U.PORTO

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

centro hospitalar do Porto

Os macrólidos para além do seu efeito antibiótico

Ana Sofia Nunes Pereira de Sousa e Silva
Prof. Dr. José Manuel de Carvalho Tojal Monteiro
Largo Professor Abel Salazar 2, 4099-003 Porto

Porto, Junho 2010

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Manuel de Carvalho Tojal Monteiro

Ao meu pai, mãe e irmão

SUMÁRIO

RESUMO 2

PALAVRAS-CHAVE 3

I. INTRODUÇÃO 4

II. DESENVOLVIMENTO 5

1. Macrólidos como anti-inflamatórios 5

a. Inflamação 5

i) Resposta Inflamatória Aguda 5

b. Importância da estrutura dos macrólidos 8

c. Macrólidos como anti-inflamatórios e imunossupressores 9

i) Efeitos sobre a produção de muco 9

ii) Efeitos sobre as células inflamatórias 10

iii) Efeitos sobre as defensinas e moléculas de adesão 11

d. Uso dos macrólidos em doenças particulares 12

i) Sinusite Crónica 12

ii) Asma 13

iii) Fibrose Quística 17

2. Macrólidos como pró-cinéticos 20

a. Uso dos macrólidos como pró-cinético nas crianças 23

III. CONCLUSÃO 26

IV. BIBLIOGRAFIA 28

RESUMO

Desde 1950s os macrólidos são uma classe bem estabelecida de agentes anti-bacterianos que actua tanto em gram-negativos como gram–positivos.

No entanto, os macrólidos podem exercer um efeito terapêutico independentemente da sua actividade anti-bacteriana.

Os macrólidos além de inibirem directamente o crescimento bacteriano parecem ter efeitos imunomodeladores. O efeito imunomodelador dos macrólidos está relacionado com a sua estrutura, tendo apenas esses efeitos os macrolidos de 14 e 15 aneis. A sua actividade anti-inflamatória advém provavelmente da sua capacidade de diminuir a produção de mediadores pró-inflamatórios e citocinas.

A sua utilização na panbronquiolite abriu caminho ao seu uso em doenças inflamatórias crónicas. Na sinusite crónica a literatura é unânime em relacionar a melhoria clínica com a terapia prolongada com macrólidos. Na asma os macrolidos apresentam-se como uma terapia promissora no controlo da doença. , no entanto faltam estudos multicentricos, radomizados e duplamente cegos de maiores dimensões. Na fibrose quística verifica-se uma melhoria da função respiratória e do número de exacerbações, o que parece ser independente da infecção por pseudomonas aeuroginosa. Faltam estudos multicêntricos e a longo prazo para esclarecer as duvidas ainda existêntes sobre o desenvolvimento de resistências e efeitos laterais da terapia a longo prazo.

Além disso, estimulação da motilidade intestinal é um efeito lateral comum dos macrólidos e pode ser vantajosa nos doentes com motilidade intestinal diminuida.

O uso da eritromicina como pró-cinetico parece promissor tanto nos bebés pré-termo com colestase associada a nutrição parenteral, como nos lactentes com refluxo gastro-esofágico, dismotilidade intestinal funcional e com recusa alimentar.Mais estudos direccionados para os efeitos laterais deste farmacos em crianças são necessários.Será ainda importante avaliar o papel da formação de resistências.

PALAVRAS-CHAVE

Macrólidos

Doenças inflamatórias crónicas

Sinusite Crónica

Asma

Fibrose quística

Distúrbios da motilidade intestinal

Refluxo gastro-esofágico

Gastroparésia

I. INTRODUÇÃO

A presente revisão bibliográfica foi realizda no âmbito da disciplina de *Dissertação de Mestrado* do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina.

O objectivo foi fazer uma revisão da bibliografia existente sobre o uso não antibacteriano dos macrólidos, de forma a compreender a evidência actual sobre o uso deste grupo de fármacos como anti-inflamatórios e pró-cinéticos.

Desde 1950 os macrólidos são uma classe bem estabelecida de agentes anti-bacterianos que actuam tanto em gram-negativos como gram–positivos. Durante o uso dos macrólidos nas doenças infecciosas, alguns efeitos não anti-miocrobianos foram observados. Os efeitos mais importantes foram os anti-inflamatórios e os pró-cinéticos.

A pesquisa realizada na base de dados da *b-on* e da *pubmed*, compreende um intervalo temporal entre 1989 e 2009, de acordo com a literatura disponível sobre o tema.

O desenvolvimento deste trabalho é dividido em três partes. Inicialmente realiza-se uma breve exposição dos mecanismos inflamatórios, seguida da evidência existente sobre os efeitos anti-inflamatórios dos macrólidos onde se atenta à sua estrutura, aos seus mecanismos de acção e a sua aplicabilidade à clinica em condições específicas como a sinusite crónica, a asma e a fibrose quística. Na terceira parte do desenvolvimento expõe-se a evidência existente sobre o efeito pró-cinético dos macrólidos com um especial enfase às suas possíveis utilizações na pediatria.

Da literatura exposta pode-se concluir em termos globais que os macrólidos têm efeitos comprovados tanto como anti-inflamatórios como pró-cinéticos. A sua utilização em doenças específicas na maioria dos casos necessita de mais estudos multicêntricos e randomizados para poder ser validada e generalizada.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Macrólidos como anti-inflamatórios

a. Inflamação

A inflamação é um conjunto de respostas inespecíficas própria dos organismos homeostaticos, a uma lesão tecidual. Esta lesão pode ser desencadeada por agentes de natureza física, química ou por microrganismos . Esta resposta é comum aos vários tecidos e é mediada por diversas substâncias libertadas quer pelas células danificadas quer pelas células do sistema imunitário. A resposta inflamatória oferece protecção por restringir o dano tecidual ao local de lesão.[1]

É possível classificar a resposta inflamatória segundo a sua duração em aguda e crónica, mas também segundo outras características como por exemplo o tipo de células predominante.

i) Resposta Inflamatória Aguda

A resposta inflamatória aguda é constituída por dois componentes:

- Resposta Localizada
- Resposta Sistémica

Resposta Inflamatória Localizada

A resposta inflamatória localizada é caracterizada, clinicamente, pela presença dos clássicos 4 cardinais de Celso, descritos há mais de 2000 anos:

- Tumor
- Rubor
- Calor
- Dor

Mais:

- Alteração da funcionalidade

A lesão tecidular tem como primeira consequência a vasodilatação dos pequenos vasos sanguíneos locais, com consequente aumento do volume sanguíneo no local e diminuição do volume sanguíneo. Daqui resulta o rubor e o calor observados.

A segunda alteração é o aumento da permeabilidade vascular, particularmente nas vénulas pós capilares. Os mecanismos que contribuem para o aumento da permeabilidade são:

- a contracção das células endoteliais,
- a agressão directa ao endotélio,
- a lesão causada ao endotélio pelas células inflamatórias
- a activação da transcitose e a neoformação de vasos.

Do aumento da permeabilidade resulta a passagem para o interstício de líquido, de células e proteínas. O extravasamento de fluidos activa o sistema das cininas, da coagulação e fibrinolítico, o que contribui para o edema e para a dor.

