



Reflexões sobre o artigo “Avaliação do impacto das mudanças do tratamento da tuberculose implantadas em 2009 no controle da tuberculose pulmonar no Brasil”

Ethel Leonor Maciel^{1,a}, José Ueleres Braga^{2,3,b},
Adelmo Inácio Bertolde^{4,c}, Eliana Zandonade^{4,d}

AO EDITOR,

No artigo de Rabahi et al.,⁽¹⁾ publicado no número 6 do volume 43 de 2017 do JBP, os autores concluíram que “As mudanças no tratamento [dose fixa combinada implantada pelo Ministério da Saúde] não impediram nem a diminuição na taxa de cura e nem o aumento do abandono e da [tuberculose multirresistente] TBMR; por outro lado, se associaram ao aumento de óbitos por tuberculose pulmonar durante o período do estudo”. Considerando que essa assertiva publicada no principal meio de divulgação científica da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia pode ter grande repercussão não só na classe médica brasileira, mas também nos profissionais de saúde engajados na luta contra a tuberculose, gostaríamos que fosse também divulgada a presente carta no JBP. Sobre o estudo aqui mencionado,⁽¹⁾ cabem alguns comentários sobre questões metodológicas que certamente influenciaram as conclusões do mesmo.

Sabe-se que a avaliação do nível de evidência científica deveria ser uma atividade rotineira dos profissionais de saúde, mas diversas barreiras impedem que essa prática ocorra. Estudos de impacto das intervenções de programas de saúde pública requerem a aplicação de métodos específicos que considerem tanto a utilização de um delineamento de estudo apropriado como modelos teóricos causais bem construídos. Desde a descoberta do *Mycobacterium tuberculosis* como o agente causal da tuberculose, diversos modelos para a determinação da doença foram propostos.⁽²⁾ Inicialmente, esses modelos eram uniaxiais, baseados apenas nesse agente etiológico. Contudo, os sucessivos fracassos no controle da doença implicaram o reconhecimento de uma vasta gama de possíveis determinantes da tuberculose, e os modelos uniaxiais foram substituídos por modelos complexos, que incluem, além dos aspectos relacionados ao agente, desde determinantes relacionados à pessoa com tuberculose até aqueles relacionados ao contexto social e programático que a cerca.⁽²⁾ Modelos causais complexos também têm sido propostos para estudar intervenções. Assim, atribuir apenas ao novo tratamento uma relação de causa e efeito para os desfechos de uma intervenção é uma limitação conceitual importante, uma vez que desconsidera seu complexo multicausal, principalmente se estudos observacionais são propostos

em substituição aos desenhos experimentais do tipo ensaio clínico randomizado ou até mesmo aos do tipo ensaio randomizado comunitário (em inglês, *cluster randomized trial*).

Por outro lado, a utilização de técnicas de análise de séries temporais interrompidas exige o cumprimento de algumas premissas, sendo a principal delas de que a única mudança que possa interferir no desfecho estudado no período seja a intervenção de interesse.^(3,4) O artigo de Linden,⁽⁵⁾ usado como referência pelos autores para o método, também reforça que é preciso cautela para a realização de inferências quando possíveis fatores de confusão, como políticas e programas concomitantes, variam no período estudado. Sabe-se que no período de estudo da investigação de Rabahi et al.⁽¹⁾ ocorreram outras mudanças importantes que poderiam afetar os desfechos de tratamento, como a falta da utilização do teste tuberculínico em toda a rede nacional; a própria melhoria no diagnóstico, com a implantação do Xpert MTB/RIF⁽⁶⁾; e a crise econômica que afetava de forma desigual aquela população de maior risco para os desfechos desfavoráveis do tratamento devido a sua vulnerabilidade social.

Acrescenta-se à limitação da desconsideração de possíveis fatores de confusão o fato de que a implantação do tratamento não ocorreu de forma uniforme no Brasil, tendo alguns estados a iniciado precocemente e outros, mais tardiamente. No estudo de Rabahi et al.,⁽¹⁾ o período de intervenção não parece adequado, tendo em vista que o estudo que validou a implantação do tratamento padronizado na rede foi finalizado apenas em setembro de 2010, em cinco cidades pesquisadas.⁽⁷⁾ Assim, durante a análise de dados, o ajuste da reta deveria considerar a heterogeneidade na adoção, aplicação, utilização do tratamento (se ele foi supervisionado ou não) e cobertura de saúde da família por município, assim como variáveis socioeconômicas.⁽⁸⁾

Cabe ainda considerar as inferências adotadas pelos autores, uma vez que não detectar a relação entre uma exposição e um desfecho não deveria ser interpretada por “não há relação entre eles”. O estudo de Rabahi et al.⁽¹⁾ não conseguiu detectar o impacto do novo tratamento na cura e no abandono, e não é correto afirmar que “as mudanças no tratamento não impediram nem a diminuição

1. Laboratório de Epidemiologia, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.

2. Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos, Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

3. Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

4. Departamento de Estatística, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0003-4826-3355>; b. <http://orcid.org/0000-0001-5247-007X>;

c. <http://orcid.org/0000-0002-1747-9957>; d. <http://orcid.org/0000-0001-5160-3280>

na taxa de cura e nem o aumento do abandono", pois a incapacidade de constatar essa relação pode ser decorrente do baixo poder estatístico do estudo. Ademais, alguns resultados foram apresentados com um formato de difícil interpretação, como na sua Figura 2,⁽¹⁾ tendo em vista que há intervalos de confiança que incluem a nulidade, mas que apresentam valores de p menores que 0,05 (Figuras 2C e 2G). Ainda, a

Figura 2G apresenta uma reta com inclinação positiva e estimativa negativa do parâmetro.

