



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pneumologia

### **Macrólidos - contributo no tratamento da asma grave**

Catarina Bettencourt Giesta

---

**Junho'2018**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pneumologia

### **Macrólidos – contributo no tratamento da asma grave**

Catarina Bettencourt Giesta

**Orientado por:**

Prof. Doutora Maria de Fátima Miguel Rodrigues

---

**Junho'2018**



## Resumo

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, cuja prevalência tem aumentado nos últimos anos. Cerca de 5-10% dos doentes têm asma grave que necessita de terapêutica com doses máximas de corticosteroides orais e broncodilatadores ou que se mantêm incontrolável, além disso, têm um risco acrescido para perda de função pulmonar, exacerbações e efeitos adversos da medicação.

Devido à heterogeneidade da asma a resposta aos tratamentos é diferente entre doentes. Assim, poderá ser benéfico a determinação de fenótipos de asma para direcionar o tratamento e não submeter os doentes a terapêuticas ineficazes. Contudo, a determinação de fenótipos não é feita na prática clínica.

Atualmente, a terapêutica convencional da asma é realizada com corticosteroides e broncodilatadores, que mesmo em doses máximas poderão não ser suficientes para controlar a asma grave. Novas terapêuticas têm surgido com alvos mais específicos, que poderão beneficiar doentes com inflamação tipo 2.

A dificuldade de tratamento da asma grave e o risco acrescidos que apresenta, sustenta a necessidade de encontrar novas soluções terapêuticas. Nesse seguimento, vários estudos têm a azitromicina como alvo devido às suas características antibióticas, anti-inflamatórias e imunomoduladoras a longo prazo. Os resultados de muitos estudos mostram melhoria do volume expiratório forçado no 1 segundo (FEV1), o fluxo expiratório máximo (PEF), a hiperreatividade das vias aéreas (AHR), a capacidade vital forçada (FVC) e FEV1/FVC, mas sem redução das exacerbações ou da sua gravidade. Contudo, estudos posteriores apresentam redução da taxa de exacerbações em doentes com asma moderada a grave. Porém, novos estudos são necessários para caracterizar melhor os efeitos da azitromicina em cada fenótipo e avaliar o desenvolvimento de resistência aos antibióticos a longo-prazo.

**Palavras-Chave:** asma grave, exacerbações, azitromicina

O Trabalho Final exprime a opinião de autor e não da FML.

## Abstract

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways, whose prevalence has increased in recent years. Approximately 5-10% of patients have severe that is characterized by asthma requiring therapy with maximum doses of oral corticosteroids and bronchodilators or asthma that remain uncontrollable. In addition, severe asthma has an increased risk for loss of pulmonary function, exacerbations and adverse effects of the medication. It is essential to find new drugs in the therapeutic plans to suppress current flaws.

Due to the heterogeneity of asthma the response to treatments is different among patients. Thus, it may be beneficial to determine asthma phenotypes to target treatment and not to subject patients to ineffective therapies. However, the determination of phenotypes is not done in clinical practice.

Currently, conventional asthma therapy is performed with corticosteroids and bronchodilators. New therapies have emerged with specific targets that may benefit patients with type 2 inflammation.

The difficulty of treating severe asthma and the increased risk it presents, supports the need to find new therapeutic solutions. In the following, several studies have azithromycin target features due to its antibiotic, anti-inflammatory and immunomodulatory in long term therapy. The results of many studies showed improvement of forced expiratory volume in the first second (FEV1), peak expiratory flow (PEF), airway hyperreactivity (AHR), forced vital capacity (FVC) and FEV1 / FVC, but without improvement on exacerbations or their severity. Yet, further studies show a reduction in the rate of exacerbations in patients with moderate to severe asthma. However, further studies to better characterize the effects of azithromycin on each phenotype and to evaluate the development of long-term antibiotic resistance.

**Keywords:** severe asthma, exacerbations and azithromycin

This Master Thesis express the opinion of the author and not the FML's opinion

## Índice

Resumo .....	4
Abstract.....	5
Abreviaturas.....	8
Introdução .....	9
Método de Seleção de Literatura .....	9
Asma Grave .....	9
Fenótipo de Asma.....	10
Fenótipo Alérgico de Início Precoce .....	11
Fenótipo Eosinofílico de Início Tardio .....	11
Fenótipo Obeso de Início Tardio .....	12
Tratamento da Asma Grave .....	12
Terapêuticas Convencionais .....	13
Corticosteroides.....	13
Broncodilatadores $\beta$ -adrenérgicos de Curta e Longa Duração.....	14
Antagonistas Muscarínicos de Longa Ação .....	14
Teofilina de Liberação Lenta.....	15
Modificadores dos Leucotrienos .....	15
Novas Terapêuticas .....	15
Anti-IgE .....	16
Anti-Interleucina-5 .....	16
Outras terapêuticas .....	17
Macrólidos .....	17
Azitromicina .....	17
Mecanismo de Ação.....	18
Mecanismo de Ação Antibiótico .....	18
Mecanismo Imunomodulador.....	18

Efeitos adversos .....	19
Uso em Longa Duração .....	20
Evidência sobre a Terapêutica a Longo Prazo com a Azitromicina .....	21
Conclusão .....	23
Agradecimentos .....	24
Bibliografia.....	25

## **Abreviaturas**

DALYs - *Disability-Adjusted Life Years*

ERS/ATS – *European Respiratory Society/American Thoracic Society*

IL – Interleucina

IMC – Índice de Massa Corporal

CPAP – *Continuous Positive Airway Pressure*

OMS – Organização Mundial de Saúde

LABA – *Long Acting Beta Adrenergic*

LAMA – *Long Acting Muscarinic Antagonist*

TNF - *Tumour Necrosis Factor*

TGF - *Transforming Growth Factor*

NF – *Nuclear factor*

## **Introdução**

A asma é uma doença heterogênea caracterizada pela inflamação crônica das vias aéreas. (1) É a doença respiratória crônica mais prevalente em todo o mundo em 2015 e com um aumento da prevalência de 12.6% desde 1990 até 2015. Além disso, nesse ano a asma representou 1,1% da carga total de DALYs (número de anos perdidos de vida “saudável”). (2) Em Portugal, foi estimado em 2010 que 6,8% da população tinha asma. (3)

A asma pode ser dividida em ligeira, moderada ou grave consoante o tratamento necessário para controlar os sintomas e as exacerbações. (4) Estima-se que 5-10% dos doentes com asma tenham forma grave, implicando custos totais muito significativos e uma maior perda da qualidade de vida. (5,6)

A asma grave representa um grande desafio, pela dificuldade de tratar, controlar e diminuir o número de exacerbações. Além disso, os doentes com asma grave constituem um grupo com risco acrescido para perda de função pulmonar, exacerbações e de efeitos adversos da medicação. (7)

Assim, a busca por novas alternativas terapêuticas para colmatar os défices atuais tem vindo a crescer. É neste

contexto que têm vindo a surgir novos estudos sobre o uso de macrólidos para tratamento complementar da asma grave. A presente revisão tem por objetivo reunir a informação atual sobre o uso de macrólidos na asma grave.