Mediadores Químicos da Inflamação	
Produzidos localmente	Histamina Serotonina Interleucinas Prostaglandinas Leucotrienos
Derivados do plasma	Cininas Complemento Sistema de coagulação Sistema fibrinolítico H2O2 NO Radicais livres de O2

Muitos dos efeitos vasculares observados inicialmente no local da resposta são devidos aos efeitos directos de mediadores plasmáticos como a bradicinina e os fibrinopeptídeos. No entanto, algumas destas alterações também são devidas aos efeitos de anofilotoxinas do complemento como o factor C3a, C4a e C5a, que induzem desgranulação mastocitária com libertação de histamina. A histamina é um potente mediador da inflamação que tem como efeitos a vasodilatação e a contração do músculo liso. As prostaglandinas também contribuem para a vasodilatação e aumento da permeabilidade, associados com a resposta inflamatória aguda.

Algumas horas após o início das alterações vasculares, os neutrófilos aderem às células endoteliais e migram para o interstício. Os neutrófilos fagocitam os patogéneos e libertam mediadores que contribuem para a resposta inflamatória. Entre estes mediadores estão as proteínas activadoras de macrofagos - MIP-1α e MIP-1β – que atraem os macrofagos para o local da inflamação.

Os macrófagos chegam 5 a 6 horas após o início da actividade inflamatória. Exibem capacidade de fagocitose aumentada e libertam mediadores que contribuem para o processo inflamatório:

- IL1
- IL6
- TNFα

Adesão Leucocitária

O espaço intersticial contem um número reduzido de linfócitos. No entanto, durante o processo inflamatório, os linfócitos podem ser chamados aos tecidos. O endotélio constitui um grande porteiro entre a corrente sanguínea e os tecidos.

A adesão leucocitária e a diapedese são reguladas maioritariamente por moléculas que se ligam aos leucócitos e à superfície endotelial e por mediadores químicos que modelam a expressão e avidez das moléculas de adesão.

Moléculas de adesão	
Selectinas: **E (endotélio);** **P(endotélio e plaquetas);** **L(leucócitos)**	Responsáveis pela ligação inicial dos leucócitos ao endotélio vascular
Super família das imunoglobulinas: **ICAM – 1 e** **VCAM – 1;**	Servem de ligandos às integrinas leucocitárias e matrix extracelular
Integrinas	Expressas em vários tipos celulares e ligam-se às células endoteliais, outros leucócitos
Mucin-like":	Servem de ligandos para moléculas de adesão leucocitária

Os neutrófilos aderem fracamente à parede endotelial através de uma interacção de baixa afinidade entre hidratos de carbono e selectinas. As citocinas e outros mediadores químicos induzem a expressão de um número aumentado de seletinas que aumentam a força de adesão dos neutrófilos. Ainda assim, a força do fluxo sanguíneo vai libertando os neutrófilos e esta repetição de ligação e desconexão origina um processo que se denomina "*rolling"*.

As quimiocinas (IL-8, MIP-1β); factor activador de plaquetas, produtos do complemento (C5b, C5b67) e vários outros péptidos com grupo *N-formil* induzem alterações nas integrinas à superfície dos neutrófilos o que aumenta a afinidade destas para as moléculas da super família das Ig CAM. Subsequentemente, os neutrófilos migram, através dos vasos sanguíneos, para os tecidos.

O processo nos restantes leucócitos é sobreponível.[1]

b. Importância da estrutura dos macrólidos

O efeito imunomodelador dos macrólidos parece estar relacionado com a sua estrutura. Os macrólidos com 14 e 15 anéis – eritromicina, roxitromicina, claritromicina, e azitromicina – possuem actividade anti-inflamatória enquanto os macrólidos com 16 aneis não possuem. Esta diferença parece estar relacionada com a natureza altamente hidrofóbica dos macrólidos com 14 e 15 anéis de lactona ligados a açúcares de natureza hidrofílica. Esta característica biofísica distinta leva à formação de micelas do fármaco e promove a avidez e interacção preferencial dos macrólidos com os fosfolípidos no plasma e nos organelos intra-celulares nas células efectoras activadas que mantêm uma resposta inflamatória incontrolada e perpetuada – leucócitos, macrófagos, células epiteliais, células de globlet e fibrobastos. Este processo pode alterar o estado biofísico da membrana de dupla camada, incluindo fluidez e carga, e daí romper a integridade funcional das proteínas de membrana que regulam processos metabólicos chave intracelulares e vias transcripcionais da cascata inflamatória como por exemplo espécies reactivas de oxigénio, oxido nítrico e citocinas. Este efeito estabilizador de membrana será responsável em parte pelas propriedades anti-inflamatórias dos macrólidos.[2-3]

c. Macrólidos como anti-inflamatórios e imunossupressores

O efeito anti-inflamatório dos macrólidos foi presenciado pela primeira vez quando doentes a receber troleandomicina para o tratamento da asma diminuíram a sua necessidade em esteroides. Os trabalhos que se seguiram foram realizados maioritariamente por japoneses com doentes que sofriam de panbronquiolite difusa, uma doença inflamatória crónica que se caracteriza por tosse, sinusite persistente e inflamação neutrofílica das vias aéreas. O uso de macrólidos em doentes com panbronquiolite difusa resultou num aumento da sobrevida aos 10 anos de 12% para 90%.[4]

No entanto o uso prolongado e generalizado dos macrólidos pode levantar a questão de aparecimento de resistências. Pela experiência japonesa, onde a prevalência de Panbronquiolite difusa é mais elevada, estes agentes continuam a ser eficazmente usados como antibióticos [5]

Os efeitos moleculares e celulares dos macrólidos como anti-inflamatórios não estão completamente esclarecidos. No entanto incluem:

- Efeitos sobre a produção de muco
- Efeitos sobre as células inflamatórias
- Efeitos sobre as citocinas
- Efeitos sobre as defensinas e moléculas de adesão

i) Efeitos sobre a produção de muco

A produção de muco e a sua eliminação pelas células ciliares são uma primeira linha de defesa. A inflamação crónica pode induzir a hiperplasia e hipertrofia das células de clara e das glândulas submucosas causando hipersecreção de muco.[6]

A hipersecreção de muco é uma causa frequente de exacerbações agudas nas doenças respiratórias crónicas, estando associada a uma diminuição FEV1 e aumento do risco de hospitalizações nos doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica.

Vários estudos comprovam a eficácia dos macrólidos na redução da quantidade do muco. Por exemplo num estudo *"in vivo"* em doentes com rinite purulenta a administração de claritromicina 500mg/2 vezes ao dia por duas semanas diminuiu em todos os doentes e de forma significativa a quantidade de muco, bem como melhorou as características deste.[6]

Também numa estudo duplamente cego com placebo, 31 doentes com bronquite crónica, bronquiectasias e anbronquiolite difusa mostrou que a administração de claritromicina

100mg/2 vezes ao dia por 8 semanas diminui a quantidade de expectorado de 51g/dia para 24g/dia sem alterar a densidade bacteriana ou a flora.(55)

O mecanismo pelo qual os macrólidos diminuem a hipersecreção de muco não está ainda estabelecido.

