

EDITORIAIS

Antibióticos a longo prazo na DPOC: mais benefícios do que danos?

*Marc Miravittles¹

¹ Departamento de Pneumologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Espanha; CIBER de Doenças Respiratórias (CIBERES), Barcelona, Espanha.

*Correspondência: Dr Marc Miravittles, Servei de Pneumologia, Hospital Vall d'Hebron, P. Vall d'Hebron 119-129, 08035. Barcelona, Spain.
Tel: +34932746083 Fax: +34932746157.
E-mail: mmiravittles@vhebron.net

Veja artigo relacionado, de James et al., *Prim Care Respir J* 2013; 22(3) página 271

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é caracterizada por episódios recorrentes de exacerbações, definidas por um aumento agudo dos sintomas respiratórios. Essas exacerbações são a principal causa de consultas médicas e de mortalidade, particularmente na DPOC grave, portanto, a prevenção desses episódios constitui um dos objetivos mais importantes no manejo da DPOC.¹

Com esse objetivo em mente, no início da década de 1970 foram conduzidos alguns estudos sobre o uso de antibióticos a longo prazo em pacientes com bronquite crônica e frequentes exacerbações infecciosas. A maioria desses estudos se caracterizou por amostras pequenas e falhas importantes em seu desenho.² Embora tenham mostrado uma pequena redução das exacerbações em geral, evidenciou-se uma preocupação crescente quanto ao desenvolvimento da resistência bacteriana. Com o desenvolvimento de novas medicações inalatórias mais efetivas para a DPOC, essa estratégia terapêutica em geral foi abandonada e não se conduziram novos estudos sobre a sua utilização até recentemente.

As atuais diretrizes recomendam o uso de broncodilatadores de longa ação e anti-inflamatórios (corticosteroides), somados a medidas não farmacológicas, como a reabilitação pulmonar, para prevenção das exacerbações da DPOC.¹ Entretanto, algumas (ou a maioria) dessas exacerbações têm origem infecciosa, e os broncodilatadores e anti-inflamatórios não chegam a prevenir completamente esses episódios em pacientes com DPOC cronicamente infectados, que podem apresentar uma bronquiectasia associada. Na verdade, algumas evidências sugerem que o uso de corticosteroides inalatórios (CSI) poderia até representar um fator de risco para aumento da carga bacteriana nas vias aéreas de tais pacientes,³ e que essa condição estaria relacionada ao aumento observado no risco de pneumonia.⁴

Os pacientes com DPOC podem apresentar diferentes fenótipos clínicos e, portanto, não apenas o tratamento⁵ mas também a prevenção das exacerbações⁶ podem ser diferentes, de acordo com o fenótipo. Os pacientes com exacerbações bacterianas frequentes, caracterizadas por escarro escurecido e com bronquiectasia ao exame de tomografia computadorizada (TC), constituem um fe-

nótipo em particular – o “fenótipo infeccioso”.⁷ Aqueles pacientes que, apesar do manejo ideal, continuam a apresentar exacerbações infecciosas bacterianas podem necessitar de um tratamento complementar, com o objetivo de controlar e (se possível) erradicar a infecção bacteriana das vias aéreas.

Não se sabe qual a frequência atual do uso de antibióticos a longo prazo para prevenção de exacerbações da DPOC na prática clínica. Nesta edição do *PCRJ*, James *et al.* investigaram o uso desse tratamento no Reino Unido, por meio de um estudo de coorte retrospectivo, utilizando um grande banco de dados do atendimento primário de saúde, entre 2000 e 2009.⁸ Os resultados demonstram que os antibióticos a longo prazo raramente foram utilizados (somente 567 pacientes de um total de 92.576, o que equivale a 0,61%) e foi interessante observar que as tetraciclina e a penicilina foram os antibióticos mais amplamente escolhidos, seguidos dos macrolídeos. Esses resultados sugerem que a escolha do antibiótico foi mais influenciada pelos antigos estudos sobre bronquite crônica do que por novas evidências sobre a utilização de macrolídeos na fibrose cística ou na bronquiectasia. Contudo, o uso de macrolídeos aumentou após 2005, o que sugere a influência de estudos mais recentes envolvendo pacientes com doenças respiratórias crônicas. É interessante observar que este foi o primeiro estudo a fornecer uma estimativa da prevalência do uso desse tipo de tratamento para a DPOC na comunidade, e os resultados indicam que o uso de antibióticos a longo prazo no Reino Unido, até 2009, foi muito reduzido. Será interessante observar se houve algum aumento após a publicação de novos estudos sobre a utilização do pulsado de moxifloxacina⁹ ou de macrolídeos nos últimos cinco anos.^{10,11} Esses estudos foram conduzidos em grandes populações bem definidas e, em geral, apresentaram resultados positivos na prevenção de exacerbações quando os antibióticos a longo prazo foram acrescentados à medicação usual para a DPOC.

