

Evidência Científica

Volume 4

O uso de ciprofloxacino em pacientes críticos: análise farmacodinâmica na prática clínica

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

%fT > CIM	porcentagem de tempo que a concentração livre permanece sobre a CIM	Crser	creatinina sérica
ASC₂₄	área sob a curva de 24 horas	DA	dose de ataque
BrCast	<i>Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>	EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
C&G	Cockcroft & Gault	IR	insuficiência renal
CIM	concentração inibitória mínima	MMR	<i>methyl-directed mismatch repair</i>
CLcr	<i>clearance</i> de creatinina	PI	peso ideal
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>	PT	peso total
C_{max}	concentração máxima	QRDR	<i>quinolone resistance determining region</i>
		UTI	unidade de terapia intensiva
		VD	volume de distribuição



PERMANYER BRASIL
www.permanyer.com

© 2016 Permanyer Brasil Publicações, Ltda.
Avenida Eng. Luiz Carlos Berrini, 1461, 4.º Andar
CEP 04571-011 São Paulo
brasil@permanyer.com



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)

Edição impressa em Brasil

ISBN da coleção: 978-84-9926-549-0
ISBN: ??????????????????????????????????????8
Ref.: 2658AR151

Reservados todos os direitos

Sem prévio consentimento da editora, não se poderá reproduzir nem armazenar em um suporte recuperável ou transmissível nenhuma parte desta publicação, seja de forma eletrônica, mecânica, fotocopiada, gravada ou por qualquer outro método. Todos os comentários e opiniões publicados são da responsabilidade exclusiva dos seus autores.

O uso de ciprofloxacino em pacientes críticos: análise farmacodinâmica na prática clínica

A fluoroquinolona ciprofloxacino foi desenvolvida e patenteada pelo laboratório farmacêutico Bayer®, e comercializada inicialmente em 1986. Vantagens como ação potente contra bacilos Gram-negativos, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, atípicos como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Legionella pneumophila*, e alguma ação contra Gram-positivos, boa disponibilidade oral, excelente penetração em variados tecidos combatendo infecções em diferentes sítios (geniturinário, respiratório, trato gastrointestinal, pele e partes moles, osteoarticular, entre outros), tornaram este agente o mais utilizado da classe em todo o mundo^{1,2}.

Seu mecanismo de ação é baseado no bloqueio das enzimas DNA-girase (subunidades GyrA e GyrB) e topoisomerase IV (subunidade ParC e ParE), importantes para o processo de replicação do DNA e vitais para a manutenção celular. A ação predominante em uma destas enzimas depende da espécie bacteriana, existindo preferência pela DNA-girase em Gram-negativos e pela topoisomerase IV em Gram-positivos³.

Sua ampla indicação e as baixas taxas de reações adversas, somadas

ao uso de outros agentes da classe contra pneumonia comunitária, popularizaram mundialmente o consumo das fluoroquinolonas na última década, favorecendo o aparecimento e a disseminação de isolados com sensibilidade reduzida. Um levantamento realizado nos EUA em 1995 mostrou que 7 milhões de pacientes foram tratados com fluoroquinolonas, saltando para 22 milhões em 2002, o que representa um aumento de 214% em apenas 7 anos⁴.

A resistência às fluoroquinolonas é causada principalmente por mutações em genes da região do DNA (QRDR, do inglês *quinolone resistance determining region*) responsável por interferir na ação desses agentes na célula bacteriana por meio de um ou mais dos seguintes mecanismos: alteração no alvo ligante, aumento na expressão das bombas de efluxo, redução na permeabilidade celular, e resistência mediada por plasmídio⁵.

Os mecanismos naturais de reparo da inserção errônea de nucleotídeos (MMR, do inglês *"methyl-directed mismatch repair"*) e o sistema de adaptação da espécie em condições de estresse (resposta SOS) também são alterados pelas fluoroquinolonas,

resultando no aumento da frequência de isolados hipermutantes resistentes⁵⁻⁷.

Concentrações subinibitórias das fluoroquinolonas no sítio de infecção são um dos principais fatores de resistência bacteriana e insucesso terapêutico, normalmente favorecidas por alterações farmacocinéticas ocorridas em pacientes críticos⁸⁻¹⁰.

