

Susana Cristina Xavier Lages de Oliveira

Estudo da monitorização farmacocinética de amicacina no tratamento de infeções nosocomiais por *Acinetobacter baumannii*

Dissertação para obtenção ao grau de Mestre em Farmacologia Aplicada sob a orientação do Professor Doutor Amílcar Falcão e pela Professora Doutora Ana Fortuna e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Janeiro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Susana Cristina Xavier Lages de Oliveira

Estudo da monitorização farmacocinética de amicacina
no tratamento de infeções nosocomiais por
Acinetobacter baumannii

Dissertação para obtenção ao grau de Mestre em Farmacologia Aplicada sob a orientação do Professor
Doutor Amílcar Falcão e pela Professora Doutora Ana Fortuna e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Janeiro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

“A dúvida é o princípio da sabedoria”

(Aristóteles)

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	V
RESUMO	VII
ABSTRACT	VII
LISTA DE SIGLAS	XI
LISTA DE TABELAS.....	VIII
LISTA DE FIGURAS.....	IX
I. INTRODUÇÃO	I
I.1. <i>Acinetobacter baumannii</i>	I
I.1.1. Perspetiva Histórica	I
I.1.2. Taxonomia e Epidemiologia	2
I.1.3. Mecanismos de resistência	3
I.1.4. Papel na infeção hospitalar e fatores de virulência	5
I.2. Aminoglicosídeos	7
I.2.1. Perspetiva Histórica	7
I.3. Amicacina.....	7
I.3.1. Propriedades físico-químicas.....	7
I.3.2. Farmacodinâmica.....	9
I.3.3. Farmacocinética.....	15
I.3.4. Parâmetros farmacocinéticos.....	18
I.3.5. Vias e regimes de administração	24
I.4. Farmacocinética clínica e monitorização terapêutica.....	26
I.4.1. Considerações Gerais.....	26
I.4.2. Metodologia de monitorização farmacocinética da amicacina	29
2. OBJETIVOS.....	32
2.1. Objetivo geral	32
2.2. Objetivos específicos	32
3. MATERIAL E MÉTODOS	33
3.1. Desenho do estudo.....	33
3.2. Seleção da amostra.....	33
3.3. Recolha de dados.....	33
3.4. Protocolo de monitorização sérica	34

3.4.1. Protocolo de colheitas para monitorização.....	34
3.4.2. Técnica analítica.....	34
3.4.3. Análise farmacocinética.....	35
3.4.3.1. Determinação de parâmetros farmacocinéticos.....	35
3.4. Parâmetros a avaliar.....	36
3.5. Análise estatística.....	37
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38
4.1. Caracterização clínica dos doentes monitorizados.....	38
4.2. Evolução da atividade de monitorização da amicacina ao longo dos três anos.....	40
4.3. Avaliação das concentrações séricas obtidas na monitorização da amicacina.....	43
4.4. Avaliação dos parâmetros farmacocinéticos da amicacina.....	49
4.4.1. Avaliação da influência da idade nos parâmetros farmacocinéticos da amicacina.....	50
4.5. Avaliação das doses utilizadas e concentrações obtidas após monitorização da amicacina.....	54
4.6. Avaliação das intervenções posológicas após a monitorização da amicacina.....	57
5. Conclusão.....	62
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64

AGRADECIMENTOS

Este trabalho contou com a preciosa ajuda de determinadas pessoas a quem gostaria de deixar o meu sincero agradecimento.

Aos meus orientadores: Ao Professor Doutor Amílcar Falcão por todo o apoio, rigor e empenho constante. À Professora Doutora Ana Fortuna pela constante dedicação, rigor e prontidão com que sempre me esclareceu, pelo incentivo e por toda a amizade demonstrada.

Aos Serviços Farmacêuticos dos HUC- CHUC, E.P.E., em especial à Doutora Marília Rocha por toda ajuda na recolha de dados e por todos os ensinamentos transmitidos.

Aos meus pais e irmão, pelos valores que sempre me transmitiram e por todo o apoio e dedicação constantes.

Ao Paulo, pela presença contínua, por todo o carinho e apoio incondicional.

Aos meus amigos, em especial ao Rui e à Joana companheiros desta aventura pela farmacologia, por toda a amizade e ajuda preciosa.

Ao Sr. João pelo rigor e prontidão na revisão do texto deste trabalho.

A todos os que contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

A Infecção Associada aos Cuidados de Saúde (IACS) constitui um grave problema de saúde pública a nível mundial, sendo considerada pela Organização Mundial de Saúde como “endemia surda”, emergindo como um dos maiores desafios da medicina atual.

Segundo o relatório de prevalência de Infecção Hospitalar do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E – HUC, o microrganismo mais prevalente no ano de 2012, responsável por infeções nosocomiais, foi o *Acinetobacter baumannii*, sendo a população idosa a mais vulnerável.

A amicacina é um dos fármacos mais ativos no tratamento deste tipo de infeções, sendo referenciado como o fármaco preferido para o tratamento inicial das infeções nosocomiais graves por bacilos gram-negativos.

O presente trabalho teve como objetivo geral proceder à análise da monitorização farmacocinética da amicacina efetuada em doentes infetados com *A. baumannii* e internados na instituição supracitada. Pretendeu-se estudar o perfil cinético do fármaco, comparar o regime convencional *versus* dose única diária, assim como verificar o impacto da monitorização farmacocinética nas intervenções posológicas após monitorização.

O comportamento cinético da amicacina é influenciado por diversas condições fisiológicas e fisiopatológicas denotando-se uma significativa variabilidade interindividual.

Na prática clínica a monitorização farmacocinética é de facto um meio auxiliar na otimização dos cuidados de saúde prestados ao doente principalmente quando se trata de fármacos com uma estreita janela terapêutica como é o caso da amicacina e em grupos de doentes com características farmacocinéticas particulares, como é o caso da população em estudo, doentes maioritariamente idosos com uma infeção nosocomial e com todas as comorbilidades associadas a estes fatores.

ABSTRACT

The Healthcare Associated Infection (HAI) is a serious public health problem worldwide and it is considered by the World Health Organization as an endemic, emerging and biggest challenges of current medicine.

According to the report of prevalence of Hospital Infection of the Hospital and University Centre of Coimbra, EPE – HUC, the most prevalent organism in the year of 2012, responsible for nosocomial infections was the *Acinetobacter baumannii*, being elderly the most vulnerable population.

Amikacin is one of the most active drugs in the treatment of such infections, being referenced as the first choice for initiating the treatment of nosocomial infections by gram-negative bacilli bass.

The present work had as general objective the analysis of the pharmacokinetics of amikacin during its therapeutic monitoring performed in patients infected with the *A. baumannii* and admitted to the aforementioned institution. It was intended to study the kinetic profile of the drug, compare the conventional regimen versus single dose daily, as well as verify the impact of pharmacokinetic monitoring in posological interventions after monitoring.

The kinetic behavior of amikacin is influenced by several physiological and pathophysiological conditions denoting a significant interindividual variability.

Clinical pharmacokinetic monitoring in practice is in fact an aid in the optimization of health care provided to sick especially when dealing in drugs with a narrow therapeutic window, as amikacin, and patient groups with particular pharmacokinetic characteristics, as the study population that was mostly elderly patients with nosocomial infection and with all the co-morbidities associated with these factors.

LISTA DE TABELAS

Tabela I1 Propriedades físico-químicas da amicacina	9
Tabela I2 Inativação dos aminoglicosídeos por enzimas de natureza bacteriana	11
Tabela I3 Dose inicial de amicacina	13
Tabela I4 Interações medicamentosas com a amicacina	15
Tabela I5 Propriedades farmacocinéticas da amicacina usada sistemicamente	18
Tabela I6 Fatores que alteram a farmacocinética dos aminoglicosídeos	23
Tabela I7 Regimes posológicos com base em critérios farmacocinéticos	29
Tabela I8 Margem terapêutica da amicacina	30
Tabela MM1 Parâmetros a avaliar no presente estudo	36
Tabela MM2 Equações para a determinação do PCI e CL_{cr}	37
Tabela R1 Dados demográficos e antropométricos dos 96 doentes incluídos na amostra	38
Tabela R2 Doses e concentrações de amicacina doseadas por ano de monitorização relativas ao regime terapêutico dose única	44
Tabela R3 Doses e concentrações de amicacina doseadas por ano de monitorização relativas ao regime terapêutico convencional	45
Tabela R4 Doses e concentrações de amicacina doseadas – valores médios dos três anos relativos aos dois regimes terapêuticos	45
Tabela R5 Parâmetros farmacocinéticos da população que compõe a amostra	49
Tabela R6 Alteração de dose e concentrações após a primeira e segundas administrações de amicacina	55
Tabela R7 Doses administradas e concentrações obtidas ao longo das monitorizações considerando todos os doentes	55
Tabela R8 Doses administradas e concentrações obtidas ao longo das monitorizações considerando os doentes em regime terapêuticos de dose única	56
Tabela R9 Doses administradas e concentrações obtidas ao longo das monitorizações considerando os doentes administrados em regime convencional	56
Tabela R10 Intervenções posológicas propostas após monitorização	58

LISTA DE FIGURAS

Figura I1	
Fotografia de microscopia eletrônica da espécie <i>A. baumannii</i>	2
Figura I2	
Mecanismos de desenvolvimento de resistências pelo <i>Acinetobacter baumannii</i>	5
Figura I3	
Estrutura molecular da amicacina	8
Figura I4	
Efeitos dos aminoglicosídeos sobre a síntese de proteínas	10
Figura R1	
Distribuição da frequência da idade da amostra	39
Figura R2	
Distribuição da frequência do IMC (Kg/m ²) da amostra	40
Figura R3	
Evolução da monitorização farmacocinética durante os três anos	41
Figura R4	
Porcentagem de monitorizações ao longo dos três anos	41
Figura R5	
Frequência relativa (FR) de doentes em regime terapêutico (RT) de dose única (DU) e regime convencional (RC) ao longo dos três anos	42
Figura R6	
Frequência relativa (FR) dos valores de C _{máx} doseados no regime dose única	46
Figura R7	
Frequência relativa (FR) dos valores de C _{mín} doseados no regime dose única	46
Figura R8	
Frequência relativa (FR) dos valores de C _{máx} doseados no regime convencional	46
Figura R9	
Frequência relativa (FR) dos valores de C _{mín} doseados no regime convencional	47
Figura R10	
Representação gráfica da média e erro padrão na média da Clearance da amicacina por faixa etária da população em estudo	51
Figura R11	
Representação gráfica da média e erro padrão da média do tempo de semivida por faixas etárias da população em estudo	51
Figura R12	
Representação gráfica da média e erro padrão da média do volume de distribuição por faixas etárias da população em estudo	52
Figura R13	
Representação gráfica da creatinina sérica pelas faixas etárias da população em estudo	52
Figura R14	
Representação gráfica da Clearance da creatinina pelas faixas etárias da população em estudo	53
Figura R15	
Representação gráfica da frequência relativa das intervenções posológicas propostas após monitorização (análise dos três anos)	58
Figura R16	
Representação gráfica da frequência relativa das intervenções posológicas propostas após monitorização durante o ano 2010	59

Figura R17

Representação gráfica da frequência relativa das intervenções psicológicas propostas após monitorização durante o ano 2011

59

Figura R18

Representação gráfica da frequência relativa das intervenções psicológicas propostas após monitorização durante o ano 2012

60

LISTA DE SIGLAS

AAC	Acetiltransferase
ANT	Nucleotidiltransferase
APH	Fosfotransferases
CIM	Concentração inibitória mínima
CL	Clearance
CL _{cr}	Clearance da creatinina
Cr _{sér}	Creatinina sérica
DP	Desvio Padrão
EMA	European Medicines Agency
E.P.E	Entidade Pública Empresarial
F.P.IA	Ensaio Imunológico de Polarização Fluorescente
FR	Frequência Relativa
HUC	Hospitais da Universidade de Coimbra
IACS	Infeção Associada aos Cuidados de Saúde
IDSA	Sociedade Americana de Doenças Infecciosas
IM	Intramuscular
IV	Intravenosa
K _e	Constante de eliminação
Max	Máximo
Min	Mínimo
min	minutos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCI	Peso Corporal Ideal
RNA _m	Ácido ribonucleico mensageiro
SGICM	Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i>
rRNA	Ácido ribonucleico ribossómico
t _{1/2}	Tempo de semivida
TDM	Monitorização Terapêutica de Fármacos
TFG	Taxa de filtração glomerular
TGI	Trato gastrointestinal
UCI	Unidades de Cuidados Intensivos
V _d	Volume de distribuição

I. INTRODUÇÃO

I.1. *Acinetobacter baumannii*

I.1.1. Perspetiva Histórica

Em 1911, o microbiologista holandês Martinus Beijerinck descobriu uma bactéria aeróbica, gram-negativa e não fermentativa que viria a ser identificada posteriormente como pertencente ao género *Acinetobacter* (Camp eTatum, 2010).

O género *Acinetobacter* é constituído por 31 espécies diferentes, das quais 17 são raramente isoladas em humanos. Estas bactérias começaram a ser consideradas agentes patogénicos com significância a nível hospitalar em 1970, mas nessa altura ainda de fácil tratamento dada a sua sensibilidade à maioria dos antibióticos prescritos. A designação do género *Acinetobacter*, proposta por Brisou e Prévot em 1954, provém do grego akinetos e significa imóvel (Peleg, Seifert ePaterson, 2008).

A espécie *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) é uma das mais representativas e relevantes a nível clínico, causando infeções nosocomiais associadas a uma elevada morbidade e mortalidade(Giamarellou, 2008) .

Nos últimos 20 anos as bactérias da espécie *A. baumannii* têm vindo a adquirir um crescente interesse, quer a nível nacional quer a nível mundial, dada a sua expansão às unidades de cuidados intensivos, aparecendo estirpes multirresistentes (resistentes a três ou mais classes de antibióticos) e com grande capacidade de adaptação e sobrevivência (Howard, O'Donoghue, Feeney eSleator, 2012).

Segundo a Sociedade Americana de Doenças Infeciosas (IDSA) a espécie *A. baumannii* encontra-se entre os agentes patogénicos clinicamente mais ameaçadores dada a sua crescente multirresistência (Perez, Endimiani eBonomo, 2008).

1.1.2. Taxonomia e Epidemiologia

A taxonomia da espécie *A. baumannii* tem sofrido várias alterações nos últimos 30 anos. Os dados mais recentes incluem o género *Acinetobacter* na família *Moraxellaceae*, da ordem *Gammaproteobacteria* que inclui também os géneros *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Psychrobacter* e outros microorganismos relacionados (Peleg et al., 2008).

Com base em estudos de hibridização de DNA, Bouvet e Grimont delinearam 12 genoespécies, nas quais se inclui a espécie *A. Baumannii*. Estudos posteriores permitiram a identificação de diferentes espécies dando origem a uma nova designação de complexo *A. calcoaceticus* – *A. Baumannii* no qual estão englobadas as espécies genómicas *A. calcoaceticus*, *A. Baumannii 3 e 13 TU* (Peleg et al., 2008).

As estirpes do género *Acinetobacter* são cocobacilos gram-negativos, não esporulados, capsulados, imóveis, aeróbios estritos, catalase-positivos e oxidase negativos (Figura II) (Giamarellou, Antoniadou e Kanellakopoulou, 2008).



Figura II – Fotografia de microscopia eletrónica da espécie *A. Baumannii*.

Adaptado de (Nosopharm)

O habitat do *A. baumannii* não é o típico das outras espécies do *Acinetobacter*, havendo pouca evidência que este esteja no solo. Com uma presença ténue no ambiente e prevalência sazonal, permanece por definir o seu habitat natural, contudo, identificado como frequente colonizador humano em doentes hospitalizados e em ambientes de prestação de cuidados de saúde (Perez et al., 2007).

Considerado anteriormente como um microrganismo oportunista de baixa patogenicidade e pouca relevância clínica, nas últimas duas décadas, o *A. baumannii* tornou-se num patógeno emergente, associado à crescente incidência de infeções graves e de difícil tratamento, principalmente nos doentes mais vulneráveis (Gootz eMarra, 2008; APIC, 2010).

