
Evidência Científica

Volume 3

A farmacodinâmica favorável do moxifloxacino no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade

James Albiero; CRF: 94855 – PR

*Farmacêutico Clínico, Doutorando em Infecções Hospitalares,
PBF/UEM, Professor de Uso Racional de Antimicrobianos,
Consultor da Albiero & Hara Serviços de Farmácia
Clínica Hospitalar – PR
E-mail: jamesalbiero1@gmail.com*



PERMANYER BRASIL
www.permanyer.com

Abreviaturas

ASC_{24h}	área sob a curva de 24 horas	IV	intravenosa
Bpm	batimentos por minuto	LEV	levofloxacino
CG	Cockcroft & Gault	MOX	moxifloxacino
CIM	concentração inibitória mínima	PAC	pneumonia adquirida na comunidade
CIP	ciprofloxacino	PI	peso ideal
CLcr	<i>clearance</i> de creatinina	PK/PD	farmacocinética/ farmacodinâmica
GAT	gatifloxacino	PT	peso total
IMC	índice de massa corpórea	SatO₂	saturação de oxigênio
lrpm	incursões respiratórias por minuto	T_{1/2}	tempo de meia vida
		UTI	unidade de terapia intensiva
		VD	volume de distribuição



PERMANYER BRASIL

www.permanyer.com



Impresso em papel totalmente livre de cloro



Este papel cumpre os requisitos de ANSI/NISO
Z39-48-1992 (R 1997) (Papel Estável)

© 2016 Permanyer Brasil Publicações, Ltda.

Avenida Eng. Luiz Carlos Berrini, 1461, 4.º Andar
CEP 04571-011 São Paulo
brasil@permayer.com



www.permayer.com

Edição impressa em Brasil

ISBN da coleção: 978-84-9926-549-0

ISBN: 978-84-9926-907-8

Ref.: 2655AR153

A farmacodinâmica favorável do moxifloxacino no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade

A incidência de pneumonia adquirida na comunidade

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é responsável por altas taxas de morbimortalidade, além de causar importante elevação nos custos dos sistemas de saúde em todo o mundo. Sua incidência está estimada entre 1,5 a 14 casos por 1.000 habitantes, variando de acordo com a região, estação e características da população¹.

Estima-se que ocorram 5,6 milhões de casos de PAC ao ano nos Estados Unidos, resultando em 1,1 milhão de internações, das quais 10% em média exigem cuidados na unidade de terapia intensiva (UTI). A taxa média de mortalidade dos pacientes com PAC tratados nesse setor é de 12%, elevando-se de 23 a 57% para os que apresentam fatores de maior risco. Além disso, o valor dispendido com antimicrobianos é de aproximadamente US\$ 100 milhões, e os custos hospitalares estão entre US\$ 10 a 12 bilhões ao ano². No Brasil não se conhece precisamente as taxas de incidência da doença, mas sabe-se que são bastante altas³.

Patógenos bacterianos causadores da PAC

As bactérias são os agentes mais comuns desta infecção, sendo o *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae* os mais prevalentes, destacando-se o primeiro pela maior incidência. Entretanto, patógenos atípicos, como *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella spp* e *Chlamydia pneumoniae* também são importantes causas^{1,4,5}.

Embora a identificação do patógeno auxilie a seleção mais apropriada do esquema antimicrobiano, o diagnóstico microbiológico não pode ser realizado na maioria dos pacientes com PAC. Desta forma, a terapia antimicrobiana é usualmente empírica, sendo a escolha de acordo com o perfil de sensibilidade dos agentes mais prevalentes, gravidade da doença, presença de fatores de risco, comorbidades, alergias e início o mais breve possível⁶.

