculose.

Deve-se salientar que outras informações que poderiam ser relevantes para a presente análise não estão disponíveis de forma sistematizada no banco de dados do PCT-RO. Por conseguinte, aspectos relativos à distribuição espacial, características sócio-demográficas e outros diretamente relacionados com os doentes (p.ex., consumo de álcool, fumo, e se são portadores ou não de doenças imunossupressoras, embora não haja casos notificados de HIV/AIDS entre os indígenas de Rondônia) não puderam ser incluídos no estudo.

No que diz respeito aos procedimentos estatísticos, inicialmente foi conduzida uma análise bivariada que incluiu as variáveis explanatórias, buscando identificar associações com a variável dependente “resultado do tratamento”. As associações foram mensuradas utilizando-se *odds ratios* (razão de chances), considerando-se três resultados possíveis: cura, óbito e abandono. Para tal, foi empregado o programa Stata (*Statistics Data*

*Analysis*) (Stata Corporation, 1999). Nesta etapa foram eliminados os registros sem informação acerca do resultado do tratamento.

Variações nas chances de ocorrência dos diferentes resultados do tratamento foram estudadas através de análise multivariada, baseada em um modelo multinomial. Os modelos multinomiais, generalizações do modelo logístico para variáveis com respostas binárias, são indicados para variáveis cujas respostas têm mais de duas categorias. Eles permitem estimar respostas não ordinais e multicatóricas, a partir do uso de variáveis explanatórias contínuas e/ou categóricas. Para uma variável resposta com  $J$  categorias, são estimadas  $J-1$  equações logísticas, definindo-se uma das categorias como a de referência. Cada uma das diferentes equações definidas apresenta um vetor de parâmetros (Agresti, 1990; Aldrich & Nelson, 1984). Os parâmetros dos modelos propostos foram estimados a partir do método da máxima verossimilhança, utilizando-se o procedimento CATMOD (*categorical data modeling*) do programa estatístico SAS (SAS, 1999). A variável resposta foi constituída de quatro categorias exaustivas e mutuamente exclusivas, que correspondem às várias possibilidades de resultados previstas pelo programa (considerando-se que as transferências, mudanças de diagnóstico e falência do tratamento foram eliminadas do banco de dados). As probabilidades de registro de óbito, abandono e ausência de informação são analisadas em contraposição à probabilidade de cura, selecionada como categoria de referência.

#### **4.2.2 Teste tuberculínico, tuberculose e variáveis relacionadas**

##### **4.2.2.1 Organização do trabalho de campo**

O planejamento e a operacionalização do trabalho de campo nas duas áreas indígenas (Santo André e Lage) se deu enquanto as atividades de saúde deixavam de ser atribuição da FUNAI e passavam a ser responsabilidade do Ministério da Saúde, através da FUNASA. Foram contatadas as coordenações de ambas instituições, com o intuito de obter autorização para o desenvolvimento da pesquisa.

A Administração Regional da FUNAI de Guajará Mirim e a Coordenação Regional da FUNASA de Rondônia disponibilizaram informações demográficas e epidemiológicas existentes sobre as populações a serem estudadas. Os funcionários da FUNASA auxiliaram na atualização de tais informações, além de terem participado diretamente de todas as etapas do trabalho de campo, através de uma enfermeira, que atuou coordenando as

atividades relacionadas à aplicação de BCG e PPD, de uma auxiliar de enfermagem e de uma microscopista, responsável pela execução das baciloscopias de escarro realizadas. Além disto, durante e após a realização do trabalho de campo, o coordenador da Casa de Saúde do Índio de Guajará Mirim foi mantido informado acerca do desenrolar da pesquisa.

O projeto foi apreciado e aprovado pelo Conselho Local de Saúde dos Povos Indígenas dos Municípios de Guajará Mirim e Nova Mamoré, em reunião realizada no dia 26/11/99. Contou com a colaboração estreita da Coordenação Regional da FUNASA de Porto Velho, especialmente através das coordenações do Distrito Sanitário Especial Indígena de Porto Velho e da Seção de Operações, que colocaram à disposição embarcação e equipe de pilotos. O transporte terrestre foi viabilizado pela Universidade Federal de Rondônia (UNIR).

Ao chegar nas aldeias, a equipe de pesquisadores manteve reuniões com os agentes de saúde indígena, visando esclarecê-los acerca dos objetivos da pesquisa e dos procedimentos a serem empregados. Estes concordaram com a participação, se dispondo a colaborar na sua execução. Atuaram como intérpretes entre os pesquisadores e a população, buscando o consentimento individual para a participação na pesquisa e em todas as etapas do trabalho. Além disto, os mesmos exerceram papel fundamental na identificação e localização das pessoas, na sua ordenação para realização dos exames e fornecendo informações acerca do passado mórbido de cada indivíduo, e na busca eventual de faltosos às etapas subseqüentes da pesquisa.

Foi obtido, por escrito, o consentimento informado das lideranças indígenas para a participação da população no estudo. Para tal, foi utilizado o documento em anexo (Anexo 1), previamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

#### 4.2.2.2 Treinamento da equipe

O trabalho de campo foi desenvolvido em duas etapas por equipe multiprofissional, constituída por antropólogo (C. Coimbra Jr.), médica (A. Escobar), enfermeira (M. I. Araújo), estudante de enfermagem da Universidade Federal de Rondônia (H. Cauper) e auxiliares de enfermagem (M. D. Montenegro) e de laboratório (E. Frazão). Parte da equipe (Araújo e Cauper) participou de treinamento visando padronização de aplicação e leitura de PPD. O treinamento foi realizado em duas etapas, sendo a primeira no Rio de Janeiro, no Hospital Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, em agosto de 1999, sob a

responsabilidade da Divisão de Enfermagem do hospital, enfocando as técnicas e procedimentos padronizados de emprego de antígenos intradérmicos no diagnóstico de doenças infecciosas.

Em dezembro de 1999, foi desenvolvida a segunda etapa do treinamento, buscando a padronização da leitura do teste tuberculínico, em Porto Velho. Participaram os egressos da primeira fase, além de outros três estudantes de enfermagem da UNIR e a investigadora principal. Tal treinamento foi conduzido pela enfermeira responsável pela disciplina de Enfermagem e Doenças Transmissíveis da UNIR, anteriormente treinada e padronizada em tais procedimentos pela Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária do Ministério da Saúde. Os testes foram aplicados em 161 voluntários (incluindo soldados e oficiais) do 5º Batalhão de Engenharia de Construção do Exército. Antes da aplicação do PPD, foram coletadas informações acerca da data de nascimento e antecedentes vacinais dos participantes. Foi realizada uma única leitura, 72 horas após a aplicação do antígeno. Seguindo a metodologia descrita por Ruffino-Netto et al. (1968) e aplicada por Camacho (1988), inicialmente houve leituras conjuntas do leitor padrão e dos treinandos, identificando e solucionando dificuldades na delimitação da enduração. Na seqüência, cada um dos leitores, organizados em duplas, e sem conhecimento quanto à mensuração feita pelos outros observadores, realizou leituras comparadas às do leitor padrão, discutindo os resultados e procedendo a releituras em caso de dúvida. Por fim, foram realizadas as leituras em duplas, além das leituras efetuadas pelo leitor padrão, permitindo avaliar as concordâncias entre eles. Esta é considerada satisfatória quando não há diferença superior a 2 mm em pelo menos 80% dos casos. Por ocasião do treinamento, as diferenças de 0 a 2 mm foram de 92,8%, 83,6%, 81,3% e 86,6%. A Tabela 4.5 mostra estes resultados.

Foram também calculadas correlações de Pearson para as leituras feitas a cada dupla (leitores A e B, C e D, A e C e B e D), sendo que os resultados foram 0,92, 0,89, 0,94 e 0,86 ( $p < 0,01$ ), o que indica uma boa concordância inter-leitores. A coerência dos leitores, isto é, a concordância com seus próprios resultados em uma releitura – concordância intra-leitores – (procedimento realizado em 20% das leituras) foi considerada satisfatória (correlação = 0,97;  $p < 0,01$ ).



Tabela 4.5 – Diferenças entre resultados de leitores em treinamento e leitor padrão (leitura duplo-cega), obtidos entre os recrutas, Porto Velho, 1999.

Diferenças (mm)	Leitores			
	A	B	C	D
0	70	72	35	42
1	23	13	29	25
2	11	7	27	30
3 e +	8	20	21	15
Total	112	112	112	112

#### 4.2.2.3 Pesquisa de campo

##### **Etapa 1:**

Na primeira etapa, desenvolvida no período de 8 a 23 de fevereiro de 2000, foi realizado censo da população das aldeias, com a identificação dos indivíduos segundo sexo, idade, domicílio (Anexo 2) e filiação clânica. Nessa ocasião foram desenhados croquis das aldeias, com numeração de todas as casas, visando facilitar a localização dos indivíduos. Concluído o censo, foi realizada anamnese e exame físico direcionado para a identificação de problemas respiratórios em toda a população (vide ficha de anamnese e exame físico, Anexo 3). Durante o exame físico, foi verificada a presença de cicatriz vacinal característica do BCG. Para fins da pesquisa, foi considerada cicatriz vacinal por BCG aquelas cicatrizes planas (raramente quelóide), com diâmetro entre 3 e 7 mm, localizadas no braço direito, aproximadamente na altura da inserção inferior do músculo deltóide. Os exames físicos foram realizados na enfermaria do posto indígena pela investigadora principal, contando-se com o auxílio dos agentes de saúde indígenas como intérpretes.

Foram coletadas amostras de escarro das pessoas que apresentaram tosse produtiva. Em Santo André e em Bom Futuro, as amostras foram processadas e analisadas no local, pelo técnico de laboratório treinado para a realização de baciloscopia de escarro, conforme padronização do Ministério da Saúde (M. S. 1995, 1992). As amostras coletadas no P. I. Lage foram encaminhadas ao laboratório de referência, localizado em Guajará Mirim, onde foram processadas e analisadas. Em ambos os casos, uma segunda amostra foi coletada e

encaminhada ao Laboratório do Hospital Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro, para confirmação dos resultados.

As medidas antropométricas foram coletadas por um mesmo observador anteriormente treinado e padronizado. As crianças entre 0 e 12 anos foram pesadas, utilizando-se balança eletrônica SECA<sup>®</sup> com precisão de 0,1 kg, periodicamente aferida durante sua utilização no campo. Algumas delas tiveram que ser pesadas no colo de suas mães, cujo peso era posteriormente subtraído ao valor observado. Para medi-las, foi utilizado antropômetro suíço marca “GPM”, com precisão de 0,1 cm. O comprimento das crianças menores foi medido em decúbito dorsal e a estatura das mais velhas em posição ortostática, com os pés juntos e descalços (Coimbra Jr. & Santos, 1991; Leite, 1998).

Objetivando eliminar dúvidas quanto a procedimentos vacinais adotados para a vacinação BCG na população e submeter toda a população, ao mesmo tempo, ao antígeno, foi procedida a vacinação BCG.

Um dos objetivos originais da pesquisa consistia em estabelecer o risco de infecção tuberculosa entre a população. Isto pode ser feito através da utilização do método descrito por Ten Dam e Hitze (1980) e aplicado por Camacho (1988), que consiste em determinar a proporção de indivíduos em que a revacinação ou a vacinação BCG induz aumento na sensibilidade tuberculínica. Tal procedimento permite distinguir reações causadas por infecções pelo *M. tuberculosis* daquelas causadas por vacinação prévia por BCG e por micobactérias atípicas. No entanto, não foi possível dar seqüência a este objetivo, dado que o PPD utilizado na primeira etapa da pesquisa foi fornecido pelo Laboratório Pimenta Abreu que, no intervalo entre as duas etapas, sofreu interdição por parte da Vigilância Sanitária da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (CVS 199/00, 2000).

Foi aplicado BCG no braço direito, na altura da inserção inferior do deltóide, em geral à direita de cicatriz por BCG previamente existente, pela enfermeira integrante da equipe, segundo procedimentos técnicos preconizados pelo Ministério da Saúde (M. S., 1995, 1992), em toda a população, exceto em mulheres grávidas ou em indivíduos vacinados com BCG há menos de 1 mês. A vacinação não foi aplicada em uma pessoa que apresentava diagnóstico prévio de leucemia, residente no P. I. Lage, e em outra, submetida a corticoterapia, residente no P. I. Santo André.

As vacinas foram fornecidas pela Coordenação do Programa Estadual de Imunização. O BCG utilizado, do lote 9902021, foi fabricado pela Fundação Ataufo de Paiva, em 06/09/1999, com data de validade até 28/02/2001. Foram transportadas de Porto

Velho a Guajará Mirim em veículo especial, com câmara frigorífica, sendo a temperatura mantida entre 4 e 8°C. Em Guajará Mirim, ficaram armazenadas na Secretaria Municipal de Saúde, em geladeira especialmente destinada para conservação de vacinas, tendo sido mantidas também em temperaturas entre 4 e 8°C. O controle foi efetuado através de termômetro de coluna de mercúrio e preenchido o gráfico de temperatura respectivo. O transporte dos imunobiológicos foi efetuado em caixas térmicas, utilizando-se gelo especial para vacina (tipo “gelox”), para manter a temperatura. Também nas caixas foram utilizados termômetros especiais para acompanhar eventuais oscilações da temperatura, que permaneceram entre 4 e 8°C.

Foram coletadas informações acerca da data da vacinação anterior por BCG nas carteiras individuais de vacinação disponíveis na Casa de Saúde do Índio, relativas às populações estudadas.

O deslocamento da equipe, por via fluvial entre Guajará Mirim e a Aldeia Santo André, foi feito em barco de médio porte, conduzido por barqueiros da FUNASA. Os deslocamentos diários entre Santo André e Bom Futuro foram feitos em barcos menores do tipo “voadeira”.

## **Etapa 2:**

A segunda etapa foi realizada entre 7 e 19 de julho de 2000, pela mesma equipe de investigadores. Após identificação da população, conforme listagem elaborada na primeira etapa, com exclusão dos indivíduos que haviam mudado para outras localidades e inclusão daqueles que passaram a residir no local após a realização da primeira etapa da pesquisa, foi realizado teste tuberculínico.

Para tal, foi utilizado PPD-RT23, produzido pelo Statens Serum Institut (Dinamarca) e adquirido através de seu representante comercial no Brasil (Lisfarma). As características físicas e composição química do produto, conforme informado pelo produtor, são: líquido injetável incolor, tendendo para amarelo muito claro, contendo proteínas (tuberculina PPD RT23) de *Mycobacterium tuberculosis* com concentração de 2 unidades de tuberculina. A cada 1 ml da solução há 0,4 microgramas de Tuberculina PPD RT23; 7,6 mg de fosfato dissódico dihidratado; 1,5 mg de dihidrogeno fosfato de potássio; 4,8 mg de cloreto de sódio; 100 microgramas de sulfato de hidroxiquinolina potássica; 50 microgramas de polissorbato 80 e água para injeção q.s.p. 1 ml. Foram adquiridos 100 frascos na apresentação de 1,5 ml, tendo, cada um, aproximadamente 10 doses. Para cada

aldeia eram levadas apenas as doses previstas para utilização, sendo que o restante dos frascos de PPD permanecia aos cuidados do Programa de Imunização da Secretaria Municipal de Saúde, em geladeira apropriada e com controle de temperatura.

Foram utilizadas seringas do tipo tuberculina, da marca Bencton & Dickinson (BD) de 1 ml, com precisão de 0,01 ml, descartáveis, com agulhas BD de 13 x 3,8 mm, também descartáveis, tanto para a aplicação do BCG como do PPD.

A injeção de 0,1 ml de tuberculina deu-se por via intradérmica na parte anterior do antebraço esquerdo, exceto quando havia lesões de pele ou cicatriz no local, quando era utilizado o antebraço direito (M. S., 1992).

As leituras dos testes foram feitas 24, 48 e 72 horas após sua aplicação, utilizando-se régua milimetrada transparente, fornecida pela Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária, através da Coordenação Estadual do Programa de Controle da Tuberculose, pelo método da endureção. Para tal, foram seguidas as normas recomendadas pelo Programa Nacional de Tuberculose (M. S., 1992, 1995). As três leituras foram realizadas visando manter contato diário com a população nas aldeias, assegurando o estabelecimento de vínculo mais estreito entre os indígenas e os pesquisadores. As leituras foram realizadas de forma independente por dois leitores, devidamente treinados e padronizados, segundo procedimentos descritos anteriormente, e registrados na ficha de leitura (Anexo 4). Para fins de análise, foi considerada a média das duas leituras realizadas às 72 horas.

Em ambas as etapas da pesquisa, os indivíduos que apresentaram problemas de saúde passíveis de diagnóstico e tratamento no local receberam atendimento adequado por parte da equipe de investigadores. A equipe de campo estava preparada para atender casos de doenças infecto-parasitárias mais frequentes na população, destacando-se a malária, diarreia, piodermites, helmintoses e infecções respiratórias agudas. A medicação necessária foi dispensada gratuitamente e os pacientes acompanhados até o final do tratamento. Outros casos foram encaminhados para a Casa de Saúde do Índio de Guajará Mirim, responsável pelos encaminhamentos às unidades de saúde de referência, segundo as necessidades de cada indivíduo.

Para o cálculo das idades, foram utilizadas as datas de nascimento constantes das listagens populacionais existentes na Casa de Saúde do Índio, nas carteiras de vacinação, nos registros do Posto de Saúde, nos dados de censos anteriores realizados pela FUNAI, ou mesmo através de informação da família. As datas de nascimento são relativamente precisas para aqueles nascidos nos últimos 20 a 25 anos. Indivíduos mais velhos, em geral,

têm suas idades estimadas por funcionários da FUNAI, em função da inexistência de registros de nascimento. Mesmo assim, para 19 pessoas não estava disponível a data de nascimento. Para 12 delas havia informação apenas acerca dos anos completados, que foi utilizada como base para estimar a idade. Para outras sete pessoas, as idades foram estimadas com base em parâmetros antropométricos, número de filhos e aproximação de idade a outros indivíduos que aparentavam idades próximas.

Os registros de casos de tuberculose, mantidos pelos enfermeiros responsáveis pelo programa na Casa de Saúde do Índio de Guajará Mirim, a partir do ano de 1978, foram confrontados e complementados com as informações mantidas nos postos de saúde das áreas estudadas. Após a identificação, todas as notificações referentes aos habitantes das aldeias Lage, Santo André e Bom Futuro foram comparadas com os casos de tuberculose referidos pelos indivíduos, e considerados como “casos” aqueles notificados, sendo que a concordância entre tuberculose referida e tuberculose notificada ao programa de controle da doença foi avaliada através do índice de Kappa ajustado por prevalência e viés de discórdia (Lantz & Nebenzahl, 1996), tendo sido utilizado para o cálculo o *Program for Epidemiologists* (Abramson & Gahlinger, 1999).

#### 4.2.2.4 Análise dos dados

Seguindo as recomendações da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1995), os dados de peso e estatura das crianças com idade entre 0 e 12 anos foram comparados com as curvas normalizadas da população-referência do National Center for Health Statistics (NCHS) (Hamill et al., 1979). O cálculo dos desvios-padrão (valores “Z”) para os índices antropométricos estatura para idade (EI), peso para idade (PI) e peso para estatura (PE) para cada criança foi realizado através de programa para microcomputadores distribuído pelo Centers for Disease Control - Atlanta (Dean et al., 1995). Considerou-se o ponto de corte de  $-2$  desvios-padrão dos índices EI e PE para diferenciar as crianças eutróficas das desnutridas, conforme recomendação da OMS (WHO, 1995). Crianças apresentando desvios-padrão de EI e PE inferiores a  $-2$  são consideradas como portadoras de nanismo nutricional (desnutrição crônica) e atrofia nutricional (desnutrição aguda), respectivamente.

A presença de associação entre as diferentes variáveis-resposta (ocorrência de tuberculose, desnutrição, reação ao PPD) e as variáveis explanatórias (ocorrência tuberculose, BCG anterior, revacinação em fevereiro de 2000, idade, sexo, local de moradia, desnutrição) foi avaliada do ponto de vista estatístico, utilizando-se o  $\chi^2$  de

Mantel-Haenszel ou o teste exato de Fisher. Foram medidas as associações através das estatísticas de Cochran-Mantel-Haenszel (*odds ratios*), após ajustes para variáveis de estratificação. Estes métodos são capazes de detectar efeitos médios dos fatores estudados, mesmo entre diferentes estratos, sendo que o tamanho da amostra necessário para tal está baseado na frequência total e não no tamanho de cada célula individual. Foram calculadas *odds ratios* para dados agrupados em tabelas 2 x 2. A homogeneidade entre estratos foi testada utilizando-se o teste de Breslow-Day. Após as análises bivariadas e estratificadas, possíveis associações multivariadas e o controle de potenciais confundimentos foram mensurados e avaliados através de procedimentos adequados de análise multivariada de dados categóricos, utilizando-se da regressão logística e seus diagnósticos. O programa estatístico empregado para estes procedimentos foi o SAS (SAS, 1999).

A incidência da doença foi determinada, dada a instabilidade dos números, utilizando-se os casos notificados ao Programa de Controle de Tuberculose, disponíveis através dos registros da Casa de Saúde do Índio e a média da população no período considerado.

## **CAPÍTULO 5**

### **RESULTADOS**

Os resultados da presente investigação são apresentados em duas partes. A primeira delas refere-se à análise dos registros de casos de tuberculose do PCT-RO, com os respectivos resultados das análises bivariada e multivariada. Na segunda parte serão apresentados os resultados das análises dos resultados da reação ao PPD e das notificações de casos de tuberculose das áreas investigadas e as possíveis co-variáveis relacionadas.

#### **5.1 Os registros do PCT-RO e as conseqüências do tratamento**

##### **5.1.1 Caracterização dos registros de tuberculose em indígenas**

Os 362 registros de casos em indígenas correspondem a 8% do total de casos válidos. Os resultados apontam para uma taxa de incidência média anual de 1%, ou 1000 por 100.000 habitantes entre os indígenas. A taxa de incidência anual para todo o Estado de Rondônia não chega a 100 por 100.000 habitantes.

Conforme os dados analisados, em 17% dos casos de tuberculose em índios não havia informação acerca do desfecho do tratamento, variando de 7 a 39% entre as unidades de saúde (no Centro de Medicina Tropical a proporção era de 7%, na Policlínica Oswaldo Cruz, 24%, para as unidades da FUNASA era 31%, e 39% nas Secretarias Municipais de Saúde) e de 36% a 6% entre os anos de 1992 a 1998. Entre as regiões, a proporção de casos sem informação acerca do desfecho variou de 9% em Vilhena a 24% em Porto Velho (em Guajará Mirim esta proporção era de 14% e em Cacoal, 19%).

Dos registros com informação sobre o desfecho, 84% tiveram alta por cura e 12% abandonaram o tratamento. A proporção de abandono foi o dobro entre os homens (15%) do que em mulheres (9%), pouco mais do que o dobro nas formas extrapulmonares (21%) comparadas às formas pulmonares (9%), e também o dobro nos casos sem confirmação bacteriológica (15%) comparados aos casos que foram confirmados bacteriologicamente (8%). Entre as regiões, a proporção de abandono variou de 7% (Guajará Mirim) a 26% (Porto Velho). Houve grandes variações entre os anos, mas os números são pequenos e as proporções instáveis.

Os casos de tuberculose entre os indígenas distribuíram-se equitativamente entre os sexos, contrastando com não índios, nos quais os homens foram 60% dos casos. Em

relação à distribuição etária dos casos índios e não índios, houve grande semelhança, com metade dos casos ocorrendo na faixa etária de 15 a 60 anos e 39% em menores de 15 anos. Ressalte-se que nesta faixa etária se encontra cerca de 48% da população indígena do Estado. Há referência de internação para 10% e de confirmação baciloscóptica em somente 38% dos casos notificados. O ano que apresentou o maior número de notificações foi 1992 (37%). A região que mais gerou casos foi a de Guajará Mirim (44%), cuja etnia mais importante em termos populacionais é a Pakaánova. Quanto às unidades de saúde, aquelas ligadas às Secretarias Municipais de Saúde concentraram o maior percentual de notificação.

Na distribuição por faixa etária e por resultado, chama a atenção que a proporção de cura nas faixas extremas seja menor que para todas as outras idades (70% entre os menores de um ano, 71% para os com 60 anos e mais e 85% para o total). Entre os menores de cinco anos é que se concentra a maior proporção de ausência de informação (27%), comparando-se com as demais idades (17%). Por sua vez, a proporção de abandono é maior nas faixas extremas (30% entre os menores de um ano, 20% para os com 60 anos e mais e 12% para o total). Entre os indivíduos de 60 anos e mais, 9% evoluíram para óbito, enquanto na amostra total a cifra foi de 3% (Tabela 5.1).

Comparados às mulheres, os homens mostraram uma letalidade (razão de chances indeterminado) e uma proporção de abandono (razão de chances = 1,9) substancialmente maiores. O mesmo ocorreu entre os casos em índios que foram internados, em relação aos que não foram. As chances de abandono contra cura foram 1,8 vezes maiores entre casos que estiveram internados, comparados com os que não estiveram. Internação também implicou em chances de óbito em relação à cura 2,9 vezes maiores. Nos não índios as razões de chances foram 1,7 e 4,3, respectivamente. Entre os casos sem confirmação laboratorial, as chances de abandono e a letalidade foram maiores do que entre os casos confirmados (razão de chances igual a 2,0 e 3,0, respectivamente). As chances de abandono foram maiores entre os índios que residiam nas áreas atendidas por Porto Velho (razão de chances = 3,6), enquanto que as chances de óbito foram maiores em Guajará Mirim (razão de chances = 1,1).

### **5.1.2 Caracterização de registros de tuberculose em não-indígenas**

Entre os casos de tuberculose notificados em não índios observou-se o predomínio de indivíduos do sexo masculino e metade dos casos ocorreu na faixa etária entre 15 a 60



anos. Há referência de internação para 12% e de baciloscopia em somente 38% dos casos. O ano que apresentou o maior número de notificações foi 1992. A região que mais gerou casos foi Porto Velho, a capital do Estado, concentrando mais de 50% do total. Ressalte-se que, no período analisado, a proporção da população do estado na faixa etária de 15 a 60 anos era de 61%, sendo que os homens representavam 52% do total da população e Porto Velho, a capital, 24%. Entre os registros, a maior parte teve origem nas unidades ligadas à FUNASA. A Tabela 5.2 sumariza alguns resultados da análise bivariada realizada a partir dos registros de não-indígenas.

É entre os indivíduos do sexo masculino que se verifica a maior proporção de óbitos e de abandonos, bem como a maior proporção de casos sem informação acerca do resultado do tratamento. A maior proporção de óbitos concentra-se nas faixas etárias extremas: entre indivíduos menores de um ano e com mais de 60 anos. Nota-se ainda diferença na distribuição dos casos de tuberculose de acordo com o resultado e região de Rondônia, havendo maior proporção de abandono e ausência de informação na capital, e óbito no interior. Quanto à localização da doença (se pulmonar, extrapulmonar ou meníngea), a mesma parece não ter influência sobre os resultados do tratamento.

Na distribuição por faixa etária e por resultado, chama a atenção a menor proporção de cura e maior de abandono e óbito entre os menores de um ano e entre aqueles com 60 anos e mais. Isto é, nas faixas extremas há maiores proporções de abandono e óbito e menores proporções de cura do que para as faixas intermediárias e para a população total (Tabela 5.2).

Na mensuração da associação entre faixa etária e óbito, nas faixas etárias extremas (em menores de um ano e naqueles com 60 anos e mais) as chances de morrer foram maiores (razão de chances 4,3 e 2,8, respectivamente), assim como entre aqueles que apresentaram internação durante o transcurso da doença (razão de chances 4,3). Entre as mulheres, as chances de óbito eram menores que entre os homens (razão de chances 0,8). Assim como entre aqueles em que se obteve confirmação laboratorial (razão de chances 0,7). Ao mensurar as associações entre abandono e as diferentes variáveis explanatórias disponíveis, os resultados encontrados indicaram uma associação negativa entre abandono e sexo feminino (razão de chances 0,8) e idade acima de 60 anos (razão de chances 0,9). Da mesma forma, foi encontrada associação negativa entre confirmação laboratorial e abandono (razão de chances 0,7), indicando que entre aqueles sem confirmação as chances de abandono foram maiores. Também foram maiores as chances de abandono

Tabela 5.1 – Distribuição dos casos notificados de tuberculose entre indígenas, conforme o resultado do tratamento e a respectiva Razão de Chances (RC)\*, Rondônia, 1992, 1994-1998:

VARIÁVEL	RESULTADO							
	Cura	Abandono	Óbito		Subtotal	Sem Informação		Total
Faixa Etária <sup>†</sup>	N (%)	N (%)	RC	N (%)	RC	N (%)	N (%)	N (%)
< 1 (%)	7 70,0	3 30,0	4,35	-	0,00	10 (66,7)	5 (33,3)	15 (100,0)
1  -- 5 (%)	44 88,0	5 10,0	1,15	1 2,0	0,09	50 (74,6)	17 (25,4)	67 (100,0)
5  -- 15 (%)	41 85,4	7 14,6	1,73	-	0,00	48 (87,3)	7 (12,7)	55 (100,0)
15  -- 60 (%)	132 87,4	13 8,6	1,00	6 4,0	1,00	151 (85,3)	26 (14,7)	177 (100,0)
60 e + (%)	25 71,4	7 20,0	2,84	3 8,6	2,64	35 (85,4)	6 (14,6)	41 (100,0)
Total (%)	249 84,7	35 11,9		10 3,4		294 (82,8)	61 (17,2)	355 (100,0)
<b>Sexo</b>								
Masculino (%)	118 78,1	23 15,2	1,88	10 6,6	-	151 (82,5)	32 (17,5)	183 (100,0)
Feminino (%)	135 90,6	14 9,4	1,00	-	1,00	149 (83,2)	30 (16,8)	179 (100,0)
Total (%)	253 84,3	37 12,3		10 3,3		300 (82,9)	62 (17,1)	362 (100,0)
<b>Internação</b>								
Sim (%)	20 74,1	5 18,5	1,82	2 7,4	2,91	27 (77,1)	8 (22,9)	35 (100,0)
Não (%)	233 85,3	32 11,7	1,00	8 2,9	1,00	273 (83,5)	54 (16,5)	327 (100,0)
Total (%)	253 84,3	37 12,3		10 3,3		300 (82,9)	62 (17,1)	362 (100,0)
<b>Confirmação</b>								
Sim (%)	108 90,0	10 8,3	1,00	2 1,7	1,00	120 (88,2)	16 (11,8)	136 (100,0)
Não (%)	145 80,6	27 15,0	2,01	8 4,4	2,98	180 (79,6)	46 (20,4)	226 (100,0)
Total (%)	253 84,3	37 12,3		10 3,3		300 (82,9)	62 (17,1)	362 (100,0)
<b>Regiões</b>								
Porto Velho (%)	44 71,0	16 25,8	1,00	2 3,2	1,00	62 (75,6)	20 (24,4)	82 (100,0)
Cacoal (%)	68 86,1	9 11,4	0,36	2 2,5	0,65	79 (81,4)	18 (18,6)	97 (100,0)
Vilhena (%)	19 90,5	2 9,5	0,29		0,00	21 (91,3)	2 (8,7)	23 (100,0)
Guajará Mirim (%)	122 88,4	10 7,2	0,23	6 4,3	1,08	138 (86,3)	22 (13,8)	160 (100,0)
Total (%)	253 84,3	37 12,3		10 3,3		300 (82,9)	62 (17,1)	362 (100,0)

\* Excluídos os casos sem informação acerca do resultado do tratamento

<sup>†</sup> 7 registros com idade ignorada

entre os pacientes internados durante o transcurso do tratamento (razão de chances 1,7), em menores de um ano (razão de chances 1,4) e entre aqueles residentes nas áreas atendidas por Porto Velho (razão de chances 1,3). Os pacientes que residem no interior do Estado têm chances menores de abandonar o tratamento do que os que vivem na capital (razão de chances 0,7).

