

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
MEDICINA

DANIEL FORESTE IRIARTE

RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS MACROLÍDEOS
UM OLHAR SOBRE A AZITROMICINA

SÃO CARLOS

2020

DANIEL FORESTE IRIARTE

RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS MACROLÍDEOS:

Um olhar sobre a Azitromicina

Projeto apresentado ao Curso de
Medicina da Universidade Federal de
São Carlos, a ser utilizado como
Trabalho de Conclusão de Curso

SÃO CARLOS

2020

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho, como representação da conclusão do Curso de Medicina, não seria possível sem o suporte completo dado pela minha família. Dedico este trabalho aos meus pais, meus irmãos, minha avó e minha namorada por todo o apoio e ajuda para que este conquista fosse alcançada. Agradeço aos docentes e preceptores que não medem esforços para nossa formação e constroem o curso com muita luta, em especial minha orientadora Sigrid dos Santos, que me inspira a fazer a medicina como arte. Também agradeço à Associação Atlética Acadêmica Moacir Peixoto Junior, instituição que me abrigou desde o início e me deu a oportunidade de ter conquistas muito além das quadras. Aos meus amigos que estiveram comigo, seja em aula, nos ginásios e nas mesas desde o primeiro dia. Aos meus times, handebol e futsal, aos quais tanto me dediquei e que tanto me emocionaram.

RESUMO

É cada vez mais importante o foco sobre a batalha contra a resistência bacteriana aos antibióticos. A utilização indiscriminada dessas drogas pesa numa balança já desequilibrada entre cepas resistentes as medicações disponíveis e o processo difícil e lento da criação de novos antibióticos. Para amenizar esses efeitos, é mandatório que os antibióticos atuais sejam capazes de se manterem com o menor perfil de resistência possível. A racionalização na prescrição tem papel preponderante nessa meta, pois o uso incorreto pode acarretar na seleção dos mecanismos de defesa bacterianos. O contexto atual, durante a pandemia do SARS-CoV-2, no qual diversas drogas foram utilizadas na tentativa de reposicionar sua função para o combate viral, entrou como um fator complicador a mais para o uso racional dos antimicrobianos. Ao utilizar a Azitromicina pelo seu efeito imunomodulador dentro de uma patologia que é essencialmente viral, abre-se as portas para o aumento da resistência bacteriana à essa medicação e sua classe medicamentosa. Há plausibilidade para afirmar que o uso indiscriminado desse antibiótico, independentemente de sua função buscada, aumenta a possibilidade de seleção de bactérias resistentes.

A Azitromicina é um composto semissintético descoberto na década de 1950, baseado na estrutura da eritromicina, a droga original da classe, e compartilha com ela seus mecanismos de ação e tem seu foco principal na inibição da síntese proteica bacteriana através da ligação com a subunidade 23S ribossômica. Tem seus meios de resistência bem descritos e são importantes para entender os motivos de seleção bacteriana e podem influenciar na busca de novas drogas mais efetivas.

ABSTRACT

It is increasingly important to focus on the battle against bacterial resistance to antibiotics. The indiscriminate use of these drugs weighs on an already unbalanced equilibrium between strains resistant to the available medications and the difficult and slow process of creating new antibiotics. To mitigate these effects, it is mandatory that current antibiotics are able to maintain the lowest resistance profile possible. The rationalization in the prescription has a predominant role in this goal, because the incorrect use can lead to selecting bacterial defense mechanisms. The current context, during the SARS-CoV-2 pandemic, in which several drugs were used in an attempt to reposition its function for the viral fight, became an additional complicating factor for the rational use of antimicrobials. When using Azithromycin for its immunomodulatory effect within a pathology that is essentially viral, the doors are opened for the increase of bacterial resistance to this medication and its drug class. There is plausibility to state that the indiscriminate use of this antibiotic, regardless of its intended function, increases the possibility of selecting resistant bacteria.