Bactérias como a Pseudomonas aeruginosa estimulam a oxidação, tendo a eritromicina capacidade de a diminui. Isto é apontado como uma das possibilidadesde actuação nas doenças pulmonares supurativas. Existem exemplos do uso da eritromicina em patologias com reactividade das vias aéreas e excessiva acumulação de muco. Claritromcina foi estudade pela sua eficácia em suprimir a produção de muco pelas células de clara induzida pelo LPS num efeito dependente da dose o que não aconteceu com a amoxicilia e cefaclor.[7]

ii) Efeitos sobre as células inflamatórias

Num estudo experimental com coelhos testou—se o efeito da claritomicina em pielonefrites causadas por *Klebsiella pneumoniae* multi-resistentes. Chegou-se à conclusão que a administração de claritromicina não altera a replicação bacteriana mas diminui significativamente a inflamação local no baço, fígado e rim tanto à custa de neutrófilos como monócitos. Deste estudo conclui-se que a administração de claritromicina diminuiu tanto a inflamação sistémica como local o que é provavelmente atribuído ao efeito imunomodelador principalmente sobre os monócitos com dimuição dos níveis de TNFα e da actividade intracelular das caspase-3.[8]

Num estudo de comparação entre os efeitos da telitromicina – um derivado ketolide, devirado dos macrólidos – e a roxitromicina nas citocinas e formação oxido nítrico nas inflmações sistémicas agudas em ratos causadas pelo LPS mostrou-se que a roxitromicina diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNFα e IL-1β. Estes resultadosverificaram-se tanto quando se realizou uma única administração intra-peritonial como na administração contínua. Os resultados foram observados no trato respiratório bem como no fígado, rim e coração. A telitromicina mostrou neste estudo ter os mesmos efeitos que a roxitromicina.(48)

A bleomicina induz fibrose pulmonar por um mecanismo dependente de neutrófilos. Num estudo *"in vivo"* da eficácia dos macrólidos com 14 anéis em prevenir a fibrose verificou-se que a claritromicina mais do que a eritromicina e a roxitromicina, atenuam de forma significativa a expressão da RNA mensageiro da VCAM-1 durante fases iniciais da lesão pulmonar o que leva à inibição da migração leucocitária para as vias aéreas, resultando na prevenção da fibrose pulmonar.[9]

Estudos *"in vitro"* mostraram que a eritromicina é um inibidor da actividade elastase neutrofilica humana enquanto a fluritromicina inibe irreversivelmente esta proteína.[6]

A eritromicina inibe a produção de radicais de oxigénio nos neutrófilos , aumenta a quantidade a cAMP, acelerando a apotose.[6]

Estudos comparativos da acção da roxitromicina e eritromicina em relação à prednisolona mostraram que todos têm o mesmo efeito inibitório na proliferação celular de T CD4+ em resposta à proteína P6. Estes fármacos mostraram ainda inibição dose-dependente de INFγ, IL-5 e IL-8, mas a produção de IL-4 foi aumentada. Os fármacos mostraram ainda uma tendência para inibir a resposta imune das células dendríticas quando em cultura sem as T CD4+.[10]

iii) Efeitos sobre as defensinas e moléculas de adesão

Os macrólidos inibem a expressão de moléculas de adesão como ICAM-1, e-selectinas tanto a nível do epitélio brônquico como a nível dos PMN.[6]

A bleomicina induz fibrose pulmonar por um mecanismo dependente de neutrófilos. Num estudo *"in vivo"* da eficácia dos macrólidos com 14 aneis em prevenir a fibrose verificou-se que a claritromicina mais do que a eritromicina ea roxitromicina, atenuam de forma significativa a expressão da RNA mensageiro da VCAM-1 durante fases iniciais da lesão pulmonar o que leva à inibição da migração leucocitária para as vias aéreas, resultando na prevenção da fibrose pulmonar.[9]

d. Uso dos macrólidos em doenças particulares

Os efeitos anti-inflamatórios dos macrólidos podem ser úteis em numerosas patologias cuja base seja a inflamação. Actualmente esta utilização está melhor estudada e fundamentada nas doenças respiratórias crónicas, principalmente na sinusite crónica, na asma e na fibrose quística. No entanto doenças como a pneumonia, a DPOC e as bronquiectasias, entre outras, também podem beneficiar desta terapia.

i) Sinusite Crónica

A sinusite crónica é uma doença de etiologia desconhecida. Em alguns casos, doenças como os pólipos nasais, asma, fibrose quística, imunodefeciências e discinésia ciliar podem contribuir para o desenvolvimento de inflamação crónica nas vias aéreas superiores. A sinusite crónica pode ter também como etilogia problemas dentários.[11]

È uma doença caracterizada por aumento da quantidade e viscosidade das secreções, congestão nasal, dor facial e fadiga. Antibiótico e esteroides locais ou sistémicos podem proporcionar alívio temporário dos sintomas. Na maioria dos casos a cultura nasal é negativa. A mucosa é caracterizada por metaplasia das células epiteliais ciliadas que se tornam células epileliais escamosas. Há também um inflitrado inflamatório dominado por linfócitos, macrófagos, neutrófilos e eosinófilos.[11] Os níveis de mediadores inflamatórios como o factor estimulante de colnónias de macrofago-granulócito, IL-3 e IL-8 estão aumentados. Na maioria dos caso o tratamento cirúrgico é curativos, mas existe um grupo de doentes que não melhora com a cirurgia e necessita de terapêutica médica com corticoides.[11]

Existem cada vez mais evidências que os macrólidos poderão alterar a história natural desta doença através da inibição da produção de citocinas, da inibição do recrutamento de neutrófilos e por melhorando a função muco-ciliar a nível local, interrompendo assim o ciclo vicioso da inflamação crónica.[12]

O primeiro estudo publicado foi em in 1991 por Kikuchi et al no japão. Neste estudo 26 doentes com persistência dos sintomas após cirurgia foram tratados com 400-600mg/dia de eritromicina. A rinorreia foi reduzida em 60% dos doentes, a obstrução nasal em 60%, a hiposmia em 12% e a sensação de peso na cabeça em 100%. Foi concluído também que a terapia era efectiva mesmo na presença de bactérias resistentes à eritromicina como *Hemophilus influenza.* Outros estudos japoneses se seguiram com resultados semelhantes, mostrando consistentemente uma diminuição do tamanho dos pólipos nasais e uma diminuição de citocinas pró-inflamatórias nas secreções nasais.[11-12]

Em inglês, o primeiro artigo foi publicado em 1996 Hashiba e Baba trataram 45 doentes com sinusite crónica com 400mg de claritromicina durante 8 a 12 semanas. A melhoria da sintomatologia e da rinoscopia estavam directamente relacionadas com a duração da terapêutica. Após 12 semanas, 64% dos doentes tinham diminuição da viscosidade das secreções nasais, 56% tinham diminuição da quantidade de secreções nasais, 62% tinham diminuição do gotejamento pós-nasal e 51% tinham diminuição da obstrução nasal.[13]

Estudos mais recentes solidificam a evidência de que os macrólidos melhoram os sintomas de sinusite crónica, devido a um efeito anti-inflamatório, mas também por melhorar a função ciliar.[11]

Outro estudo com 12 doentes mostrou que o arejamento dos seios nasais é melhorado consideravelmente com a administração de 150mg de roxitromicina diariamente, embora a duração do tratamento não tenha sido esclarecida. A quimiotaxia dos neutrófilos e os níveis de IL-8 nas secreções nasais foram simultaneamente diminuídos. [11]

ii) Asma

A asma é uma doença inflamatória crónica caracterizada por diminuição do calibre das vias aéreas.

Existem 3 mecanismos implicados:

- Contração do músculo liso;
- Hipersecreção;
- Espessamento das paredes.

A infiltração celular com produção de citocinas pró-inflamatórias tem um papel preponderante na patogénese da asma. As principais células envolvidas neste processo são as Th2, os eosinófilos e os mastócitos.[3]

A terapia da asma é baseada no uso de anti-inflamatórios com o objectivo de diminuir a inflamação das vias aéreas e controlar os sintomas respiratórios. Os fármacos mais usados para o tratamento da asma são os broncodilatadores e os corticoesteroides. Terapias mais recentes incluem anti-leucotrienos e terapia imunosupressora.[14]

A experiência piloto no tratamento da asma com macrólidos teve lugar à 40 anos com a troleandomicina.