Ao comparar as proporções obtidas entre os indígenas com as dos não indígenas, percebe-se que a proporção de registros sem informação de desfecho é 1,5 vezes maior nos não indígenas (26%) comparada aos indígenas (17%). Excluindo os “sem informação”, a proporção de abandono de tratamento foi 2,2 vezes maior entre os não indígenas (28%) que entre os indígenas (12%).

### **5.1.3 Mortalidade**

Na revisão dos atestados de óbito foram identificadas importantes divergências entre as informações constantes nos bancos de dados estaduais (PCT-RO e SESAU-RO) e aquelas do Ministério da Saúde (M. S., 1997b, 1999b). Nos arquivos da SESAU-RO foram identificados 93 atestados de óbito cuja causa básica foi tuberculose e no PCT-RO há o registro de 78 óbitos por essa causa. Nas bases de dados do Ministério da Saúde há o registro de 157 óbitos por tuberculose em Rondônia no período 1992-1996. Para os anos de 1997 e 1998 os dados são coincidentes, sendo que a coordenação do PCT-RO atualizou as informações do programa com dados oriundos dos atestados de óbito disponíveis na SESAU-RO.

### **5.1.4 Análise multinomial**

Os resultados da análise multivariada dos fatores que diferenciam as chances de óbito, abandono e ausência de informação acerca do resultado do tratamento para tuberculose estão sintetizados na Tabela 5.3. As associações entre “resultado” e as diversas regiões do Estado, local da doença e as unidades de saúde Centro de Medicina Tropical (CEMETRON) e Policlínica Oswaldo Cruz separadamente, foram exploradas através de modelos alternativos, mas foram eliminadas da análise final, em face da opção de mantê-la parcimoniosa.

Tabela 5.2 – Distribuição dos casos notificados de tuberculose entre os não-indígenas, conforme o resultado do tratamento e a respectiva Razão de Chances (RC) \*, Rondônia, 1992, 1994-1998:

VARIÁVEL	RESULTADO						Total	
	Cura	Abandono	Óbito	Subtotal	Sem Informação			
Faixa Etária <sup>†</sup>	N (%)	N (%)	RC	N (%)	RC	N (%)	N (%)	
< 1 (%)	14 56,0	8 32,0	1,4	3 12,0	4,3	25 73,5	9 26,5	34 100,0
1  -- 5 (%)	80 69,0	34 29,3	1,1	2 1,7	0,5	116 77,3	34 22,7	150 100,0
5  -- 15 (%)	188 70,9	76 28,7	1,0	1 0,4	0,1	265 77,5	77 22,5	342 100,0
15  -- 60 (%)	1639 68,8	663 27,8	1,0	81 3,4	1,0	2383 73,8	845 26,2	3228 100,0
60 e + (%)	274 65,6	106 25,4	1,0	38 9,1	2,8	418 75,0	139 25,0	557 100,0
<b>Total</b> (%)	<b>2195</b> 68,4	<b>887</b> 27,7		<b>125</b> 3,9		<b>3207</b> 74,4	<b>1104</b> 25,6	<b>4311</b> 100,0
<b>Sexo</b>								
Masculino (%)	1313 66,7	572 29,1	1,0	84 4,3	1,0	1969 75,1	652 24,9	2621 100,0
Feminino (%)	887 71,2	315 25,3	0,8	43 3,5	0,8	1245 73,3	453 26,7	1698 100,0
<b>Total</b> (%)	<b>2200</b> 68,5	<b>887</b> 27,6		<b>127</b> 4,0		<b>3214</b> 74,4	<b>1105</b> 25,6	<b>4319</b> 100,0
<b>Internação</b>								
Sim (%)	193 54,7	123 34,8	1,7	37 10,5	4,3	353 67,4	171 32,6	524 100,0
Não (%)	2007 70,2	764 26,7	1,0	90 3,1	1,0	2861 75,4	934 24,6	3795 100,0
<b>Total</b> (%)	<b>2200</b> 68,5	<b>887</b> 27,6		<b>127</b> 4,0		<b>3214</b> 74,4	<b>1105</b> 25,6	<b>4319</b> 100,0
<b>Confirmação</b>								
Sim (%)	1161 72,1	405 25,1	1,0	45 2,8	1,0	1611 74,4	554 25,6	2165 100,0
Não (%)	1039 64,8	482 30,1	1,3	82 5,1	1,1	1603 74,4	551 25,6	2154 100,0
<b>Total</b> (%)	<b>2200</b> 68,5	<b>887</b> 27,6		<b>127</b> 4,0		<b>3214</b> 74,4	<b>1105</b> 25,6	<b>4319</b> 100,0
<b>Regiões</b>								
Capital (%)	1039 65,1	512 32,1	1,0	46 2,9	1,0	1597 70,6	664 29,4	2261 100,0
Interior (%)	1161 71,8	375 23,2	0,7	81 5,0	0,9	1617 78,6	441 21,4	2058 100,0
<b>Total</b> (%)	<b>2200</b> 68,5	<b>887</b> 27,6		<b>127</b> 4,0		<b>3214</b> 74,4	<b>1105</b> 25,6	<b>4319</b> 100,0

\* Excluídos os casos sem informação acerca do resultado do tratamento

† 8 registros com idade ignorada

Foi verificada associação negativa do sexo feminino com óbito ( $p < 0,05$ ) e com abandono do tratamento ( $p < 0,05$ ), mas não com ausência de informação. As chances de abandono *vs.* cura e de óbito *vs.* cura entre indivíduos do sexo feminino foram 33% e 23% menores, respectivamente, do que nos indivíduos do sexo masculino, ajustadas para o efeito das outras variáveis.

Os indivíduos classificados como indígenas apresentaram associação negativa com óbito, abandono de tratamento e ausência de informação. Contrastando com a categoria cura, as chances de ocorrência de óbito entre os indígenas foram 33% menores, as de abandono 66% menores, e de ausência de informação 46% menores do que as chances entre não indígenas.

No que se refere à idade, os resultados apontam para uma menor chance de óbito em relação à cura entre pessoas de 5 a 15 anos (razão de chances = 0,09) que entre aqueles de 15 a 60 anos, definida como a categoria de referência. Na população com mais de 60 anos, por sua vez, as chances de óbito *vs.* cura são 2,5 vezes do que as chances de óbito *vs.* cura na população de referência. No que concerne às chances de ausência de informação *vs.* cura, observam-se menores chances para aqueles entre cinco e 15 anos do que aqueles entre 15 e 60 (razão de chances = 0,75).

A confirmação bacteriológica correspondeu a chances menores de óbito e abandono *vs.* cura para os casos estudados (razão de chances = 0,47 e 0,76, respectivamente). Esta variável não está associada com informação acerca do desfecho.

Na avaliação da variável “internação”, os resultados apontaram para associações significantes ( $p < 0,05$ ) para todas as categorias de resultado: as chances de óbito *vs.* cura entre internados foram três vezes as chances entre não internados. As chances de abandono *vs.* cura entre internados foram 68% maiores em relação às mesmas chances nos não internados. E as chances de ausência de informação *vs.* cura entre internados foram 84% daquelas entre os não internados. Isto provavelmente seja decorrente de que os casos mais graves são os que internam.

As chances de ausência de informação *vs.* cura para o ano de 1997, 1996 e 1995 foram respectivamente 45%, 39% e 85% menores do que em 98. Estas mesmas chances, para o ano de 1994 foram 37% maiores do que aquelas para o ano de 1998. Não houve diferença para 1992. As chances de óbito *vs.* cura mostraram-se negativamente associadas com os anos de 1997, 1996 e 1995 em relação às mesmas chances para o ano de 1998. Quanto às chances de abandono *vs.* cura, foram 37% maiores em 1994 do que para 1998. Não se mostraram significativamente diferentes nos demais anos analisados.

Quanto às variáveis relacionadas às unidades de saúde, as chances de óbito *vs.* cura, tanto para os pacientes notificados pelas unidades das secretarias municipais como pela FUNASA, não

apresentaram diferenças em relação às mesmas nas unidades de referência (Policlínica Oswaldo Cruz e CEMETRON). No entanto, as chances de abandono *vs.* cura para os indivíduos notificados pelas unidades da FUNASA mostraram-se 54% menores que aquelas de abandono *vs.* cura nas unidades de referência. Não houve diferença para as unidades das secretarias municipais. No entanto, as chances de não apresentar informação *vs.* cura nas unidades das secretarias municipais eram 2,4 vezes maiores do que as mesmas chances nas unidades de referência. Finalmente, as chances de ausência de informação *vs.* cura entre os indivíduos notificados por municípios do interior foram 67% menores do que as chances de ausência de informação *vs.* cura entre os indivíduos notificados pela capital. Para as demais categorias de resultado (óbito e abandono) esta variável não apresentou associação. Em suma, a análise multivariada indica que idosos que adoecem por tuberculose apresentam maiores chances de morte comparados a adultos. Crianças, particularmente de 5 a 15 anos, apresentam menores chances de morte quando adoecem por tuberculose. Sexo masculino, não-indígenas, internação hospitalar e ausência de confirmação bacteriológica representam categorias de sobrerisco de óbito entre os casos de tuberculose.

Sexo masculino, não-indígenas, doentes hospitalizados, pacientes sem confirmação bacteriológica e doentes tratados no CEMETRON e na Policlínica Oswaldo Cruz apresentaram chances maiores de abandono de tratamento, comparadas às chances de cura.

Com quatro níveis de resposta e com as variáveis introduzidas no modelo, resultaram 573 combinações possíveis, sendo as mais comuns aquelas que apresentaram como perfil: ser do sexo masculino, não ser indígena, não ter sido internado durante o transcurso da doença, ter sido diagnosticado sem confirmação bacteriológica, notificação relativa ao ano de 1992, idade entre 15 e 60 anos, notificado pelo CEMETRON ou pela Policlínica Oswaldo Cruz, residente na capital. Com este perfil, 101 pessoas foram identificadas. Neste caso, a probabilidade de cura predita pelo modelo é de 0,396. Para óbito, a probabilidade predita é de 0,049. Para abandono, dentro do perfil descrito, a probabilidade estimada é de 0,257. E, finalmente, uma probabilidade de 0,297 de que não se tenha informação acerca do resultado do tratamento. Logo a seguir, com 96 pessoas, o perfil diferia quanto ao sexo (feminino), sendo mantidas as demais características. Neste caso, as probabilidades preditas para as quatro possíveis respostas – cura, óbito, abandono e ausência de informação – são: 0,385; 0,021; 0,260 e 0,333.

Tabela 5.3 – Razão de Chances (RC) estimadas através do modelo multinomial no estudo dos resultados do tratamento da tuberculose, Rondônia, 1992, 1994-1998:

VARIÁVEL	RC – óbito X cura (IC)	RC – abandono X cura (IC)	RC – sem informação X cura (IC)
<b>Faixa Etária</b>			
0  -- 1	2,87 (0,80 – 10,34)	1,48 (0,68 – 3,19)	1,14 (0,53 – 2,45)
1  -- 5	0,43 (0,13 – 1,45)	0,93 (0,62 – 1,37)	0,98 (0,68 – 1,42)
5  -- 15	0,09 (0,01 – 0,68)	0,98 (0,74 – 1,29)	0,75 (0,57 – 0,99)
15  -- 60 (referência)			
60 e mais	2,54 (1,51 – 4,26)	0,95 (0,71 – 1,27)	0,95 (0,71 – 1,26)
<b>Sexo</b>			
Masculino (referência)			
Feminino	0,67 (0,46 – 0,98)	0,77 (0,66 – 0,91)	0,98 (0,84 – 1,14)
<b>Indígena (referência não)</b>			
Sim	0,68 (0,34 – 1,40)	0,34 (0,23 – 0,50)	0,54 (0,39 – 0,74)
<b>Internação (referência não)</b>			
Sim	3,48 (2,28 – 5,31)	1,68 (1,32 – 2,15)	1,84 (1,46 – 2,32)
<b>Confirmação bacteriológica (referência não)</b>			
Sim	0,47 (0,33 – 0,69)	0,76 (0,65 – 0,89)	0,88 (0,76 – 1,03)
<b>Unidade de Saúde</b>			
CEMETRON + POC (Referência)			
Sec. Municipais	1,24 (0,44 – 3,52)	0,73 (0,44 – 1,21)	2,35 (1,61 – 3,45)
FUNASA	0,85 (0,30 – 2,40)	0,46 (0,27 – 0,77)	1,41 (0,95 – 2,09)
<b>Regiões</b>			
Porto Velho (referência)			
Interior	1,51 (0,55 – 4,14)	1,17 (0,71 – 1,93)	0,33 (0,23 – 0,48)
<b>Ano (referência 1998)</b>			
1997	0,98 (0,57 – 1,70)	1,09 (0,82 – 1,45)	0,55 (0,42 – 0,70)
1996	0,58 (0,31 – 1,09)	0,82 (0,60 – 1,11)	0,61 (0,47 – 0,79)
1995	0,32 (0,16 – 0,64)	0,77 (0,58 – 1,03)	0,15 (0,10 – 0,20)
1994	0,55 (0,26 – 1,16)	1,37 (1,01 – 1,86)	1,37 (1,06 – 1,77)
1992	0,78 (0,44 – 1,40)	1,25 (0,95 – 1,64)	0,79 (0,62 – 1,00)

## 5.2 Tuberculose entre os Pakaánova

### 5.2.1 Características e incidência da doença entre os Pakaánova

Houve grandes variações, ao longo do tempo, na população das diversas aldeias Pakaánova, em função da mobilidade e, também, do saldo demográfico, isto é, da diferença entre óbitos e nascimentos. Entre 1987 e 1997, a população total aumentou de 1.361 para 2.050 habitantes, o que representa uma taxa de crescimento anual da ordem de 4,10%. Ano a ano, ocorreram variações importantes no número de casos de tuberculose notificados, como pode ser observado na Tabela 5.4. Em função da instabilidade e da variação dos números foi que se optou pela incidência média do período. Há grandes oscilações na série histórica analisada, como pode ser observado, também, na Figura 5.1.

Tabela 5.4: Distribuição dos casos novos de tuberculose notificados, população e incidência (por 10 mil habitantes), população Pakaánova, 1987-1997.

Ano	População	Número de Casos	Incidência
1987	1.361	63	462,9
1988	1.356	21	154,9
1989	1.412	12	85,0
1990	1.455	29	199,3
1991	1.500	39	260,0
1992	1.561	88	563,6
1993	1.735	12	69,2
1994	1.839	22	119,6
1995	1.883	19	100,9
1996	1.960	15	76,5
1997	2.050	21	102,4

Na Tabela 5.5 estão apresentados os casos de tuberculose notificados, segundo forma clínica, e o resultado do tratamento a que as pessoas foram submetidas. Convém ressaltar que a grande maioria dos casos era de tuberculose pulmonar. Do total de casos, 35 não tinham informação acerca da forma clínica e não havia informação registrada para 84



deles acerca do resultado do tratamento. No cruzamento das duas variáveis, não foi possível avaliar o resultado para 101 casos de tuberculose.

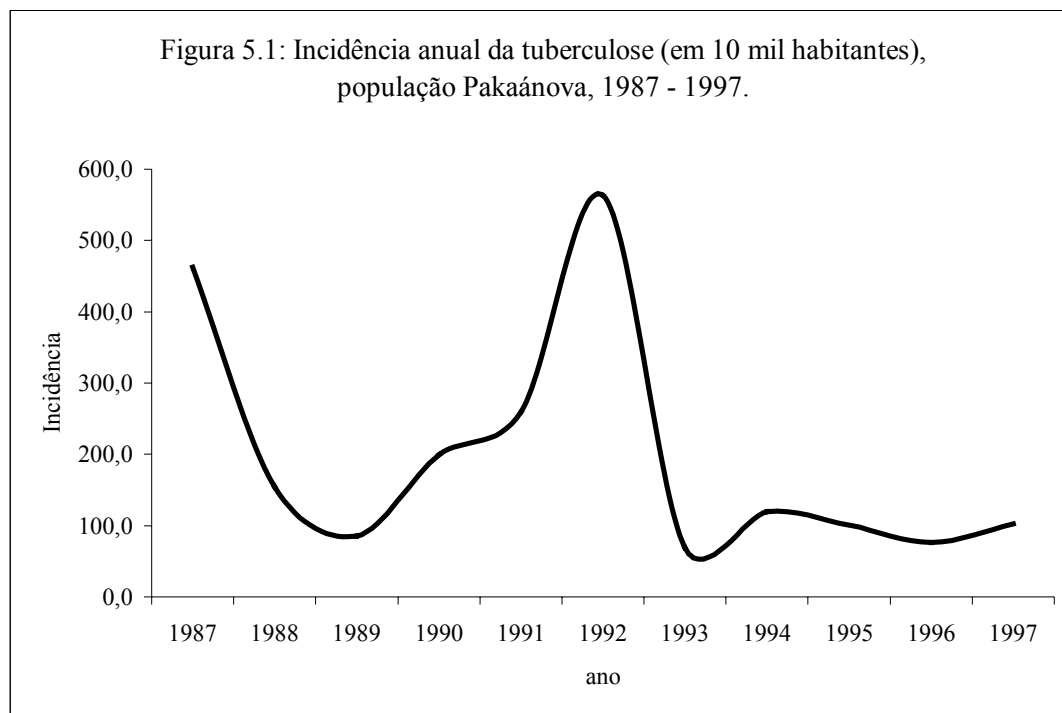


Tabela 5.5: Distribuição dos casos de tuberculose notificados de acordo com a forma clínica e o resultado do tratamento, população Pakaánova, 1987-1997.

Forma Clínica*	Resultado do Tratamento*				Total
	Abandono	Cura	Falência	Óbito	
Cutânea	— (—)	1 (100,0)	— (—)	— (—)	1 (100,0)
Ganglionar	— (—)	6 (100,0)	— (—)	— (—)	6 (100,0)
Intestinal	— (—)	3 (100,0)	— (—)	— (—)	3 (100,0)
Meningite	— (—)	1 (100,0)	— (—)	— (—)	1 (100,0)
Pulmonar	2 (0,9)	211 (94,2)	4 (1,8)	7 (3,1)	224 (100,0)
Pulmonar + Ganglionar	— (—)	3 (100,0)	— (—)	— (—)	3 (100,0)
Óssea	— (—)	2 (100,0)	— (—)	— (—)	2 (100,0)
<b>Total</b>	<b>2</b> (0,8)	<b>227</b> (94,6)	<b>4</b> (1,7)	<b>7</b> (2,9)	<b>240</b> (100,0)

\*Ausência de informação em 101 casos.

De acordo com os registros disponíveis, os casos de tuberculose foram submetidos a baciloscopia de escarro e raios-X de tórax. Ressalte-se que, além dos 35 casos sem informação acerca da forma clínica, ocorreram 19 casos de tuberculose extra-pulmonar. Os resultados encontrados estão sintetizados nas Tabelas 5.6 e 5.7.

Tabela 5.6: Distribuição anual dos casos de tuberculose notificados, de acordo com o resultado da baciloscopia de escarro, população Pakaánova, 1987 – 1997.

Ano	Baciloscopia				Total
	Negativa	Positiva	Não Realizada	Ignorado	
1987	44 (69,8)	19 (30,2)	– (–)	– (–)	63 (100,0)
1988	15 (71,4)	6 (28,6)	– (–)	– (–)	21 (100,0)
1989	9 (75,0)	3 (25,0)	– (–)	– (–)	12 (100,0)
1990	26 (89,7)	3 (10,3)	– (–)	– (–)	29 (100,0)
1991	18 (46,2)	21 (53,9)	– (–)	– (–)	39 (100,0)
1992	23 (26,1)	62 (70,5)	– (–)	3 (3,4)	88 (100,0)
1993	4 (33,3)	2 (16,7)	2 (16,7)	4 (33,3)	12 (100,0)
1994	12 (54,6)	5 (22,7)	2 (9,1)	3 (13,6)	22 (100,0)
1995	13 (68,4)	4 (21,1)	– (–)	2 (10,5)	19 (100,0)
1996	10 (66,7)	1 (6,7)	1 (6,7)	3 (20,0)	15 (100,0)
1997	15 (71,4)	– (–)	2 (9,5)	4 (19,1)	21 (100,0)
<b>Total</b>	<b>189</b> (55,4)	<b>126</b> (37,0)	<b>7</b> (2,1)	<b>19</b> (5,6)	<b>341</b> (100,0)

Os casos notificados de tuberculose foram utilizados como uma aproximação da experiência anterior das pessoas com a doença. A confirmação da informação foi feita através de análise de documentos arquivados nos postos de saúde localizados nas aldeias e pela referência das pessoas quanto a ter tido ou não tuberculose no passado. A

concordância entre a referência de tuberculose anterior e os casos de tuberculose efetivamente notificados pode ser observada na Tabela 5.8.

Tabela 5.7: Distribuição anual dos casos de tuberculose notificados, de acordo com o resultado do exame radiológico, população Pakaánova, 1987 – 1997.

Ano	Exame Radiológico				Total
	Incompatível	Compatível	Não Realizado	Ignorado	
1987	10 (15,9)	53 (84,1)	– (–)	– (–)	63 (100,0)
1988	2 (9,5)	18 (85,7)	– (–)	1 (4,8)	21 (100,0)
1989	7 (58,3)	5 (41,7)	– (–)	– (–)	12 (100,0)
1990	5 (7,2)	24 (82,8)	– (–)	– (–)	29 (100,0)
1991	29 (74,4)	10 (25,6)	– (–)	– (–)	39 (100,0)
1992	57 (64,8)	26 (29,6)	5 (5,7)	– (–)	88 (100,0)
1993	1 (8,3)	2 (16,7)	9 (75,0)	– (–)	12 (100,0)
1994	– (–)	– (–)	22 (100,0)	– (–)	22 (100,0)
1995	2 (10,5)	– (–)	17 (89,5)	– (–)	19 (100,0)
1996	1 (6,7)	1 (6,7)	13 (86,7)	– (–)	15 (100,0)
1997	– (–)	– (–)	21 (100,0)	– (–)	21 (100,0)
<b>Total</b>	<b>114</b> (33,4)	<b>139</b> (40,8)	<b>87</b> (25,5)	<b>1</b> (0,3)	<b>341</b> (100,0)

Os resultados apontam para uma proporção mais elevada de concordância quando da ausência de notificação e de doença referida, simultaneamente. Não referir doença anterior apresentou concordância menor, especialmente nas Aldeias Santo André e Bom Futuro do que na Aldeia Lage. Ao ajustar à prevalência, a concordância mostrou-se elevada, indicando a influência no índice de Kappa da concordância entre referir a doença

e ter sido notificado. Estes resultados indicam que os casos notificados podem ser utilizados como uma aproximação da experiência anterior de cada indivíduo com a doença.

Tabela 5.8: Níveis de concordância entre tuberculose referida e notificada (intervalos de confiança a 95%), Lage, Santo André e Bom Futuro, julho de 2000.

Local	Kappa	% Concordância		
		Categoria 1*	Categoria 2**	Total
Santo André e Bom Futuro	0,67 (0,53 – 0,80)	70	96	93
Lage	0,78 (0,65 – 0,90)	81	97	95
Total	0,72 (0,62 – 0,81)	75	96	94

\* Referência de tuberculose e notificação presentes

\*\* Referência de tuberculose e notificação ausentes

Os casos de tuberculose notificados distribuíram-se eqüitativamente entre os sexos, sendo que não foram encontradas diferenças significativas ( $p = 0,09$ ) entre notificação de tuberculose e sexo, mesmo estratificando por aldeia (Tabela 5.9). Os grupos, neste caso, tinham distribuição homogênea entre os estratos considerados ( $p = 0,84$ ). No entanto, quando estratificados por faixa etária, houve diferença limítrofe, detectada através do teste exato de Fisher ( $p = 0,07$ ) no grupo etário de 5 a 15 anos. Isto é, neste grupo etário, as chances de ocorrência de casos de tuberculose entre as mulheres são cerca de três vezes maiores do que entre os homens ( $RC = 3,84$ ). Porém, a hipótese de homogeneidade entre os estratos não pôde ser rejeitada ( $p = 0,26$ ). Desta forma, a RC global pode ser utilizada para medir a associação existente entre sexo e tuberculose, que, neste caso, mostrou-se fraca e sem significância estatística ( $RC_{MH} = 1,42$ , com o intervalo de confiança a 95% variando de 0,87 a 2,33).

Tabela 5.9: Distribuição da população Pakaánova, por faixa etária (em anos), notificação anterior de tuberculose e sexo, Aldeias Santo André e Bom Futuro e Lage, e respectiva razão de chances (RC), julho de 2000.

Faixa Etária	Com Tuberculose			Sem Tuberculose			TOTAL (%)	RC* (IC)
	Masc. (%)	Fem. (%)	Sub-Total (%)	Masc. (%)	Fem. (%)	Sub-Total (%)		
<b>Santo André</b>								
<b>E Bom Futuro</b>								
00  -- 05	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (3,0)	41 (63,1)	24 (36,9)	65 (97,0)	67 (100,0)	1,7 (0,1 – 28,6)
05  -- 15	1 (12,5)	7 (87,5)	8 (7,8)	56 (58,9)	39 (41,1)	95 (92,2)	103 (100,0)	10,0 (1,2 – 85,0)
15  -- 40	11 (45,8)	13 (54,2)	24 (20,2)	46 (48,4)	49 (51,6)	95 (79,8)	119 (100,0)	1,1 (0,5 – 2,7)
40 e +	8 (57,1)	6 (42,9)	14 (34,1)	12 (44,4)	15 (55,6)	27 (65,9)	41 (100,0)	0,6 (0,2 – 2,2)
Sub-total	21 (43,7)	27 (56,3)	48 (14,5)	155 (55,0)	127 (45,0)	282 (85,5)	330 (100,0)	1,6 (0,8 – 2,9)
<b>Lage</b>								
00  -- 05	- (-)	1 (100,0)	1 (1,8)	29 (53,7)	25 (46,3)	54 (98,2)	55 (100,0)	1,0 (0,9 – 1,0)
05  -- 15	2 (50,0)	2 (50,0)	4 (5,0)	40 (52,6)	36 (47,4)	76 (95,0)	80 (100,0)	1,1 (0,1 – 8,3)
15  -- 40	7 (38,9)	11 (61,1)	18 (19,6)	38 (51,4)	36 (48,6)	74 (80,4)	92 (100,0)	1,7 (0,6 – 4,7)
40 e +	6 (54,5)	5 (45,5)	11 (36,7)	11 (57,9)	8 (42,1)	19 (63,3)	30 (100,0)	1,1 (0,3 – 5,1)
Sub-total	15 (44,1)	19 (55,9)	34 (13,2)	118 (52,9)	105 (47,1)	223 (86,8)	257 (100,0)	1,4 (0,7 – 2,9)
<b>TOTAL</b>	36 (43,9)	46 (56,1)	82 (14,0)	273 (54,1)	232 (45,9)	505 (86,0)	587 (100,0)	1,4 (0,9 – 2,3)

\* Teste de Breslow Day para a Homogeneidade da RC:  $\chi^2 = 7,3$  (  $p > 0,4$ )

Styblo (1985) demonstrou uma relação relativamente constante entre Risco de Infecção (RI) e incidência da doença em várias populações. Partindo desta pressuposição e tomando os valores estimados por Ruffino Netto (1977b) de que a relação seria de 121 casos de tuberculose (todas as formas) por 100.000 habitantes para cada unidade

percentual de RI, foi calculado o RI para a população indígena sob jurisdição da Administração Regional da FUNAI de Guajará Mirim. Como há variações anuais importantes no número de casos, para tentar estabilizar a taxa de incidência, calculou-se a taxa de incidência média anual no período de 1994 a 1997, obtendo-se os resultados demonstrados na Tabela 5.10.

Tabela 5.10: Taxa de incidência média de tuberculose por faixa etária (em anos) e risco de infecção, população indígena de Rondônia (FUNAI – ADR Guajará Mirim), 1994 – 1997.

Faixa etária	Casos	População	Taxa (100.000 hab.)	RI
0 – 4	6	2095	286,40	
5 – 14	10	2785	359,07	
15 – 44	18	3307	544,30	
45 e +	23	1220	1885,25	
Ignorada	24	–	–	
Total	81	9407	861,06	7,1

### 5.2.2 BCG: Cobertura vacinal e relações com a doença.

A análise da cobertura vacinal com BCG na população pode ser feita de duas maneiras. A primeira, relativa às doses de vacina aplicadas anteriormente à intervenção promovida pela pesquisa, permite avaliar as coberturas vacinais alcançadas pelos programas de imunização e de controle de tuberculose. A informação fornecida por ambos era de que a cobertura era sempre total, sendo que todas as crianças estavam vacinadas. Confrontando com os registros das carteiras de vacinação, além da verificação da presença de cicatriz vacinal, observa-se que as coberturas, de fato, são altas, superiores a 95%, mas menores no grupo mais potencialmente capaz de ser beneficiado por esta ação preventiva, que é o dos menores de um ano. A Tabela 5.11 apresenta a cobertura vacinal e a Tabela 5.12 a proporção de pessoas vacinadas em fevereiro de 2000, segundo grupos etários.

Tabela 5.11: Cobertura vacinal por BCG entre os Pakaánova, antes da pesquisa, distribuída por faixa etária (em anos), Lage, Santo André e Bom Futuro (fevereiro de 2000).

Faixa Etária	Lage*			Santo André e Bom Futuro*			Total		
	Não	Sim	Sub-Total	Não	Sim	Sub-Total	Não	Sim	Total
0 --1	1 (11,1)	8 (88,9)	9 (100,0)	3 (27,3)	8 (72,7)	11 (100,0)	4 (20,0)	16 (80,0)	20 (100,0)
1 --5	1 (2,2)	45 (97,8)	46 (100,0)	1 (1,9)	52 (98,1)	53 (100,0)	2 (2,0)	97 (98,0)	99 (100,0)
5 --10	1 (2,3)	43 (97,7)	44 (100,0)	1 (1,8)	54 (98,2)	55 (100,0)	2 (2,0)	97 (98,0)	99 (100,0)
10 --15	– (–)	33 (100,0)	33 (100,0)	1 (2,2)	44 (97,8)	45 (100,0)	1 (1,3)	77 (98,7)	78 (100,0)
15 --40	2 (2,2)	87 (97,8)	89 (100,0)	2 (1,7)	115 (98,3)	117 (100,0)	4 (1,9)	202 (98,1)	206 (100,0)
40 e +	6 (24,0)	19 (76,0)	25 (100,0)	11 (28,9)	27 (71,1)	38 (100,0)	17 (27,0)	46 (73,0)	63 (100,0)
Total	11 (4,5)	235 (95,5)	246 (100,0)	19 (6,0)	300 (94,0)	319 (100,0)	30 (5,3)	535 (94,7)	565 (100,0)

\*11 registros sem informação acerca da situação vacinal

Tabela 5.12: Proporção de indivíduos Pakaánova vacinados com BCG durante a pesquisa, segundo faixa etária (em anos), Lage, Santo André e Bom Futuro. Fevereiro de 2000.