Importância das fluoroquinolonas

Diretrizes para o tratamento desta infecção comumente recomendam o uso de fluoroquinolonas respiratórias como opção terapêutica,

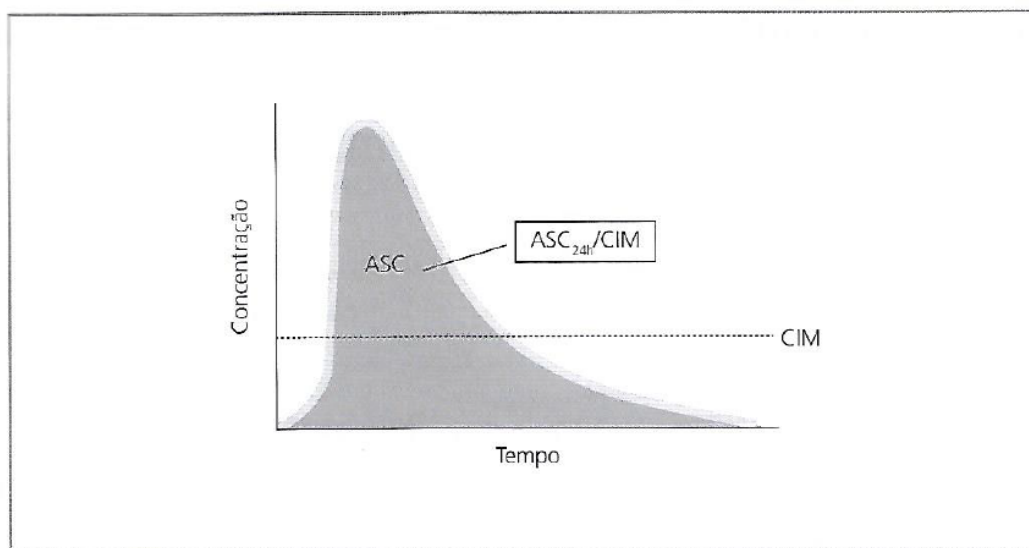


Figura 1. Gráfico da razão da área sob a curva de 24h pela concentração inibitória mínima (ASC_{24h}/CIM).

respeitando-se os respectivos critérios de escolha¹.

As fluoroquinolonas exibem características potenciais de um antimicrobiano ideal. Apresentam alta potência, amplo espectro, elevada biodisponibilidade oral, formulações oral e intravenosa (IV) (exceto: gemifloxacino), altas concentrações séricas, grande volume de distribuição (VD) que sugere alcance em diversos sítios, ligação proteica relativamente baixa, tempo de meia-vida prolongado possibilitando doses uma vez ao dia (fluoroquinolonas respiratórias) e causam rápida morte bacteriana⁷.

Farmacocinética/ farmacodinâmica das fluoroquinolonas respiratórias

As fluoroquinolonas levofloxacino, moxifloxacino e gemifloxacino são denominadas "respiratórias" porque alcançam concentrações adequadas em

tudo o sítio respiratório (tecido pulmonar, secreção respiratória, macrófagos, fluido de revestimento epitelial), combatendo efetivamente por meio de monoterapia os agentes bacterianos Gram-positivos, Gram-negativos e atípicos causadores da PAC^{7,8}.

Vários ensaios de farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) *in vitro*, em animais e clínicos, que avaliaram as fluoroquinolonas respiratórias contra *S. pneumoniae* demonstraram o índice farmacodinâmico (razão da área sob a curva de 24h pela concentração inibitória mínima [ASC_{24h}/CIM] do patógeno) (Fig. 1) de valor mínimo (= 33) como ponto de corte a ser atingido no paciente, sendo definido por consenso que esquemas com valores ≥ 40 apresentam boa margem de segurança para a obtenção do sucesso clínico e microbiológico⁹.