## **Método de Seleção de Literatura**

Realizaram-se múltiplas pesquisas, atualizada pela última vez em novembro de 2017, usando a base de dados PubMed. O objetivo foi de encontrar a informação relativa ao uso de macrólidos na asma grave entre 2012-2017, sem restrições de língua. As pesquisas na PubMed foram realizadas utilizando as seguintes palavras-chave: macrólido, azitromicina, asma grave, exacerbação e tratamento. As referências bibliográficas foram complementadas com a avaliação manual das listas de referência de outras análises sistemáticas relacionadas com o tratamento da asma grave e fenótipos da asma.

## **Asma Grave**

O diagnóstico de asma é feito pela presença de sintomas respiratórios, tais como, tosse, dispneia e pieira que variam ao longo do tempo e de intensidade, juntamente com provas de função respiratória com limitação do

débito expiratório habitualmente reversível com broncodilatador. (4) Após o diagnóstico de asma e averiguada a existência de comorbilidades, a asma grave é definida pela *ERS/ATS Task Force on Severe Asthma* como a necessidade de tratamento com altas doses de corticosteroides inalados e uma segunda terapêutica de controlo (LABA, montelucaste ou teofilina) e/ou corticosteroides sistémicos durante um período superior a 6 meses, para prevenir que se torne “incontrolável” ou que se mantenha “incontrolável”, apesar do tratamento atrás mencionado. (7) Sendo a asma “incontrolável” definida por uma das seguintes características: baixo controlo da sintomatologia; duas ou mais exacerbações que necessitaram de corticosteroides sistémicos no ano anterior; pelo menos uma exacerbação que necessitou de hospitalização ou internamento na unidade de cuidados intensivos ou de ventilação mecânica no ano anterior;  $FEV_1 < 80\%$  após broncodilatador. (7) Contudo, a definição de asma grave da OMS difere ligeiramente da apresentada pela *ERS/ATS Task Force on Severe Asthma*, ao subdividir a asma grave em três categorias: asma sem tratamento, que se caracteriza por ser incontrolável devido à ausência de tratamento; asma difícil

de tratar, que se caracteriza por má adesão à terapêutica, pela persistência de fatores desencadeantes ou comorbilidades e, por fim, a última categoria, asma resistente à terapêutica, cuja definição se assemelha à da *ERS/ATS Task Force on Severe Asthma*, (8) Nesta revisão será utilizada a definição da *ERS/ATS Task Force on Severe Asthma*.

Os doentes com asma grave também diferem dos restantes doentes com asma por terem mais sintomas, mais exacerbações, pior qualidade de vida, maiores níveis de ansiedade e de depressão. (6) Além disso, têm maior incidência de co-morbilidades, tais como, pólipos nasais e refluxo gastroesofágico e têm pior função pulmonar. Apesar destes doentes estarem medicados com doses elevadas de corticoides quer inalados quer orais, apresentam maior eosinofilia na expetoração, comparando com os restantes doentes com asma. (6)

### **Fenótipo de Asma**

Atualmente, não existem definições aceites por toda a comunidade científica para cada fenótipo de asma e a sua definição não faz parte da prática clínica habitual. Contudo, ao identificar determinadas características de cada

fenótipo poder-se-á promover uma terapêutica mais dirigida e eficaz. (1,6,8) Estes fenótipos poderão justificar alguns resultados díspares dos estudos sobre o uso de macrólidos como terapêutica complementar. Nesta revisão serão abordados os mesmos fenótipos de asma que são apresentados nas recomendações da *ERS/ATS Task Force on Severe Asthma*.

### **Fenótipo Alérgico de Início Precoce**

O fenótipo alérgico é o mais comum e, na maioria dos casos inicia-se na infância. Neste fenótipo são identificados um ou mais alérgenos aos quais o doente é sensível e verifica-se uma correlação entre a exposição a estes e os sintomas de asma. (9) Estes doentes têm uma maior duração da doença, recorrem mais aos cuidados de saúde e para além de asma têm uma incidência maior de outras doenças atópicas, tais como dermatite atópica e rinoconjuntivite. (9,10) Analiticamente há eosinofilia que se correlaciona com a sintomatologia. (11) O nível de IgE é habitualmente mais elevado, bem como o nível dos biomarcadores de inflamação Th2. (1,9,12) De facto, as terapêuticas dirigidas para IL-4, IL-5 e IL-13 são eficazes nestes doentes. (1,7,13) Por fim, a maioria destes

doentes é sensível aos corticosteroides. (14,15)

### **Fenótipo Eosinofílico de Início Tardio**

Este fenótipo caracteriza-se pelo início dos sintomas em idade adulta e com evolução para a cronicidade. A maioria dos doentes deste fenótipo não tem atopia, tem um declínio mais rápido da função respiratória, intervalos mais curtos de remissão da doença e pior prognóstico. Contrariamente ao fenótipo alérgico de início precoce, as exacerbações não diminuem com o passar dos anos e a eosinofilia não é correlacionável com os sintomas. (1,9–11,15–17) Analiticamente estes doentes apresentam eosinofilia, sendo bons candidatos a terapêutica com anticorpo anti-IL5. Pensa-se que a eosinofilia deste fenótipo advenha da ativação de circuitos bioquímicos diferentes do fenótipo alérgico de início precoce. Este último é comandado por células Th2 específicas a alérgenos, pertencendo à imunidade adaptativa. Já o fenótipo eosinofílico de início tardio é comandado por células linfoides inatas. Ambos os circuitos produzem IL-5 que, estimula a produção de citocinas que, por sua vez, recrutam eosinófilos da medula óssea, mantendo a sua ativação e deteção no sangue periférico. (1,11,16,17)

