- **PQT e resistência**

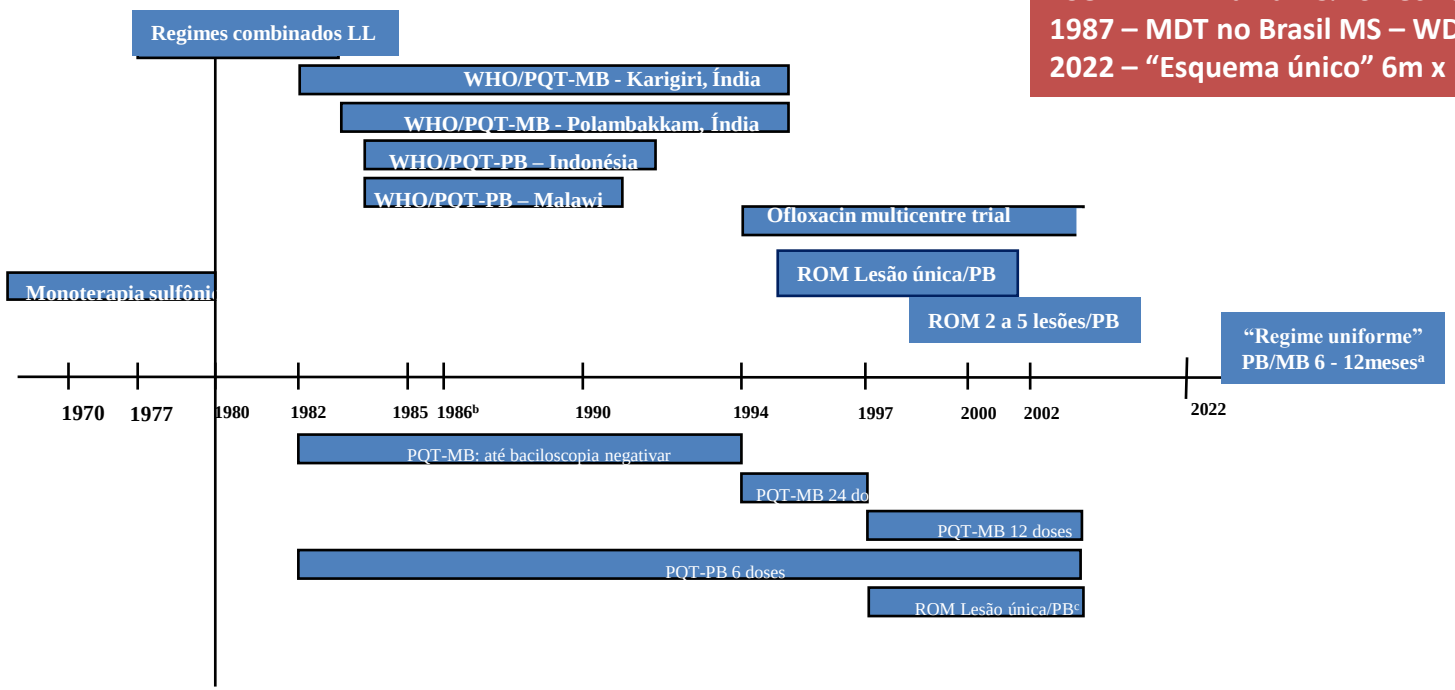
Paulo R L Machado

- Coordenador do Serviço de imunologia e do Ambulatório de Hanseníase – HUPES - UFBA

Estado da Bahia | SECRETARIA DA SAÚDE

Tratamentos ao longo da história

1981 – MDT no mundo
1982 – MDT Talhari & Torrecilla - Brasil
1987 – MDT no Brasil MS – WDR Oliveira
2022 – “Esquema único” 6m x 12m



Gerson Penna
Paulo Machado

Poliquimioterapia (PQT)

Implementação em1982 - OMS

PB: RFM 600 mg/m. + DDS 100 mg/d.- 6 meses

MB: RFM 600 mg/m. + CLZ 300 mg/m. e 50 mg/d. + DDS 100 mg/d.- 24 meses ou até negativação da baciloscopia x 12 meses

Prevalência baixou drásticamente no mundo (5.400.000/1985 para 212.000/2008)

Atualmente: PB e MB = RFM 600 mg/m. + CLZ 300 mg/mês e 50 mg/dia + DDS 100 mg/dia 6 meses (PB)- 12 meses (MB)

PQT

Taxa de recidiva oficial muito baixa:

0,77% MB (>20.000 pacs.)
1,07% PB (>50.00 pacs.)

