

Propriedades antiinflamatórias dos antibióticos macrolídeos nas doenças respiratórias

Antiinflammatory effects of macrolides in respiratory diseases

Herberto J. Chong Neto¹, Nelson A. Rosário Filho²

1 - Pós-graduando do 2º ano em Alergia e Imunologia Pediátrica; 2 - Professor Titular do Depto. de Pediatria, Universidade Federal do Paraná

Resumo

Objetivo: O objetivo deste artigo é revisar as propriedades antiinflamatórias dos antibióticos macrolídeos.

Métodos: Foi realizado levantamento bibliográfico pelo sistema MEDLINE e Index Medicus utilizando os termos "erythromycin" e "diffuse panbronchio-litis".

Resultados: Há evidências de ação antiinflamatória dos antibióticos macrolídeos, tais como redução da quimiotaxia do neutrófilo, dos níveis de IL-8 e LTB₄, entre outras.

Conclusões: Esta classe de antibióticos tem hoje sua utilização limitada como medicamento antibacteriano devido à descoberta de novas drogas. No entanto, pesquisas realizadas em pacientes com doenças pulmonares crônicas evidenciam sua atividade antiinflamatória.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2000; 23(4):158-162 Eritromicina, macrolídeos, antiinflamatório, panbronquiolite difusa.

Abstract

Objective: The purpose of this article is to review the antiinflammatory properties of antibiotics macrolides.

Methods: We have made searches through MED-LINE system and Index Medicus using the terms "ery-thromycin" and "diffuse panbronchiolitis"

Results: There are reports on the literature demonstrating the antiinflammatory effects of the antibiotics macrolides, such as a decreased neutrophil chemotactic activity, levels of interleukin-8 and leukotriene B₄, etc.

Conclusions: This antibiotic class has nowadays limited usefulness as antibacterial agent due to the discovery of new drugs. However, researches in patients with chronic lung disease have proved antiinflammatory effects of macrolides.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2000; 23(4):158-162 Erythromycin, macrolides, antiinflammatory, diffuse panbronchiolitis.

Introdução

A eritromicina, um antibiótico da classe dos macrolídeos, tem sido empregada na clínica, porém seu uso está limitado com a descoberta de novas medicações antibacterianas.

Atualmente usa-se eritromicina como segunda opção para o controle de infecções provocadas por germes grampositivos e em substituição às penicilinas em pacientes alérgicos a esta droga¹.

Após doze semanas de uso de agentes β 2-adrenérgicos inalados, atropina, cromoglicato dissódico, beclometasona aerossol, N-acetilcisteína e prednisona diária em altas doses, Suez et al²⁶ trataram asmáticos de quatro anos e sete meses com excessivo acúmulo de muco utilizando eritromicina 200 mg a cada seis horas, e com 24 horas de evolução a criança iniciou eliminação de grandes tampões mucosos e melhora do quadro clínico.

Para avaliar propriedades físicas da secreção nasal de pacientes com doença dos seios (n=10) e saudáveis (n=10) foi realizada outra análise in vitro. Durante duas semanas, ambos os grupos receberam claritromicina 500 mg duas vezes ao dia e houve redução da coesão, viscoelasticidade, e do volume de secreção nasal²⁷.

Miyashita et al²⁸ através de cultura, sorologia e reação de cadeia de polimerase demonstraram uma incidência de 9% dos pacientes asmáticos infectados por Chlamydia pneumoniae evidenciando uma relação entre este microorganismo e asma. Três asmáticos graves corticoides dependentes e com títulos elevados de IgG anti-Chlamydia pneumoniae tratados com macrolídeos foram capazes de descontinuar a terapêutica com corticosteróides via oral, evidenciando que além do efeito contra o microorganismo houve ação antiinflamatória²⁹.

