

## Efeito anti-inflamatório dos macrolídeos em doenças pulmonares da infância\*

Anti-inflammatory effects of macrolides in childhood lung diseases

Fernanda Luisi, Thays Dornelles Gandolfi, Arthur Dondonis Daudt, João Pedro Zelmanowicz Sanvitto, Paulo Márcio Pitrez, Leonardo Araujo Pinto

### Resumo

Os macrolídeos são fármacos com efeitos antimicrobianos especialmente contra patógenos intracelulares. Vários estudos têm demonstrado possíveis efeitos anti-inflamatórios dos macrolídeos. Esses medicamentos inibem a produção de algumas interleucinas e podem reduzir a inflamação neutrofílica pulmonar. Ensaios clínicos têm demonstrado efeitos benéficos dos macrolídeos em diversas doenças pulmonares crônicas. O objetivo deste estudo foi revisar os dados recentes da literatura médica sobre os efeitos anti-inflamatórios dos macrolídeos nas doenças respiratórias da infância, através da pesquisa da base de dados Medline (PubMed) dos seguintes termos em inglês: “*macrolide and cystic fibrosis*”; “*macrolide and asthma*”; “*macrolide and bronchiolitis obliterans*”; e “*macrolide and acute bronchiolitis*”. Foram selecionados artigos publicados em revistas científicas internacionais entre 2001 e 2012. Estudos clínicos e evidências *in vitro* comprovam o efeito anti-inflamatório dos macrolídeos em doenças respiratórias. Alguns ensaios clínicos demonstram benefícios na administração de macrolídeos em pacientes com fibrose cística; porém, o risco de resistência bacteriana deve ser considerado na análise desses benefícios. Tais benefícios são controversos em outras doenças respiratórias, e seu uso rotineiro não está indicado. Mais estudos clínicos controlados são necessários para avaliar a eficácia desses medicamentos como anti-inflamatórios. Dessa forma, poderemos definir melhor os benefícios dos macrolídeos no tratamento de cada uma das situações clínicas especificadas.

**Descritores:** Macrolídeos; Asma; Fibrose Cística; Bronquiolite.

### Abstract

Macrolides are drugs that have antimicrobial effects, especially against intracellular pathogens. Various studies have shown that macrolides might also have anti-inflammatory effects. Macrolides inhibit the production of interleukins and can reduce pulmonary neutrophilic inflammation. Clinical trials have demonstrated beneficial effects of macrolides in various chronic lung diseases. The objective of this study was to review recent data in the medical literature on the anti-inflammatory effects of macrolides in childhood lung diseases by searching the Medline (PubMed) database. We used the following search terms: “*macrolide and cystic fibrosis*”; “*macrolide and asthma*”; “*macrolide and bronchiolitis obliterans*”; and “*macrolide and acute bronchiolitis*”. We selected articles published in international scientific journals between 2001 and 2012. Clinical studies and *in vitro* evidence have confirmed the anti-inflammatory effect of macrolides in respiratory diseases. Some clinical trials have shown the benefits of the administration of macrolides in patients with cystic fibrosis, although the risk of bacterial resistance should be considered in the analysis of those benefits. Such benefits are controversial in other respiratory diseases, and the routine use of macrolides is not recommended. Further controlled clinical trials are required in order to assess the efficacy of macrolides as anti-inflammatory drugs, so that the benefits in the treatment of each specific clinical condition can be better established.

**Keywords:** Macrolides; Asthma; Cystic Fibrosis; Bronchiolitis.

---

\* Trabalho realizado no Centro Infant, Instituto de Pesquisas Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Leonardo A. Pinto. Avenida Ipiranga, 6690, 2º andar, Instituto de Pesquisas Biomédicas, CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel. 55 51 651-1919. E-mail: leonardo.pinto@pucrs.br

Apoio financeiro: Thays D. Gandolfi é bolsista de iniciação científica pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS). Arthur D. Daudt é bolsista de iniciação científica pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Recebido para publicação em 26/3/2012. Aprovado, após revisão, em 18/9/2012.

## Introdução

Os macrolídeos reúnem um grupo de fármacos muito utilizados no tratamento de diversas doenças infecciosas. Esses fármacos atuam inibindo a síntese proteica e o crescimento bacteriano, fazendo com que proteínas vitais deixem de ser sintetizadas e causando a morte do patógeno. Alguns estudos apontaram que, independente de sua atividade antimicrobiana, os macrolídeos apresentam propriedades anti-inflamatórias e antivirais.<sup>(1,2)</sup> Estudos mais recentes têm avaliado essa classe de medicamentos como fármacos de ação imunomoduladora em várias doenças respiratórias; porém, sua indicação nessas situações ainda é relativamente controversa.<sup>(1,3,4)</sup> A origem da descoberta do mecanismo anti-inflamatório dos macrolídeos ocorreu na década de 1980 no Japão, quando o uso desse medicamento aumentou significativamente a sobrevida de pacientes com panbronquiolite difusa (PBD), uma grave doença pulmonar crônica, com intensa inflamação neutrofilica.<sup>(5)</sup>

Dentre seus efeitos mais relevantes estão a inibição da síntese e secreção de citocinas pró-inflamatórias e o aumento da secreção de citocinas anti-inflamatórias, assim como efeitos na atividade dos neutrófilos através da inibição da sua migração para os sítios de inflamação.<sup>(6,7)</sup> Os macrolídeos também podem inibir a degranulação dos leucócitos, reduzir a inflamação eosinofílica, ativar a fagocitose dos macrófagos<sup>(7)</sup> e ainda aumentar o transporte mucociliar, diminuindo a produção de muco in vivo<sup>(8,9)</sup> e in vitro.<sup>(6)</sup> Além disso, esses fármacos podem apresentar um efeito na imunidade adaptativa através da regulação de células T e da apresentação de antígenos. Estudos demonstram uma redução do número de linfócitos em lavados broncoalveolares, aumento da apoptose de linfócitos ativados e supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias pelas

células T.<sup>(7)</sup> Outros efeitos descritos foram a redução da secreção das células caliciformes, a redução da broncoconstrição através da diminuição da liberação da endotelina-1 e a inibição de respostas colinérgicas do músculo liso das vias aéreas.<sup>(2,8)</sup> Um resumo dos mecanismos anti-inflamatórios está descrito no Quadro 1.