WHO, Ind J Lepr, 1995

Boa resposta a um novo tratamento com as mesmas drogas (RFM, DDS, CLZ)

Eficaz, seguro, bastante aceitável

PQT - Problemas

Uso diário de medicamentos +

Retorno mensal para dose supervisionada durante 6 a 12 meses

→ Dificuldades operacionais!

Necessidade de esquemas mais simplificados e/ou tempo mais curto de tratamento

ESQUEMA UNIFORME DE TRATAMENTO

1) ESTUDO NA INDIA

- **2912 pacientes recrutados - 39% pacientes MB**
- **6 casos de recidiva (2PB / 4MB)**

Kroger A, Pannikar V, Htoon MT, Jamesh A, Katoch K, et al. (2008) International open trial of uniform multi-drug therapy regimen for 6 months for all types of leprosy patients: rationale, design and preliminary results. Trop Med Int Health 13:594-602.

ESQUEMA UNIFORME DE TRATAMENTO

2) ESTUDO EM BANGLADESH

- **1612 pacientes MB – comparou duas cohortes abertas**
- **Acompanhamento por 10 anos - Sem recidivas**

Butlin RP, D; Maug A K J, Nicholls S W P, Alam K & Salim M A H (2016) Outcome of 6 months MBMDT in MB patients in Bangladesh- preliminary results. Lepr Rev 87:171-182.

Uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): Results of an open label, randomized and controlled clinical trial, among multibacillary patients

Gerson Oliveira Penna[1]*, Samira Bührer-Sékula[2]*, Lígia Regina Sansigolo Kerr[3], Mariane Martins de Araújo Stefani[2], Laura Cunha Rodrigues[4], Marcelo Grossi de Araújo[5], Andrea Machado Coelho Ramos[5], Ana Regina Coelho de Andrade[5], Maurício Barcelos Costa[6], Patricia Sammarco Rosa[7], Heitor de Sá Gonçalves[8], Rossilene Cruz[9], Maurício Lima Barreto[10], Maria Araci de Andrade Pontes[8], Maria Lúcia Fernandes Penna[11]

1 Tropical Medicine Centre, University of Brasília, Brasília, and Fiocruz Brasília, Brazil, **2** Tropical Pathology and Public Health Institute, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil, **3** Department of Public Health. Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil, **4** Department of Infectious and Tropical Diseases. London School of Hygiene and Tropical Medicine, London England, **5** Dermatology Department, Clinical Hospital of Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, **6** Medicine Faculty—Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil, **7** Lauro de Souza Lima Institute, Baurú, São Paulo, Brazil, **8** Dona Libânia Dermatology Centre, Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil, **9** Tropical Dermatology and Venerology Alfredo da Matta Foundation, Manaus, Amazonas, Brazil, **10** Oswaldo Cruz Foundation—Gonçalo Muniz Research Institute, Salvador, Bahia, Brazil, **11** Epidemiology and Biostatistics Department, Federal University Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, Brazil

PLOS Neglected Tropical Diseases | https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005725 July 13, 2017

PB e MB – 6 meses de PQT-MB

versus

PB – 6 meses de PQT-PB

MB – 12 meses de PQT-MB

Centros de referência de hanseníase envolvidos

Centro de Referência Alfredo da Matta (FUAM), Manaus, AM

Total: 613 pacientes (70% MB)

Centro de Referência Dona Libânia (CDERM), Fortaleza, CE

Estudo piloto, UFMG
Belo Horizonte, MG
teste de CRFs e POPs

Coorte aberta

Gerson Penna

GRUPO **EXPERIMENTAL**

PB

U-MDT

3 drogas

(RIF + DDS + CLO)

6 meses

GRUPO **CONTROLE**

PB

OMS=R-MDT

2 drogas

(RIF + DDS)

6 meses

GRUPO **EXPERIMENTAL**

MB

U-MDT

3 drogas

(RIF + DDS + CLO)

6 meses

GRUPO **CONTROLE**

MB

OMS=R-MDT

3 drogas

(RIF + DDS + CLO)

12 meses

Resultados:

(i) frequência de reações MB
(ii) satisfação dos pacientes PB
(iii) queda do IB
(iv) progressão da incapacidade
(v) recidiva ou reinfecção

