

Avaliação da sensibilidade aos fármacos em tuberculose (método molecular e fenotípico), resultados do PNAEQ (2018-2022)



Edna Pereira⁽¹⁾, Helena Correia⁽¹⁾, Anabela Silva⁽²⁾, Ana Faria⁽¹⁾

⁽¹⁾ Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge – Departamento de Epidemiologia – Unidade de Avaliação Externa da Qualidade, Lisboa

⁽²⁾ Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge – Departamento de Doenças infecciosas – Laboratório Nacional de Referência para Micobactérias, Porto

Introdução e Objetivo

A deteção das resistências permite adotar um esquema terapêutico adequado contribuindo desta forma para o aumento do sucesso terapêutico e para a diminuição da mortalidade e das taxas de recidiva. Os métodos moleculares permitem a rápida deteção das mutações mais frequentes que conferem resistências e por isso a sua utilização é recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pela Direção Geral da Saúde (DGS). O método fenotípico permite confirmar os resultados dos testes moleculares e testar outros fármacos importantes para definir o esquema terapêutico adequado a cada caso.

A participação em programas de avaliação externa da qualidade permite aos laboratórios que determinam a sensibilidade aos fármacos em tuberculose avaliarem os seus resultados e, se necessário, corrigirem procedimentos.

O objetivo deste trabalho é avaliar o desempenho dos participantes do Programa Nacional de Avaliação Externa da Qualidade (PNAEQ) nos 2 programas Micobacteriologia, deteção molecular de multirresistência (DMMR) e Micobacteriologia, avaliação da sensibilidade aos fármacos de 1ª linha (TSA) no período 2018-2022.

Material e Métodos

Os participantes nos programas DMMR e TSA são laboratórios públicos e privados de âmbito ambulatorio e hospitalar, nacionais e internacionais.

Cada programa consiste no envio anual de 5 estirpes, efetuado de acordo com as normas da IATA acompanhado das respetivas cartas de instruções e formulários de resposta.

O laboratório perito (LNR para Micobactérias e SNRL for tuberculosis – INSA Porto) prepara as amostras para cada programa e avalia os resultados comparando-os com os resultados obtidos nos Proficiency Testing da Rede dos Laboratórios Suprenacionais da OMS.

Para o **programa de DMMR** os participantes utilizaram as metodologias implementadas na rotina laboratorial (PCR em tempo real, amplificação e hibridação reversa) para determinação das mutações mais frequentes que conferem resistência à isoniazida e rifampicina das 5 estirpes de *M. tuberculosis* enviadas anualmente.

Ao longo do período em estudo foram enviadas 25 amostras das quais 9 são sensíveis aos 2 fármacos isoniazida e rifampicina, 12 apresentam resistência aos 2 fármacos, 2 apresentam resistência apenas à isoniazida e 2 à rifampicina.

Para o **programa de TSA** os participantes utilizaram as metodologias implementadas na rotina laboratorial (método das proporções em Bactec MGIT-960 e esporadicamente em meio de Lowenstein-Jensen) para determinação da sensibilidade aos fármacos de 1ª linha isoniazida (H), rifampicina (R), etambutol (E) e pirazinamida (Z), das 5 estirpes de *M. tuberculosis* enviadas anualmente.

Ao longo do período em estudo foram enviadas 25 amostras das quais 10 são sensíveis aos 4 fármacos, 8 apresentam resistência aos 4 fármacos e as restantes 7 apresentam resistência a um ou mais fármacos.

Foram calculadas a sensibilidade, especificidade, valor preditivo de resistência e valor preditivo de sensibilidade para cada um destes quatro fármacos.

Resultados e Discussão

Nos 5 ensaios a participação média na DMMR foi de 73% (33%-100%) e no TSA foi de 82% (60% a 100%) – Tabela 1.

A avaliação dos resultados do DMMR para as amostras sem resistência aos dois fármacos foi de 100%.

Nas amostras com resistência aos dois fármacos foram encontrados 6 resultados falsos sensíveis (FS) à isoniazida (6/32=19%) e 1 resultado FS à rifampicina (1/32=3%). Nas duas amostras resistentes à rifampicina foram obtidos 100% de respostas corretas.

Nas duas amostras resistentes à isoniazida, um dos laboratórios apresentou para a mesma amostra 1 resultado FS à isoniazida e falso resistente (FR) para a rifampicina.

Apenas em 2021 não foram reportados resultados incorretos.

A avaliação dos resultados do TSA para as amostras sem resistência foi de 99,5% com um resultado FR para a Z. Nas amostras com resistência aos 4 fármacos observaram-se 3 FS (1 H e 2 E) – (3/150 =2%). Para as amostras com resistência a um ou mais fármacos foram reportados 2 FR à Z (2/134=1,5%).

