

Artigo

Manejo terapêutico dos pacientes com Bronquietasias não associadas à Fibrose Cística

Treatment of Non Cystic Fibrosis Bronchiectasis: a Review

Mônica Corso Pereira¹

Resumo

Objetivos: Baseando-se na patogênese das bronquietasias, revisar a literatura científica recente para identificar quais medidas terapêuticas vem sendo testadas, utilizadas e recomendadas.

Discussão: alterações estruturais nas vias aéreas favorecem a persistência de germes neste local. Os objetivos do tratamento devem incluir intervenções que reduzam a carga bacteriana e suas consequências inflamatórias, diminuam as exacerbações e a taxa de queda da função pulmonar, e melhorem a qualidade de vida. O uso de antibióticos inalados tem se mostrado útil para estes pacientes, permitindo o uso prolongado sem efeitos colaterais significativos. Corticoesteróides inalados podem ajudar a reduzir exacerbações, e broncodilatadores devem ser usados baseando-se em critérios clínicos e funcionais. O uso de macrolídeos parece ser uma medida eficaz para o manejo crônico destes doentes, reduzindo exacerbações. Técnicas que melhorem o *clearance* das vias aéreas, tanto mecânicas quanto medicamentosas têm seu papel no manejo destes doentes.

Considerações finais: apesar de não ser mais considerada uma doença órfã (prevalência vem aumentando, e as pesquisas no assunto, também), existem muitas lacunas a ser respondidas para um adequado manejo destes doentes. Qual o melhor antibiótico inalado, qual o melhor macrolídeo, por quanto tempo? A descolonização é possível? Qual o papel da microbiota pulmonar? Estamos melhores que há dez anos, mas ainda há um longo caminho pela frente.

Summary

Objectives: Based on the pathogenesis of bronchiectasis, to review the recent scientific literature in order to identify the therapeutic measures that has been tested, used and recommended.

Discussion: Structural changes in the airways promote the persistence of germs this site. The goals of treatment should include interventions that reduce the bacterial load and its inflammatory effects, decrease exacerbations and the rate of decline in lung function, and improve quality of life. The use of inhaled antibiotics has proven useful for these patients, allowing prolonged use without significant side effects. Inhaled corticosteroids may help to reduce exacerbations, and bronchodilators should be used based on clinical and functional criteria. The use of macrolides appears to be an effective measure for the chronic management of these patients, reducing exacerbations. Techniques that enhance the airway clearance, both mechanical or drug-based have a role in the management of these patients.

Final Thoughts: Although no longer considered an orphan disease (prevalence is increasing, and research on the subject, too), there are many gaps to be answered for proper management of these patients. What is the best antibiotic inhaled, which is the best macrolide for how long. Decolonization is possible? What is the role of lung microbiota? We are better than a decade ago, but there is still a long way ahead.

1 - Professora Doutora da Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Ciências Médicas – Unicamp

Endereço para correspondência: Rua Edilberto Luis Pereira da Silva, número 954. Cidade Universitária, Campinas, SP, Brasil. CEP13083-190 - Telefone: 19-997974890 - Fax (Pneumologia Unicamp): 19-35217907

Email: moncorso@gmail.com

Introdução

Bronquiectasias são dilatações brônquicas permanentes resultantes de um processo de agressão crônica das vias aéreas, processo este que pode estar relacionado ou ser consequente a diversas enfermidades sistêmicas ou locais.

Há algumas décadas postulava-se que as bronquiectasias estavam em extinção em decorrência do controle das doenças e epidemias infecciosas que sabidamente as causavam. Foi considerada inclusive como doença órfã [1], termo reservado para doenças de baixa prevalência e relegadas ao abandono do ponto de vista dos interesses acadêmico e econômico.

Atualmente, no entanto, aceita-se que vem ocorrendo um aumento do diagnóstico e do número de condições patológicas associadas. O aumento da longevidade da população, um melhor controle das enfermidades crônicas e o surgimento de situações e doenças que aumentam o potencial de desenvolvimento de bronquiectasias contribuem para este incremento [2,3].

No entanto, certamente o principal fator relacionado a um maior número de diagnósticos é a alta acurácia dos métodos tomográficos de alta resolução, usados atualmente de forma rotineira para investigação de pacientes com sintomas respiratórios crônicos.

Um aspecto importante na evolução dos pacientes com bronquiectasias é que a sua presença é o próprio fator de piora e progressão da doença e de impacto na qualidade de vida do doente. Isso é compreensível a partir do mecanismo fisiopatogênico proposto na década de 80 do século passado [4], que postula que, a partir de uma agressão inicial e da presença de germes patogênicos nas vias aéreas, ocorrem eventos relacionados entre si, como inflamação das vias aéreas, retenção de secreção e impactação destas secreções nas pequenas vias aéreas, presença persistente de bactérias nas secreções impactadas. Tais eventos culminam com progressivas lesão e fibrose da parede brônquica, levando à dilatação das vias aéreas.