Gerson Penna

Resultados :

(i) frequência de reações MB

(ii) satisfação dos pacientes PB

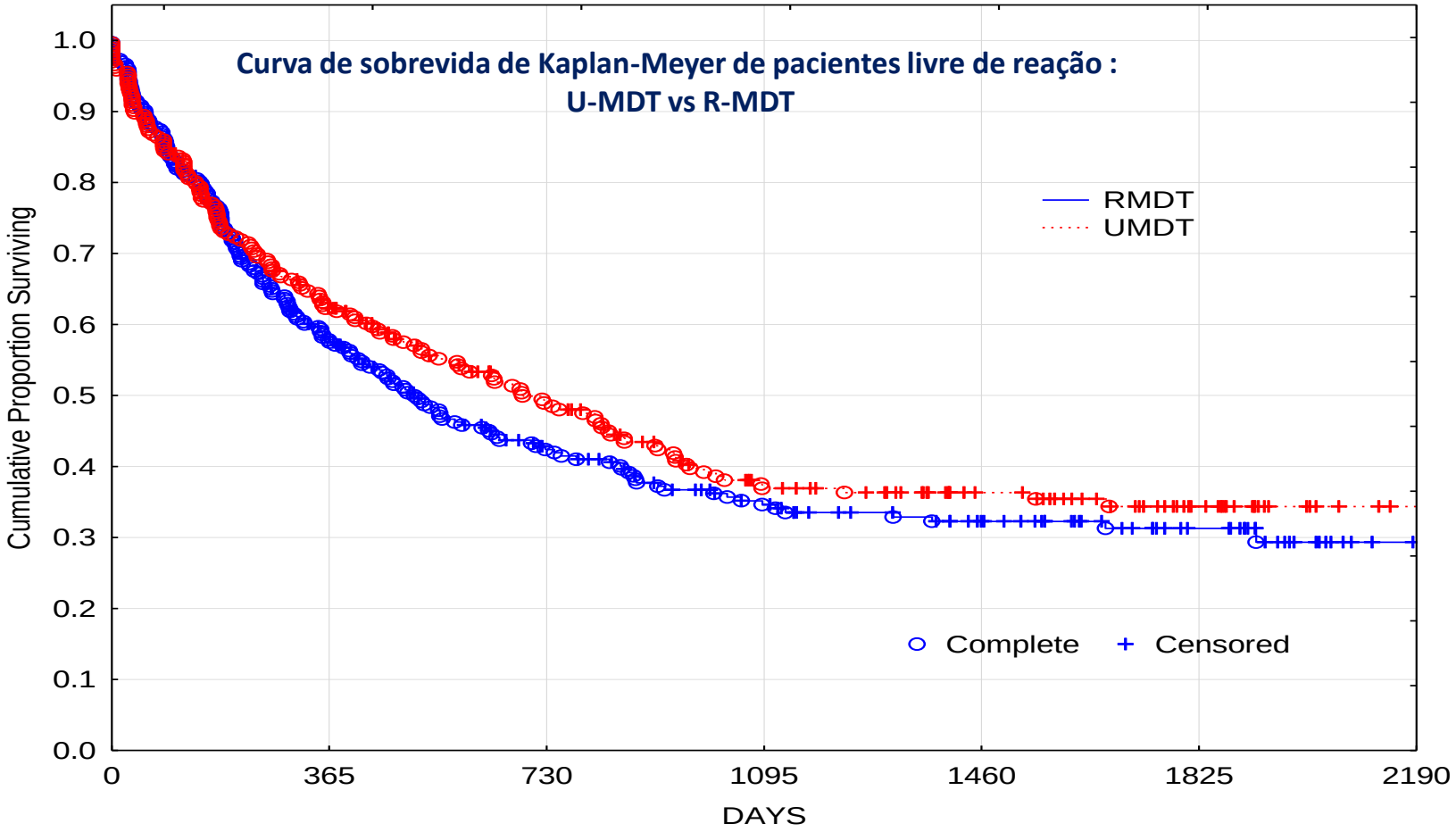
(iii) queda do IB

(iv) progressão da incapacidade

(v) recidiva ou reinfecção

Paulo Machado

Penna, G. O; Bührer-Sékula, S; Stefani, M. M; Rodrigues L.C.; Araujo, M. G; Ramos, A. M. C; Andrade, A. R. C; Costa, M.B.; Rosa, P.S.; Cruz, R; Gonçalves, H.S; Barreto M.L.; Pontes, M.A.A.P; Penna, M.L.F - Uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): Results of an open label, randomized and controlled clinical trial, among multibacillary patients - PLOS Neglected Tropical Diseases | https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005725 July 13, 2017