Pelo facto destas bactérias poderem sobreviver em material inanimado até 5 meses (Kramer, Schwebke eKampf, 2006), a sua identificação a nível hospitalar começa a ocorrer com mais frequência em objetos como ventiladores, bancadas, coletores de urina, camas e desfibrilhadores (Giamarellou et al., 2008).

Uma situação alarmante, observada recentemente, consiste na redução do efeito bactericida dos desinfetantes usados a nível hospitalar contra este tipo de bactérias e que claramente irá contribuir para a proliferação das mesmas (Perez et al., 2008).

1.1.3. Mecanismos de resistência

A. baumannii é das espécies do género *Acinetobacter* mais problemáticas a nível clínico, sendo que algumas estirpes são consideradas das mais resistentes entre os bacilos Gram-negativos pelo facto de serem “naturalmente transformáveis”(Perez et al., 2007). Este facto está relacionado com a capacidade destas bactérias desenvolverem mecanismos de resistência, sendo por isso consideradas microrganismos que ameaçam a era dos antibióticos (Peleg et al., 2008).

Estima-se que a aquisição de mecanismos de resistência por estirpes de *A. baumannii* teve início na década de 70. O desenvolvimento da resistência antimicrobiana resulta da capacidade do *A. baumannii* em responder eficazmente às agressões dos antibióticos, agravado pelo seu uso generalizado nos hospitais, nomeadamente cefalosporinas e quinolonas de largo espectro assim como de carbapenemes (Fournier eRichet, 2006).

Os mecanismos de resistência destas bactérias podem ser adquiridos ou intrínsecos (Figura I2). Os mecanismos de resistência adquiridos surgem pela aquisição de elementos genéticos móveis como plasmídeos, transposões e integrões através do contato com bactérias presentes no mesmo ambiente.

Segundo a orientação nº 29 de 2011 da Direção Geral de Saúde (DGS), a resistência adquirida verifica-se quando as bactérias de uma espécie normalmente sensível se tornam

resistentes, como resultado de alterações estruturais e/ou bioquímicas da própria célula bacteriana (DGS, 2011c).

Um mecanismo de resistência bastante comum consiste na produção de enzimas hidrolisadoras e modificadoras de antibióticos nomeadamente as β -lactamases que hidrolisam e conferem resistência a penicilinas, cefalosporinas e carbapenemes. Outras enzimas relacionadas com a resistência incluem as acetiltransferases, as fosfotransferases e as nucleotidiltransferases que promovem resistência a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos (Camp et al., 2010)(Fournier et al., 2006; Perez et al., 2007).

A presença de bombas de efluxo, responsáveis pela expulsão do antibiótico para fora da célula bacteriana, e a alteração das proteínas da membrana externa da célula bacteriana parecem estar também envolvidas no desenvolvimento de fenómenos de resistência característicos das bactérias do género *Acinetobacter*. A permeabilidade intrínseca da membrana externa destas bactérias é 5% mais baixa em comparação com outros bacilos gram-negativos, consequência de uma menor abundância e do tamanho reduzido das proteínas constituintes dos canais de porina (Lee, Yong, Jeong e Chong, 2011). As porinas são proteínas existentes na membrana externa da célula bacteriana responsáveis pela passagem de pequenos metabolitos como açúcares, aminoácidos e iões. Quanto maior for a quantidade de porinas existentes na membrana externa da célula mais permeável esta se torna a certos antibióticos, sendo assim considerado um mecanismo intrínseco de resistência. A este nível, verificou-se recentemente que as estirpes de *A. baumannii* resistentes ao Imipenem sofrem mutações genéticas que impedem a expressão de três proteínas porinas, diminuindo assim a permeabilidade da membrana ao antibiótico, contribuindo para a diminuição da entrada do fármaco para o interior da célula bacteriana (Camp et al., 2010)(Perez et al., 2007).

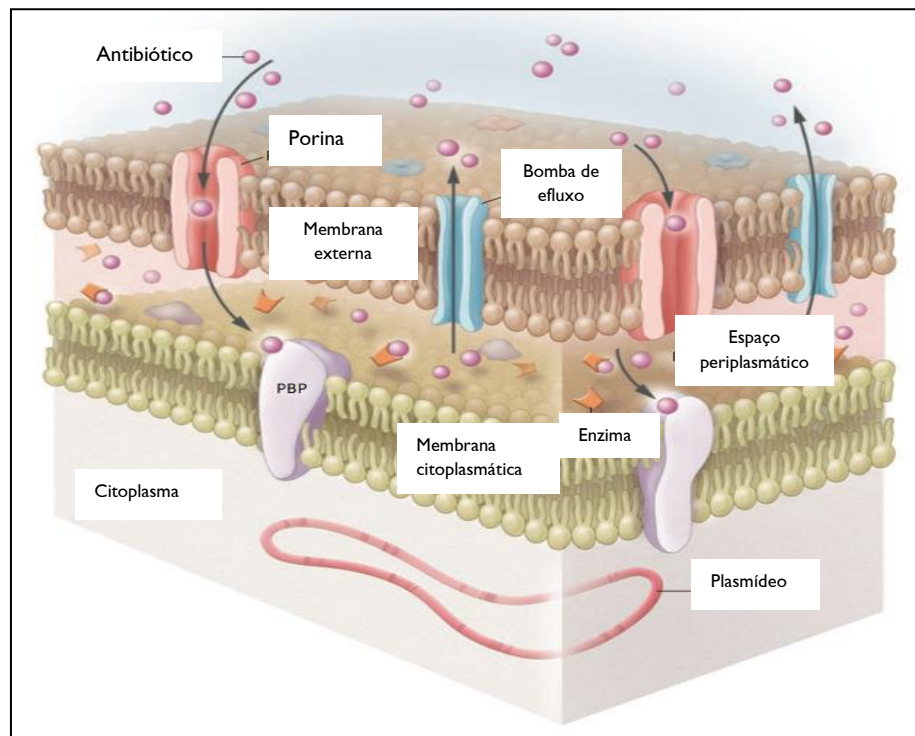


Figura 12 – Mecanismos de desenvolvimento de resistências pelo *Acinetobacter baumannii*.

Adaptado de (Munoz-Price e Weinstein, 2008)

A característica de multirresistência conferida a certas estirpes de *A. baumannii* tem desencadeado numerosos problemas no tratamento destas infecções hospitalares, nomeadamente o aumento da mortalidade, o aumento do tempo de internamento, o aumento da realização de exames complementares de diagnóstico, assim como toda a logística que circunda esta questão, destacando-se a necessidade de, por vezes, isolar os doentes e encerrar os serviços para limpeza e desinfecção. Desta forma, torna-se essencial a prescrição e administração racional de antibióticos a doentes infetados com *A. baumannii*, utilizando esquemas terapêuticos combinados e adequados de modo a prevenir o desenvolvimento de resistências (Peleg et al., 2008).

1.1.4. Papel na infecção hospitalar e fatores de virulência

A Infecção Associada aos Cuidados de Saúde (IACS) constitui um grave problema de saúde pública a nível mundial. Reconhecida como o evento adverso mais frequente durante a

prestação de cuidados, sentenciada pelo impacto negativo da morbidade, mortalidade, custos sociais e económicos, para as populações, sistemas de saúde e países. É pois considerada pela organização mundial de saúde como “endemia surda”, emergindo como um dos maiores desafios da medicina atual (Coelho F., 2011).

A capacidade que confere ao *A. baumannii* de causar doença, recai sobre três fatores de virulência: tipo de interação estabelecida com o doente, persistência no ambiente de saúde e capacidade de desenvolver mecanismos de resistência face aos antibióticos (Perez et al., 2007).

A principal via de transmissão das bactérias da espécie *A. baumannii* entre indivíduos é por contato, destacando-se como principal veículo transmissor as mãos dos profissionais de saúde. Segundo o Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Infecção associada aos cuidados de saúde do Ministério da Saúde, os microrganismos presentes na pele do doente ou objetos na sua proximidade são transferidos durante a prestação de cuidados para as mãos dos profissionais, podendo aí sobreviver durante minutos. Caso o profissional de saúde não execute uma higienização eficaz das mãos, estas permanecem contaminadas. Em procedimentos seguintes, ao contactar com outros doentes ou superfícies, as mãos funcionam como vetores de transmissão desses microrganismos. Por outro lado, a utilização e desenvolvimento de técnicas de tratamento e diagnóstico invasivas favorecem a contaminação do doente, sendo que as infeções mais frequentes são a sépsis, bacteriémias, infeções urinárias, meningites pós-operatórias e infeções respiratórias.

Têm sido considerados como fatores de risco desta infeção a dimensão do hospital (mais de 500 camas), o uso prévio de antibióticos assim como algumas técnicas invasivas incluindo o uso de cateteres e ventiladores. A permanência em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) é igualmente um fator de risco dado que no tratamento do doente crítico são exigidos procedimentos invasivos e técnicas avançadas, que pressupõem um elevado contacto com a equipa clínica, particularmente entre o doente, o profissional de saúde, os equipamentos e superfícies ambientais. Também a utilização de antibióticos de largo espectro em UCI, expõe o doente a uma pressão seletiva antimicrobiana que induz o aparecimento de resistências e aumenta a suscetibilidade à infeção (Maragakis ePerl, 2008)(Giamarellou et al., 2008).

Como fatores de virulência característicos do *A. baumannii* incluem-se a capacidade de formar biofilmes e o sistema inato de captação de ferro. O primeiro confere-lhe durabilidade e continuidade entre células epiteliais e superfícies ambientais dado que o

biofilme facilita a aderência bacteriana a materiais de plástico, como cateteres e tubos de ventilação mecânica assim como às células do epitélio respiratório; o segundo possibilita a sobrevivência em meios onde o ferro escasseia (APIC, 2010)(Howard et al., 2012).

I.2. Aminoglicosídeos

I.2.1. Perspetiva Histórica

Após a descoberta da estreptomicina em 1944 por Waksman, a partir do actinomicete *Streptomyces griseus*, os aminoglicosídeos tornaram-se uma importante classe de antibióticos, contribuindo para um grande avanço na medicina nomeadamente no tratamento da tuberculose. Várias características desta classe têm contribuído para este sucesso como, por exemplo o facto de serem antibióticos de largo espectro, apresentarem efeito pós-antibiótico, ação bactericida dependente da concentração e o baixo custo (Schiffelers, Storm eBakker-Woudenberg, 2001).

Em 1949 surgiu a neomicina isolada a partir de *Streptomyces fradiae* seguindo-se, em 1957, a canamicina isolada a partir de *Streptomyces kanamyceticus*. A gentamicina foi isolada a partir do actinomicete *Micronospora purpurea* em 1963 e a tobramicina foi produzida a partir do *Streptomyces tenebrarius* em 1967. A amicacina nasce em 1972 como derivado semissintético da canamicina e, quatro anos depois, foi introduzida a netilmicina, derivado semissintético da sisomicina (Begg eBarclay, 1995).

A descoberta destes compostos deu origem à criação de um novo grupo de antibióticos, bastante homogéneo, o dos aminoglicosídeos. Depois de ser conhecida a relação entre a estrutura química e a ação farmacológica por um lado e os mecanismos de resistência por outro, novos aminoglicosídeos passaram a ser obtidos por processos semissintéticos (Osswald, 2001).

I.3. Amicacina

I.3.1. Propriedades físico-químicas

Os aminoglicosídeos são constituídos por dois ou mais açúcares aaminados que se ligam por pontes glicosídicas ao anel aminociclitol que é comum a todas as moléculas destes

antibióticos (Begg et al., 1995). Desta forma, apesar de a nomenclatura aminoglicosídeos ser habitualmente a mais utilizada para designar estes antibióticos, a designação mais adequada é a de aminoglicosídeos-aminociclitolis uma vez que se incluem neste grupo moléculas que são apenas aminociclitolis como, por exemplo, a espectinomicina.

Os aminoglicosídeos podem classificar-se de acordo com o(s) aminoaçúcar(es) unidos ao aminociclitol. São açúcares hidrofílicos com múltiplos grupos amina, protonados ao pH fisiológico, que funcionam como moléculas policatiónicas que facilitam a ligação do fármaco aos grupos aniónicos do rRNA. A amicacina pertence à família da canamicina, tal como as canamicinas A e B e a tobramicina; todos caracterizados por possuírem dois aminoaçúcares ligados diretamente à 2-desoxiestreptamina (Chambers, 2011). A amicacina é um derivado semissintético da canamicina A por acilação do grupo 1-amino da 2-desoxiestreptamina com o ácido 2-hidroxi-4-aminobutírico (Figura 13), estando as suas principais características físico-químicas descritas na Tabela II.

Tal como as restantes moléculas dos aminoglicosídeos, a amicacina apresenta um elevado número de radicais OH e NH (Figura 13) que a tornam uma molécula policatiónica com características básicas de elevada polaridade que lhe conferem elevada solubilidade em água mas que a tornam praticamente insolúvel nos lípidos. Estas características não só influenciam o seu comportamento farmacocinético como comprometem a sua atividade antimicrobiana a pH ácido e em condições de anaerobiose (Edson e Terrell, 1999).

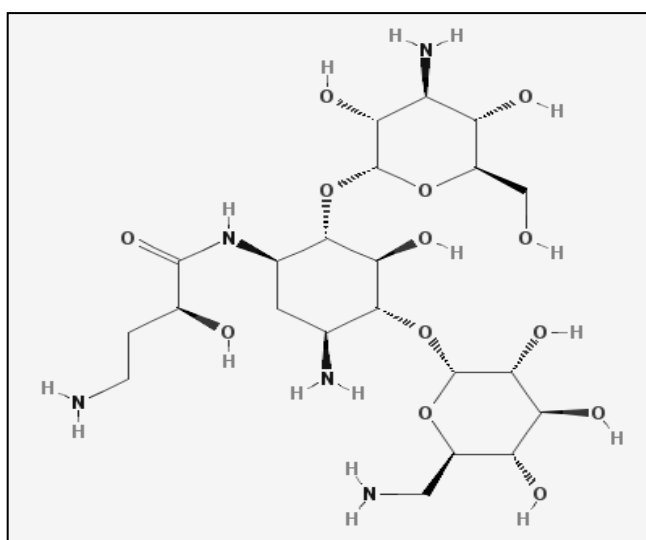


Figura 13 – Estrutura molecular da amicacina.

Adaptado de (PubChem)

Tabela I I – Propriedades físico-químicas da amicacina. Adaptado de (drugbank)

Fórmula Molecular	C ₂₂ H ₄₃ N ₅ O ₁₃
Ponto de fusão	203-204°C
Peso molecular	585,60252 g/mol
Solubilidade em água	1,85E + 0,05 mg/l a 25°
Lipofilia (LogP)	-7,4
Área de superfície polar (PSA)	331,94
Pka (ácido forte)	12,1
Pka (base forte)	9,79

1.3.2. Farmacodinâmica

Apesar de os aminoglicosídeos serem usados com sucesso há mais de 50 anos, novos estudos têm conduzido a um maior conhecimento da farmacodinâmica desta classe de antibióticos, permitindo a aplicação de novos regimes terapêuticos (Lacy, Nicolau, Nightingale e Quintiliani, 1998).

1.3.2.1. Mecanismo de ação e Resistência bacteriana

A amicacina é classificada como inibidora da síntese proteica ao nível do ribossoma, o que implica o seu transporte ativo para dentro da célula bacteriana já que a sua polaridade não permite que seja por difusão passiva. Esta incorporação no citoplasma bacteriano exige, primeiramente, a passagem através de porinas pela parede bacteriana para o espaço periplasmático e, posteriormente, a passagem transmembranar para o interior da célula. Esta segunda etapa está acoplada ao fluxo eletrónico da cadeia respiratória que é dependente de oxigénio, explicando a fraca atividade destes antibióticos sobre microrganismos anaeróbios. Dada a elevada polaridade dos aminoglicosídeos, a difusão através da membrana celular é difícil e, por isso, os aminoglicosídeos ligam-se a lipolissacarídeos externos, difundindo-se, em pequenas quantidades, para dentro da bactéria. Uma vez no citoplasma, a amicacina liga-se a uma proteína da subunidade ribossomal 30S conduzindo a um erro de transcrição do RNA mensageiro (RNAm) com interrupção prematura da síntese proteica e/ou incorporação de aminoácidos incorretos que resultam na produção de proteínas anormais e/ou não funcionais (Figura I4). Estas proteínas anómalas parecem ligar-se à membrana

citoplasmática bacteriana, aumentando a permeabilidade membranar. Assim, criam canais que facilitam o influxo do fármaco para dentro da célula bacteriana e promovem a liberação do conteúdo da célula bacteriana, provocando a morte da bactéria (efeito bactericida) (Begg et al., 1995; Chambers, 2011).

