



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



EDITORIAL

Brave New (Microbial) World: implications for nasal and sinus disorders[☆]



Admirável Mundo Novo (Microbiano): implicações para os distúrbios nasais e sinusais

O surgimento do microbioma – Um novo papel para as bactérias

O aumento da valorização do papel do microbioma na saúde e na doença humana tem contribuído para uma revolução em nossa compreensão das doenças crônicas e tem importantes implicações para os médicos.

Enquanto a formação médica tradicional concentra-se no manejo da infecção aguda e suas complicações associadas, o importante papel das bactérias e dos patógenos nas doenças crônicas é cada vez mais apreciado, muitas vezes de forma inesperada. Durante a última década, tem havido um maior entendimento da importância das comunidades bacterianas presentes em todas as superfícies e cavidades corporais.¹ Essas comunidades bacterianas, formadas por trilhões de bactérias individuais, formam espécies diferentes, formam comunidades bacterianas de espécies que interagem e que denominamos microbioma. Impulsionados pela revolução na tecnologia de sequenciamento, os pesquisadores agora usam assinaturas de DNA específicas para identificar organismos bacterianos sem que seja necessário cultivá-los no laboratório com métodos convencionais. Essas técnicas “independentes de cultura” permitem a identificação de bactérias que apresentam crescimento deficiente em condições de cultura e abriram um novo tesouro de conhecimento sobre como as bactérias contribuem para o desenvolvimento e a persistência de doenças crônicas.

Entende-se agora que cada superfície e cavidade do corpo contém seu microbioma específico. O trabalho inicial começou no intestino, com a percepção de que o equilíbrio alterado de bactérias no microbioma (“disbiose” do microbioma) contribui para a persistência da doença. Surpreendentemente, isso não ocorre apenas pela proliferação

de uma abundância de patógenos e toxinas, mas mais frequentemente pela falta, ou “perda”, de bactérias saudáveis necessárias para a manutenção da saúde.

Nossa compreensão de como as bactérias contribuem paradoxalmente para manter a saúde tem crescido exponencialmente. Bactérias “saudáveis” estão associadas à regulação de respostas imunes, defesa contra bactérias patogênicas e regeneração epitelial ou reparo de superfícies epiteliais.² A prova da importância dessa flora “saudável” é oferecida pela constatação de que camundongos criados em um ambiente estéril apresentam inflamação espontânea do intestino. Além dos efeitos locais, essas bactérias também podem secretar pequenas moléculas que viajam através da corrente sanguínea para influenciar órgãos distantes, como o cérebro. Isso levou à análise de que os efeitos mediados pelo microbioma podem ocorrer localmente, tais como no cólon e nas alterações inflamatórias ali encontradas, mas efeitos também podem ocorrer a distância, tal como no cérebro. Isso nos ajudou a entender como mudanças no microbioma do intestino podem contribuir para certas condições clínicas como obesidade, síndrome metabólica, doença de Parkinson e autismo, para citar apenas algumas. Curiosamente, os efeitos na terapia médica também têm sido sugeridos, com modificações no metabolismo de fármacos induzidas pelo microbioma, que alteram as respostas aos agentes terapêuticos na doença de Parkinson; e suspeita-se, também, que na terapia com inibidores do *checkpoint* imunológico para câncer.³

Em otorrinolaringologia, o papel do microbioma na manutenção da saúde apenas começa a ser apreciado.^{4,5} Por mais de uma década, tem sido entendido que as bactérias desempenham um papel na persistência de doenças crônicas, como o envolvimento do *Staphylococcus aureus* através de seu papel na formação de biofilme, desenvolvimento de inflamação via produção de superantígenos e, mais recentemente, comprometimento do reparo e regeneração epitelial. No entanto, apenas recentemente as doenças crônicas nasais e sinusais, como a sinusite crônica e as alergias nasais, têm sido caracterizadas não apenas pela presença de patógenos selecionados, mas também pela falta de bac-

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.09.001>

[☆] Como citar este artigo: Desrosiers M, Valera FC. Brave New (Microbial) World: implications for nasal and sinus disorders. Braz J Otorrinolaryngol. 2019;85:675–7.

térias saudáveis. Além disso, também é sugerido que a falta de aquisição de bactérias saudáveis no início da vida pode predispor ao desenvolvimento de alergias. A falta de exposição às bactérias maternas durante o parto cesáreo, em oposição ao parto vaginal, aumenta o risco de alergia na prole.⁶ Uma evidência que apoia esse fato é a constatação de que a menor incidência de alergias em crianças criadas em ambientes agrícolas seja secundária a um microbioma, notavelmente diferente de crianças alérgicas e residentes em áreas urbanas.⁷ Nesses casos, suspeita-se de que isso seja um efeito mais direto das bactérias nas cavidades do nariz e nos seios paranasais, em vez de efeitos distantes das bactérias intestinais.