Em uma análise retrospectiva do índice de sobrevivência dos pacientes com panbronquiolite difusa, após a introdução da eritromicina como agente antiinflamatório, Kudoh et al³⁰ observaram que a partir de 1985 houve um aumento na sobrevivência destes doentes em um período de dez anos. O mecanismo de ação antiinflamatória dos macrolídeos consiste na inibição de ICAM-1 com consequente redução da quimiotaxia e acúmulo de neutrófilos e menor liberação de citocinas, leucotrieno B₄ e de substâncias neutrofílicas de lesão tecidual e também na inibição do canal de cloro nas células epiteliais com redução da secreção de água e mucina³¹. (Figura 1)

Conclusões

Apesar de restritas as indicações no uso dos antibióticos macrolídeos no tratamento de diversas infecções bacterianas, esta classe de medicamentos tem demonstrado

Em 1981, Homma et al² descreveram uma no-va doença denominada panbronquiolite difusa, que cursa com sinusobronquite crônica, de etiologia desconhecida, geralmente acima de 20 anos, sem predomínio de sexo, mais freqüente em asiáticos e elevado índice de mortalidade na década de 70. Apesar de rara na população asiática, alguns casos desta doença têm sido descritos em americanos, hispânicos e em um brasileiro não asiático, devendo esta doença entrar no diagnóstico diferencial de indivíduos com pneumopatias crônicas associadas à pansinusopatia³⁻⁵. O diagnóstico definitivo é feito por exame anatomopatológico com visualização microscópica de linfócitos e plasmócitos infiltrados nas paredes dos bronquíolos terminais, ductos alveolares e alvéolos, formando a panbronquiolite difusa⁶.

Atentos ao alto índice de mortalidade encontrado em pacientes com panbronquiolite difusa, sobrevivida de 42% em cinco anos nos indivíduos infectados por *Haemophilus influenzae* e 8% nos infectados por *Pseudomonas aeruginosa*, um grupo de pesquisadores estimulados pelo Ministério da Saúde e Bem-estar Social do Japão, iniciou pesquisas com eritromicina para o tratamento desta doença, obtendo resultados promissores⁷.

Desde então, panbronquiolite difusa e eritromicina despertam interesse da comunidade científica ocidental, pois existem semelhanças entre pan-bronquiolite difusa e fibrose cística no que diz respeito ao mecanismo inflamatório, apresentação da doença pulmonar e microbiologia do escarro⁸. Porém, a mutação gênica mais comum encontrada em fibrose cística, Delta F508, não foi encontrada em 21 pacientes com panbronquiolite difusa⁹. Existem atualmente mais de 700 mutações gênicas descritas em fibrose cística. Conhecendo estes fatos, Jaffé et al¹⁰ trataram empiricamente um adolescente com fibrose cística, que tinha indicação de transplante cardio-pulmonar, com azitromicina na dose de 500 mg/dia durante três meses e o paciente apresentou melhora clínica e nas provas de função pulmonar, resultando na sua retirada da lista de transplante.

Mecanismo inflamatório na doença respiratória crônica e pontos de ação dos antibióticos macrolídeos

Analisando o lavado bronco-alveolar de pacientes portadores de panbronquiolite difusa, bronquite crônica e controles saudáveis, Ichikawa et al¹¹ encontraram aumento no número de neutrófilos e redução no número de macrófagos no grupo de indivíduos com panbronquiolite difusa em relação aos grupos de indivíduos com bronquite crônica e voluntários saudáveis.

Em outro estudo, doze pacientes com panbronquiolite difusa e bronquiolite folicular foram tratados com eritromicina na dose de 600 mg/dia (n=8) e ampicilina 1000 mg/dia (n=4) durante três meses. Avaliando o lavado bronco-alveolar pré e pós-tratamento, foram encontrados em seis dos pacientes tratados com eritromicina, redução do número de neutrófilos e aumento no número de macrófagos e linfócitos, o que não ocorreu com os pacientes tratados com ampicilina¹².

Com objetivo de verificar a ação da eritromicina sobre a quimiotaxia de neutrófilos, Kadota et al¹³ estudaram o lavado

importante atividade imunossupressora e antiinflamatória, com significativa redução de pacientes com doença pulmonar intersticial crônica no extremo leste do planeta. Outros pesquisadores já iniciaram seu uso em fibrose cística, asma, bronquiectasias e rinite, doenças ainda sem cura e apenas controláveis, que necessitam todos os esforços e novas descobertas para seu melhor tratamento.