Condições herdadas (Fibrose Cística, Imunodeficiências, Discinesia Ciliar) ou adquiridas (doenças auto-imunes, infecção por micobactérias) estão subjacentes no início do processo de lesão nas vias aéreas e contribuem para a progressão da doença. No entanto, há um ponto de inflexão na história "natural" das bronquiectasias, que é a colonização da mucosa brônquica e das secreções impactadas nas vias aéreas por germes potencialmente patogênicos (GPP). Esta colonização tende a se cronificar e esta situação é um marcador de pior prognóstico para doentes bronquiectásicos [5]. Embora não se possa afirmar se a presença de GPP é causa da pior evolução de um determinado doente, ou simplesmente um marcador de

gravidade – apareceria nos doentes com maior comprometimento funcional e anatômico -, o fato é que denota um grupo de indivíduos com pior prognóstico.

Destaca-se entre os GPP a *Pseudomonas aeruginosa* (PA), que por suas características patogênicas e de virulência [6] é extremamente adaptada ao microambiente pulmonar, e de difícil (pode-se dizer improvável) erradicação, uma vez instalada e bem adaptada.

Segundo publicações nacionais [7] e as recentes diretrizes espanholas [8] e britânicas [9], pela caráter de cronicidade e as possíveis consequências sistêmicas das bronquiectasias, o tratamento deve ser multidisciplinar, e incluir cuidados médicos, fisioterápicos e nutricionais. Embora o tratamento antibiótico seja fundamental, medidas adjuvantes são necessárias para melhorar sintomas, qualidade de vida, capacidade de exercício: anti-inflamatórios, broncodilatadores, mucolíticos, exercício físico. Monitorizar a evolução para insuficiência respiratória crônica, a necessidade de oxigenoterapia domiciliar ou ventilação não invasiva, e reconhecer o momento de possível indicação de transplante pulmonar também são fundamentais no acompanhamento destes doentes.

Tratamento da colonização crônica

Tratamento da colonização crônica inicial

Em um trabalho clássico com seguimento por 48 meses de crianças com Fibrose Cística, *Frederiksen e col* [10] demonstraram que o tratamento com antibiótico sistêmico da primeira evidência de colonização brônquica com *Pseudomonas aeruginosa* (PA) posterga a infecção crônica e previne a deterioração da função pulmonar.

Para portadores de Bronquiectasias não Fibrose Cística (BNFC), não há evidências que dêem suporte para esta mesma conduta. Considerando que há evidências dos efeitos prejudiciais da PA sobre vários parâmetros clínicos, funcionais e evolutivos em pacientes com BNFC [11,12,13], é plausível supor benefícios advindos do tratamento de uma primeira infecção. O tratamento recomendado pelas diretrizes britânicas [9] é com ciprofloxacina 750mg cada 12h por 2 semanas; se houver persistência da PA na cultura da secreção, pode-se tentar antibiótico anti-PA por via endovenosa por 2 semanas, ou ciprofloxacina 750mg 12/12h por 2 semanas associada à colistina inalada por 2 meses, ou colistina inalada por 3 meses. Este mesmo documento britânico sugere o tratamento para a primeira detecção de *Staphylococcus aureus*, com esquema de acordo com o serviço local. Para outras bactérias não ha recomendação específica.

Tratamento da colonização crônica

O tratamento da colonização crônica visa prevenir as consequências da inflamação crônica nas vias aéreas. Não há consenso quanto a terminologia colonização/ infecção crônica. Pode-se chamar de colonização crônica a detecção de três ou mais culturas positivas para um mesmo germe, com intervalos entre as culturas de pelo menos um mês, durante um período de seis meses [2]. Segundo alguns autores, esta situação se diferencia da infecção crônica pelo fato que nesta última haveria uma maior resposta inflamatória, com o surgimento de sintomas sistêmicos e a produção de expectoração abundante e francamente purulenta. Tal diferenciação muitas vezes é bastante difícil de ser feita na prática clínica diária [2,14].

Antibióticos por via sistêmica

Os primeiros estudos para testar o efeito do tratamento em longo prazo com antibióticos por via sistêmica em pacientes com BNFC utilizaram amoxicilina, tetraciclina, gentamicina, eritromicina, azitromicina, ciprofloxacina [15].