Apesar dos resultados positivos na prevenção de exacerbações em pacientes com DPOC, é preciso lembrar que o tratamento a longo prazo com antibióticos, particularmente com macrolídeos, está associado a significativos efeitos colaterais e ao risco de desenvolvimento de resistência bacteriana,^{11,12} afetando não apenas o paciente tratado, mas também impactando na resistência comunitária ao macrolídeo.¹³ Nesse contexto, há de se considerar um resultado muito positivo o achado de apenas 0,61% dos pacientes com DPOC no Reino Unido que estavam recebendo essa alternativa terapêutica.⁸ Ainda assim, está claro que uma pequena subpopulação de pacientes com DPOC pode beneficiar-se dessa abordagem. O verdadeiro desafio é oferecer esse tratamento ao paciente certo e prevenir o uso excessivo de antibióticos a longo prazo na comunidade. A maior parte das diretrizes não recomenda o uso de antibióticos a longo prazo, com base na avaliação negativa da possível relação entre os benefícios e os malefícios, mas não leva em consideração a população selecionada em que os benefícios podem superar claramente os malefícios.¹ As recentes diretrizes espanholas para a DPOC sugerem que o tratamento a longo prazo com macrolídeos pode ser levado em conta nos pacientes com DPOC

grave e exacerbações ou internações frequentes, apesar do tratamento farmacológico e não farmacológico em condições ideais, e sempre com um controle clínico e bacteriológico acurado, em centros de referência.¹⁴ Essa recomendação coincide com a de outros especialistas em revisões recentes sobre esse tipo de tratamento.^{12,15}

O tratamento com antibióticos a longo prazo é um exemplo claro da necessidade de colaboração entre os serviços primário e secundário. Os médicos do serviço primário de saúde devem estar alertas para a possibilidade e identificar os pacientes que poderiam beneficiar-se desse tratamento, enquanto os médicos do serviço secundário devem avaliar a adequação do paciente a esse tratamento, otimizar o tratamento de base, investigar a presença de bronquiectasia e de uma possível infecção brônquica crônica – inclusive os padrões de resistência aos antibióticos dos microrganismos identificados – e avaliar as funções cardíaca e hepática antes que um tratamento a longo prazo com macrolídeos possa ser indicado.

Entretanto, algumas questões devem ser abordadas antes de uma recomendação mais ampla sobre o uso de antibióticos a longo prazo na DPOC. Não está claro qual é o melhor antibiótico, se é melhor usar o mesmo fármaco ou fazer um rodízio com diferentes antibióticos, qual seria a melhor dose dos macrolídeos e, uma vez iniciado, qual deveria ser a duração do tratamento. Por todos esses motivos, o uso de antibióticos a longo prazo na DPOC deve restringir-se a um subgrupo (ou fenótipo) muito seletivo de pacientes, com supervisão rigorosa pelos serviços primário e secundário de saúde.

Conflitos de interesses: Marc Miravittles já recebeu remuneração por proferir palestras para a Boehringer Ingelheim, Pfizer, AstraZeneca, Bayer Schering, Novartis, Talecris-Grifols, Takeda-Nycomed, Merck, Sharp & Dohme e Novartis, e por consultoria para a Boehringer Ingelheim, Pfizer, GSK, AstraZeneca, Bayer Schering, Novartis, Almirall, Merck, Sharp & Dohme, Talecris-Grifols e Takeda-Nycomed.

Artigo comissionado; não submetido à revisão externa por pares; aceito em 5/07/2013; publicado *on-line* em 21/08/2013.

© 2013 Primary Care Respiratory Society UK. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2013.00074>

Prim Care Respir J 2013; **22**(3): 261-262

Referências

- Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**187**:347-65. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201204-0596PP>
- Staykova T, Black PN, Chacko EE, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. Cochrane Review. Published online: 21 Jan 2009. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004105>
- Garcha DS, Thurston SJ, Patel ARC, et al. Changes in prevalence and load of airway bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. *Thorax* 2012;**67**:1075-80. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201924>
- Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2009;**169**:219-29.
- Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;**186**:48-55. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201108-1553OC>
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Soriano J. Treatment of COPD by clinical phenotypes. Putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J* 2013;**41**:1252-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00118912>
- Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med* 2013;**107**:10-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.10.024>
- James GD, Petersen I, Nazareth I, Wedzicha JA, Donaldson GC. Use of long-term antibiotic treatment in COPD patients in the UK: a retrospective cohort study. *Prim Care Respir J* 2013;**22**(3):271-7. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2013.00061>
- Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. for the PULSE Study group. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010;**11**:10. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-11-10>
- Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**:1139-47. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200801-145OC>
- Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;**365**:689-98. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1104623>
- Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;**366**:1881-90. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1003833>
- Serisier DJ. Risks of population antimicrobial resistance associated with chronic macrolide use for inflammatory airway diseases. *Lancet Respir Med* 2013;**1**:262-74. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70038-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70038-9)
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC). Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol* 2012;**48**:247-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2012.04.001>
- Spagnolo P, Fabbri LM, Bush A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2013;**42**:239-51. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00136712>

Disponível *on-line* no website <http://www.thepcrj.org>