Nelson et al. e Kamada et al. avaliaram os efeitos da troleandomicina em uso isolado comparando com o seu uso associado aos corticoides (prednisolona e prednisona). Concluiram que a necessidade de corticoides diminuía, mas este facto estaria relacionado sobretudo com a inibição da metabolismo dos corticoesteroides, o que aumentava a sua concentração plasmática. Alertaram ainda para a possibilidade de a trolandomicina agravar os efeitos laterais dos corticoesteroides, como alterações da função hepática, diminuição da densidade mineral óssea, aumento da glicemia e hipercolesterolomia.[14]

Spector et al demontraram que o uso de troleandomicina diminuía em 50% a dependência de esteroides, diminuía a responsividade das vias aéreas e melhorava os resultados da espirometria e o controlo da asma. No entanto estes resultados estariam provavelmente relacionados com o matabolismo dos corticoesteroides. [3]

O uso de trolenadomicina foi discontinuado pelos seus efeitos laterais graves a longo prazo.[15]

Mais recentemente efeitos similares foram encontrados com outros macrólidos.[12].

Miyatake e al, realizaram um estudo para avaliar os efeitos da eritromicina na hiperreactividade brônquica, 23 doentes não corticodependentes receberam eritromicina oral durante 10 semanas. Demonstrou-se que esta é eficaz a diminuir a hiperreactividade brônquica na resposta à histamina, tanto na asma atópica como na não atópica. [12, 16]

Num estudo realizado em ratos, a administração de eritromicina durante 3 meses reduziu a produção de CINC 1, o equivalente ao IL-8 humano, pelos macrófagos alveolares.[17]

O mecanismo de acção da eritromicina na asma está relacionado com as suas acções anti-inflamatórias, como a inibição da quimotaxia dos neutrófilos, diminuição de produção de radicais livre de oxigénio pelos polimorfonucleares.[18] Os efeitos terapêuticos dos macrólidos na asma estão provavelmente relacionado com a diminuição de eosinófilos e e da proteína quimotaxica dos eosinófilos no soro e no

expectorado. *In vitro* mostrou-se a diminuição de quimiocinas como a IL-5 o que explica estes efeitos.[19]

Amayasu e al estudaram 17 adultos asmáticos e um curso de 8 semanas com 200mg de claritromicina/2 vezes por semana e verificaram uma redução da hiperreactividade brônquica no desafio com metacolina, bem como uma diminuição da sintomatologia e da contagem de eosinófilos na expectoração.[12]

Shimizu e tal num estudo realizado com 12 crianças asmáticas que necessitavam de internamentos prolongado para o controlo da asma, demonstrou-se que a roxitromicina reduz a hiperreactividade brônquica na provocação com histamina, embora não se tenha conseguido definir o mecanismo implicado. [18]

Gotfried e tal estudaram 21 doentes com asma corticodependente sob terapia com 500 mg de claritromicina 2 vezes ao dia por 6 semanas e verificaram um aumento no CVF, no FEV1, diminuição dos sintomas nocturnos e do desconforto torácioco, bem como a maioria dos doentes diminuiu a necessidade de corticoterapia.[12]

Kamoide et al estudaram 10 asmáticos com administração de roxitromicina 150mg por dia durante 3 meses e verificaram uma diminuição da reactividade brônquica e da síntese de radicais livres.[20]

Ekici e tal, estudaram 11 doentes com asma moderada tendo administrado 250mg de azitromicina oral durante 8 semanas. Observaram uma diminuição da hiperreactividade brônquica na provocação com metacolina , mas o FEV1 e o CVF não sofreram alterações.[12]

Tamaoki et al mostraram que eritromicina e roxitromicina atenuam a resposta contráctil do tecido brônquico *"in vitro".* Os macrólidos mostraram ter ainda um papel na melhoria da qualidade da expectoração e um impacto favorável na capacidade de explusão da expectoração.[12]

Shoji et al, efectuaram um estudo para investigar o efeito protectivo da roxitromicina na asma induzida por acidoacetilsalicílico. Concluíram que a roxitromicina produz um efeito anti-inflamatório associado com a diminuição da infiltração eosinofílica nos doentes com asma induzida por ASS. [20]

Ainda sobre a asma induzida pelo ASS, Amayasu et al concluíram que a claritromicina tem um efeito anti-bacteriano e actividade anti-inflamatória que estão relacionados com a diminuição da inflitração eosinofílica e melhoria dos sintomas e da hiperresponsividade.

Num estudo mais recente Simpson e al demonstraram uma diminuição da sibilância em doentes com asma refractária. Não foi no entanto demonstrada qualquer melhoria na hiperreactividade brônquica ou no FEV1. A melhoria da qualidade de vida foi acompanhada pela diminuição da neutrofilida da expectoração e dos níveis de IL-8 e da elastase dos neutrófilos.[20]

Black e tal, estudaram o efeito de 6 semanas de roxitromicina em 232 doentes asmáticos com infecção por C. pneumoniae. Houve uma melhoria significativa do PEP nocturno mas não do diurno. Os benefícios desapareceram após a interrupção da medicação. Os investigadores interpretaram esta melhoria como uma diminuição da carga de clamidea durante o tratamento com macrólidos.[20]

Como o C. pnumoniae e M. pneumoniae são largamente reconhecidos como despolotadores de exacerbações agudas numa grande percentagem de asmáticos, a actividade anti-bacteriana directa ou indirecta dos macrólidos pode contribuir para os efeitos benéficos destes na asma.[12, 19] Alguns macrólidos resultam *"in vitro"* na diminuição da função leucocitária, associada ao aumento da apoptose que pode contribuir para melhorar a resolução da inflamação. [19] Kraft e tal estudaram 52 doentes com asma crónica tratados com 500mg de claritromicina. Houve melhoria no FEV1 apenas nos asmáticos com PCR positivo para M.pneumoniae em comparação com os doentes com PCR negativo.[20]

iii) Fibrose Quística

A fibrose quistica é uma doença monogénica que tem um impacto multissistémico. A sobrevivência média é de > 41 anos.

Esta doença é caracterizada por infecção bacteriana crónica das vias aéreas que conduz a bronquiectasias e bronquioloectasias, insuficiência pancreática exócrina, disfunção intestinal, glândulas sudoriparas anormais e disfunção urogenital.[21]

As secreções dos doentes com FQ são espessas e difíceis de expectorar. Quando as vias aereas destes doentes são colonizadas por bactérias como Pseudomonas aeruginosa (PSA) e Staphylococcus aureos (SA) a produção de muco aumenta e as exacerbações tornam-se mais frequentes.

O lavado bronco alveolar de doentes com fibrose quística mostra um aumento do número de neutrófilos e da concentração de marcadores inflamatórios como IL-8, IL-6, IL-1b, TNF-α, leucotrieno B4, elastase dos neutrófilos e níveis diminuidos de IL-10.[22]

Na última década, alguns estudos clínicos foram desenhados para estudar a utilidade dos macrólidos nos doentes com FQ. A azitromicina foi na esmagadora maioria o macrólido seleccionado.