Paulo Machado

Resultados:

(i) frequência de reações MB

(ii) satisfação dos pacientes PB

(iii) queda do IB

(iv) progressão da incapacidade

(v) recidiva ou reinfecção

Paulo Machado

Satisfação dos pacientes PB – Clofazimina e outros

Um estudo epidemiológico transversal descritivo aninhado no estudo mais amplo U-MDT/CT-BR foi realizado no CDERM & FUAM

Conclusão *"Neste sentido, nossos dados mostram que a introdução da clofazimina no regime terapêutico não teve impacto negativo na satisfação do tratamento do paciente."*

Perfil dos pacientes e satisfação de pacientes brasileiro em tratamento de hanseníase em um U-MDT/CT-BR Lepr Rev .2014; 85:267–274.

Gerson Penna

Resultados :

(i) frequência de reações MB

(ii) satisfação dos pacientes PB

(iii) queda do IB

(iv) progressão da incapacidade

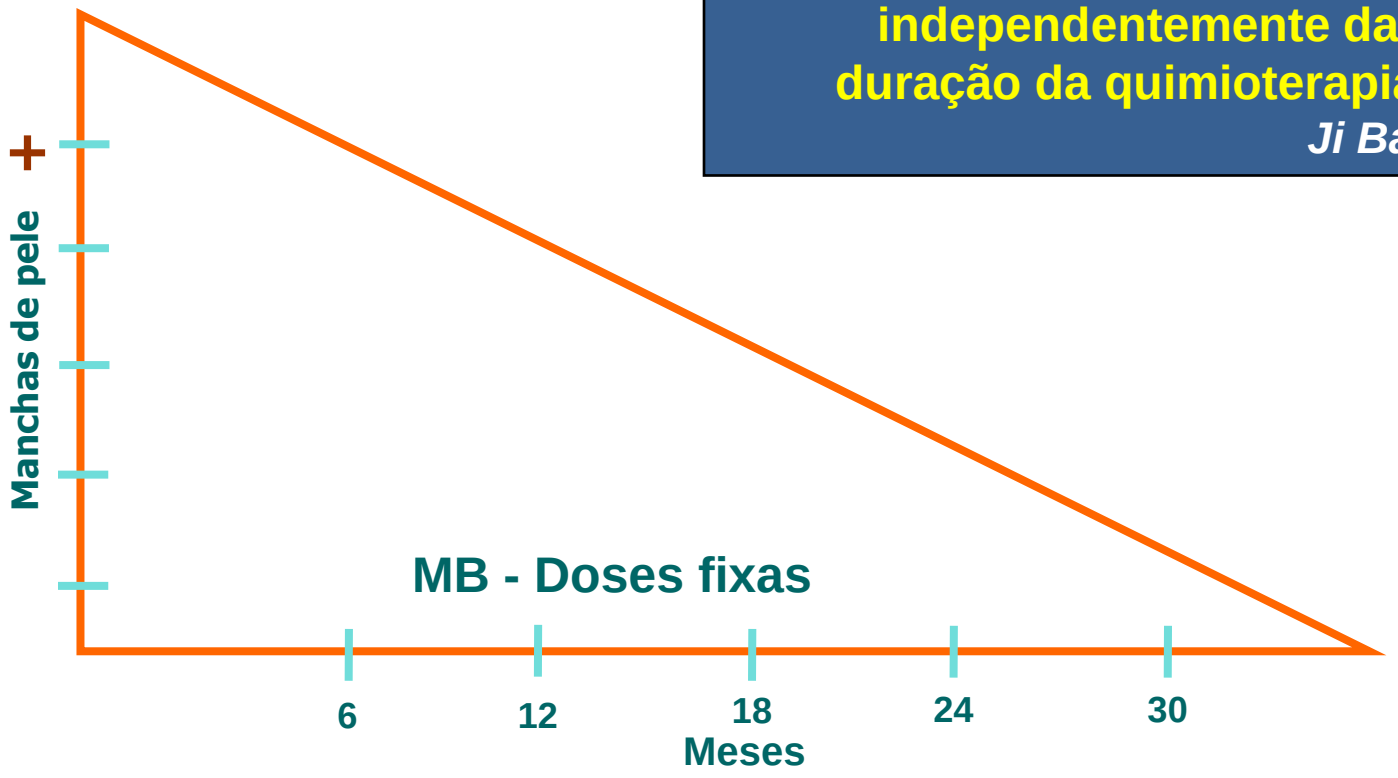
(v) recidiva ou reinfecção

Gerson Penna

MB x duração do tratamento

"Após a destruição de *M.leprae* por tratamento, a carga bacilar é eliminada a uma taxa fixa de 0.62log / ano, **independentemente da duração da quimioterapia**"

