

Interpretação do Antibiograma na prática clínica diária

CURSO ON-LINE IBERO-AMERICANO
27 DE JULHO - 14 DE SETEMBRO DE 2016
web: ATBgrama.evimed.net



Manual de Mecanismos de Resistência aos Antibióticos

Macrolídeos e Lincosamidas

Prof. Agdo. Dr. Rafael Vignoli^{1,2}

Prof. Adj. Dra. Lorena Pardo^{1,3}

¹Departamento de Bacteriologia e Virologia, Faculdade de Medicina, Universidad de la República, Uruguai.

²Integrante do Sistema Nacional de Investigadores do Uruguai (Nível I).

³Clínica Pediátrica, Faculdade de Medicina, Universidad de la República, Uruguai.

Tabela de conteúdo

Tabela de conteúdo	1
Macrolídeos e Lincosamidas.....	1
1. Macrolídeos.....	1
2. Lincosamidas	9
3. Referências	11

Macrolídeos e Lincosamidas

1. Macrolídeos

1.1. Classificação e Estrutura

Os macrolídeos compreendem um conjunto de antibióticos, bacteriostáticos, constituídos por um anel macrocíclico de lactona ao qual se ligam um ou mais açúcares por ligação glicosídica¹.

Interpretação do Antibiograma na prática clínica diária

CURSO ON-LINE IBERO-AMERICANO
27 DE JULHO - 14 DE SETEMBRO DE 2016
web: ATBgrama.evimed.net

EUCAST



Podem ser classificados de acordo com a quantidade de átomos que formam o anel de lactona: 14 átomos eritromicina e claritromicina, 15 átomos azitromicina e 16 átomos espiramicina¹. Ver imagem 1 e tabela 1.

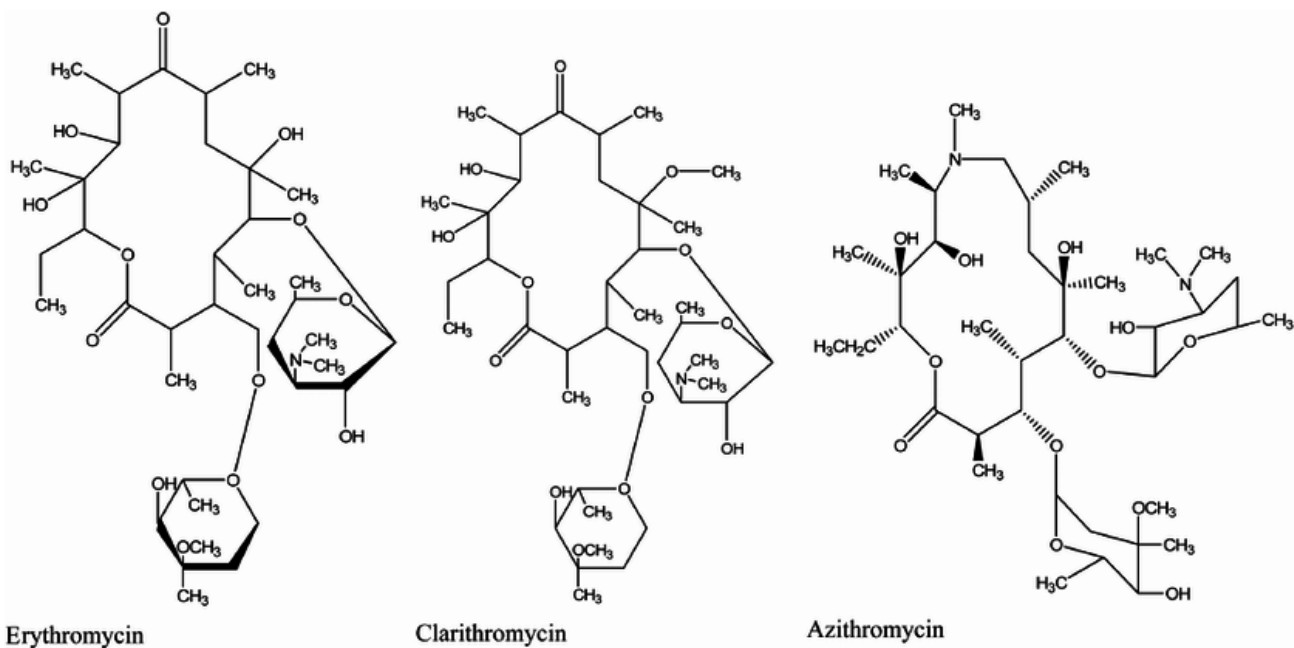


Figura 1. Estrutura química dos macrolídeos onde se mostra o anel de lactona e os dois aminoaçúcares presentes na eritromicina, claritromicina e azitromicina.