Existe actualmente evidência clínica para o uso de macrólidos na fibrose quística. Após o tratamento foi demonstrada uma melhoria FVC e FEV1. Os mecanismos ainda não estão totalmente esclarecidos.[23]

Souther et al realizaram uma meta-análise de 4 estudos com um total de 296 participantes. Demonstraram um benefício significativo no FEV1 em comparação com o placebo. Os autores concluíram que existe evidência suficiente para afirmar uma melhoria da função respiratória com a azitromicina, embora possam estar associados alguns efeitos laterais.

Clemente et al., realizaram um estudo randomizado duplamente cego com placebo com 82 doentes com uma média de idade de 11 anos, onde administraram azitromicina durante 12 meses. Não houve diferença significativa entre o grupo de tratamento e o grupo de controlo na final do estudo, embora inicialmente tenham

havido diferenças no FEV1. No entanto, o número de exacerbações foi menor no grupo de tratamento. Estes achados foram independentes da infecção por P.aeruginosa.[24]

Saiman et al realizaram um estudo randomizado com 185 doentes maiores de 6 anos infectados com Pseudomona aeruginosa com a administração de 250 ou 500 mg de azitromicina versus placeco durante 24 semanas. Houve uma melhoria relativa de 3,3% do FEV1, melhoria da CVF e aumento do peso no grupo de tratamento. Os efeitos adversos consistiram em náuseas, diarreia e sibílos. Concluíram que o tratamento com azitromicina está associado a uma melhoria clínica e deve ser recomendado para doentes com mais de 6 anos infectados cronicamente com pseudomonas aeruginosa.[25]

Pizarda et al, verificaram também um aumento do FEV1 com aumento do peso num estudo retrospectivo com 20 adultos sob terapia com azitromicina durante 21 meses.[20]

Tramper-stranders et al, realizaram um estudo prospective com 75 doentes com media de 29,1 anos tratados durante 4 anos com azitromicina. Verificaram um aumento do FEV1 no primeiro ano com posterior redução no segundo e terceiro ano. Além disso houve um aumento da resistência aos macrólidos pelo SA e pela PSA. [20, 26]

Wolter et al. realizaram um estudo randomizado com placebo com 60 adultos sob administração de azitromicina durante 3 meses. Resultou numa diminuição da taxa de declíneo do FEV1, no aumento da qualidade de vida e na diminuição da necessidade de antibióticos endovenosos e da inflamação sistémica, mostrada por medições da PCR.[20]

Equi et al, realizaram um estudo randomizado, duplamente cego com placebo com 20 adultos sob administração de azitromicina, concluíram que havia um aumento do FEV1 e uma diminuição da necessidade de antibióticos orais no grupo de tratamento.[20]

Hansan et al, realizaram um estudo com 45 doentes com uma média de idades de 27 anos com terapia com azitromicina durante 1 ano. Houve uma melhoria do FEV1 e

CVF, aumento do peso e dimiuição das estirpes mucosas da PSA. Concluiram ainda que administração de azitromicina é segura.[27]

Pukhalsky et al, realizaram um estudo com 27 doentes com media de 12 anos, 13 dos quais com infecção por PSA, aos quais administraram claritromicina durante 12 meses. Observaram um aumento do FEV1 e da CVF. Além disso, verificaram diminuição do TNF-α na expectoração e uma diminição menos sustentada da IL-8. [23]

O mecanismo de acção dos macrolidos não está ainda totalmente compreendido mas acredita-se que seja multifactorial e relacionado com os efeitos anti-inflamatórios; a inibição da sintese de alginato; e a modulação do "quorum sensing", síntese de proteínas bacterianas e virulência bacteriana.[5, 28]

Alguns estudos realizados para investigar o mecanismo de acção dos macrólidos na FQ não conseguiram esclarecer estes mecanismos.[13]

2. Macrólidos como pró-cinéticos

Um efeito lateral importante relatado da eritromicina é a sua acção pro-cinética no intestino delgado. Aproveitando este efeito lateral alguns autores imaginaram usá-la primariamente como pró-cinético.

Esta característica da eritromicina,conhecida há mais de 20 anos, está relacionado com o facto de ser um agonista da motilina. A motilina é uma hormona péptica secretada pelas células enterocromafins do intestino delgado durante a digestão e tem um papel fundamental na contracção do músculo liso. [29-30] Peeters et al realizaram estudos *"in vitro"* que corrobora que a eritromicina A(EMA) mimetize os efeitos da motilina. A curva de responsa da EMA é paralela à da motilina e os efeitos da motilina e da EMA são adictivos. A EMA não teve qualquer efeito nos tecidos de musculo liso de ratos ou cães mas teve nos humanos. A EMA, tal como a motilina, não funcionou no íleo. Conclui-se assim que a EMA é também agonista da motilina.[31]

O efeito motor da eritromicina é mediado por diferentes vias. A actividade prematura é mediada pela activação de uma via colinergica intrínseca, enquanto a manutenção da resposta é mediada por uma via que envolve potencialmente a activação dos receptores musculares. [19]

Esta acção pró-cinética de alguns macrólidos pode ser de grande importância clínica em condições associadas com hipomotilidade esofágica como a estase gástrica, refluxo gastro-esofágico e ileo pós-operatório. Isto levou ao desenvolvimento de novos macrólidos com actividade gastrointestinal potenciada, mas sem actividade antimicrobiana.[31] Sato et al, estudaram um derivado da eritromicina, o EM523 que mostrou eficácia na estimulação da motilidade gastrointestinal em coelhos. Inatomi et al., mostraram que ao contrário da motilina este composto é activo quando administrado por via oral ou intraduodenal. [32] Satoh et al. mostraram também estes efeitos em humanos. [32] Vários estudos clínicos mostraram a efectividade de outros derivados da eritromicina. [33]

Varannes et al estudaram o efeito da eritromicina no estômago proximal e concluíram que a eritromicina administrada em baixas doses, não efectivas em termos anti-microbianos, aumenta o tónus gástrico e reduz dramaticamente a duração do relaxamento pós-prandial. O facto de não haver libertação de motilina aquando a

administração de eritromicina, sugere que esta actue directamente nos receptores da motilina no estomago proximal. Não foi possivel neste estudo excluir uma acção pela via colinergica.[34]

Sato et al realizara um estudo com coelhos para analisar se a *N*-methyl.-*N*-isopropyl-8,9-anhydroerythromycin A 6,9-hemiacetal_EM574, um derivado da eritromicina é um agonista do receptor da motilina. Os resultados indicaram que o EM547 é um potente agonista da motilina[32]

Ainda em estudos com animais, Itoh et al estudaram a administração endovenosa de eritromicina numa dose de 7mg/kg em cães, o que corresponde a uma dose de 500mg em humanos. Resultou num aumento marcado da actividade electomotora e no aumento dos movimentos do intestino tanto pré como pós prandial. Efeitos semelhantes foram encontrados em humanos. [29, 33]

Doses diferentes de eritromicina A podem ter diferentes efeitos. Com 400mg de eritromicina a actividade foi transmitida ao intestino delgado enquanto com 200 e 350mg a actividade ficou restrita ao estômago e foi seguida por um período de contração antral intensa.[30, 35] Compostos derivados dos macrólidos sem efeitos antibioticos já foram sintetizados e estão a ser desenvolvidos há vários anos para o uso em humanos.[29]