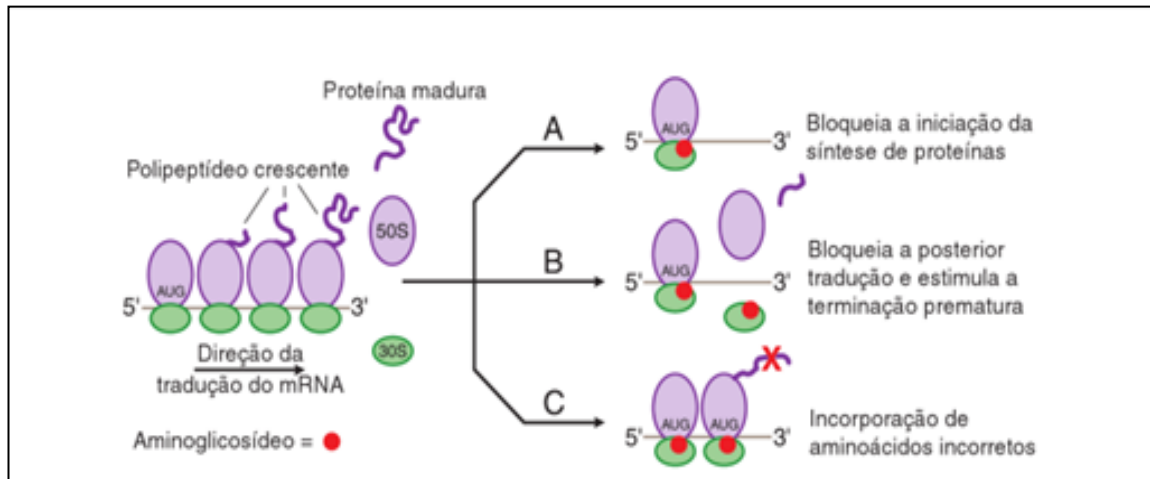


Figura I4 – Efeitos dos aminoglicosídeos sobre a síntese de proteínas.

Adaptado de (Chambers, 2011)

Os mecanismos de resistência aos aminoglicosídeos estão na base do espectro de ação destes antibióticos. Atualmente estão bem estabelecidos três mecanismos fundamentais de resistência:

1. Falta de acesso do antibiótico ao local de ação (impermeabilidade da membrana citoplasmática);
2. Mutação ribossômica que origina uma menor afinidade pela subunidade 30S do ribossoma;
3. Inativação enzimática.

Quanto ao primeiro mecanismo, a permeabilidade da membrana externa é alterada pela perda de proteínas porinas, inibindo ou limitando o transporte ou a passagem de antibiótico (Maragakis et al., 2008)(Molina, Cordero, Palomino e Pachón, 2009).

No que diz respeito ao segundo mecanismo, está associado à alteração da subunidade ribossomal 30S que conduz à impossibilidade de ligação do aminoglicosídeo ao seu local de ação (Chambers, 2011).

A inativação enzimática é, de longe, o mais importante e frequente mecanismo de resistência na prática clínica. Existem enzimas no espaço periplasmático bacteriano que fosforilam, adenilam e acetilam grupos hidroxilo ou amina, nomeadamente dos aminoglicosídeos. Os genes que codificam estas enzimas são adquiridos primariamente por conjugação e transferência de DNA plasmídico e fatores de resistência. Particularmente no que diz respeito à amicacina, as suas características químicas conferem-lhe resistência a várias dessas enzimas (Tabela I2) e, conseqüentemente, a relevância que desfruta este antibiótico no tratamento de infeções hospitalares por bactérias gram-negativas (Mingeot-Leclercq, Glupczynski eTulkens, 1999; Osswald, 2001).

Tabela I2 – Inativação dos aminoglicosídeos por enzimas de natureza bacteriana. Adaptado de (Osswald, 2001)

Enzimas	Gentamicina	Tobramicina	Netilmicina	<u>Amicacina</u>
Fosfotransferases APH (3') -I,II	0	0	0	0
Nucleotidiltransferase ANT(2'')	+	+	0	0
Acetiltransferase AAC (2')	+	+	+	0
AAC (3)-I	+	0	0	0
AAC (3)-II	+	+	+	0
AAC (3)-III	+	+	0	0
AAC (6)	+	+	+	+
+ = sensível: 0 = resistente				

1.3.2.2. Espectro de ação, Uso terapêutico e Posologia

De forma geral, os aminoglicosídeos apresentam uma rápida ação bactericida, dependendo da dose administrada: quanto maior a dose mais rapidamente exercem o efeito bactericida e maior a duração de ação. Para além disso, é também característico deste grupo farmacológico o efeito pós-antibiótico que exerce, ou seja, a atividade antibacteriana residual persiste mesmo após atingirem concentrações plasmáticas inferiores às concentrações inibitórias mínimas (CIM) dos microrganismos. Estas propriedades farmacodinâmicas sugerem uma maior eficácia em toma única diária, apesar de a sua semivida plasmática ser

bastante curta e por isso a administração menos frequente de doses mais elevadas poderá maximizar o efeito bactericida do fármaco. O espectro de ação destes fármacos é, de modo geral, bastante extenso, abrangendo não só bactérias gram-negativas e gram-positivas como ainda o bacilo de koch (Osswald, 2001)(Winter, 2004).

Assim, e apesar da introdução nas últimas décadas de antibióticos potentes e menos tóxicos, os aminoglicosídeos têm desempenhado um papel importante no tratamento de infecções causadas por bacilos gram-negativos, enterococos e estreptococos. É frequente o uso combinado com beta-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactams e carbapenems) de forma a obter-se um efeito sinérgico no tratamento de infecções graves por bacilos gram-negativos (Molina et al., 2009).

Em particular, o espectro de atividade da amicacina é dos mais amplos de todo o grupo. Em virtude da sua resistência a muitas das enzimas que inativam vários aminoglicosídeos, a amicacina desempenha um papel, por enquanto, essencial a nível hospitalar onde prevalecem microrganismos resistentes à gentamicina e à tobramicina. A amicacina mostra-se ativa contra a grande maioria dos bacilos gram-negativos aeróbios incluindo *Serratia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Escherichia coli* que são resistentes à gentamicina e tobramicina. É particularmente ativa sobre a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Acinetobacter baumannii* (Chambers, 2011). Assim, a amicacina é atualmente utilizada no tratamento de várias infecções, destacando-se:

- Infecções nosocomiais do trato respiratório inferior, incluindo pneumonia grave;
- Infecções intra-abdominais, incluindo peritonite;
- Infecções do trato urinário, complicadas ou recorrentes;
- Infecções da pele e dos tecidos moles, incluindo infecções de queimaduras;
- Endocardite bacteriana;
- Septicémia bacteriana incluindo sepsis neonatal;
- Infecções intra-abdominais pós-operatórias.

O espectro da atividade da amicacina é o maior do grupo dos aminoglicosídeos. Quanto à margem terapêutica a amicacina apresenta uma concentração máxima entre 20 a 35 µg/ml e uma concentração mínima entre 1 a 8 µg/ml. A dose de amicacina deve ser ajustada individualmente a cada doente de acordo com o peso corporal ideal e a função renal, e por isso as doses apresentadas de seguida na tabela I3 constituam somente um guia

inicial e tendo em conta uma função renal normal num doente adulto (CLcr 97-137 mL/min para homens e 88-128 mL/min para mulheres)(Gilbert, 2012).

Tabela I3 – Dose inicial de amicacina. Adaptado de (Gilbert, 2012)

Dose	7,5 mg/kg	15 mg/kg
Intervalo	12 em 12h	24h em 24h
C _{máx} (pico)	15-30 µg/ml	56-64 µg/ml
C _{mín} (vale)	5-10 µg/ml	< 1 µg/ml

1.3.2.3. Efeitos adversos e interações medicamentosas

A principal limitação do uso clínico dos aminoglicosídeos traduz-se no seu potencial em produzir toxicidade vestibular, coclear e renal reversíveis ou irreversíveis. A amicacina apresenta uma margem terapêutica estreita, o que aumenta o risco de desencadear ototoxicidade e nefrotoxicidade.

Quando apresenta concentrações elevadas no plasma, a amicacina acumula-se nos fluidos internos do ouvido revelando efeitos tóxicos, desencadeando disfunção vestibular e auditiva e, eventualmente, a perda irreversível da audição de alta frequência bilateral e a hipofunção vestibular temporária. A degeneração das células pilosas e dos neurónios da cóclea está relacionada com a perda de audição que geralmente começa com o aparecimento de zumbidos. A lesão vestibular geralmente desencadeia náuseas, vômitos, tonturas, vertigens. De início esta sintomatologia está sempre presente, mas, mais tarde, com a regressão da lesão ou a sua passagem a fase crónica, pode desaparecer completamente ou limitar-se à ataxia. A ototoxicidade, que pode ser de início tardio e agravar-se mesmo após a suspensão da administração do fármaco, está relacionada com a dose total administrada e/ou com a existência de níveis sanguíneos elevados, mesmo que de curta duração.

Por sua vez, a nefrotoxicidade resulta da acumulação de aminoglicosídeos nas células tubulares proximais e deve-se à necrose tubular aguda, em especial do tubo proximal, com redução da filtração glomerular e da capacidade de concentração da urina, que se admite resultar da inibição da síntese de prostaglandinas vasodilatadoras por aminoglicosídeos. Estas alterações traduzem-se em proteinúria e aumento da creatinina sérica; porém, dada a capacidade de regeneração das células tubulares proximais estes efeitos são, geralmente, reversíveis, se a terapêutica for suspensa precocemente. Os doseamentos periódicos da concentração de creatinina e/ou de ureia no plasma são indicadores fiáveis da função renal e

são usados na monitorização terapêutica dos doentes. A acumulação de amicacina no córtex renal é um processo saturável e é menor quando a mesma dose diária é administrada de uma só vez do que quando é repartida por várias tomas diárias. Sabendo-se que os aminoglicosídeos possuem um efeito pós-antibiótico, tem-se defendido a sua utilização em dose única diária na tentativa de diminuir a toxicidade sem prejudicar a eficácia (Begg et al., 1995; Osswald, 2001; Chambers, 2011)(Rougier et al., 2003). Um aspeto de grande interesse prático é a potencialização dos efeitos nefrotóxicos, como sucede com algumas cefalosporinas. Também a associação de diuréticos potentes, como a furosemida, pode agravar a toxicidade renal assim como a ototoxicidade provavelmente devido à depleção de sódio e à redução do volume plasmático que provocam.

Os aminoglicosídeos, em geral, apresentam ainda outros efeitos adversos como o bloqueio da transmissão neuromuscular, que pode surgir quando se atingem concentrações muito elevadas do fármaco, assim como reações de hipersensibilidade, geralmente pouco frequentes (Osswald, 2001).

Face ao exposto, torna-se evidente que quer os efeitos ototóxicos quer os nefrotóxicos se correlacionam com a dose e duração de exposição da amicacina e, tendo esta uma margem terapêutica estreita, a monitorização da mesma em situações de tratamento prolongado torna-se fundamental.

As interações farmacológicas podem ser de natureza farmacodinâmica ou farmacocinética. As primeiras têm lugar nos locais de ação do fármaco e resultam em alterações do estado clínico do doente (aumento ou atenuação da eficácia ou efeitos adversos). As interações farmacocinéticas estão na base de modificações na absorção, na distribuição, no metabolismo e/ou na excreção dos fármacos, que alteram a sua concentração nos locais de ação. As interações farmacodinâmicas com a vancomicina, a anfotericina B e a ciclosporina são bastante importantes na prática clínica pois aumentam a nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. Efetivamente, estes fármacos podem causar nefrotoxicidade quando administrados sozinhos, mas, quando administrados concomitantemente com um aminoglicosídeo, as concentrações de creatinina sérica ($Cr_{sér}$) devem ser monitorizadas diariamente. Os diuréticos da ansa como a furosemida, podem causar ototoxicidade (auditiva e vestibular), sendo igualmente necessária a monitorização diária (Bauer, 2014). Estas e outras interações estão descritas na tabela I4.

Tabela I4 – Interações medicamentosas com a amicacina. Adaptado de (INFARMED; Gilbert, 2012; Bauer, 2014)

Consequência da Interação Farmacológica	Fármaco
↑ ototoxicidade	Diuréticos de rápida ação (ex.: furosemida)
↑ nefrotoxicidade	AnfotericinaB, vancomicina, ciclosporina, cefalosporinas, contrastes radiológicos.
↑ neurotoxicidade (bloqueio neuromuscular)	Atracúrio, rocurónio, colistimetato.

1.3.3. Farmacocinética

O entendimento e a utilização dos princípios farmacocinéticos podem ampliar a probabilidade de sucesso terapêutico e reduzir a ocorrência de efeitos adversos dos fármacos no organismo, nomeadamente fármacos de estreita margem terapêutica como a amicacina (Burton, 2006).

1.3.3.1. Absorção e Biodisponibilidade

A pH fisiológico, os aminoglicosídeos apresentam-se na forma policatiónica, altamente polar e pouco lipossolúvel, sendo, por isso, muito pouco absorvidos ao nível do trato gastrointestinal (TGI). Efetivamente, a extensão de absorção é inferior a 1% após administração oral e retal da amicacina. Estes fármacos não são inativados no intestino e são eliminados extensivamente nas fezes. A absorção pelo TGI pode aumentar em caso de doença gastrointestinal (úlceras, doença inflamatória intestinal). Da mesma forma, pode ocorrer intoxicação quando aplicados topicamente em grandes feridas ou úlceras cutâneas. A instilação destes fármacos em cavidades corporais com superfícies serosas também pode resultar numa rápida absorção e toxicidade inesperada refletindo-se num bloqueio neuromuscular (Chambers, 2011)(Burton, 2006).

Por oposição à administração entérica, a administração intramuscular (IM) permite uma absorção rápida e praticamente completa da amicacina, obtendo-se concentrações plasmáticas máximas 30 a 90 minutos após a dose, concentrações essas que se assemelham àquelas observadas 30 minutos após o término de uma infusão intravenosa (IV) de uma dose igual durante um período de 30 minutos. Tipicamente, aquelas concentrações variam de 20 a

35 µg/ml após uma dose de 7,5 mg/kg de amicacina (Chambers, 2011)(Burton, 2006). A absorção IM de fármacos está dependente do fluxo sanguíneo local, massa muscular existente e atividade muscular, sendo a variabilidade interindividual maior para indivíduos com idade superior a 40 anos (Burton, 2006). Mesmo assim, é uma boa via alternativa em doentes com acesso venoso difícil, sendo a via IV, indiscutivelmente, a mais adequada e utilizada para a administração da amicacina.

A administração intraperitoneal a doentes submetidos a diálise peritoneal produz níveis terapêuticos com uma biodisponibilidade sistêmica média de 49 a 84% após 4 a 6 horas podendo conduzir a efeitos adversos significativos, sendo fundamental a monitorização das concentrações plasmáticas (Chambers, 2011)(Burton, 2006).

1.3.3.2. Distribuição

Em virtude da sua natureza polar, os aminoglicosídeos confinam-se especialmente ao espaço extracelular, incluindo os líquidos ascítico, peritoneal, pleural, sinovial e abscessos. Pela mesma razão, penetram nas células em grau muito diminuto, apresentando concentrações nos tecidos e secreções extremamente baixas. Devido a estas características e à baixa ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 10%), a amicacina apresenta um volume de distribuição semelhante ao volume extracelular.

Porém, apesar da baixa capacidade de se acumularem nos tecidos, elevadas concentrações de amicacina surgem no córtex renal (10 a 50 vezes superiores às verificadas no plasma) e na perilinfa e endolinfa do ouvido interno, desenvolvendo nefrotoxicidade e ototoxicidade frequentemente observadas nos doentes administrados com aminoglicosídeos.