Pacientes graves internados em unidade de terapia intensiva (UTI) são bastante lábeis, propensos a agudizar e apresentar alterações patofisiológicas repentinas, que interferem na exposição dos fármacos. Os antimicrobianos estão entre os agentes mais utilizados nesse serviço e que promovem significativa melhora nos resultados terapêuticos. Sendo assim, condutas para maximizar a ação, reduzir os efeitos indesejados e a resistência bacteriana são os principais objetivos no planejamento dessa terapia.

A sepse caracteriza-se como uma resposta inflamatória sistêmica a infecção, sendo uma das ocorrências mais graves e comuns em pacientes de UTI. Apresenta-se também nas variáveis sepse grave (hipoperfusão tecidual com disfunção orgânica) e choque séptico (hipotensão persistente e refratária à infusão de fluidos)¹⁴.

Patofisiologia e impacto na farmacocinética dos antimicrobianos

A importante transferência de fluidos do compartimento intravascular para o espaço intersticial durante

a sepse grave e choque séptico, causa relevante hipotensão que requer abordagem agressiva com fluidos intravenosos, levando ao aumento do volume intersticial. Dependendo das características físico-químicas do antimicrobiano, a grande quantidade de líquido extravascular pode impactar na distribuição do agente e exigir replanejamento de esquemas posológicos convencionais. Por exemplo, no planejamento das doses iniciais de agentes hidrofílicos (β -lactâmicos, aminoglicosídeos) que se concentram mais no sangue e fluidos intersticiais, o volume de distribuição (VD) elevado precisa ser incluído em consequência do grande volume administrado de fluidos. Nesses casos, o uso da dose de ataque (DA) inicial assegura o alcance rápido da concentração terapêutica desejada. Entretanto, antimicrobianos lipofílicos que se concentram mais dentro das células e nos tecidos adiposos são pouco influenciados pelo excesso de fluidos¹³.

Outra alteração importante na fase inicial da sepse é o aumento no débito cardíaco pelo grande volume de fluidos acompanhado de fármacos vasoativos. Isso resulta em aumento do fluxo sanguíneo e maior depuração pelos órgãos excretores, principalmente rins e fígado, capaz de causar concentrações subterapêuticas. Pacientes com *clearance* de creatinina (CL_{Cr}) ≥ 130 ml/min/1,73 m² correm maior risco de apresentar concentrações insuficientes, particularmente os homens jovens. De maneira inversa, a insuficiência em órgãos

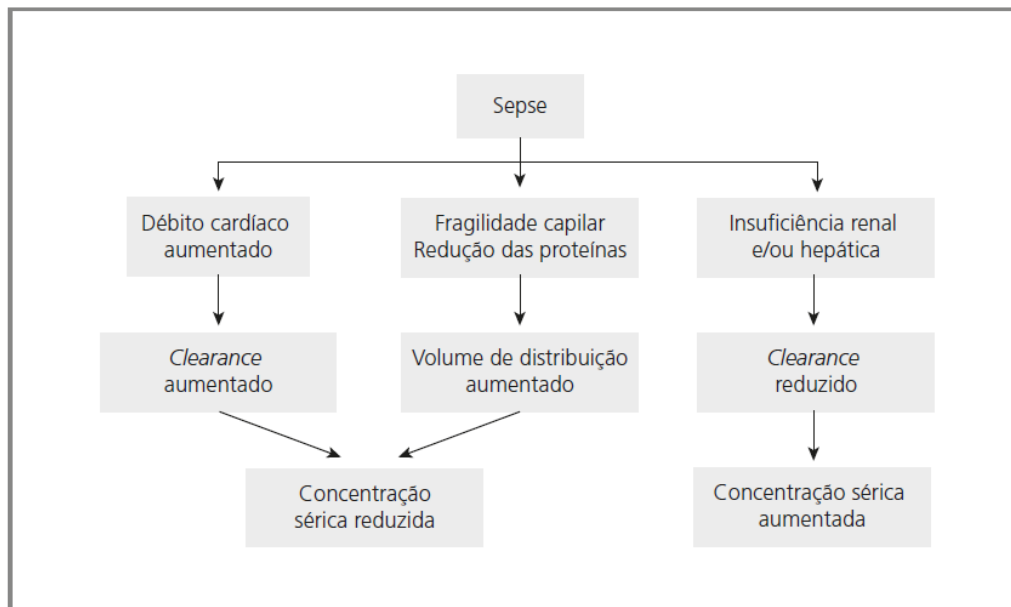


Figura 1. Esquema representando as mudanças fisiopatológicas básicas que podem ocorrer durante a sepse e os subsequentes efeitos na concentração do antimicrobiano.

excretores reduz a depuração do antimicrobiano, resultando em concentrações elevadas, que podem alcançar níveis tóxicos^{12,13}.