A gastroparésia caracteriza-se pela demora sintomática no esvaziamento gástrico após uma refeição sólida ou líquida, secundário a motilidade gastrica prejudicada. [21] Janssens e al estudaram o uso de eritromicina em 10 doentes diabéticos com gastroparésia grave, tendo-se verificado uma diminuição do tempo de esvaziamento gástrico tanto para líquidos como para sólidos.[36] Ainda em doentes com gastroparésia, um case-report de Mozwecz et al de um doente com gastroparésia grave com vagotomia mostrou que uma melhoria trânsito gástrico quando 250mg de eritromicina eram administradas 30 minutos antes das refeições. [37]

A pseudo-obstrução intestinal é definida como um aumento do tempo de trânsito gastrointestinal em virtude da lesão dos nervos entéricos ou do músculo liso intestinal.[21] Em doentes com pseudo-obstrução crónica, *Panganamamula e tal* recomendam o uso de eritromicina numa dose de 50 a 250 mg oral ou endovenoso 3 a

4 vezes na dose de 1 a 2 mg/kg ate 6mg/kg de 8/8horas. Chamam a atenção para os efeitos pró-arritmicos da eritromicina, recomendando a monitorização cardíaca quando a administração é endovenosa e em doses altas. Além disso alertam para possíveis efeitos laterais como dor abdominal, náuseas, diarreia e vómitos. Alertam ainda que o uso crónico de eritromicina pode resultar em taquifilaxia ou down-regulation do receptor da motilina. [38]

A eritromicina demonstrou capacidade de acelarar o esvaziamento da vesicula, um efeito também relcionado com a motilina. Acalovschi et al conduziram um estudo para comprar o efeito da claritromicina com a eritromicina e concluiram que o efeito pro-cinético da claritromicina na vesicula é similar ao da eritromicina. [39]

Bortolotti el al realizaram um estudo randomizado duplamente cego controlado com placebo com 16 doente com diagnóstico de dispepsia funcional. Verificaram que a claritromicina também é capaz de estimular a motilidade gastrointestinal tal como a eritromicina.[40]

O refluxo gastroesofágico foi implicado na patogénese da rejeicção crónica do transplante de pulmão. Dentro desta perspectiva, Mertens et al realizaram um estudo para avaliar os efeitos da azitromicina no refluxo gastro-esofágico de doentes pós transplante de pulmão. Concluiram que estes doentes tinham menor reluxo gastro-esofágico e menor aspiração de acidos biliares. [41]

O facto de a eritromicina ser um antibiótico o seu uso generalizado como pró-cinético pode levantar alguns problemas em relação ao aparecimento de resistências. A bibliografia existente não é consensual. Hawkyard e tal concluíram da sua investigação que o uso de eritromicina como pró-cinetico nos doentes críticos só deve ser defendida quando não houver resposta a outros pró-cinéticos. Não compensando o seu uso generalizado em virtude da possibilidade de desenvolvimento de resistências.[42] Guerin e tal em 2002 fazem uma nota para o editor da revista Chest mostrando a sua preocupação em relação ao uso de eritromicina como pró-cinético. Eles alegam que o uso em baixas doses de eritromicina pode promover o aparecimento de resistências e daí o uso de eritromicina como agente pró-cinético sem estudos em relação ao desenvolvimento de resistências deve ser evitado[43]. Gokhan et al também numa nota ao editor da revista Chest alegam que embora a

questão da resistências seja pertinente não existe nenhum estudo que comprove que tal aconteça. A hipomotilidade esofágica afecta até 50% dos indivíduos que estão sob ventilação mecânica o que está associado a complicações importantes como aspiração, esofagite e impedimento da administração de alimentação enteral, assim como pode promover a ocorrência de peritonite bacteriana espontânea. Daí a hipomotilidade esofágica é um problema importante destes doentes e deve ser tratada sempre que possível. Assim o uso de baixas doses de eritromicina terá um balanço positivo nos doentes sob ventilação mecânica.[43]

Alguns autores levantam ainda a problemática da segurança da eritromicina. Em vários estudos a eritromicina foi indicada com uma associação positiva a risco de torsade de pointes.[44] Wayne and al realizaram um estudo retrospectivo com 1,249,943 pessoas-ano nos quais se incluíam 1476 casos confirmados de morte cadíaca súbita.Concluíram que a taxa de morte súbita cardíaca era duas vezes mais alta nos doentes a fazer eritromicina em comparação com aqueles que não faziam este antibiótico. No entanto, este risco parece ser nulo nos doentes que fizeram previamente eritromicina e a descontinuaram.[45]

a. Uso dos macrólidos como pró-cinético nas crianças

O refluxo gastro-esofágico é estimado em 18% das crianças e pode ocorrer mais frequentemente em crianças com co-morbilidades. Geralmente é uma doença auto-limitada e não complicada que resolve por volta dos 12-15 meses. No entanto, em alguns casos foi associada a problemas respiratórios crónicos, diminuição do crescimento e morte súbita do recém-nascido. A base do tratamento é a terapia anti-ácido, no entanto alguns autores defendem o uso de pró-cineticos. Os dois pró-cinéticos mais usados são a metoclopramida e a eritromicina.

Numerosos estudos observacionais reportam que a eritromicina é segura e melhora a tolerância alimentar nos doentes pediatricos.

Costalos e tal, realizaram um estudo radomizado com placebo em bebés pré-termo com doses orais de 1.5mg/kg quatro vezes por dia tendo concluído que a eritromicina é eficaz em diminuir o tempo de trânsito intestinal total.[46] Em outro estudo randomizado com placebo mostraram que havia diminuição do tempo de

contractilidade antral com o tratamento com eritromicina em comparação com o placebo. Concluíram que a eritromicina oral nos lactentes pré-termo com intolerância alimentar melhora tanto a contractilidade antral como diminui o tempo total de trânsito intestinal. [47]

Tonelli et al estudaram indivíduos com fibrose quística nos quais havia gastroparésia. A gastroparésia ocorre nos doente com fibrose quística, mesmo naqueles com função respiratória relativamente preservada. O tempo de esvaziamento gastrico era de 191,4±91.4 minutos e após a administração endovenosa de eritromicina diminuiu para 12.2±6 minutos.Os doente seguidos durante 3±2.1 anos. Concluíram que a eritromicina é efectiva nos doentes com fibrose quística e gastroparésia tanto quando é administrada agudamente como crónicamente. [48]

A intolerância alimentar devido a dismotilidade gastrointestinal functional e colestase associada a nutrição parenteral são problemas comuns dos bebés com pré-termo com baixo peso ao nascer. Nuntnarumit et al desenharam um estudo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo para determiniar a eficácia e a segurança oral da eritromicina em 46 bebés pré-termo com intolerância oral. O tempo de alimentação foi menor nos bebés tratados com eritromicina e o número de recusas alimentares foi significativamente menor no grupo de tratamento. Não observaram nenhum episódio de sépsis, enterocolite necrotizante ou colestase. [49]

Pak et al realizaram um estudo randomizado, duplamente cego com placebo para avaliar a efectividade de altas doses de eritromicina oral como um agente pro-cinético com 182 lactentes. A incidência de colestase associada a nutrição parenteral foi menor no grupo de tratamento e a duração da nutrição parental foi reduzida em 10 dias. Verificaram ainda que os bebés no grupo de tratamento tiveram menor incidência de septicemia e nenhum efeito lateral significativo foi relacionado com o tratamento.[50]

A eritromicina parece ser em primeiro lugar segura, levantando-se aqui algumas questões em relação às resistências. A diminuição da incidência de sepsis poderá estar relacionada com o efeito antibiótico mas também com a melhoria do estado geral e nutricional dos bebés. Esta questão é pertinente e crucial para a implementação deste fármaco em larga escala como pró-cinético. Além da segurança farmacológica a eritromicina mostra-se realmente eficaz na melhoria da recusa alimentar, da

dismotilidade funcional com melhoria nutricional e na diminuição da colestase associada a nutrição parenteral.