Tabla 1

Clasificación en relación con el número de átomos del anillo macrolactónico

14 átomos	15 átomos	16 átomos
Eritromicina Clarithromicina Roxitromicina Telitromicina (cetólido)	Azitromicina (azólido)	Diacetilmidecamicina Espiramicina Josamicina

Tabla 1. Extraído de Cobos-Trigueros y cols ¹

Interpretação do Antibiograma na prática clínica diária

CURSO ON-LINE IBERO-AMERICANO
27 DE JULHO - 14 DE SETEMBRO DE 2016
web: ATBgrama.evimed.net



A eritromicina, o primeiro macrolídeo utilizado cerca do ano 1950 na prática clínica, procede de *Saccharopolyspora erythraea*. É ativa frente às bactérias Gram positivas como *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, Enterococos, algumas espécies Gram negativas como *N. gonorrhoeae*, *B. pertussis* e *H. influenzae*; tendo a vantagem adicional de atuar em microrganismos intracelulares como *Legionella* e *Chlamydia* assim como em *M. pneumoniae*².

Os derivados semi-sintéticos de eritromicina incluem, em uma primeira instância, azitromicina e claritromicina, constituindo os macrolídeos de segunda geração.

A terceira geração deste grupo de antibióticos está constituída pelos cetolídeos.

Os macrolídeos são utilizados, fundamentalmente, para o tratamento de infecções por Gram positivos, e dentre eles, a azitromicina é a que tem melhor atividade sobre alguns Gram negativos como *Haemophilus influenzae* e *Neisseria gonorrhoeae*. Adicionalmente tem sido proposta como uma opção terapêutica para o tratamento das diarreias com sangue.

1.2. Mecanismo de ação

Este grupo de antibióticos tem como mecanismo de ação inibir a alongamento da cadeia proteica. Atuam no ribossomo bacteriano, um complexo proteico, formado por duas subunidades nomeadas de acordo com seu coeficiente de sedimentação (30S e 50S).

A cadeia proteica em formação alonga-se em um domínio localizado na subunidade maior do ribossomo. É nesse “centro” onde são adicionados os aminoácidos que emergem do ribossomo através de um setor chamado por alguns autores “túnel de saída”.

Os macrolídeos ligam-se ao ribossomo bacteriano nesse setor, fechando o túnel e bloqueando dessa forma a tradução de proteínas na bactéria^{3,4}. Vide imagem 2.

Com certeza, devido ao grande tamanho da subunidade 50S do ribossomo e à variabilidade interespecie deste complexo proteico, apesar de ser uma estrutura bastante conservada nos microrganismos; não todos os macrolídeos se ligam exatamente no mesmo sítio. Por exemplo a azitromicina também se localiza de maneira estreita no túnel de saída da cadeia polipeptídica, mas afasta-se mais do sítio ativo desta subunidade que a eritromicina⁵.

Interpretação do Antibiograma na prática clínica diária

CURSO ON-LINE IBERO-AMERICANO
27 DE JULHO - 14 DE SETEMBRO DE 2016
web: ATBgrama.evimed.net