Manipulação terapêutica do microbioma

Em conjunto, esses resultados sugerem a possibilidade de melhorar a saúde através da restauração ou suplementação de bactérias saudáveis, em vez de se concentrar nas bactérias patogênicas. Entretanto, no momento, as tecnologias para modular ou suplementar o microbioma continuam a ser um trabalho em andamento e o profissional ainda pode ter dificuldade de selecioná-las.

O primeiro exemplo de terapia de suplementação de microbioma continua a ser o “transplante de fezes”. “Sopa amarela” feita de fezes coletadas de um doador saudável é recomendada como tratamento para a diarreia desde o tempo de Hipócrates.⁸ Durante a última década, isso tem sido usado clinicamente para casos de colite causada pelo *Clostridium difficile*, com efeitos que frequentemente salvam vidas. Entretanto, além dos óbvios obstáculos psicológicos, a falta de um método padronizado ou formulação disponível comercialmente apresenta o risco de transmissão de infecções do doador para o receptor. Isso levou a *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA a restringir os transplantes de fezes apenas a pacientes com diarreia causada por *C. difficile*.^{9,10}

Dadas as dificuldades de transferir diretamente as bactérias de paciente para paciente, os esforços concentraram-se principalmente no uso de probióticos. Os probióticos são definidos pela Organização Mundial da Saúde como “microrganismos vivos que conferem benefícios digestivos e imunológicos à saúde do consumidor quando consumidos em quantidades adequadas”. Essas bactérias são geralmente usadas na produção de alimentos ou queijos há mais de um século e geralmente se beneficiam do status de “geralmente aceito como seguro”, devido à sua longa história de uso seguro na indústria.

Os efeitos benéficos dos probióticos modulam a inflamação, secretam pequenas moléculas que podem agir a distância e restringem o crescimento de bactérias patogênicas através da inibição bacteriana direta e também pela competição por nutrientes. Certas cepas têm efeitos benéficos na regeneração e no reparo epiteliais.¹¹ Nem todas as bactérias têm propriedades probióticas – a mudança em até mesmo algumas poucas sequências de aminoácidos em seu DNA pode alterá-las consideravelmente. Portanto, é importante usar isolados com propriedades probióticas documentadas e isso explica por que os fabricantes frequentemente identificam sua cepa de bactérias especificamente com letras ou um código – as bactérias não são criadas igualmente.

Os médicos também podem ouvir os termos prebióticos ou pós-bióticos. Eles se referem a substâncias como fibra

dietética, que quando ingeridas estimulam o crescimento de bactérias intestinais “saudáveis” (pré-bióticas) ou então de pequenas moléculas que conferem saúde secretadas por bactérias “saudáveis” (pós-bióticas). Essa área permanece nos estágios iniciais de desenvolvimento e continua difícil fazer recomendações firmemente estabelecidas para seu uso.

Probióticos para os seios paranasais?

As cavidades nasais e cavidades sinusais são bons candidatos potenciais à terapia probiótica.^{12,13} Vários autores já documentaram a disbiose do microbioma na rinosinusite crônica e alergia nasal, o que levou vários autores a sugerirem um papel para a manipulação do microbioma nesses distúrbios. Embora os proponentes do transplante de “muco” sugiram que a transferência direta de material de indivíduos saudáveis para doentes possa ser possível,¹⁴ como no transplante de fezes, limitações práticas em relação ao risco de transmissão de infecção permanecem um limite para essa abordagem. No momento, a atenção tem se concentrado nos probióticos.