## **Fenótipo Obeso de Início Tardio**

A prevalência da obesidade tem vindo a aumentar e, em 2016, 20,8% da população portuguesa era obesa (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>). (18) Conjuntamente com o aumento da prevalência da obesidade verifica-se um aumento da prevalência da asma. Assim, a obesidade é considerada, na maioria dos estudos, como fator predisponente para asma. (11,19,20) Os mecanismos responsáveis por esta predisposição ainda estão por esclarecer. Contudo, há algumas hipóteses que o podem justificar, tais como, a predisposição genética comum, a alteração da mecânica pulmonar com diminuição dos volumes pulmonares, principalmente da capacidade residual funcional devido à pressão do tecido adiposo no tórax, presença de processo inflamatório sistémico e aumento da prevalência de co-morbilidades. (19,20) Além disso, a asma associada à obesidade é mais difícil de controlar e tem pior resposta ao tratamento. (11,19,20) Estes doentes beneficiam com a perda de peso, sendo esta uma das principais prioridades a alcançar. Alguns autores preconizam medidas para o aumento do volume pulmonar, como por exemplo, aplicar pressão positiva nas vias aéreas (CPAP). (19,20)

## **Tratamento da Asma Grave**

Os objetivos a longo prazo do tratamento da asma são o controlo dos sintomas, minimizar o risco de exacerbações, melhorar a ventilação e diminuir os efeitos adversos da medicação. (4) É inerente à definição de asma grave que a sua abordagem terapêutica seja uma combinação de tratamentos para chegar ao controlo clínico e está implícito que a sua eficácia seja menor neste grupo comparando com doentes com asma ligeira a moderada. (7) A terapêutica combinada torna o tratamento mais dispendioso, envolvendo 60% dos gastos na asma. (21) Dada a heterogeneidade da doença e a ausência de biomarcadores que possam prever a resposta ao tratamento, a abordagem ao doente deve ser baseada em protocolos bem definidos. (22) Inclusivamente, é necessário confirmar se há uma boa adesão à terapêutica e se há uma correta utilização dos inaladores, caso contrário a asma pode evoluir para não controlada. Por outro lado, a indevida categorização de uma asma como grave leva a uma utilização excessiva de recursos, sujeitando os doentes a doses e medicamentos para além dos necessários. (4,8)

## **Terapêuticas Convencionais**

### ***Corticosteroides***

São os medicamentos “base” de todos os planos terapêuticos. São os mecanismos anti-inflamatórios desta classe de medicamentos que proporcionam o controle da asma, reduzindo a expressão de genes inflamatórios que aumentam a liberação de interleucinas, como por exemplo, a IL-3, IL-4, IL-5 e IL-13 e o recrutamento de células inflamatórias como os eosinófilos, macrófagos e os linfócitos T. Os corticosteroides promovem a diminuição da liberação de citocinas. (22,23) Contudo, estes fármacos têm muitos efeitos adversos dose-dependentes os quais diferem ligeiramente entre corticosteroides inalados e sistêmicos. Os efeitos adversos mais comuns com o uso de corticosteroides inalados são as infecções respiratórias altas, a irritação brônquica, a sinusite, a disfonia, a candidíase orofaríngea, a tosse e as cefaleias. Os efeitos adversos decorrentes dos corticosteroides sistêmicos são a hipertensão, o aumento de apetite, o aumento de peso, a insônia, as alterações de humor, a gastrite, a atrofia da pele, a osteoporose, a supressão da suprarrenal e a necrose avascular óssea. (22,24) Além disso, os doentes com asma grave apresentam menor resposta

ao efeito dos corticosteroides, inerente à própria definição, por isso, estes doentes são habitualmente sujeitos a doses elevadas de corticosteroides inalados e 30% dos doentes está sob terapêutica oral. (7) Por estes motivos, estes doentes têm maior probabilidade de desenvolver efeitos adversos e torna-se relevante utilizar novas terapêuticas que possam melhorar a resposta aos corticosteroides. (7,22,25)

Os doentes que apresentam inflamação de tipo Th2, ou seja, doentes de fenótipo alérgico de início precoce e eosinófilo de início tardio, apresentam teoricamente uma boa resposta aos corticosteroides que já foi demonstrada nos doentes com asma ligeira a moderada. (21) Contudo, nos doentes com asma grave isso não acontece, persistindo níveis elevados de inflamação do tipo 2 apesar das altas doses de corticosteroides. Múltiplos processos podem contribuir para a persistente inflamação do tipo 2 na asma grave, incluindo alguns que parecem ter o mesmo mecanismo, como a aspergilose broncopulmonar alérgica e a doença respiratória exacerbada com aspirina. (21)

### ***Broncodilatadores $\beta$ -adrenérgicos de Curta e Longa Duração***

Estes fármacos atuam ativando os recetores  $\beta$  2 da musculatura lisa da via aérea causando broncodilatação. (8,22,26) A sua administração deverá ser efetuada por via inalatória para reduzir os efeitos adversos potencialmente letais associados à toma oral, tais como, as arritmias e a isquémia do miocárdio. Os efeitos adversos associados à toma de  $\beta$ -agonistas inalados são as cefaleias, a rinite, a bronquite e as tonturas.(22,23) Além disso, o uso de inaladores pressurizados com câmara expansora é mais eficaz do que sob a forma de nebulizador, no tratamento do agravamento e exacerbação da asma. (27)

Para o controlo da asma grave é necessário adicionar um fármaco “controlador”, como o LABA. Contudo, há doentes que não atingem esse controlo, mesmo sob esta terapêutica. (7,28,29) No entanto, apesar da asma se manter incontrolável, mesmo estes doentes referem melhoria dos sintomas. (30,31) Esta classe de medicamentos (LABA) deve ser usada conjuntamente com corticosteroides, já que o seu uso isolado é um risco para o doente com asma.(32,33)

Na prática clínica, as doses e a duração do tratamento em doentes com asma grave, excedem frequentemente os valores recomendados pelas *guidelines*, dificultando a definição do limite superior de dose "segura". (7)

### ***Antagonistas Muscarínicos de Longa Ação***

Na sinapse das fibras nervosas pre-ganglionares com as pós-ganglionares dos gânglios parassimpáticos da parede da via aérea, dá-se a libertação de acetilcolina, mediada principalmente por recetores M3, o que resulta em broncoconstrição. Desta forma, os LAMA ao antagonizarem os recetores muscarínicos (particularmente, os M3) vão levar à broncodilatação. (8,23) Além disso, os estudos demonstram que nos doentes com asma não controlada, juntar um LAMA à associação de corticosteroides inalados com LABA, aumenta significativamente o tempo para a primeira exacerbação grave, diminuindo a necessidade de corticosteroides orais, melhorando os sintomas e a função pulmonar e mantendo a broncodilatação. (34–37) Os efeitos adversos são xerostomia (o mais frequente), infeção do trato respiratório superior, faringite, sinusite e toracalgia. (22)