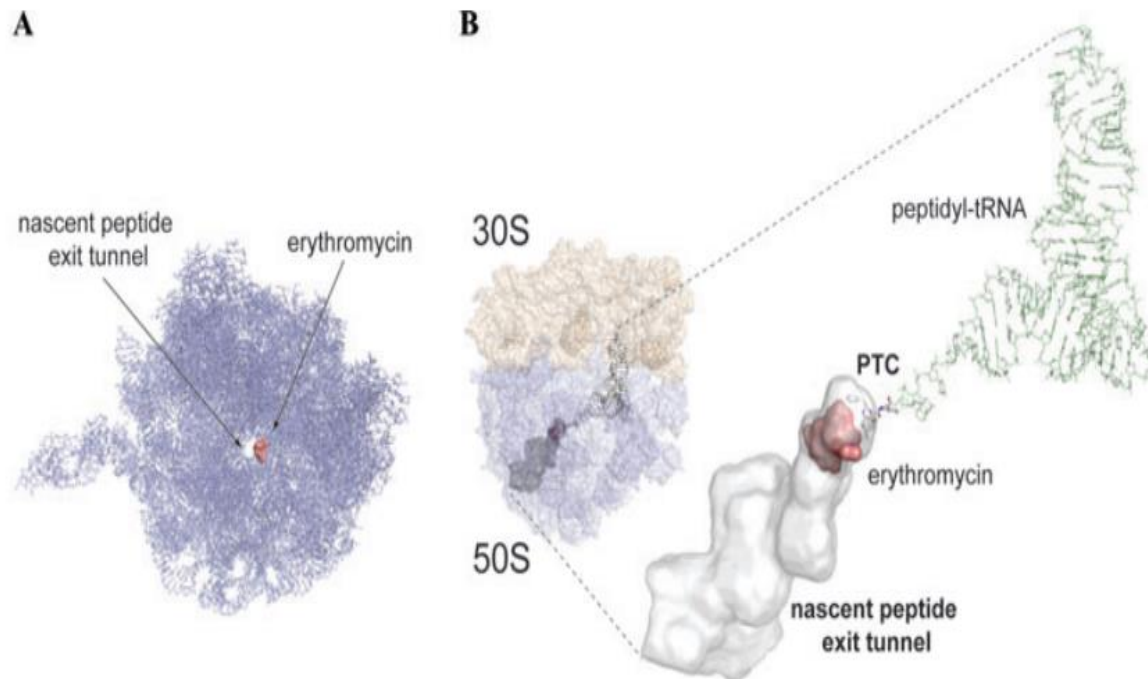


Imagem 2. Representação do mecanismo de ação dos macrolídeos por obstrução do túnel de saída. Extraída de Kannan e cols³.

Estudos baseados na metagenômica mostraram que a inibição da síntese proteica é produzida em determinadas proteínas, não em todas elas. Esses estudos apoiam a teoria que a eritromicina atua fundamentalmente no sítio ativo dessa subunidade (peptidil transferase) e que inibe alguns motivos tanto de substratos doadores como aceptores, mais que ter uma ação direta na saída do túnel como foi postulado no início⁶.

Os macrolídeos são compostos básicos capazes de atravessar as membranas lipídicas, conferindo a particularidade de concentrar-se adequadamente dentro das células eucariotas e atravessar a membrana externa dos bacilos Gram negativos.

A azitromicina é caracterizada por acumular-se melhor que os outros macrolídeos nas células fagocitárias, portanto aumenta sua concentração na localização da infecção⁷.

Interpretação do Antibiograma na prática clínica diária

CURSO ON-LINE IBERO-AMERICANO
27 DE JULHO - 14 DE SETEMBRO DE 2016
web: ATBgrama.evimed.net



1.3. Mecanismos de resistência

Bomba de efluxo:

A expulsão do antibiótico da bactéria nos Cocos Gram positivos pode estar relacionada com os seguintes genes: *mefA*, *mefE* em *S. xyloso* y *msrA* e *msrB* em *S. aureus*, *erpB*.

As bombas de efluxo são transportadores transmembrana que funcionam acoplados a uma ATPase. São ativas perante macrolídeos de 14-15 átomos, mas não perante 16 macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas b. Por esse motivo este tipo de resistência é chamado fenótipo M. De cada gene que codifica para este conjunto de proteínas expulsado pelo antibiótico fora da célula pode haver variantes (por exemplo *mefA* e *mefE*, menos frequentemente *mefI* e *mefO*) com uma conservação da sequência entre elas próximas a 90%. Os genes *mef* estão inseridos em um transposição localizado em um profago que permite a transferência para outras espécies.⁸ Esses transportadores estão relacionados com os sistemas ABC acoplados à hidrólise de ATP com diversas funções celulares que incluem não apenas o transporte transmembrana, função mais que reconhecida, mas também poderiam intervir em processos celulares como alongamento de proteínas na tradução e reparação do DNA⁹.

Mudanças do sítio alvo de ação:

As mudanças nas sequências que codificam a subunidade ribossomal podem ser secundárias a mutações pontuais. Embora este mecanismo tenha sido descrito (em *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* e *H. influenzae* é infrequente), costuma ser infrequente em isolados clínicos. A maioria destas mutações acontecem nos domínios V do rRNA e nas proteínas L4 e L22^{10,11}.

Outro tipo de variabilidade no sítio alvo de ação é constituído pelas mudanças post- transcricionais, em particular a metilação desta subunidade, na posição A2058, sem alterar a sequência da proteína.

Este tipo de mudança no ribossomo gera resistência a macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas tipo b, denominada MLSb.

O gene *erm* com suas diferentes variantes é o responsável dessa resistência, codificando uma metilase que altera o sítio alvo de união do antibiótico ao ribossomo bacteriano. Dado que este grupo de antibióticos compartilha o mecanismo de ação (a união ao ribossomo bacteriano e a posterior inibição da síntese proteica), o produto do gene *erm* determina resistência aos três grupos de antibióticos: macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas B¹².