Azithromycin is a semi-synthetic compound discovered in the 1950s, based on the structure of erythromycin, the original drug of the class, and shares with it its mechanisms of action and has its main focus on inhibiting bacterial protein synthesis by binding to the 23S subunit ribosomal. Its means of resistance are well described and are important to understand the reasons for bacterial selection and can influence the search for new, more effective drugs.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	7
2. Desenvolvimento.....	8
2.1. História dos Macrolídeos.....	8
2.2. Síntese Proteica.....	9
2.3. Farmacologia da Azitromicina.....	10
2.4. Mecanismos de Resistência.....	11
3. Conclusão.....	13
4. Referências Bibliográficas.....	14

Introdução

No contexto epidemiológico atual, a pandemia do SARS-CoV-2, diversas terapias estão sendo testadas e empiricamente recomendadas, com a urgência que a situação proporciona. A complexidade no tratamento direto das doenças virais já é largamente conhecida ao longo de décadas, mas pela primeira vez o mundo enfrentou a necessidade de encontrar imediatamente um fármaco curasse, tratasse ou pelo menos diminuísse sua potência de disseminação. Dada a dificuldade e a demora no desenvolvimento de um novo medicamento, a solução mais buscada foi a estratégia de Reposicionamento de Medicamentos, buscando drogas que originalmente atuam no tratamento de patologias de outras áreas, com perfil de segurança e farmacodinâmica já conhecidos, para serem parte do combate à COVID-19. Nessa linha, diversas classes foram mais largamente testadas, desde antirretrovirais, passando por corticoides, antimaláricos, antiparasitários e antibióticos. [1-3;29]

Porém, junto à COVID-19, a sociedade permanecesse convivendo com outros riscos já conhecidos previamente à pandemia atual, em especial o crescente e perigoso aumento do uso indiscriminado de antibióticos e, com isso, o crescimento de mecanismos de resistência bacteriana. [3-4]

Dentro da longa lista de tentativas de enfrentamento do SARS-COV-2, um dos medicamentos mais largamente prescritos foi a Azitromicina, droga pertencente à classe dos Macrolídeos, grupo conhecido desde a década de 50 e com vários integrantes frequentemente utilizados na prática clínica, todos derivados semissintéticos da Eritromicina. Sua utilização se baseia na tentativa de inibir a replicação viral e atuar como imunomodulador, diminuindo a gravidade dos casos da COVID-19. [4-5]

Assim, para melhor entendimento sobre a utilização, eficácia e riscos no uso indiscriminado da Azitromicina, esse trabalho se propõe a analisar mecanismos de ação da droga, os meios de resistência bacteriana ao fármaco e o estado atual do perfil de resistência bacteriano a esse medicamento.

História dos Macrolídeos

A classe dos macrolídeos foi inaugurada em 1952, a partir da comercialização da Eritromicina. Esta droga foi descoberta em 1949, quando o pesquisador Abelardo B. Aguilar enviou amostras de solo de Iloilo, nas Filipinas, para a empresa farmacêutica americana Eli Lilly, e J. M. McGuire e sua equipe isolaram o composto inicialmente chamado de Iloticina, a partir da bactéria *Saccharopolyspora erythraea* (na época, *Streptomyces erythraeus*), encontrados no material do terreno. A estrutura básica de todos os macrolídeos é composta por um anel de lactona (macrocíclico), ligados a um açúcar e um amino-açúcar. Desde então, iniciou-se o processo de sintetização e remodelamento deste composto para criação de novas drogas, dando origem aos outros fármacos da classe, como a Claritromicina e a Azitromicina. [6;7]

A Azitromicina é um composto semissintético, baseado na estrutura molecular da Eritromicina, com a incorporação de um átomo de nitrogênio no anel macrocíclico. [6;8] Foi criada no início dos anos 1980 pela PLIVA, empresa farmacêutica croata (então Iugoslávia), licenciada e distribuída globalmente pela americana Pfizer, tendo sua aprovação para uso clínico em 1988. A partir de 2005 teve sua proteção de patente encerrada, estando incluída na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS. [9] Além disso, os pesquisadores Arthur E. Girard e Gene Michael Bright pela Pfizer e Slobodan Djokic e Gabrijela Kobrehel pela PLIVA, receberam a honraria “Heróis da Química”, dado pela Sociedade Americana de Química, por terem promovido melhorias no bem estar humano na área da saúde, pela descoberta da Azitromicina. [10]