### ***Teofilina de Liberação Lenta***

A teofilina é uma metilxantina, e o seu uso tem vindo a diminuir devido ao desenvolvimento dos corticosteroides inalados, dos agonistas  $\beta$ -adrenérgicos e dos fármacos modificadores dos leucotrienos. (23) Consequentemente, a teofilina é um medicamento de terceira/quarta linha, mas como a asma grave inclui os doentes que não se mantêm controlados com os fármacos acima mencionados, pode haver alguns doentes medicados, adicionalmente, com teofilina. Alguns estudos demonstram que a toma de teofilina aumenta a broncodilatação provocada pelos LABA em doentes com asma moderada a grave. (38)

### ***Modificadores dos Leucotrienos***

Os leucotrienos são potentes mediadores inflamatórios libertados pelos mastócitos, eosinófilos e basófilos, o que lhes confere um importante papel na patogénese da asma, contribuindo para a vasoconstrição, recrutamento eosinofílico, hiperreactividade brônquica, contração da musculatura lisa da via aérea e secreção de muco. (39) Desta forma, os antagonistas dos recetores de leucotrienos, como o montelucaste, poderiam constituir boas hipóteses terapêuticas. Contudo, a

maioria dos estudos realizados em doentes com asma moderada (sob terapêutica diária com corticosteroides inalados) não apresenta resultados tão positivos como os esperados. Visto que, só quando adicionado à terapêutica com corticosteroides é que os estudos com antagonistas dos leucotrienos revelam algum benefício: ao reduzir as exacerbações de asma moderadas e graves, melhorar a função pulmonar e o controlo da asma. (40) Não há evidência que suporte que a adição de antagonista dos recetores de leucotrienos seja superior, inferior ou equivalente a uma dose maior de corticosteroides inalados. A escassa evidência disponível não suporta os antagonistas dos recetores dos leucotrienos como agentes poupadores de corticosteroides inalados. (41) Ainda mais escassos são os estudos deste grupo de fármacos em doentes com asma grave. Estes estudos revelam que a adição de montelucaste não acresceu qualquer benefício para doentes com asma moderada ou grave. (40)

### ***Novas Terapêuticas***

Desde 2003 que têm sido lançadas novas terapêuticas dirigidas. O desafio destas terapêuticas é conseguir selecionar o doente que mais irá beneficiar delas, visto serem muito

dispendiosas. (21) Assim, doentes com asma grave com má resposta à abordagem multidisciplinar (sob LABA e corticosteroides inalados em dose máxima) deverão ser sujeitos a uma abordagem que identifique os que beneficiam das novas terapêuticas e quais as mais adequadas. (21) Esta abordagem deverá ter por base os sinais e sintomas e os biomarcadores. Visto que as novas terapêuticas são maioritariamente dirigidas para a inflamação de tipo Th2 (fenótipo alérgico de início precoce e fenótipo eosinofílico de início tardio), os biomarcadores periféricos são os mais relevantes, tais como a contagem de eosinófilos no sangue e o nível de IgE, podendo ainda realizar-se, se necessário, contagem destas células na expetoração. (21)

#### ***Anti-IgE***

O anti-IgE mais estudado é o omalizumab. Este é um anticorpo monoclonal que se liga à IgE livre e impede-a de ativar os mastócitos, basófilos e células dendríticas, promovendo *down-regulation* dos recetores de alta afinidade para IgE. (21) Este medicamento foi aprovado pela Agência Europeia do Medicamento em 2005. A maioria das revisões sistemáticas foi realizada em doentes

em que à terapêutica isolada de corticosteroides inalados se associou Omalizumab. (42) Estes estudos demonstraram que a adição de Omalizumab promove uma diminuição das exacerbações graves em 45% e das hospitalizações em aproximadamente 85%. Além disso, esta terapêutica possibilita a redução da dose de corticosteroides inalados e uma ligeira diminuição na terapêutica de resgate (42) Têm aumentado recentemente os estudos deste fármaco em doentes com asma grave, revelando que a associação de Omalizumab com os corticosteroides inalados e o LABA melhora a qualidade de vida, diminui a dose de corticosteroides e não aumenta a incidência de efeitos adversos. A diminuição de exacerbações e o custo-efetividade de Omalizumab varia entre estudos, mas a maioria aponta resultados positivos. (43–45) Estes demonstram igualmente que, mesmo após interrupção de Omalizumab, os seus efeitos prevalecem até 4 anos. (46)

#### ***Anti-Interleucina-5***

A IL-5 promove a inflamação eosinofílica, como referido nos fenótipos asma alérgica de início precoce e asma eosinofílica de início tardio. Logo, os anticorpos monoclonais anti-IL-5 poderão desempenhar um

papel importante nos doentes com asma grave eosinofílica e com exacerbações recorrentes. (21) O Informed autorizou desde março de 2017 a utilização do Mepolizumab. Este é o anticorpo anti-IL-5 mais usado nos estudos, sendo aquele que mais informação se dispõe. Estudos demonstram que ao associar o Mepolizumab à terapêutica com corticosteroides inalados verifica-se redução das exacerbações e melhoria dos sintomas. (47–50) Além disso, é descrito que o nível basal de eosinofilia prediz a resposta ao Mepolizumab, ou seja, doentes com 150 ou mais eosinófilos por  $\mu\text{L}$  terão uma boa resposta ao Mepolizumab, o que permite selecionar doentes para este tratamento. (51)

### ***Outras terapêuticas***

Outros fármacos que estão a ser testados na asma grave têm demonstrado eficácia nos testes em seres humanos, mas ainda falta demonstrar a sua eficácia clínica. (21) Estes incluem fármacos que atuam principalmente, na imunidade adaptativa da inflamação tipo 2 (50) e fármacos que atuam, quer na imunidade adaptativa quer na inata da inflamação tipo 2. (52)

Os fármacos que alteram a sinalização de neutrófilos, não tiveram sucesso nos estudos, mas apenas um desses estudos

visou o fenótipo com neutrofilia, que presumivelmente, seria mais sensível a tais intervenções. (21)

Um estudo recente sugeriu que a terapêutica dirigida aos mastócitos pode modificar a biologia das vias aéreas de forma potencialmente benéfica em doentes com asma grave e com pouca evidência de inflamação de tipo 2. (53)