Faixa Etária	Lage			Santo André e Bom Futuro			Total		
	Não	Sim	Sub-Total	Não	Sim	Sub-Total	Não	Sim	Total
0 --1	8 (88,9)	1 (11,1)	9 (100,0)	12 (85,7)	2 (14,3)	14 (100,0)	20 (87,0)	3 (13,0)	23 (100,0)
1 --5	4 (8,7)	42 (91,3)	46 (100,0)	8 (15,1)	45 (84,9)	53 (100,0)	12 (12,1)	87 (87,9)	99 (100,0)
5 --10	6 (13,3)	39 (86,7)	45 (100,0)	5 (8,8)	52 (91,2)	57 (100,0)	11 (10,8)	91 (89,2)	102 (100,0)
10 --15	7 (20,0)	28 (80,0)	35 (100,0)	9 (19,6)	37 (80,4)	46 (100,0)	16 (19,8)	65 (80,3)	81 (100,0)
15 --40	39 (42,4)	53 (57,6)	92 (100,0)	35 (29,4)	84 (70,6)	119 (100,0)	74 (35,1)	137 (64,9)	211 (100,0)
40 e +	17 (56,7)	13 (43,3)	30 (100,0)	11 (26,8)	30 (73,2)	41 (100,0)	28 (39,4)	43 (60,6)	71 (100,0)
Total	81 (31,5)	176 (68,5)	257 (100,0)	80 (24,2)	250 (75,8)	330 (100,0)	161 (27,4)	426 (72,6)	587 (100,0)

Na Tabela 5.13 estão apresentados os resultados das análises estratificadas utilizando-se como variável dependente a ocorrência de tuberculose e como variável explanatória a situação vacinal anterior.

Tabela 5.13: Distribuição da população Pakaánova estudada conforme notificação anterior de tuberculose, situação vacinal, faixa etária (em anos) e local de residência. Santo André, Bom Futuro e Lage, 2000.

Faixa Etária	Com Tuberculose		Sub-Total (%)	Sem Tuberculose		Sub-Total (%)	TOTAL (%)
	Vac. (%)	Não Vac (%)		Vac. (%)	Não Vac (%)		
<b>Santo André e Bom Futuro*</b>							
00  -- 05	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (3,1)	59 (95,2)	3 (4,8)	62 (96,9)	64 (100,0)
05  -- 15	4 (100,0)	– (–)	4 (7,3)	50 (98,0)	1 (2,0)	51 (92,7)	55 (100,0)
15  -- 40	28 (100,0)	– (–)	28 (17,3)	131 (97,8)	3 (2,2)	134 (82,7)	162 (100,0)
40 e +	10 (76,9)	3 (23,1)	13 (34,2)	17 (68,0)	8 (32,0)	25 (65,8)	38 (100,0)
Sub-Total	43 (91,5)	4 (8,5)	47 (14,7)	257 (94,5)	15 (5,5)	272 (85,3)	319 (100,0)
<b>Lage*</b>							
00  -- 05	1 (100,0)	– (–)	1 (1,8)	52 (96,3)	2 (3,7)	54 (98,2)	55 (100,0)
05  -- 15	2 (100,0)	– (–)	2 (4,5)	41 (97,6)	1 (2,4)	42 (95,5)	44 (100,0)
15  -- 40	19 (95,0)	1 (5,0)	20 (16,4)	101 (99,0)	1 (1,0)	102 (83,6)	122 (100,0)
40 e +	8 (72,7)	3 (27,3)	11 (44,0)	11 (78,6)	3 (21,4)	14 (56,0)	25 (100,0)
Sub-Total	30 (43,7)	4 (56,3)	34 (14,5)	205 (55,0)	7 (45,0)	212 (85,5)	246 (100,0)
<b>TOTAL</b>	<b>73</b> (90,1)	<b>8</b> (9,9)	<b>81</b> (14,3)	<b>462</b> (95,5)	<b>22</b> (4,5)	<b>484</b> (85,7)	<b>565</b> (100,0)

\* 11 registros sem informação acerca da situação vacinal

Ao estratificar por faixa etária e por local de residência, não foi possível estabelecer a presença de associação entre as variáveis de interesse, porque permaneciam poucos casos de tuberculose em cada estrato. No entanto, ao analisar o conjunto dos dados, foi possível suspeitar da existência de associação entre estado vacinal e tuberculose, especialmente no grupo etário de 0 a 5 anos, no qual o BCG tivesse efeito protetor em relação à ocorrência



da doença. Para confirmá-la, controlando possíveis fatores de confundimento, foi utilizada regressão logística.

Na busca de possíveis explicações para a ocorrência ou não da tuberculose, as variáveis explanatórias utilizadas foram a vacinação BCG no passado, o sexo, o local de residência e a idade. A variável “local de residência” foi excluída do modelo, dado que não contribuía para ampliar seu poder explicativo. O conjunto de variáveis mantido no modelo apresentou um  $\chi^2$  de 62,0 com 3 graus de liberdade, implicando em um grau de explicação de 62% com um nível de concordância na predição de 78,1%. O valor de  $-2 \log \textit{likelihood}$  foi de 464,5. Os resultados da análise multivariada estão apresentados na Tabela 5.14.

Tabela 5.14: Resultados da regressão logística utilizados na predição de ocorrência de tuberculose:

Variável	Coefficiente	Erro Padrão	P-valor	Razão de Chances
Intercepto	-4,1096	0,6755	< 0,0001	
BCG anterior	0,8296	0,5657	0,1425	2,292 (0,756 – 6,947)
Sexo	0,3204	0,2619	0,2212	1,378 (0,825 – 2,302)
Idade	0,0566	0,0076	< 0,001	1,058 (1,043 – 1,074)

A equação de regressão logística, relacionando as variáveis estudadas com o a probabilidade de ter um caso de tuberculose notificado pode ser expressa como segue:

$$\text{Logit de } \hat{Y} = -4,1096 + 0,8296 x_1 + 0,3204 x_2 + 0,0566 x_4$$

Onde:

$\hat{Y}$  = Tuberculose estimada;

$x_1 = 1$  se vacinado anteriormente com BCG, caso contrário  $x_1 = 0$ ;  $x_2 = 1$  se do sexo feminino; caso contrário  $x_2 = 0$  e  $x_4 =$  idade (em anos).

Deste conjunto, a única variável associada à ocorrência de tuberculose, com significância estatística, é a idade. Isto é, quanto maior a idade, maior o risco de ocorrência

de tuberculose. O seu coeficiente corresponde à mudança do logaritmo da razão entre as probabilidades de ocorrência ou não de tuberculose para cada ano a mais de idade. Mantendo as demais variáveis constantes, as chances de ter tuberculose versus não ter são 5,8% maiores para cada ano a mais na idade dos indivíduos da população estudada. O modelo de regressão apresentado sugere, portanto, que a idade está associada positivamente com a ocorrência de tuberculose na população estudada.

Insistindo na associação entre BCG e tuberculose, foi testado um modelo comparando os resultados obtidos para a população em geral com aqueles no grupo etário de 0 a 5 anos. Foram obtidos os resultados apresentados na Tabela 5.15.

Tabela 5.15: Resultados da regressão logística utilizados na predição de ocorrência de tuberculose, comparando as crianças de 0 a 5 anos ao restante da população, Aldeias Lage, Santo André e Bom Futuro, 2000:

Variável	Coeficiente	Erro Padrão	P-valor	Razão de Chances
Intercepto	-1,0182	0,4614	0,0273	
BCG anterior	-0,7566	0,4703	0,1077	0,469 (0,187 – 1,180)
Sexo	0,3348	0,2468	0,1750	1,398 (0,862 – 2,267)
Idade de 0 a 5 anos	-0,7679	1,1869	0,5176	0,464 (0,045 – 4,751)
Termo de Interação entre idade e BCG	-1,6262	1,3915	0,2425	0,197 (0,013 – 3,008)

Neste caso, o modelo resultante é expresso na seguinte equação:

$$\text{Logit de } \hat{Y} = -1,0182 + -0,7566 x_1 + 0,3348 x_2 + -0,7679 x_3 + -1,6262 x_4$$

Há uma mudança importante em relação aos resultados obtidos para a população em geral, especialmente quanto à vacinação anterior, ficando evidenciado o seu efeito protetor (os não vacinados têm mais do que o dobro das chances de ter a doença, entre os

menores de 5 anos, quando comparados aos vacinados), e também os relativos à idade – quanto mais jovem menor a probabilidade de apresentar tuberculose. Ressalte-se que, antes de incluir o termo de interação, a OR de vacinação anterior com BCG era de 0,407 (IC: 0,17 – 0,98).

Deve-se salientar que não foram identificadas diferenças entre a vacinação realizada em fevereiro de 2000 e a ocorrência de tuberculose.

### **5.2.3 Avaliação nutricional e tuberculose.**

Foram pesadas e medidas 59% das 257 crianças com menos de 12 anos. Optou-se por apresentar, além do ponto do corte recomendado pela OMS de  $-2$  escores  $Z$  para determinação de desnutrição, também a proporção de crianças com  $-3$  escores  $Z$  (WHO, 1995). Todos foram dicotomizados, utilizando-se como valor de referência  $-2$  desvios-padrão, para diferenciar desnutridos de eutróficos.

Para o índice estatura para idade (Tabela 5.16), o  $t$  calculado foi de 2,04, com 167 graus de liberdade (gl) e  $p < 0,05$  e as variâncias foram iguais, indicando haver diferenças significativas nas médias do índice estatura para idade entre as aldeias estudadas. Ao dicotomizar esta variável, e testar a associação entre aldeia e desnutrição, encontrou-se um  $\chi^2$  de 4,9320 ( $p < 0,05$ ), reforçando a existência da associação entre local de moradia e desnutrição. A razão de chances encontrada, tendo como referência as aldeias Santo André e Bom Futuro, foi de 0,5008 (com intervalo de confiança de 0,2712 a 0,9248). Isto é, as chances de ocorrência de desnutrição crônica são aproximadamente a metade se as crianças morarem em Santo André do que as mesmas chances das crianças que moram na Aldeia Lage. Deve ser ressaltado que não houve diferença entre as médias de idade nas aldeias estudadas ( $p > 0,3$ ).

Ao contrário do que foi evidenciado no índice estatura para idade (Tabela 5.17), não foram encontradas diferenças significativas entre as aldeias para o índice peso para idade, seja comparando as médias ( $t = 1,63$ , com 120 gl,  $p > 0,1$ ) ou dicotomizando a variável ( $\chi^2 = 0,2378$ ,  $p > 0,5$ ).

Tabela 5.16: Distribuição das crianças menores de 12 anos de acordo com sexo e escore Z para o índice estatura para idade (EIZ):

EIZ	Santo André e B. Futuro			Lage			Total
	Sexo			Sexo			
	Masc	Fem	Sub-total	Masc	Fem	Sub-total	
-5  -- -3	12 (25,0)	6 (16,2)	18 (21,2)	12 (34,3)	5 (16,7)	17 (26,2)	35 (23,3)
-3  -- -2	24 (50,0)	21 (56,8)	45 (52,9)	19 (54,3)	15 (50,0)	34 (52,3)	79 (52,7)
-2 e +	12 (25,0)	10 (27,0)	22 (25,9)	4 (11,4)	10 (33,3)	14 (21,5)	36 (24,0)
Total	48 (100,0)	37 (100,0)	85 (100,0)	35 (100,0)	30 (100,0)	65 (100,0)	150 (100,0)

Tabela 5.17: Distribuição das crianças menores de 12 anos de acordo com sexo e escore Z para o índice peso para idade (PIZ).

PIZ	Santo André e B. Futuro			Lage			Total
	Sexo			Sexo			
	Masc	Fem	Sub-total	Masc	Fem	Sub-total	
-5  -- -3	4 (8,3)	1 (2,7)	5 (5,9)	3 (8,6)	1 (3,3)	4 (6,2)	9 (6,0)
-3  -- -2	19 (39,6)	11 (29,7)	30 (35,3)	14 (40,0)	7 (23,3)	21 (32,3)	51 (34,0)
-2 e +	25 (52,1)	25 (67,6)	50 (58,8)	18 (51,4)	22 (73,4)	40 (61,5)	90 (60,0)
Total	48 (100,0)	37 (100,0)	85 (100,0)	35 (100,0)	30 (100,0)	65 (100,0)	150 (100,0)

De forma similar, o índice peso para estatura (Tabela 5.18) não demonstrou estar associada com os distintos locais de residência das crianças menores de 12 anos. Não foi identificada diferença entre as aldeias ( $t = 1,64$  com 119 gl –  $p > 0,5$  e  $\chi^2 = 0,2378$ ,  $p > 0,5$ ).

Na Aldeia Lage, foi observada diferença na proporção de crianças desnutridas, segundo sexo, a partir do índice estatura para idade ( $p = 0,03$ ), indicando uma associação entre sexo masculino e desnutrição crônica ( $RC = 3,9$ ;  $IC: 1,1 - 14,0$ ). No entanto, como os estratos mostraram-se homogêneos ( $\chi^2 = 2,3$ ,  $p > 0,1$ ) e a  $RC_{MH} = 1,8$ , com limites do IC de 0,8 e 3,8, não foi possível confirmar a existência de associação entre sexo e desnutrição. Ao mensurar a possível associação entre desnutrição (EIZ) e aldeia, a  $RC_{MH}$  calculada

ajustada para sexo foi 2,0 (IC = 1,1 a 3,7), indicando que há maiores chances de encontrar crianças desnutridas na Aldeia Lage do que em Santo André e Bom Futuro.

Tabela 5.18: Distribuição das crianças menores de 12 anos de acordo com sexo e escore Z para o índice peso para estatura (PEZ).

PEZ	Santo André e B. Futuro			Lage			Total
	Sexo			Sexo			
	Masc	Fem	Sub-total	Masc	Fem	Sub-total	
-5  -- -3	-	-	-	-	1	1	1
	(-)	(-)	(-)	(-)	(4,0)	(1,7)	(0,7)
-3  -- -2	-	1	1	1	-	1	2
	(-)	(2,9)	(1,2)	(2,9)	(-)	(1,7)	(1,4)
-2 e +	48	33	81	34	24	58	139
	(100,0)	(97,1)	(98,8)	(97,1)	(96,0)	(96,6)	(97,9)
Total	48	34	82	35	25	60	142
	(100,0)	(100,0)	(100,0)	(100,0)	(100,0)	(100,0)	(100,0)

As Figuras 5.2 a 5.4 representam a distribuição das crianças menores de 12 anos por sexo, de acordo com os índices de avaliação antropométrica, comparando-as com as curvas definidas para a população de referência.

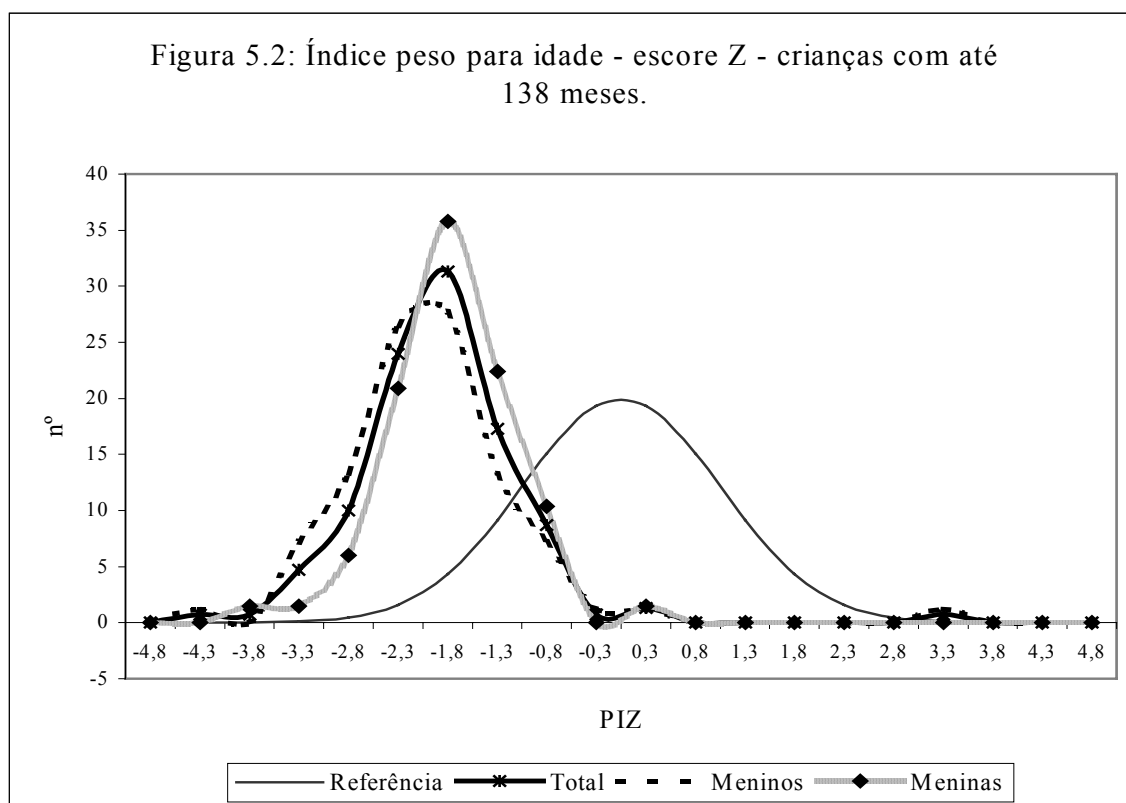


Figura 5.3: Índice peso para estatura - escore Z - crianças com até 138 meses.

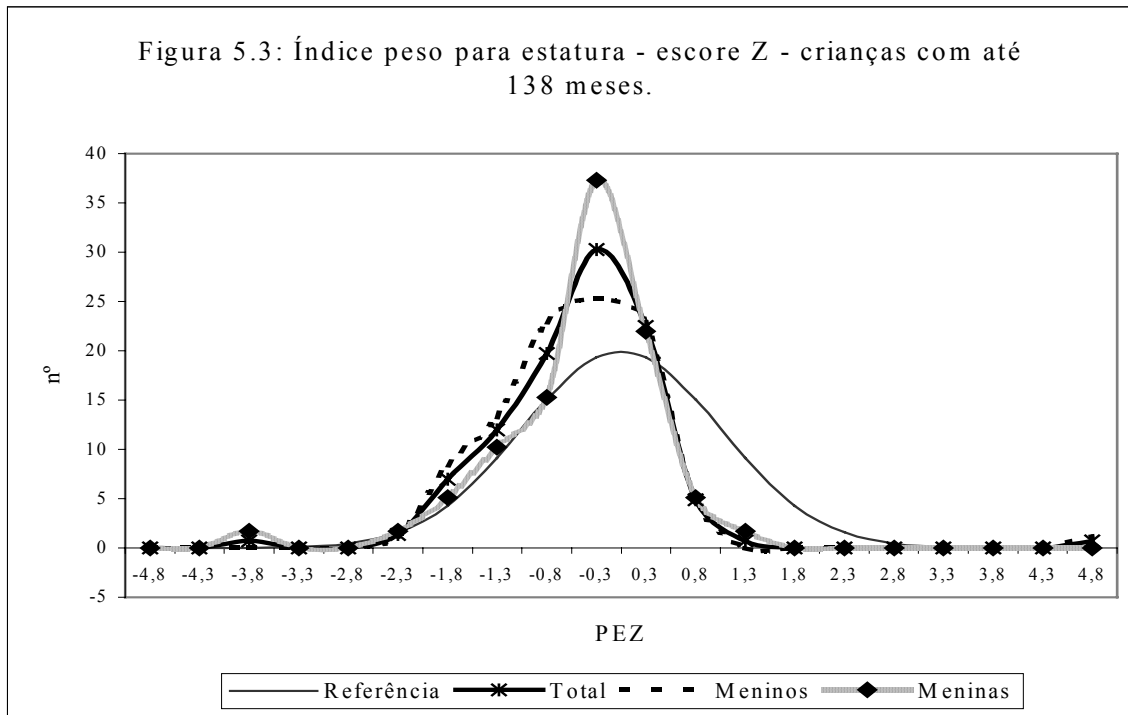
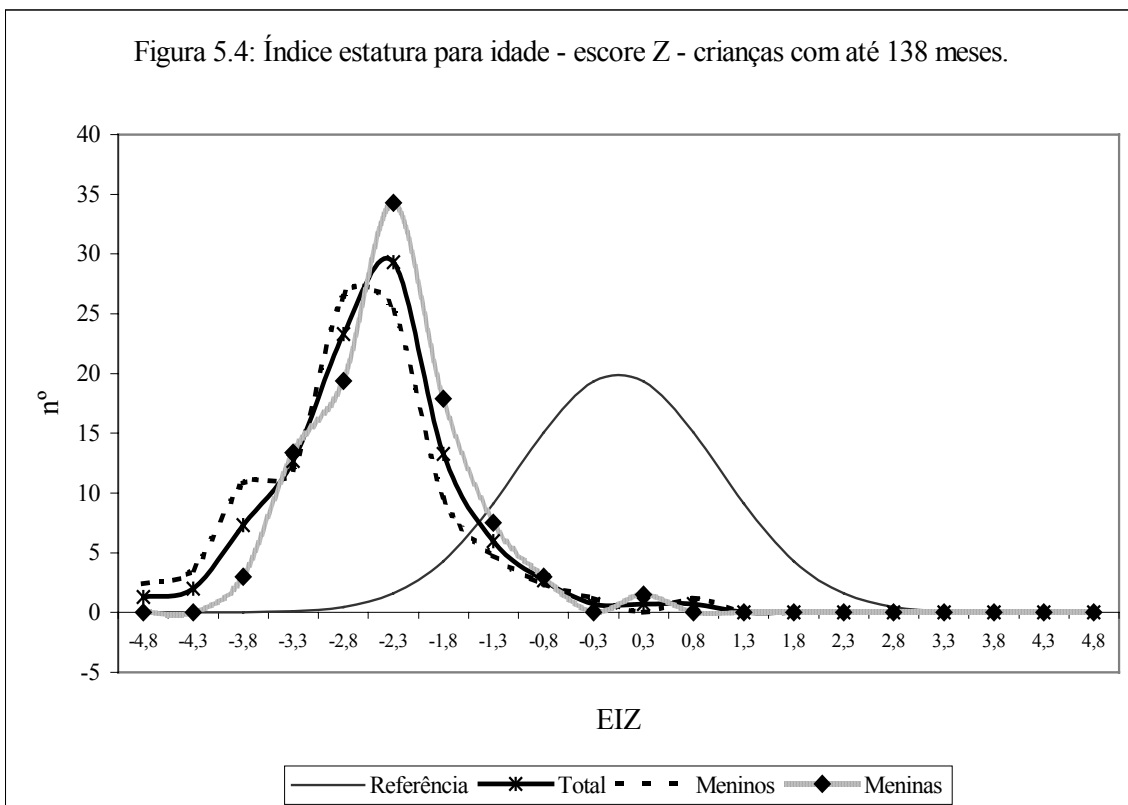


Figura 5.4: Índice estatura para idade - escore Z - crianças com até 138 meses.



Nas análises multivariadas, não foram identificadas associações significativas entre os índices de desnutrição avaliados e a ocorrência de tuberculose, para nenhuma faixa etária e para as diferentes aldeias. A se julgar pelo índice estatura para idade, os graus de desnutrição são elevados em todas as aldeias. Mesmo existindo diferença entre as aldeias, elas não foram capazes de determinar associações significativas com a ocorrência de casos de tuberculose.

#### 5.2.4 Resultados dos testes tuberculínicos (PPD).

As leituras dos testes tuberculínicos (PPD) realizadas 72 horas após sua aplicação estão apresentadas, primeiramente nas Figuras 5.5 a 5.9. Nas Figuras 5.5 e 5.6 estão a distribuição total das reações mensuradas e o detalhamento daquelas distintas de zero.

A Tabela 5.19 apresenta a distribuição das reações ao PPD, agrupadas de acordo com o tamanho das reações e local de residência. Não foram evidenciadas diferenças relevantes e estatisticamente significantes na distribuição de reações entre as aldeias estudadas ( $\chi^2 = 4,69$ ,  $p = 0,196$ ). Isto pode ser observado, também, nas Figuras 5.7 A e B e 5.8 A e B, que representam a distribuição do tamanho das reações medidas nos indivíduos residentes nas aldeias estudadas.

Tabela 5.19: Distribuição das reações ao PPD (em mm), de acordo com o local de residência (N = 505).

REAÇÃO (mm)	Local de Residência		Total	
	Santo André e Bom Futuro	Lage		
0  -- 5	n	169	126	295
	%	58,3	58,6	58,4
5  -- 10	n	32	16	48
	%	11,0	7,4	9,5
10  -- 15	n	39	23	62
	%	13,4	10,7	12,3
15 e +	n	50	50	100
	%	17,2	23,3	19,8
Total	N	290	215	505
	%	100,0	100,0	100,0

Figura 5.5: Histograma das reações ao PPD - população total,  
Lage, Santo André e Bom Futuro, julho de 2000

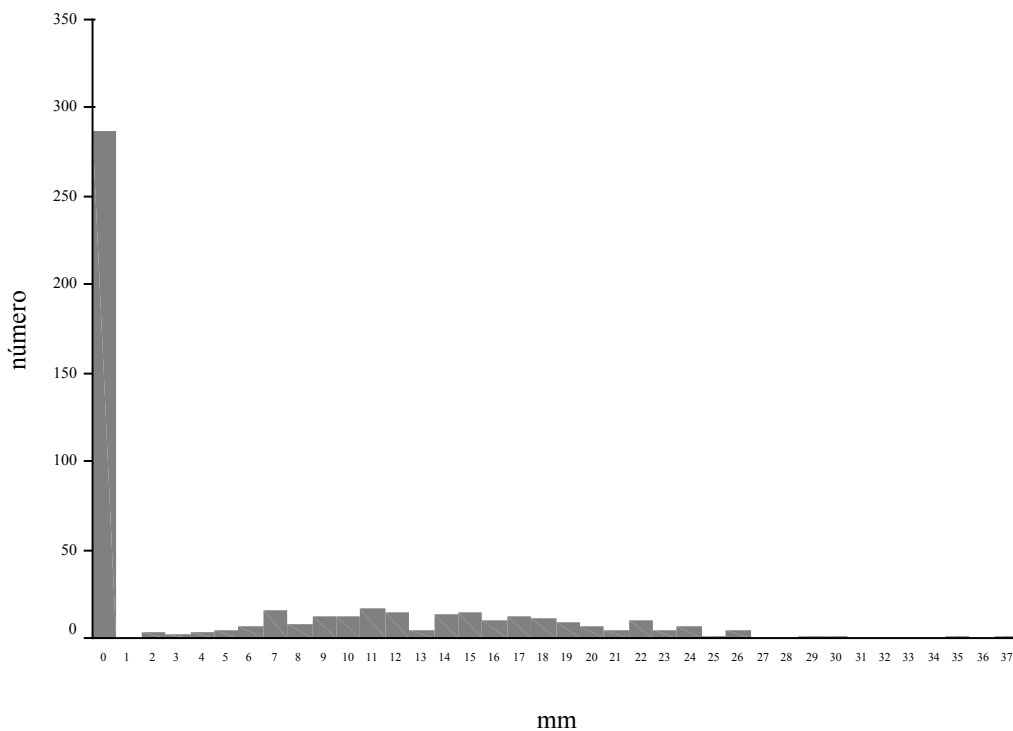


Figura 5.6: Histograma das reações ao PPD - exceto zero -  
população total, Lage, Santo André e Bom Futuro, julho de 2000.

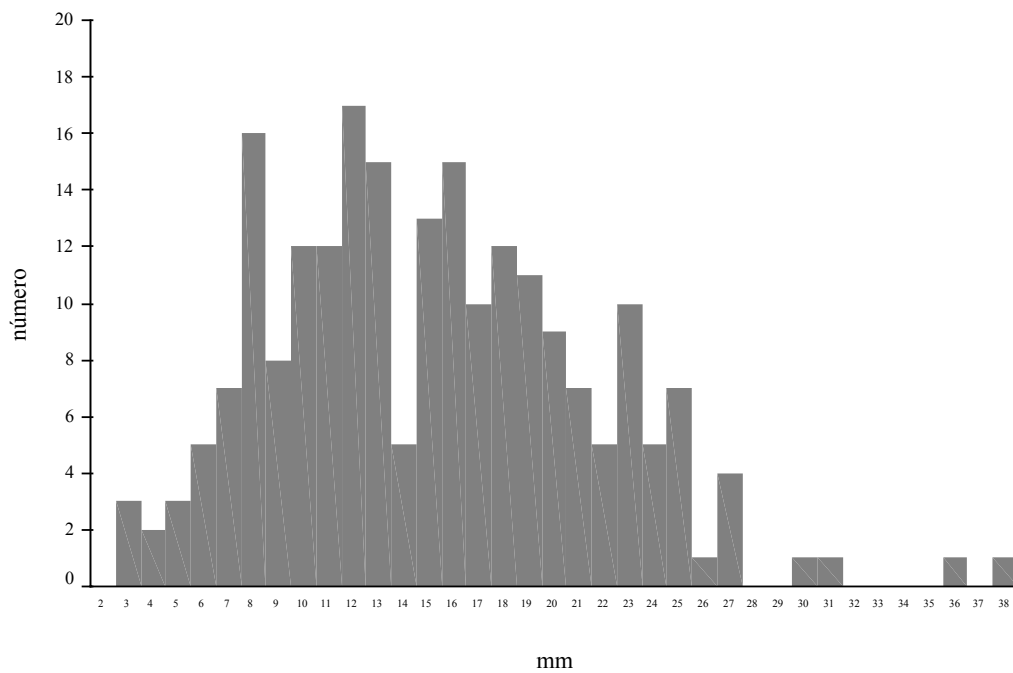




Figura 5.7a: Reações ao PPD, população total,  
Lage, Julho de 2000

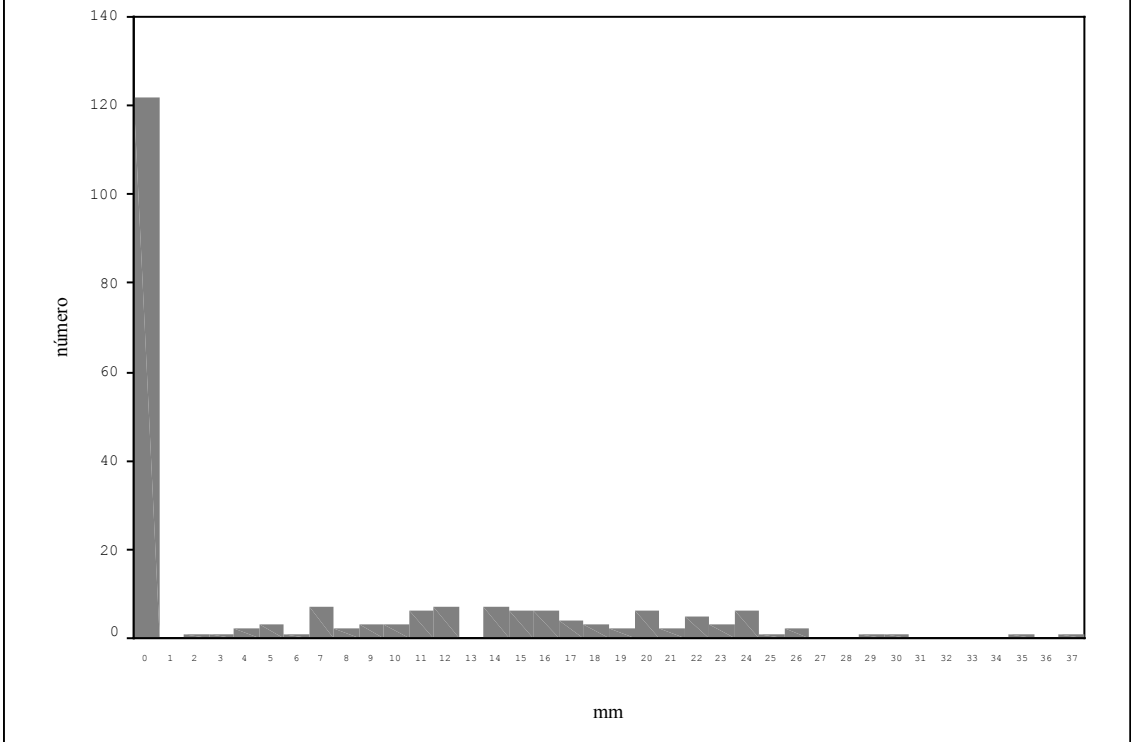


Figura 5.7b: Reações ao PPD - exceto zero -  
população total, Lage, Julho de 2000.