Numerosas doenças pulmonares da infância apresentam os neutrófilos como células centrais ou adjuvantes no processo de formação e manutenção da inflamação (bronquiolite aguda, fibrose cística, asma, etc.), tendo sido uma área explorada com pesquisas sobre o efeito anti-inflamatório de macrolídeos nos últimos anos.<sup>(10,11)</sup> No presente artigo, descrevemos o efeito anti-inflamatório dos macrolídeos, avaliando e discutindo suas indicações em diversas doenças do trato respiratório em crianças, utilizando os dados mais recentes da literatura científica.

## Métodos

Foram escolhidas quatro doenças respiratórias relevantes na prática pediátrica e que apresentam dados suficientes para indicar a presente revisão. Foi realizada pesquisa na base de dados Medline/PubMed, utilizando os seguintes termos em inglês: “*macrolide and cystic fibrosis*”; “*macrolide and asthma*”; “*macrolide and bronchiolitis obliterans*”; e “*macrolide and acute bronchiolitis*”. Todas as buscas foram realizadas entre dezembro de 2011 e agosto de 2012, pesquisando artigos entre 2001 e 2012. Além disso, o termo “*macrolides*” foi trocado em novas buscas pelos três principais representantes da classe: “*erythromycin*”, “*azithromycin*” e “*clarithromycin*”. Foram utilizados os seguintes filtros: estudos clínicos em humanos, meta-análises ou *guidelines*, todos somente publicados em inglês. Alguns estudos experimentais também foram incluídos na discussão dos mecanismos anti-inflamatórios dessa classe de medicamentos.

**Quadro 1** – Principais efeitos imunomodulatórios dos macrolídeos e suas respectivas referências.

Inibição de citocinas ou vias inflamatórias	Referências
↓ ativação de fatores de transcrição no epitélio brônquico	Desaki et al. <sup>(54)</sup>
↓ secreção de TNF- $\alpha$ em células do epitélio brônquico	Cigana et al. <sup>(55)</sup>
↓ expressão de TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-4, e IL-8 em diferentes células	Reato et al. <sup>(56)</sup>
Inibição de componentes da imunidade inata	
↓ capacidade fagocítica das células polimorfonucleares	Theron et al. <sup>(57)</sup>
↑ apoptose de neutrófilos, linfócitos e eosinófilos	Kadota et al. <sup>(58)</sup>
↓ quimiotaxia de neutrófilos	Tsai et al. <sup>(59)</sup>
↓ secreção de muco na via aérea	Shimizu et al. <sup>(60)</sup>

## Resultados

Observando os critérios descritos, obtivemos 34 artigos utilizando os termos “*macrolide and cystic fibrosis*” (sendo 26, 25 e 6 relacionados a eritromicina, azitromicina e claritromicina, respectivamente), 25 artigos com os termos “*macrolide and asthma*” (respectivamente, 16, 9 e 7 artigos relacionados), 24 artigos com os termos “*macrolide and bronchiolitis obliterans*” (respectivamente, 8, 8 e zero artigos relacionados) e 14 artigos com os termos “*macrolide and acute bronchiolitis*” (respectivamente, 3, 3 e 1). Esses artigos foram novamente selecionados a fim de excluir trabalhos sobrepostos e aqueles irrelevantes em relação ao tema da revisão (evidências de atividade anti-inflamatória desses fármacos). Os artigos restantes fazem parte das referências do presente estudo e são discutidos separadamente, considerando as evidências da eficácia anti-inflamatória *in vitro/in vivo* ou eficácia clínica em cada uma das doenças estudadas. Quando incluímos apenas ensaios clínicos (ECs), encontramos 4 ECs envolvendo apenas crianças com fibrose cística, 5 ECs envolvendo crianças e adultos e 1 estudo apenas com adultos. Os 4 ECs em pacientes com bronquiolite obliterante foram realizados em pacientes adultos. Em asmáticos, temos 1 EC envolvendo crianças e 1 envolvendo adultos. Em relação à bronquiolite aguda, foram encontrados 3 ECs envolvendo lactentes menores de 1 ano.

## Discussão

### *Fibrose cística*

A fibrose cística é uma doença sistêmica hereditária autossômica recessiva, com um grande comprometimento pulmonar. O defeito no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística resulta em transporte epitelial de íons anormal, o que causa aumento da viscosidade do muco e consequente estase da secreção nos pulmões, contribuindo para um aumento na propensão de infecções respiratórias recorrentes, principalmente por *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa*. A infecção e a inflamação levam ao dano do tecido pulmonar, bronquiectasias e progressiva insuficiência respiratória. A fibrose cística apresenta diversas similaridades com a

PBD.<sup>(12)</sup> Ambas são caracterizadas por sinusite crônica, inflamação neutrofílica das vias aéreas, suscetibilidade a infecções crônicas intrabronquiais com patógenos específicos e deterioração progressiva da função pulmonar. A melhora do desfecho na PBD com o uso dos macrolídeos e o reconhecimento de vários efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores desses fármacos resultou na hipótese de benefício do uso dessa classe de antibióticos no tratamento da fibrose cística.<sup>(9,13)</sup> Os macrolídeos têm demonstrado efeitos positivos na função pulmonar em fibrose cística, além de reduzir a viscosidade da secreção e a adesão na via aérea da *P. aeruginosa*. Também mostraram reduzir a frequência de exacerbações pulmonares e estabilizar ou aumentar a capacidade respiratória.<sup>(14)</sup>

Em um estudo,<sup>(15)</sup> o impacto da azitromicina em 41 crianças com fibrose cística foi avaliado em um ensaio cruzado, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com duração de 15 meses. Os pacientes receberam azitromicina ou placebo por 6 meses, seguido por um período de 2 meses de intervalo, e depois foram cruzados para o tratamento do outro grupo. O desfecho primário foi mudança no VEF<sub>1</sub>, e a dose do fármaco foi ajustada para o peso corporal (250 mg/dia se peso ≤ 40 kg; 500 mg/dia se peso > 40 kg). A melhora da função pulmonar foi observada em ambos os grupos com o uso da azitromicina. O VEF<sub>1</sub> aumentou em 5,4% (IC95%: 0,8-10,5) em comparação ao grupo placebo. A CVF teve um aumento de 3,9% (IC95%: 2,5-9,2), e o FEF<sub>25-75%</sub> teve o aumento de 11,4% (IC95%: 1,19-23,7%) no grupo que usou azitromicina em relação ao placebo. O uso de outros antibióticos foi menor enquanto os pacientes estavam recebendo o tratamento com azitromicina. Nenhuma diferença significativa foi observada quanto à concentração de bactérias no escarro, tolerância ao exercício ou qualidade de vida. A terapêutica foi bem tolerada, sem evidências de eventos adversos significativos.<sup>(15)</sup>