Venkatasubramani e al realizaram um estudo para avaliar os efeitos colónicos da eritromicina em crianças e concluíram que esta não terá um efeito procinético nas doses de 1mkg/kg nas crianças com obstipação crónica intratável.[30] Os resultados do efeito da eritromicina na mucosa colónica são conflituosos. Poucos estudos mostraram efeito deste fármaco na motilidade do cólon.[30]

III. CONCLUSÃO

O efeito anti-inflamatório dos macrólidos foi presenciado pela primeira vez no tratamento da asma, quando estes diminuíram inesperadamente necessidade de corticoides. Desde então têm eficácia comprovada e indiscutível na panbronquiolite difusa.

O efeito imunomodelador dos macrólidos está relacionado com a sua estrutura, tendo apenas esses efeitos os macrólidos de 14 e 15 aneis.

Os efeitos moleculares e celulares dos macrólidos como anti-inflamatórios incluem efeitos sobre a produção de muco, sobre as células inflamatórias, sobre a produção de citocinase sobre as defensinas e moléculas de adesão.

Na sinusite crónica a literatura é unânime em relacionar uma melhoria clínica com o uso prolongado dos macrólidos. Apesar de toda esta evidência faltam estudos randomisados e duplamente cegos com placebo antes de a utilização dos macrólidos em grande escala nesta patologia seja possível. Não existem também estudos a longo prazo que avaliem os efeitos da cessasão do tratamento com macrólidos.

De acordo com as publicações dos últimos anos, a terapia com macrólidos melhora os sinais e sintomas dos doentes asmáticos, o que resulta provavelmente das suas propriedades anti-inflamatórias. Fazendo um balanço das evidências “in vivo” e “in vitro”, o tratamento a médio/longo prazo com macrólidos tem pelo menos um efeito benéfico moderado nos doente com asma. Este efeito será pelo menos em parte independente da sua actividade anti-microbiana. Os macrólidos apresentam-se assim como uma terapia promissora no controlo da asma, no entanto faltam estudos multicentricos, radomizados e duplamente cegos de maiores dimensões.

Os macrólidos têm benefício comprovado na fibrose quística. A terapia a longo prazo comprovou em quase todos os estudos melhorar o FEV1 e diminuir o número de exacerbações. Esta melhoria parece independente da infecção por Pseudomonas aeruginosa. Não se encontraram efeitos lateriais significativos. O mecanismo de acção não está completamente esclarecido mas acredita-se que seja multifactorial e relacionada com os efeitos anti-inflamatórios destaclasse de fármacos. Faltam estudos multicentricos a longo prazo para ser possível validar estes achados.

A eritromicina é o macrólido do qual se tem mais experiência no uso como pró-cinético, embora outros macrólidos como a claritromicina e azitromicina pareçam ter também um efeito sobreponível. Este efeito parece estar dependente de uma acção agonista dos receptores da motilina.

Esta acção pró-cinética de alguns macrólidos esta bem estabelecida e é de grande importância clínica em condições associadas com hipomotilidade esofágica, como estase gástrica e refluxo gastro-esofágico, nos distúrbios funcionais gastrointestinais e no ileo pós-operatório, assim como na hipomotilidade da vesicula biliar.

O aumento das resistências parece uma problemática pertinente, mas serão necessários mais estudos prospectivos e retrospectivos para esclarecer as dúvidas existentes. O efeitos laterais da eritromicina são graves e potencialmente fatais, como arritmias. Mas são tanbém necessários mais estudos direccionados aos doentes que fazem esta medicação com o objectivo pró-cinético.

O uso da eritromicina como pró-cinetico parece uma alternativa tanto nos bebés pré-termo com colestase associada a nutrição parenteral, como nos lactentes com refluxo gastro-esofágico, dismotilidade intestinal funcional e com recusa alimentar. Mais estudos direccionados para os efeitos laterais deste fármacos em crianças são necessários. Será ainda importante avaliar o papel da formação de resistências.

IV. BIBLIOGRAFIA

1. Richard A. Goldsby, T.J.K.a.B.A.O., *Kuby Immunology*, ed. 4e.
2. Kevin W. Garey, A.A., Larry H. Danziger and Israel Rubinstein, *Tissue Reparative Effects of Macrolide Antibiotics in Chronic Inflammatory Sinopulmonary Diseases.* Chest, 2003. **123**: p. 261-265.
3. Rubinstein, U.H.a.I., *Low-dose, long-term macrolide therapy in asthma: An overview.* Clinical and Molecular Allergy 2004, , 2004. **2:4**.
4. Keicho N, K.S., *Diffuse panbronchiolitis: role of macrolides in therapy.* Am J Respir Med, 2002. **1**(2): p. 119-31.
5. Cristina Cigana, E.N., Matteo Pasetto, Baroukh Maurice Assael, Paola Melotti, *Anti-inflammatory effects of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells.* Biochemical and Biophysical Research Communications, 2006. **350**: p. 977-982.
6. Rubin, M.S.a.B.K., *Macrolides and airway inflammation in children.* PAEDIATRIC RESPIRATORY REVIEWS, 2005. **6**: p. 227-235.
7. Williams, J.D., *Non-antimicrobial activities of macrolides.* International Journal of Antimicrobial Agents 2001. **18**: p. S89-S91.
8. Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis*, V.T., Pantelis Koutoukas, Fotini Baziaka, Maria Raftogiannis, Anastasia Antonopoulou, Theodoros Adamis, Labros Sabracos and Helen Giamarellou *Claritromycin is an effective immunomodulator in experimental pyelonephritis caused by pan-resistant Klebsiella pneumoniae.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2006. **57**: p. 937-944.
9. Sameer K. Mathur, B.M.E., John Varga and Steven J. Ackerman, *Eosinophil-Fibroblast Interactions in Fibrogenesis.* Chest, 2001. **120**: p. S20.
10. Yoshiya Ishida, Y.A., Yasuaki Harabuchi, *Effects of macrolides on antigen presentation and cytokine production by dendritic cells and T lymphocytes.* International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2007. **71**: p. 297-305.
11. Cervin, A., *The Anti-inflammatory Effect of Erythromycin and its Derivatives, with Special Reference to Nasal Polyposis and Chronic Sinusitis.* Acta Otolaryngol ; : , 2001. **121**: p. 83 - 92.
12. Gotfried, M.H., *Macrolides for the Treatment of Chronic Sinusitis, Asthma, and COPD.* Chest, 2004. **125**: p. 52S-61S.
13. Amanda C. Equia, J.C.D., Hazel Painter,, A.B. Stephen Hydec, Duncan M. Geddesa,, and E.W.F.W. Altona, *Exploring the mechanisms of macrolides in cystic fibrosis.* Respiratory Medicine, 2006. **100**: p. 687-697.
14. G. Ferrara, M.L., F. Franco, L. Corbetta, L.M. Fabbri, L. Richeldi, *Macrolides in the treatment of asthma and cystic fibrosis.* Respiratory Medicine, 2005. **99**: p. 1-10.
15. Black, P.N., *Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics.* Eur Respir J, 1997. **10**: p. 971-972.
16. H Miyatake, F.T., H Taniguchi, R Suzuki, K Takagi and T Satake, *Erythromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in asthma.* Chest, 1991. **99**: p. 670-673.
17. Giamarellos-Bourboulis, E.J., *Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators.* International Journal of Antimicrobial Agents, 2008. **31**: p. 12-20.
18. Toshio Shimizu, M.K., Hiroyuki Mochizuki, Kenichi Tokuyama, Akihiro Morikawa and Takayoshi Kuroume, *Roxithromycin Reduces the Degree of Bronchial Hyperresponsiveness in Children with Asthma.* Chest, 1994. **106**: p. 458-461.
19. Michael J. Parnham, K.O., *Antibiotics for Asthma?* Pediatric Pulmonology, 2004. **52** (Supplement 26).
20. Woodhead, P.A.J.C.a.M.A., *Long-term macrolide therapy in chronic inflammatory airway disease.* Eur Respir J, 2009. **33**: p. 171-181.