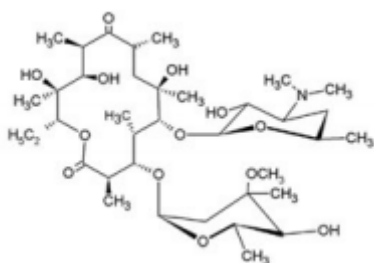


Figura 1. Eritromicina

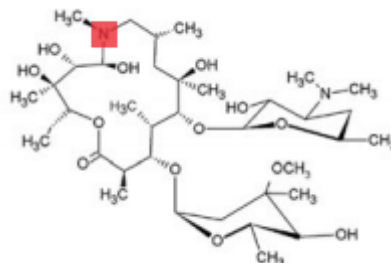


Figura 2. Azitromicina

Síntese Proteica e Mecanismo de Ação

A Azitromicina compartilha o mecanismo de ação com os outros macrolídeos, tendo por característica predominante serem bacteriostáticos, pois atuam na inibição da síntese proteica bacteriana, impedindo sua replicação, não causando destruição direta das bactérias. [8;11;12]

A síntese proteica, tanto nos organismos eucariontes quanto procariontes, é realizada através da transcrição do DNA, que possui a programação genética para a formação das unidades proteicas. Esse processo é realizado nos ribossomos, organela formada por RNA e proteínas, podendo variar de tamanho e conformação entre os diferentes níveis de estrutura celular. [13] Os ribossomos bacterianos tem tamanho de 70S (unidade de Svedberg – medida realizada indiretamente através do tempo de sedimentação após centrifugado), sendo dividido em 2 subunidades - 30S e 50S, enquanto os ribossomos dos mamíferos são 80S, formados pelas subunidades 40S e 60S. [13;14] O tamanho final dos ribossomos não é diretamente igual à soma das subunidades, pois está são estruturas tridimensionais, com angulações entre si, conferindo diferentes tempos de sedimentação. [13] Essa diferença de tamanho entre as estruturas ribossômicas eucariontes e procariontes confere seletividade fundamental para a atuação dos antibióticos, pois essas drogas devem conferir quimiotoxicidade para os patógenos de interesse, sem afetar também a estrutura celular do hospedeiro. [14]

Para a produção proteica, são utilizados RNAs diferentes em cada fase da síntese, sendo eles oRNA mensageiro (RNAm), o RNA transportador (RNAt) e o RNA ribossômico (RNAr) – constituinte dos ribossomos. [13]

A formação da cadeia peptídica se inicia com a subunidade ribossomal 30S se ligando a um RNAm, produzido pela transcrição do DNA, e a dois fatores de iniciação (IF1 e IF-3). Então, o RNAt iniciador ou RNAt^{fMet} (N-formilmetionina) trazido pelo IF-2, se junta ao complexo anterior. Após essa etapa, a subunidade 50S substitui o IF-3 da ligação inicial, liberando então os outros fatores de iniciação da unidade ribossomal 70S, agora já completa. [8;12]

A unidade 70S já está completa, e possui 3 sítios de ligação (P, A e E), mas ainda precisa passar por mais etapas para a produção das proteínas. Um RNAt^{fMet} retorna,

entrando agora no sítio P, deixando o sítio A livre no segundo códon para que um RNAt comum traga o próximo aminoácido a entrar na cadeia. Esse RNAt que irá se ligar será determinado pelos nucleotídeos contidos no códon do sítio A, e irá receber a cadeia de polipeptídeos do RNAt contido no sítio P, formando uma cadeia peptidil-RNAt. Após esse processo, o peptidil-RNAt que estava no sítio A se desloca para o sítio P, no códon seguinte para dar seguimento a transcrição e o RNAt que cedeu a cadeia anterior é translocado para o sítio E e será eliminado na próxima sequência. Esse processo é repetido diversas vezes, até que no sítio a encontre-se um códon que não codifique aminoácidos (UAA é o mais comum nas bactérias) e um fator de terminação (RF – release fator) catalise o processo de liberação da proteína. [8;12;15]

Farmacologia da Azitromicina

Os macrolídeos atuam na inibição da síntese proteica, se ligando ao sítio 23S do RNAr, próximo da peptidil-transferase da subunidade 50S ribossômica. Essa barreira impede que o peptidil-RNAr dê sequência na translocação da cadeia peptídica e seja liberada do sítio ribossômico. [15-16]