Outro estudo avaliou 60 pacientes com fibrose cística clinicamente estáveis que receberam 250 mg/dia de azitromicina ou placebo durante 3 meses. Os pacientes randomizados para azitromicina mantiveram os níveis de função pulmonar nos 3 meses, enquanto os pacientes do grupo placebo tiveram um declínio de VEF<sub>1</sub> e CVF de 3,62% e 5,73%, respectivamente. O grupo azitromicina também apresentou

significativamente menos tempo de terapia endovenosa com antibióticos, menos dias em casa recebendo antibióticos i.v. ( $p = 0,04$ ) e menos cursos de antibióticos i.v. ( $p = 0,02$ ).<sup>(16)</sup>

Uma importante preocupação em relação ao uso crônico de macrolídeos em fibrose cística é em relação ao desenvolvimento de resistência bacteriana a essa classe de antibióticos. Um estudo avaliou a frequência de resistência aos macrolídeos em *S. aureus* e *H. influenzae* isolados de pacientes com fibrose cística entre 1999 e 2004, um período em que houve um grande aumento do uso de azitromicina em pacientes com fibrose cística. A resistência à eritromicina entre cepas isoladas de *S. aureus* aumentou de 6,9% para 53,8% naquele período, e a resistência à claritromicina entre cepas de *H. influenzae* aumentou de 3,7% para 37,5%. Culturas de pacientes recebendo azitromicina tiveram um número menor de positividade para ambos os agentes em relação a pacientes que não receberam azitromicina.<sup>(17)</sup>

Muitas questões não respondidas podem ser levantadas com relação ao modo de uso da azitromicina, como a dose, intervalo, tempo de duração do efeito e impacto do tratamento em longo prazo na progressão da doença e nos aspectos microbiológicos do pulmão. Em um EC, crianças foram randomizadas com o intuito de se testar diferentes doses de azitromicina (5 mg/kg/dia vs. 15 mg/kg/dia) por 6 meses. Não foram identificadas diferenças entre os grupos quanto a VEF<sub>1</sub>, escores clínicos, taxa de colonização por pseudomonas, exacerbações pulmonares ou necessidade de antibióticos. O aumento significativo do número de exacerbações e o declínio do VEF<sub>1</sub> depois de cessado o uso de azitromicina em ambos os grupos sugere a limitação do efeito anti-inflamatório quanto ao tempo de uso.<sup>(18)</sup> Outro estudo analisou a administração diária (250 mg/dia) vs. administração semanal (1.200 mg/semana) de azitromicina. A melhora da função pulmonar foi equivalente nos dois grupos. O uso de doses mais altas uma vez por semana foi associado a um aumento moderado de efeitos adversos gastrointestinais.<sup>(19)</sup>

Já em uma revisão sistemática recente, foram analisados o estado clínico e os efeitos adversos de pacientes com fibrose cística que receberam tratamento com macrolídeos vs. placebo.<sup>(20)</sup> Foram incluídos 10 estudos (959 pacientes). Oito desses estudos compararam azitromicina a placebo,

e 2 estudos compararam a diferença de doses de azitromicina. Quatro ECs (549 pacientes) demonstraram melhoras significativas da função pulmonar depois do tratamento com azitromicina, quando comparada ao placebo, em 6 meses, com uma diferença média nos 6 meses de 3,97% (IC95%: 1,74-6,19). Dados com um prazo maior do que 6 meses foram menos claros, mas a redução no número de exacerbações respiratórias manteve-se. Pacientes em uso de azitromicina tiveram duas vezes menos chance de ter exacerbações pulmonares (OR = 1,96; IC95%: 1,15-3,33), precisaram menos frequentemente de antibióticos orais e tiveram um maior ganho de peso e menor identificação de *S. aureus* nas culturas de amostras das vias aéreas. Efeitos adversos não foram comuns e não foram associados à azitromicina, embora um aumento da resistência aos macrolídeos tenha sido observado. Seis estudos foram analisados como tendo um baixo potencial para viés, e outros 4 apresentavam possíveis riscos significativos para vieses, mas não tiveram impactos importantes na conclusão dos resultados e dos desfechos. Os autores concluíram que a azitromicina tem um pequeno mas consistente efeito benéfico no tratamento da fibrose cística, com boa segurança de uso em até 6 meses, com um esquema de doses de 3 vezes por semana. Porém, considerando os poucos dados a longo prazo e a preocupação do desenvolvimento de resistência bacteriana aos macrolídeos, as atuais evidências não são fortes o suficiente para indicar a azitromicina para todos os pacientes com fibrose cística.<sup>(20)</sup>

Os efeitos do uso da azitromicina a longo prazo foram estudados em um seguimento<sup>(21)</sup> de pacientes com fibrose cística que haviam sido submetidos a um EC randomizado com azitromicina controlado por placebo. O uso de azitromicina ao final de 6 meses, apesar de não ter melhorado a função pulmonar agudamente, diminuiu o número de exacerbações pulmonares e o uso de novos antibióticos orais no tratamento, além de melhorar o ganho de peso. O uso ao final de 12 meses apresentou durabilidade do efeito quanto à taxa de exacerbações pulmonares e ao ganho de peso.