Em consequência da sua secreção hepática ativa, as concentrações na biliar aproximam-se dos 30% das observadas no plasma, com valores ligeiramente superiores às CIM dos microrganismos potencialmente infetantes (Burton, 2006)(Chambers, 2011).

Os aminoglicosídeos, incluindo a amicacina, difundem-se com dificuldade através da membrana hemato-encefálica de modo que as concentrações alcançadas no líquido cefalorraquidiano são inferiores a 10% das concentrações plasmáticas podendo este valor aproximar-se dos 20% na presença de meningite (Burton, 2006)(Chambers, 2011). Igualmente, a penetração a nível ocular é escassa, sendo necessárias administrações por injeção periocular e intravítrea para o tratamento eficaz de endoftalmite bacteriana (Burton, 2006) (Chambers, 2011).

Como os aminoglicosídeos, de forma geral, atravessam a barreira placentária, atingindo concentrações elevadas no soro fetal, líquido amniótico e no rim e baço do feto, espera-se um comportamento similar para a amicacina. Para além disso têm-se registado perturbações auditivas ou perda congénita de audição em crianças de mães tratadas com aminoglicosídeos (Burton, 2006)(Chambers, 2011).

1.3.3.3. Eliminação

A amicacina quando administrada por via parentérica praticamente não sofre metabolismo sendo excretada quase totalmente por filtração glomerular, atingindo concentrações de 50 a 200 µg/ml na urina. Aproximadamente 50-60% da dose administrada por via parentérica é excretada na sua forma inalterada durante as primeiras 24h, o que significa que está dependente quase por completo, da função renal. Por isso, em indivíduos com insuficiência renal aguda ou crónica estes valores podem ser menores e por conseguinte o tempo de semivida aumenta significativamente. A fim de se evitar acumulação tecidual do antibiótico, torna-se essencial reduzir a dose administrada, seja por fracionamento de dose seja por aumento do intervalo entre cada administração. O tempo de semivida em doentes com função renal normal varia entre 2-3h, podendo aumentar 20-40 vezes nos insuficientes renais.

Uma vez filtrado, o fármaco liga-se a recetores fosfolipídicos nas células do túbulo proximal, verificando-se alguma reabsorção tubular por endocitose, justificando, assim, as elevadas concentrações observadas no córtex renal conforme referido na secção anterior. A depuração renal dos aminoglicosídeos corresponde a cerca de 66% da depuração simultânea da creatinina o que sugere assim a existência de alguma reabsorção tubular do fármaco.

O perfil de eliminação pode ser descrito de acordo com um modelo mono, bi e tricompartmental. Em geral, depois de uma fase rápida de distribuição, há uma fase mais lenta de eliminação por filtração glomerular que se prolonga numa última fase ainda mais lenta, que representa a libertação do fármaco dos depósitos apresentando valores de $187,7 \pm 62,5$ horas para a amicacina. Por conseguinte, os aminoglicosídeos podem ser detetados na urina ao fim de 10 a 20 dias após ter sido interrompida a sua administração (Chambers, 2011)(Burton, 2006).

Os aminoglicosídeos podem ser removidos do organismo por hemodiálise ou por diálise peritoneal. Cerca de 50% da dose administrada é removida em 12 horas por hemodiálise, pelo que a administração de aminoglicosídeos a doentes submetidos a hemodiálise deve ser

efetuada após a sessão respetiva seguida da monitorização da concentração. A diálise peritoneal é menos eficaz do que a hemodiálise na remoção de aminoglicosídeos sendo ainda bastante variável (Chambers, 2011).

É importante referir que, apesar de a excreção dos aminoglicosídeos ser semelhante em adultos e em crianças com mais de 6 meses de idade, os tempos de semivida podem estar significativamente aumentados no recém-nascido, sendo bastante importante a monitorização deste fármaco neste grupo populacional (Chambers, 2011).

1.3.4. Parâmetros farmacocinéticos

O comportamento farmacocinético dos aminoglicosídeos caracteriza-se pelos seus parâmetros farmacocinéticos, volume de distribuição (Vd), tempo de semivida ($t_{1/2}$), clearance (CL) e constante de eliminação (k_e). Na tabela I5, encontram-se descritos os valores dos parâmetros farmacocinéticos da amicacina após administração IV, enquadrando-se no modelo farmacocinético monocompartimental devido à sua rápida distribuição (Turnidge, 2003). É de realçar a notória variabilidade interindividual dos parâmetros farmacocinéticos dos aminoglicosídeos sendo que os mais variáveis são o Vd e o $t_{1/2}$ (Turnidge, 2003) tal como será descrito nas secções a seguir.

Tabela I5 – Propriedades farmacocinéticas da amicacina usada sistemicamente.

Adaptado de (Turnidge, 2003)

Volume de distribuição(L/kg)	Tempo de semivida (h)	
0,3	Adulto com função renal normal (CLcr ♂ 97-137 mL/min e ♀ 88-128 mL/min): 2,5 - 3	CLcr < 10mL/min 30

1.3.4.1. Volume de distribuição (Vd)

Trata-se de um parâmetro farmacocinético fundamental para calcular a dose de carga e de manutenção a administrar para se atingir rapidamente a concentração no estado de equilíbrio (C_{ss}). Normalmente, como não é possível saber o Vd do doente previamente,

usam-se os valores de outros doentes em iguais circunstâncias de situação patológica, sexo, idade e peso como referência para calcular a dose de carga.

Como já foi referido anteriormente, o Vd da amicacina é semelhante ao do fluido extracelular, aproximadamente 0,25-0,30 L/kg. Face à fraca distribuição da amicacina para o tecido adiposo, a dose a administrar a doentes obesos deve ter em consideração a percentagem de massa magra em vez de se ter em conta o peso corporal total (Winter, 2009) (Roberts, Norris, Paterson e Martin, 2012).

1.3.4.2. Clearance (CL)

A clearance corresponde ao volume plasmático depurado de fármaco por unidade de tempo e está relacionada com o Vd e com a constante de eliminação (K_e), que, no conjunto, determinam a dose e concentração plasmática do fármaco. A clearance dos aminoglicosídeos é predominantemente renal por filtração glomerular, estando substancialmente reduzida quando há comprometimento da função renal. Geralmente é aceite que a taxa de filtração glomerular (TFG) constitui a melhor forma de expressar o desempenho da função renal e pode ser medida pela clearance da creatinina (CL_{Cr}). No caso dos aminoglicosídeos existe ainda uma boa correlação entre a sua eliminação e a CL_{Cr} como marcador da TGF. A CL_{Cr} é, portanto, utilizada como marcador da função renal, e a creatinina sérica ($Cr_{sér}$) como indicador da CL_{Cr} sendo a $Cr_{sér}$ inversamente proporcional à TFG. No entanto, é necessário ter em atenção que a produção $Cr_{sér}$ é dependente de diversos fatores, idade, massa muscular, politerapia, nutrição, fluidos, etc., o que por sua vez afeta o cálculo da CL_{Cr} . O cálculo da CL_{Cr} só é corretamente estimado se o peso dos doentes representa uma relação normal entre a massa muscular e o peso total e se a $Cr_{sér}$ se encontrar no estado de equilíbrio (Winter, 2009)(Turnidge, 2003).

1.3.4.3. Fatores que alteram a farmacocinética da amicacina

A variabilidade inter e intra-individual observada na farmacocinética dos fármacos, que muitas vezes dificulta a interpretação dos resultados, pode dever-se a vários fatores: as alterações na disposição do fármaco podem dever-se à presença de uma patologia como se observa nos doentes queimados, cirúrgicos, politraumatizados, com fibrose quística, ou devido a fatores genéticos, género, peso, idade ou interações farmacológicas; as alterações na distribuição podem dever-se à ligação às proteínas plasmáticas, obesidade, gravidez ou alteração na permeabilidade da barreira hemato-encefálica; as alterações na eliminação

podem relacionar-se com aspetos ambientais/sociais (alcoolismo, tabagismo, poluição), insuficiência renal ou hepática (Evans, Schentag e Jusko, 1992; Burton, 2006).

O comportamento cinético dos aminoglicosídeos, e especificamente da amicacina, é influenciado por diversas condições fisiológicas e fisiopatológicas denotando-se uma significativa variabilidade interindividual nomeadamente ao nível do Vd e $t_{1/2}$ (Tabela I6).

Alterações no Vd são muito notórias em doentes com comprometimento do equilíbrio hidroelectrolítico (sépsis, queimados, ascite), havendo, portanto, uma grande variabilidade nas concentrações plasmáticas do fármaco e conseqüentemente na dose a administrar.

Por exemplo no caso de doentes que apresentem um quadro clínico de sépsis, a concentração plasmática da amicacina pode sofrer alterações pelo aumento do Vd e pela diminuição da CL, resultado de uma fragilidade capilar, diminuição da ligação às proteínas plasmáticas e uma falência a nível orgânico (Delattre et al., 2010). A diminuição da ligação às proteínas plasmáticas resulta numa maior concentração de fármaco livre e a disfunção orgânica contribui para a diminuição do metabolismo do fármaco e a sua CL (Taccone et al., 2010) (Turnidge, 2003). A variabilidade interindividual parece também ocorrer no decurso do tratamento com o antibiótico, sendo especialmente evidenciado em doentes que apresentam graves desequilíbrios hidroelectrolíticos no início do tratamento. Por exemplo no decorrer de um tratamento de um doente que inicialmente se encontra desidratado, a administração de fluidoterapia intravenosa, de forma a restabelecer o equilíbrio hidroelectrolítico do doente, provoca um aumento do Vd do fármaco.

É igualmente notório um aumento no Vd e uma diminuição das concentrações plasmáticas máximas (picos) em doentes febris incluindo quadros de neutropenia febril, queimados, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), peritonite e em doentes sujeitos a nutrição parenteral. Por outro lado, quando é necessária a eliminação do excesso de fluidos nestes doentes, torna-se fundamental um ajuste posológico do aminoglicosídeo de forma a manter concentração sérica terapêutica (Burton, 2006).

Em doentes queimados, nomeadamente os que apresentam queimaduras em mais de 40% do corpo, as alterações farmacocinéticas relativas aos aminoglicosídeos são evidentes. Nestes doentes há um aumento do metabolismo basal (48 a 72h após a queimadura) de forma a facilitar a reparação dos tecidos por parte do organismo. Este aumento do metabolismo basal provoca um aumento da filtração glomerular que, por sua vez, faz aumentar a clearance do aminoglicosídeos. Devido ao aumento da CL do fármaco, a média

do $t_{1/2}$ dos aminoglicosídeos neste grupo de doentes é aproximadamente de 1,5 horas. Se o doente apresentar um equilíbrio hidroeletrólítico normal, o valor do Vd é, em média, semelhante ao de um adulto normal (aproximadamente 0,25-0,30 L/Kg). Contudo, uma vez que a pele previne a evaporação de fluidos corporais, uma vez danificada a sua integridade após uma queimadura, estes doentes poderão ficar desidratados, especialmente se tiverem febre por mais de 24 horas. Como resultado, o Vd do aminoglicosídeo diminui. Por outro lado, alguns doentes queimados poderão apresentar um aumento do fluido extracelular caso sejam sujeitos a uma intensa fluidoterapia para tratar quadros de hipotensão. Esta situação, por sua vez, resulta num aumento do Vd (Bauer, 2014).

No caso de doentes do foro hepático e com um acúmulo de líquido ascítico (ascite) verifica-se um volume adicional de fluido extracelular e, portanto, há um aumento do Vd do aminoglicosídeo (Bauer, 2014). Já no que diz respeito a doentes com comprometimento da função renal apresentam uma diminuição no Vd assim como na clearance do fármaco (Turnidge, 2003). Assim, a hemodiálise permite uma remoção eficiente destes antibióticos do organismo devido à própria natureza destas moléculas, relativamente pequenas e hidrossolúveis e cujo Vd é baixo e fraca ligação às proteínas plasmáticas. O valor de $t_{1/2}$ em doentes com falha na função renal é em média 50 horas. Durante a hemodiálise este valor diminui para 4h resultando em 50% de fármaco removido durante um período típico de diálise (3 a 4 horas). A diálise peritoneal é muito menos eficiente na remoção do fármaco do organismo traduzindo-se apenas numa diminuição do $t_{1/2}$ 50 horas para cerca de 36 horas durante o processo de diálise (Bauer, 2014).

Terapêuticas concomitantes, nomeadamente algumas penicilinas (Penicilina G, ampicilina), podem aumentar a CL do aminoglicosídeo por inativação química devido à formação de uma ligação covalente entre ambas as moléculas de antibiótico. Esta interação *in vivo* ocorre com maior probabilidade em doentes com fraca função renal ($CL_{cr} < 30$ mL/min) de tal forma que a eliminação dos dois fármacos é mais lenta. Nestas condições, as concentrações séricas de ambos os antibióticos mantêm-se elevadas por um período de tempo mais longo facilitando o processo de inativação (Bauer, 2014).

Relativamente a doentes com fibrose quística verifica-se um aumento no Vd (0,35 L/kg) devido a alterações da composição corporal que advêm desta patologia. Geralmente este grupo de doentes apresenta uma diminuição do tecido adiposo e um aumento do fluido extracelular influenciado pela má absorção gastrointestinal própria desta doença. Os valores da CL de aminoglicosídeo estão aumentados devido ao aumento da TFG. Quanto ao $t_{1/2}$

estes valores em média são tipicamente mais baixos (1,5 h) dado que os valores da CL tendem a aumentar mais que os do Vd (Bauer, 2014).

A amicacina, como foi referido anteriormente, é uma molécula polar com considerável hidrossolubilidade e, conseqüentemente, não penetra facilmente nas células adiposas. Contudo, em doentes obesos (peso superior a 30% do peso corporal ideal), o Vd da amicacina aumenta devido ao facto do espaço extracelular ser mais vasto com o acréscimo de fluido extracelular no tecido adiposo. De forma geral, a razão pela qual o Vd dos aminoglicosídeos é afetado por este pequeno acréscimo de fluido extracelular no tecido adiposo deve-se ao facto de o valor de referência do Vd para estes fármacos ser relativamente baixo (0,26 L/kg). Para outro tipo de fármacos hidrossolúveis, com valores de referência de Vd mais elevados, este fator não é tão significativo (Bauer, 2014).

A Tabela I6 resume os diversos fatores que influenciam a farmacocinética da amicacina.

Tabela I6 – Fatores que alteram a farmacocinética dos aminoglicosídeos. Adaptado de (Dager, 1994; Turnidge, 2003; Bauer, 2014).

Fator	Resultados	Parâmetros farmacocinéticos			
		V _d	CL	K _e	t _{1/2}
Idade	↓ função cardíaca; ↓ fluxo sanguíneo renal; ↓TFG	↑	↓	↓	↑
Função renal	Condiciona a eliminação; C _r é indicador tardio; ↑ C _r pode ser devido a desidratação		↓	↓	↑
Desnutrição grave	↓ albumina; ↑ fluido extracelular; ↓ produção C _r	↑			
Obesidade	Fármacos polares ⇒ ↑V _d por ↑ espaço extracelular				
Ascite/edema	Pressão oncótica de proteínas ↓	↑↑	↓	↓	↑
Febre	↑ frequência cardíaca ⇒ ↑ fluxo renal sanguíneo e ↑ filtração glomerular ⇒ ↑ eliminação		↑	↑	↓
I.C.C	↓ trabalho cardíaco; ↓ perfusão renal e ↓TFG ⇒ ↑ fluido extracelular e edema	↑	↓	↓	↑
Queimados	<u>Fase aguda</u> : ↓ fluxo sanguíneo renal e ↓Cl _{cr} <u>Fase hipermetabólica</u> : ↑ taxa de metabolismo basal ⇒ Alterações hemodinâmicas ⇒ ↑ eliminação e ↑↑ fluido extracelular	↓	↓		↑
Crianças	Eliminação mais rápida		↑	↑	↓
Recém-nascidos	Grande variabilidade do fluxo sanguíneo renal, função renal, fluido extracelular e por isso os parâmetros farmacocinéticos variam de acordo com a idade e o peso				
Sepsis	↑ trabalho cardíaco, ↓ resistência vascular sistêmica, hipermetabolismo, ↑ permeabilidade capilar, ↑ aporte de fluidos	↑			
Fibrose Quística	Necessidade de doses diárias muito ↑, provavelmente devido ao estado hipermetabólico associado à doença e ao ↑ TFG associada à idade jovem	↑	↑	↑	↓
Doentes críticos	<u>Ventilação</u> : ↑ pressão intratorácica compromete o retorno venoso ⇒ retenção de fluidos e ↑ V _d <u>Malnutrição</u> : alterações hidroelectrolíticas no organismo <u>Hipermetabólicos</u> : ↑ consumo O ₂ ↑ trabalho cardíaco, ↑ fluxo sanguíneo aos órgãos vitais, especialmente rim ⇒ ↑CL de aminoglicosídeos	↑	↑↓		

I.3.5. Vias e regimes de administração

Os aminoglicosídeos são geralmente administrados por via IV, mediante uma perfusão de 30 minutos após diluição da dose total a administrar. A administração IM constitui uma alternativa quando a via IV não é possível, uma vez que a absorção é praticamente completa. No caso de doentes com fibrose quística é utilizada a via inalatória como via de administração. De referir também a via intravítrea no tratamento de endoftalmite. (Lexicomp).