A redução pronunciada de albumina também é bastante comum nesses pacientes, podendo interferir na concentração sérica e tecidual dos antimicrobianos ligados extensivamente ($\geq 70\%$) a essa proteína. Considerando que somente a porção livre (não ligada) do antimicrobiano se distribui, atua no patógeno e nos tecidos (causando toxicidade), como também sofre metabolização e excreção, pacientes com hipoalbuminemia ($\leq 2,5$ g/dl) e recebendo agentes com alta ligação proteica, poderão apresentar VD aumentado, excreção e efeitos colaterais elevados e concentrações subterapêuticas no sítio da

infecção. A fisiopatologia da sepse e seus impactos na concentração dos antimicrobianos está ilustrado acima (Fig. 1)¹³.

Antimicrobianos com ação dependente do tempo

Os antimicrobianos β -lactâmicos são os principais representantes desta categoria, denotada pelo símbolo $\%fT > CIM$, os quais exibem máxima atividade quando a concentração livre excede por determinado período de tempo a concentração inibitória mínima (CIM) do patógeno no sítio de infecção. A concentração livre do antimicrobiano deverá ser mantida acima da CIM em porcentagem-alvo do período entre as doses para as seguintes classes: carbapenêms (40%), penicilinas e monobactam (50%),

cefalosporinas (60-70%). Por exemplo, esquemas de meropeném com doses a cada 8 horas devem fornecer concentrações acima da CIM por período mínimo de 3,2 horas (40% de 8 horas). Em pacientes críticos, a concentração deve exceder a CIM por período igual ou mais próximo de 100% entre as doses. O objetivo maior do esquema não será alcançar altas concentrações, e sim mantê-las acima da CIM por maior período entre o intervalo das doses.

Fatores como elevadas CIMs, hidrofiliabilidade, que facilita maior distribuição e excreção, e tempos de meia-vida relativamente curtos, exigem que os β -lactâmicos sejam usados em esquemas com DA e infusões estendidas ou contínuas, propiciando assim alcançar maiores períodos sobre a CIM^{13,15}.

Antimicrobianos com ação dependente da concentração

A magnitude da ação destes agentes é diretamente proporcional à dose, ou seja, quanto maior a dose administrada ao paciente, melhor o efeito. Esta categoria está dividida em duas subclasses.

Agentes com importante efeito pós antibiótico

Este efeito expressa ação no patógeno mesmo no período em que as concentrações são inferiores à CIM, expressado principalmente pelos aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina, tobramicina), denotados pelo símbolo $C_{m\acute{a}x}/CIM$. Esquemas com altas doses (elevados picos) e

pouco frequentes, uma vez ao dia se possível, favorecem o resultado terapêutico e são menos nefrotóxicos. A alta hidrofiliabilidade desses agentes, somada à ampliação do VD e *clearance* renal na fase hiperdinâmica da sepse, favorece as concentrações subterapêuticas e devem ser monitoradas sericamente.

Agentes de pouco ou sem efeito pós antibiótico

Também denominados antimicrobianos dependentes de concentração e tempo, em que são incluídas diversas classes (glicopeptídeos, fluoroquinolonas, polimixinas, entre outros), denotados pelo símbolo ASC_{24h}/CIM . A importância de estimar a área sob a curva de 24 horas (ASC_{24}) do esquema está em prever a probabilidade do sucesso terapêutico e reduzir o risco da seleção dos isolados resistentes durante o tratamento¹³.

O ciprofloxacino é um representante clássico dos agentes dependentes de concentração, plenamente indicado para combater infecções graves por Gram-negativos em UTI. Sua característica lipofílica possibilita distribuição profunda em diversos tecidos, e confere maior estabilidade farmacocinética frente às alterações associadas à redistribuição de volume, em comparação aos agentes hidrofílicos. Estudos em pacientes adultos com sepse graves mostram que o VD do ciprofloxacino não é alterado, sendo considerada uma vantagem do fármaco^{12,13}.