A claritromicina tem sido estudada em menor grau como terapia a longo prazo em pacientes com fibrose cística. Um pequeno estudo piloto com 10 adultos (19-26 anos) foi realizado nos EUA em pacientes com fibrose cística e infectados por

*P. aeruginosa*, tratados com placebo por 3 semanas, seguido de tratamento com claritromicina (500 mg, 2 vezes ao dia); não houve diferenças significativas na contagem de neutrófilos ou nos níveis de IL-8, elastase e mieloperoxidase no escarro. Esses achados, segundo os autores, podem ser devidos ao número pequeno de pacientes ou ao curto tempo de duração do tratamento.<sup>(22)</sup> Entretanto, outro estudo com 27 crianças mostrou uma redução significativa de TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-4 e IFN- $\gamma$  no escarro e no plasma, assim como um aumento da relação IFN- $\gamma$ /IL-4 e da resposta dos linfócitos periféricos a fito-hemaglutinina após o tratamento com 250 mg/dia de claritromicina por 12 meses.<sup>(23)</sup> Já um experimento *in vitro* demonstrou que a azitromicina diminui a secreção de IL-8 apenas das células sem características de fibrose cística e que não apresentou efeitos anti-inflamatórios nas células epiteliais e glandulares de fibrose cística.<sup>(24)</sup> Um estudo duplo-cego mais recente, com claritromicina vs. placebo, não associou o uso de claritromicina de liberação lenta por 5 meses com melhora significativa de função pulmonar, ganho de peso, frequência de exacerbações pulmonares ou qualidade de vida em relação ao placebo.<sup>(25)</sup>

Os macrolídeos têm mostrado retardar o declínio da função pulmonar na fibrose cística. Os possíveis mecanismos de ação incluem ações diretas no patógeno e no hospedeiro. A diminuição da virulência de bactérias, em especial da *P. aeruginosa*, e um efeito bactericida tardio, assim como a diminuição da aderência na via aérea, motilidade e da produção de biofilme pelas pseudomonas são os possíveis efeitos no agente. As ações imunomoduladoras no hospedeiro incluem a supressão da resposta imune aumentada e da inflamação, inibição da produção de citocinas inflamatórias pelos macrófagos alveolares e diminuição da hipersecreção de muco.<sup>(11,23,26,27)</sup>

Diversos estudos têm demonstrado resultados positivos quanto à redução no número de exacerbações e à estabilização ou ao aumento da capacidade respiratória, enquanto outros estudos falharam em demonstrar esses efeitos (Quadro 2). A azitromicina pode ser usada com resultados benéficos na fibrose cística; porém, a melhor dosagem e o tempo de administração não estão bem estabelecidos.<sup>(28)</sup> Dois estudos parecem sintetizar as controvérsias e as indicações da azitromicina na fibrose cística: enquanto um estudo demonstrou benefícios significativos e relevantes

em crianças colonizadas por *P. aeruginosa*, outro estudo, do mesmo grupo de autores do primeiro, não observou benefícios do uso da droga em pacientes sem infecção por *P. aeruginosa*.<sup>(29,30)</sup> Além disso, é fundamental avaliar a possibilidade de aumento da resistência aos macrolídeos e a outros antibióticos, assim como o impacto clínico da colonização por germes mais resistentes.<sup>(18-20)</sup>

### **Bronquiolite obliterante**

A bronquiolite obliterante é uma doença inflamatória que acomete a porção final das vias aéreas, levando ao processo de obliteração da luz do bronquíolo. A bronquiolite obliterante é a principal causa de morte no pós-operatório de transplantes pulmonares. Essa é uma das complicações mais comuns de transplante de medula óssea (TMO) alogênico e, apesar de sua patogenia não ser completamente conhecida, acredita-se ser parte da reação enxerto contra o hospedeiro. Por outro lado, a bronquiolite obliterante pode ocorrer também em pacientes pediátricos não transplantados, sucedendo um processo infeccioso.<sup>(27,31)</sup> A bronquiolite obliterante tem como manifestações clínicas características a taquipneia, o aumento do diâmetro anteroposterior do tórax, crepitações, sibilos e hipoxemia por, no mínimo, 30 dias após a ação do fator desencadeante. O agente infeccioso responsável pelo insulto inicial mais comum na bronquiolite obliterante pós-infecciosa é o adenovírus e ocorre particularmente em crianças.<sup>(31)</sup>

Aproximadamente 10% dos pacientes com doença do enxerto contra o hospedeiro desenvolvem bronquiolite obliterante, sendo o prognóstico da doença muito ruim (mortalidade em 3 anos de 65%). Os macrolídeos demonstraram diminuir a progressão da bronquiolite obliterante pós-TMO.<sup>(31)</sup> Um grupo de autores<sup>(33)</sup> conduziu um estudo observacional em 8 pacientes que foram submetidos a TMO e desenvolveram bronquiolite obliterante. Obtiveram resultados positivos com o uso da azitromicina, como a melhora da CVF em 21% e a do VEF<sub>1</sub> em 20%. Outro estudo de caso<sup>(34)</sup> também apresentou resultados positivos, mas um EC randomizado não encontrou diferenças nos resultados entre os grupos placebo e azitromicina.<sup>(35)</sup>

A bronquiolite obliterante pós-transplante pulmonar é a variante prevalente em países desenvolvidos e em adultos, devido ao maior número de procedimentos. Sua patogenia e achados

**Quadro 2** – Principais estudos que contribuem para a avaliação do efeito anti-inflamatório dos macrolídeos em pacientes com fibrose cística.

Autores	Delineamento	Resultados principais
Saint-Criq et al. <sup>(24)</sup>	Experimental	A azitromicina não demonstrou efeito anti-inflamatório nas células epiteliais e glandulares de pacientes com FC in vitro.
Zarogoulidis et al. <sup>(27)</sup>	RS	Os macrolídeos reduzem hiper-responsividade das vias aéreas e melhoram a função pulmonar.
Southern et al. <sup>(20)</sup>	RS	As atuais evidências não são fortes o suficiente para indicar a azitromicina para todos os pacientes com FC, considerando a preocupação com o desenvolvimento de resistência bacteriana.
Saiman et al. <sup>(30)</sup>	ECR	Pacientes sem infecção crônica por PA não tiveram benefícios clínicos relevantes com uso da azitromicina.
Kabra et al. <sup>(18)</sup>	ECR	Não identificou diferenças entre os grupos quanto ao VEF <sub>1</sub> , exacerbações pulmonares e necessidade de antibióticos.
McArdle et al. <sup>(26)</sup>	Revisão	Macrolídeos demonstram benefícios clínicos a longo prazo em pacientes com FC.
McCormack et al. <sup>(19)</sup>	ECR	Demonstrou melhora da função pulmonar equivalente nos grupos (uso semanal vs. diário).
Phaff et al. <sup>(17)</sup>	ECR	Observou que a resistência à eritromicina entre <i>S. aureus</i> isolados e a resistência à claritromicina entre <i>H. influenzae</i> aumentou. Culturas de pacientes que receberam azitromicina tiveram um número menor de positividade para ambos os agentes.
Rubin et al. <sup>(28)</sup>	Revisão	Estudos in vitro e in vivo sugerem que os macrolídeos inibem o fluxo pulmonar de neutrófilos, a liberação de citocinas e melhoram a transportabilidade de secreções.
Pukhalsky et al. <sup>(23)</sup>	ECR	O tratamento com claritromicina reduziu significativamente níveis de TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-4, IFN- $\gamma$ no escarro e plasma.
Saiman et al. <sup>(29)</sup>	ECR	Pacientes com infecção crônica por PA tiveram benefícios clínicos relevantes com uso da azitromicina.
Equi et al. <sup>(15)</sup>	ECR	Melhora da função pulmonar foi consistente nos grupos com o uso de azitromicina.
Wolter et al. <sup>(16)</sup>	ECR	Pacientes randomizados para o grupo azitromicina mantiveram os níveis de função pulmonar, enquanto os pacientes do grupo placebo tiveram um declínio de VEF <sub>1</sub> e CVF.

RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado; FC: fibrose cística; e PA: *Pseudomonas aeruginosa*.

clínicos são muito similares aos da bronquiolite obliterante pós-TMO. O uso de macrolídeos parece inibir a progressão para bronquiolite obliterante após transplantes pulmonares, apresentando efeitos positivos na bronquiolite obliterante do tipo neutrofilica, mas não naquela fibroproliferativa.<sup>(14,31)</sup>

A eficácia do tratamento da bronquiolite obliterante com macrolídeos em pacientes pós-transplante foi testada em adultos e com medições de fatores distintos entre as pesquisas. Dois estudos que foram realizados com medidas semelhantes, ainda que não idênticas, apresentaram resultados diversos.<sup>(36,37)</sup> Um deles demonstrou, ao se realizar o acompanhamento de 146 pacientes com transplante de pulmão e sobrevida maior que 180 dias (sendo 102 pacientes tratados com claritromicina e 44 com a rotina normal de pós-operatório), que

a claritromicina não reduziu a incidência de bronquiolite obliterante (76 pacientes em uso de claritromicina desenvolveram bronquiolite obliterante, enquanto 7 em rotina normal desenvolveram a doença), nem a incidência de complicações respiratórias (35 pacientes em uso de claritromicina vs. 18 em uso da rotina normal).<sup>(36)</sup> Outro estudo<sup>(37)</sup> demonstrou não haver melhora da capacidade respiratória ao comparar o volume expiratório máximo de 11 pacientes ao longo de um tratamento não-cego de azitromicina (250 mg, 3 vezes por semana) 10 meses. Os autores, no entanto, referiram que houve uma mudança na história natural da bronquiolite obliterante, uma vez que a doença não progrediu durante o período de acompanhamento.<sup>(37)</sup> Esse resultado contraria os achados de outros autores,<sup>(36)</sup> cujos pacientes desenvolveram a doença independentemente do

uso de um macrolídeo (claritromicina), sem a alteração na história natural da doença. Com esses resultados, o uso de macrolídeos em pacientes com bronquiolite obliterante pós-transplante não tem seu papel bem definido.

A bronquiolite obliterante pós-infecciosa tem como principais fatores de risco a infecção por adenovírus e o uso de ventilação mecânica nas crianças; muitos casos têm sido relatados na América do Sul.<sup>(32)</sup> Essa doença possui um grande impacto clínico, como demonstra um estudo realizado em um hospital de Buenos Aires, Argentina, que verificou que a bronquiolite obliterante foi responsável por 14% do tempo total de internação de pacientes em um período de 10 anos.<sup>(38)</sup> Em pacientes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa, não existem estudos testando a eficácia do tratamento com macrolídeos, algo fundamental a ser determinado devido ao grande impacto dessa doença em países em desenvolvimento.<sup>(39)</sup>

## Asma

A asma é uma doença inflamatória crônica que tem como características principais a hiper-responsividade brônquica e a inflamação crônica das vias aéreas inferiores. Essas características são responsáveis pela limitação variável do fluxo de ar nas vias aéreas, causando episódios de sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse, muitas vezes associados a infecções respiratórias durante as exacerbações. A asma resulta em elevadas taxas de hospitalização no mundo, com prejuízo importante na qualidade de vida dos pacientes. A inflamação brônquica é a principal característica fisiopatológica da asma e pode estar presente mesmo em pacientes assintomáticos. Além do processo inflamatório, causando edema da mucosa e produção de muco, há também broncoespasmo, contribuindo ainda mais para a diminuição do calibre das vias aéreas.<sup>(1)</sup>

Os macrolídeos são conhecidos não só por seu efeito bacteriostático, como também pelo efeito anti-inflamatório neutrofilico.<sup>(5)</sup> A patogenia da asma é complexa, mas é reconhecida a importância das células inflamatórias e da secreção de citocinas pró-inflamatórias, sendo as principais células as Th2, eosinófilos e mastócitos.<sup>(40)</sup> Apesar de o efeito positivo dos macrolídeos ser controverso nos diversos estudos em asmáticos, a redução da inflamação neutrofilica de via aérea, do edema e da hiper-responsividade brônquica, assim como

a inibição da produção de muco e a melhora da função pulmonar em asmáticos, foram benefícios associados à possível capacidade imunomoduladora dos macrolídeos.<sup>(1,27,40)</sup>

As exacerbações da asma estão relacionadas aos alérgenos e às infecções, e o rinovírus parece ser um dos principais agentes de exacerbações por vírus. Apesar de não ter sido demonstrado que os asmáticos tenham infecções virais mais frequentes que pacientes saudáveis, os sintomas parecem ser mais persistentes e intensos. Um defeito na produção de IFN parece estar relacionado à dificuldade de eliminação do vírus e de produção da morte celular.<sup>(7,14)</sup> Segundo um estudo,<sup>(41)</sup> o epitélio das vias aéreas dos asmáticos produz mais mediadores de inflamação que o epitélio normal quando infectado por vírus.