I.3.5.1. Administração em regime convencional

O regime de administração convencional corresponde à administração da dose total diária fracionada em 2 ou 3 administrações. Este regime foi desenhado para que as concentrações séricas possam ser superiores à CIM durante o intervalo de tempo entre duas administrações. Há casos em que o regime convencional e a monitorização mais extensiva são mais apropriados para o tratamento com aminoglicosídeos, principalmente quando o estado do doente é caracterizado pela rápida depuração destes antibióticos. Incluem-se aqui doentes queimados, doentes com função renal normal e septicemia e/ou fibrose quística; assim como subpopulações cujos parâmetros farmacocinéticos estão visivelmente alterados pelas condições fisiológicas que os caracterizam (recém-nascidos, grávidas, doentes com endocardite, doentes com ascite). Nestas situações, não há dados suficientes para sugerir um regime posológico ótimo sendo recomendado o regime de administração convencional e monitorização das concentrações plasmáticas (Bailey, Little, Littenberg, Reichley e Dunagan, 1997; Freeman, Nicolau, Belliveau e Nightingale, 1997).

I.3.5.2. Administração em dose única

A combinação de algumas propriedades farmacodinâmicas dos aminoglicosídeos como efeito bactericida concentração-dependente, efeito pós-antibiótico e resistência adaptativa confere as bases teóricas para explorar a tendência de administração de doses mais elevadas e menos frequentes (Molina et al., 2009; Bauer, 2014).

Dado o perfil farmacodinâmico e farmacocinético dos aminoglicosídeos, realça-se uma série de vantagens no que diz respeito a regimes de administração com doses mais elevadas e com intervalos mais prolongados, nomeadamente a maximização da razão $C_{m\acute{a}x}/CIM$ e subsequentemente o aumento da atividade bactericida, a inibição bacteriana durante um

maior período de tempo através do efeito pós-antibiótico, diminuição do desenvolvimento de resistência bacteriana e redução da toxicidade (Molina et al., 2009) (Lacy et al., 1998).

O regime terapêutico em dose única corresponde à administração da dose total diária numa única administração, sendo, no caso da amicacina, a dose recomendada é de 15mg/kg/dia em doentes com função renal normal. Este regime é igualmente designado por regime alargado dado que o intervalo posológico não tem de ser necessariamente de 24h (Burton, 2006).

A prática atual incide especialmente neste regime terapêutico, dado que diversos estudos demonstraram que a administração da dose total uma vez ao dia está associada a menor toxicidade e é tão eficaz quanto o regime convencional. Aquela diminuição da toxicidade deve-se, provavelmente, a um efeito limiar da acumulação de fármaco nas células do ouvido interno e do rim. A administração de um esquema de dose única diária, apesar de as concentrações máximas serem mais elevadas, proporciona um período de tempo mais longo durante o qual as concentrações são inferiores ao limite mínimo de toxicidade em comparação ao regime convencional. Adicionalmente, a atividade bactericida dos aminoglicosídeos está diretamente relacionada com a concentração máxima alcançada, dado que exercem efeito bactericida e pós-antibiótico, ambos dependentes da concentração, como já foi referido anteriormente. Assim, a maior dose administrada no regime de dose única em relação ao convencional permite atingir uma maior concentração máxima, o que provavelmente explica a eficácia de um esquema de dose única em comparação com o regime convencional. Vários estudos numa variedade de contextos clínicos, empregando praticamente todos os aminoglicosídeos de uso comum, demonstraram que o regime terapêutico em dose única é tão ou mais seguro que o regime convencional exibindo a mesma eficácia (Begg et al., 1995; Begg, Barclay eDuffull, 1995; Freeman et al., 1997; Bacopoulou, Markantonis, Pavlou eAdamidou, 2003; Turnidge, 2003; Burton, 2006).

Níveis mais baixos de fármaco providenciam um tratamento adequado para casos de infeção urinária mas, por outro lado, concentrações mais elevadas são necessárias para obter níveis adequados nos tecidos alveolares no tratamento de uma pneumonia (Cox, Nelsen, Waitman, McCoy ePeterson, 2011).

Em alguns estudos verificou-se uma diminuição da nefrotoxicidade com o regime de administração em dose única (Tulkens, 1991; Nicolau et al., 1995; Murry, McKinnon, Mitrzyk eRybak, 1999). Apesar de este regime terapêutico atrasar o aparecimento de nefrotoxicidade, não elimina por completo o risco de se manifestar este efeito adverso; não

obstante aumenta o tempo disponível para tratamento com aminoglicosídeos sem que se observe nefrotoxicidade (Tulkens, 1991).

Foi verificado num estudo a influência do ritmo circadiano na função renal. Demonstrou-se que para a mesma dose, a nefrotoxicidade num regime convencional manifesta-se mais rapidamente, induz uma diminuição da função renal e é mais prolongada do que para um esquema terapêutico de dose única. Foi também demonstrado que para um regime de dose única a hora mais conveniente de administração do aminoglicosídeos é às 13h30, hora a que se verificou o menor nível de toxicidade (Rougier et al., 2003).

Assim, o regime de administração em dose única apresenta vantagens práticas que devem ser ressalvadas (Parker e Davey, 1993; Conly, Gold e Shafran, 1994) :

- ✓ Maior probabilidade de primeira concentração máxima terapêutica;
- ✓ Simplificação da determinação da dose;
- ✓ Potencial redução do tempo de terapêutica;
- ✓ Redução do tempo de preparação e administração;
- ✓ Redução de material utilizado;
- ✓ Redução de manipulação de acessos IV.

É imperativa a avaliação criteriosa em subpopulações específicas (idosos, queimados, doentes críticos) na utilização deste tipo de esquema terapêutico, dada a variabilidade farmacocinética característica destas subpopulações (Winston e Benowitz, 2003).

Independentemente do esquema posológico usado os aminoglicosídeos necessitam de ser monitorizados, de modo a promover regimes posológicos seguros e eficazes, assegurando uma terapêutica ótima, com resistências mínimas e custos controlados (Chambers, 2011).

1.4. Farmacocinética clínica e monitorização terapêutica

1.4.1. Considerações Gerais

A monitorização terapêutica de fármacos (do inglês, *Therapeutic Drug Monitoring*, TDM) é uma prática de carácter multidisciplinar. Foi proposta pela primeira vez em 1950,

aplicada ao tratamento de arritmias cardíacas com quinidina. A sua utilização vulgarizou-se na década de 60, com a evolução das técnicas analíticas e dos fundamentos farmacocinéticos da ação dos fármacos. Consiste na determinação e interpretação clínica das concentrações do fármaco e/ou dos seus metabolitos em fluidos orgânicos, normalmente o soro ou o plasma sanguíneos, com a finalidade de ajustar os regimes posológicos e estabelecer os requisitos terapêuticos de cada doente, otimizando a eficácia terapêutica e minimizando os seus efeitos adversos (Calvo, 1992; Kang eLee, 2009). Assim, as concentrações dos fármacos nos vários fluidos biológicos são utilizadas, conjuntamente com outras medidas de observação clínica, para suportar a individualização da terapêutica, pois permite caracterizar a farmacocinética do fármaco durante o tratamento, detetar alterações da farmacocinética-base do fármaco, por exemplo devido a uma interação farmacológica (Burton, 2006). O estabelecimento de um regime posológico tem como objetivo primordial uma farmacoterapia eficaz, (idealmente) isenta de toxicidade (Winter, 2010).

Na aplicação da TDM à prática clínica, a qualidade da informação recolhida quanto ao fármaco e ao doente é fundamental para que as concentrações determinadas sejam interpretadas adequadamente e permitirem, dessa forma, a otimização mais rigorosa do tratamento farmacológico (Winter, 2010). Nem todos os doentes têm indicação para monitorização, estando indicada para algumas subpopulações, como doentes pediátricos, geriátricos, politraumatizados e com risco de infeção, com necessidade de avaliação de adesão à terapêutica, doentes que não apresentam as respostas esperadas com as doses habituais, com insuficiência renal ou hepática, quando não fazem as doses adequadas, doentes críticos, cirúrgicos ou recém-nascidos (Kang et al., 2009; Llorente Fernandez et al., 2010). Porém, fármacos com margem terapêutica estreita e subjacentes a uma elevada variabilidade inter e intra-individual, como é a amicacina, devem ser monitorizados. Para cada indivíduo, os parâmetros cinéticos da amicacina devem ser avaliados, a fim de se ajustar a dose e o intervalo de administração. Desta forma a dose será verdadeiramente individualizada e poderá ser reajustada em função da resposta farmacológica do doente, ou seja, da eficácia e da toxicidade observadas (Kang et al., 2009).

A dose ideal de um fármaco pode ser conseguida pela determinação das concentrações séricas desse fármaco – monitorização farmacocinética. Esta estratégia requer que se cumpram os três requisitos seguintes:

- os efeitos terapêuticos e os efeitos tóxicos relacionados com a dose sejam dependentes das interações dos fármacos com recetores específicos das células-alvo;

- os efeitos terapêuticos/tóxicos sejam diretamente proporcionais à concentração de fármaco no local de ação, que é representada pela sua concentração livre ou não ligada no local de ação;
- a concentração livre de fármaco no local de ação seja diretamente proporcional à concentração livre de fármaco no soro e, na maioria dos casos, à concentração total do fármaco (Llorente Fernandez et al., 2010).

Face à dificuldade de quantificar o fármaco nos tecidos alvo, o princípio fundamental da farmacocinética clínica implica que haja uma relação entre os efeitos farmacológicos de um fármaco e a sua concentração no sangue ou plasma, sendo aqui mais fácil a sua quantificação (Winter, 2010; Bauer, 2014). Assim sendo, a TDM é uma prática clínica instituída para um pequeno número de fármacos, para os quais há uma relação entre a sua concentração plasmática e o efeito farmacológico no local de ação, que por sua vez se reflete de forma previsível na resposta. Para estes fármacos está descrita uma margem estreita de concentrações, acima das quais se observa toxicidade e abaixo, ineficácia. Tratando-se de um intervalo de confiança, a noção de margem terapêutica é um conceito probabilístico, que representa uma gama de concentrações do fármaco para as quais existe uma probabilidade relativamente elevada de se obter a resposta clínica desejada, e uma probabilidade relativamente baixa de se observar uma toxicidade inaceitável. No entanto, alguns doentes respondem abaixo da margem terapêutica, enquanto outros necessitam de concentrações acima desta. De igual modo, há doentes que manifestam reações tóxicas em concentrações dentro da margem terapêutica (Kang et al., 2009).

A seleção de um regime posológico inicial para um determinado doente pode efetuar-se de forma empírica tendo em conta os dados clínicos do doente, experiência profissional e critério do médico ou então de acordo com métodos e estratégias baseadas na aplicação de critérios farmacocinéticos como está referido na tabela I7 (Calvo, 1992).

Tabela 17 – Regimes posológicos com base em critérios farmacocinéticos. Adaptado de (Calvo, 1992)

Métodos	Informação utilizada	Procedimento
“à priori”	Valores médios de parâmetros cinéticos e características antropométricas.	- Cálculo das doses e intervalo usando equações farmacocinéticas - Nomogramas gerais
Populacionais	Relação entre parâmetros cinéticos e características fisiopatológicas e de tratamento numa população e fármaco concretos	- Nomogramas específicos - Equações populacionais
Individualizados	Parâmetros farmacocinéticos estimados individualmente em cada doente a partir de concentrações séricas	- Ajuste dos dados a equações farmacocinéticas com ou sem suporte informático
Bayesianos	Parâmetros cinéticos populacionais e concentrações séricas individuais	- Programas informáticos

1.4.2. Metodologia de monitorização farmacocinética da amicacina

A monitorização terapêutica dos aminoglicosídeos tem vindo a refletir-se numa prática clínica comum tendo como objetivo primordial, minimizar a nefro e a ototoxicidade e maximizar a eficácia (Roberts et al., 2012). Para tal, torna-se necessário recolher amostras de sangue a determinados tempos pós-administração para quantificar a amicacina e avaliar se as concentrações se encontram dentro da margem terapêutica. Conforme referido anteriormente, o comportamento farmacocinético da amicacina é influenciado pelas condições fisiopatológicas do doente, sendo por isso importante determinar em cada doente o V_d , $t_{1/2}$ e CL do fármaco, a fim de definir o regime posológico adequadamente. A grande variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos e dos efeitos terapêuticos/toxicológicos observados em doentes administrados com amicacina com uma terapêutica empírica reforçam o papel fundamental da monitorização farmacocinética deste fármaco (Delattre et al., 2010).

Como já foi mencionado, a monitorização farmacocinética de um fármaco implica uma relação entre a sua concentração plasmática e o efeito farmacológico no local de ação e, conseqüentemente, uma margem terapêutica. A Tabela I8 descreve a margem terapêutica da amicacina em função da patologia e do regime instituído.

Tabela I8 – Margem terapêutica da amicacina. Adaptado de (Seshadri, 2014)

Indicação Terapêutica	Concentração máxima (pico)	Concentração mínima (vale)
Regime Convencional (RC)		
Infeções não bacterianas	1-30 µg/mL	1-4 µg/mL
Infeções graves por bactérias gram-negativas (pneumonia, sépsis)		
gram-negativas (pneumonia, sépsis)	25-40 µg/mL	4-8 µg/mL
Regime Dose Única (DU)		
Doentes críticos infetados com bactérias gram-negativas	55-64 µg/mL	< 1 µg/mL

A determinação das concentrações máxima e mínima implicam um correto tempo de amostragem e que tem de considerar o $t_{1/2}$ e a pequena mas significativa fase de distribuição da amicacina. As *guidelines* usualmente aceites recomendam que a recolha da amostra da concentração máxima (pico) deve ser feita 1h após a dose de manutenção ter sido administrada. Esta recomendação baseia-se no pressuposto de que o tempo de infusão do fármaco é aproximadamente 30 minutos, sendo aceitável como limite de infusão 20 a 40 minutos. Caso o tempo de infusão do aminoglicosídeo seja superior a 40 minutos, as concentrações máximas devem ser obtidas 30 minutos após o fim da infusão de forma a garantir que a distribuição de fármaco seja completa. Contudo, há *guidelines* que sugerem que as concentrações máximas devem ser obtidas mais tardiamente, no intervalo entre administrações, de forma a evitar a fase de distribuição, particularmente nos regimes de dose única devido a uma potencial fase de distribuição dose-dependente. As concentrações mínimas (vales) geralmente devem ser obtidas meia hora antes da administração da dose seguinte. Nos casos em que é previsível que as concentrações mínimas sejam baixas, particularmente no regime de dose única, estas devem ser obtidas preferencialmente mais cedo de maneira a que o fármaco seja detetável e quantificável. Idealmente ambas as

concentrações devem ser obtidas no estado de equilíbrio estacionário, fase que se assume terem decorrido 4 a 5 vezes o $t_{1/2}$ de utilização do fármaco. Em todos os casos a hora exata de recolha de amostra deve ser registada.