Diante dos estudos de ciprofloxacino demonstrando associação de

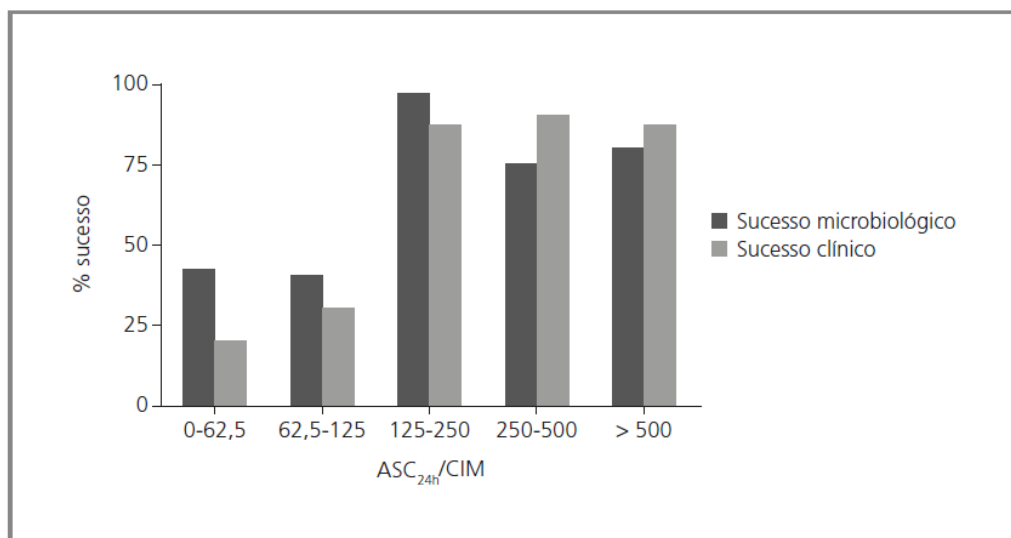


Figura 2. Porcentagem de sucesso clínico e microbiológico de acordo com a ASC_{24h}/CIM dos esquemas de ciprofloxacino em pacientes graves com pneumonia.

subdose com falhas terapêuticas e aumento na taxa de resistência, Lipman, et al. avaliaram o uso em pacientes adultos com função renal normal em sepse grave, e concluíram que esquemas com doses abaixo de 400 mg a cada 8 horas não devem ser usados¹⁶.

Forrest, et al. estudaram o ciprofloxacino em pacientes graves com pneumonia e concluíram que esquemas com valores de ASC_{24h}/CIM > 125 foram associados com maior sucesso clínico e microbiológico (Fig. 2)¹⁷. Outro estudo mostrou que esquemas com ASC_{24h}/CIM < 100 favorecem a emergência de resistência durante o tratamento (Fig. 3)¹⁸. Sendo assim, esquemas de ciprofloxacino devem alcançar ASC_{24h}/CIM > 125 para obter maior probabilidade de eficácia terapêutica e reduzir o risco de resistência

bacteriana, particularmente em pacientes críticos de UTI, nos quais a CIM dos patógenos mais prevalentes são elevadas¹.

A ASC_{24h} do esquema de ciprofloxacino pode ser estimada no paciente por meio da seguinte equação¹⁷.

$$ASC_{24h} = \frac{\text{Dose de 24 horas}}{\text{Peso} \times (0,167 + 0,00145 \times \text{CLcr})}$$

Em que: ASC_{24h} corresponde à área sob a curva do esquema em 24 horas; dose de 24 horas corresponde à dose total em 24 horas de ciprofloxacino em mg; peso refere-se ao peso do paciente em kg; e CLcr corresponde ao *clearance* de creatinina em ml/min (deve ser estimado com método desenvolvido para as respectivas populações de pacientes: obesos, idosos, adultos ≥ 18 anos, crianças, entre outros).