A Azitromicina se destaca dos outros integrantes do grupo não pelo seu mecanismo de ação, que é semelhante aos outros da classe, mas pela sua capacidade em atuar em novos microorganismos. A inclusão do grupo amina no anel macrocíclico, que fornece a molécula maior potencial básico, possibilitou a essa droga melhor atuação em meio ácido, além de também ter diminuído os efeitos adversos da classe. Essa mudança permite que a molécula atravesse mais rapidamente e de maneira mais eficaz a membrana externa das bactérias, um mecanismo de proteção importante das bactérias Gram-negativas. [15-18; 30]

Um dos grandes potenciais da Azitromicina é a excelente farmacocinética, com concentração tecidual cerca de 100 vezes maior do que no plasma e 200 vezes maior no espaço intracelular do que no espaço extracelular. Como há grande concentração em fagócitos e polimorfonucleares, há entrega adequada aos locais de infecção, sendo liberado no espaço extracelular pela lise celular causada pelas bactérias. [8;12] Também tem boa atuação em meio ácido, se comparado ao restante da classe e possui meia vida mais longa. Tem metabolização muito pequena e não deixa metabólitos ativos circulantes. Ao contrário do que se cogitava inicialmente, a baixa concentração plasmática da droga não se deve à alta excreção ou baixa

biodisponibilidade, mas sim à alta distribuição para os tecidos. [8] A meia vida pode alcançar 70h se realizada por via oral, ou 50h se via endovenosa, o que permite o tratamento de algumas patologias com dose única ou com posologia simples. Apesar da via oral ter maior tempo de meia vida, a absorção intestinal é baixa, atingindo apenas 45% da dose, o que pode atuar como um motivo de falha terapêutica se houver aproveitamento sub-ótimo da droga. [12; 15; 16]

Mecanismos de Resistência

É cada vez maior a preocupação com o uso inadvertido e, muitas vezes, desnecessário dos antibióticos, devido ao aumento do perfil de resistência bacteriana. Esse é um problema de ordem global e tem promovido o surgimento de patógenos multirresistentes, incompatível com a velocidade de criação e descoberta de novas classes antibióticas efetivas. [19] São estimadas 10 milhões de mortes ao ano a partir de 2050, número maior do que a mortalidade por câncer. [20] Nos últimos 50 anos, apenas 2 novas classes de antibióticos foram introduzidas no mercado – a Linezolida e a Daptomicina – ambas no início dos anos 2000. Além da diminuição da descoberta de classes, o desenvolvimento de novas drogas dentro das classes atuais também não consegue acompanhar a demanda crescente. [21] Diversas razões são apontadas neste uso indiscriminado de antibióticos, como a dificuldade na correta diferenciação entre infecções bacterianas e virais, a falta de incentivo governamental na criação de iniciativas que promovam a educação continuada para profissionais e pacientes no uso racional de antibióticos e a dificuldade de fiscalização de todos os pontos comerciais no Brasil. São 88.890 farmácias e drogarias privadas e 17.377 farmácias públicas registradas no país no ano de 2020, de acordo com o Conselho Federal de Farmácia. [21; 22]

Os mecanismos de resistência bacterianos contra os macrolídeos, incluindo a Azitromicina, podem atuar diretamente na ação direta contra síntese proteica, na inativação da molécula ou ao dificultar o acesso do antibiótico ao sítio efetor. [8; 12; 23]

A principal ação bacteriana contra os macrolídeos é pela alteração do alvo efetor dessa classe nos ribossomos. As bactérias, através do gene *erm*, realizam processo de demetilação do nucleotídeo adenina da subunidade 23S, mudando sua

conformação e impedindo que o macrolídeo se ligue ao ribossomo e interrompa a translocação da cadeia peptídica. [15-16; 23-27]