Interpretação do Antibiograma na prática clínica diária

CURSO ON-LINE IBERO-AMERICANO
27 DE JULHO - 14 DE SETEMBRO DE 2016
web: ATBgrama.evimed.net



Em *S. aureus* e *S. pneumoniae*, assim como em outras espécies, a metilase está codificada pelos genes *erm* (*erythromycin ribosome metylation*) e constitui o mecanismo mais relevante de resistência desses microrganismos a este antibiótico.

São descritas variantes entre diferentes espécies, entre as quais estão: *ermA*, *ermC*, *ermB*, *ermAM*, *ermF*, *ermD*, *ermG*, *ermE*, *ermA'* e *ermTR*^{12,13}.

Têm sido encontrados genes relacionados com *ermAM* em *Clostridium* e enterobactérias, que foram denominados *ermP*, *ermZ* e *ermBC*^{14,15}.

Em *S. aureus* os genes *erm* (em particular o gene *ermC*) encontram-se em um plasmídeo pequeno, multicópia, embora em *S. aureus* também possa ser encontrado no cromossomo bacteriano.

Quando realizado o D teste com oleandomicina em vez de eritromicina, foi observado que para o gene *ermC* este macrolídeo não funciona como indutor e que os baixos níveis de resistência associam-se com o gene *ermA* em *Staphylococcus*¹⁶.

Com menor frequência esse tipo de genes tem sido achados em plasmídeos maiores, conjugativos, geralmente associados resistência à penicilina (portando *ermB*).

Depois das primeiras descrições, esses plasmídeos têm sido achados em múltiplas espécies de *Streptococcus*, *Staphylococcus* e *Enterococos*^{17,18}.

A resistência à clindamicina por este mecanismo pode ser induzível (iMLS) ou constitutiva (cMLS). Em *S. aureus* são indutores os macrolídeos de 14 e 15 átomos. In vitro costuma ser utilizada eritromicina, já que é um bom indutor da expressão dessa resistência, evidenciado no antibiograma convencional por um achatamento no halo de inibição para clindamicina quando colocados próximos os discos com esses antibióticos (efeito D).

Esta característica não está relacionada com o tipo de gene *erm* envolvido no começo.

Em *Streptococcus spp* a resistência induzível pode ser classificada conforme o fenótipo de resistência aos macrolídeos de 16 átomos em 3 fenótipos realizando um teste com três discos, eritromicina (colocada no centro da placa) com clindamicina e josamicina.

iMLS-A, resistência à josamicina, eritromicina e induzível à clindamicina.

iMLS-B, resistência induzível à josamicina e clindamicina com alto nível de resistência à eritromicina.

Interpretação do Antibiograma na prática clínica diária

CURSO ON-LINE IBERO-AMERICANO

27 DE JULHO - 14 DE SETEMBRO DE 2016

web: ATBgrama.evimed.net

EUCAST



iMLS-C, resistência induzível à josamicina e clindamicina com baixo nível de resistência à eritromicina¹⁹. Vide imagem 3.

As lincosamidas não funcionam *in vitro* como indutores do gene *erm*. Doses sub-inibitórias de eritromicina agem como indutoras do mesmo.

Os genes *ermC* foram os responsáveis de forma predominante nos MSSA²⁰.