### **Macrólidos**

Os macrólidos são antibióticos que inibem a síntese proteica das bactérias. Estes antibióticos são compostos por anéis de lactato (14 anéis na eritromicina e claritromicina e 15 na azitromicina). A azitromicina, ao invés dos restantes macrólidos tem metil em vez de azoto nos anéis de lactato, o que melhora a estabilidade do ácido, a penetração nos tecidos e amplia o espectro de atividade. (23) Assim, por ser mais segura e eficaz, a azitromicina é mais utilizada nos estudos e na prática clínica. (14,54)

### **Azitromicina**

A azitromicina é um macrólido de segunda geração de largo espectro que tem vindo a ter destaque nos últimos anos pela descoberta de novos efeitos, como imunomodulador e como terapêutica nas doenças crónicas. (54)

### **Mecanismo de Ação**

A azitromicina tem o mesmo mecanismo antibiótico que os restantes macrólidos, mas recruta mais eficazmente os fagócitos (55), inibe o *quorum-sensing* da bactéria e reduz a formação de biofilme e de muco. (56)

### ***Mecanismo de Ação Antibiótico***

#### **Ação Inibitória**

A azitromicina inibe a síntese proteica da bactéria ao ligar-se e interferir com a subunidade 50s do ribossoma da bactéria e ao impedir o crescimento da cadeia de polipéptidos quando se liga ao túnel de saída destes. (57–59) Devido à composição, a azitromicina penetra mais rapidamente nas membranas e entra mais eficazmente na bactéria que os outros macrólidos, o que aumenta a sua atividade contra bactérias gram negativas. (60) Contudo, há sobreposição do local de ligação ao ribossoma bacteriano da azitromicina com outros macrólidos, lincosamidas, estreptogramina B e cetólideos, o que alterará a suscetibilidade a estes antibióticos. (54)

#### **Resistência aos Antibióticos**

O uso de macrólidos na prática clínica tem vindo a aumentar, o que se correlaciona diretamente com o aumento das resistências dos pneumococos aos macrólidos. (54) O

*Alexander Project*, projeto de monitorização das resistências aos antibióticos em patógenos da via aérea, revelou aumento das resistências a nível mundial, de 16.5% para 21.9% entre 1996 e 1997 e um aumento de 24.6% entre 1998 e 2000. (54,61) Portugal é um dos países com mais resistências aos macrólidos, grande parte devido ao seu uso excessivo, que passou de 32.2 caixas de azitromicina/1000 habitantes em 1996, para 107.5 caixas de azitromicina/1000 habitantes em 2002. (62)

As bactérias criam resistência aos macrólidos de duas formas: alteração do alvo/local de ligação do antibiótico, por metilação de nucleótidos de rRNA chave ou por mutação dos componentes do ribossoma; e/ou bomba de efluxo, que diminuiu a concentração de antibiótico dentro da bactéria. (54)

#### ***Mecanismo Imunomodulador***

Os macrólidos têm efeitos imunomoduladores independentes da ação antibacteriana. A maioria dos estudos foi realizada *in-vitro* com cultura de células, o que requer especial atenção, visto que, estas culturas não conseguem mimetizar a complexidade e a heterogeneidade da asma. (63) A azitromicina é o macrólido mais estudado. (63)

### **Inibição de circuitos pro-inflamatórios**

Nas células epiteliais do pulmão a azitromicina consegue inibir a ativação de fatores pro-inflamatórios, incluindo o fator nuclear  $\kappa$ B. (64) O circuito deste fator nuclear desempenha um papel crucial na resposta inata contra infecções do trato respiratório e está envolvido na patogênese da asma. (65,66)

### **Efeitos na inflamação “anti-neutrofílica”**

A azitromicina reduz as citocinas pro-inflamatórias, levando à redução dos neutrófilos. Além do mais, os macrólidos têm atividade estabilizadora da membrana de fosfolípidos implicada na patogênese da asma. (67) Contudo, em estudos realizados em neutrófilos de seres humanos saudáveis, a azitromicina estimulou, agudamente, a desgranulação de neutrófilos e estimulou o stress oxidativo associado à fagocitose. Este efeito agudo poderá contribuir para a atividade antibacteriana. Embora, estes achados contradigam as afirmações anteriores, os efeitos tardios da azitromicina observados foram a regulação negativa da produção de citocinas pró-inflamação, incluindo IL- 8 e CXCL1, seguido de aumento da apoptose de neutrófilos e redução da produção de superóxido até 28 dias após

a última dose de azitromicina, o que mostra os efeitos da dose e da duração da terapia. (67)

### **Inibição da Resposta Imune Th2**

A azitromicina e a claritromicina aumentam a estimulação da apoptose dos linfócitos T ao reduzir a expressão de proteínas anti-apoptóticas. (68) Também, reduz a produção de IL-5 nas células Th2, contudo não reduz a IL-13 nem o interferão  $\gamma$ . (69) Estes efeitos são mais benéficos nos doentes com fenótipos associados a inflamação Th2 (Fenótipo Alérgico de Início Precoce e Fenótipo Eosinofílico de Início Tardio).

Embora a capacidade imunomoduladora pareça ser inferior à dos corticosteroides, estas propriedades dos macrólidos podem justificar o seu efeito clínico em grandes ensaios clínicos de asma. (70)

### **Efeitos adversos**

Os efeitos adversos mais comuns são gastrointestinais, como náuseas e diarreia. (63) Apesar de não pôr a vida dos doentes em risco estes efeitos adversos diminuem a *compliance* ao tratamento e a qualidade de vida. (63)

Os macrólidos podem induzir um prolongamento pronunciado do intervalo QT, resultando geralmente em pequenos atrasos na repolarização

ventricular, que são assintomáticos. (63) No entanto, pode amplificar o risco de *Torsades de Pointes* e potencialmente, levar a arritmias ventriculares graves e morte súbita. (71) A idade avançada, as co-morbilidades cardíacas pré-existentes e o sexo feminino são considerados fatores de risco. (72) Embora a azitromicina seja considerada o macrólido com menor risco cardíaco, (71) 5 dias de azitromicina foram associados a um pequeno aumento absoluto das mortes cardiovasculares num grupo de alto risco em comparação com amoxicilina e ciprofloxacina. (73) O risco de morte por doença cardiovascular foi significativamente maior com a toma de azitromicina em comparação com nenhum uso de antibiótico, apesar de o risco não ter aumentado em adultos jovens e adultos de meia-idade (faixa de idade comum de doentes com asma). (74)