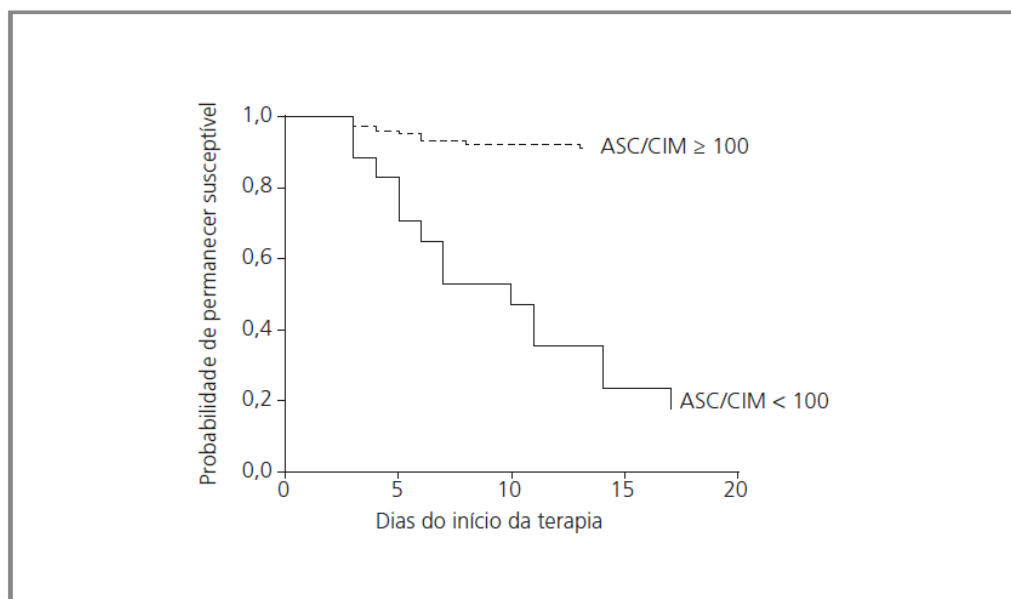


Figura 3. Relação entre a probabilidade do patógeno permanecer susceptível desde o início da terapia e ASC/CIM do esquema de ciprofloxacino.

Avaliação farmacodinâmica do esquema de ciprofloxacino

A aplicação clínica da avaliação farmacodinâmica individualizada pode ser facilmente demonstrada pelo seguinte caso clínico ilustrativo:

Paciente do sexo masculino, profissional da construção civil, 65 anos de idade, 1,68 m de estatura, peso de 70 kg, hipertenso, sem história de tabagismo ou etilismo, apresentando escoriações, edema de face e em membros superiores, internado na UTI por traumatismo cranioencefálico causado por queda de 6 metros de altura, boa função renal, com creatinina sérica (Crser) = 1,1 mg/dl (estável), não séptico, em suporte ventilatório invasivo, o que levou o desenvolvimento de pneumonia associada à ventilação mecânica causada

por *P. aeruginosa* (CIM = 0,25 µg/ml), combatida pelo esquema de ciprofloxacino 400 mg de 8/8 horas.

Avaliação farmacodinâmica do esquema prescrito

Qual o alcance farmacodinâmico (ASC_{24h}/CIM) do esquema de ciprofloxacino usado?

Dados:

- Dose de 24 horas: $3 \times 400 \text{ mg} = 1.200 \text{ mg}$
- Idade: 65 anos
- Peso total (PT): 70 kg
- Estatura: 1,68 m
- Crser: 1,1 mg/dl
- CIM: 0,25 µg/ml

1º. Estimar o peso ideal (PI) pela equação de Devine

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

$$PI = 50 + (0,9 \times 18) \rightarrow 50 + 16,2 = 66,2 \text{ kg}$$

2°. Adicionar 20% no valor de PI e comparar com PT.

$$PI + 20\% = 66,2 \times 1,2 = 79,44 \text{ kg}$$

Considerando-se que PT (70 kg) < (PI + 20% = 79,44 Kg), utilizar PT na equação de Cockcroft & Gault (C&G) para estimar CL_{cr}. Em situações em que PT > (PI + 20%), o valor do peso seria fornecido pela equação: PI + 0,4 × (PT – PI).