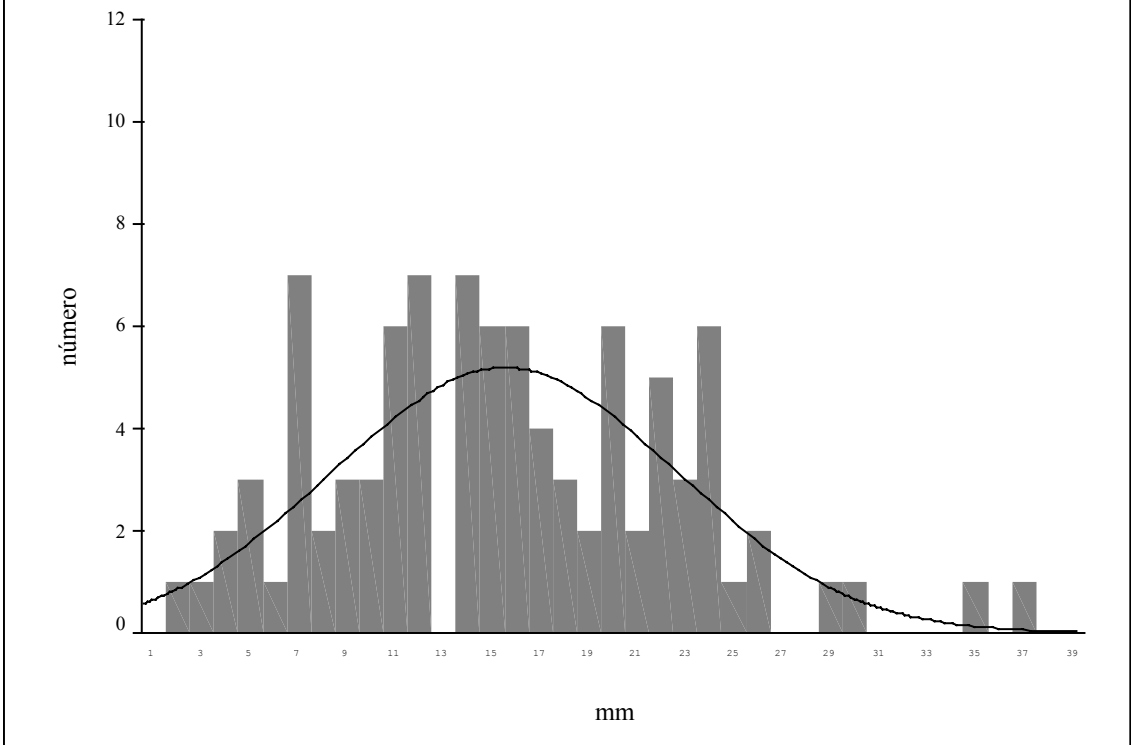


Figura 5.8a: Reações ao PPD - população total

Santo André e Bom Futuro, julho de 2000.

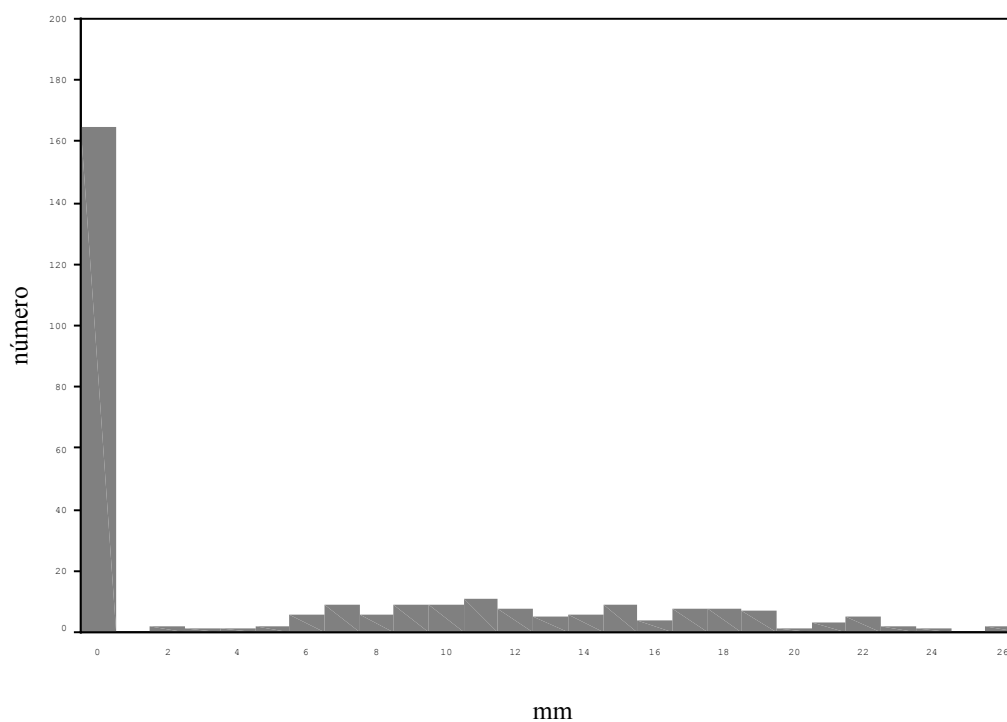
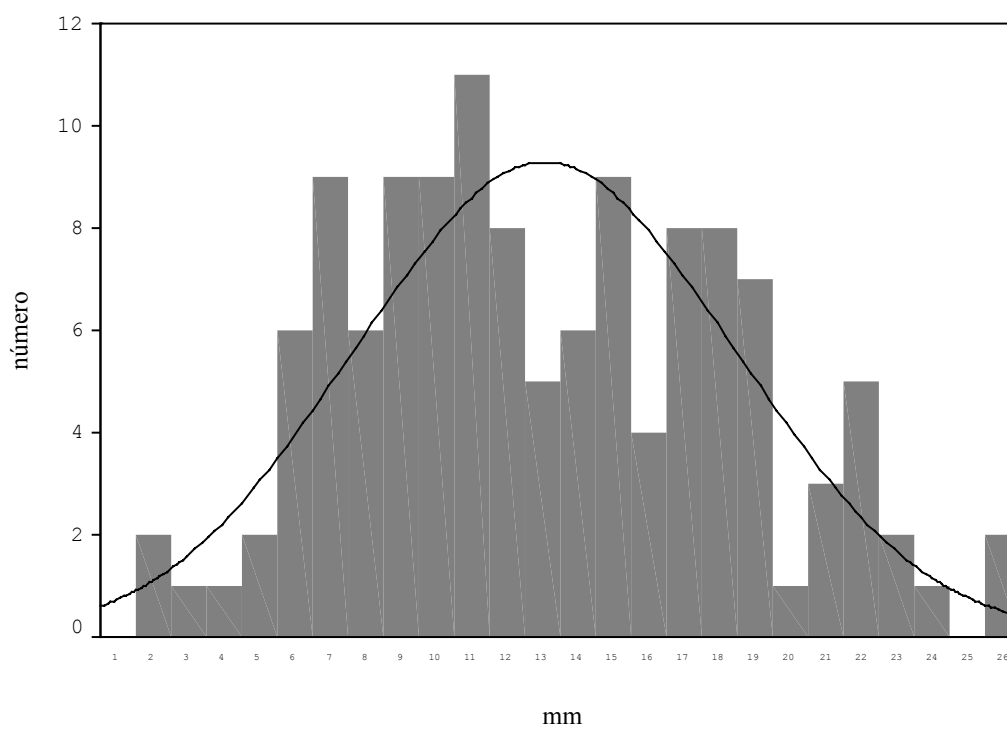


Figura 5.8b: Reações ao PPD - exceto zero - população total

Santo André e Bom Futuro, julho de 2000



As medidas do PPD apresentaram uma amplitude de 0 a 37 mm, sendo que 58,4% dos indivíduos tiveram reações menores de 5 mm. A proporção de reatores intermediários, entre 5 e 9,9 mm foi de 9,5% e os indivíduos reatores fortes, com endureção de 10 mm ou mais, representaram uma proporção de 32,1%.

Os indivíduos foram agrupados de acordo com o tamanho das reações medidas 72 horas após a aplicação do PPD. Foram considerados não reatores aqueles indivíduos cujas reações mediam entre zero e nove milímetros, agrupando, portanto os não reatores com os reatores fracos. Os reatores fortes (indivíduos cujas reações eram superiores a nove milímetros) foram tratados como reatores.

Ao separar os dois grupos (reatores e não reatores), é possível identificar uma distribuição bimodal, com uma deflexão não tão forte como encontrada em outros estudos (Camacho, 1988; Watkins et al., 2000; Tupasi et al., 2000), mas que permite distinguir claramente duas sub-populações que tudo parece indicar serem de infectados e não infectados, mesmo na presença de vacinação BCG recente (Figura 5.6).

Um dos objetivos do estudo foi avaliar as possíveis associações existentes entre o resultado do PPD e algumas variáveis demográficas, a ocorrência da doença a história vacinal anterior e a vacinação recente com BCG, realizada em fevereiro de 2000. Como não foram evidenciadas diferenças entre as aldeias estudadas, os resultados apresentados referem-se ao conjunto da população estudada.

Não foram encontradas diferenças significativas entre reatores e não reatores por sexo ( $\chi^2 = 0,005$ ,  $p > 0,9$ ), sendo que a razão de chances calculada foi de 1,00, com um intervalo de confiança variando de 0,69 a 1,46. Valores semelhantes foram encontrados ao estratificar a população pelo local de residência. Na Tabela 5.20 está a distribuição total dos indivíduos estudados de acordo com o resultado do PPD, sexo e faixa etária, e as respectivas medidas de associação.

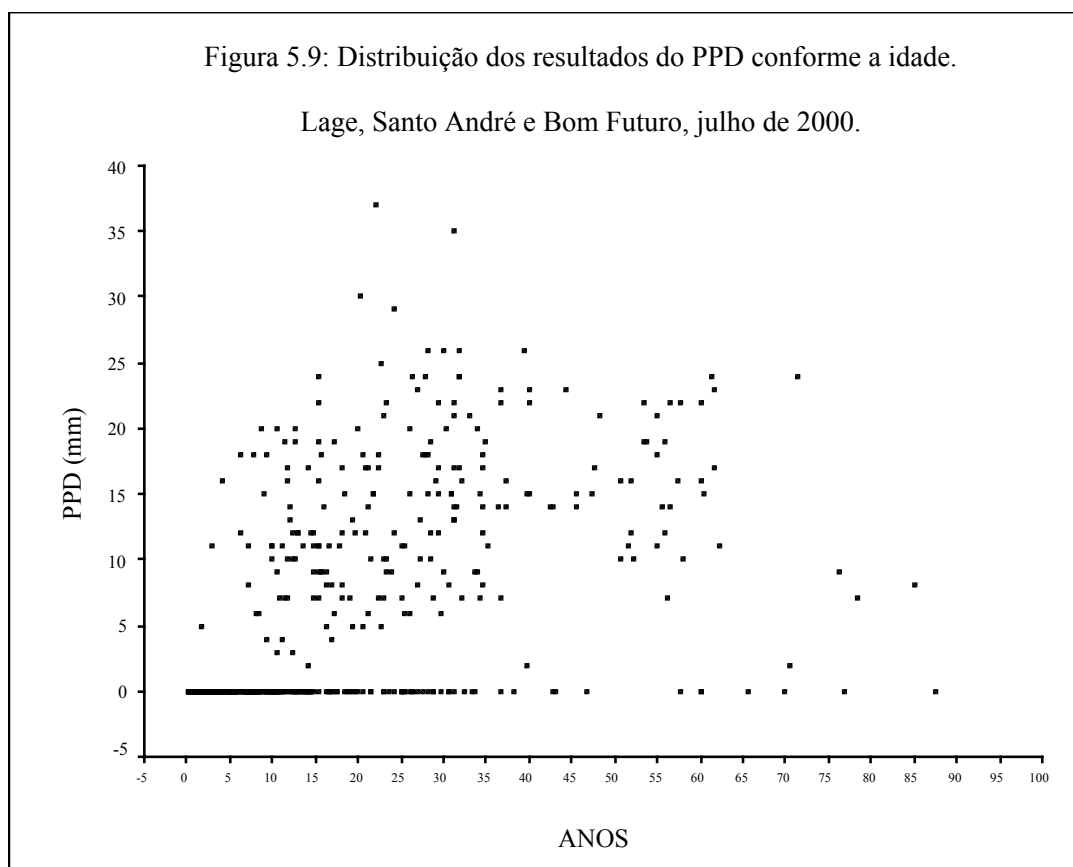
Como se observa na Figura 5.9, é evidente a relação positiva entre os resultados do PPD e a idade (coeficientes de correlação de Pearson e de Spearman de 0,517 e 0,634, respectivamente, ambos com  $p < 0,01$ ).

Ao avaliar a possível associação entre os resultados do PPD e vacinações anteriores com BCG, através de análise estratificada, os resultados obtidos foram inesperados, na medida em que não se confirmou a associação prevista, com um  $\chi^2 = 0,3326$  ( $p = 0,56$ ),

Tabela 5.20: Estratificação dos indivíduos examinados, conforme o resultado do PPD, sexo e faixa etária (em anos) e Razão de Chances. Lage, Santo André e Bom Futuro, 2000.

Faixa Etária	Não Reator		Sub- Total (%)	Reator		Sub- Total (%)	TOTAL (%)	RC* (IC a 95%)
	Masc. (%)	Fem. (%)		Masc. (%)	Fem. (%)			
00  -- 05	63 (57,3)	47 (42,7)	110 (98,2)	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (1,8)	112 (100,0)	0,75 (0,05 – 12,24)
05  -- 15	45 (52,3)	41 (47,7)	86 (90,5)	4 (44,4)	5 (55,6)	9 (9,5)	95 (100,0)	0,73 (0,18 – 2,90)
15  -- 40	32 (60,4)	21 (39,6)	53 (71,6)	14 (66,7)	7 (33,3)	21 (28,4)	74 (100,0)	1,31 (0,45 – 3,79)
40 e +	38 (40,4)	56 (59,6)	94 (42,0)	65 (50,0)	65 (50,0)	130 (58,0)	224 (100,0)	1,47 (0,86 – 2,52)
<b>TOTAL</b>	<b>178 (51,9)</b>	<b>165 (48,1)</b>	<b>343 (67,9)</b>	<b>84 (51,8)</b>	<b>78 (48,2)</b>	<b>162 (32,1)</b>	<b>505 (100,0)</b>	<b>1,4 (0,9 – 2,3)</b>

\*Teste de Breslow-Day para homogeneidade da RC:  $\chi^2 = 1,05$  ( $p > 0,7$ )



Coefficientes de correlação de Pearson e Spearman: 0,517 e 0,634 ( $p < 0,01$ ), respectivamente.

como pode ser visto na Tabela 5.21. Ao calcular a RC bruta, sem levar em consideração a distribuição por faixa etária de reatores e não reatores, considerando o estado vacinal como variável explicativa, o resultado da mesma foi 0,78 (IC: 0,33 – 1,82).

Tabela 5.21: Estratificação dos indivíduos examinados conforme o resultado do PPD, estado vacinal e faixa etária (em anos), e razão de chances. Lage, Santo André e Bom Futuro, 2000.

Faixa* Etária	Reator		Sub-Total (%)	Não Reator		Sub-Total (%)	TOTAL (%)	RC** (IC a 95%)
	Vac. (%)	Não Vac. (%)		Vac. (%)	Não Vac. (%)			
00  -- 05	2 (100,0)	– (–)	2 (1,8)	103 (95,4)	5 (4,6)	108 (98,2)	110 (100,0)	-
05  -- 15	9 (100,0)	– (–)	9 (9,6)	83 (97,6)	2 (2,4)	85 (90,4)	94 (100,0)	–
15  -- 40	21 (100,0)	– (–)	21 (28,4)	52 (98,1)	1 (1,9)	53 (71,6)	74 (100,0)	–
40 e +	120 (93,0)	9 (7,0)	129 (57,9)	87 (92,6)	7 (7,4)	94 (42,1)	223 (100,0)	1,07 (0,38 – 2,99)
TOTAL	152 (94,4)	9 (5,6)	161 (32,1)	325 (95,6)	15 (4,4)	340 (67,9)	501 (100,0)	1,23 (0,46 – 3,32)

\* Estado vacinal desconhecido de 4 indivíduos.

\*\*Teste de Breslow-Day para homogeneidade da RC:  $\chi^2 = 0,65$  ( $p = 0,9$ )

Quanto à vacinação realizada em fevereiro, a possível associação com PPD foi avaliada, sendo que os resultados estão na Tabela 5.22. Observe-se que, entre os vacinados, a proporção de reatores era inferior à encontrada entre os vacinados anteriormente. Neste caso, não foi possível detectar diferenças entre os grupos ( $\chi^2 = 1,02$ , com  $p = 0,3$  e razão de chances de 1,24, com intervalo de confiança a 95% variando de 0,81 a 1,89).

Outra associação estudada foi entre PPD e notificação anterior de tuberculose. Inicialmente, os dados são apresentados sem nenhum tipo de estratificação. Posteriormente, são apresentados os resultados em separado das pessoas com passado de tuberculose e das que não tiveram a doença.

As reações ao PPD, na população geral, de acordo com história anterior de tuberculose, resgatada através das notificações de casos, estão na Tabela 5.23.

Tabela 5.22: Distribuição dos indivíduos examinados conforme o resultado do PPD e se foi ou não vacinado com BCG em fevereiro de 2000, Lage, Santo André e Bom Futuro, julho de 2000.

Situação vacinal	PPD		Total
	Reator (%)	Não Reator (%)	
Vacinado	116 (30,8)	260 (69,2)	376 (74,5)
Não vacinado	46 (35,7)	83 (64,3)	129 (25,5)
Total	162 (32,1)	343 (67,9)	505 (100,0)

Tabela 5.23: Distribuição da população de acordo com reação ao PPD e notificação anterior de tuberculose.

Tuberculose anterior	PPD		Total
	Reator (%)	Não Reator (%)	
Sim	49 (68,1)	23 (31,9)	72 (100,0)
Não	113 (26,1)	320 (73,9)	433 (100,0)
Total	162 (32,1)	343 (67,9)	505 (100,0)

Foram identificadas diferenças importantes nos dois grupos ( $\chi^2 = 49,88$ , com  $p < 0,001$  e razão de chances de 6,11, com intervalo de confiança a 95% de 3,55 a 10,51). As Figuras 5.10 A e B apresentam a distribuição das reações ao PPD separadamente entre os indivíduos com e sem notificação anterior de tuberculose.

Uma visualização mais detalhada da distribuição, ao excluir da apresentação os indivíduos que não tiveram nenhuma reação ao PPD, pode ser observada nas Figuras 5.10-C e D.

Nas Figuras 5.11-A a 5.12-D estão apresentadas as distribuições das reações ao PPD, no conjunto e excluindo os indivíduos sem reação, para as aldeias Lage, Santo André e Bom Futuro, também separando aqueles com notificação anterior de tuberculose daqueles sem história pregressa da doença.

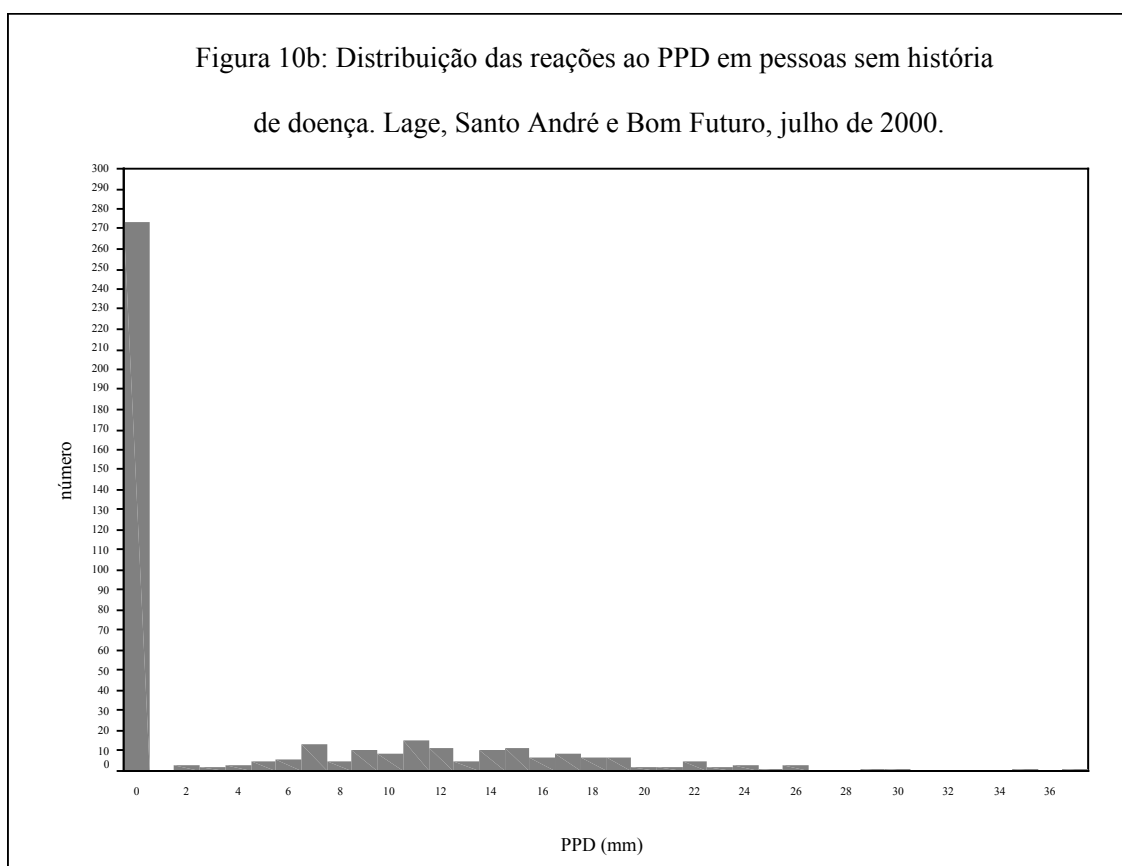
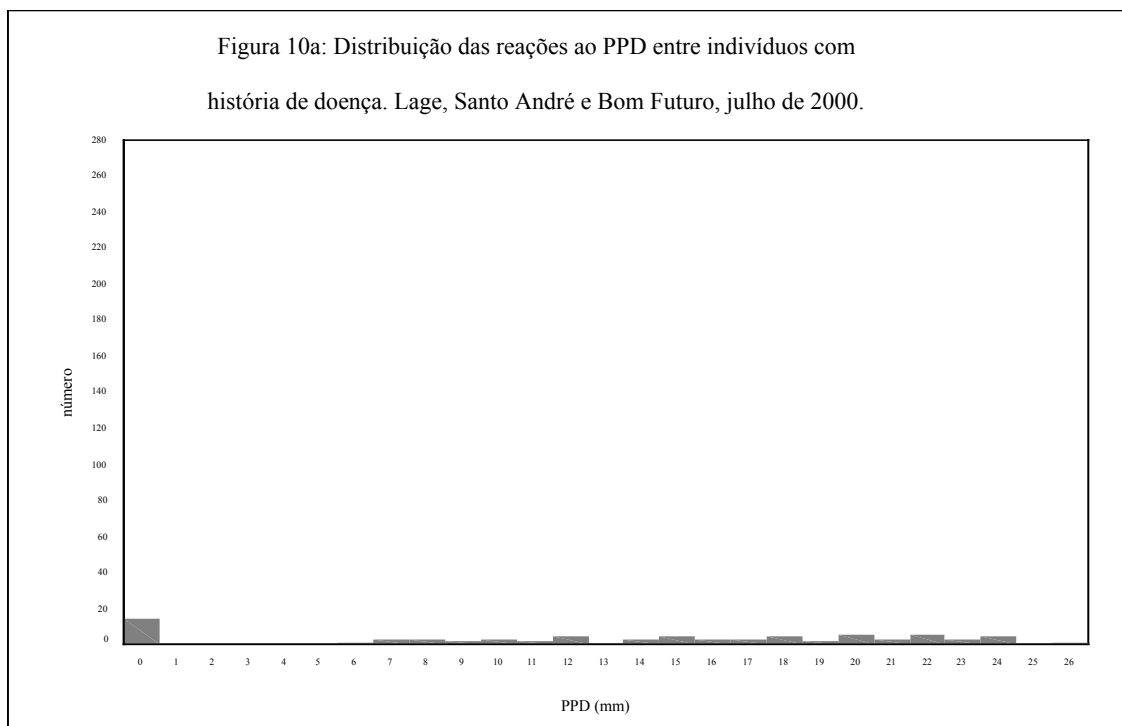


Figura 5.10 C: Distribuição das reações ao PPD (exceto zero) em pessoas com história de doença. Lage, Santo André e Bom Futuro, julho de 2000.

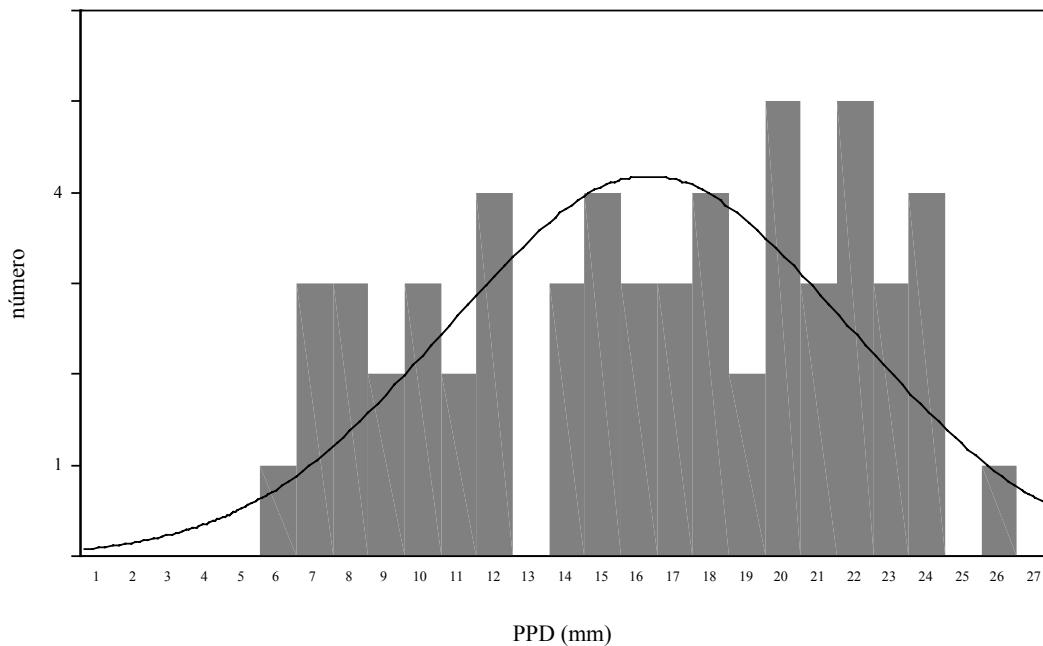


Figura 5.10 D: Distribuição das reações ao PPD (exceto zero) em pessoas sem história de doença. Lage, Santo André e Bom Futuro, julho de 2000.