Como os probióticos administrados por via oral para alergia e RSC tiveram sucesso limitado na melhor das hipóteses,¹⁵ a atenção concentrou-se principalmente na aplicação tópica intranasal de probióticos diretamente nas cavidades nasais através de spray nasal ou irrigação. Em experimentos com camundongos, Lynch et al. relataram que a aplicação de *Lactobacillus sakei* impediu o crescimento excessivo do patógeno pretendido *Corynebacterium tuberculostereaticum*.¹⁶ Entretanto, esses estudos não progrediram para testes em humanos.

A segurança dessa abordagem é apoiada por experimentos anteriores. Mårtensson¹⁷ aplicou inicialmente um spray nasal com 40 milhões (10⁶) de UFC (unidades formadoras de colônias, que representam o número de bactérias) de bacilos de ácido láctico isolados da abelha em voluntários saudáveis e demonstrou a ausência de efeitos negativos com a terapia. Em um estudo de seguimento, ele aplicou a mesma dosagem a pacientes com RSC sem pólipos nasais.¹⁸ Embora não tenham sido observados efeitos terapêuticos benéficos, novamente não foram observados efeitos adversos.

Um efeito benéfico dos probióticos para a doença nasal é, no entanto, sugerido por um ensaio clínico do probiótico *Lactococcus lactis* W136 em pacientes com sinusite crônica com e sem polipose nasal sem resposta ao tratamento, apesar de cirurgia sinusal anterior.¹⁹ Neste ensaio, que foi feito pelo nosso grupo, 24 pacientes receberam 1,2 bilhão de UFC de *L. lactis* W136 autoaplicadas diretamente nas vias nasais e sinusais através de irrigação nasal e sinusal. O tratamento foi feito duas vezes ao dia durante 14 dias. A terapia foi bem tolerada e levou a melhoria nos sintomas, nas medidas de qualidade de vida e nos escores endoscópicos. O perfil de expressão gênica para identificar os mecanismos implicados sugeriu reparo e regeneração epiteliais aumentados e modulação da inflamação. O perfil do microbioma com tecnologia 16s mostrou redução nos patógenos *Staphylococcus aureus*, *Peptostreptococcus* e *Enterobacteriaceae*.

A diferença nos resultados entre os dois ensaios pode ser explicada por diferenças nas bactérias usadas e no desenho experimental. Enquanto o *L. lactis* W136 é um dos cocos, ou bactéria esférica, o ensaio de Mårtensson usou um bacilo, ou bactéria em forma de bastonete, que difere da flora normal do nariz, formada principalmente por cocos. Além disso,

a dosagem usada foi 30x menor do que a usada no estudo feito com *L. lactis* W136 e foi administrada por spray nasal, que tem menor penetração e deposição intranasal do que a irrigação nasal usada no estudo com *L. lactis* W136. Portanto, é possível que esses fatores tenham limitado o sucesso do ensaio de Mårtensson.

Terapia de microbioma para o nariz e seios paranasais: perspectivas atuais e futuras

No momento, as aplicações diretas das implicações do microbioma nasal e sinusal permanecem limitadas. Os probióticos orais não demonstram grande eficiência e o “transplante de muco” traz consigo as mesmas preocupações de segurança que o transplante de fezes. A melhor opção para o momento continua a ser a aplicação tópica de probiótico. Atualmente, apenas uma terapia intranasal especificamente formulada está disponível, infelizmente apenas na América do Norte. Baseada no probiótico *Lactococcus lactis* W136, o Probiorinse™ (*Probiotic Nasal and Sinus Rinse*) é aprovado pela *Health Canada* como um produto natural para alívio de sinusite crônica, polipose nasal, obstrução nasal e alergias nasais e está à venda nos EUA e no Canadá há 15 meses (www.probiorinse.com, www.probiorinse.ca). A experiência pós-venda mostrou aceitação favorável do consumidor e ausência de efeitos adversos dignos de nota.

O futuro da terapia com microbioma é difícil de prever, pois vários meios de manipulação do microbioma têm sido sugeridos, inclusive com uso potencial na prevenção e no tratamento do resfriado comum. No entanto, isso exigirá confirmação da eficácia com ensaios clínicos. Uma olhada na bola de cristal, no entanto, sugere que avanços contínuos na tecnologia de sequenciamento permitirão análises econômicas de microbiomas de cada paciente individualmente e da composição genética, abrirão o futuro para recomendações terapêuticas “personalizadas” para obter melhores resultados.