Apenas em 2019 não foram reportados resultados incorretos.

Tabela 1: Taxa de participação anual para os programas de DMMR e TSA

Taxa de participação		
Ano	DMMR	TSA
2018	67%	86%
2019	33%	60%
2020	83%	86%
2021	100%	80%
2022	80%	100%
Média	73%	82%

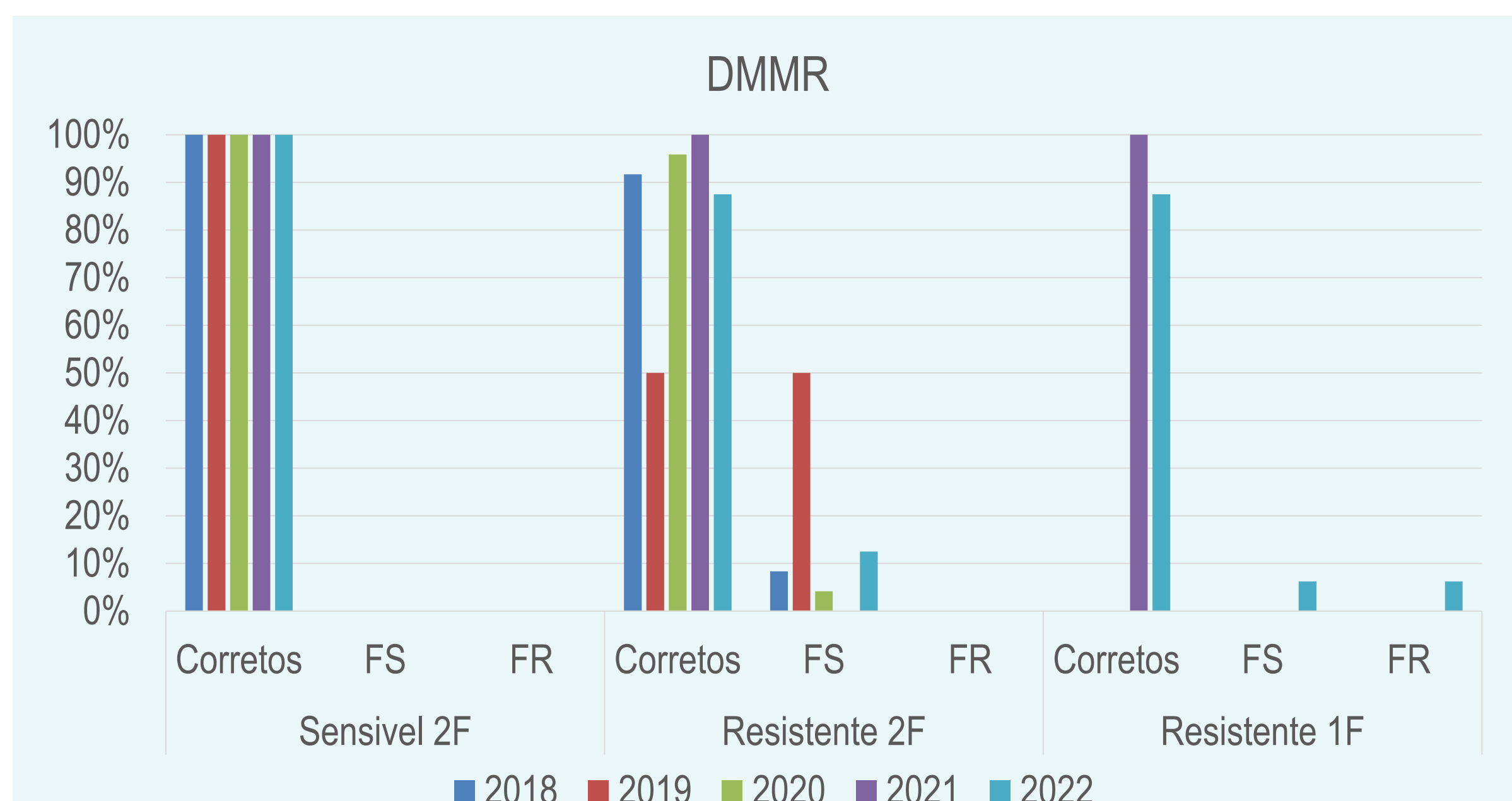


Gráfico 1: Detecção molecular de Multirresistências: Percentagem de resultados corretos, de resultados Falsos Sensíveis (FS) e Falsos Resistentes (FR) nas amostras sensíveis/resistentes a dois fármacos (2F) e amostras resistentes a um fármaco (1F) de 2018 a 2022.