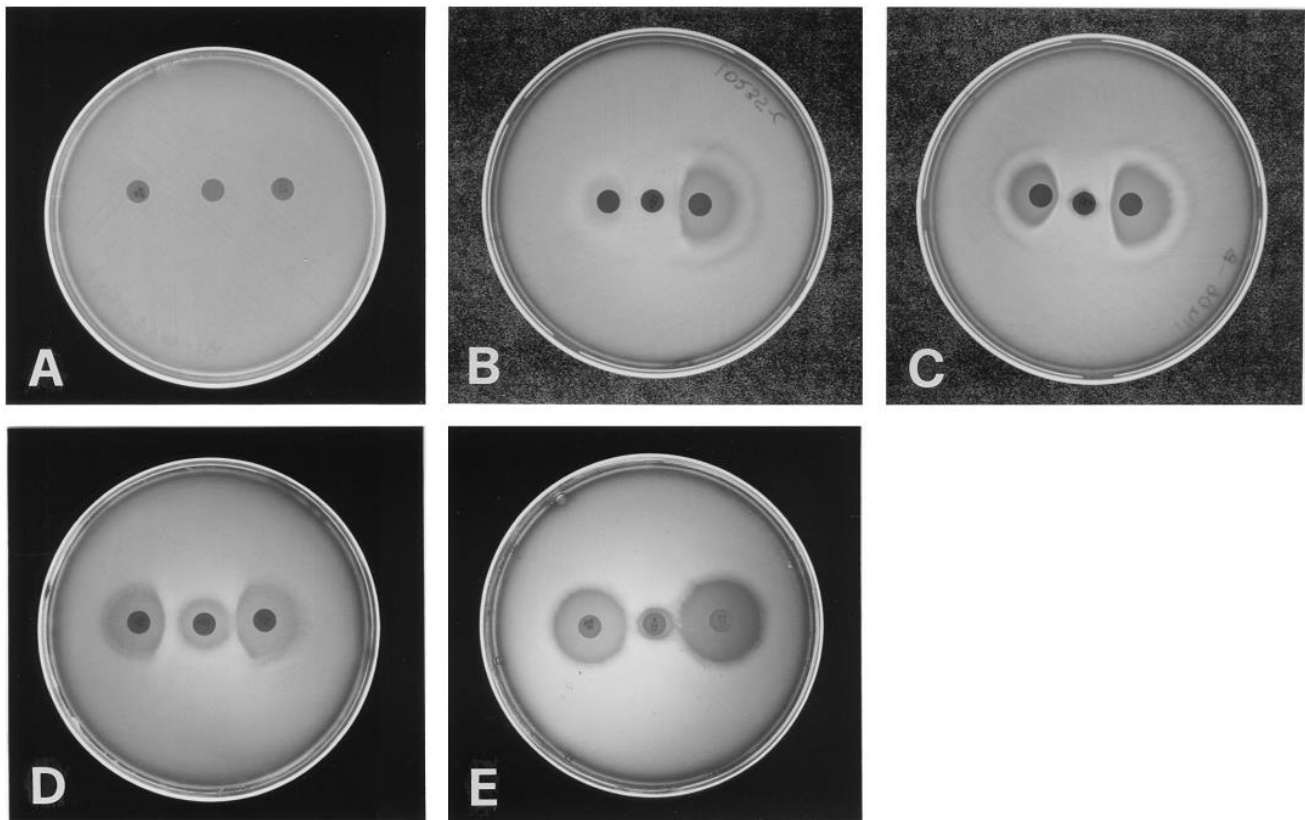


Imagem 3. Fenótipos de resistência iMLSb tomado de Giovenetti et al.¹⁹ Triple teste de disco. Coloca-se um disco de eritromicina no centro (30 µg), com um disco de clindamicina (10µg) à direita e um de josamicina (30µg) à esquerda. (A) fenótipo cMLS (B) fenótipo iMLS (subtipo iMLS-A). (C) fenótipo iMLS (subtipo iMLS-B). (D) fenótipo iMLS (subtipo iMLS-C). (E) fenótipo M.

O mecanismo da indução da resistência à clindamicina tem a ver com mudanças conformacionais do RNAm da metilase. Em ausência da eritromicina, esse RNAm encontra-se em uma conformação que esconde a sequência

Interpretação do Antibiograma na prática clínica diária

CURSO ON-LINE IBERO-AMERICANO

27 DE JULHO - 14 DE SETEMBRO DE 2016

web: ATBgrama.evimed.net



de reconhecimento do ribossomo (sequência de Shine-Dalgarno ou SD). A união da eritromicina ao ribossomo, geraria uma mudança conformacional no RNAm da metilase, que agora liberaria a SD, o que permitiria que fosse lida pelo ribossomo e sintetizara-se a proteína correspondente²¹.

A expressão de resistência à clindamicina em forma constitutiva é simples de obter a partir de cepas com iMLSb, em condições experimentais. As cepas que apresentam cMLSb são frequentemente aquelas selecionadas de infecções com alto inóculo.

Descreve-se que os isolamentos que apresentam *ermC*, apresentam uma taxa de mutação 14 vezes maior que os que aportam o gene *ermA*. Essa observação foi realizada em cepas provenientes de isolamentos clínicos e foi reproduzida em cepas clonadas com esses genes.

Daurel e col observaram que as mudanças genéticas deviam-se, fundamentalmente, à perda de um setor de DNA na região reguladora que se encontra entre as regiões que codificam as 2 subunidades do ribossomo, que precedem no genoma ao gene *ermC*²².

Em cepas portadoras de genes *ermC* que se expressam de forma constitutiva em *S. aureus*, foram observados três tipos diferentes de mutações na região reguladora *ermC*, que correspondem a deleções, duplicações, mutações pontuais múltiplas e supressões²³.

Que um paciente com uma infecção por um *S. aureus*, portador da resistência MLSb induzível, durante o tratamento a desenvolva de forma constitutiva está reportado há 40 anos. Os primeiros registros carecem de estudos que permitam afirmar que fosse uma cepa portadora de resistência induzível que na evolução mudou para fenótipo constitutivo²⁴.