Como os macrólidos são metabolizados pela enzima citocromo P450 3A4, podem ocorrer interações potencialmente graves com inibidores (por exemplo, inibidores de protease, antifúngicos de azole) ou indutores (por exemplo, anti-convulsionantes, rifampicina, glitazonas) desta enzima, mas a incidência é menor com

azitromicina do que com outros macrólidos. (63)

### **Uso em Longa Duração**

Um regime de azitromicina de uma vez por dia parece ser o mais adequado na asma. (63) Este regime mostrou boa eficiência na DPOC, mas a duração ótima do tratamento ainda não está clara. (75) A terapia com macrólidos pode ser necessária até 3 meses para mostrar um efeito significativo, portanto, os ensaios de duração mais curta podem ter terminado antes que os benefícios completos possam ser evidenciados. (63,76) No entanto, a duração não é o único fator que define o resultado. Alguns ensaios mostraram efeitos positivos em menor duração ( $\leq 8$  semanas), enquanto outros não mostraram benefícios apesar de uma duração maior. (63) Os benefícios associados aos macrólidos também parecem depender da dose e do período de tempo durante o qual o fármaco é administrado. Esses achados sugerem que o tratamento prolongado com macrólidos com uma dose adequada pode ser necessário para alcançar os efeitos benéficos completos, mas deve ser equilibrado com o risco de promover a resistência aos antibióticos e com os efeitos adversos. (74,77)

### **Evidência sobre a Terapêutica a Longo Prazo com a Azitromicina**

Como referido anteriormente, a azitromicina, além de antibiótico, tem ação imunomoduladora o que lhe confere características anti-inflamatórias que potencialmente serão benéficas para o tratamento da asma e não apenas quando há infecção. Encontrar novos efeitos benéficos é particularmente importante na asma grave pela sua carência em terapêuticas eficazes. Assim, foram realizados vários estudos para avaliar os efeitos da azitromicina em longa duração.

Foram realizados estudos com azitromicina contra placebo em doentes com asma moderada a grave em que a duração foi superior a quatro semanas. (78)

Dez destes estudos realizados entre 2007 e 2013 (Belotserkovskaya 2007; Brusselle 2013; Cameron 2012; Hahn 2006; Hahn 2012; He 2009; Piacentini 2007; Strunk 2008; Wang 2012; Zhang 2013) mostram uma qualidade da evidência muito baixa devido à metodologia, a dados clínicos incompletos; a suspeita de viés de publicação devido à seleção parcial das populações de estudo e ao pequeno número de doentes e de eventos. (78) Além disso, estes estudos tiveram

critérios de inclusão diferentes. (78) Na maioria dos casos, a azitromicina não levou a resultados clínicos melhores do que o placebo, inclusive no tratamento de exacerbações que requerem internamento hospitalar ou tratamento com corticosteroides orais. (78,79) A evidência sobre o controlo de asma, a qualidade de vida e o uso de medicação de resgate foi de qualidade muito baixa. (78,79) Contudo, o uso de azitromicina a longo prazo melhorou o volume expiratório forçado no 1 segundo (FEV<sub>1</sub>), o débito expiratório máximo (PEF), a hiperreactividade das vias aéreas (AHR), a capacidade vital forçada (FVC) e FEV<sub>1</sub>/FVC com significado estatístico. (79) Dois estudos que recrutaram pessoas que tomam regularmente corticosteróides sistémicos sugeriram que os macrólidos podem ter um efeito poupador de esteroides. (78) A azitromicina foi bem tolerada em relação aos efeitos adversos graves, embora menos da metade dos estudos tenha relatado o resultado. (78,79) O relatório de efeitos colaterais específicos foi muito irregular em todos os estudos. (78) Os biomarcadores da atividade da asma, como a análise à expectoração e o hemograma, revelam diminuição dos eosinófilos nos doentes tratados com azitromicina, mas estes não se associam a benefícios clínicos.

(78) A análise de subgrupo do estudo de Brusselle 2013 mostra um possível benefício da azitromicina para a asma não eosinofílica, com redução das exacerbações. (78,80)

Um estudo aleatorizado, em dupla ocultação e contra-placebo realizado em 2017 analisa a administração de azitromicina 500 mg três vezes por semana durante 48 semanas em doentes com sintomas de asma, apesar da terapia com corticosteroides inalados e broncodilatador de longa ação (>80% da amostra com terapêutica em dose máxima). (14) Os resultados deste estudo foram: a redução da incidência de exacerbações no grupo com azitromicina (razão de taxa de incidência de 59%). (14) Este efeito benéfico da azitromicina permaneceu significativo após o ajuste da dose de corticosteróides inalados, bem como, nos doentes com história de exacerbações frequentes de asma (pelo menos duas exacerbações), naqueles com tosse e expetoração crónica e naqueles com isolamento de agentes bacterianos na cultura de expetoração. (14); a redução das exacerbações foi observada nos doentes com asma eosinofílica e na asma não eosinofílica. (14); a azitromicina foi associada a melhoria na qualidade de vida 36%

superior. (14); não houve diferença significativa na ocorrência de efeitos adversos graves entre a azitromicina e o placebo. (14); os doentes com azitromicina tiveram mais diarreia do que os doentes com placebo (34% e 19%, respetivamente). (14); a frequência de infeções respiratórias que necessitam de antibiótico foi menor no grupo com azitromicina (razão de taxa de incidência de 52%). (14); no final do tratamento não houve aumento significativo de agentes resistentes à azitromicina na expetoração no grupo com azitromicina comparado com o grupo placebo. (14) Resumindo, a adição de 500 mg de azitromicina oral, três vezes por semana, durante 48 semanas, mostrou uma diminuição da frequência de exacerbações de asma e uma melhoria da qualidade de vida. Também se verificaram poucas infeções respiratórias e o tratamento foi bem tolerado, mas houve aumento da diarreia como efeito adverso do tratamento.