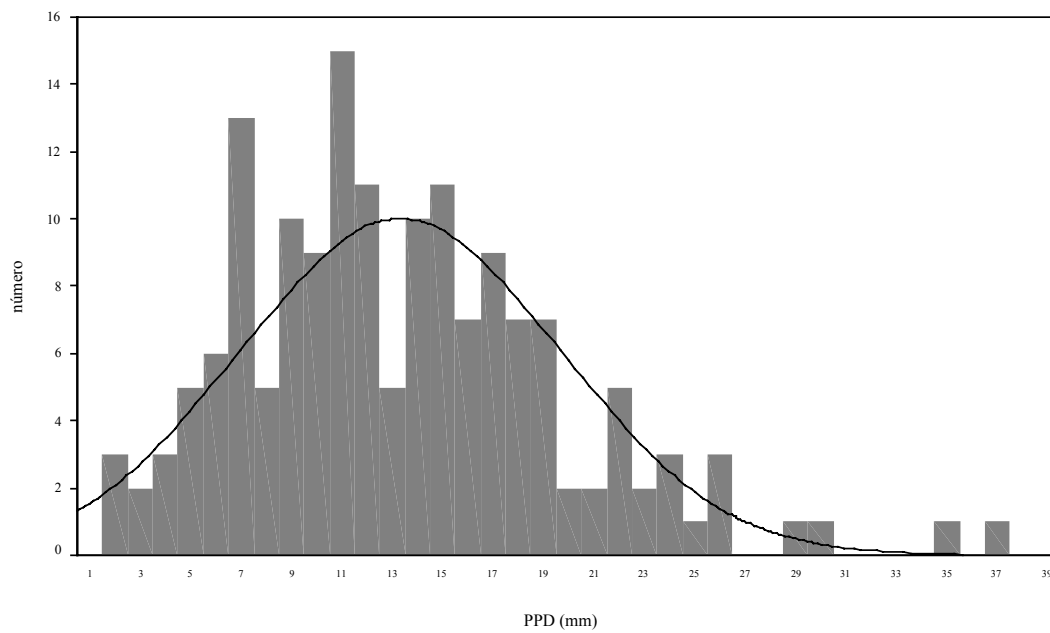




Figura 5.11 A: Distribuição das reações ao PPD entre  
pessoas sem doença. Lage

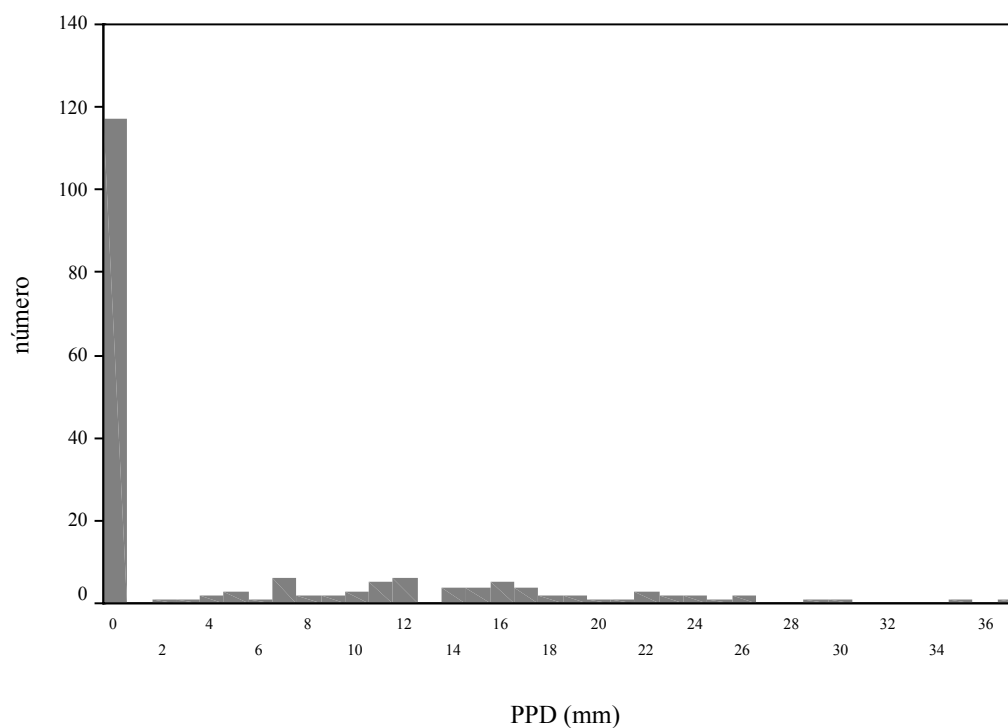


Figura 5.11 B: Distribuição das reações ao PPD (exceto zero) entre  
pessoas sem doença. Lage

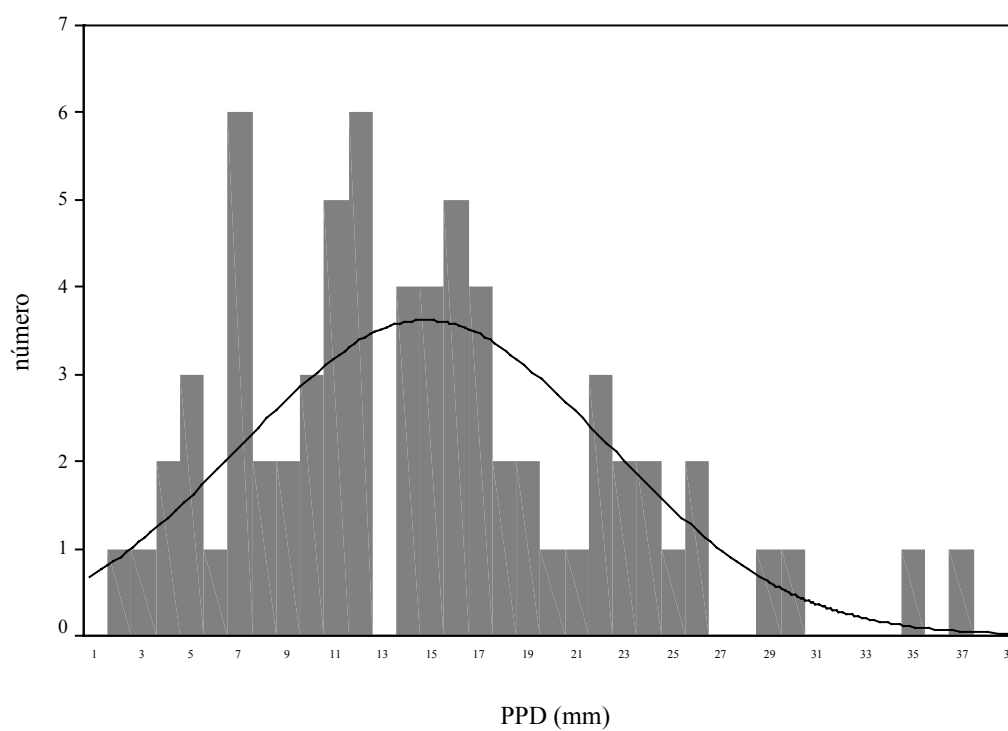


Figura 5.11 C: Distribuição das reações ao PPD entre  
pessoas com doença. Lage

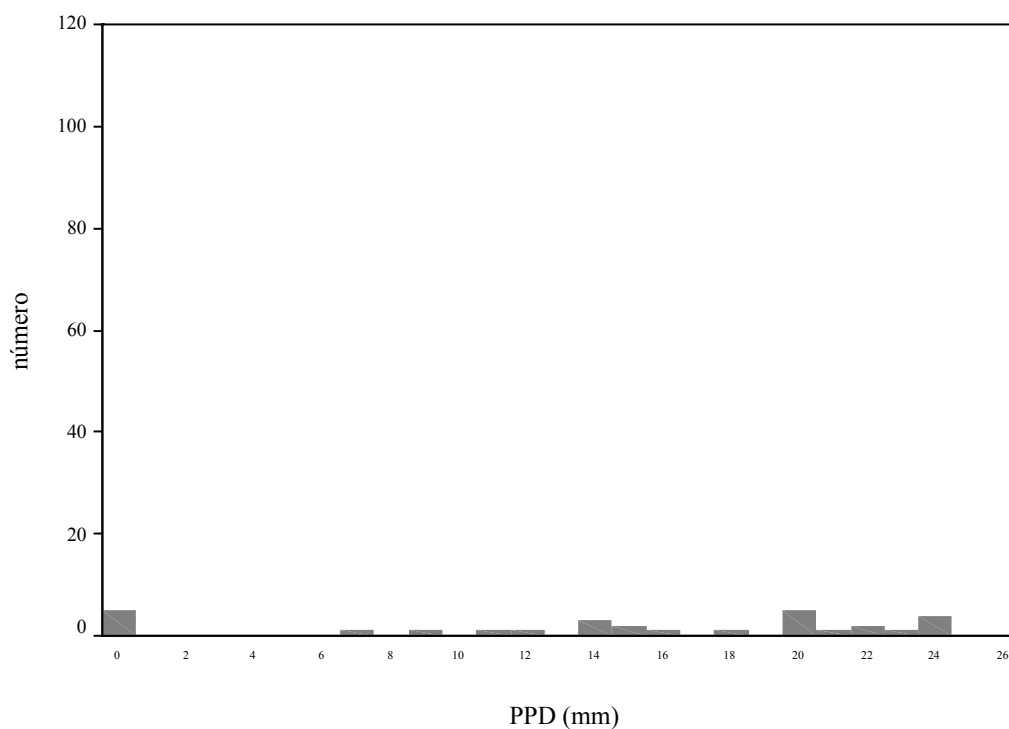


Figura 5.11 D: Distribuição das reações ao PPD (exceto zero) entre  
pessoas com doença. Lage

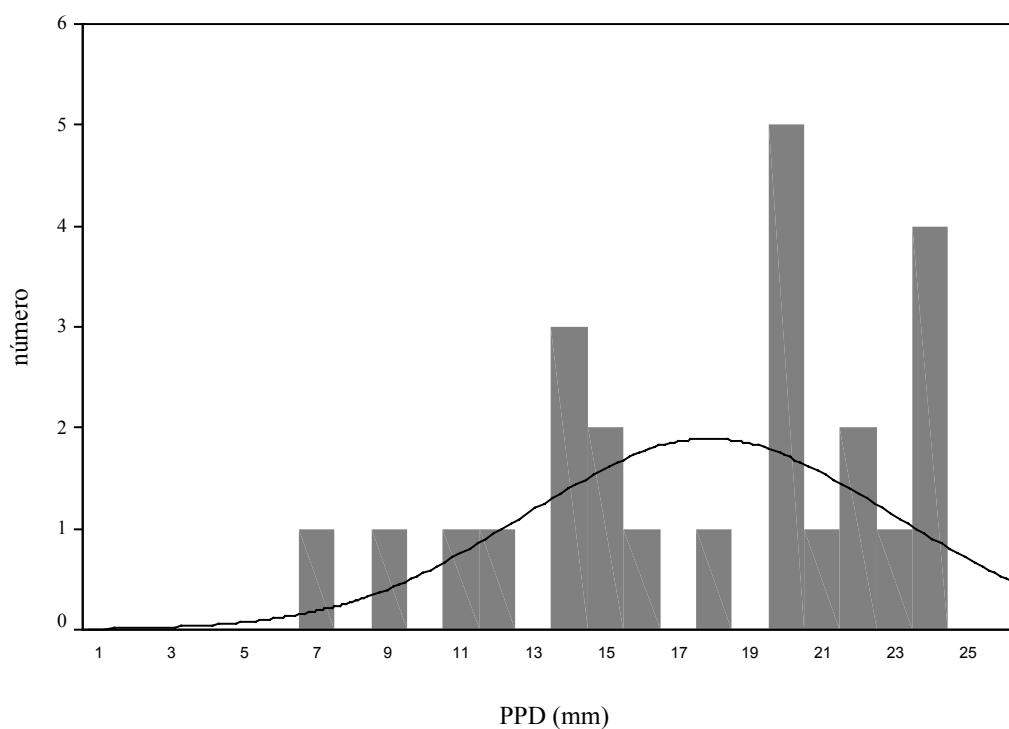


Figura 5.12 A: Distribuição das reações ao PPD entre pessoas sem doença. Santo André e Bom Futuro

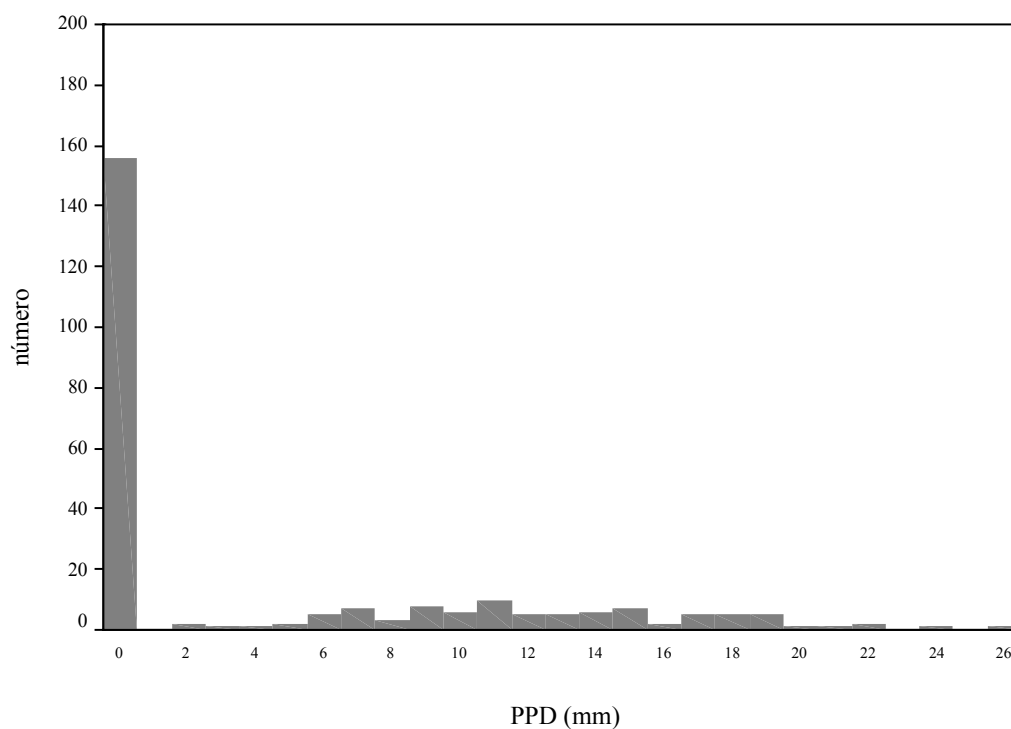


Figura 5.12 B: Distribuição das reações ao PPD(exceto zero) entre pessoas sem doença. Santo André e Bom Futuro

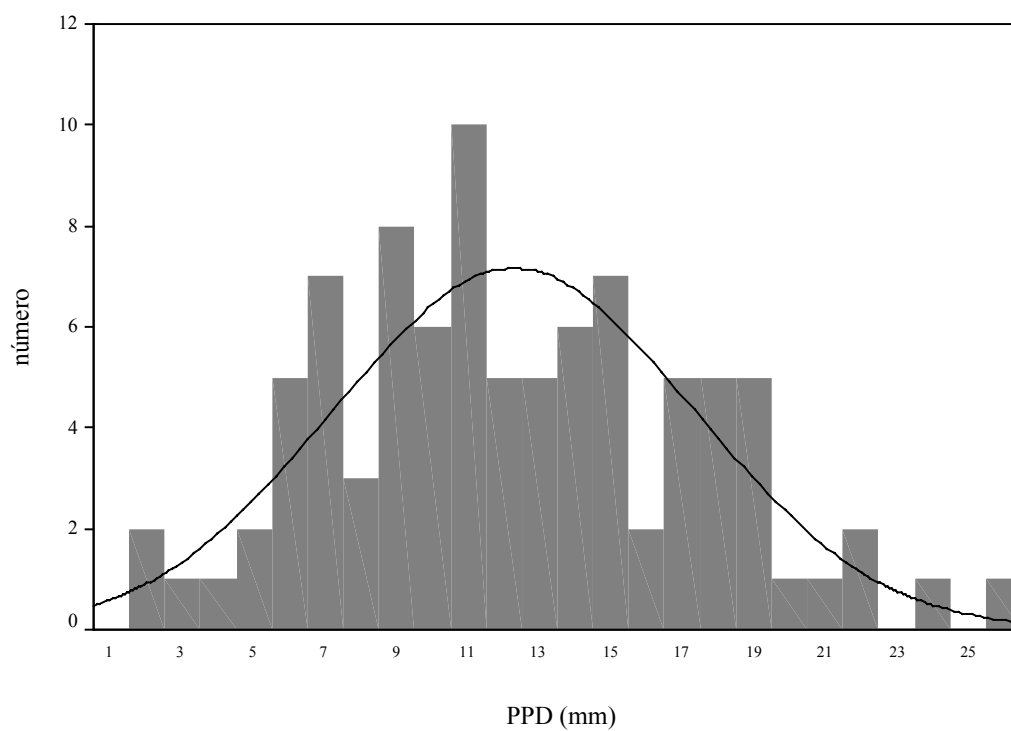


Figura 5.12 C: Distribuição das reações ao PPD entre pessoas com doença. Santo André e Bom Futuro

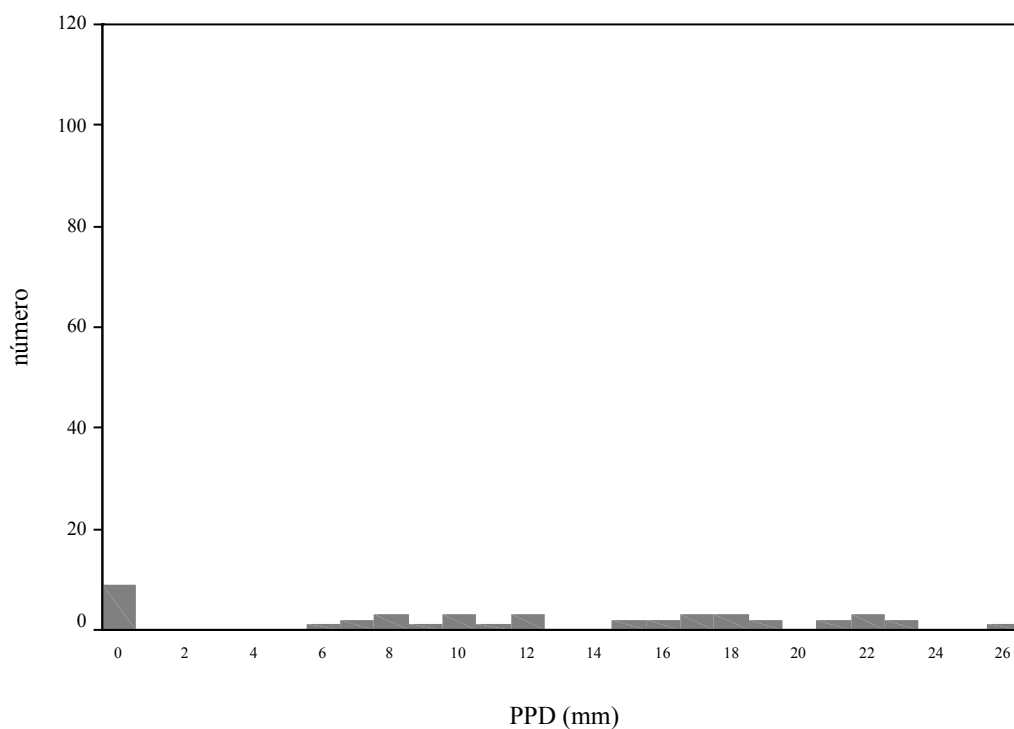
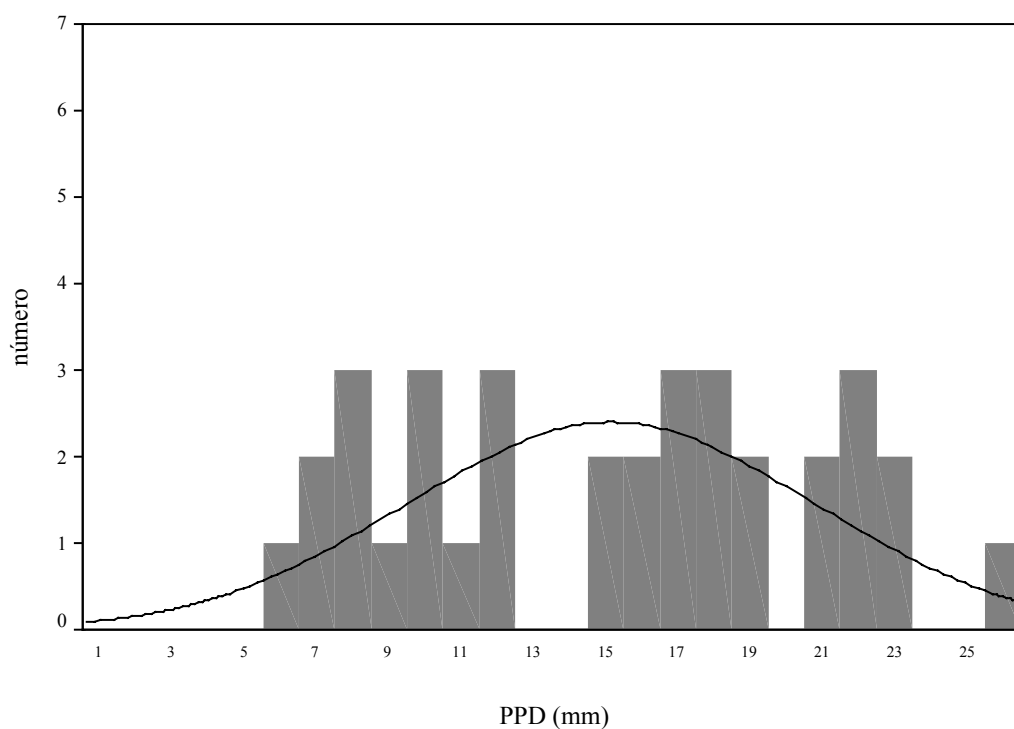


Figura 5.12 D: Distribuição das reações ao PPD(exceto zero) entre pessoas com doença. Santo André e Bom Futuro



Os resultados da estratificação das reações ao PPD de acordo com notificação anterior de tuberculose e faixa etária estão discriminados na Tabela 5.24, assim como as medidas de associação calculadas. Ao utilizar uma única medida de associação, o que é possível dada a homogeneidade dos estratos, foi identificada razão de chances de 3,0 para aqueles que tiveram notificação anterior de tuberculose. Isto é, as chances de ser reator eram três vezes maiores entre os que tinham notificação anterior do que os que não tinham.

Tabela 5.24: Estratificação dos indivíduos examinados conforme o resultado do PPD, notificação anterior de tuberculose e faixa etária (em anos), e Razão de Chances. Lage, Santo André e Bom Futuro, 2000.

Faixa Etária	Reator			Não Reator			TOTAL (%)	RC* (IC a 95%)
	Tub. (%)	Não Tub. (%)	Sub-Total (%)	Tub. (%)	Não Tub. (%)	Sub-Total (%)		
00  -- 05	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (1,8)	2 (1,8)	108 (98,2)	110 (98,2)	112 (100,0)	54,0 (2,4 – 1204,3)
05  -- 15	2 (22,2)	7 (77,8)	9 (9,5)	4 (4,6)	82 (95,4)	86 (90,5)	95 (100,0)	5,9 (0,9 – 37,8)
15  -- 40	4 (19,1)	17 (80,1)	21 (28,4)	2 (3,8)	51 (96,2)	53 (71,6)	74 (100,0)	6,0 (1,0 – 35,7)
40 e +	42 (32,3)	88 (67,7)	130 (58,0)	15 (16,0)	79 (84,0)	94 (42,0)	224 (100,0)	2,5 (1,3 – 4,9)
TOTAL	49 (30,2)	113 (69,8)	162 (32,1)	23 (6,7)	320 (93,3)	343 (67,9)	505 (100,0)	3,0 (1,7 – 5,5)

\*Teste de Breslow-Day para homogeneidade da RC:  $\chi^2 = 6,86$  ( $p = 0,08$ )

Outra característica que pode interferir no tamanho das reações ao PPD é o perfil nutricional da população, em especial entre as crianças. Foram estudadas as relações existentes entre as distribuições dos valores dos escores Z dos índices antropométricos e PPD. Na Figura 5.13 está demonstrada a relação existente entre o índice estatura para idade e as medidas da reação. Pode-se observar que a correlação entre as variáveis é fraca. Isto foi confirmado, sendo o coeficiente de correlação de Pearson calculado em 0,069 ( $p = 0,39$ ). As correlações entre PPD e os dois outros índices (peso para idade e peso para estatura) também se mostraram baixas e estatisticamente não significantes.

Na busca de possíveis explicações para um indivíduo ser ou não reator ao PPD, além da exploração bivariada das variáveis apresentadas, foi também calculada uma

regressão logística. As variáveis explanatórias utilizadas foram a notificação anterior de tuberculose, vacinação BCG no passado, sexo, local de residência e idade. A concordância entre as probabilidades previstas e observadas foi de 83,3% e o percentual de discordância foi de 16,5%. O valor de  $-2 \log \textit{likelihood}$  foi de 491,599, com um  $\chi^2$  de Wald de 93,41, com 5 graus de liberdade ( $p < 0,0001$ ). Os resultados da análise multivariada estão apresentados na Tabela 5.25.

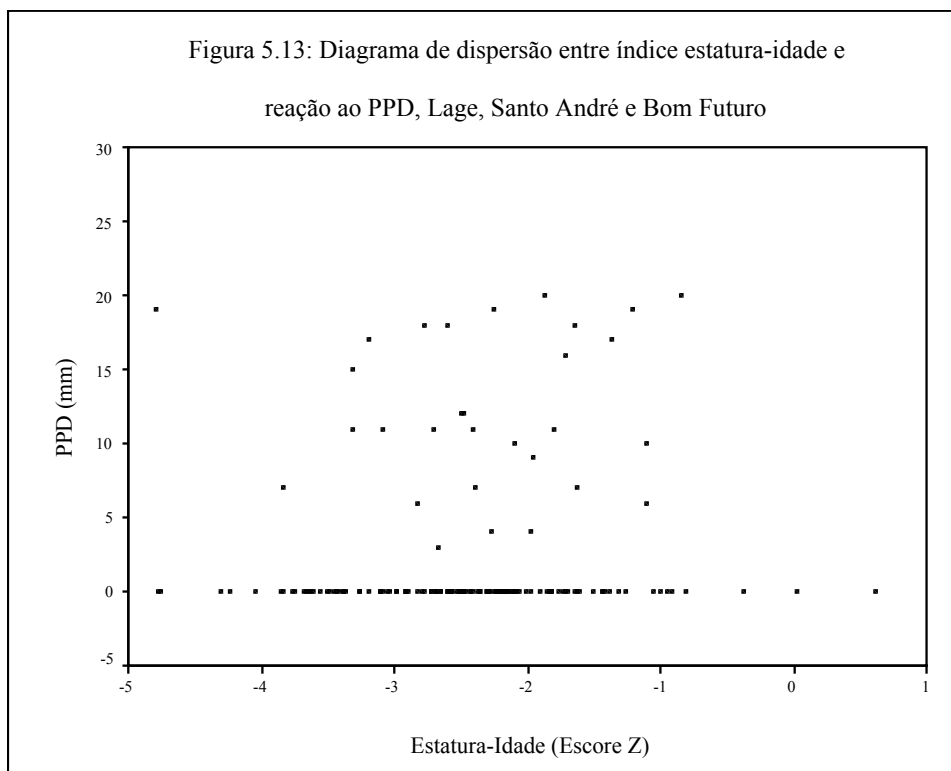


Tabela 5.25: Resultados da regressão logística utilizados na predição de reator ao PPD.

Variável	Coefficiente	Erro Padrão	P-valor	Razão de Chances (IC a 95%)
Intercepto	-4,1982	0,7811	< 0,0001	
Notificação Anterior	1,0616	0,3200	0,0009	2,891 (1,544 – 5,413)
Idade	0,0710	0,0086	< 0,0001	1,074 (1,056 – 1,092)
BCG anterior	2,2004	0,6924	0,0015	9,029 (2,324 – 35,074)
Sexo	-0,2685	0,2268	0,2365	0,765 (0,490 – 1,192)
Residência	-0,2103	0,2265	0,3533	0,810 (0,520 – 1,263)

A equação de regressão logística, relacionando as variáveis estudadas com o a probabilidade de ser reator ao PPD pode ser expressa na seguinte equação:

$$\text{Logit de } \hat{Y} = -4,1982 + 1,0616 x_1 + 0,0710 x_2 + 2,2004 x_3 - 0,2685 x_4 - 0,2103 x_5$$

Onde:

$$\hat{Y} = \text{Reator estimado}$$

$x_1 = 1$  se tuberculose notificada

Caso contrário  $x_1 = 0$

$x_2 =$  idade (em anos)

$x_3 = 1$  se vacinado anteriormente com BCG

Caso contrário  $x_3 = 0$

$x_4 = 1$  se do sexo feminino

Caso contrário  $x_4 = 0$

$x_5 = 1$  se residente em Santo André ou Bom Futuro

Caso contrário  $x_5 = 0$

Deste conjunto, as variáveis associadas à reação ao PPD, com significância estatística, são a notificação de tuberculose, a idade e vacinação anterior com BCG. Quanto à notificação de tuberculose, como o coeficiente é positivo, significa que  $x_1$  é diretamente proporcional a  $\hat{Y}$ , isto é, quando o valor de  $x_1$  muda de 0 para 1 e o valor das outras variáveis independentes permanece o mesmo, o log da odds de ser reator aumenta em 1,0616. A razão de chances de 2,891 significa que a chance de ser reator é 2,891 vezes maior entre os indivíduos que tiveram um caso de tuberculose notificado do que entre os que não tiveram, entre a população estudada.

Quanto maior a idade, maior a chance de ser reator. O seu coeficiente corresponde à mudança do logaritmo da razão entre as probabilidades de ocorrência ou não de ser reator ao PPD para cada ano a mais de idade. Mantendo as demais variáveis constantes, as chances de ser reator versus não ser são 7,4% maiores para cada ano a mais na idade dos indivíduos da população estudada.

Se o indivíduo foi vacinado anteriormente com BCG, o log da odds de ser reator aumenta em 2,2004 e a razão de chances de 9,029 significa que a chance de ser reator é 9 vezes maior entre os indivíduos vacinados do que se não fossem vacinados. Ter sido vacinado ou revacinado em fevereiro (4 meses antes da aplicação do PPD), doença anterior referida (variáveis excluídas do modelo), sexo e local de residência não apresentaram, para esta população, associação direta com ser ou não reator, sendo que as mudanças na predição total da análise multivariada não são significantes. Foi testada também uma

variável representando o tempo transcorrido entre o diagnóstico de tuberculose e a data de realização do PPD, não contribuindo de forma significativa para a ocorrência ou não de reatores ao PPD. O modelo de regressão apresentado sugere, portanto, como associação direta ou inversa com ser ou não reator ao PPD, na população estudada, a notificação de tuberculose, a idade e a vacinação anterior com BCG.



## **CAPÍTULO 6**

### **DISCUSSÃO E CONCLUSÕES**

A distribuição da tuberculose no mundo não é homogênea, sendo fortemente influenciada por fatores sócio-econômicos (Tocque et al., 1999). Os segmentos populacionais sócio-economicamente menos favorecidos são aqueles que tendem a apresentar maior vulnerabilidade à doença (Elender et al., 1998; Cantwell et al., 1998). Os resultados obtidos a partir da análise do banco de dados do PCT-RO estão de acordo com a literatura, no sentido de apontar os grupos indígenas como mais vulneráveis à tuberculose.

Deve-se ressaltar, contudo, que a expressão da tuberculose em populações indígenas pode assumir especificidades que as distinguiriam de outros grupos populacionais. Há autores que sugerem que fatores de ordem biológica desempenham um papel relevante na história natural da tuberculose nesses grupos. Sousa et al. (1997), a partir de estudo recente realizado entre os Yanomámi, no Estado de Roraima, logo após a ocorrência de um surto de tuberculose, sugerem a existência de baixa resposta imunológica entre populações indígenas sem contato anterior com o bacilo. Segundo Manfreda et al. (1993), a população nativa da América do Norte tem menor resistência “natural” contra o bacilo da tuberculose do que os de origem européia, sem que haja, no entanto, comprovações de que esta diferença seja determinada por fatores genéticos.