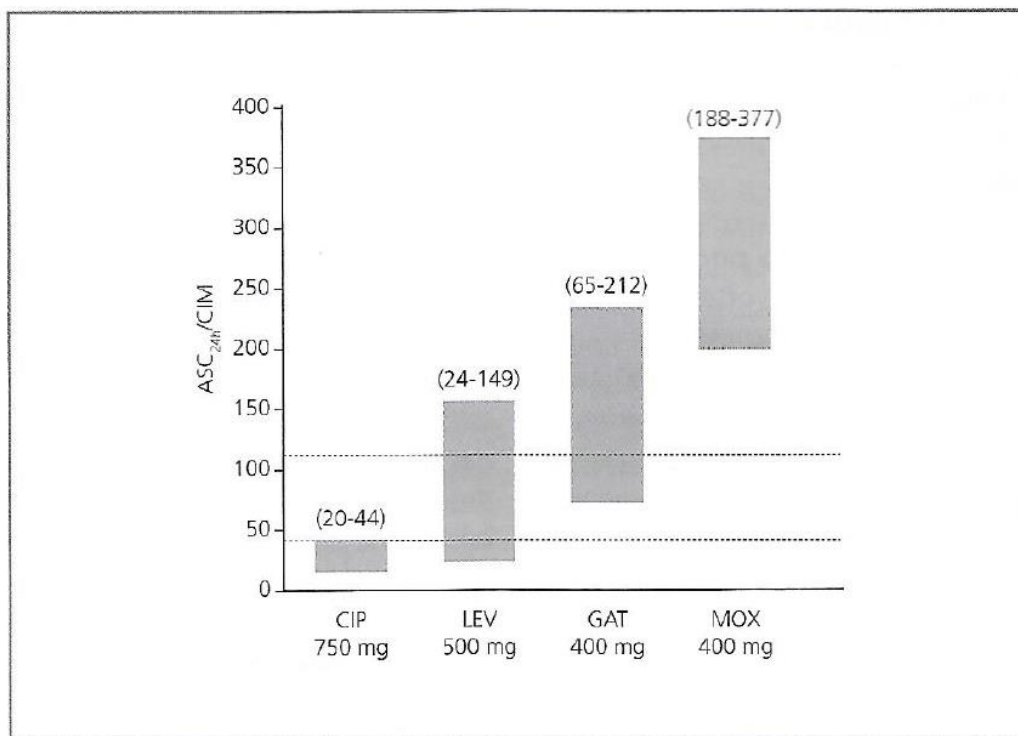


Figura 2. Razão da área sob a curva de 24h pela concentração inibitória mínima (ASC_{24h}/CIM) dos esquemas de ciprofloxacino (CIP), levofloxacino (LEV), gatifloxacino (GAT) e moxifloxacino (MOX) contra *S. pneumoniae*.

Estudos semelhantes de resistência bacteriana demonstraram que esquemas com valores de $ASC_{24h}/CIM > 100$ impedem a seleção de isolados mutantes resistentes, assegurando maior probabilidade de manter o patógeno sensível até o término do tratamento, além de conservar a boa sensibilidade da microbiota às fluoroquinolonas por muito tempo¹⁰.

O alcance farmacodinâmico das diferentes fluoroquinolonas contra o *S. pneumoniae* também foi estudado, e demonstrou que existem importantes diferenças entre os agentes. Estudo comparativo entre os

esquemas de ciprofloxacino 750 mg a cada 12 horas, levofloxacino 500 mg 1/dia, gatifloxacino 400 mg 1/dia (retirado de mercado) e moxifloxacino 400 mg 1/dia demonstrou valores de ASC_{24h}/CIM de ≤ 40 , 24-149, 65-212, 188-377, respectivamente, demonstrando que ciprofloxacino não deve ser usado em pneumonias causadas por esse patógeno, porque fornece valores inferiores ao índice mínimo necessário, e que o moxifloxacino fornece a melhor cobertura farmacodinâmica (Fig. 2)¹⁰.

Outro estudo que avaliou diferentes esquemas de levofloxacino em pacientes hospitalizados com

PAC, demonstrou que a dose de 750 mg 1/dia fornece maior probabilidade de atingir o índice farmacodinâmico quando comparada a 500 mg 1/dia¹¹.

Estimando no paciente a ASC_{24h} da levofloxacin e moxifloxacin

As ASC_{24h} dos esquemas de levofloxacin e moxifloxacin no paciente podem ser estimadas pelas equações matemáticas (1; 2), respectivamente, descritas a seguir^{12,13}.

Levofloxacin:

$$ASC_{24h-Levo} = \frac{\text{Dose 24h}}{5,945 + \text{etnia} + (\text{idade} \times 0,032) + (\text{CLcr} \times 0,07)}$$

Moxifloxacin:

$$ASC_{24h-Moxi} = \frac{\text{Dose 24h} \times T_{1/2}}{0,693 \times VD}$$

Em que: ASC_{24h} corresponde à área sob a curva de 24 horas; dose 24h representa a dose total de moxifloxacin administrada em 24 horas (mg); peso refere-se ao peso do paciente (kg); o termo CLcr corresponde ao *clearance* de creatinina do paciente (ml/min); a etnia refere-se ao fator pré-definido para a origem étnica do paciente (caucasianos: -1,486; negros: -0,484; hispânicos: -3,167); idade corresponde à idade do paciente em anos; $T_{1/2}$ refere-se ao tempo de meia-vida do antimicrobiano em horas; VD, ao volume de distribuição do paciente para o antimicrobiano (litros/kg).