Outras alterações bacterianas responsáveis por aumentar a resistência aos macrolídeos são as bombas de efluxo, alteração de permeabilidade de membrana e a inativação enzimática (mecanismo que não afeta a Azitromicina). Os estafilococos e estreptococos apresentam produção de proteínas responsáveis pelo efluxo dos macrolídeos para fora do citoplasma, diminuindo a concentração efetiva do antibiótico em espaço intracelular e assim impedindo a ação efetiva. Bactérias Gram negativas podem apresentar diferentes porinas em sua membrana celular que impedem a entrada da Azitromicina para o espaço citoplasmático, sendo esse um mecanismo menos comum. [23-27]

Esses mecanismos de resistência podem envolver os plasmídeos, estruturas extracromossomais, com moléculas de DNA independentes do cromossomo bacteriano que não carregam informações genéticas essenciais à homeostasia bacteriana, mas que podem conferir vantagens evolutivas. [28]

As bactérias possuem mecanismos de defesa intrínsecos, quando ela possui características estruturais ou quimio-enzimáticas que garantam que a ação do fármaco não será efetiva, ou adquiridas, a partir de novas mutações, recombinação genética ou transmissão de material genético. [28]

O uso amplo de antibióticos pode atuar na seleção de cepas bacterianas que possuem característica genética há muito tempo, mas que por não fornecerem vantagens adaptativas, não se proliferavam nas linhagens seguintes. Com a atuação da droga apenas nas linhas sensíveis, a transmissão hereditária do carácter resistente irá se destacar nas gerações seguintes, criando uma população resistente ao medicamento sem, necessariamente, criar um novo mecanismo de defesa. Também pode ocorrer a transmissão entre bactérias diferentes, sejam espécies distintas ou, por vezes, até entre bactérias vivas e mortas. Esse mecanismo de adquirir novas informações genéticas se dão por 3 vias principais: a transformação (incorporação de DNA exógeno provenientes do meio externo), a conjugação (pela passagem de plasmídeos entre bactérias pelo contato direto entre elas) e a transdução (vírus bacteriófagos carregam material genético entre células bacterianas diferentes). [21; 25; 29]

CONCLUSÃO

Dada a plausibilidade bioquímica, farmacológica e evolutiva dos processos que envolvem a criação de novos mecanismos de resistência ou então da sua concentração e seleção apresentadas neste texto, é possível afirmar que o uso irracional de antibióticos, seja por espectro além do necessário ou por indicações indevidas, eleva a prevalência de microorganismos resistentes aos medicamentos.

São poucos os estudos analisando o perfil de resistência dos microorganismos aos macrolídeos, em especial à azitromicina, apesar de seus mecanismos já bem estabelecidos e a importância cada vez mais presente, tanto no Brasil quanto no restante do mundo. Grande parte dos estudos são conduzidos utilizando a eritromicina, que apesar de ter estrutura muito similar à Azitromicina, apresenta resultados diferentes *in vitro* e *in vivo*.

Os mecanismos de resistência aos macrolídeos atuam na ação básica da molécula, alterando seu sítio efetor, bem como impedindo que o medicamento entre na célula bacteriana ou permaneça no seu interior. O estabelecimento destes mecanismos são importantes para buscar meios de contornar as barreiras medicamentosas. A seleção artificial de bactérias com sensibilidade parcial ou completa aos antibióticos prescritos criam condições ideais para novas mutações e a transmissão de caracteres genéticos entre bactérias por contiguidade e através das gerações. O conhecimento genético das bactérias, tanto no seu DNA nuclear, quanto da fisiologia da transmissão dos caracteres possibilita entender