Financiamento

Martin Desrosiers: Divulgação de dados financeiros: Presidente, Probiomase Therapies Inc.

Financiamento: Merck, Sharpe & Dohme Corp./ Faculdade de Medicina McGill - Bolsa para Pesquisa Translacional “Bactérias imunomoduladoras para o tratamento de rinosinusite crônica” Fundação Antoine-Turmel, uma organização filantrópica privada.

Fabiana Cardoso Pereira Valera: Apoio à pesquisa: FAPESP, Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo, Brasil (Bolsa n° 2016 / 00772-1).


Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Noecker C, McNally CP, Eng A, Borenstein E. High-resolution characterization of the human microbiome. *Transl Res*. 2017;179:7–23.
- Barko PC, McMichael M, Swanson KS, Williams DA. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *J Vet Intern Med*. 2018;32:9–25.
- Snelling AM. Effects of probiotics on the gastrointestinal tract. *Curr Opin Infect Dis*. 2005;18:420–6.
- Stephenson MF, Mfunu L, Dowd SE, Wolcott RD, Barbeau J, Poisson M, et al. Molecular characterization of the polymicrobial flora in chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;39:182–7.
- Mahdavinia M, Keshavarzian A, Tobin MC, Landay AL, Schleimer RP. A comprehensive review of the nasal microbiome in chronic rhinosinusitis (CRS). *Clin Exp Allergy*. 2016;46:21–41.
- Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med*. 2016;8, 343ra82.
- Depner M, Ege MJ, Cox MJ, Dwyer S, Walker AW, Birzele LT, et al. A Bacterial microbiota of the upper respiratory tract and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:826–34, e13.
- Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:79–84.
- Source: U.S. Food & Drug Administration, www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm361441.htm.
- Bojanova DP, Bordenstein SR. Fecal Transplants: What Is Being Transferred? *PLOS Biology*. 2016;14:e1002503.
- Oelschlaeger TA. Mechanisms of probiotic actions - A review. *Int J Med Microbiol*. 2010;300:57–62.
- Cleland EJ, Drilling A, Bassiouni A, James C, Vreugde S, Wormald PJ. Probiotic manipulation of the chronic rhinosinusitis microbiome. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:309–14.
- Cope EK, Lynch SV. Novel microbiome-based therapeutics for chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15:504.
- Vancouver Sun. Believe it or snot: St. Paul’s nasal mucus transplant study targets inflamed sinuses. Available at: <https://couves-murciananews.com/news/local-news/believe-it-or-snot-st-pauls-nasal-mucous-transplant-study-targets-inflamed-sinuses> [accessed 6 Feb 2019].
- Tapiovaara L, Pitkaranta A, Korpela R. Probiotics and the upper respiratory tract - a review. *Pediatric Infect Dis*. 2016;1:19.
- Abreu NA, Nagalingam NA, Song Y, Roediger FC, Pletcher SD, Goldberg AN, et al. Sinus microbiome diversity depletion and *Corynebacterium tuberculostearicum* enrichment mediates rhinosinusitis. *Sci Transl Med*. 2012;4, 151ra124.
- Mårtensson A, Greiff L, Lameijer SS, Lindstedt M, Olofsson TC, Vasquez A, et al. Effects of a honeybee lactic acid bacterial microbiome on human nasal symptoms, commensals, and biomarkers. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6:956–63.
- Mårtensson A, Abolhalaj M, Lindstedt M, Mårtensson A, Olofsson TC, Vasquez A, et al. Clinical efficacy of a topical lactic acid bacterial microbiome in chronic rhinosinusitis: A randomized controlled trial. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2017;2:410–6.
- Alromaih S, Mfunu Endam L, Desrosiers M, Cousineau B, Madrenas J. Self administered topical probiotic is beneficial for refractory CRS. *Otolaryngology–Head Neck Surgery*. 2016;155 1.suppl:P144–56.

Martin Desrosiers  a,*

e Fabiana Cardoso Pereira Valera  b,c,d

^a Centre Hospitalier de l’Université de Montréal (CHUM),
Montreal, Canadá

^b Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^d Université de Montréal, Montreal, Canadá

* Autor para correspondência.

E-mail: desrosiers_martin@hotmail.com (M. Desrosiers).