Estimando o *clearance* de creatinina

O *clearance* de creatinina (CLcr) é classicamente estimado pela equação de Cockcroft & Gault (CG) para pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) e com índice de massa corpórea (IMC) ≤ 30 , sempre levando em consideração a diferença entre peso total (PT) e peso ideal (PI)¹⁴. Para pacientes obesos, crianças, idosos, devem ser usadas as equações que estimam o CLcr desenvolvidas por estudos que avaliaram as respectivas populações, caso contrário resultará em importantes discrepâncias do CLcr da urina de 24 horas, usado como padrão.

Equação de Cockcroft & Gault

$$CLcr = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{Peso}}{72 \times CR_{ser}} (\times 0,85)$$

Em caso do gênero feminino, multiplicar o resultado da razão por 0,85 (em destaque).

Equações de Devine: (estimar o PI de acordo com o gênero em pacientes ≥ 18 anos)¹⁴.

– Gênero masculino:

$$50 \text{ kg} + (0,9 \text{ kg} \times n^{\circ} \text{ de cm} > 150 \text{ cm})$$

– Gênero feminino:

$$45 \text{ kg} + (0,9 \text{ kg} \times n^{\circ} \text{ de cm} > 150 \text{ cm})$$

Em que: CLcr refere-se ao *clearance* de creatinina (ml/min); a idade corresponde à idade do paciente em anos; peso corresponde ao peso do paciente em quilos; o termo CR_{ser} refere-se à concentração sérica de creatinina (mg/dl); n° de cm > 150 cm

corresponde à quantidade em cm que a estatura do paciente apresenta acima de 150 cm (cm).

Avaliação dos pesos total e ideal: para estimar o Clcr, o PI do paciente deve ser estimado inicialmente e comparado com seu PT. Quando PT for superior a 20% do PI, o valor do peso na equação do Clcr deverá ser composto pelo PI acrescido de 40% da diferença (PT – PI). Quando PT não atingir o valor de (PI + 20%), ou até mesmo ser inferior ao peso ideal, o peso utilizado na equação será apenas o PT (apontado pela balança).

Relevâncias dos diferentes esquemas antimicrobianos contra PAC

Características químicas do fármaco que interferem na via de administração e no comportamento PK/PD, podem dificultar ou até mesmo impedir o uso de determinados esquemas antimicrobianos. Fatores relacionados à condição clínica do paciente como gravidade, impossibilidade da via de administração ou disfunção de órgãos, muitas vezes impedem o uso de alguns agentes e reduzem as opções de tratamento. Nesses casos é muito importante existir alternativas que possibilitem contornar essas limitações, dentre as quais ganham destaque os antimicrobianos com maior plasticidade.

Entre as opções para tratamento da PAC, o levofloxacinó possibilita formulações administradas pelas vias IV e oral, importantes para a continuidade do tratamento a recuperação progressiva do paciente, entretanto,

necessita de ajustes posológicos em insuficiência renal, além dos seus esquemas não alcançarem índices farmacodinâmicos que impeçam a seleção de mutantes. Embora o gemifloxacinó atinja excelente índice farmacodinâmico contra todos os patógenos causadores da PAC, apresenta apenas formulação oral que inviabiliza o uso em pacientes graves, como também necessita de ajustes posológicos em disfunção renal com $CL_{cr} \leq 29$ ml/min. A redução na sensibilidade dos isolados de *S. pneumoniae* aos agentes azalídeos/macrolídeos, causa insegurança para o uso em monoterapia, além da claritromicina exigir ajustes posológicos em insuficiência renal com $CL_{cr} \leq 50$ ml/min. Os β -lactâmicos indicados para o tratamento da PAC não combatem patógenos atípicos e, sendo assim, no tratamento empírico exigem a combinação com agentes que abordem esses microrganismos. Além disso, a ceftriaxoná que frequentemente é usada não apresenta formulação oral, exigindo no uso desta via substituição sequencial para outro β -lactâmico^{11,15-17}.