3°. Estimar o CL_{cr} por meio de C&G.

$$CL_{cr} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{Peso}}{(72 \times \text{Crser})}$$

$$CL_{cr} = \frac{(140 - 65) \times 70}{(72 \times 1,1)} \rightarrow 66,29 \text{ ml/min}$$

4°. Estimar a ASC_{24h} do esquema usado

$$ASC_{24h} = \frac{(\text{Dose de 24 horas})}{\text{Peso} \times (0,167 + 0,00145 \times CL_{cr})}$$

$$ASC_{24h} = \frac{1.200}{70 \times (0,167 + 0,00145 \times 66,29)} \rightarrow 65,15 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$$

5°. Estimar a ASC_{24h}/CIM

$$\frac{ASC_{24h}}{CIM} = \frac{65,15}{0,25} \rightarrow 260,6$$

O resultado da ASC_{24h}/CIM de 260,6 demonstra que o esquema de ciprofloxacino 400 mg de 8/8 horas fornece excelente valor farmacodinâmico, bastante superior ao valor mínimo necessário (ASC_{24h}/CIM = 125). Este modelo é amplamente utilizado para avaliar a farmacodinâmica de

ciprofloxacino contra infecções em diversos sítios, inclusive no urinário¹⁹.

Avaliação farmacodinâmica do esquema prescrito contra isolados com CIMs elevadas

Considerando que isolados de *P. aeruginosa* com valores de CIM ≤ 1 µg/ml para ciprofloxacino são classificados como sensíveis pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), quais seriam os valores de ASC_{24h}/CIM se isolados com CIM 0,5 ou 1 µg/ml fossem os causadores da pneumonia neste paciente?

ASC_{24h} de ciprofloxacino 400 mg de 8/8 horas (1.200 mg/dia) = 65,15 µg·h/ml

– Isolado (CIM = 0,5 µg/ml)

$$\frac{ASC_{24h}}{CIM} = \frac{65,15}{0,5} \rightarrow 130,3$$

– Isolado (CIM = 1 µg/ml)

$$\frac{ASC_{24h}}{CIM} = \frac{65,15}{1} \rightarrow 65,15$$

Os resultados da 2ª avaliação demonstram que isolados com CIMs = 0,5 µg/ml recebem boa cobertura farmacodinâmica (= 130,3) quando combatidos pelo esquema de ciprofloxacino 400 mg 8/8 horas, entretanto, contra isolados de CIM = 1 µg/ml o mesmo esquema fornece baixa cobertura (ASC_{24h}/CIM = 65,15), inferior ao índice mínimo desejado (ASC_{24h}/CIM = 125). Conforme discutido anteriormente, esquemas com ASC_{24h}/CIM < 100 são associados a insucesso terapêutico e seleção de isolados mutantes resistentes durante o tratamento. Resultados

insuficientes como no ilustrado são usados como justificativa pelos comitês *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) e *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (BrCast) para definir CIM $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ da ciprofloxacino como ponto de corte para *P. aeruginosa*^{20,21}. Considerando que o CLSI ainda define CIM $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ de ciprofloxacino como ponto de corte para *P. aeruginosa*²², as infecções causadas por isolados com CIM = $1 \mu\text{g/ml}$ devem ser combatidas com esquema combinado, incluindo ciprofloxacino em dose máxima diária.

Dose de ataque

Conforme já abordado, fatores como acentuada fluidoterapia, maior permeabilidade capilar e redução na albumina sérica, levam ao aumento no VD e consequente retardo no alcance das concentrações adequadas do antimicrobiano no sítio de infecção. Vários estudos revelam que o estabelecimento rápido do esquema antimicrobiano correto reduz a taxa de mortalidade em pacientes com sepse. Sendo assim, começar o esquema utilizando DA para alcançar rapidamente concentrações desejadas faz parte das medidas racionais para abordagem inicial destes pacientes.

A DA facilmente pode ser calculada pela seguinte equação: $DA = VD_{\text{pac}} \times C_p$, na qual DA é a DA necessária; VD_{pac} corresponde ao VD do paciente e C_p , à concentração plasmática desejada.

As alterações fisiopatológicas ocorridas nos pacientes com sepse podem alterar VD e C_p . O VD dos agentes hidrofílicos é alterado por mudanças na permeabilidade do endotélio microvascular e consequente alteração na água extracelular, resultando em maior VD, o que exige maior DA. A maior distribuição dos agentes lipofílicos em tecido adiposo, exige doses maiores de ataque para pacientes obesos.

Os antimicrobianos dependentes de concentração exigem doses iniciais maiores para alcançar rapidamente efeito bactericida máximo. De maneira inversa, os antimicrobianos de ação dependente do tempo não apresentam melhor resposta em altas concentrações, sendo importante apenas mantê-las acima da CIM, como também, doses iniciais maiores podem favorecer melhor penetração tecidual.