Assim, consideramos que importantes limitações metodológicas e interpretações equivocadas dos resultados levaram a conclusões com baixo nível de evidência científica, e a divulgação desse conhecimento sem crítica é incompatível com as boas práticas da saúde coletiva e da pesquisa na área da saúde.

REFERÊNCIAS

1. Rabahi MF, da Silva Júnior JLRD, Conde MB. Evaluation of the impact that the changes in tuberculosis treatment implemented in Brazil in 2009 have had on disease control in the country. *J Bras Pneumol*. 2017;43(6):437-444. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000004>
2. Maciel EL, Reis-Santos B. Determinants of tuberculosis in Brazil: from conceptual framework to practical application. *Rev Panam Salud Publica*. 2015;38(1):28-34.
3. Penfold RB, Zhang F. Use of interrupted time series analysis in evaluating health care quality improvements. *Acad Pediatr*. 2013;13(6 Suppl):S38-44. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2013.08.002>
4. Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *Int J Epidemiol*. 2017;46(1):348-355. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw098>
5. Linden A. Conducting interrupted time-series analysis for single-and multiple-group comparisons. *Stata J*. 2015;15(2):480-500.
6. Durovni B, Saraceni V, van den Hof S, Trajman A, Cordeiro-Santos M, Cavalcante S, et al. Impact of replacing smear microscopy with Xpert MTB/RIF for diagnosing tuberculosis in Brazil: A stepped-wedge cluster-randomized trial. *PLoS Med*. 2014;11(12):e1001766. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001766>
7. Braga JU, Trajman A. Effectiveness of RHZE-FDC (fixed-dose combination) compared to RH-FDC+Z for tuberculosis treatment in Brazil: a cohort study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:81. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0820-4>
8. Maciel EL, Sales CM, Bertoldi A, Reis-Santos B. O Brasil pode alcançar os novos objetivos globais da OMS para o controle da TB? *Rev Epidemiol Servico Saude*. [Epub ahead of print]

Resposta dos autores

Marcelo Fouad Rabahi^{1,a}, José Laerte Rodrigues da Silva Júnior^{2,3,b}, Marcus Barreto Conde^{4,5,c}

Na primeira parte do nosso manuscrito foram descritos os dados anuais de todos os 861.901 casos de tuberculose pulmonar (TBP) de indivíduos, com 10 anos ou mais de idade, notificados no Brasil entre janeiro de 2003 e dezembro de 2014, conforme dispostos no Sistema de Informações de Agravos de Notificações do Ministério da Saúde do Brasil no dia 18 de outubro de 2016.⁽¹⁾ Tais dados mostraram uma redução do número total e de casos novos de TBP, bem como uma piora contínua nas taxas de cura, de recidiva de TBP, de TB multirresistente, de letalidade (morte por tuberculose entre pacientes com diagnóstico de TBP) e de abandono de tratamento.⁽¹⁾ Não foi selecionada uma amostra e, portanto, não há a possibilidade de um viés de seleção. Foram incluídos todos os dados oficiais disponíveis, ou seja, toda a população tratada no período.

Em seguida, foi utilizada uma ferramenta denominada análise de séries temporais interrompida (ASTI) para a verificação da existência ou não de uma associação entre a inquestionável piora dos números da TBP e as mudanças de tratamento implementadas em 2009.^(2,3) Em nenhum momento usamos o termo "causalidade" citado na carta ao editor. A distinção entre "associação" e "causalidade" é bem descrita na literatura.⁽⁴⁾

A variável mais importante para avaliar o desfecho de tratamento de uma doença infecciosa é o próprio tratamento. Assim, essa premissa foi atendida em nosso estudo. Segundo Linden,⁽⁵⁾ quando múltiplas observações de uma variável de desfecho estão disponíveis nos períodos pré e pós-intervenção, a ASTI oferece um delineamento de pesquisa quase-experimental com elevado grau de validade interna. Segundo a literatura, um dos pontos fortes da ASTI é a pouca interferência de variáveis típicas de confusão que permanecem razoavelmente constantes (por exemplo, variáveis socioeconômicas) ou mudam de forma lenta (por exemplo, cobertura de saúde da família ou tratamento supervisionado), pois essas variáveis são levadas em consideração no modelo de tendência de longo prazo.⁽⁶⁾ Naturalmente, a utilização da população (e não de uma amostra) reforçou a validade de nosso estudo ao permitir o controle de variáveis de confusão omitidas no tratamento estatístico, rejeitando a hipótese de baixo poder estatístico do estudo. Na verdade, em função da sua robustez, a ASTI é utilizada para avaliar os efeitos de intervenções comunitárias, de políticas públicas e de ações regulatórias, e as revisões sistemáticas da

literatura estão cada vez mais incluindo estudos que utilizaram ASTI como ferramenta de análise de dados.⁽⁷⁾

