BRONQUIECTASIAS: O NOVO, O VELHO E O FEIO

Palestrante James Chalmers, Universidade de Dundee

Resumo da aula por Mônica Corso Pereira, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), SP, Brasil

O que seria o Novo?

- A publicação de um novo *guideline* europeu para o manejo das bronquiectasias em 2017 (*European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis, Eur Respir J 2017; 50: 1700629, doi.org/10.1183/13993003.00629-2017)*
- Publicação do Registro Europeu de Bronquiectasias (EMBARC - https://www.bronchiectasis.eu/registry)
- Disposição para o enfrentamento da heterogeneidade da doença.

O que seria o Velho?

- Superação de antigos problemas, como a heterogeneidade da doença.

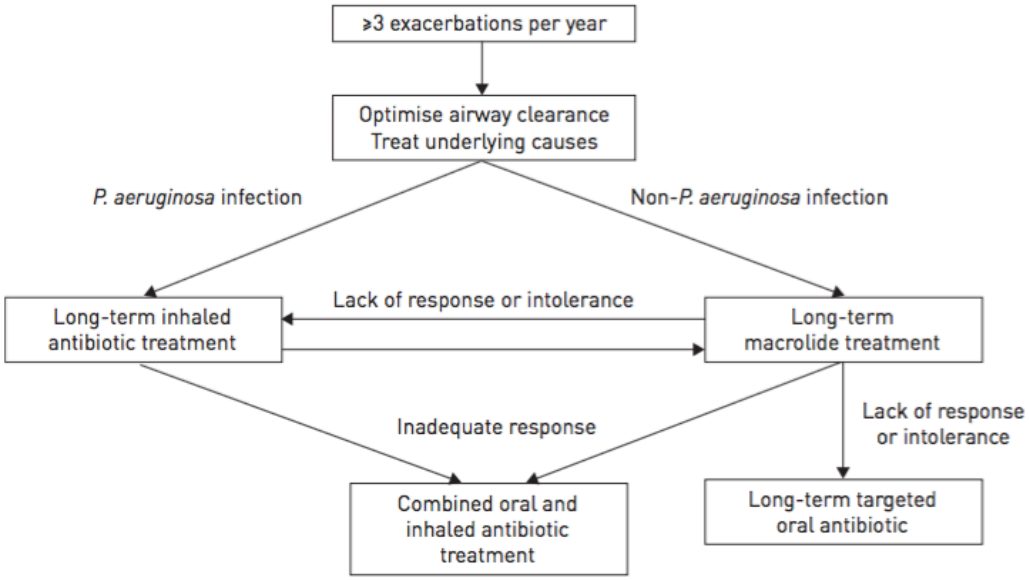
O que seria o Feio?

- Estudos clínicos inconsistentes.
- Padrão de cuidado clínico ainda inconsistente.

O *guideline* europeu publicado em 2017 aborda muitos temas: etiologias e processo diagnóstico, exacerbações, erradicação dos microorganismos, medicações de longo prazo (antibióticos inalados, antibióticos sistêmicos, agentes mucoativos, broncodilatadores), cirurgia torácica, fisioterapia respiratória.

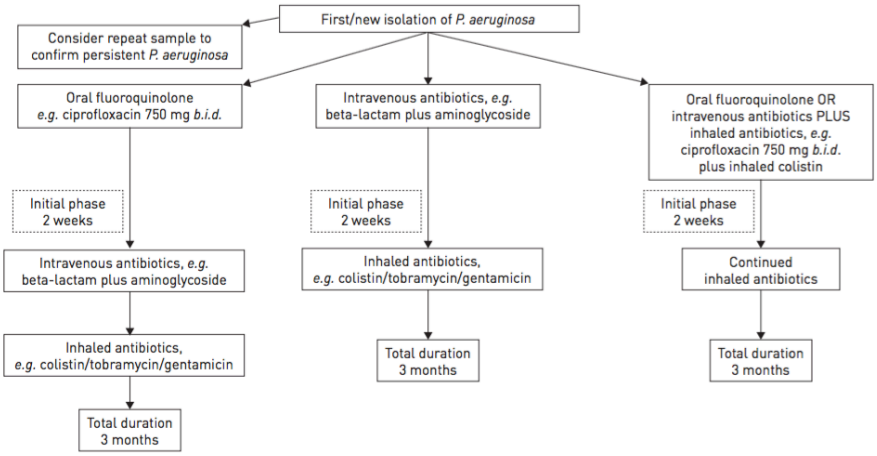
Neste *guideline* (2017), merece destaque o esquema proposto para manejo da infecção crônica brônquica e o uso de antibiótico inalado. Propõe-se que pacientes com 3 ou mais exacerbações por ano sejam primeiramente tratados com medidas para melhorar o Clearance mucociliar e com medidas para tratar a causa subjacente, caso seja identificável. Em um segundo momento, os pacientes devem ser estratificados entre aqueles com infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) e aqueles sem. Para os primeiros, a primeira opção posta neste *guideline* é o uso de antibiótico inalado. Para os sem infecção crônica por PA, recomenda-se o uso de macrolídeos. Caso não haja resposta com macrolídeos, pode-se tentar antibiótico inalado. E caso ambos falhem

(antibiótico inalado e macrolídeo), pode-se tentar uma combinação de antibiótico sistêmico e inalado.