O moxifloxacinó destaca-se entre as opções terapêuticas pela grande capacidade de sobrepor as limitações abordadas. Seu esquema de 400 mg/dia fornece ao paciente ótimos valores farmacodinâmicos (188-377) com grande margem excedente ao valor da seleção de mutantes, o que reduz muito a probabilidade do desenvolvimento de resistência mantendo os patógenos com elevada sensibilidade, atua

contra as bactérias típicas e atípicas causadoras da PAC, possibilita formulações oral e IV, é eliminado com tempo de meia-vida ($T_{1/2}$) longo o que permite doses 1/dia, além de não exigir ajustes posológicos na insuficiência renal, oferecendo maior segurança^{2,8,14}.

O moxifloxacino pertence à subclasse das fluoroquinolonas denominadas de 8-metóxi, as quais apresentam alta potência contra amplo espectro (típicos, atípicos e anaeróbios), mesmo em patógenos com resistência a outras quinolonas de gerações anteriores. Além disso, a taxa de resistência do *S. pneumoniae* permanece muito baixa e estável, justificada pelo seu duplo mecanismo de ação simultâneo nas duas enzimas (DNA-girase e topoisomerase IV) e independente do Gram (positivo ou negativo), levando à morte tanto mutantes alterados na subunidade par-C (topoisomerase IV) resistentes ao levofloxacino, como mutantes resistentes alterados na subunidade gir-A (DNA-girase). A potência do moxifloxacino contra *S. pneumoniae* é oito vezes maior que o do levofloxacino, demonstrada por valores de CIM_{90} = 0,125 e 1 µg/ml, respectivamente^{18,19}.

As vantagens do moxifloxacino sobre outros antimicrobianos no tratamento da PAC, proporcionadas pela alta potência, rápida ação e passagem sequencial de IV para oral, foram confirmadas em avaliação clínica. Em estudo controlado, randomizado, multicêntrico e

internacional com 397 pacientes, comparou a terapia sequencial IV/oral de moxifloxacino 400 mg 1/dia com ceftriaxona 2 g IV 1/dia, combinada ou não com eritromicina por 14 dias, e demonstrou que o esquema fluorquinolônico debelou mais rápido a febre (3 vs. 4 dias; $p < 0,003$), independente se o comparador estava combinado ou não, e a cura clínica dos dois esquemas foram equivalentes ($p > 0,1$). Os resultados do estudo sugerem que a terapia com moxifloxacino pode minimizar os inconvenientes da terapia IV e proporcionar altas hospitalares mais rápidas, promovendo melhor qualidade de vida para o paciente e substancial economia de recursos financeiros²⁰.

Análise farmacodinâmica aplicada: comparação entre esquemas fluorquinolônicos IV

A farmacodinâmica favorável do moxifloxacino torna-se evidente quando comparada ao levofloxacino no combate da PAC causada por *S. pneumoniae*. A elevada ASC_{24h} fornecida pelo esquema de 400 mg 1 x ao dia e as baixas CIM_{90} (0,125 µg/ml) do *S. pneumoniae* no Brasil^{18,19}, justificam seus bons resultados no combate desta infecção, podendo sua farmacodinâmica ser demonstrada no seguinte caso clínico:

Paciente do gênero feminino com 51 anos de idade, de origem negra, peso de 69 kg e estatura de 1,68 m,

tabagista há 20 anos, dá entrada no pronto-socorro com quadro de febre, calafrios, tosse com expectoração de cor amarelada e dor pleurítica infra-escapular direita. Ao exame, encontra-se bem orientada no tempo e espaço, com temperatura axilar de 39 °C, acianótica, frequência respiratória = 28 incursões respiratórias por minuto (irpm), saturação de oxigênio (SatO₂) = 88%, pressão arterial = 110/70 mmHg, frequência cardíaca = 105 batimentos por minutos (bpm), frêmito tóraco-vocal à direita reduzido, ausculta pulmonar com murmúrio reduzido e crepitações, e radiografia de tórax sugerindo pequeno derrame pleural, sendo internada com o diagnóstico de PAC. Os exames laboratoriais complementares apresentaram os seguintes resultados: leucograma: 18.200/ml; neutrófilos: 72%; linfócitos: 17%; creatinina: 0,8 mg/dl; ureia: 30 mg/dl; Na⁺: 138 mmol/l; K⁺: 3,9 mmol/l; glicemia: 100 mg/dl; proteína C reativa: 9 mg/dl.