Os métodos de tipificação molecular, como a eletroforese em campo pulsante entre outras, disponível em muitos laboratórios de referência, são ferramentas fundamentais para aprofundar neste tipo de achados²⁵.

O aumento dos casos CA-MRSA em alguns países, levou a modificar as recomendações de antibioticoterapia empírica, onde a clindamicina surgia como proposta para o tratamento empírico de algumas infecções. Embora isso não tenha sido universal, foi observado em alguns meios uma frequência aumentada do fenótipo iMLSb que habitualmente era descrita próxima a 5-10%²⁶. Telechea e col. observaram que apesar do aumento do consumo desse antibiótico não se observou um aumento concomitante nessa resistência²⁷.

Interpretação do Antibiograma na prática clínica diária

CURSO ON-LINE IBERO-AMERICANO
27 DE JULHO - 14 DE SETEMBRO DE 2016
web: ATBgrama.evimed.net



É discutida a significância clínica do achado do fenótipo iMLSb em *S. aureus* já que a maioria das infecções por este microrganismo requerem um curso curto de antibiótico, e em muitas dessas infecções as medidas locais como drenagem, limpeza da infecção e uso de antibiótico tópicos são suficientes para o tratamento.

Parece prudente e é recomendado não utilizar este antibiótico em caso de apresentar *S. aureus* iMLSb em infecções severas, em pacientes imunodeprimidos, tratamentos prolongados ou com evolução clínica ruim. Do mesmo modo as recomendações de CLSI e EUCAST recomendam informar este fenótipo como resistente ou com uma nota onde seja esclarecido que cepas resistentes podem emergir durante o tratamento.

Portanto, que o laboratório informe este fenómeno e procurar essa resistência realizando o teste D, deve formar parte da rotina nesses microrganismos. O teste se realiza colocando discos de eritromicina e clindamicina a uma distância de 15-20 mm. A continuação mostra-se o achatamento no halo de inibição.



Imagem 4. Teste de D onde se mostra o efeito indutor de eritromicina.

2. Lincosamidas

2.1. Mecanismo de ação

Neste grupo estão os antibióticos de importância, lincomicina e clindamicina, sendo este último o mais utilizado na prática clínica. A lincomicina é um produto natural de algumas espécies entre as quais estão *Streptomyces lincolnensis*, *S. spinosus* e *Actinomyces roseolus*, sendo clindamicina um derivado semisintético.

Concorre com macrolídeos e cloranfenicol pelo sítio ativo, a subunidade 50 s do ribossomo.

Interpretação do Antibiograma na prática clínica diária

CURSO ON-LINE IBERO-AMERICANO
27 DE JULHO - 14 DE SETEMBRO DE 2016
web: ATBgrama.evimed.net



Os ribossomos contêm duas subunidades de acordo com seu coeficiente de sedimentação, sendo o grande (50S) formado por 30 proteínas e 2 cadeias de RNA (23S RNA e 5S RNA). Clindamicina liga-se à cadeia 23S.

Bloqueia a síntese de proteínas, ao inibir de forma precoce o alongamento da cadeia aminoacídica interferindo na unidade peptidil-transferasa²⁸. É um antibiótico bacteriostático, ativo sobre microrganismos Gram positivos, anaeróbios (incluído *Bacteroides fragilis*). Carece de atividade perante bactérias Gram negativas exceto *Capnocytophaga canimorsus*²⁹.

Tem sido estudado o efeito deste antibiótico para inibir alguns fatores de virulência ao inibir a síntese proteica, o que se apresenta como uma vantagem adicional no uso de algumas infecções^{30,31}.

2.2. Mecanismos de Resistência

Os genes *erm* e a modificação do sítio alvo de ação, foram abordados previamente. Este mecanismo, tanto em seu fenótipo induzível quanto constitutivo, resulta o mais relevante por frequência encontrado em isolados clínicos.

Inativação enzimática:

Algumas enzimas modificadoras de lincomicinas (mais concretamente nucleotidiltransferases) foram identificadas:

Staphylococcus haemolyticus: *linA*

Staphylococcus aureus: *linA'*

Enterococcus faecium: *linB*

Suspeita-se deste pouco frequente mecanismo de resistência a este grupo de antibióticos quando se observa um fenótipo de resistência à clindamicina isolada, sem compartilhar a resistência com o grupo MLS.