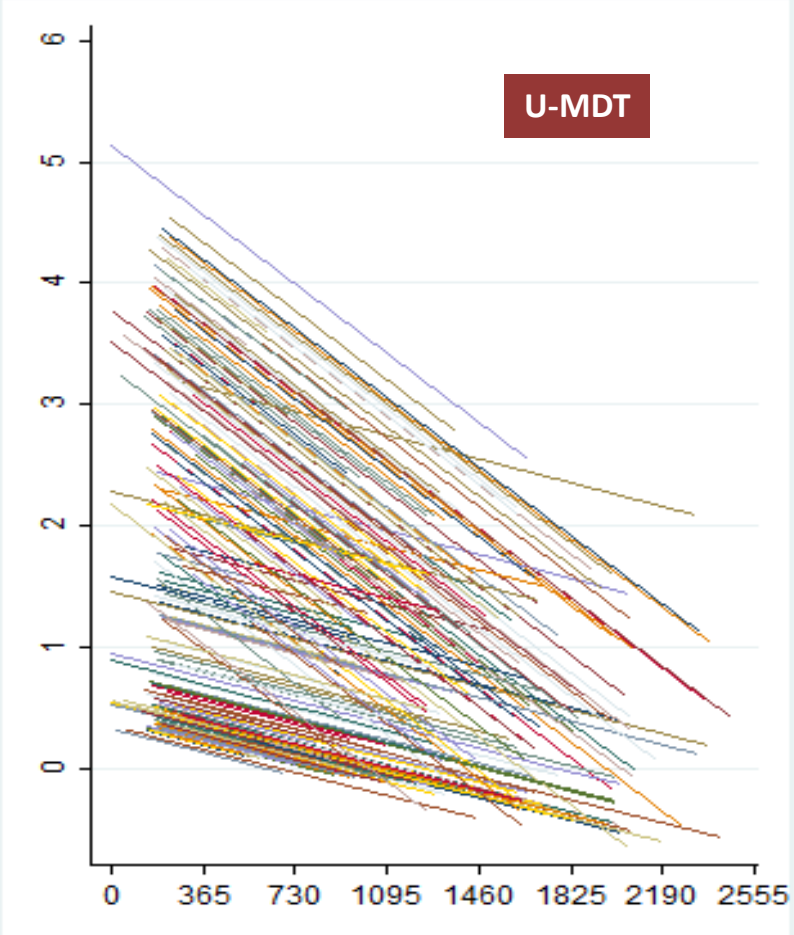
Ji Baohong

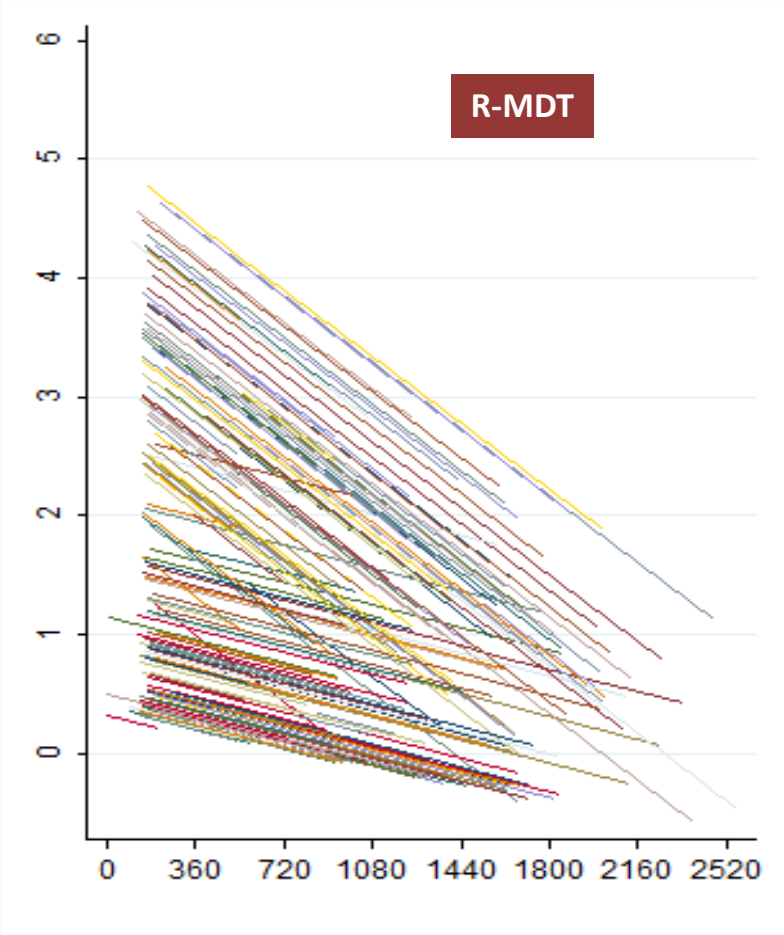


Gerson Penna

Penna, G. O; Bührer-Sékula, S; Stefani, M. M; Rodrigues L.C.; Araujo, M. G; Ramos, A. M. C; Andrade, A. R. C; Costa, M.B.; Rosa, P.S.; Cruz, R; Gonçalves, H.S; Barreto M.L.; Pontes, M.A.A.P; Penna, M.L.F - Uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazi (UMDT/CT-BR): Results of an open label, randomized and controlled clinical trial, among multibacillary patients - PLOS Neglected Tropical Diseases | https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005725 July 13, 2017

Regressão individual do IB dos pacientes em ambos os grupos de estudo após o 180º dia do início do tratamento – modelo ajustado





Gerson Penna

Resultados :