Pergunta: entre os seguintes esquemas fluorquinolônicos IV (moxifloxacino 400 mg 1/dia e levofloxacino 500 mg 1/dia) indicados para tratar esta paciente, qual forneceria o maior índice farmacodinâmico caso o agente etiológico fosse *S. pneumoniae*?

Dados complementares: fator-levo para etnia negra: -0,484; T_{1/2} do moxifloxacino: 12 h; VD do moxifloxacino: 2,05 l/kg, CIM do *S. pneumoniae* (Brasil): moxifloxacino = 0,125 µg/ml; levofloxacino = 1 µg/ml.

Análise farmacodinâmica dos esquemas sugeridos

Esquema 1

Moxifloxacino 400 mg IV 1/dia:

- Peso da paciente: 69 kg
- VD da paciente:
2,05 l/kg x 69 kg = 141,45 l
- Dose 24h: 400 mg
- T_{1/2}: 12h
- CIM: 0,125 µg/ml

1º. Calcular a ASC_{24h} de moxifloxacino 400 mg

$$ASC_{24h-Moxi} = \frac{Dose\ 24h \times T_{1/2}}{0,693 \times VD}$$

$$ASC_{24h-Moxi} = \frac{400 \times 12}{0,693 \times 141,45}$$

$$ASC_{24h-Moxi} = 48,97\ \mu g \cdot h/ml$$

2º. Calcular a ASC/CIM

$$\frac{ASC_{24h-Moxi}}{CIM} = \frac{48,97/0,125}{1} = 391,76$$

Esquema 2

Levofloxacino 500 mg IV 1/dia:

- Idade da paciente: 51 anos
- Peso: 69 kg
- Estatura: 1,68 m
- Creatinina sérica: 0,8 mg/dl
- Fator-levo para etnia negra: -0,484
- Dose em 24h: 500 mg

1º. Calcular o peso ideal da paciente por meio da equação de Devine:

Peso ideal (♀):

$$45\ kg + 0,9\ kg \times (n^\circ\ cm > 150\ cm) = 45 + (0,9 \times 18) = 61,2\ kg$$

2°. Acrescer 20% no valor de PI ($\times 1,2$) e comparar com PT.

$$61,2 \times 1,2 = 73,44 \text{ kg}$$

Considerando que PT (69 kg) < (PI + 20%), utilizar PT na equação de CG para estimar o CLcr.

3°. Calcular o CLcr por meio de CG.

$$\text{CLcr} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso}}{72 \times \text{Cr}_{\text{ser}}} \times 0,85$$

$$\text{CLcr} = \frac{(140 - 51) \times 69}{72 \times 0,8} \times 0,85$$

$$\text{CLcr} = \frac{5.220}{57,6} = 91 \text{ ml/min}$$

4°. Calcular a $\text{ASC}_{24\text{h}}$ do esquema de levofloxacinó:

$$\text{ASC}_{24\text{h-Levo}} = \frac{\text{Dose } 24\text{h}}{5,945 + \text{etnia} + (\text{idade} \times 0,032) + (\text{CLcr} \times 0,07)}$$

$$\text{ASC}_{24\text{h-Levo}} = \frac{500}{5,945 + (-0,484) + (51 \times 0,032) + (91 \times 0,07)} =$$

$$= 37,15 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$$

5°. Calcular a $\text{ASC}_{24\text{h}}/\text{CIM}$:

$$\frac{\text{ASC}_{24\text{h-Levo}}}{\text{CIM}} = 37,15/1 = 37,15$$

Comentário: a análise farmacodinâmica comparativa entre os dois esquemas mostra que o moxifloxacino proporciona excelente cobertura farmacodinâmica, atingindo valor de $\text{ASC}_{24\text{h}}/\text{CIM}$ muito superior ao índice, o que impede a seleção de mutantes resistentes (≥ 100), e que o levofloxacino não alcança nessa paciente o

valor farmacodinâmico mínimo (≥ 40) para prever o sucesso clínico e terapêutico do tratamento, além de não combater a seleção de mutantes resistentes.