Evans e colaboradores em revisão sistemática feita em 2003 [16] concluíram que, embora o uso contínuo de antibióticos por via oral melhore os sintomas, não produz efeito na função pulmonar ou na frequência das exacerbações. A heterogeneidade dos desfechos utilizados nos estudos e a falta de estudos controlados e randomizados não permite a recomendação do uso para pacientes com BNFC. Além disso, os efeitos dos antibióticos contínuos na mortalidade ainda não são conhecidos.

Os pacientes que podem mais se beneficiar do uso continuado de antibióticos por via oral são os grandes exacerbadores (mais de 3 exacerbações/ano) [9]. Devido ao frequente desenvolvimento de resistência, uso prolongado de fluorquinolonas deve ser evitado.

A escolha de antibióticos para tal deve levar em consideração as culturas de escarro obtidas na estabilidade do doente e não é esperada a negatização das culturas das secreções.

Antibióticos por via inalada

O uso de antibióticos por via inalatória apresenta uma possível grande vantagem, que é a possibilidade do uso por tempo prolongado, com minimização dos efeitos colaterais e tóxicos que a via sistêmica acarretaria.

Desde 1985 até os dias atuais, diversas medicações têm sido testadas por via inalatória em pacientes com BNFC, como amoxicilina [17], ceftazidime [18], tobramicina [19,20], colistina [21]. Os resultados variam de acordo com o tempo utilizado, o número de pacientes, os parâmetros avaliados.

Pelas recomendações feitas no documento britânico [9] os antibióticos inalados em longo prazo devem ser

considerados em pacientes com mais de 3 exacerbações no ano, especialmente naqueles colonizados cronicamente por *Pseudomonas aeruginosa*. Quanto às doses indicadas ou melhor dispositivo a ser utilizado (solução nebulizada, inalação de pó) não há recomendação definitiva. Culturas prévias do escarro podem auxiliar na escolha do antibiótico.

No Brasil as preparações de antibióticos para via inalatória incluem tobramicina (nebulizada ou pó), colistina (nebulizada). No entanto, o alto custo das apresentações e dispositivos dificulta a incorporação destes no tratamento de pacientes com bronquectasias não devidas a Fibrose Cística.

Murray *col* [22] em seguimento de pacientes com BNFC em uso de gentamicina por 12 meses demonstraram redução nos marcadores de inflamação nas vias aéreas, pela redução da atividade da mieloperoxidase e da atividade da elastase neutrofílica (no escarro). Chalmers *col* [23], além da redução destes e de outros marcadores inflamatórios nas vias aéreas (IL-8, IL-1 β , TNF- α), observaram redução em marcadores de inflamação sistêmica, como ICAM-11 e E-selectina. Houve também redução em parâmetros clínicos (exacerbações) e na carga bacteriana ao final dos 12 meses de tratamento, sendo que apenas 1/3 dos pacientes tratados ainda mantinham cultura positiva, em contraste dos cerca de 100% de culturas positivas para GPP no início do tratamento e no grupo placebo, ao início e final do acompanhamento.

Uma revisão sistemática de 12 estudos randomizados envolvendo 1.264 pacientes e uma metanálise de oito destes estudos com 590 participantes foi publicada recentemente [24], com o objetivo de avaliar evidências quanto aos benefícios e riscos do uso prolongado de antibiótico inalatório. Os autores revelaram que em pacientes adultos com BNFC e com colonização brônquica crônica e clinicamente estáveis, antibióticos inalados foram mais efetivos que placebo ou apenas tratamento sintomático, levando à redução da carga bacteriana e à redução do risco de exacerbações agudas. Este estudo não demonstrou benefício significativo com redução de hospitalizações não programadas ou com melhora da qualidade de vida. Além disso, o uso de antibióticos inalados esteve associado com uma pequena, porém estatisticamente significativa redução no VEF1 em percentual do valor previsto.

Broncoespasmo é o efeito adverso mais frequente com uso de antibióticos inalados [24], chegando a ocorrer em 10% dos pacientes, e muitas vezes faz com que o doente desista do tratamento. Outros efeitos adversos como ototoxicidade e nefrotoxicidade (aminoglicosídeos) não são frequentes, mas devem ser monitorizados.

Tratamento antiinflamatório

Macrolídeos

Macrolídeos têm, além dos seus efeitos antibacterianos, propriedades antiinflamatórias e imunomoduladoras já bem conhecidas. Alguns estudos já demonstraram sua efetividade em pacientes com Fibrose Cística [25], DPOC [26] bronquiolite obliterante pós-transplante [27]. Os mecanismos de ação não são totalmente conhecidos, mas envolvem a redução na produção de citocinas pró-inflamatórias e interferência na secreção e na viscosidade do muco nas vias aéreas [28].