O mecanismo de ação antiinflamatória dos anti-tibióticos macrolídeos não está totalmente esclarecido, necessitando de novas investigações. Esta classe de medicamentos pode ser um grande aliado pelos efeitos antiinflamatórios na melhora da sobrevivência de pacientes com moléstias inflamatórias pulmonares crônicas e muitas vezes fatais.

Referências bibliográficas

- Egle JL Jr. Aminoglycosides, tetracyclines, Chloramphenicol, Erythromycin and Related Macrolides, and Other Protein Synthesis Inhibitors. In Munson PL, Mueller RA, Bresse GR, ed Principles of Pharmacology - Basic concepts and clinical applications. 1ª ed. New York: Chapman and Hall; 1995. P. 1319-1338.
- Homma H, Yamanaka A, Tanimoto SMT, Tamura M, Chijimatsu Y, Kira S, et al. Diffuse pan-bronchiolitis. A disease of the transitional zone of the lung. Chest 1983; 83:63-69.
- Fitzgerald JE, King TE Jr., Lynch DA, Tuder RM, Schwarz M. Diffuse panbronchiolitis in the United States. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:497-503.
- Homer RJ, Khoo L, Walker Smith GJ. Diffuse panbronchiolitis in a hispanic man with travel history to Japan. Chest 1995; 107:1176-1178.
- Martinez JA, Guimarães SM, Ferreira RG, Pereira CA. Diffuse panbronchiolitis in Latin America. Am J Med Sci 2000; 319:183-185.
- Iwata M, Colby VT, Kitaichi M. Diffuse pan-bronchiolitis: Diagnoses and distinction from various pulmonary diseases with centrilobular interstitial foam cell accumulations. Human Pathology 1994; 25:357-363.
- Nakata K, Inatomi K. Case study on diffuse pan-bronchiolitis patients diagnosed via histopathological examination. Annual report of the Research Committee on Interstitial Pneumonia. Ministry of Health and Welfare, Japan 1981; p. 25.
- Høiby N. Diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis: East meets West. Thorax 1994; 49:531-532.
- Akai S, Okayama H, Shimura S. Delta F508 mutation of cystic fibrosis gene is not found in chronic bronchitis with severe obstruction in Japan. Am Rev Respir Dis 1992; 146:781-783.
- Jaffé A, Francis J, Rosenthal M, Bush A. Long-term azithromycin may improve lung function in children with cystic fibrosis. Lancet 1998; 351:420.
- Ichikawa Y, Koga H, Tanaka M, Nakamura M, Tokunaga N, Kaji M. Neutrophilia in bronchial-veolar lavage fluid diffuse panbronchiolitis. Chest 1990; 98:917-923.
- Ichikawa Y, Ninomiya H, Koga H, Tanaka M, Kinoshita M, Tokunaga N, et al. Erythromycin reduces neutrophils and neutrophil-derived elastolytic-like activity in the lower respiratory tract of bronchiolitis patients. Am Rev Respir Dis 1992; 146:196-203.
- Kadota JI, Sakito O, Kohno S, Sawa H, Mukae H, Oda H, et al. A mechanism of erythromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. Am Rev Respir Dis 1993; 147:153-159.
- Kondo Y, Torii K, Omura S, Itoh Z. Erythromycin and its derivatives with molitin-like biological activities inhibit the specific binding of 125I-molitin to duodenal muscle. Biochem Biophys Res Commun 1988; 150:877-882.
- Freedman RA, Anderson KP, Green LS, Mason JW. Effect of erythromycin on ventricular arrhythmias and ventricular repolarization in idiopathic long QT syndrome. Am J Cardiol 1987; 59:168-169.
- Oishi K, Sonoda F, Kobayashi S, Iwagaki A, Nagatake T, Matsushima K, et al. Role of interleukin-8 (IL-8) and an inhibitory effect of erythromycin on IL-8 release in the airway of patients with chronic airway diseases. Infect Immun 1994; 62: 4145-4152.
- Takizawa H, Desaki M, Ohtoshi T, Kawasaki S, Kohyama T, Sato M, et al. Erythromycin modulates IL-8 expression in normal and inflamed human bronchial epithelial cells. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:266-271.
- Desaki M, Takizawa H, Ohtoshi T, Kasama T, Kobayashi K, Sunazuka T, Omura S, Yamamoto K, Ito K. Erythromycin suppresses nuclear factor- κ B and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells. Biochem Biophys Res Commun 2000; 267:124-128.
- Khair AO, Devalia JL, Abdelaziz MM, Sapsford RJ, Davies RJ. Effect of erythromycin on Haemophilus influenzae endotoxin-induced release of IL-6, IL-8 and sICAM-1 by cultured human bronchial epithelial cells. Eur Respir J 1995; 8: 1451-1457.
- Oda H, Kadota JI, Kohno S, Hara K. Leukotriene B4 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with diffuse panbronchiolitis. Chest 1995; 108: 116-122.
- Tsang KW, Ho PI, Chan KN, Ip MS, Lam WK, Ho CS, Yuen KY, Ooi GC, Amitani R, Tanaka E. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. Eur Respir J 1999; 13: 361-364.