Têm sido descritas em Bacilos Gram negativos, dentro de integrones de classe 1, sequencias que poderiam corresponder com proteínas hipotéticas com uma homologia de aproximadamente 35% da nucleotidiltransferases codificada por *linB* em *Enterococcus faecium*³²

Existem algumas sequencias Lnu (atualmente conhecidas como *lin*) depositada nas bases de dados. Esses genes encontram-se em plasmídeos, o primeiro extraído de uma cepa de *S. aureus* bovina, sequenciada de forma completa. Tratava-se de um plasmídeo pequeno, como os observados geralmente nas bactérias Gram positivas.

Interpretação do Antibiograma na prática clínica diária

CURSO ON-LINE IBERO-AMERICANO
27 DE JULHO - 14 DE SETEMBRO DE 2016
web: ATBgrama.evimed.net



A replicação deste plasmídeo está composta por uma proteína iniciadora da replicação, seu sítio dentro do DNA de origem de replicação³³.

Este mecanismo de resistência à lincomicina pela inativação tem sido detectado em numerosas cepas provenientes de amostras clínicas tanto de *Staphylococcus aureus* quanto de estafilococos coagulase negativos. Para a inativação enzimática do antimicrobiano clindamicina se requer (ATP, GTP, CTP ou UTP) como doador nucleotidyl r Mg²⁺ + como cofator.

O mecanismo bioquímico da inativação da lincosamida foi elucidado por um grupo de pesquisadores franceses que determinaram a estrutura da lincomicina e clindamicina inativada mediante técnicas físico-químicas, possibilitando a formação de clindamicina 4- (5'-ciclase). Esta enzima foi sequenciada e ingressada na base de dados, conta com uma longitude de 161 aminoácidos e geralmente difere dos encontrados em coagulases negativos em 14 aminoácidos unicamente³⁴.

Também foi descrita uma bomba de efluxo em *S. lincolnensis*, codificada pelo gen *ImrA*.

Esta proteína apresentou como único substrato lincomicina, até o momento este mecanismo de resistência não foi descrito em outras lincosamidas como clindamicina e macrolídeos³⁵.

3. Referências

1. Cobos-Trigueros N, Ateka O, Pitart C et al. [Macrolides and ketolides]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 412-8.
2. McGuire JM, Bunch RL, Anderson RC et al. [Ilotycin, a new antibiotic]. *Schweiz Med Wochenschr* 1952; 82: 1064-5.
3. Kannan K, Mankin AS. Macrolide antibiotics in the ribosome exit tunnel: species-specific binding and action. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1241: 33-47.
4. Poulsen SM, Kofoed C, Vester B. Inhibition of the ribosomal peptidyl transferase reaction by the mycarose moiety of the antibiotics carbomycin, spiramycin and tylosin. *J Mol Biol* 2000; 304: 471-81.
5. Schlunzen F, Harms JM, Franceschi F et al. Structural basis for the antibiotic activity of ketolides and azalides. *Structure* 2003; 11: 329-38.
6. Kannan K, Kanabar P, Schryer D et al. The general mode of translation inhibition by macrolide antibiotics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 15958-63.

Interpretação do Antibiograma na prática clínica diária

CURSO ON-LINE IBERO-AMERICANO

27 DE JULHO - 14 DE SETEMBRO DE 2016

web: ATBgrama.evimed.net



7. Wilms EB, Touw DJ, Heijerman HG. Pharmacokinetics of azithromycin in plasma, blood, polymorphonuclear neutrophils and sputum during long-term therapy in patients with cystic fibrosis. *Ther Drug Monit* 2006; 28: 219-25.
8. Iannelli F, Santagati M, Santoro F et al. Nucleotide sequence of conjugative prophage Phi1207.3 (formerly Tn1207.3) carrying the *mef(A)/msr(D)* genes for *efl* *ux* resistance to macrolides in *Streptococcus pyogenes*. *Front Microbiol* 2014; 5: 687.
9. Davidson AL, Dassa E, Orelle C et al. Structure, function, and evolution of bacterial ATP-binding cassette systems. *Microbiol Mol Biol Rev* 2008; 72: 317-64, table of contents.
10. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 577-85.
11. Tait-Kamradt A, Davies T, Cronan M et al. Mutations in 23S rRNA and ribosomal protein L4 account for resistance in pneumococcal strains selected in vitro by macrolide passage. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2118-25.
12. Seppala H, Skurnik M, Soini H et al. A novel erythromycin resistance methylase gene (*ermTR*) in *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 257-62.
13. Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1267-72.
14. Berryman DI, Rood JI. The closely related *ermB-ermAM* genes from *Clostridium perfringens*, *Enterococcus faecalis* (pAM beta 1), and *Streptococcus agalactiae* (pIP501) are flanked by variants of a directly repeated sequence. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1995; 39: 1830-4.
15. Brisson-Noël A, Arthur M, Courvalin P. Evidence for natural gene transfer from gram-positive cocci to *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology* 1988; 170: 1739-45.
16. Di Modugno V, Guerrini M, Shah S et al. Low level resistance to oleandomycin as a marker of *ermA* in staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 425-7.
17. Gupta A, Vlamakis H, Shoemaker N et al. A New *Bacteroides* Conjugative Transposon That Carries an *ermB* Gene. *Applied and Environmental Microbiology* 2003; 69: 6455-63.