Até às primeiras 24h de terapêutica, é difícil determinar a altura ótima de recolha da amostra. No caso de doentes críticos, uma recolha mais prévia dos valores de concentração máxima e mínima (ou intermédia para regime alargado) permite uma mais rápida avaliação e posterior ajuste posológico caso seja necessário. Contudo, num grande número de casos, esta amostragem antecipada poderá não ser necessária, particularmente se o tempo de tratamento previsto for relativamente curto (3 a 5 dias). Embora se estimem os parâmetros farmacocinéticos com mais fiabilidade usando 3 ou 4 concentrações plasmáticas de aminoglicosídeo (utilizando em particular um modelo farmacocinético multicompartmental), é razoável o uso de um modelo monocompartmental e um par de concentrações plasmáticas na estimativa dos parâmetros farmacocinéticos (Winter, 2004).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Este trabalho teve como objetivo geral proceder à análise da monitorização farmacocinética da amicacina efetuada em doentes infetados com *A. baumannii* e internados no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. (HUC) entre 2010 e 2012. Pretendeu-se estudar o perfil cinético do fármaco, comparar o regime convencional versus dose única diária, ambos instituídos no CHUC assim como verificar o impacto da monitorização farmacocinética da amicacina nas intervenções posológicas após monitorização.

2.2. Objetivos específicos

Para a concretização deste estudo foram estabelecidas os seguintes objetivos específicos:

- 1 – Revisão bibliográfica das características farmacodinâmicas e farmacocinéticas da amicacina;
- 2 – Avaliação das concentrações séricas obtidas nos doseamentos efetuados entre 2010 e 2012;
- 3 – Determinação dos parâmetros farmacocinéticos de cada doente, nomeadamente V_d , $t_{1/2}$ e $CL_{amicacina}$;
- 4 – Caracterização da população quanto às suas características demográficas e clínicas;
- 5 – Análise e comparação dos dois regimes terapêuticos instituídos (dose única *versus* regime convencional);
- 6 – Avaliação da $CL_{amicacina}$, $t_{1/2}$, volume de distribuição, CL da creatinina, creatinina sérica em função da idade do doente;
- 7 – Avaliação a metodologia da monitorização utilizada nos HUC-CHUC, E.P.E., bem como a sua evolução no período do estudo.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Tratou-se de um estudo observacional de carácter retrospectivo, uma vez que os dados utilizados corresponderam a um período anterior ao momento da investigação e o investigador não influiu nos mesmos. O carácter retrospectivo, aliado à ausência de contacto direto com os doentes, como foi o caso de consulta de processos clínicos, determinou a dispensabilidade do “Consentimento Informado”. Ressalva-se, porém, que os dados clínicos utilizados foram sempre abordados de forma ética e sigilosa, assegurando o anonimato dos doentes, tendo sido solicitada autorização à Comissão de Ética para a Saúde do CHUC, E.P.E. para consulta no processo clínico dos doentes através do Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM).

3.2. Seleção da amostra

O presente estudo teve por base os doentes internados em diferentes serviços dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) do CHUC, E.P.E., no período compreendido entre 2010 e 2012, submetidos à terapêutica com amicacina para o tratamento de infeções causada por *A. baumannii* e cuja monitorização farmacocinética foi registada. Selecionaram-se apenas os doentes infetados com *A. baumannii*, dado que, segundo o relatório de prevalência de Infeção Hospitalar do CHUC, E.P.E., este foi o microrganismo responsável por infeções nosocomiais mais prevalente no HUC do CHUC, E.P.E. em 2012, sendo as infeções respiratórias e urinárias as mais predominantes e a faixa etária da maioria dos doentes entre 70 e 79 anos.

3.3. Recolha de dados

A recolha de dados foi feita com base no levantamento de todos os doseamentos séricos de amicacina efetuados durante o período em estudo pelo Laboratório de Patologia Clínica dos HUC e complementada com os elementos existentes na base de dados da Unidade de Farmacocinética Clínica dos Serviços Farmacêuticos do mesmo hospital. Para além disso, foi consultado o SGICM e o processo clínico do doente sempre que foi

necessário completar a informação estabelecida para este estudo. Assim, foi criada uma folha de Excel onde constavam por doente: o género, a idade, o peso, a altura, datas de início e de fim da terapêutica, dose administrada, intervalo posológico, concentrações séricas máximas e mínimas de amicacina e $Cr_{\text{sérica}}$.

3.4. Protocolo de monitorização sérica

O protocolo de monitorização sérica e seguimento farmacocinético da amicacina, nos HUC-CHUC, envolve o serviço de patologia clínica e os serviços farmacêuticos. Na prática, seguindo o protocolo de colheitas, o médico faz o pedido de monitorização (por sua iniciativa ou a pedido do farmacêutico), o enfermeiro colhe a amostra, o laboratório faz a determinação sérica e o farmacêutico faz o ajuste posológico, comunicando-o ao médico para que este o transforme em prescrição. Os serviços farmacêuticos são os responsáveis pelo protocolo utilizado relativamente aos tempos de amostragem a cumprir, contudo a decisão de monitorização cabe aos clínicos.

3.4.1. Protocolo de colheitas para monitorização

A colheita das amostras para quantificar a amicacina no plasma deve ser efetuada após se ter alcançado o equilíbrio de distribuição, de modo a assegurar que as concentrações séricas constituem um índice válido para as concentrações no local de ação. Assim, são colhidas amostras de sangue (aproximadamente 3 mL) 1 hora após a administração da amicacina e 30 minutos antes da próxima administração de forma a determinar a concentração máxima e mínima, respetivamente.

Esta colheita é feita em tubos de microcentrifugação, tipo Eppendorf[®], com gel e sem anticoagulantes, que são de imediato enviados para o Laboratório de Patologia Clínica, onde é determinada a concentração sérica de amicacina conforme descrito na secção seguinte.

3.4.2. Técnica analítica

As concentrações séricas de amicacina foram determinadas através de técnicas de imunoensaio de polarização fluorescente (FPIA) utilizando os reagentes e os aparelhos

disponíveis no Laboratório de Patologia Clínica dos HUC-CHUC, sendo os respectivos resultados registados no SGICM.

Estes ensaios imunológicos fazem parte da rotina do Laboratório de Patologia Clínica dos HUC-CHUC e baseiam-se no princípio de que o fármaco funciona como um antigénio que compete com uma substância marcada para um número limitado de lugares de ligação no anticorpo específico. A quantidade de marcador que se liga ao anticorpo é inversamente proporcional à concentração de fármaco não marcado existente na amostra que se pretende analisar. O método usado é simples, automatizado, permitindo a rápida análise das amostras em lotes. O imunoensaio (FPIA) evita a separação das fases e o antigénio marcado que utiliza possui uma longa estabilidade, o que permite uma fácil automatização, mostrando-se uma técnica robusta para a determinação dos fármacos usualmente monitorizados na rotina clínica. O procedimento de calibração e a análise das amostras são efetuadas de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo fabricante (*Abbott Diagnostic Division*), realizando-se apenas uma análise por amostra. Os reagentes, calibradores para cada fármaco, utilizados para análise dos medicamentos são igualmente fornecidos pelo fabricante.

3.4.3. Análise farmacocinética

3.4.3.1. Determinação de parâmetros farmacocinéticos

A determinação dos parâmetros farmacocinéticos individuais foi efetuada com recurso à aplicação *Abbottbase Pharmacokinetic Systems*, (PKS; versão 1.1). Este software permite utilizar métodos de regressão não linear, linear e métodos Bayesianos no ajuste dos dados. No presente estudo, foi utilizado o método de regressão não linear, mediante o modelo monocompartimental. Este modelo é dos mais utilizados na prática clínica, dada a sua simplicidade matemática aliada a uma boa capacidade preditiva.

O modelo monocompartimental considera o organismo humano como um compartimento único, assumindo que a distribuição do fármaco é instantânea, estabelecendo-se um pseudoequilíbrio entre o sangue e os tecidos onde se distribui o fármaco e que a eliminação se processa de acordo com uma cinética de primeira ordem (Bauer, 2014).

O programa PKS faz um enquadramento do doente ao nível populacional através dos seus dados demográficos, clínicos, bioquímicos, terapêuticos e de concentrações

determinadas. Esta integração permitiu estimar os parâmetros farmacocinéticos do doente (V_d , K_e , $t_{1/2}$) e, subsequentemente, o ajuste do esquema terapêutico. O PKS exige apenas uma amostra para predizer o esquema posológico e, além disso, possibilita variabilidade nos tempos de amostragem.

3.4. Parâmetros a avaliar

Os dados relativos a cada doente foram recolhidos a partir da prescrição médica eletrónica registada no SGICM e dos respetivos resultados analíticos disponíveis informaticamente. Foi feita a recolha dos dados demográficos e bioquímicos dos doentes, o esquema posológico da amicacina instituído ao doente e alguns parâmetros farmacocinéticos (Tabela MMI) calculados por análise monocompartimental, recorrendo, conforme já foi referido, ao programa PKS.

Tabela MMI – Parâmetros a avaliar no presente estudo. ($CL_{amicacina}$ – clearance da amicacina; k_e – constante de eliminação; $t_{1/2}$ – tempo de semivida; V_d – volume de distribuição).

Dados demográficos	Dados bioquímicos	Esquema posológico da amicacina	Parâmetros Farmacocinéticos
género idade peso altura	creatinina sérica	dose e frequência concentrações séricas	V_d k_e $t_{1/2}$ $CL_{amicacina}$

Foi ainda determinado o peso corporal ideal (PCI) e a CL_{cr} conforme as equações descritas na tabela MM2.

Tabela MM2 – Equações para a determinação do PCI e CL_{cr}. (CL_{cr} – Clearance da creatinina; PCI – Peso Corporal Ideal).

Referência Bibliográfica	Parâmetro	Outro fator	Equação
<u>Devine (Pai e Paloucek, 2000)</u>	PCI (kg)	H M	50 + 2,3 x (Altura (m) / 0,0254-60)
			45,5 + 2,3 x (Altura (m) / 0,0254-60)
<u>Cockcroft and Gault (Cockcroft e Gault, 1976)</u>	CL _{cr} (mL/min)	H M	(140-Idade) x Peso corporal / (72 x Cr)
			[(140-Idade) x Peso corporal / (72 x Cr)]x0,85

Mantendo-se todos os pressupostos anteriormente referidos relativamente às características dos doentes, obtenção de amostras, técnica analítica e modelo farmacocinético, nesta fase do nosso estudo, após a determinação dos parâmetros farmacocinéticos de cada doente pelo PKS, seguiu-se a avaliação da influência que algumas variáveis poderiam ter em relação ao comportamento cinético da amicacina, nomeadamente a idade e o regime posológico instituído.

3.5. Análise estatística

A análise dos dados foi efetuada através do programa estatístico SPSS versão 20, sendo utilizado também o programa Microsoft Office Excel 2010 no qual foram inseridos todos os dados recolhidos e organizados por doente.

Com o intuito de caracterizar a distribuição dos dados, foram aplicadas medidas amostrais como a média, valores máximos e mínimos e medidas de dispersão como desvio padrão (DP).

A comparação entre os valores médios foi efetuada através do teste *t-Student*, tendo sido os níveis de significância estatística adotados os universalmente aceites ($p \leq 0,05$).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Caracterização clínica dos doentes monitorizados

A amostra em estudo é constituída por 96 doentes sujeitos a monitorização farmacocinética, entre 2010 e 2012. A sua caracterização demográfica e antropométrica encontra-se resumida na Tabela R1. Desta amostra constata-se que não há uma distribuição equilibrada quanto ao género, uma vez que a maioria (82,29%) dos doentes é do sexo masculino. A idade média dos doentes foi de 71 anos, tendo variado entre 18 e 96 anos, sendo a maioria dos doentes idosa e pertencente à faixa etária dos 65 aos 79 anos (Figura R1). O índice de massa corporal (IMC) variou entre 16,18 kg/m² e 41,52 kg/m².

Tabela R1 – Dados demográficos e antropométricos dos 96 doentes incluídos na amostra. (DP - desvio padrão; IMC - índice de massa corporal; Max. - valor máximo; Min. - valor mínimo).

Género dos doentes monitorizados (%)	♂:	82,29
	♀:	17,71
Idade (%)	Média	71,15
	DP	16,69
	Max.	96,00
	Min.	18,00
Peso (kg) (%)	Média	68,15
	DP	11,76
	Max.	120,00
	Min.	40,00
Altura (cm) (%)	Média	167,08
	DP	8,00
	Max.	190,00
	Min.	150,00
IMC (kg/m²) (%)	Média	24,39
	DP	3,76
	Max.	41,52
	Min.	16,18

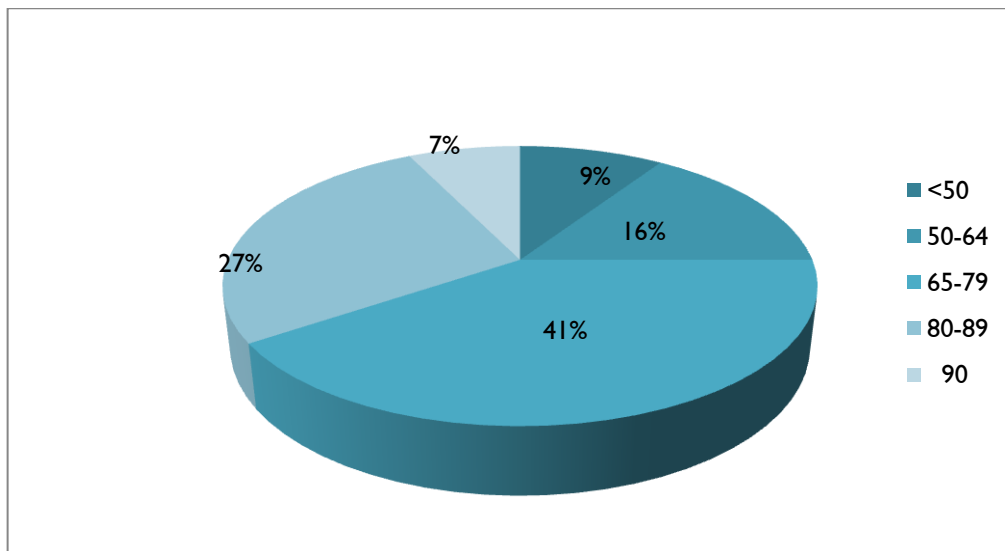


Figura R1 – Distribuição da frequência da idade da amostra.

A população do presente estudo é majoritariamente idosa, sendo que dos 96 doentes incluídos no estudo 75% têm mais de 65 anos. Os indivíduos pertencentes a este escalão etário apresentam uma grande variabilidade inter e intraindividual nos parâmetros farmacocinéticos, bem como uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de nefrotoxicidade e ototoxicidade, o que aumenta e favorece o interesse da monitorização farmacocinética da amicacina com vista à otimização posológica (Burton, 2006). O processo de envelhecimento é acompanhado de várias alterações fisiológicas, comprometendo certas funções orgânicas e alterações da composição corporal que interferem com a disposição dos fármacos e consequentemente com a sua ação (Morike, Schwab e Klotz, 1997). Adicionalmente a população idosa apresenta multimorbilidades e caracteriza-se por ser geralmente polimedicada conduzindo a um maior potencial para a ocorrência de interações medicamentosas, aumentando a probabilidade de aparecimento de reações adversas. Assim sendo, todos estes fatores podem interferir com os perfis farmacocinético e farmacodinâmico da amicacina sendo a individualização posológica justificada (Roberts et al., 2012; Uhart, Leroy, Maire e Bourguignon, 2013).

Em relação aos dados antropométricos, o IMC médio da amostra, 24,39 kg/m², está de acordo com os valores preconizados como normais (18,5-24,9 kg/m²), contudo, é de referir que há uma percentagem de doentes que se situa acima dos valores normais, portanto com excesso de peso, havendo 4% de doentes obesos e 1% com obesidade mórbida (Figura R2).