É certo que 40-80% das exacerbações de asma são desencadeadas por infecções virais, e essas induzem uma resposta, com influxo nas vias aéreas, de neutrófilos, eosinófilos, mastócitos, células CD4, células CD8 e produção de citocinas pró-inflamatórias.<sup>(7,14,42)</sup> Bactérias atípicas podem causar inflamação brônquica semelhante aos vírus, também levando a exacerbações da asma, além de poderem infectar as vias aéreas cronicamente e prejudicar o controle da doença.<sup>(7,43)</sup> Em relação às infecções bacterianas, um estudo aponta que quando organismos, como *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*, são responsáveis por exacerbação da asma, o uso dos macrolídeos apontou uma melhora no controle da doença.<sup>(43)</sup>

Uma revisão recente<sup>(7)</sup> concluiu que o uso rotineiro de macrolídeos em asmáticos não controlados não mostrou diminuir os sintomas ou melhorar a função pulmonar. Entretanto, um fenótipo específico de asmáticos, determinado por PCR de amostras de broncoscopia conforme a presença e a diversidade de patógenos, pode se beneficiar do uso de macrolídeos.

Os efeitos benéficos dos macrolídeos também têm sido testados no tratamento da asma não associada a exacerbações infecciosas. A claritromicina e a azitromicina se mostraram eficientes em reduzir a inflamação das vias aéreas, e a claritromicina também foi associada à diminuição do edema das vias aéreas e da concentração de TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-10 em aspirados nasais.<sup>(8,44,45)</sup> Um grupo de autores demonstrou que a azitromicina diminui a produção de IL-5 em linfócitos de crianças com asma atópica,

**Quadro 3** – Principais estudos que contribuem para a avaliação do efeito anti-inflamatório dos macrolídeos em pacientes com asma.

Autores	Delineamento	Resultados principais
Good et al. <sup>(7)</sup>	Revisão	A documentação da presença e diversidade de infecção em amostras de lavados broncoalveolares pode identificar um fenótipo de asma que responde favoravelmente à terapia com macrolídeos.
Gao et al. <sup>(46)</sup>	Experimental	Os macrolídeos foram eficazes na melhoria da quimiotaxia, reduzindo os danos causados pela inflamação das vias aéreas.
Simpson et al. <sup>(44)</sup>	ECR	Observou-se que a claritromicina reduziu a inflamação das vias aéreas, particularmente a neutrofilica.
Kraft et al. <sup>(43)</sup>	ECR	Pacientes com asma colonizados por <i>Chlamydophila pneumoniae</i> e <i>Mycoplasma pneumoniae</i> tratados com claritromicina apresentaram melhora do VEF <sub>1</sub> , quando comparado ao grupo placebo.

ECR: Ensaio clínico randomizado.

sem afetar a produção de IFN- $\gamma$ , mostrando um efeito benéfico da azitromicina na patogenia da asma.<sup>(40)</sup>

Mesmo com todas essas justificativas teóricas e baseadas em estudos experimentais ou mecanísticos,<sup>(46)</sup> o efeito positivo dos macrolídeos não tem sido consistente nos ECs publicados em asma (Quadro 3). Novos estudos sobre o efeito dos macrolídeos no manejo da asma são necessários. As pesquisas devem visar não só a comprovação da existência de um efeito anti-inflamatório no uso desses medicamentos em asma, mas também o impacto do benefício que esses medicamentos podem trazer à prática clínica.

### **Bronquiolite aguda**

A bronquiolite aguda é a causa mais frequente de internação em lactentes. A bronquiolite aguda é caracterizada por uma extensa inflamação das vias aéreas inferiores, acompanhada por aumento da produção de muco e necrose das células epiteliais.<sup>(47)</sup> O diagnóstico clínico caracteriza-se por taquipneia, sibilância e infecção de vias aéreas superiores. A causa primária da bronquiolite aguda é a infecção por vírus respiratórios, principalmente o vírus sincicial respiratório, com ampla inflamação neutrofilica nas vias aéreas.<sup>(10,48)</sup> Rotineiramente, antibióticos não são recomendados no manejo da bronquiolite aguda, mas alguns pesquisadores propuseram o uso dos macrolídeos para o tratamento dessa doença.<sup>(47)</sup>

Em um estudo,<sup>(49)</sup> 21 crianças hospitalizadas com bronquiolite aguda moderada receberam claritromicina oral por 3 semanas e apresentaram melhora significativa com relação ao tempo de uso

de oxigenoterapia, tempo de internação hospitalar e risco de readmissão hospitalar por 6 meses, indicando um efeito benéfico na gravidade da doença. Em contrapartida, em outro estudo,<sup>(50)</sup> 71 crianças receberam azitromicina por 3 dias e nenhum resultado significativo foi encontrado. Apesar de os estudos serem contraditórios, uma revisão<sup>(51)</sup> aponta para sérios vieses nos estudos citados, como o cegamento, a randomização, o poder da amostra e até mesmo a análise dos dados. Assim, o efeito do uso de macrolídeos na bronquiolite aguda ainda não é claro, exigindo a realização de ECs com um número de pacientes de tamanho adequado.

Recentemente, nosso grupo demonstrou que a o uso da azitromicina não influencia os desfechos clínicos em uma grande amostra de lactentes hospitalizados com bronquiolite aguda, mesmo quando estratificamos a análise para a identificação viral. Esses resultados sugerem que a azitromicina não deve ser utilizada em lactentes com o primeiro episódio de sibilância e podem contribuir para uma redução do uso de antibióticos em lactentes com bronquiolite aguda.<sup>(52)</sup>

### **Considerações finais**

Um grupo de autores<sup>(53)</sup> demonstrou que a atividade anti-inflamatória e antimicrobiana dessa classe de antibióticos são independentes e podem ser separadas, o que possibilitaria a criação de novos agentes anti-inflamatórios, pensando, particularmente, no potencial risco de aumento de resistência bacteriana com o uso indiscriminado de macrolídeos em nível mundial. Muitos estudos comprovam o



efeito anti-inflamatório dos macrolídeos nas doenças respiratórias. Alguns ECs demonstram benefícios na administração de macrolídeos em pacientes com fibrose cística. Em outras doenças respiratórias, os benefícios ainda são controversos, e o uso rotineiro não está indicado. No manejo das doenças respiratórias, os médicos devem avaliar cuidadosamente e individualmente os tratamentos prescritos, assim como analisar a capacidade da redução dos sintomas, do tempo de internação hospitalar e das sequelas, além de, é claro, monitorar o uso abusivo de agentes antimicrobianos e desenvolver novas estratégias para modificar a prática médica atual. Por fim, são necessários mais ECs randomizados e controlados, com um maior número de pacientes, que avaliem os efeitos desses medicamentos em cada situação clínica, para que se possam definir os benefícios dos macrolídeos no tratamento das doenças respiratórias.