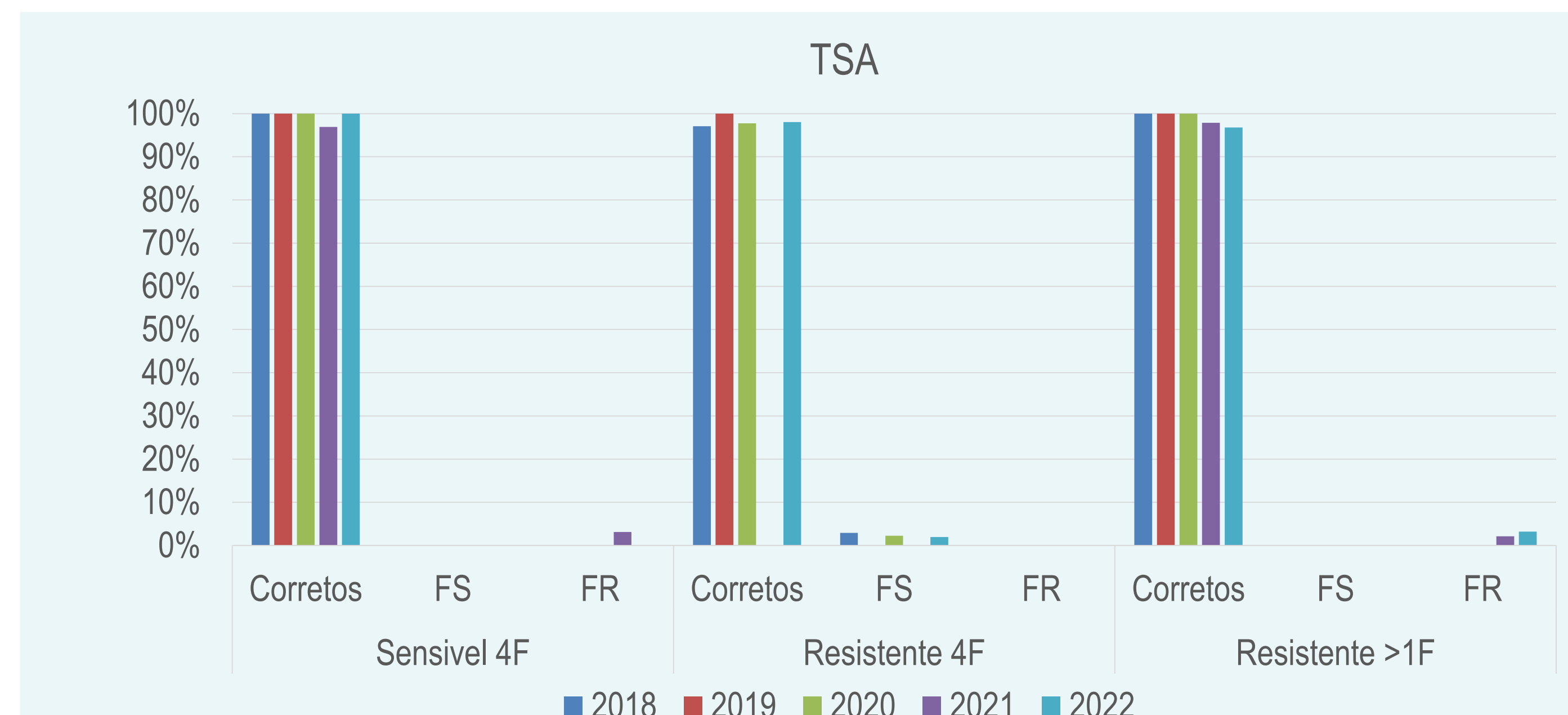


Gráfico 2: Avaliação da sensibilidade aos fármacos de 1ª linha: Percentagem de resultados corretos, de resultados Falsos Sensíveis (FS) e Falsos Resistentes (FR) nas amostras sensíveis/resistentes a quatro fármacos (4F) e amostras resistentes a pelo menos um fármaco (>1F) de 2018 a 2022

CONCLUSÃO

Na DMMR não foram encontrados resultados discordantes para as estirpes sensíveis aos dois fármacos e para as estirpes resistentes à rifampicina. Na restantes amostras os erros mais frequentemente encontrados foram falsa sensibilidade. Este tipo de erro pode comprometer o sucesso terapêutico uma vez que atrasa a necessária alteração do esquema terapêutico.

Nos TSA os resultados encontrados para a isoniazida e rifampicina são bastante bons. Os resultados para o etambutol e para a pirazinamida refletem as dificuldades técnicas já conhecidas nos testes para estes fármacos.