Diversos macrolídeos já foram testados em BNFC, como azitromicina, eritromicina e roxitromicina. Até pouco tempo atrás somente havia estudos com pequeno número de pacientes. Um dos primeiros estudos [29] avaliou 21 pacientes por 8 semanas, sendo 11 com eritromicina (500 mg 12/12h), 10 com placebo. Neste estudo, a despeito do tempo curto de seguimento, houve redução significativa do volume de secreção em 24h e melhora da função pulmonar. Em 2005, Cymballa e col [30] avaliaram 12 pacientes por 6 meses, em uso de azitromicina 2x/semana. Estes autores observaram redução das exacerbações, redução no volume de secreção e melhora subjetiva na qualidade de vida.

Nos últimos dois anos, alguns estudos com maior número de pacientes e seguimento prolongado foram realizados, dando mais informações sobre os efeitos dos macrolídeos em pacientes com BNFC. Wong e col [31] seguiram por 12 meses 141 pacientes adultos estáveis, com pelo menos uma exacerbação no último ano: 71 usaram azitromicina 500mg 3x/semana, 70 usaram placebo. O grupo tratado teve diferenças significativas estatisticamente em relação ao grupo placebo: menor taxa de exacerbações no período, redução do componente de sintomas no questionário de qualidade de vida, redução nos marcadores inflamatórios.

Altenburg e col [32] avaliaram 83 pacientes por 12 meses (43 com azitro 250mg 1x/d vs 40 com placebo). Durante o tratamento pacientes que receberam azitromicina tiveram média de exacerbações de zero, comparado com duas, no grupo placebo ($p=0,001$). Houve tempo mais prolongado até a primeira exacerbação e melhora na qualidade de vida no grupo tratado com azitromicina.

Serisier e col [33] avaliaram por 48 semanas os efeitos da eritromicina em 117 pacientes (59 em tratamento com 250mg 2x/dia, 58 com placebo), com BNFC, estáveis, com produção diária de expectoração e com histórico de pelo menos 2 infecções no ano precedente. Observou-se redução nas exacerbações, no volume do escarro.

Revisão sistemática e metanálise publicada recentemente [34] buscaram avaliar o efeito de macrolídeos no

número de exacerbações em geral, nas internações relacionadas às exacerbações na qualidade de vida, espirometria, teste de caminhada de seis minutos (TC6) e efeitos adversos. Reuniram nove estudos com 559 pacientes, e puderam concluir que o uso prolongado de macrolídeos reduz a frequência de exacerbações (OR 0,42, IC entre 0,29 e 0,61, $p=0,001$), mas não o número de internações por exacerbações. Os dados da metanálise sugeriram que houve melhora na qualidade de vida e na espirometria (VEF1 e CVF), mas não no TC6. Diarreia e desconforto abdominal são queixas comuns nestes pacientes.

Corticóides inalados

Em 1998 Tsang e col [35] demonstraram que a fluticasona inalada (estudo duplo cego placebo controlado, N=24, seguimento de 4 semanas), reduziu marcadores inflamatórios (densidade de leucócitos, IL-1, IL-8 e LTB4), e levou à diminuição no número de exacerbações, sem diferenças na espirometria ou efeitos adversos.

Em 2005, o mesmo autor [36] em estudo duplo cego placebo controlado com 86 pacientes, avaliou o uso de fluticasona inalada por 12 meses, e embora não tenha encontrado diferença significativa na frequência de exacerbações, no volume da expectoração ou nos parâmetros espirométricos, a análise do subgrupo de doentes com colonização por *Pseudomonas* demonstrou redução do volume do escarro.

Metanálise publicada em 2009 [37], com o objetivo de avaliar o uso de corticóide inalado em crianças e adultos com BNFC, e tendo estabelecido como desfechos redução da gravidade e da frequência de exacerbações, e redução do declínio da função pulmonar, detectou 6 estudos, com 303 pacientes que utilizaram budesonide 2g/d ou equivalente, por menos de 6 meses. Houve melhora na espirometria (VEF1 e CVF), na qualidade de vida e no volume de secreção, porém alteração em exacerbações.