## Referências

- Johnston SL. Macrolide antibiotics and asthma treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1233-6. PMID:16750980. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.03.035>
- Beigelman A, Gunsten S, Mikols CL, Vidavsky I, Cannon CL, Brody SL, et al. Azithromycin attenuates airway inflammation in a noninfectious mouse model of allergic asthma. *Chest*. 2009;136(2):498-506. PMID:19429717. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-3056>
- Southern KW, Barker PM. Azithromycin for cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2004;24(5):834-8. PMID:15516680. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00084304>
- Friedlander AL, Albert RK. Chronic macrolide therapy in inflammatory airways diseases. *Chest*. 2010;138(5):1202-12. PMID:21051396. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0196>
- Jaffé A, Bush A. Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(6):464-73. PMID:11389580. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.1076>
- Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, Chatzaki E, Maltezos E, Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):479-503. PMID:22105373. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-011-1161-x>
- Good JT Jr, Rollins DR, Martin RJ. Macrolides in the treatment of asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18(1):76-84. PMID:22112996. <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e32834daff8>
- Beigelman A, Mikols CL, Gunsten SP, Cannon CL, Brody SL, Walter MJ. Azithromycin attenuates airway inflammation in a mouse model of viral bronchiolitis. *Respir Res*. 2010;11:90. PMID:20591166 PMCid:2906448. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-11-90>
- Barker PM, Gillie DJ, Schechter MS, Rubin BK. Effect of macrolides on in vivo ion transport across cystic fibrosis nasal epithelium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(8):868-71. PMID:15657462. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200311-15080C>
- Pitrez PM, Pinto LA, Machado DC, Tsukazan MT, Jones MH, Stein RT. Upper airway cellular pattern in infants with acute bronchiolitis: neutrophils or eosinophils? [Article in Portuguese]. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(5):443-8. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1078>
- Shinkai M, Rubin BK. Macrolides and airway inflammation in children. *Paediatr Respir Rev*. 2005;6(3):227-35. PMID:16153572. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2005.06.005>
- Schultz MJ. Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54(1):21-8. PMID:15190022. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkh309>
- Máiz Carro L, Cantón Moreno R. Azithromycin therapy in cystic fibrosis [Article in Spanish]. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(8):311-6. <http://dx.doi.org/10.1157/13058679>
- Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, Chatzaki E, Maltezos E, Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):479-503. PMID:22105373. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-011-1161-x>
- Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet*. 2002;360(9338):978-84. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11081-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11081-6)
- Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax*. 2002;57(3):212-6. PMID:11867823 PMCid:1746273. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.3.212>
- Phaff SJ, Tiddens HA, Verbrugh HA, Ott A. Macrolide resistance of *Staphylococcus aureus* and *Haemophilus* species associated with long-term azithromycin use in cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(4):741-6. PMID:16469851. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkl014>
- Kabra SK, Pawaiya R, Lodha R, Kapil A, Kabra M, Vani AS, et al. Long-term daily high and low doses of azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Cyst Fibros*. 2010;9(1):17-23. PMID:19818694. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2009.09.001>
- McCormack J, Bell S, Senini S, Walmsley K, Patel K, Wainwright C, et al. Daily versus weekly azithromycin in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*. 2007;30(3):487-95. PMID:17537764. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00163306>
- Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD002203. PMID:22161368.
- Saiman L, Mayer-Hamblett N, Anstead M, Lands LC, Kloster M, Goss CH, et al. Open-label, follow-on study of azithromycin in pediatric patients with CF uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(7):641-8. PMID:22684984. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21601>
- Ordoñez CL, Stulbarg M, Grundland H, Liu JT, Boushey HA. Effect of clarithromycin on airway obstruction and inflammatory markers in induced sputum in cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32(1):29-37. PMID:11416873. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.1085>
- Pukhalsky AL, Shmarina GV, Kapranov NI, Kokarovtseva SN, Pukhalskaya D, Kashirskaja NJ. Anti-inflammatory