Conclusão

Embora o termo “fluoroquinolonas respiratórias” possa dar um caráter de igualdade entre alguns agentes da classe que são amplamente usados no tratamento da PAC em todo o mundo, existem diferenças entre os fármacos que interferem no comportamento PK/PD, dos esquemas resultando em maior probabilidade de eficácia terapêutica e menor chance da seleção de isolados resistentes favoráveis ao moxifloxacino, e que pode ser evidenciada pela análise farmacodinâmica prévia na seleção do esquema fluorquinolônico individualizado mais adequado ao paciente.

Bibliografia

1. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2015;386(9998):1097-108.
2. Albertson TE, Dean NC, El Solh AA, Gottfried MH, Kaplan C, Niederman MS. Fluoroquinolones in the management of community-acquired pneumonia. *Int J Clin Pract*. 2010; 64(3):378-88.
3. Conterno LO, Moraes FY, Silva Filho CR. Implementation of community-acquired pneumonia guidelines at a public hospital in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(2): 152-9.
4. Moran GJ, Rothman RE, Volturo GA. Emergency management of community-acquired bacterial pneumonia: what is new since the 2007 Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines. *Am J Emerg Medicine*. 2013;31(3):602-12.
5. Corrêa RA, Lundgren FLC, Pereira-Silva JL, Silva RLF, Cardoso AP, Lemos ACM, et al. Diretrizes brasileiras para pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes. *J Bras Pneumol*. 2009;35(6):574-601.
6. Welte T. Managing CAP patients at risk of clinical failure. *Respir Med*. 2015;109(2):157-69.
7. Lode HM. Preserving the efficacy of front-line fluoroquinolones through selective use to optimise clinical outcomes. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(6):497-507.
8. Parra-Ruiz J, Hernandez-Quero J. Parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos de las fluoroquinolonas

- respiratorias. Guía para la selección de la fluoroquinolona más apropiada. *Rev Esp Quimioter*. 2012;25(4):245-51.
9. Nicolau DP. The challenge of prescribing treatment for respiratory tract infections. *Am J Manag Care*. 2000;6(8 Suppl):S419-26.
 10. Rybak MJ. Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *Am J Infect Control*. 2006;34(5):S38-45.
 11. Noreddin AM, Marras TK, Sanders K, Chan CK, Hoban DJ, Zhanel GG. Pharmacodynamic target attainment analysis against *Streptococcus pneumoniae* using levofloxacin 500 mg, 750 mg and 1000 mg once daily in plasma (P) and epithelial lining fluid (ELF) of hospitalized patients with community acquired pneumonia (CAP). *Int J Antimicrob Agents*. 2004;24(5):479-84.
 12. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, et al. Levofloxacin population pharmacokinetics and creation of a demographic model for prediction of individual drug clearance in patients with serious community-acquired infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(5):1098-104.
 13. Gibaldi M. *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics* 4^a ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991.
 14. Gilbert DN. *Guía de terapéutica antimicrobiana*. 45^a ed. São Paulo. ACINDES; 2015.
 15. Zhanel GG, Noreddin AM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluorquinolones: focus on respiratory infections. *Curr Opin Pharmacol*. 2001;1(5):459-63.
 16. Cilloniz C, Albert RK, Liapikou A, et al. The Effect of Macrolide Resistance on the Presentation and Outcome of Patients Hospitalized for *Streptococcus pneumoniae* Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(11):1265-72.
 17. Metzler K, Drika K, Blondeau JM. Minimal inhibitory and mutant prevention concentrations of azithromycin, clarithromycin and erythromycin for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(3):631-5.
 18. Rossi F, Franco MRG, Rodrigues HMP, Andreazzi D. *Streptococcus pneumoniae*: susceptibility to penicillin and moxifloxacin. *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):66-71.
 19. Kiffer CRV, Pignatari ACC. Pharmacodynamic evaluation of commonly prescribed oral antibiotics against respiratory bacterial pathogens. *BMC Infect Dis*. 2011;11:286.
 20. Welte T, Peterman W, Schürmann D, Bauer TT, Reimnitz P. Treatment with sequential intravenous or oral moxifloxacin was associated with faster clinical improvement than was standard therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia who received initial parenteral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;41(12):1697-705.