Mesmo que fatores biológicos/genéticos possam ter um peso diferenciado na determinação do perfil epidemiológico da tuberculose em populações indígenas, é amplamente reconhecido o papel determinante exercido por fatores sócio-econômicos e ambientais. Tanto em indígenas como em não indígenas, a pobreza pode ser considerada como um dos fatores de risco mais importantes: está na origem da desnutrição e da reduzida resistência natural contra a doença. Aglomerados domiciliares, habitações e condições sanitárias inadequadas contribuem para a disseminação da infecção entre os suscetíveis. Provavelmente grande parte do risco tradicionalmente atribuído à “raça” ou etnia de fato esteja relacionado com condições sócio-econômicas (Cantwell et al., 1998). No entanto, em se tratando de populações indígenas, é complexo estabelecer o que são “condições inadequadas de vida”, utilizando como critérios referências oriundas de outros

contextos sócio-econômicos e culturais. Outro fator associado à tuberculose é o alcoolismo que, além de contribuir para a redução da resistência natural contra a tuberculose, é uma importante causa da baixa adesão ao tratamento (Friedman et al., 1987).

Neste estudo verificou-se uma maior proporção de casos de tuberculose entre indígenas, após se considerar o tamanho de sua população no estado de Rondônia. É possível que tal resultado esteja relacionado tanto com as condições sócio-econômicas e ambientais em que vivem estas populações (com habitação e saneamento precários e ocorrência de desnutrição crônica) assim como com fatores biológicos intrínsecos. No entanto, as informações disponíveis e o desenho desse estudo não permitem dimensionar o papel diferencial de fatores sócio-econômicos vis-à-vis biológicos na epidemiologia da tuberculose nestas populações.

Assim como se observa em outras regiões do Brasil, a distribuição dos casos de tuberculose dentro do Estado de Rondônia não é uniforme. As taxas de incidência variam de forma expressiva entre municípios, sendo que a organização das medidas de controle existentes pode explicar estas diferenças para localidades com características demográficas, sócio-culturais e geográficas semelhantes (Netto et al., 1999). Na distribuição dos casos notificados por município, a capital, Porto Velho, apresenta uma grande concentração de casos. É provável que isto se deva a uma rede de diagnóstico, tratamento e notificação melhor estruturada do que nos outros municípios. Porto Velho concentra a rede terciária dos serviços de saúde do estado, com o Hospital de Base Ary Pinheiro, o Centro de Medicina Tropical de Rondônia e a Policlínica Oswaldo Cruz. Apresenta também a maior rede básica de serviços de saúde proporcionais à população e o maior número (absoluto e proporcional), de profissionais de saúde do Estado. Os municípios que concentram o maior número de casos logo a seguir são aqueles pólos de atração econômica. Tais resultados estão de acordo com as observações de outros autores, como Gessner (1998) e Hijjar (1994) que apontam para a estreita relação entre grau de estruturação de serviços de saúde e capacidade de identificação de casos de tuberculose.

Entre os 4.681 casos de tuberculose notificados entre 1992 e 1998, em Rondônia, a maior proporção (73%) foi observada em indivíduos entre 15 e 60 anos, significando coeficientes médios de incidência da ordem de 53,3 e 65,1/100.000 habitantes, respectivamente para a população geral e para aqueles entre 15 e 60 anos. Tal achado está de acordo com o descrito na literatura. A distribuição etária no mundo em desenvolvimento apresenta a maior prevalência no grupo etário entre 15 e 50 anos; nos países desenvolvidos, há concentração de casos em pessoas com idade superior aos 50 anos

(Opravil, 1997). Isto é compatível com a noção de que, em comunidades com baixo risco de infecção, os casos resultam de reativação endógena nos infectados, que tendem a ser os mais velhos.

Um dos resultados observados na análise do banco de dados do PCT-RO diz respeito à elevada taxa de abandono (20% do total). Este é valor que esconde extremos potencialmente reveladores, pois há amplas diferenças entre municípios, grupos populacionais, grupos etários e sexo, entre outros. Se, por um lado, ações simplificadas de diagnóstico e de tratamento gratuito e encurtado, que constituem as bases atuais do programa de controle da tuberculose, permitem alcançar desempenho superior, nas condições médias de operação da rede pública de saúde, razões ligadas à estrutura dos serviços parecem estar relacionadas à baixa capacidade de retenção dos pacientes. Estas razões se expressam também na grande proporção de casos sem confirmação bacteriológica. Do total de casos notificados, 50,8% o foram sem confirmação por baciloscopia. Este grupo pode ter incluído indivíduos cuja doença não era de fato, tuberculose, e que não responderam à medicação, ou com formas mais leves cuja resposta rápida contribuiu para o abandono do esquema de tratamento. As observações de Gonçalves et al. (1999) apontam, entre outras, para o envolvimento destas causas na baixa adesão ao tratamento. É oportuno lembrar, ao referir a fragilidade dos mecanismos diagnósticos empregados, a alta prevalência de micoses sistêmicas, especialmente a paracoccidioidomicose, em certas áreas. Coimbra Jr. e colaboradores (1994) encontraram altas taxas de positividade para paracoccidioidina e histoplasmina entre grupos Tupí-Mondé, de Rondônia e Mato Grosso e uma taxa de letalidade por esta micose superior àquela verificada em populações não indígenas do país onde a paracoccidioidomicose é endêmica (Valle et al., 1991).

Ademais, 8,2% dos casos notificados foram, em algum momento, internados em função da doença. Isto revela que a tuberculose, em um número expressivo de indivíduos, evoluiu de forma grave, onerando não somente os serviços, mas também representando um elevado custo social.

É importante chamar a atenção que o banco de dados analisado neste trabalho possivelmente apresenta uma série de deficiências relacionadas, inclusive, à própria dinâmica de funcionamento do PCT-RO. Por exemplo, para 23,1% das observações não há informação acerca do resultado final do tratamento. Esta é uma ausência de informação que, por si, evidencia de maneira contundente importantes falhas nas ações desenvolvidas pelo programa de controle da tuberculose no Estado de Rondônia. Em outras palavras, a

coordenação estadual dispõe apenas de informações parciais acerca do resultado das atividades por ela mesma desenvolvidas.

A questão mencionada no parágrafo anterior pode estar influenciando particularmente nos resultados que dizem respeito aos indígenas. Surpreendentemente, o modelo de regressão multinomial sugere um melhor desempenho das ações dirigidas para esta população, que se traduz em menores chances de óbito e de ausência de informação. Tais achados são, de certo modo, inesperados, uma vez que há fortes evidências de que as condições de saúde das populações indígenas de Rondônia são, em geral, piores do que do restante da população (Coimbra Jr. & Santos, 1994, 2000).

Que fatores poderiam explicar o “melhor desempenho” do programa de controle da tuberculose entre os indígenas, se comparado àquele entre os não-indígenas? Historicamente, a tuberculose é uma doença que foi responsável por elevados níveis de morbi-mortalidade entre as populações indígenas da Amazônia, incluindo vários grupos localizados em Rondônia (Chiappino, 1975; Coimbra Jr., 1989; Conklin, 1994). No âmbito sanitário mais geral, é uma endemia que recebe atenção diferenciada. É possível que alguns aspectos da estrutura dos serviços de saúde dirigidos para as populações indígenas possam explicar, ainda que parcialmente, os resultados da análise multivariada.

Diante da suspeita de que há um caso de tuberculose na aldeia, o indivíduo é encaminhado, pelos agentes de saúde indígenas, para a “casa do índio” localizada na cidade mais próxima (ambas estruturas eram mantidas pela FUNAI até agosto de 1999, tendo sido assumidas pela FUNASA após a edição da Medida Provisória nº 1911-08, de 29/07/99 e da promulgação da Lei 9836, de 23/09/99). Dali, através da equipe de saúde existente, ou é encaminhado para as unidades de referência ou o diagnóstico e tratamento são ali mesmo providenciados. Quanto melhor estruturados os serviços destinados para aquela população, maior a probabilidade de que um caso de tuberculose seja identificado na aldeia, bem como um eventual óbito venha a ser notificado.

A região de Guajará Mirim oferece um exemplo particularmente revelador da possível relação entre um serviço de saúde mais bem estruturado e uma maior “produção” tanto de casos como de óbitos por tuberculose. No contexto da saúde indígena de Rondônia, Guajará Mirim destaca-se como uma região na qual os serviços de atenção são mais bem estruturados. De fato, as proporções de casos sem informação e abandonos são relativamente mais baixas. Não obstante, cerca da metade dos casos de tuberculose entre indígenas notificados em Rondônia originaram-se em Guajará Mirim, ainda que essa região congregue somente cerca de 30% da população indígena do Estado. Tal

discrepância não deve ser interpretada, necessariamente, como uma indicação de que a situação naquela região seja mais grave que em outros locais. É mais provável que esses dados estejam relacionados à existência de uma estrutura de serviços melhor preparada para diagnosticar tuberculose do que em outras áreas do Estado. Outras razões plausíveis para tal incluem a existência de profissionais com treinamento específico em tuberculose, a existência de especialistas na área ou, ainda, são considerados como casos de tuberculose outras pneumopatias.

Os achados da análise desenvolvida com o banco de dados do PCT-RO indicam que a tuberculose apresenta comportamento distinto entre as populações indígenas, ao comparar com o restante da população. As elevadas taxas de incidência, a proporção de homens e de mulheres atingidos pela doença sendo praticamente a mesma, as menores taxas de abandono e as taxas de cura mais elevadas do que na população em geral são evidências destas diferenças.

Em que pesem os erros de classificação e outras limitações dos dados analisados, há fortes indicações de que as populações indígenas de Rondônia apresentam riscos de adoecer e morrer por tuberculose muito superiores aos de demais habitantes daquele Estado. A identificação das covariáveis que “explicam” o abandono e o óbito dos doentes de tuberculose pode indicar necessidades de ajustes nas ações do programa no sentido de reverter os desfechos desfavoráveis. As evidências apresentadas neste trabalho justificam uma atenção diferenciada dirigida a esse grupo populacional no que se refere às ações de prevenção e controle.

### **6.1 Características da Tuberculose entre os Pakaánova**

A incidência de tuberculose entre os Pakaánova, 2042,8 em 100.000 habitantes, contrasta com as taxas estimadas para o Brasil (51,3), para a Região Norte (54,0) e para Rondônia (56,6), referentes ao ano de 1998. Isto é, a taxa de incidência entre os Pakaánova é cerca de 40 vezes superior a encontrada no país como um todo.

No Brasil, apesar do pequeno número de estudos desenvolvidos entre as diversas etnias indígenas, pode-se identificar diferenças importantes na incidência de tuberculose. Buchillet & Gazin (1998) calcularam esta taxa em 920/100.000 habitantes entre a população indígena do alto Rio Negro, no Amazonas. Entre os Yanomámi, em 1992, a taxa de incidência era de 4000 por 100.000 habitantes (Sousa et al., 1997). Entre os Panará (Kreen-Akarôre), no ano de 1998, foram confirmados 10 casos entre os 181 habitantes, resultando numa taxa de incidência de 5.525 por 100.000 habitantes (Baruzzi et al., 2001).

Em uma comunidade favelada do Rio de Janeiro, a taxa de incidência alcançou, em 1998, 1000 casos por 100.000 habitantes (dados não publicados, Programa de Controle de Tuberculose, Centro de Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública).

Na pesquisa sobre tuberculose entre os Pakaánova, particular atenção foi dada à morbidade referida. A diferença de classificação identificada entre a referência de doença anterior e as respectivas notificações podem ser devidas a viés de memória, o que é pouco provável em se tratando de uma doença de longa duração, exceto quando a mesma ocorreu na infância. Quanto às discordâncias entre referência negativa e notificação positiva, é possível que tenha ocorrido correção diagnóstica, isto é, a notificação era indevida, mas não foi retificada nos registros. Dos 27 indivíduos notificados, mas que negaram ter tido a doença, 22 foram reatores ao PPD. Por sua vez, os seis indivíduos que referiram ter tido tuberculose no passado, mas não foram notificados como tal, apresentaram reação ao PPD. Aparentemente, os registros são feitos de forma a cumprir com as exigências burocráticas. Fato que corrobora esta possibilidade é a duração do tratamento: para todos os registros, entre o início e o final do tratamento, o tempo transcorrido foi exatamente o preconizado pelo PCT do Ministério da Saúde.

Mesmo que o risco de infecção para tuberculose, estimado a partir da taxa de incidência anual média, não seja uma estimativa precisa, a ordem de grandeza do valor encontrado – 7,1% – indica uma situação epidemiológica muito mais grave do que em populações não indígenas. Para a Amazônia, o Ministério da Saúde estimou nos anos 90 um risco de infecção de 1%, enquanto que a estimativa para o Brasil era de 0,5% (M. S., 1992). O risco de infecção estimado nesse trabalho para os Pakaánova é muito superior às estimativas brasileiras e é compatível com os valores estimados para algumas populações nativas do Canadá (Grzybowski et al., 1976) e da Austrália (Beilby et al., 1990; Plant et al., 1995), devendo-se fazer a ressalva de que, pelo menos no caso australiano, a presença de AIDS exerce um papel importante na determinação do elevado risco de infecção.

A grande maioria dos casos de tuberculose notificados entre os Pakaánova, entre 1987 e 1997, era de formas pulmonares. No entanto, apenas para 37% deles a baciloscopia era positiva. Mesmo que haja referências na literatura acerca da baixa positividade do exame de escarro a baciloscopia (Nutels, 1968; Baruzzi, 2001), as proporções de exames negativos e de não realizados chamam a atenção. Além disto, para 33% dos casos o raio-X de tórax era incompatível com tuberculose. Não há indícios de que algum destes casos tenha sido considerado como não sendo tuberculose e, mais do que isto, tenha tido o tratamento interrompido. É provável que isto esteja relacionado com os resultados do

tratamento: as taxas de cura serão elevadas – 95% dos casos para os quais se conhece o resultado do tratamento (70% das notificações) – dado que incluiu entre os supostos doentes, indivíduos que, de fato, não apresentavam a doença. A proporção de abandono é muito baixa (menos de 1%), ao comparar com os índices de abandono para Rondônia como um todo, que ultrapassam 30%.

De um modo geral, há maior ocorrência de casos da doença entre os homens, ao se comparar com as mulheres, sendo provável que fatores relativos à exposição ao contágio sejam determinantes destas diferenças, na maioria das sociedades (Reichman & O'Day, 1978; Comstock & Cauthen, 1993; Martinez et al., 2000). Para os Pakaánova isto não se repetiu, sendo que as diferenças na notificação de casos por sexo foram pequenas, mesmo estratificando por faixa etária e por aldeia. Isto é, os fatores determinantes dos riscos distintos de adoecer, relacionados ao sexo, não puderam ser evidenciados, ou não estavam presentes, entre a população estudada.

As aparentes diferenças de acesso à zona urbana, para os indivíduos residentes nas áreas com acesso por rio, não influenciaram a ocorrência da doença: não foram identificadas diferenças de incidência entre os habitantes do Lage, Santo André e Bom Futuro. Isto provavelmente se deve à grande circulação de indivíduos entre as aldeias, tanto relacionadas a visitas temporárias, como a mudança de residência. A população das aldeias estudadas, de um modo geral, apresenta condições de vida semelhantes. As dificuldades de acesso aos bens de consumo são as mesmas. A possibilidade de deslocamento, no Lage, é, aparentemente, maior do que nas outras localidades, cujo acesso se dá pelo rio. Neste sentido, o acesso aos recursos de diagnóstico, aparentemente, é mais fácil no Lage, onde a estrada e os veículos disponíveis facilitam o deslocamento até a zona urbana. Em Santo André e Bom Futuro, o deslocamento depende de transporte fluvial e de comunicação via rádio amador (também disponível no Lage), que faça deslocar uma embarcação de Guajará Mirim até o local do chamado e, de lá, de volta para a cidade.

Como esperado, as associações entre BCG e tuberculose apontam, na população investigada, para um efeito protetor da vacina em relação à doença, no grupo de 0 a 5 anos. No entanto, é no grupo de menor de 1 ano que foram observadas as menores coberturas vacinais, que é a faixa etária que potencialmente mais se beneficiaria dos efeitos protetores da vacina. Entre as demais idades, nenhum efeito do BCG foi observado. Não foi encontrada diferença entre os sexos ou localidades de residência e coberturas vacinais. Quanto à revacinação, não foram identificadas diferenças significativas entre as pessoas anteriormente vacinadas mais de uma vez e a ocorrência da doença.

Por sua vez, a ocorrência da tuberculose entre os Pakaánova, dadas as variáveis exploradas, pode ser explicada pela idade. Isto é, à medida que aumenta a idade dos indivíduos, os mesmos passam a experimentar tempos maiores de exposição à doença. Em situações onde há um alto risco de infecção, a probabilidade de reinfeção endógena é elevada, potencializada pelas condições de vida a que estão submetidas estas populações. Neste caso, a idade pode ser utilizada como uma aproximação com o tempo de exposição ao contágio.

Embora não esteja estabelecida claramente a associação entre desnutrição e tuberculose, o estado nutricional dos indivíduos não pode ser desconsiderado na abordagem da epidemiologia da doença, inclusive porque o estado nutricional é um dos determinantes da resistência natural à infecção (Melo & Hijjar, 1999). Durante a Segunda Guerra Mundial, houve um aumento das taxas de incidência e mortalidade por tuberculose nos países europeus afetados pela guerra, particularmente em grupos especiais como aqueles vivendo nos campos de concentração e no Gueto de Varsóvia, sugerindo que a desnutrição estivesse na base da determinação da doença (Cochrane, 1948). No entanto, até o momento, não há demonstração clara desta associação, especialmente em função das dificuldades para controlar fatores como aglomeração, ventilação e condições sanitárias que parecem ser, no mínimo, tão importantes quanto a desnutrição. Apesar das melhorias nutricionais ocorridas nos Estados Unidos, Inglaterra, Dinamarca e outros países industrializados entre o final do século XIX e início do século XX, as taxas de letalidade por tuberculose não sofreram alteração, sendo que só foram se modificar quando da introdução da quimioterapia, nos anos 1940. A melhora do estado nutricional pode alterar a probabilidade de que os infectados venham desenvolver a forma clínica da doença, além de potencialmente reduzir o risco de infecção. Como medida pragmática para reduzir a tuberculose, no entanto, melhorar o estado nutricional geral da população tem pouco impacto, a menos que, associado, seja desenvolvido um eficiente programa de detecção e tratamento dos casos (Murray et al., 1993).

Ao utilizar os parâmetros antropométricos recomendados pela OMS (WHO, 1995) para avaliação do estado nutricional das crianças Pakaánova, cerca de 76% das crianças com menos de 12 anos apresentaram-se abaixo de -2 desvios-padrões para o índice estatura para idade. Santos (1993) realizou uma revisão dos estudos sobre crescimento físico de crianças indígenas e mostrou que os valores de baixa estatura para idade reportados situam-se não raro na faixa 40 – 70%, ainda que haja trabalhos mais recentes que apontem para freqüências menores, próximas ou mesmo inferiores a 20 – 30% (Leite 1998; Baruzzi



et al. 2001; Ribas et al. 2001). Nas áreas rurais do nordeste do país este percentual chega a 30% (Monteiro et al., 1992). Quando mais de 40% da população apresenta-se com baixa estatura para a idade a mesma é caracterizada como tendo uma situação de desnutrição muito alta (Dean et al., 1995). Este indicador sugere retardo no crescimento das crianças, associado à pobreza e/ou exposição repetida a condições adversas que retardem o crescimento, incluindo fome, diarreia, doenças parasitárias, infecções agudas, etc.

Em função das características das áreas estudadas, especialmente aquelas relacionadas com a disponibilidade de alimentos, esperava-se maior proporção de desnutrição energético-protéica entre as crianças moradoras do P. I. Lage, que foi confirmada. Embora presente a associação entre desnutrição e local de residência, não foi possível demonstrar a relação entre desnutrição e tuberculose. Entre as crianças, a doença se distribuiu de forma homogênea, não diferenciando desnutridos de eutróficos. Também não foram detectadas associações entre os índices antropométricos e resposta ao teste tuberculínico. É possível que os altos índices de desnutrição encontrados sejam responsáveis por esta não diferenciação. Como não há, entre as populações estudadas, a heterogeneidade encontrada entre populações não indígenas quanto ao acesso a alimentação e outras necessidades básicas, as associações que envolvem estas variáveis podem não se tornar aparentes. Outros elementos não podem ser desconsiderados, como, por exemplo, inadequação das curvas de referência e pontos de corte na classificação do estado nutricional (Santos, 1993), ou, ainda, a dificuldade de detecção e/ou inexistência, para a população estudada, de relação biológica entre tuberculose e desnutrição.

## **6.2 Resposta ao teste tuberculínico**

Ao separar os dois grupos (reatores e não reatores), foi possível identificar uma distribuição bimodal, com uma deflexão, não tão forte como encontrada em outros estudos (Camacho, 1988; Fine et al., 1999; Tupasi et al., 2000; Watkins et al., 2000), mas que permite distinguir claramente duas sub-populações que tudo parece indicar serem de infectados e não infectados, mesmo na presença de vacinação BCG recente. Em função desta distribuição manteve-se, neste estudo, a separação de reatores e não reatores aos 10 mm.

Mesmo na presença de altas coberturas vacinais e diante da estimulação recente por BCG, chama atenção a elevada proporção de não reatores: 58,4% do total da população investigada. Foram classificados como reatores, isto é, com endureção superior a 9 mm,

32,1% de toda a população. Esta baixa proporção é semelhante à encontrada em estudo anteriormente realizado entre os Yanomámi, quando apenas 27% da população apresentou reação ao PPD superior a 9 mm (Sousa et al., 1997).

Entre as crianças de 0 a 5 anos, vacinadas com BCG, somente 1,9% era reator ao PPD. Na faixa etária de 5 a 15 anos, a proporção de negativos ao PPD, mesmo com registro de vacinação com BCG, era de 90,2%. Estes achados são indicativos de que a vacinação BCG não resulta em PPD falso-positivos na maioria dos indivíduos. Em Botswana, na África, os resultados para as crianças de 0 a 5 anos, vacinadas ao nascer com BCG, indicavam que 79% delas era de não reatores ao PPD (Lockman et al., 1999). Na Índia, estudo desenvolvido para verificar a sensibilidade à tuberculina em escolares vacinados ao nascer concluiu que 29% deles era negativo ao teste, e o tamanho médio da endureção tuberculínica era de 7,2 mm (Tala-Heikkila et al., 1992). Besqow et al. (1980), em um estudo desenvolvido na Suécia, encontraram que o teste tuberculínico era negativo em 56% das crianças em idade escolar e que uma reação com 10 mm ou mais sugeria fortemente infecção tuberculosa. Em crianças indígenas canadenses, entre 1 e 15 anos, com cobertura vacinal acima de 80%, o teste tuberculínico foi negativo em 80% (Young & Mirdad, 1992). Isto é, diversas observações indicam que o teste tuberculínico é capaz de identificar a infecção tuberculosa, mesmo em crianças vacinadas ao nascer com BCG. Endureções com mais de 10 mm são fortes indícios de infecção pelo *M. tuberculosis*. Em um estudo desenvolvido no Reino Unido entre crianças de origem asiática, foi observado que 50% das crianças vacinadas ao nascer, aos 22 meses apresentavam PPD negativo (Grindulis et al., 1984). Na Índia, entre crianças de 1 a 5 anos, ao ser submetidas ao teste tuberculínico seis meses após vacinação, as taxas de conversão do PPD são baixas em crianças desnutridas (Udani, 1994). Além disto, mesmo em crianças revacinadas, os resultados encontrados apontaram, também, para a capacidade do teste tuberculínico em identificar infecção tuberculosa (Shaaban et al., 1990), embora a proporção de não reatores seja menor do que entre os não revacinados (Joncas et al., 1975).

De forma similar com os resultados encontrados para os Pakaánova relativos à incidência da doença, também em relação ao PPD, o local de residência não teve influência nos resultados do teste tuberculínico: não foram identificadas diferenças entre os habitantes do Lage, Santo André e Bom Futuro. Isto provavelmente se deve à grande circulação de indivíduos entre as aldeias, tanto relacionadas a visitas temporárias, como a mudança de residência.

Coerentemente com os resultados encontrados para a distribuição da doença entre os sexos, não foram encontradas diferenças significativas entre reatores e não reatores nos homens e mulheres, fortalecendo os indícios de que os determinantes da doença, relacionados ao sexo, ou não estavam presentes ou não puderam ser evidenciados entre os Pakaánova.

O tempo de exposição à infecção é determinante para os resultados do PPD. Neste caso, a idade parece indicar este tempo, sendo que quanto mais velhos, maiores as chances para que a reação seja positiva.

Através da análise bivariada, não foi possível detectar diferenças de reação entre os vacinados e não vacinados anteriormente com BCG. Isto é, o passado vacinal dos indivíduos, isoladamente, não justificaria as reações à tuberculina. Esta associação só foi evidenciada na análise multivariada, quando o confundimento provocado por outras variáveis foi controlado. Isto é, a análise da associação entre BCG e PPD só pode ser feita mediante as demais variáveis, como sexo, idade e passado de doença, principalmente, quando seu efeito passa a ser evidenciado.

Por sua vez, a notificação de tuberculose no passado teve papel fundamental na explicação das reações ao PPD. A proporção de reatores entre os indivíduos com história anterior de tuberculose foi significativamente superior àquela proporção entre os indivíduos sem história de tuberculose. Mesmo assim, há indivíduos com notificação de tuberculose cuja prova tuberculínica era negativa. Como a proporção de baciloscopia positiva é pequena, e um grande número de diagnósticos feito em função da resposta à prova terapêutica, é de se esperar que uma parte destes indivíduos, mesmo aqueles submetidos ao esquema terapêutico convencional, não tivesse tuberculose e, sim, outra doença respiratória qualquer. Ressalte-se, também, que boa parte destas pessoas, sem baciloscopia ou cuja baciloscopia era negativa, tampouco foram submetidas ao exame radiológico de tórax.

Os indivíduos vacinados com BCG têm chances nove vezes maiores de serem reatores ao PPD do que os não vacinados. Isto é, o estado vacinal deve ser considerado quando da análise dos resultados do teste tuberculínico. A (re)vacinação realizada durante a primeira etapa da pesquisa, 4 meses antes da aplicação do PPD, não modificou o efeito, nos resultados do teste, da vacinação anterior. Isto pode ser um indício da adequação das técnicas e do material empregados pelos serviços rotineiros de vacinação desenvolvidos entre os Pakaánova.

Por sua vez, a referência à doença pelos indivíduos, sexo e local de residência não representaram, para esta população, fatores de risco para ser ou não reator, coerentemente com os achados para os fatores relacionados com a doença. O tempo transcorrido entre o diagnóstico de tuberculose e a data de realização do PPD não contribuiu de forma significativa para a ocorrência ou não de reatores ao PPD. Isto é, aparentemente não há, nesta população, alteração da intensidade da resposta ao PPD quando a mesma é determinada pela doença.

O teste tuberculínico, portanto, é uma ferramenta epidemiológica útil mesmo em situações de alta cobertura vacinal, e um teste com 10 mm ou mais é sugestivo de infecção natural. Os resultados encontrados entre os Pakaánova sugerem que o PPD é útil na identificação de infecção tuberculosa nos indivíduos compreendidos na faixa etária de 0 a 5 anos. Identificar crianças com infecção tuberculosa é importante porque possibilita iniciar precocemente as medidas terapêuticas cabíveis, especialmente a quimioprofilaxia. É possível que, mesmo para os indivíduos na faixa etária entre 15 e 40 anos, previamente vacinados, quando as taxas de positividade ao PPD foram de 29%, o teste tuberculínico possa ser útil como instrumento de identificação de infecção. Isto é, endurações com 10 mm ou mais, mesmo na presença de vacinação BCG, entre os Pakaánova, seriam sugestivas de infecção tuberculosa. Estas constatações sinalizam para a possibilidade de condução de inquéritos tuberculínicos que objetivem identificar o risco anual de infecção e, desta forma, monitorar a situação da tuberculose na comunidade.

## CAPÍTULO 7

### REFERÊNCIAS

- ABERNATHY, R. S. & JACOBS, R. F., 1998. Treatment of tuberculosis: the Arkansas experience. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 9: 103-111.
- ABRAMSON, J. H. & GAHLINGER, P. M., 1999. *Computer Programs for Epidemiologists*, PEPI Version 3.01. Powys, Wales: Brixton Books
- AGRESTI, A., 1990. *Categorical Data Analysis*. New York: Wiley.
- ALDRICH, J. H. & NELSON, F. D., 1984. *Linear Probability, Logit, and Probit Models*. Newbury Park: Sage Publications.
- AL-KASSIMI, F. A.; AL-HAJJAJ, M. S.; AL-ORAINY, I. O.; BAMBGOYE, E. A., 1995. Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 152: 1575-1578.
- AMERICAN THORACIC ASSOCIATION, 1990. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 142: 725-735.
- ANDERSEN, P., 1997. Host responses and antigens involved in protective immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Scandinavian Journal of Immunology*, 45: 115-131.
- ARANTES, G. R., 1980. Sensibilidade tuberculínica pós-vacinal e sua irrelevância para a revacinação BCG. *Revista de Saúde Pública*, 14: 234-45.
- ARANTES, G. R.; NARDY, S. M. C. & NASSAR, J., 1985. Estudo sobre a evolução do risco de infecção tuberculosa em área com elevada cobertura por BCG. *Revista de Saúde Pública*, 19: 95-107.
- ARANTES, G. R.; NARDY, S. M. C.; NOGUEIRA, P. A.; BELLUOMINI, M. & WEILER, R. M. G., 1991. Estimativa da prevalência de infecção tuberculosa em escolares vacinados com BCG, por meio do método de Bhattacharya. *Revista de Saúde Pública*, 25: 112-120.
- ARANTES, G. R.; NARDY, S. M.; WEILER, R. M. G.; BELLUOMINI, M. & NOGUEIRA, P. A., 1992. Estimativa do risco de infecção tuberculosa em populações vacinadas pelo BCG. *Revista de Saúde Pública*, 26: 96-107.
- ARNADOTTIR, T.; RIEDER, H. L.; TREBUCQ, A. & WAALER, H., 1996. Guidelines for conducting tuberculin skin test surveys in high prevalence countries. *Tubercle and Lung Disease*, 77 (Supplement 1): 1-20.
- ARRIAZA, B. T.; SALO, W.; AUFDERHEIDE, A. C. & HOLCOMB, T. A., 1995. Pre-Columbian tuberculosis in northern Chile: molecular and skeletal evidence. *American Journal of Physical Anthropology*, 98: 37-45.