O consenso britânico [9] pontua que corticosteróides inalados não devem ser usados rotineiramente em crianças com bronquectasias (exceto se houver asma) [Evidência D]; e em adultos, as evidências não suportam seu uso de rotineiramente (exceto para asma). [Evidência B]

Outros

Broncodilatadores

Muitos pacientes com bronquectasias respondem bem ao uso de broncodilatadores. Seja por sobreposição de doenças (asma e bronquectasia), ou como consequência do processo inflamatório bronquiolar subjacente ao processo bronquectásico, a evidência de resposta ao broncodilatador (na espirometria ou na prática clínica) justifica o uso destas medicações em boa parte dos pa-

cientes. No entanto, até o momento praticamente não existem estudos randomizados que avaliem o papel dos broncodilatadores de ação rápida [38], ação longa [39], ou associados com corticoesteróides inalados [40].

Fisioterapia respiratória

Embora seja um dos pilares do tratamento dos pacientes bronquectásicos, ainda faltam estudos sobre a fisioterapia respiratória em doentes com BNFC, tanto para determinar quais os pacientes que mais se beneficiariam, qual dentre todas as técnicas existentes seria a mais adequada, quais os efeitos esperados e encontrados. Apesar desta lacuna, recomenda-se fisioterapia para limpeza de vias aéreas para todos os pacientes com tosse produtiva crônica e/ou sinais de impactação de mucos na tomografia de tórax de alta resolução. As técnicas de limpeza devem ser usadas rotineiramente e principalmente nas exacerbações [9].

Várias técnicas podem ser usadas: ciclo respiratório ativo, oscilação torácica expiratória, equipamentos com pressão positiva, drenagem postural, flutter, umidificação do ar inspirado. Existem boas revisões sobre o assunto, com detalhamento de como realizar e o que esperar de cada técnica [9, 41]. Alguns estudos [42,43] embora tenham demonstrado melhora na tosse e na qualidade de vida, falharam em demonstrar melhora na função pulmonar.

Mucolíticos/agentes hiperosmolares

Umidificação pode ser usada como uma ferramenta a mais para incrementar o efeito de limpeza nas vias aéreas com as técnicas de fisioterapia pulmonar. Provavelmente a umidificação das secreções melhora o batimento ciliar e aumenta a eficiência da tosse.

Solução salina inalada previamente à fisioterapia respiratória pode melhorar a eficácia das técnicas de respiração com ciclo ativo, reduzindo a viscosidade e facilitando a expectoração [9].

Em concentrações de 3% a 14%, solução hipertônica melhora o *clearance* das vias aéreas em várias doenças pulmonares obstrutivas crônicas, como bronquite crônica, asma fibrose cística [44]. Provavelmente induz o fluxo de líquido do epitélio para o muco, modificando suas propriedades reológicas e facilitando a expectoração.

Em um estudo com inalação com solução salina hipertônica (7%) em 24 pacientes, o acréscimo de solução hipertônica aumentou o peso da expectoração ($p=0,002$), aumentou a facilidade da expectoração ($p=0,0005$), reduziu a viscosidade e levou a uma melhora discreta no VEF1 e CVF [45].

Agentes hiperosmolares como manitol parecem melhorar o *clearance* mucociliar. Daviskas e col [46] em trabalho com 14 pacientes com doses variadas de manitol

observaram que a dose de 400mg melhorou o *clearance* mucociliar basal e depois da tosse. No entanto, não há ainda estudos clínicos definitivos nesta população [44].

Em relação ao uso de alfadornase nos pacientes com BNFC, embora haja evidências claras de ação bastante benéfica em pacientes com FC, estudos com pacientes com BNFC mostraram efeitos adversos e poucos benefícios comprovados. Assim, não há recomendação para seu uso nestes doentes [9].

Reabilitação respiratória/Exercício físico

Redução da tolerância ao exercício é observada em pacientes com BNFC, como em todos os portadores de doenças pulmonares crônicas. Há poucos estudos dos efeitos de treinamento físico nestes pacientes. Os poucos estudos disponíveis apontam para uma melhora na capacidade de exercício e na qualidade de vida [47]. Newall e col [48] demonstraram por meio de um estudo com 32 pacientes que um programa de reabilitação pulmonar (RP) de oito semanas pode produzir efeitos benéficos na capacidade de exercício (*shuttle walk test* e medidas de *endurance*), e que treinamento de musculatura inspiratória pode contribuir para manter tais efeitos.

A recomendação no consenso britânico é que RP seja oferecida para quaisquer pacientes com BNFC que apresentem dispneia que limitem sua atividade diária [Evidência B][9].

Recentemente foi publicado um estudo randomizado com 85 pacientes com BNFC submetidos a um programa de reabilitação pulmonar por 8 semanas, e seguidos por 12 meses (42 RP vs 43 controles). Os autores observaram melhora significativa na capacidade de exercício, que não se manteve ao final dos 12 meses de seguimento. Houve melhora no grau de dispneia e de fadiga, além de redução no número de exacerbações ao final dos 12 meses [49].