Um outro aspecto discutido foi o papel das exacerbações na evolução do paciente com bronquiectasia e o possível fenótipo "exacerbador". Baseado em artigo publicado em junho de 2018 (*Chalmers JD et al, AJRCCM 2018. 197(11): 1410-20*), prof. Chalmers expõe que as exacerbações são os melhores preditores de exacerbações futuras. Para um paciente que teve 1 exacerbação no ano anterior, o risco de exacerbações futuras é 1,73 (IC 95%, 1,47-2,02, $p < 0,0001$) ; para aquele que teve 2 exacerbações, o risco é 3,14, (IC 95%, 2,7-3,66, $p < 0,0001$) e para quem teve 3 exacerbações no ano anterior, o risco de exacerbações futuras é 5,97 (IC 95%, 5,27-6,78, $p < 0,0001$). A enfática conclusão do palestrante é que a redução de exacerbações deve ser a prioridade número 1 do manejo do paciente com bronquiectasias.

Outro aspecto abordado é a importância da *Pseudomonas aeruginosa (PA)* na evolução dos pacientes com bronquiectasias, e que resulta em mais hospitalizações e maior mortalidade (*Chalmers J, AJRCCM 2014*). Prof. Chalmers chama a atenção para a terapia de erradicação de PA proposta no *guideline* europeu (2017):



Sobre o uso de broncodilatadores em bronquiectasias, Chalmers diz que as recomendações sugerem ser razoável tentar o uso de broncodilatadores em pacientes com dispneia significativa.

Sobre o uso de corticoide inalado: não está indicado para todos os pacientes, somente para aqueles com asma pré-existente ou para pacientes com DPOC para os quais há indicação desta medicação.

Sobre a patogênese: prof. Chalmers sugere que haja muito mais interação entre os diversos fatores descritos por Peter Cole em 1986. Em publicação recente (Lancet 2018), propõe o seguinte esquema para ilustrar estas múltiplas interações entre os fatores:



No tópico tratamento, foi mencionado os “Respire” trials, dois estudos fase 3, randomizados, multicêntricos, placebo-controlados, com ciprofloxacin em pó seco para inalação em bronquiectasias não associadas à fibrose cística. Foram realizados 2 estudos semelhantes por exigência das agências reguladoras. Foram incluídos pacientes adultos, com 2 ou mais exacerbações no ano anterior à inclusão.

No Respire 1, os desfechos primários foram tempo para primeira exacerbação e frequência de exacerbações. Foram testados esquemas de 14 dias (com/sem, 12 ciclos) e 28 dias (com/sem, 6 ciclos), até 48 semanas. Depois houve seguimento por mais 8 semanas. Houve aumento do tempo até primeira exacerbação (mediana de tempo > 336 dias para o braço cipro (14 dias sim/ 14 dias não) x 186 dias no braço placebo ($p<0,005$). Também, houve redução na frequência de exacerbações em 39% no braço cipro (14 dias sim/ 14 dias não) x placebo ($p=0,0061$). O esquema com 28 dias (sim/não) mostrou resultados similares mas menos pronunciados.

O Respire 2 teve um desenho semelhante, porém incluiu mais pacientes da Asia e países do leste europeu, além de algumas diferenças no plano de análise estatística. Os desfechos primários foram os mesmos que no Respire 1. Embora tenham se mantido resultados favoráveis do esquema cipro sobre o braço placebo, os resultados foram menos contundentes: as taxas de exacerbação foram baixas, de modo que não foi possível estimar o tempo até primeira exacerbação, o que gerou falta de significância estatística.

Ambos os estudos mostraram boa tolerabilidade da medicação, sem efeitos adversos significativos. Vistos em conjunto, no entanto, os estudos sugerem que mais estudos deverão ser realizados, com atenção especial à definição de exacerbação nestes pacientes.

Como recomendações finais , sugere-se:

- Tratar pacientes independentemente de rótulos;
- Endereçar aspectos etiológicos, extrapulmonares e ambientais, quando possível;
- Tratar pacientes, e não “doenças”.

Comentários finais:

- Bronquiectasias são comuns;
- Bronquiectasias têm efeitos marcantes na qualidade de vida;
- Prevenção de exacerbações deve ser o principal alvo do tratamento;
- Qualidade do cuidado impacta diretamente nos desfechos;

- A falha de antibióticos eficazes que produzam efeitos clínicos relevantes pode indicar que a patôgenese talvez seja ainda mais complexa do que entendemos hoje.

Referências Bibliográficas

European Respiratory Society Guidelines for the management of adult bronchiectasis, Eur Respir J 2017; 50: 1700629, doi.org/10.1183/13993003.00629-2017

Registro Europeu de Bronquiectasias (EMBARC - https://www.bronchiectasis.eu/registry

Chalmers JD et al, Characterization of the "Frequent Exacerbator Phenotype" in Bronchiectasis . Am J Respir Crit Care Med 2018. 197(11): 1410-20.

*Chalmers, J. D., et al. (2014). "The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study." Am J Respir Crit Care Med **189**(5): 576-585*

Flume PA et al. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. Lancet 2018; 392: 880–90.

*De Soyza A, Aksamit T, Bandel TJ, et al. RESPIRE 1: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Eur Respir J 2018; **51:** 1702052.*

*Aksamit T, De Soyza A, Bandel TJ, et al. RESPIRE 2: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Eur Respir J 2018; **51:** 1702053.*