- ASHLEY, M. J. & SIEBENMANN, C. O., 1967. Tuberculin skin sensitivity following BCG vaccination with vaccines of high and low viable counts. *Canadian Medical Association Journal*, 97: 1335-1339.
- AWASTHI, S. & MOIN, S., 1999. Effectiveness of BCG vaccination against tuberculous meningitis. *Indian Pediatrics*, 36: 455-460.
- BALDWIN, S. L.; D'SOUZA, C. D.; ORME, I. M.; LIU, M. A.; HUYGEN, K.; DENIS, O.; TANG A.; ZHU, L.; MONTGOMERY, D. & ULMER, J. B., 1999. Immunogenicity and protective efficacy of DNA vaccines encoding secreted and non-secreted forms of *Mycobacterium tuberculosis* Ag85A. *Tubercle and Lung Disease*, 79: 251-259.
- BANNON, M. J., 1999. BCG and tuberculosis. *Archives of Disease in Childhood*, 80: 80-83.
- BARNHOORN, F. & ADRIAANSE, H., 1992. Search of factors responsible for noncompliance among tuberculosis patients in Wardha District, India. *Social Science and Medicine*, 34: 291-306.
- BARRET, F. A., 1998. Alfred Haviland's nineteenth-century map analysis of the geographical distribution of diseases in England and Wales. *Social Science and Medicine*, 46: 767-781.
- BARRETO, M. L.; RODRIGUES, L. C.; SILVA, R. C. R.; ASSIS, A. M. O.; REIS, M. G.; SANTOS, C. A. S. T. & BLANTON, R. E., 2000. Lower hookworm incidence, prevalence, and intensity of infection in children with a Bacillus Calmette-Guérin vaccination scar. *Journal of Infectious Diseases*, 182: 1800-1803.
- BARRY, M. A.; SHIRLEY, L.; GRADY, M. T.; ETKIND, S. W.; ALMEIDA, C.; BERNARDO, J. & LAMB, G. A., 1990. Tuberculosis infection in urban adolescents: results of a school-based testing program. *American Journal of Public Health*, 80: 439-441.
- BARUZZI, R. G.; ABDALA, M. & BLACK, F. L., 1982. Measles and measles vaccine in isolated Amerindian tribes. II: The 1977-78 Xingu epidemic. *Tropical and Geographical Medicine*, 34: 7-12.
- BARUZZI, R. G.; BARROS, V. L.; RODRIGUES, D.; SOUZA, A. L. M. & PAGLIARO, H., 2001. 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). *Cadernos de Saúde Pública*, 17: 407-412.
- BASS, J. B., 1993. The tuberculin test. In: *Tuberculosis: A Comprehensive International Approach* (L. B. Reichman & E. S. Hershfield, eds.), pp. 139-148. New York: Marcel Dekker.
- BATTERSHILL, J. H., 1980. Cutaneous testing in the elderly patient with tuberculosis. *Chest*, 77: 178-179.
- BECKER-DONNER, E., 1955. Notizen über einige Stämme an den rechten Zuflüssen des Guaporé. *Archiv für Völkerkunde*, 10:275-343.

- BEILBY, J.; REED, J.; WILSON, K.; SANSBURY, M.; ANTICV, R. & ROBINSON, P. C., 1990. Tuberculosis surveillance in the South Australian aboriginal community. *Medical Journal of Australia*, 153: 149-155.
- BESKOW, R.; BLEIKER, M.; DAHLSTROM, G.; MELLBIN, T.; SJOGREN, I. & STYBLO, K., 1980. Sensitivity to tuberculin in Swedish schoolboys vaccinated with BCG at birth. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 55:101-6
- BINKIN, N. K.; VERNON, A. A.; SIMONE, P. M.; MCCRAY, E.; MILLER, B. I.; SCHIEFFELBEIN, C. W. & CASTRO, K. G., 1999. Tuberculosis prevention and control activities in the United States: an overview of the organization of tuberculosis services. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 3: 663-674.
- BIOCCA, E., 1996. A penetração branca e a difusão da tuberculose entre os índios do rio Negro. *Revista do Museu Paulista*, 14: 203-212.
- BJARTVEIT, K. & WAALER, H., 1965. Some evidence of the efficacy of mass BCG vaccination. *Bulletin of the World Health Organization*, 33: 289-319.
- BLACK, F. L., 1992. Why did they die? *Nature*, 258: 1739-1740.
- BLACK, F. L., 1994. Infecção, mortalidade e populações indígenas: homogeneidade biológica como possível razão para tantas mortes. In: *Saúde & Povos Indígenas* (R. V. Santos & C. E. A. Coimbra Jr., orgs.), pp. 63-87. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz.
- BLACK, F. L.; HIERHOLZER, W. J.; PINHEIRO, F. P.; EVANS, A. S.; WOODALL, J. P.; OPTON, E. M.; EMMONS, J. E.; WEST, B. S.; EDSALL, G.; DOWNS, W. G. & WALLACE, G. D., 1974. Evidence for persistence of infectious agents in isolated human populations. *American Journal of Epidemiology*, 100: 230-250.
- BORGENDORFF, M. W.; NAGELKERKE, N. J. D.; DYE, C. & NUNN, P., 2000. Gender and tuberculosis: a comparison of prevalence surveys with notification data to explore sex differences in case detection. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 4: 123-132.
- BORROTO-GUTIERREZ, S.; ARMAS-PEREZ, L.; GONZALEZ-OCHOA, E.; PELAEZ-SANCHEZ, O.; ARTEAGA-YERO, A. L. & SEVY-COURT, J., 2000. Distribución y tendencia de la tuberculosis por grupos de edades y por municipios en Ciudad de la Habana, Cuba (1986-1998). *Revista Española de Salud Pública*, 74: 507-515.
- BRAUN, M. M., 1993. Pediatric tuberculosis, Bacille Calmette-Guérin immunization, and Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 4: 261-268.
- BRENNAN, M. J.; COLLINS, F. M. & MORRIS, S. L., 1999. Propelling novel vaccines directed against tuberculosis through the regulatory process. *Tubercle and Lung Disease*, 79: 145-151.

- BRUDNEY, K & DOBKIN, J., 1991. Resurgent tuberculosis in New York City. Human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *American Review of Respiratory Disease*, 144: 745-749.
- BUCHILLET, D. & GAZIN, P., 1998. A situação da tuberculose na população indígena do alto rio Negro (Estado do Amazonas, Brasil). *Cadernos de Saúde Pública*, 14: 181-185.
- CAIAFFA, W. T., GRAHAM, N. M. H.; GALAI, N.; RIZZO, R. T.; NELSON, K. E. & VLAHOV, D., 1995. Instability of delayed-type hypersensitivity skin test anergy in human immunodeficiency virus infection. *Archives of Internal Medicine*, 155: 2111-2117.
- CAMACHO, L. A. B., 1988. *Determinação do Risco de Infecção Tuberculosa em População com Alta Cobertura Vacinal pelo BCG*. Tese de Mestrado, Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.
- CAMACHO, L. A. B. & KLEIN, C. H., 1990. Risco de infecção tuberculosa entre escolares com alta cobertura pelo BCG. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 108: 100-12.
- CANTWELL, M. F.; MCKENNA, M. T.; MCCRAY, E. & ONORATO, I. M., 1998. Tuberculosis and race/ethnicity in the United States. Impact of socioeconomic status. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 157: 1016-1020.
- CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION), 1993. Initial therapy for tuberculosis in the era of multi-drug resistance: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 42: 1-8.
- CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION), 1996a. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States: a joint statement by the Advisory Council for the Elimination for Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practice. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 45 : 1-18.
- CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION), 1996b. Tuberculosis morbidity: United States, 1997. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 46: 695-700.
- CHAPPEL, D. & FERNANDES, V., 1996. Improving the coverage of neonatal vaccination. *Journal of Public Health Medicine*, 18: 308-312.
- CHAULET, P., 1998. After health sector reform, whither lung health? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2: 349-359.
- CHAULET, P. & HERSHFIELD, E. S., 2000. Evaluation of applied strategies of tuberculosis control in the developing world. In: *Tuberculosis: A Comprehensive International Approach* (L. B. Reichman & E. S. Hershfield, eds.), pp. 107-126. New York: Marcel Dekker.



- CHAULK, C. P. & GRADY, M., 2000. Evaluating tuberculosis control programs: strategies, tools and models. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 4: S55-S60.
- CHIAPPINO, J., 1975. *The Brazilian Indigenous Problem and Policy: The Aripuanã Park*. Document n° 19, Copenhagen: AMAZIND/Geneva: International Work Group for Indigenous Affairs.
- CLEMENS, J. D.; JACKIE, J. H.; CHUONG, J. H. & FEINSTEIN, A. R., 1983. The BCG controversy: a methodological and statistical reappraisal. *JAMA*, 249: 2362-2369.
- COCHRANE, A. L., 1948. Tuberculosis among prisoners of war in Germany. *British Medical Journal*, 2: 656.
- COHN, D. L., 1997. Use of the Bacille Calmette-Guérin vaccination for the prevention of tuberculosis: renewed interest in an old vaccine. *American Journal of Medical Sciences*, 313: 372-376.
- COIMBRA Jr., C. E. A., 1987. O sarampo entre sociedades indígenas brasileiras e algumas considerações sobre a prática de saúde pública entre estas populações. *Cadernos de Saúde Pública*, 3: 22-37.
- COIMBRA Jr., C. E. A., 1989. *From Shifting Cultivation to Coffee Farming: The Impact of Change on the Health and Ecology of the Suruí Indians of the Brazilian Amazon*. Ph. D. Dissertation, Bloomington: Indiana University.
- COIMBRA Jr., C. E. A. & SANTOS, R. V., 1991. Avaliação do estado nutricional num contexto de mudança sócio-econômica: o grupo indígena Suruí do estado de Rondônia, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 7: 538-562.
- COIMBRA Jr., C. E. A. & SANTOS, R. V., 1994. *Epidemiologic Profile of Amazonian Amerindians from Brazil, with Special Emphasis on the Xávante from Mato Grosso and on Groups from Rondônia. A report to the World Bank*. Washington, D. C.: The World Bank.
- COIMBRA JR., C. E. A. & SANTOS, R. V., 2000. Saúde, minorias e desigualdade: algumas teias de inter-relações com ênfase nos povos indígenas no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 5: 125-132.
- COIMBRA Jr., C. E. A.; WANKE, B.; SANTOS, R.V.; DO VALLE, A. C.; COSTA, R. L. & ZANCOPE-OLIVEIRA R. M., 1994. Paracoccidioidin and histoplasmin sensitivity in Tupi-Monde Amerindian populations from Brazilian Amazonia. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 88:197-207.
- COLDITZ, G. A.; BERKEY, C. S.; MOSTELLER, F.; BREWER, T. F.; WILSON, M. E.; BURDICK, E. & FINEBERG, H.V., 1995. The efficacy of Bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*, 96: 29-35.

- COLDITZ, G. A.; BREWER, T. F.; BERKEY, C. S.; WILSON, M. E. & FINERS, H. V., 1994. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *JAMA*, 271: 698-702.
- COLLINS, D. M., 2000. New tuberculosis vaccines based on attenuated strains of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Immunology and Cell Biology*, 78: 342-348.
- COLLINS, F. M. & MACKANESS, G. B., 1970. The relationship of delayed hypersensitivity to acquired anti-tuberculous immunity. I. Tuberculin sensitivity and resistance to reinfection in BCG vaccinated mice. *Cell Immunology*, 1: 253-265.
- COLSTON, M. J., 1991. The reborn of a star. *Nature*, 351:442-443.
- COMISSÃO TÉCNICA DA C. N. T. C., 1968. Prova tuberculínica em saúde pública (2ª recomendação). *Revista do Serviço Nacional de Tuberculose*, 12: 219-30.
- COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, 1994. Screening for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics*, 93: 131-134.
- COMSTOCK, G. W., 1988. Identification of an effective vaccine against tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 138: 479-480.
- COMSTOCK, G. W., 1994a. Field trials of tuberculosis vaccine: how could we have done them better? *Controlled Clinical Trials*, 15: 247-76.
- COMSTOCK, G. W., 1994b. The International Tuberculosis Campaign: a pioneering venture in mass vaccination and research. *Clinical Infectious Diseases*, 19: 528-540.
- COMSTOCK, G. W. & CAAUTHEN, G. M., 1993. Epidemiology of Tuberculosis. In: *Tuberculosis: A Comprehensive International Approach* (L. B. Reichman & E. S. Hershfield, eds.), pp. 23-48, New York: Marcel Dekker.
- COMSTOCK, G. W.; EDWARDS, L. B. & LIVESAY, V. T., 1974a. Tuberculosis morbidity in the US Navy: its distribution and decline. *American Review of Respiratory Disease*, 110: 572-580.
- COMSTOCK, G. W.; EDWARDS, L. B.; PHILIP, R. N. & WINN, W. A., 1964. A comparison in the United States of America of two tuberculins, PPD-S and PPD-RT23. *Bulletin of the World Health Organization*, 31: 161-170.
- COMSTOCK, G. W.; LIVESAY, V. T. & WOOLPERT, S. F., 1974b. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *American Journal of Epidemiology*, 99: 131-138.
- CONKLIN, B. A., 1989. *Images of Health, Illness and Death among the Wari' (Pakaas Novos) of Rondônia, Brazil*. Ph. D. Dissertation, San Francisco: University of California.

- CONKLIN, B. A., 1994. O sistema médico Wari' (Pakaanóvo). In: *Saúde e Povos Indígenas* (R. V. Santos & C. E. A. Coimbra Jr., eds.), pp. 161-186. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz.
- CONNOLLY, C.; DAVIES, G. R. & WILKINSON, D., 1999. Who fails to complete tuberculosis treatment? Temporal trends and risk factors for treatment interruption in a community-based directly observed therapy programme in a rural district of South Africa. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 3: 1081-1087.
- COSTA, D. C., 1986. *Processo Social e Doença. Tuberculose em Grupos Indígenas Brasileiros*. Tese de Mestrado, Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social, Universidade Estadual do Rio de Janeiro.
- COSTA, J. S. D.; GONÇALVES, H.; MENEZES, A. M. B.; DEVENS, E.; PIVA, M.; GOMES, M. & VAZ, M., 1998. Controle epidemiológico da tuberculose na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: adesão ao tratamento. *Cadernos de Saúde Pública*, 14: 409-415.
- CRAWSHAW, P. A. G. & THOMSON, A. H., 1988. Half test results after neonatal BCG. *Archives of Disease in Childhood*, 63: 1490-1505.
- CUMMINS, S. L., 1920. Tuberculosis in primitive tribes and its bearing on the tuberculosis of civilized communities. *International Journal of Public Health*, 1: 137-171.
- CVS 199/00, 2000. Diário Oficial do Estado de São Paulo de 12/05/2000.
- D'ARCY HART, P., 1932. The value of the tuberculin tests in man, with special reference to the intracutaneous test. *Medical Research Council Special Series*, 164: 5-133.
- D'ESOPPO, N. D., 1982. Clinical trials in pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 125: 85-93.
- DANIEL, M. T. & DEBANNE, S. M., 1997. Estimation of the annual risk of tuberculous infection for white men in the United States. *Journal of Infectious Diseases*, 175: 1535-1537.
- DANIEL, T. M., 1981. An immunochemist's view of the epidemiology of tuberculosis. In: *Prehistoric Tuberculosis in the Americas* (J. E. Buikstra, ed), pp. 35-48. Evanston, IL.: Northwestern University Archaeology Program.
- DANIEL, T. M.; BOOM, W. H & ELLNER, J. J., 2000. Immunology of tuberculosis. In: *Tuberculosis: A Comprehensive International Approach* (L. B. Reichman & E. S. Hershfield, eds.), pp. 187-214. New York: Marcel Dekker.
- DAVIES, P. D. O., 1985. A possible link between vitamin D deficiency and impaired host defense to *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle*, 66: 301-306.
- DEAN, A.; DEAN, J.; COULOMBIER, D.; BRENDEL, K.; SMITH, D.; BURTON, A.; DICKER, R.; SULLIVAN, K.; FAGAN, R. & ARNER, T., 1995. *Epi Info, Version*

6.04: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention.

- DYE, C.; FENGZENG, Z.; SCHEELE, S. & WILLIAMS, B., 2000. Evaluating the impact of tuberculosis control: number of deaths prevented by short-course chemotherapy in China. *International Journal of Epidemiology*, 29: 558-564.
- EARLY BREAST CANCER TRAILISTS' COLLABORATIVE GROUP, 1992. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomized trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet*, 339: 1-15.
- EDWARDS, P. Q. & EDWARDS, L. B., 1960. Story of the tuberculin test from an epidemiological viewpoint. *American Review of Respiratory Disease*, 81: 1-47.
- ELENDER, F.; BENTHAM, G. & LANGFORD, I., 1998. Tuberculosis mortality in England and Wales during 1982-1992; its association with poverty, ethnicity and AIDS. *Social Science and Medicine*, 46: 673-681.
- ESCOBAR, A. L. & COIMBRA Jr., C. E. A., 1998. *Considerações sobre as Condições de Saúde das Populações das Áreas Indígenas Pakaánova (Wari') e do Posto Indígena Guaporé, Rondônia*. Documento de Trabalho No. 1, Porto Velho: Centro de Estudos em Saúde do Índio de Rondônia, Universidade Federal de Rondônia/Rio de Janeiro: Departamento de Endemias Samuel Pessoa, Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.
- FERGUSON, R. G., 1934. The Indian tuberculosis problem and some preventive measures. *Canadian Medical Association Journal*, 30: 544-547.
- FERRARI, J. O., 1995. *A Saúde dos Índios: Um Desafio sem Endereço. Os Karitiána de Rondônia*. Tese de Mestrado, São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo.
- FINE, P. E. M., 1989. The BCG story: lessons from the past and implications for the future. *Reviews of Infectious Diseases*, 2 (Supplement 2): S353-S359.
- FINE, P. E. M., 1995. Bacille Calmette-Guerin vaccines: a rough guide. *Clinical Infectious Diseases*, 20: 11-4.
- FINE, P. E. M., 2000. BCG vaccines and vaccination. In: *Tuberculosis: A Comprehensive International Approach* (L. B. Reichman & E. S. Hershfield, eds.), pp. 503-522. New York: Marcel Dekker.
- FINE, P. E. M.; BRUCE, J.; PONNIGHAUS, J. M.; NKHOSA, P.; HARAWA, A. & VYNNYCKY, E., 1999. Tuberculin sensitivity: conversions and reversions in a rural African population. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 3: 962-975.
- FINE, P. E. M. & CLAYTON, D., 1996. Randomized controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed Mycobacterium leprae vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. *Lancet*, 348: 17-24.

- FINE, P.; STERNE, J.; PONNIGHAUS, J. & REES, R., 1994. Delayed type hypersensitivity, mycobacterial vaccines and protective immunity. *Lancet*, 344: 1245-1249.
- FRIEDMAN, L. N.; SULLIVAN, G. M.; ROCCO, P. B. & LOSCOS, R., 1987. Tuberculosis screening in alcoholics and drug addicts. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 136: 1188-1192.
- FROST, W. H., 1937. How much control of tuberculosis? *American Journal of Public Health*, 27: 759-766.
- FUJIWARA, P. I. ; SIMONE, P. M. & MUNSIF, S. S., 2000. Treatment of tuberculosis. In: *Tuberculosis: A Comprehensive International Approach* (L. B. Reichman & E. S. Hershfield, eds.), pp. 401-446. New York: Marcel Dekker.
- FUNAI (FUNDAÇÃO NACIONAL DO ÍNDIO), 2001. *Os Índios*. 1 de março de 2001. <[http://www.funai.gov.br/frames/fr\\_menu\\_conteudo.htm](http://www.funai.gov.br/frames/fr_menu_conteudo.htm)>
- FUNASA (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE), 1991. *Primeiro Relatório do Distrito Sanitário Yanomami (Avaliação das Atividades e Diagnóstico de Saúde)*. Boa Vista: Fundação Nacional de Saúde.
- FUNASA (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE), 2000. Saúde Indígena. Distritos Especiais Indígenas. 9 de novembro de 2000 <<http://www.funasa.gov.br/ind/ind01.htm#8>>.
- GESSNER, B. B., 1998. Incidence rates, clinical features, and case identification of pediatric tuberculosis in Alaska. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2: 378-383.
- GONÇALVES, H. D., 1998. Corpo doente: estudo acerca da percepção corporal da tuberculose. In: *Doença, Sofrimento, Perturbação: Perspectivas Etnográficas* (L. F. D. Duarte & O. F. Leal, orgs.), pp. 105-117. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz.
- GONÇALVES, H. D.; COSTA, J. S. D.; MENEZAS, A. M. B.; KNAUTH, D. & LEAL, O. F., 1999. Adesão à terapêutica da tuberculose em Pelotas, Rio Grande do Sul: na perspectiva do paciente. *Cadernos de Saúde Pública*, 15: 777-787.
- GONZALEZ, E.; ARMAS, L.; BALLY, A.; GALVEZ, A.; ALVAREZ, M.; FERRER, G. & MESA, A. C., 2000. Economic and social impact of the National Tuberculosis Control Program (NTCP) on the Cuban population. *Cadernos de Saúde Pública*, 16: 687-699.
- GRAHAM, N. M. H.; NELSON, K. E.; SOLOMON, L. BONDS, M.; RIZZO, R. T.; SCAVOTTO, J.; ASTEMBORSKI, J. & VLAHOV, D., 1992. Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-1-seropositive and -seronegative intravenous drug users. *JAMA*, 267: 369-373.
- GRANDA, E. & BREILH, J., 1989. *Saúde na Sociedade*. São Paulo: Cortez Editora/Rio de Janeiro: ABRASCO.

- GRANGE, J. M., 1998. Complications of bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and immunotherapy and their management. *Communicable Disease and Public Health*, 1: 84-88.
- GRANGE, J. M.; GIBSON, J. & OSBURN, T. W., 1983. What is BCG? *Tubercle*, 64: 129-139.
- GRIFFIN, J. F. T.; MACKINTOSH, C. G.; SLOBBE, L.; THOMSON, A. J. & BUCHAN, G. S., 1999. Vaccine protocols to optimize the protective efficacy of BCG. *Tubercle and Lung Disease*, 79: 135-143.
- GRINDULIS, H.; BAYNHAM, M. I.; SCOTT, P. H.; THOMPSON, R. A. & WHARTON, B. A., 1984. Tuberculin response two years after BCG vaccination at birth. *Archives of Disease in Childhood*, 59: 614-9
- GRZYBOWSKI, S. & ALLEN, E. A., 1999. Tuberculosis: 2. History of the disease in Canada. *Canadian Medical Association Journal*, 160: 1025-1028.
- GRZYBOWSKI, S.; BARNETT, G. D. & STYBLO, K., 1975. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 50: 90-106.
- GRZYBOWSKI, S.; STYBLO, K. & DORKEN, E., 1976. Tuberculosis in Eskimos. *Tubercle*, 57 (Supplement): S1-S58.
- GUÉRIN, N., 1997. Evaluation of BCG and new vaccines against tuberculosis. *Pediatric Pulmonology*, 16 (Supplement): 286-287.
- GURUNATHAN, S.; WU, C. Y.; FREIDAG, B. L. & SEDER, R. A., 2000. DNA vaccines: a key for inducing long-term cellular immunity. *Current Opinion in Immunology*, 12: 442-447.
- HAMILL, P. V.; DRIDZ, T.; JOHNSON, C.; REED, R.; ROCHE, A. & MOORE, W., 1979. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. *American Journal of Clinical Nutrition*, 32: 607-629.
- HASLØV, K., PONCE-DE-LEON ROSALES, S.; RANGEL-FRAUSTO, S. & OLESEN LARSEN, S., 1998. Tuberculin PPD RT23: still going strong. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 10: 793-796.
- HENGSTER, P.; SCHNAPKA, J.; FILLE, M. & MENARDI, G., 1992. Occurrence of suppurative lymphadenitis after a change of BCG vaccine. *Archives of Disease in Childhood*, 67: 952-955.
- HIJJAR, M. A., 1994. Controle das doenças endêmicas no Brasil – Tuberculose. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 27 (Suplemento 3): 23-36.
- HOLDEN, M.; DUBIN, M. R. & DIAMOND, P. H., 1971. Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 285: 1506-1509.

- HOPEWELL, P. C., 1999. Global tuberculosis control: an optimist's perspective (editorial). *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 3: 270-272.
- HORWITZ, O. & BUNCH-CHRISTENSEN, K., 1972. Correlation between tuberculin sensitivity after 2 months and 5 years among BCG vaccinated subjects. *Bulletin of the World Health Organization*, 47: 49-58.
- HOWARD, L.; KLOPFENSTEIN, M. D.; STEININGER, W. J. & WOODRUFF, C. E., 1970. The loss of tuberculin sensitivity in certain patients with active pulmonary tuberculosis. *Chest*, 57: 530-534.
- INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASE, 1994. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. *Tubercle and Lung Disease*, 75: 179-81.
- JOHANSSON, E.; LONG, N. H.; DIWAN, V. K. & WINKVIST, A., 1999. Attitudes to compliance with tuberculosis treatment among women and men in Vietnam. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 3: 862-868.
- JONCAS, J. H.; ROBITAILLE, R. & GAUTHIER, T., 1975. Interpretation of the PPD skin test in BCG-vaccinated children. *Canadian Medical Association Journal*, 26: 127-128.
- KARDJITO, T. & DONOSEPOETRO, M., 1981. The Mantoux test in tuberculosis: correlations between the diameters of the dermal responses and the serum protein levels. *Tubercle*, 62: 31-35.
- KARONGA PREVENTION TRIAL GROUP, 1996. Randomized controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. *Lancet*, 348: 17-24.
- KATZ, J & KUNOFSKY, S., 1960. Environmental versus constitutional factors in the development of tuberculosis among negroes. *American Review of Respiratory Disease*, 81: 17-25.
- KAYE, K. & FRIEDEN, T., 1996. Tuberculosis control: the relevance of classic principles in an era of acquired immunodeficiency syndrome and multidrug resistance. *Epidemiologic Reviews*, 18: 62-63.
- KERR-PONTES, L. R. S. & ROUQUAYROL, M. Z., 1999. A medida da saúde coletiva. In: *Epidemiologia & Saúde* (M. Z. Rouquayrol & N. Almeida Filho, eds.), pp. 31-75, Rio de Janeiro: Medsi.
- KIM, S. J.; HONG, Y. P.; BAI, G. H.; LEE, E. K. & LEW, W. J., 1998. Tuberculin PPD RT23: has it lost some of its potency? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 10: 857-860.
- KLEIN, R. S.; SMITH, D.; SOBEL, J.; FLANIGAN, R. & MARGOLICK, J. B., 2000. A prospective study of positive tuberculin reactions in women with or at risk of HIV-1 infection. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 4: 688-692.

- KOCHI, A., 1993. The role of the World Health Organization in tuberculosis. In: *Tuberculosis: A Comprehensive International Approach* (L. B. Reichman & E. S. Hershfield, eds.), pp. 699-717. New York: Marcel Dekker.
- KRISCHNER, R. A.; PARKER, B. C. & FALKINHAM, J. O., 1992. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *American Review of Respiratory Disease*, 145: 271-275.
- KRITSKI, A. L. & RUFFINO NETTO, A., 2000. Health sector reform in Brazil: impact on tuberculosis control. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 4: 622-626.
- LANDI, S.; ASHLEY, M. & GRZYBOWSKI, S., 1967. Tuberculin sensitivity following the intradermal and multiple puncture methods of BCG vaccination. *Canadian Medical Association Journal*, 97: 222-225.
- LANTZ, C. A. & NEBENZAHL, E., 1996. Behavior and interpretation of the K statistic: resolution of the two paradoxes. *Journal of Clinical Epidemiology*, 49: 431-4.
- LAZLO, A., 2000. Tuberculosis laboratories. The centerpiece of national tuberculosis control programs. In: *Tuberculosis: A Comprehensive International Approach* (L. B. Reichman & E. S. Hershfield, eds.), pp. 95-105. New York: Marcel Dekker.
- LEITE, M., 1998. *Avaliação do Estado Nutricional da População Xavante de São José, Terra Indígena Sangradouro – Volta Grande, Mato Grosso*. Tese de Mestrado, Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.
- LEUNG, A. N., 1999. Pulmonary tuberculosis: the essentials. *Radiology*, 210: 307-322.
- LIAM, C. K.; LIM, D. H.; WONG, C. M. M. & TANG, B. G., 1999. Attitudes and knowledge of newly diagnosed tuberculosis patients regarding the disease, and factors affecting treatment compliance. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 3: 300-309.
- LIFSCHITZ, M., 1965. The value of the tuberculin skin test as a screening test for tuberculosis among BCG-vaccinated children. *Pediatrics*, 36: 624-627.
- LIFSON, A. R.; HALCÓN, L. L.; JOHNSTON, A. M.; HAYMAN, C. R.; MILLER, C. A. & VALWAY, S. E., 1999. Tuberculin skin testing among economically disadvantaged youth in a federally funded job training program. *American Journal of Epidemiology*, 149: 671-679.
- LOCKMAN, S.; TAPPERO, J. W.; KENYON, T. A.; RUMISHA, D.; HUEBNER, R. E. & BINKIN, N. J., 1999. Tuberculin reactivity in a pediatric population with high BCG vaccination coverage. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 3: 23-30.
- LÓPEZ-ANTUÑANO, F. J., 1997. Usos y efectos del bacilo *Mycobacterium bovis* Calmette-Guérin (vacunación con BCG). *Salud Pública de México*, 39: 156-161.



- LOWRIE, D. B.; TASCAN, R. E.; BONATO, V. L. D.; LIMA, V. M. F.; FACCIOLI, L. H.; STAVROPOULOS, E. COLSTON, M. J. HGEVINSON, R. G.; MOELLING, K. & SILVA, C. L., 1999. Therapy of tuberculosis in mice by DNA vaccination. *Nature*, 400: 269-271.
- M. S. (MINISTÉRIO DA SAÚDE), 1992. *Controle da Tuberculose: Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço*. Brasília: Ministério da Saúde.
- M. S. (MINISTÉRIO DA SAÚDE), 1995. *Manual de Normas para o Controle da Tuberculose*. Brasília: Ministério da Saúde.
- M. S. (MINISTÉRIO DA SAÚDE), 1996. Manual de administração. Programa de controle da tuberculose. *Boletim de Pneumologia Sanitária*, 4: 1-56.
- M. S. (MINISTÉRIO DA SAÚDE), 1997a. Série histórica dos agravos de doenças infecciosas e parasitárias. *Informe Epidemiológico do SUS*, 6: 95-103.
- M. S. (MINISTÉRIO DA SAÚDE), 1997b. *Sistema de Informação Sobre Mortalidade. 1979-1996 Dados de Declaração de Óbito*. CD-ROM – Brasília: Fundação Nacional de Saúde, Ministério da Saúde.
- M. S. (MINISTÉRIO DA SAÚDE), 1999a. *Plano Nacional de Controle da Tuberculose*. Brasília: Fundação Nacional de Saúde.
- M. S. (MINISTÉRIO DA SAÚDE), 1999b. Sistema de informação sobre mortalidade. 15 de julho de 1999 <<http://www.datasus.gov.br/cgi/sim/dxopcao.htm>>.
- M. S. (MINISTÉRIO DA SAÚDE), 2000. *Normas para o Controle da Tuberculose*. Brasília: Ministério da Saúde.
- M. S. (MINISTÉRIO DA SAÚDE), 2001. Calendário Básico de Vacinação 2000/2001. 10 de fevereiro <<http://www.funasa.gov.br/imu/imu02.htm>>.
- MAHER, D., 1999. The internationally recommended tuberculosis control strategy. *Tropical Doctor*, 29: 185-186.
- MANFREDA, J.; HERSHFIELD, E. S.; MIDDGAUGH, J. P. & JONES, M. E., 1993. Tuberculosis in Native North Americans. In: *Tuberculosis: A Comprehensive International Approach* (L. B. Reichman & E. S. Hershfield, eds.), pp. 455-482. New York: Marcel Dekker.
- MARREIRO, L. S.; GARCIA, F. T. P & TOLEDO, L. M., 1998. Tuberculose no Estado do Amazonas. In: *Espaço & Doenças: um olhar sobre o Amazonas* (Luisa Iñigues Rojas & Luciano Medeiros de Toledo, orgs.), pp. II.6.1-II.6.10, Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ.
- MARTINEZ, A. N.; RHEE, J. T.; SMALL, P. M. & BEHR, M. A., 2000. Sex differences in the epidemiology of tuberculosis in San Francisco. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 4: 26-31.