(i) frequência de reações MB

(ii) satisfação dos pacientes PB

(iii) queda do IB

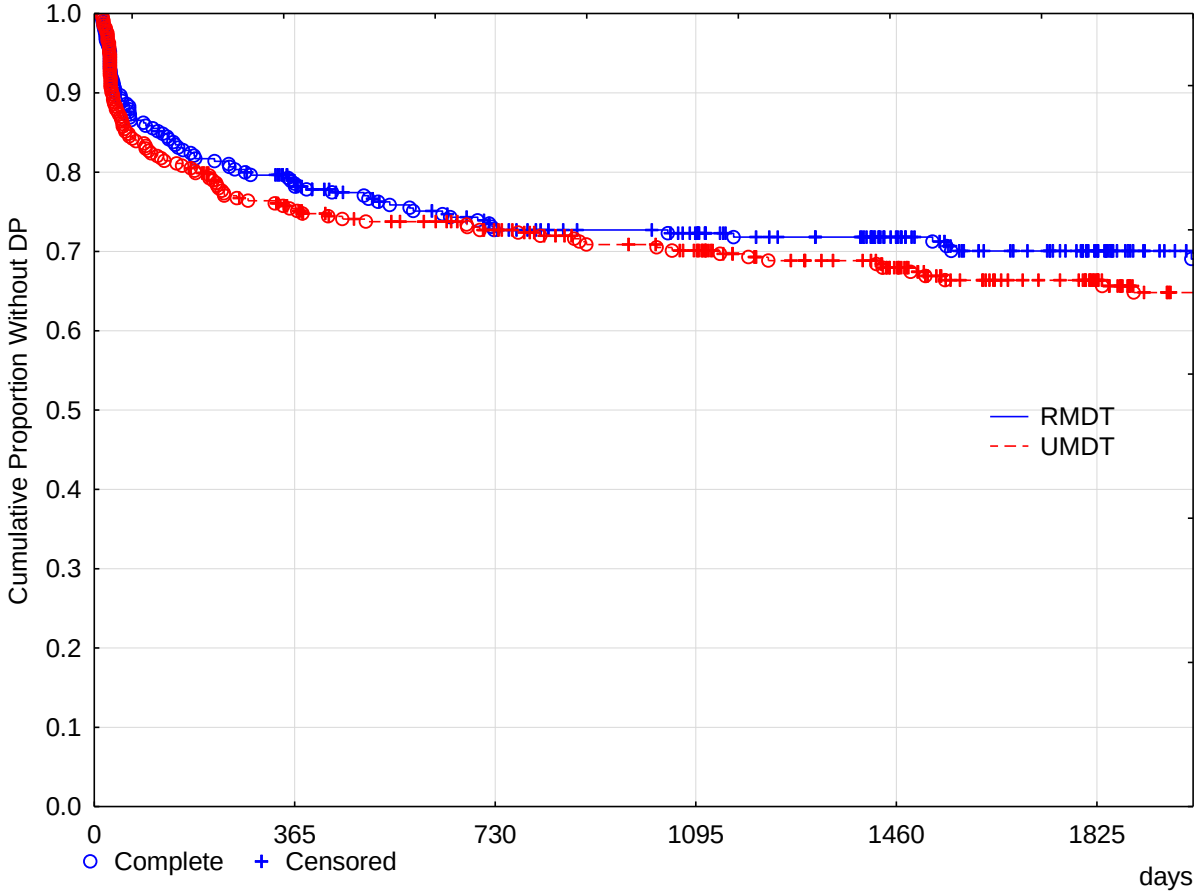
(iv) progressão da incapacidade

(v) recidiva ou reinfecção

Gerson Penna

Penna, G. O; Bührer-Sékula, S; Stefani, M. M; Rodrigues L.C.; Araujo, M. G; Ramos, A. M. C; Andrade, A. R. C; Costa, M.B.; Rosa, P.S.; Cruz, R; Gonçalves, H.S; Barreto M.L.; Pontes, M.A.A.P; Penna, M.L.F - Uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazi (UMDT/CT-BR): Results of an open label, randomized and controlled clinical trial, among multibacillary patients - PLOS Neglected Tropical Diseases | https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005725 July 13, 2017

Curva de sobrevida de Kaplan-Meier cumulativa proporção sem progressão de incapacidade



Gerson Penna

Resultados :

(i) frequência de reações MB

(ii) satisfação dos pacientes PB

(iii) queda do BI

(iv) progressão da incapacidade

(v) recidiva ou reinfecção

Gerson Penna

RECIDIVA

TOTAL APÓS 5 ANOS DE ACOMPANHAMENTO (U-MDT) = 4 PACIENTES MB

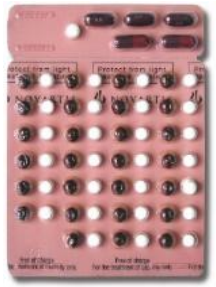
A taxa estimada de recaída para o grupo U-MDT foi de 4,46 por 1000 pessoas por ano e para R-MDT 0,44 por 1000 pessoas por ano.

Isso significa que no U-MDT grupo o risco de recaída superestimado em dez anos é de 4,4%

Gerson Penna