Como a função renal não interfere em VD, a DA para pacientes com insuficiência renal (IR) deve ser planejada considerando apenas o VD, o que normalmente permite o uso da dose máxima. A disfunção renal deve ser levada em consideração no planejamento das doses subsequentes de manutenção.

De maneira geral, o uso de dose elevada no início do esquema deve ser uma prática usual, principalmente em pacientes críticos, entretanto, é preciso atenção especial com antimicrobianos que em altas doses são associados a efeitos adversos, particularmente quando administrados rapidamente em pacientes com IR¹¹.

Conclusão

Pacientes críticos com infecção possuem frágil estabilidade clínica e podem apresentar grande variabilidade farmacocinética, que interfere no rápido alcance das concentrações adequadas dos antimicrobianos em doses convencionais. A boa estabilidade farmacocinética do ciprofloxacino conferida por sua lipossolubilidade, grande distribuição em diferentes tecidos e excelente ação bactericida, principalmente contra bactérias Gram-negativas de UTI, coloca este agente em destaque dentro do arsenal antimicrobiano para o combate das infecções em pacientes internados neste setor. Um levantamento das CIMs dos patógenos mais prevalentes na UTI e uma análise farmacodinâmica individualizada no planejamento do melhor esquema, são importantes estratégias para alcançar maior efetividade e reduzir a resistência bacteriana ao ciprofloxacino.

Bibliografia

1. Van Zanten AR, Polderman KH, Van Geijlswijk IM, van der Meer GY, Schouten MA, Girbes AR. Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients: a prospective cohort study. *J Crit Care*. 2008;23(3):422-30.
2. Zhanel GG, Walkty A, Vercaigne L, et al. The new fluoroquinolones: A critical review. *Can J Infect Dis*. 1999;10(3):207-38.
3. Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry*. 2014;53(10):1565-74.
4. Linder JA, Huang ES, Steinman MA, Gonzales R, Stafford RS. Fluorquinolone prescribing in the United States: 1995 to 2002. *Am J Med*. 2005;118(3):259-68.
5. Jolivet-Gougeon A, Kovacs B, Le Gall-David S, et al. Bacterial hypermutation: clinical implications. *J Med Microbiol*. 2011;60(Pt5):563-73.
6. Redgrave LS, Sutton SB, Webber MA, Piddock LJ. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends Microbiol*. 2014;22(8):438-45.
7. Mesak LR, Miao V, Davies J. Effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on SOS and DNA repair gene expression in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(9):3394-97.
8. Conil JM, Georges B, de Lussy A, et al. Ciprofloxacin use in critically ill patients: pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32(6):505-10.
9. Labreche MJ, Frei CR. Declining susceptibilities of gram-negative bacteria to the fluoroquinolones: effects on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical outcomes. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69(21):1863-70.
10. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37(3):840-51.
11. McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(Suppl 2):ii25-31.
12. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(8):755-73.
13. Cotta MO, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Med Intensiva*. 2015;39(9):563-72.
14. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
15. Crandon JL, Nicolau DP. Pharmacodynamic approaches to optimizing beta-lactam therapy. *Crit Care Clin*. 2011;27(1):77-93.
16. Lipman J, Scribante J, Goss AG, Hon H, Tshukutsoane S. Pharmacokinetic profiles of high-dose intravenous ciprofloxacin in severe sepsis. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 1998;42(9):2235-9.
17. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Shentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37(5):1073-81.
18. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrobial Agents Chemother*. 1998;42(3):521-7.
19. Cuba GT, Pignatari AC, Patekoski KS, Luchesi LJ, Kiffer CR. Pharmacodynamic profiling of commonly prescribed antimicrobial drugs against *Escherichia coli* isolates from urinary tract. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(5):512-7.
20. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical Breakpoints-Bacteria (v6.0) and Definitions of Clinical Breakpoints and Epidemiological Cut Off Values. Disponível em: http://www.eucast.org/%20clinical_breakpoints/. Acessado em 2 de agosto de 2016.
21. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – BrCAST: Tabela de pontos de corte para interpretação de CIMs. 2016. [http://brcast.org.br/Acessado em 16/09/2016](http://brcast.org.br/Acessado%20em%2016/09/2016)
22. Clinical Laboratory Standards Institute. 2016. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 26th ed informational supplement Document M100-S. Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. [http://clsi.org/Acessado em 16/09/2016](http://clsi.org/Acessado%20em%2016/09/2016)