- MEDICAL RESEARCH COUNCIL TUBERCULOSIS AND CHEST DISEASES UNIT, 1986. The geographical distribution of tuberculosis notifications in a national survey of England and Wales en 1983. *Tubercle*, 67: 163-178.
- MEIRELES, D., 1986. *Os Pakaas-Novos*. Dissertação de Mestrado, Brasília: Universidade de Brasília.
- MEIRELES, D., 1989. *Guardiões da Fronteira: Rio Guaporé, Século XVIII*. Petrópolis: Vozes.
- MELLENBAMP, M. A. & JERRELS, T. R., 1996. Effects of ethanol consumption on susceptibility to pulmonary and gastrointestinal infections. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 20 (Supplement): 192A-195A.
- MELO, F. A. F. & HIJJAR, M. A., 1999. Tuberculose: introdução. In: *Tratado de Infectologia* (R. Veronesi & R. Focaccia, eds.), vol. 1, pp. 914-917. Atheneu: São Paulo.
- MENDONÇA DE SOUZA, S.; ARAÚJO, A. J. G & FERREIRA, L. F., 1994. Saúde e doença em grupos indígenas pré-históricos do Brasil: paleopatologia e paleoparasitologia. In: *Saúde & Povos Indígenas* (R. V. Santos & C. E. A. Coimbra Jr., orgs.), pp. 21-42. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz.
- MENZIES, D., 1998. Tuberculin surveys – why? (Editorial). *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2: 263-264.
- MENZIES, R. I., 2000. Tuberculin skin testing. In: *Tuberculosis: A Comprehensive International Approach* (L. B. Reichman & E. S. Hershfield, eds.), pp. 279-322. New York: Marcel Dekker.
- MENZIES, R. I. & VISSANDJEE, B., 1992. Effect of Bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin reactivity. *American Review of Respiratory Disease*, 145: 621-625.
- MÉTRAUX, A., 1948a. The Chapacuran tribes. In: *Handbook of South American Indians* (J. Steward, ed.), vol.3, pp. 397-406. Washington, D.C.: Smithsonian Institution.
- MÉTRAUX, A., 1948b. Tribes of eastern Bolivia and the Madeira Headwaters. In: *Handbook of South American Indians* (J. Steward, ed.), vol.3, pp. 381-454. Washington, D.C.: Smithsonian Institution.
- MILLER, B. & SCHIEFFELBEIN, C., 1998. Tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 76 (Supplement 2): 141-143.
- MONTEIRO, C. A.; BENÍCIO, M. H. D. & GOUVEIA, N. C., 1992. Saúde e nutrição das crianças brasileiras no final da década de 80. In: *Perfil Estatístico de Crianças e Mães no Brasil* (M. F. G. Monteiro & R. Cervini, orgs.), pp. 19-42, Rio de Janeiro: FIBGE.
- MORAES, N. L. A., 1959. Níveis de saúde das coletividades brasileiras. *Revista do Serviço Especial de Saúde Pública*, 10: 403-497.

- MORSE, S. S. & HUGHES, J. M., 1996. Developing an integrated epidemiologic approach to emerging infectious diseases. *Epidemiologic Reviews*, 18: 1-3.
- MURRAY, C.; STYBLO, K. & ROUILLON, A., 1990. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 65:6-24.
- MURRAY, C.; STYBLO, K. & ROUILLON, A., 1993. Tuberculosis. In: *Disease Control Priorities in Developing Countries* (D. T. Jamison; W. H. Mosley; A. R. Measham & J. L. Bobadilla, eds.), pp. 233-258. New York: Oxford University Press.
- NARAIN, J. P.L; RAVIGLIONE, M. C. & KOCHI, A., 1992. HIV-associated tuberculosis in developing countries: epidemiology and strategies for prevention. *Tubercle and Lung Disease*, 73: 311-21.
- NEEL, J. V.; CENTERWALL, W. R.; CHAGNON, N. A. & CASEY, H. L., 1970. Notes on the effect of measles and measles vaccine in a virgin-soil population of South American Indians. *American Journal of Epidemiology*, 91: 418-429.
- NEEL, J., 1970. Lessons from a "primitive" people. *Science*, 170: 815-822.
- NETTO, E. M.; DYE, C. & RAVIGLIONE, M. C., 1999. Progress in global tuberculosis control 1995-1996, with emphasis on 22 high-incidence countries. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 3: 310-320.
- NICAS, M., 1996. An analytical framework for relating dose, risk, and incidence: an application to occupational tuberculosis infection. *Risk Analysis*, 16:527-538.
- NUTELS, N., 1952. Plano para uma campanha de defesa do índio brasileiro contra a tuberculose. *Revista Brasileira de Tuberculose*, 20 (Suplemento): 3-28.
- NUTELS, N., 1960. SUSA – 1959. Resumo das atividades do Serviço de Unidades Sanitárias Aéreas durante o ano passado. *Revista do Serviço Nacional de Tuberculose*, 4: 28-35.
- NUTELS, N., 1962. SUSA – 1961 (Resumo das atividades do ano). *Revista do Serviço Nacional de Tuberculose*, 6 (Suplemento): 631-655.
- NUTELS, N., 1968. Medical Problems of newly contacted Indian groups. In: *Panamerican Health Organization Scientific Publication*, 165: 68-81.
- NUTELS, N. & DUARTE, L. V., 1961. SUSA – 1960. Cadastro tuberculínico na área indígena. *Revista do Serviço Nacional de Tuberculose*, 5: 259-270.
- NUTELS, N.; AYRES, M. & SALZANO, F. M., 1967b. Tuberculin reactions, x-ray and bacteriological studies in the Cayapo Indians of Brazil. *Tubercle*, 3: 195-200.
- NUTELS, N.; MIRANDA, J. A. N.; BEJGEL, I.; YAMASAKI, I. & HAUTEQUEST, A. F., 1967a. Atividades do SUSA em 18 aldeamentos de índios do sul de Mato Grosso. *Revista do Serviço Nacional de Tuberculose*, 11: 77-83.

- NYBOE, J., 1960. The efficacy of the tuberculin test. An analysis based on results from 33 countries. *Bulletin of the World Health Organization*, 22: 5-37.
- OGDEN, J.; RANGAN, S.; UPLEKAR, M.; PORTER, J.; BRUGHA, R.; SWI, A. & NYHEIM, D., 1999. Shifting the paradigm in tuberculosis control: illustrations from India. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 3: 855-861.
- OLIVEIRA, H.; RUFFINO NETTO, A.; VASCONCELLOS, G. & DIAS, S., 1996. Situação epidemiológica da tuberculose infantil no município do Rio de Janeiro. *Cadernos de Saúde Pública*, 12:507-513.
- OLSEN, A. W.; ANSEN, P. R.; HOLM, A. & ANDERSEN, P., 2000. Efficient protection against *Mycobacterium tuberculosis* by vaccination with a single subdominant epitope from the ESAT-6 antigen. *European Journal of Immunology*, 30: 1724-1732.
- OPAS (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD), 1987. *Control de la Tuberculosis: Manual Sobre Métodos y Procedimientos para los Programas Integrados*. Publicación Científica nº 498. Washington: Organización Panamericana de la Salud.
- OPRAVIL, M., 1997. Epidemiological and clinical aspects of mycobacterial infections. *Infection*, 25: 56-58.
- OVERFIELD, T. & KLAUBER, R., 1980. Prevalence of tuberculosis in Eskimos having blood group B gene. *Human Biology*, 52: 87-92.
- PATEL, A.; SCHUFIELD, F.; SISKIND, V.; ABRAHAMS, E. & PARKER, J., 1991. Case-control evaluation of a school-age BCG vaccination programme in subtropical Australia. *Bulletin of the World Health Organization*, 68: 425-433.
- PAULSEN, H. J., 1987. Tuberculosis in the Native Americans: indigenous or introduced? *Reviews of Infectious Diseases*, 9: 1180-1186.
- PENNA, M. L. F., 1988a. *Tuberculose: Assistência ou Controle? Discussão Sobre a Efetividade Epidemiológica dos Programas de Controle Baseados no Diagnóstico e Tratamento de Casos*. Tese de Mestrado, Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social, Universidade Estadual do Rio de Janeiro.
- PENNA, M. L. F., 1988b. Uma abordagem ecológica da tuberculose. *Cadernos de Saúde Pública*, 4: 356-362.
- PENNA, M. L. F., 1994. *Dinâmica Epidemiológica da Tuberculose - um Modelo Matemático para Simulação da Efetividade do Diagnóstico e Tratamento dos Casos*. Tese de Doutorado, São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo.
- PÉREZ, L. A. & OCHOA, E. G., 1998. Manejo de la tuberculosis en la República de Cuba. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 50: 150-158.
- PIO, A., 1984. El futuro de la lucha antituberculosa. Problemas y perspectivas. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 96:108-118.

- PIO, A.; LUELMO, F.; KUMARESAN, J. & SPINACI, S., 1997. National tuberculosis review: experience over the period 1990-95. *Bulletin of the World Health Organization*, 75: 569-581.
- PLANT, A. J.; KRAUSE, V. L.; CONDON, J. R. & KERR, C., 1995. Aborigines and tuberculosis: why they are at risk. *Australian Journal of Public Health*, 19: 487-491.
- RAVIGLIONE, M. C.; DYE, C.; SCHMIDT, S. & KOCHI, A., 1997. Assessment of worldwide tuberculosis control. *Lancet*, 350: 624-629.
- RAVIGLIONE, M. C.; SNIDER Jr., D. E. & KOCHI A., 1995. Global epidemiology of tuberculosis: morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA*, 273: 220-226.
- RAVIGLIONE, M. C.; SUDRE, P.; RIEDER, H. L. & SPINACI, K. A., 1993. Secular trends of tuberculosis in Western Europe. *Bulletin of the World Health Organization*, 71: 207-306
- REICHMAN, L. B. & O'DAY, R., 1978. Tuberculosis infection in a large urban population. *American Review of Respiratory Diseases*. 117:705-712.
- RESEARCH COMMITTEE OF THE BRITISH THORACIC ASSOCIATION, 1980, Effectiveness of BCG vaccination in Great Britain in 1978. *British Journal of Diseases of the Chest*, 74: 215-277.
- RIBAS, D. L. B. D.; SGANZERLA, A.; ZORZATTO, J. R. & PHILIPPI, S. T., 2001. Nutrição e saúde infantil em uma comunidade indígena Teréna, Mato Grosso do Sul, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 17: 323-331.
- RIBEIRO, D., 1956. Convívio e contaminação: efeitos dissociativos da depopulação provocada por epidemias em grupos indígenas. *Sociologia*, 18: 3-50.
- RIBEIRO, D., 1982. *Os Índios e a Civilização*. Petrópolis: Vozes.
- RIEDER, H. L., 1989. Tuberculosis among American Indians of the contiguous United States. *Public Health Reports*, 104: 653-657.
- RIEDER, H. L., 1995. Methodological issues in the estimation of the tuberculosis problem from the tuberculin surveys. *Tubercle and Lung Disease*, 76: 114-121.
- RIEDER, H. L., 1999. *Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control*. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.
- RIEDER, H. L.; CAUTHEN, G. M.; COMSTOCK, G. W. & SNIDER, D. E., 1989. Epidemiology of tuberculosis in the United States. *Epidemiologic Reviews*, 11: 79-98.
- RIEDER, H. L.; KELLY, G. D.; BLOCH, A. B.; CAUTHEN, G. M. & SNIDER JR., D. E., 1991. Tuberculosis diagnosed at death in the United States. *Chest*, 100: 678-811.

- RODRIGUES, A. D., 1986. *Línguas Brasileiras*. São Paulo: Edições Loyola.
- RODRIGUEZ, L. C.; DIWAN, V. K. & WHEELER, J. C., 1993. Protective effect of BCG Against meningitis and milliary tuberculosis: a meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, 22: 1154-1158.
- ROELSGAARD, E.; IVERSEN, E. & BLØCHER C., 1964. Tuberculosis in tropical Africa. *Bulletin of the World Health Organization*, 30: 459-518.
- ROITT, I.; BROSTOFF, J. & MALE, D., 1999. *Imunologia*. São Paulo: Editora Manole.
- ROMANUS, V.; HALLANDER, H. O.; WAHLEN, P.; ORLINDERNIELSEN, A. M.; MAGNUSSON, P. H. W. & JUHLIN, Y., 1995. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG vaccination coverage. *Tubercle and Lung Disease*, 76: 300-310.
- ROMANUS, V.; SVENSON, A. & HALLANDER, H. O., 1992. The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969 and 1989. *Tubercle and Lung Disease*, 73: 150-161.
- ROUILLON, A.; PERDRIZET, S. & PARROT, R., 1976. Transmission of tubercelle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle*, 57:275-299.
- ROY, M. C.; FREDRICKSON, M.; GOOD, N. L.; HUNTER, S. A. & NETTLEMAN, M. D., 1997. Correlation between frequency of tuberculosis and compliance with control strategies. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 18: 28-31.
- RUFFINO NETTO, A., 1977a. Aplicação do método de Battacharya na análise de resultados do teste tuberculínico. *Revista de Saúde Pública*, 11: 322-9.
- RUFFINO NETTO, A., 1977b. Modelos epidemiométricos em tuberculose: definição de “estados” e risco de infecção. *Revista de Saúde Pública*, 11: 188-198.
- RUFFINO NETTO, A., 1977c. Impacto da vacinação BCG em função da situação epidemiológica da tuberculose. *Revista da Divisão Nacional de Tuberculose*, 21: 5-16.
- RUFFINO NETTO, A., 1999. Impacto da reforma do setor saúde sobre os serviços de tuberculose no Brasil. *Boletim de Pneumologia Sanitária*, 7: 7-18.
- RUFFINO NETTO, A.; TERUEL, D. & DUARTE, F.; 1968. Método de avaliação do treinamento de pessoal paramédico para efetuar a prova tuberculínica. *Revista do Serviço Nacional de Tuberculose*, 12:355-66.
- SALO, W. L.; AUFDERHEIDE, A. C.; BUIKSTRA, J. & HOLCOMB, T. A., 1993. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in a pre-Columbian Peruvian mummy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91: 2091-2094.

- SALOMON, N.; PERLMAN, D. C.; FRIEDMAN, P.; ZILUCK, V. & DES JARLAIS, D. C.; 2000. Prevalence and risk factors for positive tuberculin skin tests among active drug users at a syringe exchange program. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 4: 47-54.
- SANCHES, O., 1976. Classificação de pessoas na prova tuberculínica: aplicação de um modelo estatístico quando a distribuição de frequências da induração é uma mistura de componentes normais. *Revista de Saúde Pública*, 10: 285-289.
- SANCHES, O., 1977. Probabilidades de classificação errada ao teste tuberculínico segundo critérios em vigor. *Revista da Divisão Nacional de Tuberculose*, 21: 288-95.
- SANTOS, R. V., 1993. Crescimento físico e estado nutricional de populações indígenas brasileiras. *Cadernos de Saúde Pública*, 9 (Suplemento): 46-57.
- SAS, 1999. *The SAS System On Line Documentation (version 8)*. CD-ROM. Cary: SAS Institute Inc.
- SCOTT, J. G., 1998. Improving the uptake of selective neonatal BCG immunization. *Communicable Disease and Public Health*, 1: 281-282.
- SELROOS, O.; PASTERNAK, A. & VIROLAINEN, M., 1973. Skin test sensitivity and antigen induced lymphocyte transformation in uraemias. *Clinical and Experimental Immunology*, 14: 365-370.
- SEPULVEDA, R.; BURR, C.; FERRER, X. & SORENSEN, R., 1988. Booster effect of tuberculin testing in healthy 6-year-old school children vaccinated with Bacillus Calmette-Guerin at birth in Santiago, Chile. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 7: 581.
- SHAABAN, M. A.; ABDUL ATI, M.; BAHR, G. M.; STANFORD, J. L.; LOCKWOOD, D. N. J. & MCMANUS, I. C., 1990. Revaccination with BCG: its effects on skin tests in Kuwaiti senior school children. *European Respiratory Journal*, 3: 187-191.
- SMEJA, C. & BRASSARD, P., 2000. Tuberculosis infection in an Aboriginal (First Nations) population of Canada. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 4: 925-930.
- SMITH, P. G.; REVILL, W. D. L.; LUKWAGO, E. & RYKUSHIN, Y. P., 1976. The protective effect of BCG against *Mycobacterium ulcerans* disease: a controlled trial in an endemic area of Uganda. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 70: 449-457.
- SOUSA, A. O.; SALEM, J. I.; LEE, F. K.; VERÇOSA, M. C.; CRUAUD, P.; BLOOM, B. R.; LAGRANGE, P. H. & DAVID, H. L., 1997. 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94: 13227-13232.

- SPIESS, H., 1991. [Pro and contra of BCG vaccination]. *Off Gesundheitswes*, 53: 537-539.
- STARKE, J. R. & CORREA, A. G.; 1995. Management of mycobacterial infection and disease in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 14: 455-470.
- STARKE, J. R.; JACOBS, R. F. & JEREB, J., 1992. Resurgence of tuberculosis in children. *Journal of Pediatrics*, 120:839-55.
- STATA CORPORATION, 1999. *Stata Statistical Software*: College Station: Stata Corporation.
- STATENS SERUM INSTITUT, 1998. Tuberculina PPD RT 23 SSI para teste de Mantoux. Copenhagen: Statens Serum Institut.
- STEAD, W. W. & TO, T.; 1987. The significance of tuberculin skin test in elderly persons. *Annals of Internal Medicine*, 107: 837-842.
- STEAD, W. W., 1997. The origin and erratic global spread of tuberculosis: how the past explains the present and is the key to the future. *Clinics in Chest Medicine*, 18: 65-77.
- STEAD, W. W.; SENNER, J. W.; REDDICK, W. T. & LOFGREN, J. P., 1990. Racial differences in susceptibility to infection by *Mycobacterium tuberculosis*. *New England Journal of Medicine*, 15: 422-427.
- STERNE, J. A. C.; RODRIGUES, L. C. & GEDES, I. N., 1998. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2: 200-207.
- STRACHAN, D. P.; POWELL, K. J.; THAKER, A.; MILLARD, F. J. C. & MAXWELL, J. D., 1995. Vegetarian diet as a risk factor for tuberculosis in immigrant south London Asians. *Thorax*, 50: 175-180.
- STYBLO, K. & MEIJER, J., 1976. Impact of BCG vaccination programmes in children and young adults on the tuberculosis problem. *Tubercle*, 57: 17-43.
- STYBLO, K., 1976. Surveillance of Tuberculosis. *International Journal of Epidemiology*, 5: 63-68.
- STYBLO, K., 1980. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. *Advances in Tuberculosis Research*, 20: 1-63.
- STYBLO, K., 1985. The relationship between the risk of tuberculous infection and the risk of developing infectious tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 60: 117-119.
- STYBLO, K., 1989. Overview and epidemiologic assessment of the current global tuberculosis situation with an emphasis on control in developing countries. *Reviews of Infectious Diseases*, 11 (Supplement 2): S339-S346.



- STYBLO, K., 1991. *Epidemiology of Tuberculosis*. 2ª Edição, The Hague: Royal Netherlands Tuberculosis Association.
- SUCCI, R. C. M., 1989a. Reação tuberculínica. In: *Fundamentos e Prática das Imunizações em Clínica Médica e Pediatria* (C. K. Farhat, org.), pp. 43-60. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu.
- SUCCI, R. C. M., 1989b. BCG. In: *Fundamentos e Prática das Imunizações em Clínica Médica e Pediatria* (C. K. Farhat, org.), pp. 29-42. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu.
- SUCCI, R. C. M., 2000. Tuberculose (BCG). In: *Imunizações: Fundamentos e Práticas* (C. K. Farhat; E. S. Carvalho; L. Y. Weckx; L. H. F. Carvalho & R. C. M. Succi, eds.), pp. 291-301. São Paulo: Editora Atheneu.
- SUTHERLAND, I. & FAYERS, P. M., 1975. The association of the risk of tuberculous infection with age. TSRU Report nº 3. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 51: 70-81.
- SWANSON BECK, J., 1979. Skin changes in the tuberculin test. *American Review of Respiratory Disease*, 120: 59-65.
- TALA, E., 1987. Registration of tuberculosis in Europe. *Bulletin of the International Union Tuberculosis and Lung Disease*, 62: 74-76.
- TALA-HEIKKILÄ, M.; NURMELA, T.; MISLJENOVIC, O.; BLEIKER, M. A. & TALA, E., 1992. Sensitivity to PPD tuberculin and *M. scrofulaceum* sensitin in schoolchildren BCG vaccinated at birth. *Tubercle and Lung Disease*, 73: 87-93.
- TALA-HEIKKILA, M.; NURMELA, T.; TALA, E. & TUOMINEN, J., 1991. Evaluation of the BCG revaccination programme of schoolchildren in Finland. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 66: 57-59.
- TEIXEIRA, G. M., 1978. Tuberculose - problema de administração sanitária. *Revista da Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária*, 22: 107-114.
- TEN DAM, H. G. & HITZE, K. L., 1980. Determining the prevalence of tuberculosis infection in populations with non-specific tuberculin sensitivity. *Bulletin of the World Health Organization*, 58: 475-483.
- TEN DAM, H. G., 1993. BCG vaccination. In: *Tuberculosis: A Comprehensive International Approach* (L. B. Reichman & E. S. Hershfield, eds.), pp. 251-274. New York: Marcel Dekker.
- TOCQUE, K.; REGAN, M.; REMMINGTON, T.; BEECHING, N. J.; SYED, Q. & DAVIES, P. D., 1999. Social factors associated with increases in tuberculosis notifications. *European Respiratory Journal*, 13: 541-545.
- TUPASI, T. E.; RADHAKRISHNA, S.; PASCUAL, M. L.; QUELAPIO, M. I. D.; VILLA, M. L.; CO, V. M.; SAROL, J.; MANGUBAT, N.; REYES, A. C.; SARMIENTO, A.; SOLON, M.; BURTON, L.; LOFRANCO, V. S.; ROSTRATA,

- M. P. C. & MANTALA, M. J., 2000. BCG coverage and the annual risk of tuberculosis infection over a 14-year period in the Philippines assessed from the Nationwide Prevalence Surveys. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 4: 216-222.
- TVERDAL, A., 1984. Body mass index and incidence of tuberculosis. *European Journal Respiratory Disease*, 69: 355-362.
- UDANI, P. M., 1994. BCG vaccination in India and tuberculosis in children: newer facets. *Indian Journal of Pediatrics*, 61: 451-462.
- UFBA, 2001. *Quem pesquisa o que na UFBA? Instituto de Saúde Coletiva*. 10 de fevereiro. [http://www.ufba.br/instituicoes/ufba/posgraduacao/quem\\_pesq/pesquisa\\_isc.html](http://www.ufba.br/instituicoes/ufba/posgraduacao/quem_pesq/pesquisa_isc.html)>
- VALLE, A. C. F.; COIMBRA JR., C. E. A.; BORNAY LINARES, F. I.; MONTEIRO, P. C. & GUIMARÃES, M. R., 1991. Paracoccidioidomicose entre o grupo indígena Suruí de Rondônia, Amazônia, Brasil. Registro de caso. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 33:407-411.
- VIDAL, L., 1977. *Morte e Vida de uma Sociedade Indígena Brasileira*. São Paulo: EDUSP.
- VILAÇA, A., 1992a. *Comendo como Gente: Formas do Canibalismo Wari' (Pakaas Nova)*. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Museu Nacional, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- VILAÇA, A., 1992b. *Comendo como Gente. Formas do Canibalismo Wari'*. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Arte e Cultura.
- von GRAEVE, B., 1989. *The Pacao Nova. Clash of Culture on the Brazilian Frontier*. Ontario: Broadview Press.
- WATKINS, R. E.; BRENNAN, R. & PLANT, A. J., 2000. Tuberculin reactivity and the risk of tuberculosis: a review. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 4: 895-903.
- WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) – TUBERCULOSIS RESEARCH OFFICE, 1955. The 5 UT versus the 10 UT intradermal tuberculin test. *Bulletin of the World Health Organization*, 12: 169-177.
- WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION), 1963. *The WHO standard tuberculin test*. Geneva: World Health Organization.
- WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION), 1976. *Tuberculosis Unit, Division of Communicable Diseases: Present Knowledge of Immunization Against Tuberculosis*. WHO/TB/76. Geneva: World Health Organization.
- WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION), 1995. Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometrics Indicators of Nutritional Status. *WHO Technical Report Series*, 854. Geneva: World Health Organization.

- WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION), 1999. *Report on infectious diseases. Removing obstacles to healthy development.* World Health Organization Document. WHO/CDC/99. 1: 1-68.
- WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION), 2000. *Global Tuberculosis Control. WHO Report 2000.* Geneva, WHO/CDS/TB/2000.275.
- WHO/TB, 1994. *TB Programme. TB, a Global Emergency.* WHO report on the tuberculosis epidemic (WHO/TB/94-177). Geneva: World Health Organization.
- WILKINSON, D., 1999. Tuberculosis and health sector reform: experience of integrating tuberculosis services into the district health system in rural South Africa. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 3: 938-943.
- WOODRUFF, C. E. & CHAPMAN, T. P., 1971. Tuberculin sensitivity in elderly patients. *American Review of Respiratory Disease*, 104: 261-263.
- YOUMANS, G. P., 1975. Relation between delayed hypersensitivity and immunity in tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 111: 109-118.
- YOUNG, D. B., 2000. Current tuberculosis vaccine development. *Clinical Infectious Diseases*, 30 (Supplement 3): S254-S256.
- YOUNG, T. K. & MIRADAD, S., 1992. Determinants of tuberculin sensitivity in a child population covered by mass BCG vaccination. *Tubercle and Lung Disease*, 73: 94-100
- YU, G.; HSIEH, C. & PENG, J., 1988. Risk factors associated with the prevalence of pulmonary tuberculosis among sanitary workers in Shanghai. *Tubercle*, 69: 105-112.
- ZODPEY, S. P.; SHRIKHANDE, S. N.; MALDHURE, B. R.; VASUDEO, N. D. & KULKARNI, S. W., 1998. Effectiveness of Bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccination in the prevention of childhood pulmonary tuberculosis: a case control study in Nagpur, India. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 29: 285-288.
- ZUBER, P. L. F.; MCKENNA, M. T.; BINKIN, N. J.; ONORATO, I. M. & CASTRO, K. G., 1997. Long-term risk of tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA*, 278: 304-307.

## **ANEXOS**

## TERMO DE CONSENTIMENTO

O projeto de pesquisa “Epidemiologia da tuberculose em populações indígenas: estimativa do risco de infecção entre os *Pakaánova* de Rondônia” coordenado pela Professora Ana Lúcia Escobar nas aldeias Igarapé Lage, Pacaás Novos e Santo André, Guajará Mirim, Rondônia, foi lido pelas lideranças da comunidade.

Entendemos que a pesquisa tem o objetivo de investigar as características da tuberculose entre as populações das aldeias investigadas.

Estamos cientes de que a pesquisa constará de duas etapas: primeiramente será realizado recenseamento da população das aldeias. A seguir serão realizados anamnese e exame físico direcionado para a identificação de problemas respiratórios. Durante o exame físico, será verificada a presença de cicatriz vacinal característica do BCG. As pessoas que apresentarem tosse produtiva serão conduzidas à Casa do Índio de Guajará Mirim, para encaminhamento ao centro de saúde local, para diagnóstico e tratamento. O PPD será aplicado em todos os indivíduos com mais de dois anos de idade. Não será aplicado BCG em mulheres grávidas. Também não serão aplicados BCG e PPD em indivíduos que tenham sido vacinados há menos de 1 mês e naqueles com diagnóstico prévio de AIDS. As leituras dos testes serão feitas ao longo de três dias seguidos. Por ocasião da terceira leitura de PPD será aplicado BCG. A segunda etapa do trabalho será realizada de 8 a 12 semanas após a aplicação do primeiro PPD. Serão incluídos nesta etapa todos os indivíduos que fizeram o primeiro PPD, exceto aqueles que apresentaram reações muito intensas ao antígeno, que possam Ter causado desconforto. Será aplicado novo PPD, seguindo os mesmos procedimentos técnicos utilizados na etapa 1.

As reações mais frequentes ao PPD são vermelhidão no local da aplicação, aumento de gânglios linfáticos e, muito raramente, reações ulceradas, decorrentes de necrose tecidual. Em relação ao BCG, as reações mais comuns são febre, aumento de gânglios e ulceração no local da aplicação da vacina. É raro, mas pode ocorrer disseminação do BCG. Para tais complicações, as unidades de saúde do local estarão aptas a fornecer as orientações e o tratamento adequado.

Espera-se, como benefício principal da pesquisa, compreender melhor o comportamento da tuberculose entre as populações indígenas, possibilitando redirecionamento das ações de controle desenvolvidas.

A pesquisadora se comprometeu em fornecer a cada participante todos os esclarecimentos sobre as fases da pesquisa, informando sobre possível desconforto decorrente da aplicação do antígeno. Ela também observou que qualquer um dos participantes poderá se recusar a participar da pesquisa, sem nenhum dano indireto ou direto aos indivíduos envolvidos. Também foi assegurado que o sigilo será garantido, mantendo a privacidade das pessoas quanto aos dados confidenciais envolvidos. Sabemos, também, que não haverá qualquer despesa para os participantes.

Assim, assinamos este Termo de Consentimento, autorizando a realização da pesquisa.

Guajará Mirim, \_\_\_ de fevereiro de 2000.

\_\_\_\_\_  
Nome

\_\_\_\_\_  
Nome

\_\_\_\_\_  
Nome



Anamnese e Exame Físico:

Nº \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Assintomático

Sintomático

Usa algum remédio industrializado? Sim  Não  Por quê? \_\_\_\_\_

Tosse Produtiva: Sim  Não  Tempo: \_\_\_\_\_ Febre: Sim  Não

Emagrecimento: Sim  Não  Tabagismo: Sim  Não

Alcoolismo: Sim  Não

Alguém da casa toma remédio? Por quê? \_\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Antecedentes Vacinais (BCG)

Cicatriz de BCG Sim  Nº \_\_\_\_\_ Não  Duvidoso

Data da última vacinação \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Fonte de Informação:

Cartão de Vacina  Familiar  FUNAI  Sem Informação

EXAME FÍSICO:

Geral: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Segmentar: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Encaminhamento: Sim  Não

Observações: \_\_\_\_\_



TUBERCULOSE EM POPULAÇÕES INDÍGENAS

ANEXO 4

FICHA DE LEITURA - ETAPA 2

Nome: \_\_\_\_\_ Nº \_\_\_\_\_

---

Segundo PPD Data de aplicação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

1ª Leitura: \_\_\_\_\_mm 2ª Leitura: \_\_\_\_\_mm 3ª Leitura: \_\_\_\_\_mm

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Leitor: \_\_\_\_\_