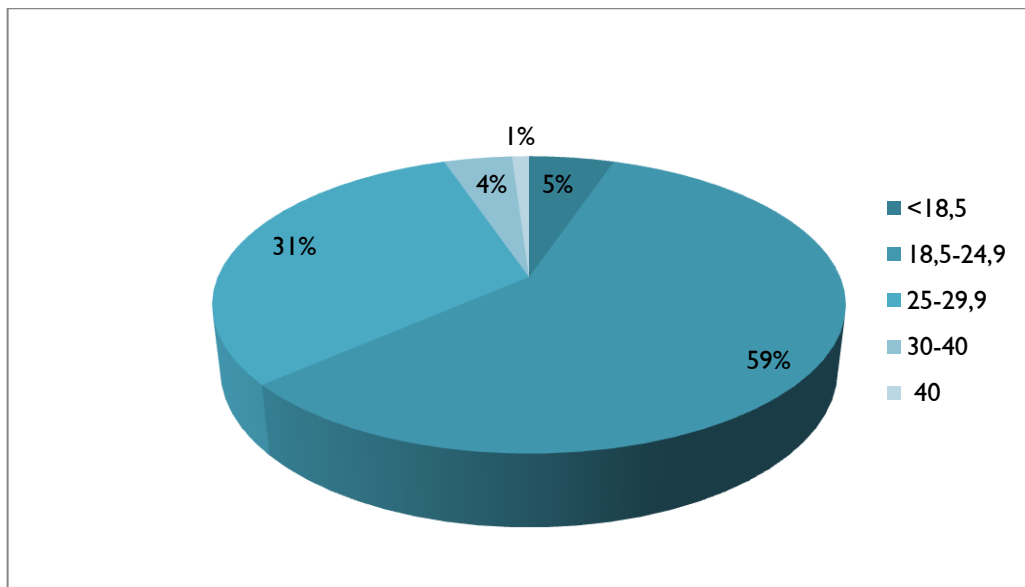


Figura R2 – Distribuição da frequência do IMC (kg/m²) da amostra.

Em doentes com excesso de peso, principalmente nos obesos, o peso usado no ajuste posológico da amicacina deve corresponder ao peso ideal do indivíduo, de modo a evitar que seja considerado um volume de distribuição superior ao real e que seja estimada uma dose superior à que seria efetivamente necessária. Tal facto é justificado pelo carácter hidrofílico da amicacina e sua distribuição parcial pelo tecido adiposo, conforme foi referido na introdução da presente dissertação (Turnidge, 2003)(Turnidge, 2003). Apesar da obesidade se ter tornado um problema de saúde a nível mundial, as doses de antibióticos que melhor se adequam a este tipo de doentes ainda não está estudada adequadamente, sendo ainda escassos dados publicados relativos a esta situação (Velissaris, Karamouzou, Marangos, Pierrakos e Karanikolas, 2014).

4.2. Evolução da atividade de monitorização da amicacina ao longo dos três anos

Entre 2010 e 2012 foram monitorizados 96 doentes, no âmbito da terapêutica com amicacina para infeções nosocomiais causadas por *A. baumannii*, perfazendo um total de 218 monitorizações (Figura R3), o que corresponde a uma percentagem de monitorizações de 34% em 2010, 12% em 2011 e 54% em 2012 como está demonstrado na Figura R4.

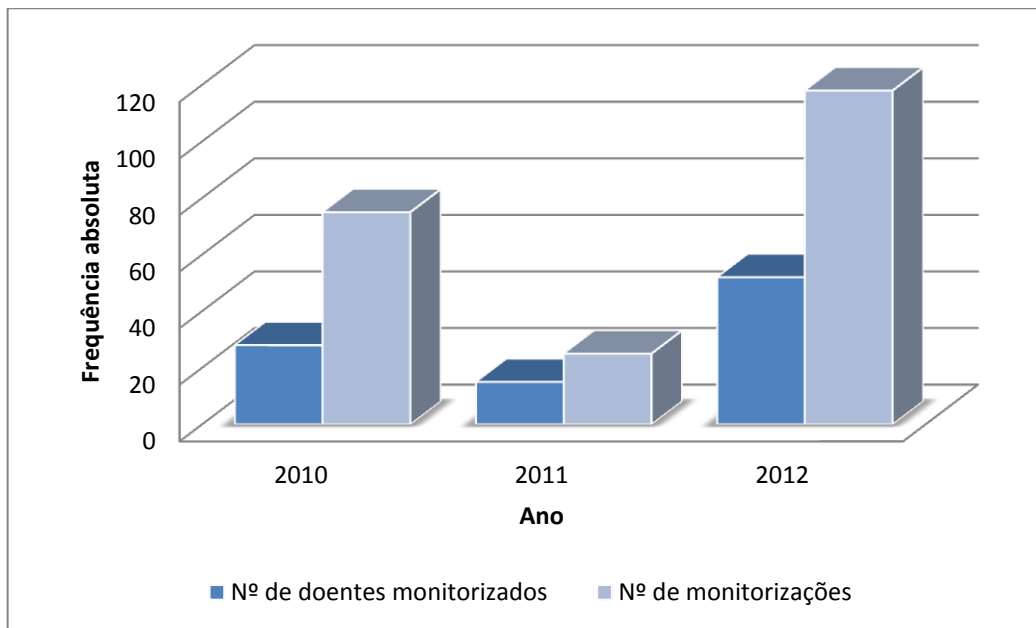


Figura R3 – Evolução da monitorização farmacocinética durante os três anos.

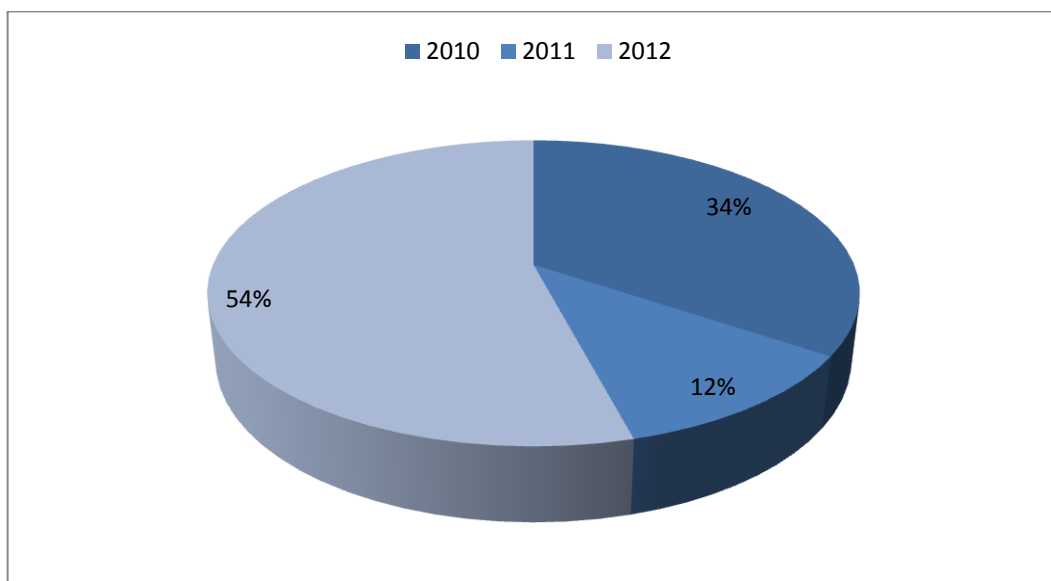


Figura R4 – Percentagem de monitorizações ao longo dos três anos.

Pela análise dos dados, é de facto notório que o ano de 2012 foi o que registou o maior número de monitorizações, sendo igualmente maior o número de doentes monitorizados. Esta situação provavelmente coincide com o facto de os microrganismos mais frequentemente isolados nas infeções nosocomiais serem bactérias gram-negativas, nomeadamente o *A. baumannii*, segundo o relatório de prevalência de Infeção Hospitalar do CHUC, E.P.E. A amicacina é um dos fármacos mais ativos no tratamento deste tipo de infeções, sendo referenciado como o fármaco preferido para o tratamento inicial das

infecções nosocomiais graves por bacilos gram-negativos, dado que a resistência à gentamicina e à tobramicina se tornou um problema significativo a nível hospitalar (Chambers, 2011) (Vila et al., 1999). Adicionalmente, o aumento do número de doseamentos de amicacina neste hospital poderá revelar um alerta por parte dos profissionais de saúde para a necessidade e importância da monitorização terapêutica deste fármaco.

Em cada monitorização foi registado o esquema posológico da amicacina instituído ao doente e, por isso, as monitorizações ao longo dos três anos foram divididas em dois grupos: regime terapêutico de dose única e regime convencional. São assim apresentadas na Figura R5 as percentagens de monitorizações para cada um dos regimes terapêuticos ao longo dos três anos do estudo.

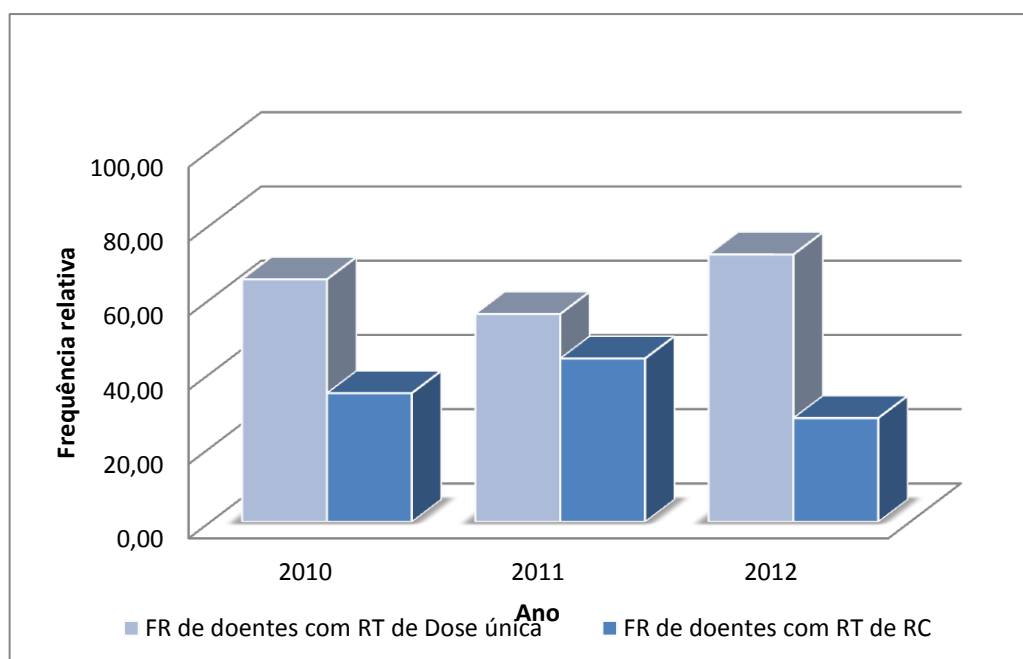


Figura R5 – Frequência relativa (FR) de doentes em regime terapêutico (RT) de dose única (DU) e regime convencional (RC) ao longo dos três anos.

Quanto ao regime terapêutico instituído para a amicacina, o regime de dose única foi sem dúvida o mais utilizado, observando-se em 2012 uma diferença significativa na utilização dos dois regimes, 72,3% em dose única *versus* 22,7% em regime convencional. Aquele regime foi o mais utilizado provavelmente por reduzir o risco de acumulação de fármaco no organismo e, por sua vez, a nefrotoxicidade e a ototoxicidade. Efetivamente, um intervalo posológico mais alargado aumenta a probabilidade da eliminação quase total do fármaco antes da dose seguinte, sem comprometer a sua eficácia terapêutica devido à característica

própria dos aminoglicosídeos de efeito pós-antibiótico (Turnidge, 2003). O regime em dose única tem de facto vindo a ser a primeira opção para diversos autores (Drusano e Louie, 2011) (Freeman et al., 1997) (Begg et al., 1995) (Bailey et al., 1997) (Murry et al., 1999) (Nezic et al., 2014) (Bacopoulou et al., 2003) (Begg et al., 1995) (Drusano et al., 2011) (Matthaiou, De Waele e Dimopoulos, 2014) (Lacy et al., 1998).

4.3. Avaliação das concentrações séricas obtidas na monitorização da amicacina

Este estudo teve por base uma amostra inicial de 218 monitorizações correspondentes aos três anos em análise. Na totalidade foram determinadas 218 concentrações séricas (máximas e mínimas) sendo que 148 correspondem ao regime de dose única e 70 ao regime convencional.

Os valores de referência da margem terapêutica da amicacina considerados na análise laboratorial das concentrações séricas dos doentes nos HUC-CHUC, E.P.E. são:

- Regime Convencional: $C_{\text{máx}}$ (15-30 $\mu\text{g/mL}$); $C_{\text{mín}}$ (5-10 $\mu\text{g/mL}$)
- Dose Única: $C_{\text{máx}}$ (56-64 $\mu\text{g/mL}$); $C_{\text{mín}}$ (< 0,1 $\mu\text{g/mL}$)

Nas tabelas R2 e R3 são apresentadas as doses e as concentrações séricas das monitorizações para o regime em dose única e regime convencional, respetivamente. Na Tabela R4 são apresentados os mesmos dados mas considerando os valores médios dos três anos do estudo com intuito de se verificar a existência ou não de diferenças significativas entre os dois regimes através da aplicação do *t-test*.

As frequências relativas das concentrações séricas determinadas para os dois regimes terapêuticos observam-se nas Figura R6, R7, R8 e R9.

Tabela R2 – Doses e concentrações de amicacina doseadas por ano de monitorização relativas ao regime terapêutico dose única. $C_{m\acute{a}x}$ – concentração máxima; $C_{m\acute{i}n}$ – concentração mínima; DP – desvio padrão; máx. – valor máximo; mín. – valor mínimo.

Ano		2010	2011	2012	
Regime de Dose Única (DU)	Nº de monitorizações	49	14	85	
	Dose (mg)	Média	1284,69	1196,43	1080,88
		DP	508,900	312,843	319,683
		Min.	250	500	375
		Max.	2250	1500	2000
	$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/mL}$)	Média	47,722	42,179	49,277
		DP	19,044	18,732	16,813
		Min.	15,40	14,50	13,70
		Max.	128,40	81,40	102,60
	$C_{m\acute{i}n}$ ($\mu\text{g/mL}$)	Média	4,674	4,200	6,018
		DP	4,491	4,562	6,702
		Min.	0,60	0,10	0,20
		Max.	19,60	17,40	35,90

Tabela R3 – Doses e concentrações de amicacina doseadas por ano de monitorização relativas ao regime terapêutico convencional. $C_{\text{máx}}$ – concentração máxima; $C_{\text{mín}}$ – concentração mínima; DP – desvio padrão; máx. – valor máximo; mín. – valor mínimo.

Ano		2010	2011	2012	
Regime Convencional (RC)	Nº de monitorizações	26	11	33	
	Dose (mg)	Média	596,15	490,91	501,52
		DP	174,312	30,151	56,575
		Min.	500	400	300
		Max.	1000	500	750
	$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	Média	29,392	22,555	29,352
		DP	12,220	8,095	9,039
		Min.	15,40	10,90	15,40
		Max.	60,90	33,80	59,40
	$C_{\text{mín}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	Média	6,665	6,791	7,155
		DP	3,447	5,157	4,796
		Min.	1,80	0,10	0,50
		Max.	17,10	14,30	19,30

Tabela R4 – Doses e concentrações de amicacina doseadas – valores médios dos três anos relativos aos dois regimes terapêuticos. $C_{\text{máx}}$ – concentração máxima; $C_{\text{mín}}$ – concentração mínima; DP – desvio padrão; máx. – valor máximo; mín. – valor mínimo.