21. Anthony S. Fauci, E.B., Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, and Joseph Loscalzo, *Harrison's Principles of Internal Medicine, 17e*.
22. Claudia L. Ordonaez, M.S., H. Grundland, Jane T. Liu, and Homer A. Boushey, *Effect of Clarithromycin on Airway Obstruction and inflammatory Markers in Induced Sputum in Cystic Fibrosis: A Pilot Study.* Pediatric Pulmonology, 2001. **32**: p. 29±37.
23. Alexander L. Pukhalsky, G.V.S., Nikolai I. Kapranov, Svetlana N. Kokarovtseva, Daria Pukhalskaya and Natalia J. Kashirskaja, *Anti-inflammatory and immunomodulating effects of clarithromycin in patients with cystic fibrosis lung disease.* Mediators of Inflammation, 2004. **13(2)**: p. 111/117.
24. A Clement, A.T., E Leroux, S Ravilly, B Fauroux, J-P Jais, *Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a double blind, placebo controlled trial.* Thorax, 2006. **61**: p. 895-902.
25. Mayer-Hamblett, L.S.B.C.M.N., *Azithromycin in Patients With Cystic Fibrosis Chronically Infected With Pseudomonas aeruginosa: A Randomized Controlled Trial.* JAMA, 2003. **290**(13): p. 1749-1756
26. C.R. Hansena, T.P., N. Hoibybc, H.K. Johansenbc, *Long-term, low-dose azithromycin treatment reduces the incidence but increases macrolide resistance in Staphylococcus aureus in Danish CF patients.* Journal of Cystic Fibrosis, 2009. **8**(1): p. 58-62.
27. Christine Rønne Hansena, T., Tacjana Presslera, Christian Koch F, Niels Høib, *Long-term azitromycin treatment of cystic fibrosis patients with chronic Pseudomonas aeruginosa infection; an observational cohort study.* Journal of Cystic Fibrosis, 2005. **4**: p. 35- 40.
28. Proesmans M, V.F., De Boeck K, *What's new in cystic fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defect.* European Journal of Pediatrics, 2008. **167**(8).
29. Hiroshi, K., *MACROLIDE-TYPE MOTILIN RECEPTOR AGONISTS: ACID-STABLE 12-O-METHYL-8,9-ANHYDROERYTHROMYCIN A 6,9-HEMIACETALS.* Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1995. **5**: p. 835-838.
30. Venkatasubramani Narayanan, R.C.D.e.M.R.S., *Erythromycin lacks colon prokinetic effect in children with functional gastrointestinal disorders: a retrospective study.* BMC Gastroenterology, 2008. **8**: p. 38.
31. T. Peeters G. Matthijs, I.D., T. Cachet, J. Hoogmartens and G. Vantrappen, *Erythromycin is a motilin receptor agonist.* Gastrointestinal and Liver Physiology, 1989. **257**(3): p. 470-G474.
32. Fumihiko Sato, M.S., Shogo Marui, Nobuhiro Inatomi, Akio Shino, Zen Itohd, Satoshi Omurae, *EM574, an erythromycin derivative, is a motilin receptor agonist in the rabbit.* European Journal of Pharmacology, 1997. **322**: p. 63-71.
33. Williams, J.D., *Non-antimicrobial activities of macrolides.* International Journal of Antimicrobial Agents, 2001: p. s89-s91.
34. Bruley, V.S., *Erythromycin Enhances Fasting and Postprandial Proximal Gastric Tone in Humans.* Gastroenterology, 1995. **109**: p. 32-39.
35. Roland, V.H.C.e.J.K., *The use of erythromycin as a gastrointestinal prokinetic agent in adult.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2007. **59**: p. 347-358.
36. Peeters, T.L., *Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin.* NEJM, 1990. **322**: p. 1028-1031.
37. Mozwecz, H., *Erythromycin Stearate as Prokinetic Agent.* Digestive Diseases and Sciences, 1990. **35**: p. 902-905.
38. Henry, V.P.K.e.P.P., *Current Treatment Options in Gastroenterology.* Chronic Intestinal, 2005. **8**: p. 3-11.
39. Acalovschi Monica, D.D.L.e.H.C., *Oral clarithromycin enhances gallbladder emptying induced by a mixed meal in healthy subjects.* European Journal of Internal Medicine, 2002. **13**: p. 104-107.
40. M. BORTOLOTTI, C.M., F. BRUNELLI, P. SARTI, and M. MIGLIOLI, *Effect of Intravenous Clarithromycin on Interdigestive Gastroduodenal Motility of patients with Functional*

Dyspepsia and Helicobacter pylori Gastritis. Digestive Diseases and Sciences, 1999. **44**(12): p. 2439 ± 2442.
41. Mertens, V., *Azithromycin Reduces Gastroesophageal Reflux and Aspiration.* 2009. **59**: p. 972-979.
42. Koerner, C.V.H.a.R.J., *The use of erythromycin as a gastrointestinal prokinetic agent in adult critical care: benefits versus risks.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2007. **59**: p. 347-358.
43. Leibinger, J.M.G.a.F., *Why Not To Use Erythromycin in GI Motility.* Chest, 2002. **121**: p. 301-302.
44. D. Shaffer, S.S., J. Korvick, P. Honig, *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**: p. 197-200.
45. Katherine T. Murray, S.M., Sukumar Suguna Narasimhulu, Kathi Hall, C. Michael Stein, *Oral Erythromycin and the Risk of Sudden Death from Cardiac Causes* N Engl J Med, 2004. **351**: p. 1089-96.
46. C. Costalosa, V.G., V. Skouteria, A. Gounaris, *The effect of low-dose erythromycin on whole gastrointestinal transit time of preterm infants.* Early Human Development, 2001. **65**: p. 91- 96.
47. Costalos, C., *Erythromycin as a prokinetic agent in preterm infants.* J Pediatr Gastroenterol Nutr., 2002. **34**: p. 23-5.
48. AdrianoTonelli, *Erythromycin improves gastric emptying half-time in adult cystic fibrosis patients with gastroparesis.* Journal of Cystic Fibrosis, 2009. **8**: p. 193-197.
49. Nuntnarumit, P., *EFFICACY OF ORAL ERYTHROMYCIN FOR TREATMENT OF FEEDING INTOLERANCE IN PRETERM INFANTS* J Pediatr Gastroenterol Nutr., 2006. **148**: p. 600-5.
50. PAK C., C.H.L., SAMUEL P. S. WONG, HUGH S. LAM, FLORA Y. B. LIU, KING W. SO, CHEUK Y. LEE, and TAI F. FOK, *High-Dose Oral Erythromycin Decreased the Incidence of Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Preterm Infants.* GASTROENTEROLOGY, 2007. **132**: p. 1726-1739.