U-MDT (Esquema uniforme de tratamento)
6 doses de PQT/MB para todos os pacientes

- Elimina erros de classificação **MAS NÃO A NECESSIDADE DE UMA BOA CLÍNICA E BACILOSCOPIA!**
- Menor tempo de tratamento – reduz abandono
- Reduz efeitos adversos
- Super-tratamento para PB
- Sub-tratamento para MB?



6 meses

Para o gestor:

U-MDT (Esquema uniforme de tratamento)

6 doses de PQT/MB para todos os pacientes

- Adoção em curto prazo na rede de serviços;
- relação custo efetividade altamente favorável;
- ampliação de acesso;
- ampliação de cobertura.

The International Textbook of Leprosy

Treatment of Leprosy

Diana NJ Lockwood
London School of Hygiene & Tropical Medicine

TABLE 2 Points for new patients starting treatment

1.	The cure rate is 99%.
2.	There is no multi-drug resistance in leprosy.
3.	Over 20 million patients have been treated with MDT since 1988.
4.	Your lesions will start to improve after a couple of months. Some MB patients' lesions take years to improve, but they will eventually resolve.
5.	You might become anemic while taking MDT.
6.	Fifty percent (50%) of MB patients will develop immune-mediated reactions. These reactions are due to changes in immunity and do not mean that the MDT is not working.
7.	If you have a high BI at the start of treatment, you will need to be monitored for 15 years.