bronco-alveolar de 19 pacientes com panbronquiolite difusa e cinco vo-luntários saudáveis não fumantes. O grupo de doentes apresentou significativo aumento na qui-miotaxia do neutrófilo. Após terapia com eritro-micina na dose de 600 mg/dia, por um período de seis a doze meses, onde não foram relatados efei-tos indesejáveis pró-cinéticos¹⁴ e de aumento no intervalo QT₁₅, onze dos indivíduos com pan-bronquiolite difusa demonstraram importante re-dução na quimiotaxia do neutrófilo em relação ao início da terapia e conseqüente diminuição do nú-mero destas células no lavado brônquico.

Pacientes com doença crônica das vias aéreas, colonizados ou não por *Pseudomonas aeruginosa* (n=17) e voluntários saudáveis (n=8) tiveram la-vado bronco-alveolar analisado para verificar a presença de interleucina-8 (IL-8) e elastase de neutrófilo¹⁶. Foram encontrados níveis elevados de IL-8 nos pacientes com doença crônica das vias aéreas colonizados ou não por *Pseudomonas aeruginosa* e aumento da elastase de neutrófilo apenas nos doentes colonizados por esta bactéria.

Três dos indivíduos colonizados e dois dos pa-cientes não colonizados receberam eritromicina por via oral na dose de 600 mg/dia num período de três meses e após o término do tratamento apresentaram significativa redução nos níveis de IL-8 e elastase de neutrófilo.

Células epiteliais de brônquio da linhagem BET-1A conhecidas por regular a expressão de citocinas e quimiocinas, foram tratadas com eri-tromicina, observando-se supressão na expressão do RNA e liberação de IL-8, bem como inibição de fatores de transcrição como fator nuclear-kap-paB (NF-kB) e proteína ativadora-1 (AP-1)¹⁷.

Culturas de células epiteliais humanas foram tratadas com eritromicina, claritromicina e peni-cilina. Níveis reduzidos de IL-8 foram encontra-dos nas culturas tratadas com macrolídeos, o que não ocorreu com o uso de penicilina, denotando uma possível exclusividade deste efeito à classe de antibióticos¹⁸.

Em outro estudo in vitro, células epiteliais brônquicas humanas foram estimuladas com en-dotoxina do *Haemophilus influenzae* e a estas foi adicionado lactobionato de eritromicina, com conseqüente redução dos níveis de sICAM-1 quando comparadas às culturas de controle¹⁹.

Leucotrieno B₄, um metabólito da enzima 5-li-poxigenase com fator de adesividade e quimiota-xia do neutrófilo, está aumentado no lavado bron-co-alveolar de pacientes com panbronquiolite di-fusa.

Oda et al²⁰ trataram nove destes pacientes com eritromicina, 600 mg/dia, por um período maior do que seis meses, demonstrando ter havido re-dução dos níveis de leucotrieno B₄ e melhora na função pulmonar destes doentes. Melhora nas provas de função pulmonar e redução do volume de escarro também foram observadas em pacien-tes com bronquiectasias, tratados com eritromi-cina 500 mg duas vezes ao dia por oito semanas, o que não ocorreu nos pacientes com bronquiec-tasias tratados com placebo²¹.