A discrepância de resultados com estudos anteriores poderá ser justificada por critérios de inclusão diferentes, pela amostragem maior deste estudo, por doses mais baixas de azitromicina nos estudos anteriores e pela menor duração dos outros estudos. (14)

## Conclusão

A asma é uma doença heterogênea, o que poderá justificar as diferentes respostas aos tratamentos entre doentes. A determinação do fenótipo do doente poderá direcionar para terapêuticas mais eficazes, contudo esta avaliação ainda não é realizada na prática clínica. Mais concretamente, na asma grave em que a terapêutica com corticosteroides e broncodilatadores nem sempre é eficaz, os doentes poderão beneficiar com terapêuticas suplementares e terapêuticas mais dirigidas a cada fenótipo. A azitromicina tem sido alvo de estudo devido às suas características antibióticas, anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Em particular, as últimas duas poderão ser vantajosas no tratamento de asma a longo prazo. Os resultados de muitos estudos mostraram melhoria do volume expiratório forçado no 1 segundo ( $FEV_1$ ), o débito expiratório máximo (PEF), a hiperreactividade das vias aéreas (AHR), capacidade vital forçada (FVC) e  $FEV_1/FVC$ , mas sem redução das exacerbações ou da sua gravidade. Contudo, estudos posteriores mostram redução da taxa de exacerbações em doentes com asma moderada a grave

não eosinofílica. Além do mais, estudos mais recentes indicam que a azitromicina poderá ser benéfica em doentes com asma moderada a grave com exacerbações frequentes, independentemente do fenótipo. Ainda assim, serão necessários novos estudos para caracterizar melhor os efeitos da azitromicina em cada fenótipo e avaliar o desenvolvimento a longo prazo da resistência aos antibióticos.

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer à Professora Dra. Fátima Rodrigues por aceitar ser minha orientadora neste trabalho final de mestrado, bem como toda a disponibilidade e apoio proporcionado.

## Bibliografia

1. Wenzel SE. Complex phenotypes in asthma: Current definitions. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013;26(6):710–5.
2. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017;5(9):691–706.
3. Bugalho de Almeida A, Todo-bom A, Fonseca JA, Morais de Almeida M, Loureiro C, Azevedo LF, et al. INASma - Sumário do Inquérito Nacional de Controlo da Asma. 2010;1–13.
4. Page PM, Broek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, et al. Global Strategy For Asthma Management and Prevention. *Glob Initiast Asthma.* 2017;126(3):<http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strat>.
5. Arrobas A. Asma. Programa Nacional para as Doenças Respir. 2010;1–2.
6. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J.* 2015;
7. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–73.
8. Lommatzsch M, Virchow JC. Severe Asthma: Definition, Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;
9. Schatz M, Rosenwasser L. The Allergic Asthma Phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):645–8.
10. Castro M, Chung KF, Clark MP, Dweik R a. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute’s Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin*

- Immunol. 2007;119(2):405–13.
11. Hekking PPW, Bel EH. Developing and emerging clinical asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):671–80.
  12. Kontakioti E, Domvri K, Papakosta D, Daniilidis M. HLA and asthma phenotypes/endotypes: A review. *Hum Immunol.* 2014;75(8):930–9.
  13. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: The next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):299–310.
  14. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10095):659–68.
  15. Bhakta NR, Woodruff PG. Human asthma phenotypes: From the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol Rev.* 2011;242(1):220–32.
  16. Ilmarinen P, Tuomisto LE, Kankaanranta H. Phenotypes, Risk Factors, and Mechanisms of Adult-Onset Asthma. *Mediators Inflamm.* 2015;2015(December).
  17. Ilmarinen P, Tuomisto LE, Niemelä O, Tommola M, Haanpää J, Kankaanranta H. Cluster Analysis on Longitudinal Data of Patients with Adult-Onset Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):967–978.e3.
  18. Global Health Observatory (GHO). Overweight and obesity [Internet]. World Health Organization (WHO). 2017. Disponível em: [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/overweight\\_obesity/obesity\\_adults/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/obesity_adults/en/)
  19. Boulet LP. Asthma and obesity. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(1):8–21.
  20. Bates JHT. Physiological mechanisms of airway hyperresponsiveness in obese asthma. *Am J Respir Cell Mol*

- Biol. 2016;54(5):618–23.
21. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med.* 2017;377(10):965–76.
  22. McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, Calhoun WJ. Diagnosis and Management of Asthma in Adults. *JAMA.* 2017;
  23. Goodman, Gilman. Pharmacology and therapeutics. Vol. 33, Gut. 2008. 9-10 p.
  24. Engelkes M, Janssens HM, De Jongste JC, Sturkenboom MCJM, Verhamme KMC. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: A systematic review. *Eur Respir J.* 2015;45(2):396–407.
  25. Hetherington KJ, Heaney LG. Drug therapies in severe asthma - the era of stratified medicine. *Clinical medicine (London, England).* 2015.
  26. Proskocil, B. J. and Fryer AD. Beta 2-Agonist and Anticholinergic Drugs in the Treatment of Lung Disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(4):305–10.
  27. Cates CJ, Rowe BH, Bara A. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane database Syst Rev.* 2013;(9):3–6.
  28. ten Brinke a, Zwinderman a H, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(5):744–8.
  29. Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, Carr D, Barnes PJ, Robinson D, et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J.* 2004;24(1):122–8.
  30. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(8):836–44.
  31. Pedersen SE, Bateman ED, Bousquet J, Busse WW, Yoxall S, Clark TJ. Determinants of response to fluticasone propionate and salmeterol/fluticasone propionate

- combination in the Gaining Optimal Asthma control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):1036–42.
32. Taylor DR, Sears MR, Herbison GP, Flannery EM, Print CG, Lake DC, et al. Regular inhaled beta agonist in asthma: effects on exacerbations and lung function. *Thorax.* 1993;48(2):134–8.
  33. Lazarus SC, Boushey H a, Fahy J V, Chinchilli VM, Lemanske RF, Sorkness C a, et al. Long-Acting  $\beta$ 2-Agonist Monotherapy vs Continued Therapy With Inhaled Corticosteroids in Patients With Persistent Asthma. *JAMA J Am Med Assoc.* 2001;285(20):2583–93.
  34. Kew K, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta 2 -agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(1).
  35. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium Bromide Step-Up Therapy for Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2010;363(18):1715–26.
  36. Kerstjens HAM, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):308–14.
  37. Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1198–207.
  38. Vatrella A, Ponticiello A, Pelaia G, Parrella R, Cazzola M. Bronchodilating effects of salmeterol, theophylline and their combination in patients with moderate to severe asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2005;18(2):89–92.
  39. Singh RK, Tandon R, Dastidar SG, Ray A. A review on leukotrienes and their receptors with reference to asthma. *J Asthma.* 2013;50(9):922–31.

40. Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357(9273):2007–11.
41. Chauhan BF, Jeyaraman MM, Singh Mann A, Lys J, Abou-Setta AM, Zarychanski R, et al. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(3).
42. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(1).
43. Mansur AH, Srivastava S, Mitchell V, Sullivan J, Kasujee I. Longterm clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: Study of efficacy and safety. *Respir Med*. 2017;124:36–43.
44. Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, Frisenda F, Minenna E, Pasculli C, et al. Long-term «real-life» safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: A nine-year study. *Respir Med*. 2017;130:55–60.
45. Zierau L, Walsted ES, Thomsen SF, Backer V. Response to omalizumab in patients with severe allergic asthma: A real-life study. *Respir Med*. 2017;131:109–13.
46. Vennera MDC, Sabadell C, Picado C, Spanish Omalizumab Registry. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in «real life» severe asthma. *Thorax*. 2017;24:thoraxjnl-2017-210017.
47. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198–207.
48. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651–9.
49. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5

- therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(9).
50. Canonica GW, Senna G, Mitchell PD, O'Byrne PM, Passalacqua G, Varricchi G. Therapeutic interventions in severe asthma. *World Allergy Organ J.* 2016;9(1):40.
  51. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleeker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med.* 2016;4(7):549–56.
  52. Trevor JL, Deshane JS. Refractory asthma: Mechanisms, targets, and therapy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69(7):817–27.
  53. Cahill KN, Katz HR, Cui J, Lai J, Kazani S, Crosby-Thompson A, et al. KIT Inhibition by Imatinib in Patients with Severe Refractory Asthma. *N Engl J Med.* 2017;376(20):1911–20.
  54. Parnham MJ, Haber VE, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. Azithromycin: Mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther.* 2014;143(2):225–45.
  55. Wilms EB, Touw DJ, Heijerman HGM. Pharmacokinetics of azithromycin in plasma, blood, polymorphonuclear neutrophils and sputum during long-term therapy in patients with cystic fibrosis. *Ther Drug Monit.* 2006;28(2):219–25.
  56. Hoffmann N, Lee B, Hentzer M, Rasmussen TB, Song Z, Johansen HK, et al. Azithromycin blocks quorum sensing and alginate polymer formation and increases the sensitivity to serum and stationary-growth-phase killing of *Pseudomonas aeruginosa* and attenuates chronic *P. aeruginosa* lung infection in *Cftr*<sup>-/-</sup> mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(10):3677–87.
  57. Hansen JL, Ippolito JA, Ban N, Nissen P, Moore PB, Steitz TA. The structures of four macrolide antibiotics bound to the large ribosomal subunit. *Mol Cell.* 2002;10(1):117–28.

58. Champney WS, Tober CL, Burdine R. A comparison of the inhibition of translation and 50S ribosomal subunit formation in *Staphylococcus aureus* cells by nine different macrolide antibiotics. *Curr Microbiol.* 1998;37(6):412–7.
59. Alizadehfar R, Anand VK, Bachert C, Balsalobre L, Baroody FM, Batra PS, et al. Management of Recalcitrant Chronic Rhinosinusitis Following Endoscopic Sinus Surgery. Em: Kennedy DW, Hwang PH, Stammberger HR, Gralapp C, editores. *Rhinology.* first edit. New York: Thieme Verlagsgruppe; 2012.
60. Dinos GP, Michelinaki M, Kalpaxis DL. Insights into the mechanism of azithromycin interaction with an *Escherichia coli* functional ribosomal complex. *Mol Pharmacol.* 2001;59(6):1441–5.
61. Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, Grüneberg RN, Kariuki S, Klugman K, et al. The Alexander project 1998-2000: Susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(2):229–46.
62. Dias R, Caniça M. Emergence of invasive erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains in Portugal: Contribution and phylogenetic relatedness of serotype 14. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(6):1035–9.
63. Wong EHC, Porter JD, Edwards MR, Johnston SL. The role of macrolides in asthma: Current evidence and future directions. *Lancet Respir Med.* 2014;2(8):657–70.
64. Aghai ZH, Kode A, Saslow JG, Nakhla T, Farhath S, Stahl GE, et al. Azithromycin suppresses activation of nuclear factor-kappa B and synthesis of pro-inflammatory cytokines in tracheal aspirate cells from premature infants. *Pediatr Res.* 2007;62(4):483–8.
65. Schwarze J, Mackenzie KJ. Novel insights into immune and inflammatory responses to respiratory viruses. *Thorax.* 2013;68(1):108–10.

66. Tully JE, Hoffman SM, Lahue KG, Nolin JD, Anathy V, Lundblad LKA, et al. Epithelial NF- $\kappa$ B Orchestrates House Dust Mite-Induced Airway Inflammation, Hyperresponsiveness, and Fibrotic Remodeling. *J Immunol.* 2013;191(12):5811–21.
67. Uli O, Erakovi V, Epelak I, Bariši K, Brajša K, Ferenči E, et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur J Pharmacol.* 2002;450(3):277–89.
68. Mizunoe S, Kadota JI, Tokimatsu I, Kishi K, Nagai H, Nasu M. Clarithromycin and azithromycin induce apoptosis of activated lymphocytes via down-regulation of Bcl-xL. *Int Immunopharmacol.* 2004;4(9):1201–7.
69. Lin SJ, Lee WJ, Liang YW, Yan DC, Cheng PJ, Kuo ML. Azithromycin Inhibits IL-5 Production of T Helper Type 2 Cells from Asthmatic Children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156(2):179–86.
70. Johnston SL, Blasi F, Black PN, Martin RJ, Farrell DJ, Nieman RB. The Effect of Telithromycin in Acute Exacerbations of Asthma. *N Engl J Med.* 2006;354(15):1589–600.
71. Owens RC, Nolin TD. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: points of interest. *Clin Infect Dis.* 2006;43(12):1603–11.
72. Shaffer D, Singer S, Korvick J, Honig P. Concomitant risk factors in reports of torsades de pointes associated with macrolide use: review of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis.* 2002;35(2):197–200.
73. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med.* 2012;366(20):1881–90.
74. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of Azithromycin and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med.* 2013;368(18):1704–12.
75. Albert RK, Connett J, Bailey

- WC, Casaburi R, Cooper JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365(8):689–98.
76. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. Vol. 23, *Clinical Microbiology Reviews.* 2010. p. 590–615.
77. Serisier DJ. Risks of population antimicrobial resistance associated with chronic macrolide use for inflammatory airway diseases. Vol. 1, *The Lancet Respiratory Medicine.* 2013. p. 262–74.
78. Kew K, Undela K, Kotortsi I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma (Review). *Cochrane Libr.* 2015;(3).
79. Tong X, Guo T, Liu S, Peng S, Yan Z, Yang X, et al. Macrolide antibiotics for treatment of asthma in adults: A meta-analysis of 18 randomized controlled clinical studies. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;31:99–108.
80. Brusselle GG, VanderStichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013;(68):322–9.