Interpretação do Antibiograma na prática clínica diária

CURSO ON-LINE IBERO-AMERICANO

27 DE JULHO - 14 DE SETEMBRO DE 2016

web: ATBgrama.evimed.net



18. Teuber M, Schwarz F, Perreten V. Molecular structure and evolution of the conjugative multiresistance plasmid pRE25 of *Enterococcus faecalis* isolated from a raw-fermented sausage. *International Journal of Food Microbiology* 2003; 88: 325-9.
19. Giovanetti E, Montanari MP, Mingoia M et al. Phenotypes and Genotypes of Erythromycin-Resistant *Streptococcus pyogenes* Strains in Italy and Heterogeneity of Inducibly Resistant Strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 43: 1935-40.
20. Leclercq R. Mechanisms of Resistance to Macrolides and Lincosamides: Nature of the Resistance Elements and Their Clinical Implications. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 482-92.
21. Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1991; 35: 1267-72.
22. Daurel C, Huet C, Dhalluin A et al. Differences in potential for selection of clindamycin-resistant mutants between inducible *erm(A)* and *erm(C)* *Staphylococcus aureus* genes. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 546-50.
23. Werckenthin C, Schwarz S, Westh H. Structural alterations in the translational attenuator of constitutively expressed *ermC* genes. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1681-5.
24. Watanakunakorn C. Clindamycin therapy of *Staphylococcus aureus* endocarditis. Clinical relapse and development of resistance to clindamycin, lincomycin and erythromycin. *Am J Med* 1976; 60: 419-25.
25. Fines M, Gueudin M, Ramon A et al. In vitro selection of resistance to clindamycin related to alterations in the attenuator of the *erm(TR)* gene of *Streptococcus pyogenes* UCN1 inducibly resistant to erythromycin. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 411-6.
26. Pardo L, Vola M, Macedo-Vinas M et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children treated in Uruguay. *J Infect Dev Ctries* 2013; 7: 10-6.
27. Telechea H, Speranza N, Lucas L et al. [Antibiotic consumption and antimicrobial susceptibility evolution in the Centro Hospitalario Pereira Rossell in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* era]. *Rev Chilena Infectol* 2009; 26: 413-9.
28. Verdier L, Bertho G, Gharbi-Benarous J et al. Lincomycin and clindamycin conformations. A fragment shared by macrolides, ketolides and lincosamides determined from TRNOE ribosome-bound conformations. *Bioorg Med Chem* 2000; 8: 1225-43.

Interpretação do Antibiograma na prática clínica diária

CURSO ON-LINE IBERO-AMERICANO

27 DE JULHO - 14 DE SETEMBRO DE 2016

web: ATBgrama.evimed.net

 EUCAST



29. Spizek J, Rezanka T. Lincomycin, clindamycin and their applications. *Appl Microbiol Biotechnol* 2004; 64: 455-64.
30. Dumitrescu O, Badiou C, Bes M et al. Effect of antibiotics, alone and in combination, on Panton-Valentine leukocidin production by a *Staphylococcus aureus* reference strain. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 384-8.
31. Stevens DL, Ma Y, Salmi DB et al. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2007; 195: 202-11.
32. Heir E, Lindstedt BA, Leegaard TM et al. Prevalence and characterization of integrons in blood culture Enterobacteriaceae and gastrointestinal *Escherichia coli* in Norway and reporting of a novel class 1 integron-located lincosamide resistance gene. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004; 3: 12.
33. Luthje P, von Kockritz-Blickwede M, Schwarz S. Identification and characterization of nine novel types of small staphylococcal plasmids carrying the lincosamide nucleotidyltransferase gene *lnu(A)*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 600-6.
34. Brisson-Noel A, Delrieu P, Samain D et al. Inactivation of lincosaminide antibiotics in *Staphylococcus*. Identification of lincosaminide O-nucleotidyltransferases and comparison of the corresponding resistance genes. *J Biol Chem* 1988; 263: 15880-7.
35. Zhang HZ, Schmidt H, Piepersberg W. Molecular cloning and characterization of two lincomycin-resistance genes, *lmrA* and *lmrB*, from *Streptomyces lincolnensis* 78-11. *Mol Microbiol* 1992; 6: 2147-57.