Subpopulação de linfócitos T CD8⁺ também foi encontrada no lavado bronco-alveolar de paci-entes com panbronquiolite difusa. Tratados com eritromicina, 600 mg/dia, e roxitromicina, 150 mg/dia, por um período médio de dez meses, es-tes doentes apresentaram importante redução na

22. Mukae H, Kadota JI, Kohno S, Kusano S, Mori-kawa S, et al. Increase in activated CD8⁺ cells in bronchoalveolar lavage fluid in patients with dif-fuse panbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:613-618.
23. Tamaoki J, Isono K, Sakai N, Kanemura T, Kon-no K. Erythromycin inhibits C1 secretion across canine tracheal epithelial cells. *Eur Respir J* 1992; 5:234-238.
24. Koh YY, Lee MH, Sun YH, Sung KW, Chae JH. Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Respir J* 1997; 10: 994-999.
25. Miyatake H, Taki F, Taniguchi H, Suzuki R, Ta-gagi K, Satake T. Erythromycin reduces the seve-riety of bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Chest* 1991; 99:670-673.
26. Suez D, Szeffler SJ. Excessive accumulation of mucus in children with asthma: A potential role for erythromycin? A case discussion. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 330-334.
27. Rubin BK, Druce H, Ramirez OE, Palmer R. Ef-fect of Clarithromycin on nasal mucus properties in healthy subjects and in patients with purulent rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 2018-2023.
28. Miyashita N, Kubota Y, Nakajima M, Niki Y, Kawane H, Matsushima T. Chlamydia pneumo-niae and exarcebations of asthma in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80:405-409.
29. Hahn D, Bukstein D, Luskin A, Zeitz H. Eviden-ce for Chlamydia pneumoniae infection in ste-roid-dependent asthma. *Ann Allergy Asthma Im-munol* 1998; 80:45-49.
30. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, An-do M. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1829-1832.
31. Kudoh S. Erythromycin treatment in diffuse pan-bronchiolitis. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4:116-121.

Endereço para correspondência

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Nelson Augusto Rosário Filho

Rua General Carneiro, 181 / 14º andar

80060-900 - Curitiba - PR

Telefax: 0XX41-360.1800 / ramal: 6494

E-mail: herberto@cwb.matrix.com.br

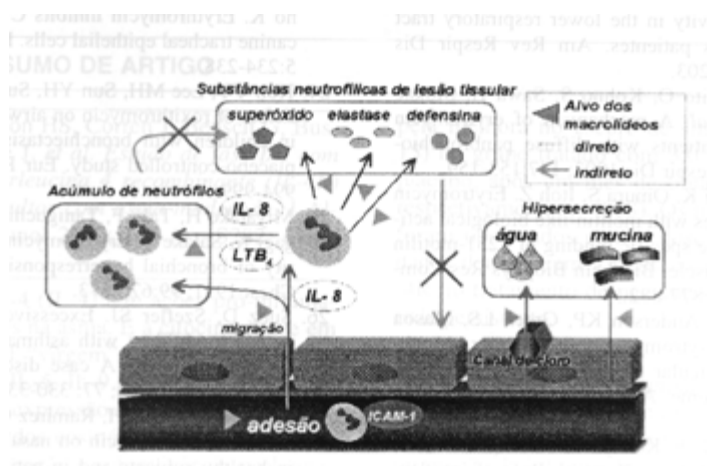
contagem da subpopulação de linfócitos T CD8+, demonstrando atividade imunossupressora dos antibióticos macrolídeos²².

Pesquisando a inibição da secreção de cloreto através do epitélio da traquéia de cães, Tamaoki et al²³ utilizaram eritromicina, ampicilina, cefa-zolina e tetraciclina. Apenas o macrolídeo apre-sentou atividade inibitória da secreção de íons cloretos no epitélio destes animais.

Crianças com bronquiectasias, em um estudo duplo-cego, controlado com placebo, receberam roxitromicina durante doze semanas para avaliar a hiperreatividade brônquica. Após este prazo houve redução da hiperreatividade com aumento significativo da PD20 à metacolina²⁴. Esta redução da reatividade brônquica também foi encontrada em asmáticos atópicos e não atópicos, após tratamento com eritromicina durante dez sema-nas²⁵.



Figura 1 - Mecanismo inflamatório das vias aéreas e sítios de ação da eritromicina. (Adaptado de Kudoh et al)³¹



[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.
Copyright 1998 - SBAI - Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000