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lima, W.G., Brito, J.C.M., Overhage, J. et al. The potential of drug repositioning as a short-term strategy for the control and treatment of COVID-19 (SARS-CoV-2): a systematic review. *Arch Virol* 165, 1729–1737 (2020)
2. Xue H, Li J, Xie H, Wang Y. Review of Drug Repositioning Approaches and Resources. *Int J Biol Sci* 2018; 14: 1232-44.
3. Stein C, Falavigna M, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY, Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Bagattini AM, Pachito DV, Riera R, Colpani V. Antibioticoterapia para Covid19 sem evidência de infecção bacteriana
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION. The Selection and Use of Essential Medicines. Geneva, 2003. (WHO Technical Report Series, n. 920). Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_920.pdf
5. GAUTRET, et all, Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.(2020)
6. Jelić, D.; Antolović, R. From Erythromycin to Azithromycin and New Potential Ribosome-Binding Antimicrobials. *Antibiotics* 2016, 5, 29.
7. WISE RI, VOIGT AE, COLLIN MV, CRANNY CL. Origin of Erythromycin-Resistant Strains of *Micrococcus Pyogenes* in Infections: Bacteriophage Types and In Vitro Resistance of Cultures to Antibiotics. *AMA Arch Intern Med.* 1955;95(3):419–426.
8. Rang, H.P; Dale, M.M. Editora Elsevier, 8ªedição, 2016. Farmacologia Clínica. Fuchs, F.D.; Wannmacher, L. Editora Guanabara Koogan, 4ªedição, 2010
9. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Model List of Essential Medicines 17th List. Geneva, 2011. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf.
10. AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. Heroes of Chemistry Recipients. Disponível em: <https://www.acs.org/content/acs/en/funding-and-awards/awards/industry/heroes/recipients.html>. Acesso em: 5 set. 2020.
11. Tavares W. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. 2ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.
12. FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
13. MLA. Nelson, David L. (David Lee), 1942-. *Lehninger Principles of Biochemistry*. New York :W.H. Freeman, 2005.
14. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis* 2002; 34:482.
15. Michael J. Parnham, Vesna Erakovic Haber, Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, Gianpaolo Perletti, Geert M. Verleden, Robin Vos, Azithromycin: Mechanisms of action and their relevance for clinical applications, *Pharmacology & Therapeutics*, Volume 143, Issue 2, 2014, Pages 225-245
16. Bahal N, Nahata MC. The new macrolide antibiotics: azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, and roxithromycin. *Ann Pharmacother* 1992; 26:46.
17. Aktas Z, Aridogan A, Kayacan CB, Aydin D. Resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics in staphylococci isolated in Istanbul, Turkey. *J Microbiol* 2007; 45:286.
18. Davidson RJ. In vitro activity and pharmacodynamic/pharmacokinetic parameters of clarithromycin and azithromycin: why they matter in the treatment of respiratory tract infections. *Infect Drug Resist* 2019; 12:585.

19. OPA-OMS, ANVISA. Medidas de prevenção e controle da resistência Microbiana e programa de uso racional de antimicrobianos em serviços de saúde – RM controle, 2007.
20. Franco JMPL, Menezes CDA, Cabral FRF, Mendes RC. Resistência bacteriana e o papel do farmacêutico frente ao uso irracional de antimicrobianos: revisão integrativa. *Rev e-ciência* [Internet]. 2015 [citado em 01 maio 2016]; 3(2):57-65
21. Brito MA, Cordeiro B C. Necessidade de novos antibióticos. *J Bras Patol Med Lab* [Internet]. 2012 [citado em 23 jul. 2016]; 48(4):1-4.
22. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Dados 2019. Disponível em: <https://www.cff.org.br/pagina.php?id=801>. Acesso em: 27 set. 2020.
23. Opal S.M., Pop-Vicas A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [editedby] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition. Philadelphia: Elsevier 2015: 234-251
24. Cetin ES, Gunes H, Kaya S, et al. Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides and streptogramins among clinical staphylococcal isolates in a Turkish university hospital. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43:524.
25. Shortridge VD, Doern GV, Brueggemann AB, et al. Prevalence of macrolide resistance mechanisms in *Streptococcus pneumoniae* isolates from a multicenter antibiotic resistance surveillance study conducted in the United States in 1994-1995. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1186.
26. Niederman MS. Macrolide-Resistant *Pneumococcus* in Community-acquired Pneumonia. Is There Still a Role for Macrolide Therapy? *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191:1216.
27. Griffith DE. *Mycobacterium abscessus* and Antibiotic Resistance: Same As It Ever Was. *Clin Infect Dis* 2019; 69:1687.
28. MILJKOVIC-SELIMOVIC, J. et al. Bacterial Plasmids. *Acta Medica Medianae*. vol. 46, n. 4, p. 61-65, 2007
29. Harrison C. Coronavirus Puts Drug Repurposing on the Fast Track. *Nat Biotechnol* 2020; 38:379-81.
30. Parnham MJ, Erakovic Haber V, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther* 2014; 143:225.