Paulo Machado

The International Textbook of Leprosy

Treatment of Leprosy

Diana NJ Lockwood
London School of Hygiene & Tropical Medicine

Summary

Following the rationale of TB treatment, if we want to control leprosy, we must reduce the treatment time by implementing a U-MDT. The four studies in China, India, Bangladesh, and Brazil have demonstrated that U-MDT is an acceptable option and can be adopted in endemic countries to treat leprosy patients. On the other hand, we need a new uniform regimen that does not include dapsone or clofazimine.

Equal rates of drug resistance in leprosy cases with relapse and recurrent/chronic Type 2 reaction: time to revise the guidelines for drug-resistance testing in leprosy?

T. Narang,[1] D. Kamat,[1] V. Thakur,[1] M. Lavania,[2] I. Singh,[3] M. Ahuja[3] and S. Dogra[1]

[1]Department of Dermatology, Venereology and Leprology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India; [2]Enteric Viruses Group, ICMR-National Institute of Virology, Pune, India; and [3]Department of Molecular Biology, Stanley Browne Laboratory, TLM Community Hospital, New Delhi, India

Clinical and Experimental Dermatology (2022) **47**, pp297–302

Table 1 Demographic data of study participants.

Sex, *n* (%)	
Male	44 (72.1)
Female	17 (27.8)
Age, years; mean	35.3
Type of leprosy (baseline), *n* (%)	
Borderline tuberculoid	26 (42.6)
Borderline lepromatous	19 (31.1)
Lepromatous leprosy	16 (26.2)
BI, mean (range)	2.42 (0–6)
Smear-negative relapse cases, *n* (%)	25 (40.9)
Total relapse, *n* (%)	37 (60.7)
Relapse with rENL	6
c/rENL, *n* (%)	24 (39.3)
Overall drug-resistance rate, *n/N* (%)	10/61 (16.4)
Drug-resistance rate, *n/N* (%)	
Relapse	6/37 (16.2)
c/rENL	4/24 (16.6)
Rate of resistance to:	
n/N (%)	
Dapsone	5/61 (8.2)
Rifampicin	6/61 (9.8)
Ofloxacin	1/61 (1.6)
Rate of multidrug resistance, *n/N* (%)	2/61 (3.3)

BI, bacteriological index; c/r, chronic/recurrent; ENL, erythema nodosum leprosum.

Paulo Machado

E AQUI NA BAHIA?

No HUPES:

Em cerca de 3 anos – 8 casos de recidiva – nenhum positivo para gene sinalizador de resistência

Ministério da Saúde – FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Laboratório de Hanseníase – Ambulatório Souza Araújo

Pesquisa para resistência molecular em Hanseníase

Paciente: Gils

Tipo de amostra: biópsia de pele

Amostra enviada pelo(a): LACEN-BA

Análises Realizadas:

Análise por PCR em tempo real

Foi analisado um alvo específico para detecção do DNA de *M. leprae* (16S) segundo Martinez et al.,2014.

Resultado: Positivo (7157,81 genomas do bacilo), que confirma a presença da bactéria em carga bacilar Alta.

Análise de genes de *M. leprae* relacionados a resistência medicamentosa

Foram avaliadas partes dos genes: *rpo*B, *gyr*A e *folp*1 (da Silva Rocha e col. 2012).

Genes	Droga associada	Resultado esperado
*rpo*B	Rifampicina	Sensível ou resistente
*gyr*A	Quinolonas	Sensível ou resistente
*fol*P	Dapsona	Sensível ou resistente

Os resultados obtidos através da análise das diferentes regiões indicam que a cepa de *Mycobacterium leprae* é sensível ou resistente para a (s) droga (s):

□ Rifampicina (S) □ Quinolonas (S) □ Dapsona (S)

Resultado: Nas regiões estudadas (rpoB, gyrA, folP) não há evidência de mutações que confiram resistência aos medicamentos em uso.

Rio de Janeiro, 21 de Fevereiro de 2019.

Dr. Milton Ozório Moraes
Chefe do Laboratório de Hanseníase – IOC - FIOCRUZ
FIOCRUZ/ Laboratório de Hanseníase - Av. Brasil, 4365 - Manguinhos. 21040-360, RJ - Brasil.
FA(21) 2562-1531, (21) 2562-1594

Paulo Machado

ALGUMAS QUESTÕES

Quando prolongar a PQT?

Em caso de suspeita de recidiva, o que fazer?

Em caso de recidiva, como tratar?

Como evitar recidiva e resistência?

prlmachado@hotmail.com