A falta de teste tuberculínico (usado para o diagnóstico de tuberculose latente) e a implementação do Xpert MTB/RIF (utilizado para o diagnóstico de pacientes com baciloscopia direta no escarro negativa) não prejudicam os desfechos de tratamento de pacientes com TBP ativa.

Na seção "Métodos" de nosso estudo,⁽¹⁾ pode ser visto que o intervalo de tempo considerado para a implementação das mudanças no tratamento foi de dezembro de 2009 a dezembro de 2010 (três meses após o período indicado pelos missivistas como o tempo final de implementação das mudanças).

A sugestão de que as inferências feitas em nosso artigo não poderiam ser feitas contrariam a literatura.⁽⁸⁾ Na interpretação de um teste estatístico, a rejeição da hipótese de nulidade (ou seja, quando o valor de p é significativo) significa que as variáveis não são independentes (ou seja, há relação entre elas) e, conseqüentemente, o contrário é verdadeiro.⁽⁸⁾ Assim, os termos utilizados em relação à inferência utilizada no texto estão absolutamente adequados e corretos.

A observação de intervalos de confiança que incluem a nulidade, mas apresentam valores de p menores que 0,05 (Figuras 2C e 2G), procede.⁽¹⁾ Porém, a conclusão a partir dessa observação está errada. É facilmente percebido que houve um erro tipográfico (não foi digitado o sinal negativo em "4,76"). Isso pode ser comprovado calculando o valor de p a partir do intervalo de confiança.⁽⁹⁾ Ao colocar o sinal negativo ($\beta = -8,20$; IC95%: $-11,58$ a $-4,76$), encontramos o valor de $p = 0,000003300$, ou seja $p < 0,0001$, como descrito em nosso estudo, evidenciando que o intervalo relatado não inclui a nulidade. O mesmo ocorre na Figura 2G e na inclinação da reta onde os parâmetros são positivos ($p = 0,00001356$, ou seja, $p < 0,0001$). Assim, não houve interpretação equivocada ou limitações metodológicas em nosso estudo, e os dados analisados permitem todas as inferências e conclusões do artigo.

Agradecemos a revisão crítica do manuscrito, que nos permitiu dirimir dúvidas, esclarecer conceitos, abordar aspectos que não havíamos abordado e contribuir para o melhor entendimento da ASTI, aumentando significativamente a força das evidências científicas por nós apresentadas.

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.

2. Centro Universitário de Anápolis, Anápolis (GO) Brasil.

3. Universidade de Rio Verde, Aparecida de Goiânia (GO) Brasil.

4. Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis (RJ) Brasil.

5. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

a.  <http://orcid.org/0000-0002-4050-5906>; b.  <http://orcid.org/0000-0002-6485-1168>; c.  <http://orcid.org/0000-0002-7249-4455>

REFERÊNCIAS

1. Rabahi MF, da Silva Júnior JLRD, Conde MB. Evaluation of the impact that the changes in tuberculosis treatment implemented in Brazil in 2009 have had on disease control in the country. *J Bras Pneumol.* 2017;43(6):437-444. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000004>
2. Soumerai SB, Starr D, Majumdar SR. How Do You Know Which Health Care Effectiveness Research You Can Trust? A Guide to Study Design for the Perplexed. *Prev Chronic Dis.* 2015;12:E101. <https://doi.org/10.5888/pcd12.150187>
3. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther.* 2002;27(4):299-309. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2002.00430.x>
4. Gordis L. *Epidemiology.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2000.
5. Linden A. Conducting interrupted time series analysis for single-and multiple-group comparisons. *Stata J.* 2015;15(2):480-500.
6. Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *Int J Epidemiol.* 2017;46(1):348-355. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw098>
7. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). London: EPOC; c2018 [cited 2018 May 20]. EPOC Resources for review authors, Interrupted time series (ITS) analyses. Available from: <http://epoc.cochrane.org/epoc-specific-resources-review-authors>
8. Smith LF, Gratz ZS, Bousquet SG. The Chi-Square Test: Hypothesis Tests for Frequencies. In: Smith LF, Gratz ZS, Bousquet SG, editors. *The Art and Practice of Statistics.* 1st ed. Belmont: Wadsworth Cengage Learning; 2009. p. 407-20.
9. Altman DG, Bland JM. How to obtain the confidence interval from a P value. *BMJ.* 2011;343:d2090. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2090>