- and immunomodulating effects of clarithromycin in patients with cystic fibrosis lung disease. *Mediators Inflamm.* 2004;13(2):111-7. PMID:15203552 PMCID:1781547. <http://dx.doi.org/10.1080/09629350410001688495>
24. Saint-Criq V, Ruffin M, Rebeyrol C, Guillot L, Jacquot J, Clement A, et al. Azithromycin fails to reduce inflammation in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Eur J Pharmacol.* 2012;674(1):1-6. PMID:22056837. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.10.027>
  25. Robinson P, Schechter MS, Sly PD, Winfield K, Smith J, Brennan S, et al. Clarithromycin therapy for patients with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(6):551-7. PMID:22266895. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21613>
  26. McArdle JR, Talwalkar JS. Macrolides in cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 2007;28(2):347-60. PMID:17467553. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2007.02.005>
  27. Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, Chatzaki E, Maltezos E, Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(5):479-503. PMID:22105373. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-011-1161-x>
  28. Rubin BK, Henke MO. Immunomodulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease. *Chest.* 2004;125(2 Suppl):70S-78S. PMID:14872003. [http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.2\\_suppl.70S](http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.2_suppl.70S)
  29. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(13):1749-56. PMID:14519709. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.13.1749>
  30. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocesvar-Tmka J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303(17):1707-15. PMID:20442386. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.563>
  31. Maimon N, Lipton JH, Chan CK, Marras TK. Macrolides in the treatment of bronchiolitis obliterans in allograft recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(2):69-73. PMID:19430505. <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2009.106>
  32. Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, Mocelin HT, Castro-Rodriguez JA. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatr Respir Rev.* 2010;11(4):233-9. PMID:21109182. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2010.07.005>
  33. Khalid M, Al Saghir A, Saleemi S, Al Dammas S, Zeitouni M, Al Mobeireek A, et al. Azithromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: a preliminary study. *Eur Respir J.* 2005;25(3):490-3. PMID:15738293. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00020804>
  34. Norman BC, Jacobsohn DA, Williams KM, Au BK, Au MA, Lee SJ, et al. Fluticasone, azithromycin and montelukast therapy in reducing corticosteroid exposure in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: a case series of eight patients. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(10):1369-73. PMID:21132024. <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2010.311>
  35. Lam DC, Lam B, Wong MK, Lu C, Au WY, Tse EW, et al. Effects of azithromycin in bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic SCT--a randomized double-blinded placebo-controlled study. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(12):1551-6. PMID:21317934. <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2011.1>
  36. Dhillon GS, Valentine VG, Levitt J, Patel P, Gupta MR, Duncan SR, et al. Clarithromycin for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome in lung allograft recipients. *Clin Transplant.* 2012;26(1):105-10. PMID:21352378. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0012.2011.01420.x>
  37. Shitrit D, Bendayan D, Gidon S, Saute M, Bakal I, Kramer MR. Long-term azithromycin use for treatment of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(9):1440-3. PMID:16143268. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2004.08.006>
  38. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax.* 2006;61(6):503-6. PMID:16517579 PMCID:2111218. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.044909>
  39. Colom AJ, Teper AM. Postinfectious bronchiolitis obliterans [Article in Spanish]. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107(2):160-7. PMID:19452089.
  40. 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. PMID:21597298. <http://dx.doi.org/10.1159/000322872>
  41. Holgate ST. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Immunol Rev.* 2011;242(1):205-19. PMID:21682747. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01030.x>
  42. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, Agache I, Almqvist C, Bruno A, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations--a GA<sup>2</sup> LEN-DARE systematic review. *Allergy.* 2011;66(4):458-68. PMID:21087215. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02505.x>
  43. Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. *Chest.* 2002;121(6):1782-8. PMID:12065339. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.121.6.1782>
  44. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(2):148-55. PMID:17947611. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200707-1134OC>
  45. Fonseca-Aten M, Okada PJ, Bowlware KL, Chavez-Bueno S, Mejias A, Rios AM, et al. Effect of clarithromycin on cytokines and chemokines in children with an acute exacerbation of recurrent wheezing: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(4):457-63. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60935-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60935-0)
  46. Gao X, Ray R, Xiao Y, Ishida K, Ray P. Macrolide antibiotics improve chemotactic and phagocytic capacity as well as reduce inflammation in sulfur mustard-exposed monocytes. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23(2):97-106. PMID:19895898. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2009.10.010>
  47. Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet.* 2006;368(9532):312-22. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69077-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69077-6)
  48. Everard ML, Swarbrick A, Wright M, McIntyre J, Dunkley C, James PD, et al. Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus

- infection. *Arch Dis Child*. 1994;71(5):428-32. PMID:7826113  
PMCID:1030058. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.71.5.428>
49. Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2007;29(1):91-7. PMID:17050564. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00029206>
50. Kneyber MC, van Woensel JB, Uijtendaal E, Uiterwaal CS, Kimpen JL; Dutch Antibiotics in RSV Trial (DART) Research Group. Azithromycin does not improve disease course in hospitalized infants with respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract disease: a randomized equivalence trial. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(2):142-9. PMID:18085694. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20748>
51. Spurling GK, Doust J, Del Mar CB, Eriksson L. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(6):CD005189. PMID:21678346.
52. Pinto LA, Pitrez PM, Luisi F, de Mello PP, Gerhardt M, Ferlini R, et al. Azithromycin Therapy in Hospitalized Infants with Acute Bronchiolitis is Not Associated with Better Clinical Outcomes: A Randomized, Double-Blinded, and Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Pediatr*. 2012. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.053>
53. Bosnar M, Kragol G, Koštrun S, Vujasinović I, Bošnjak B, Bencetić Mihaljević V, et al. N'-substituted-2'-O,3'-N-carbonimidoyl bridged macrolides: novel anti-inflammatory macrolides without antimicrobial activity. *J Med Chem*. 2012;55(13):6111-23. PMID:22697905. <http://dx.doi.org/10.1021/jm3003356u>
54. Desaki M, Takizawa H, Ohtoshi T, Kasama T, Kobayashi K, Sunazuka T, et al. Erythromycin suppresses nuclear factor-kappaB and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;267(1):124-8. PMID:10623585. <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1999.1917>
55. Cigana C, Assael BM, Melotti P. Azithromycin selectively reduces tumor necrosis factor alpha levels in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(3):975-81. PMID:17210769  
PMCID:1803122. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01142-06>
56. Reato G, Cuffini AM, Tullio V, Mandras N, Roana J, Banche G, et al. Immunomodulating effect of antimicrobial agents on cytokine production by human polymorphonuclear neutrophils. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;23(2):150-4. PMID:15013040. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2003.07.006>
57. Theron AJ, Feldman C, Anderson R. Investigation of the anti-inflammatory and membrane-stabilizing potential of spiramycin in vitro. *J Antimicrob Chemother*. 2000;46(2):269-71. PMID:10933651. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/46.2.269>
58. Kadota J, Mizunoe S, Kishi K, Tokimatsu I, Nagai H, Nasu M. Antibiotic-induced apoptosis in human activated peripheral lymphocytes. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25(3):216-20. PMID:15737515. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2004.10.009>
59. Tsai WC, Standiford TJ. Immunomodulatory effects of macrolides in the lung: lessons from in-vitro and in-vivo models. *Curr Pharm Des*. 2004;10(25):3081-93. <http://dx.doi.org/10.2174/1381612043383430>
60. Shimizu T, Shimizu S, Hattori R, Gabazza EC, Majima Y. In vivo and in vitro effects of macrolide antibiotics on mucus secretion in airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(5):581-7. PMID:12829454. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200212-1437OC>

## ***Sobre os autores***

---

### ***Fernanda Luisi***

Fisioterapeuta. Doutora em Saúde da Criança, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Thays Dornelles Gandolfi***

Acadêmica. Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Arthur Dondonis Daudt***

Acadêmico. Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***João Pedro Zelmanowicz Sanvitto***

Acadêmico. Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Paulo Márcio Pitrez***

Professor. Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Leonardo Araujo Pinto***

Professor. Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.