Macrolides, inflammation and the lung microbiome: cause or effect?

P. Gibson (Newcastle, Australia)

Nesta sessão P. Gibson discutiu a associação entre microbioma e o papel dos macrolídeos no tratamento da asma. A microbiota pulmonar tem um papel importante na manutenção da resposta imunológica saudável. As comunidades microbianas nas vias aéreas inferiores e pulmões são moldadas por micróbios presentes na cavidade oral e vias aéreas superiores, onde os micróbios chegam às vias aéreas inferiores por meio da inalação do ambiente circundante, microaspiração da microflora do intestino e/ou das vias respiratórias superiores ou de ambas. A microbiota pulmonar é provavelmente importante na modulação das respostas imunes inata e adquirida nos pulmões por meio de suas interações com o epitélio das vias aéreas e células imunes. Existe também a possibilidade de que a imunidade inata e adquirida possa, por sua vez, regular a microbiota pulmonar. O microbioma parece estar desregulado na asma e sua manipulação pode ser interessante na prevenção ou tratamento da asma.

O microbioma das vias aéreas difere significativamente em pacientes com asma neutrofílica e eosinofílica tanto na taxa de frequência dos patógenos quanto na amplitude da microbiota das vias aéreas. A neutrofilia no escarro é o preditor mais forte da composição do microbioma das vias aéreas, sendo que outros preditores são idade, dose de corticoide inalado (CI), sexo e atopia. A relação clara entre composição da microbiota das vias aéreas e medidas clínicas, sugere que a caracterização da microbiota pode ser útil na individualização do tratamento da asma. Também a clara relação entre o fenótipo inflamatório das vias aéreas e a microbiota ilustram a necessidade de estudos examinando se os tratamentos de asma devem ser individualizados com base estratificação do fenótipo inflamatório e microbiologia vias aéreas inferiores. Ainda se desconhece com que extensão variações na microbiota das vias aéreas predizem o risco de futuras exacerbações da asma e se a caracterização da microbiota das vias aéreas pode ser usada como base para asma seleção de tratamento.

A eritromicina é um composto de ocorrência natural que foi modificado para gerar os antibióticos macrolídeos sintéticos claritromicina e azitromicina. Os macrolídeos têm propriedades antibacterianas, antivirais e efeitos anti-inflamatórios e tem sido demonstrado que o tratamento com macrolídeos melhora os desfechos de diversas

doenças obstrutivas das vias aéreas, incluindo panbronquiolite difusa, fibrose cística e bronquiectasias não relacionadas à fibrose cística. O papel dos macrolídeos no tratamento da DPOC e da asma está sendo avaliado.

Existe uma certa reticência entre os pesquisadores sobre o uso prolongado de macrolídeos por causa da possibilidade do desenvolvimento resistência bacteriana aos antibióticos, particularmente na asma e na DPOC onde já existem outros tratamentos eficazes. Um questionamento importante a ser feito é qual o benefício que o tratamento com macrolídeos traria para os pacientes na asma. Estudos anteriores mostram que os macrolídeos têm efeito modesto e variável na função pulmonar e na qualidade de vida, desfechos que usualmente são considerados importantes no tratamento da asma. Entretanto, os macrolídeos parecem ser benéficos no manejo da asma por reduzir o número de exacerbações. Dois estudos avaliaram o efeito do tratamento com macrolídeo (azitromicina) na asma. No primeiro estudo (estudo AZISAST), Brussele G. e cols. em 2013, usando azitromicina mostraram uma redução significativa das exacerbações na asma grave não eosinofílica, definida por eosinófilos no sangue < 200.

No segundo estudo, Gibson e cols. (2017) realizaram um estudo multicêntrico, placebo controlado, de grupos paralelos (estudo AMAZES) para testar a hipótese de que a azitromicina reduz as exacerbações da asma e melhora a qualidade de vida em pacientes com asma sintomática em uso de terapia de manutenção. As principais perguntas que o estudo tentou responder foram: o tratamento funciona? Por quanto tempo? Quais os efeitos colaterais? O pressuposto dos autores seria o de que a azitromicina funcionaria apenas na asma neutrofílica.

A população do estudo foi constituída por asmáticos adultos em uso de tratamento fixo com corticoide inalado (CI) e um beta2 agonista de ação prolongada (LABA). A intervenção do estudo foi a administração de azitromicina oral na dose de 500 mg 3vezes/semana/48 semanas comparada a placebo. Os principais desfechos do estudo foram exacerbações e qualidade de vida. Além da idade (≥ 18 anos), outros critérios de inclusão foram: asma sintomática a despeito do tratamento fixo com CI+LABA, estável por quatro semanas em não fumantes. Os critérios de exclusão foram: doença substancial do parênquima pulmonar, problemas auditivos, intervalo QT anormal. O estudo consistiu de oito visitas e contatos telefônicos entre as visitas.

Os participantes incluídos no estudo foram asmáticos relativamente idosos (idade média: 60 anos), com duração média da doença de 32 anos, a maioria com asma atópica (76%), recebendo CI em doses altas (86%) associado a um LABA (100%), LAMA (17,5%) ou teofilina (0,5%). O escore do ACQ na visita basal foi de 1,5 e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) foi de 75% do previsto. Além disso, 38% dos participantes eram ex-fumantes e 43% tinham asma não eosinofílica (escarro induzido). Os resultados do estudo AMAZES mostraram que o tratamento com azitromicina reduziu as taxas de exacerbação em 40%, para todos os subgrupos de pacientes avaliados e aumentou significativamente o número de dias livres de exacerbação (azitromicina 344 vs. placebo 148). O maior efeito da azitromicina ocorreu em pacientes colonizados, mas efeito significativo foi observado naqueles não colonizados. Frequência das exacerbações, fenótipo inflamatório e presença de tosse e expectoração não foram preditores de resposta.

Os efeitos colaterais mais importantes do tratamento com macrolídeos a serem considerados incluem perda auditiva em altas doses, toxicidade hepática, diarreia e prolongamento do intervalo QT. A pré-triagem dos pacientes no estudo AMAZES excluiu aqueles com QTc> 480mseg. P Gibson sugeriu algumas precauções para evitar efeitos colaterais da azitromicina: (1) eletrocardiograma prévio ao início do tratamento, (2) audiometria se importante clinicamente, (3) é útil alterar as prescrições de estatinas para rosuvastatina antes do tratamento com azitromicina para limitar o risco de rabdomiólise. Outro efeito colateral importante foi o aumento das taxas de diarreia as quais foram facilmente corrigidas pelo ajuste da dose do tratamento.

Atenção especial foi prestada no surgimento de infecções durante estudo, alterações do microbioma (em andamento) e surgimento de resistência bacteriana. Os autores não encontraram aumento significativo da resistência bacteriana no período do estudo. Contudo, Gibson chamou a atenção de que dobrou a resistência bacteriana no grupo da azitromicina o que apesar de não ser estatisticamente significativo, provavelmente é clinicamente importante. Entretanto, não houve tradução clínica no aumento de infecções no grupo da azitromicina cujos participantes tiveram um número menor de infecções durante o período estudado.