	Regime Convencional			Dose Única			t-test
	Média	DP	N	Média	DP	N	
Dose (mg)	535,00	121,985	70	1159,29	400,683	148	$p < 0,0001$
$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	28,297	10,379	70	48,091	17,7533	148	$p < 0,0001$
$C_{\text{mín}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	6,916	4,345	70	5,401	5,884	148	$p = 0,0562$

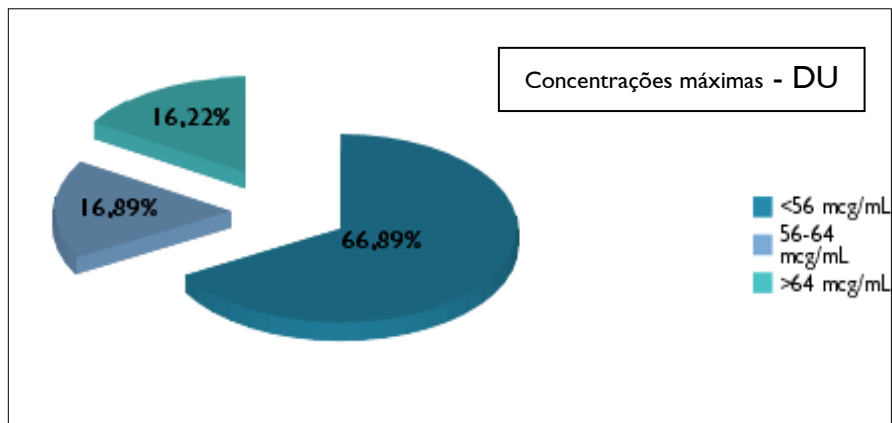


Figura R6 – Frequência relativa (FR) dos valores de $C_{\text{máx}}$ doseados no regime Dose Única.

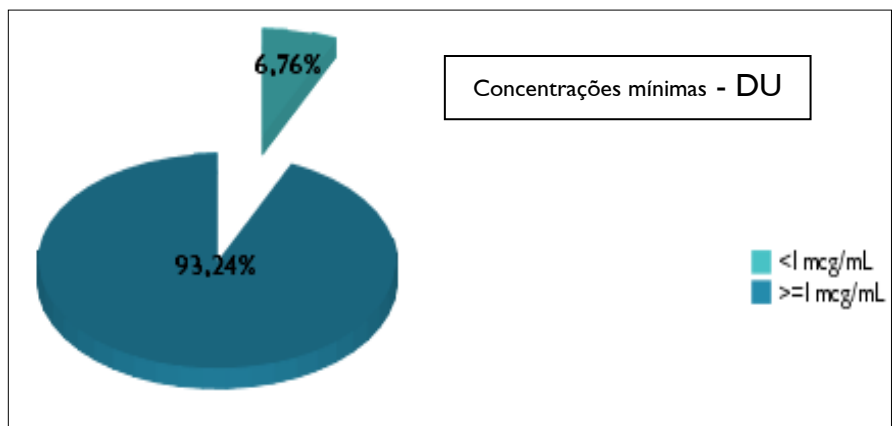


Figura R7 – Frequência relativa (FR) dos valores de $C_{\text{mín}}$ doseados no regime Dose Única.

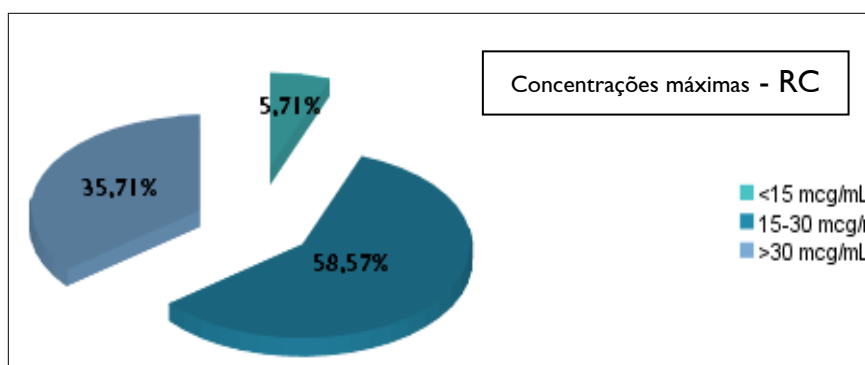


Figura R8 – Frequência relativa (FR) dos valores de $C_{\text{máx}}$ doseados no Regime Convencional.

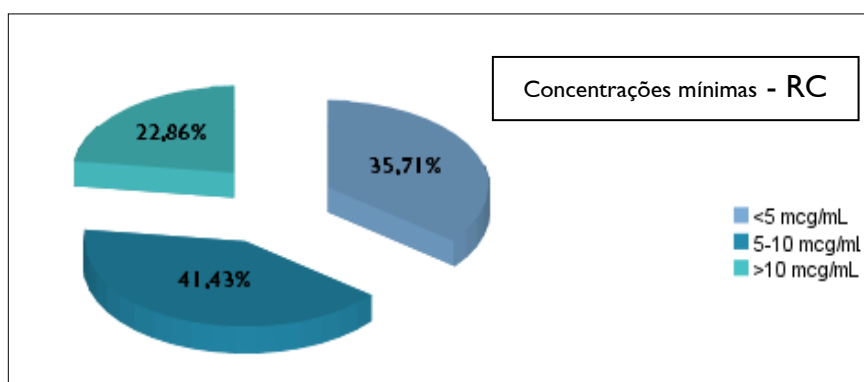


Figura R9 – Frequência relativa (FR) dos valores de C_{\min} doseados no **Regime Convencional**.

No protocolo de monitorização farmacocinética da amicacina dos HUC-CHUC, E.P.E. foram sempre registados os valores das concentrações mínimas e máximas doseadas para os dois regimes terapêuticos instituídos.

Analisando a tabela R2 e tendo por base o perfil da população quanto ao peso, verifica-se que as doses do regime terapêutico dose única foram regulares, sendo a média da dose diária relativa aos três anos do estudo de 1159,29 mg estão de acordo com a literatura (Bailey et al., 1997; Turnidge, 2003; Chambers, 2011). Contudo, analisando as concentrações plasmáticas no pico (Figura R6), vem que apenas 16,89% da população apresenta valores dentro da margem terapêutica, sendo que 66,89% apresentam valores inferiores e 16,22% apresentam valores superiores. Relativamente à concentração mínima (vale), evidencia-se que os valores médios doseados relativos aos três anos se encontram acima do valor de referência, apresentando concentrações que são iguais ou superiores a 1 $\mu\text{g/mL}$, representando 93,24% das monitorizações efetuadas (Figura R7).

No que respeita ao regime convencional, a média da dose diária foi de 535 mg, estando igualmente coerente com a literatura (Turnidge, 2003; Chambers, 2011). Em relação às concentrações máximas doseadas para este regime terapêutico o valor médio dos três anos foi de 28,299 $\mu\text{g/mL}$, estando dentro da margem terapêutica referenciada, sendo que 58,57% das monitorizações se encontravam dentro da margem terapêutica e 35,71% dos valores encontram-se acima do nível de referência (Figura R8). As concentrações terapêuticas máximas de amicacina, para este regime terapêutico, no estado de equilíbrio devem situar-se entre 15 e 30 $\mu\text{g/mL}$, sendo que um aumento da concentração máxima, no estado de equilíbrio, na ordem dos 35-40 $\mu\text{g/mL}$, quando usado o esquema terapêutico convencional, aumenta o risco de ototoxicidade (Bauer, 2014). Analisando as concentrações mínimas, o valor médio relativo aos três anos de estudo foi de 6,916 $\mu\text{g/mL}$. Quanto à

distribuição das concentrações mínimas, 41,43% encontram-se dentro da margem terapêutica e 22,86% acima (Figura R9). No que respeita às concentrações mínimas, valores acima de 10 µg/mL predispõe os doentes a um aumento do risco de desenvolverem nefrotoxicidade uma vez que a acumulação de fármaco nas células tubulares proximais do rim diminui a taxa de filtração glomerular (Bauer, 2014).

Fazendo uma análise global dos dois regimes terapêuticos em estudo (Tabela R4), as doses e as concentrações máximas doseadas revelam diferenças estatisticamente significativas (t-test, $p < 0,001$). Conforme esperado, as doses médias utilizadas são muito superiores no regime em dose única pois, sendo o intervalo posológico maior, são necessárias doses mais elevadas para alcançar o efeito terapêutico desejado. Porém, surpreendentemente, para as concentrações mínimas doseadas nos indivíduos da amostra, verificou-se que, para o regime terapêutico em dose única, a percentagem de doseamentos acima da margem terapêutica (93,24%) é bastante superior à do regime convencional (22,86%). Esta situação poder-se-á justificar pelo facto de os doentes em estudo apresentarem uma maior variabilidade no estado clínico, dado que estamos perante uma população de doentes com infeções nosocomiais por *A.baumannii*, sendo este microrganismo geralmente associado a infeções graves como sépsis e bacteriémias, requerendo por isso doses mais elevadas de antibiótico para alcançar o efeito terapêutico desejado. Esta variabilidade no estado clínico do doente reflete-se na variação dos parâmetros farmacocinéticos estimados podendo conduzir à diferença das concentrações estimadas (Delattre et al., 2010).

Sendo a amicacina um fármaco de margem terapêutica estreita, a divergência dos valores das concentrações determinadas relativamente aos valores preconizados justifica a monitorização farmacocinética da amicacina e a individualização posológica de forma a tornar o tratamento mais seguro e eficaz.

De salientar que alguns doentes respondem abaixo da margem terapêutica, enquanto outros necessitam de concentrações acima desta. De igual modo, há doentes que manifestam reações tóxicas em concentrações dentro da margem terapêutica (Kang et al., 2009).

Mantendo as concentrações máximas e mínimas dentro dos valores de referência, não evita completamente o risco dos doentes em desenvolver nefro ou ototoxicidade. A duração do tratamento acima dos 14 dias, a acumulação de fármaco no organismo e outras

terapêuticas concomitantes podem predispor os doentes a estes efeitos adversos (Bauer, 2014).

4.4. Avaliação dos parâmetros farmacocinéticos da amicacina

A determinação dos parâmetros farmacocinéticos da amostra foi realizada com o recurso do programa PKS, através do método de regressão não linear, mediante o modelo monocompartimental, englobando todas as variáveis independentes disponíveis de forma a permitir uma caracterização tão correta quanto possível dos parâmetros a estimar. No processo de monitorização, o PKS estima os parâmetros farmacocinéticos do doente com base no enquadramento populacional que é feito através do historial clínico, farmacoterapêutico e de monitorização. Os valores médios e as respetivas medidas de dispersão dos parâmetros farmacocinéticos determinados, aplicando o PKS, observam-se na Tabela R5.

Tabela R5 – Parâmetros farmacocinéticos da população que compõe a amostra. (CL_{amica} – clearance da amicacina estimada; CL_{cr} – clearance da creatinina calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault; $Cr_{sér}$ – creatinina sérica doseada; DP – desvio padrão; k_e – constante de eliminação estimada; $t_{1/2}$ – tempo de semivida estimado; V_d – volume de distribuição estimado).

Parâmetros farmacocinéticos						
	V_d (L/kg)	k_e (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	CL_{amica} (mL/min)	CL_{cr} (mL/min)	$Cr_{sér}$ (mg/dL)
Média	0,384	0,125	8,161	32,125	75,987	0,928
DP	0,133	0,078	7,367	13,587	33,077	0,380
Max	0,900	0,515	52,50	77,511	227,26	2,81
Min	0,028	0,013	1,35	3,819	19,23	0,33

O comportamento cinético da amicacina é influenciado por diversas condições fisiológicas e fisiopatológicas, denotando-se uma significativa variabilidade interindividual nomeadamente nos parâmetros farmacocinéticos volume de distribuição e tempo de semivida. Esta variabilidade interindividual é o que muitas vezes dificulta a interpretação dos resultados, sendo, por isso, de grande importância clínica a identificação dos fatores que influenciam a farmacocinética da amicacina.

Analisando a tabela R4, verifica-se que o valor médio do volume de distribuição da população em estudo se encontra próximo do valor de referência (0,3L/kg), sendo que alguns valores estavam acima desta referência populacional. Esta situação reflete a presença de comorbilidades associadas, dado o perfil da população em estudo (idade avançada e tipo de infeção). Estas alterações são bastante notórias em doentes com comprometimento do equilíbrio hidroeletrólítico, como por exemplo, queimados, doentes com ascite ou sépsis e que necessitam de cuidados intensivos e uso de terapêuticas múltiplas (Bressolle et al., 1996; Bacopoulou et al., 2003; Turnidge, 2003; Winter, 2004; Burdet et al., 2014).

No que respeita ao tempo de semivida, o valor médio apresentado é consideravelmente superior ao valor de referência (2-3h), verificando-se até um valor extremo de aproximadamente 52 horas, valores estes frequentemente associados a doentes com insuficiência renal. No caso da administração do fármaco em regime de dose única, como é o caso da maioria dos doentes da população em estudo, a fase de distribuição tende a ser mais prolongada (esta situação apenas seria ultrapassada se fosse usado um modelo multicompartmental, coisa que não se fez por falta de informação que permitisse o cálculo correto dos respetivos parâmetros), originando um tempo de semivida superior e por sua vez uma clearance inferior do fármaco (Turnidge, 2003). De referir que o recurso ao regime em dose única em doentes com disfunção renal, com o intuito de evitar a acumulação de fármaco, pode igualmente contribuir para a situação referida anteriormente.

4.4.1. Avaliação da influência da idade nos parâmetros farmacocinéticos da amicacina

Considerando o objetivo de estudar a influência da idade nos parâmetros farmacocinéticos da amicacina, dada a percentagem de população idosa da amostra, foi calculada a média da clearance da amicacina, do volume de distribuição e do tempo de

semivida por faixa etária da população, como pode ser observado nas Figuras R10, R11 e R12.

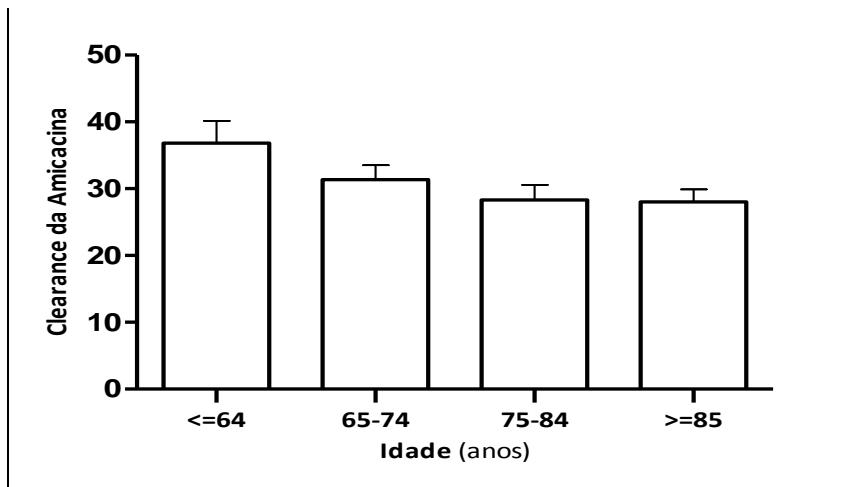


Figura R10 – Representação gráfica da média e erro padrão na média da Clearance da amicacina por faixa etária da população em estudo.

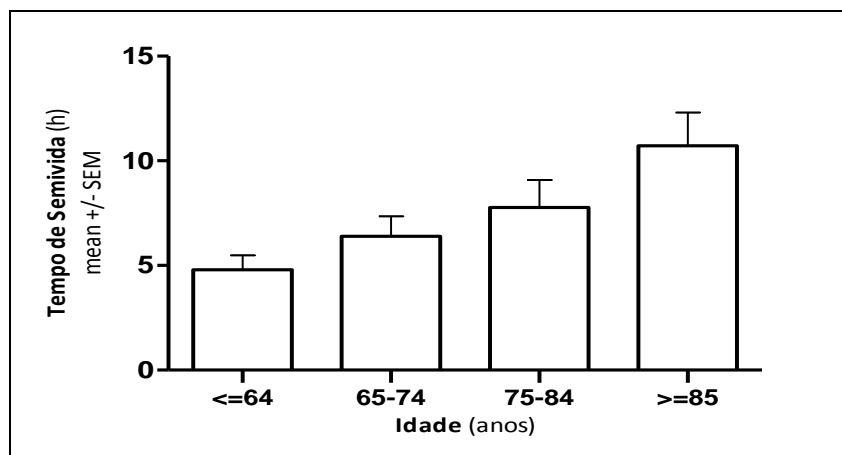


Figura R11 – Representação gráfica da média e erro padrão da média do tempo de semivida por faixas etárias da população em estudo.

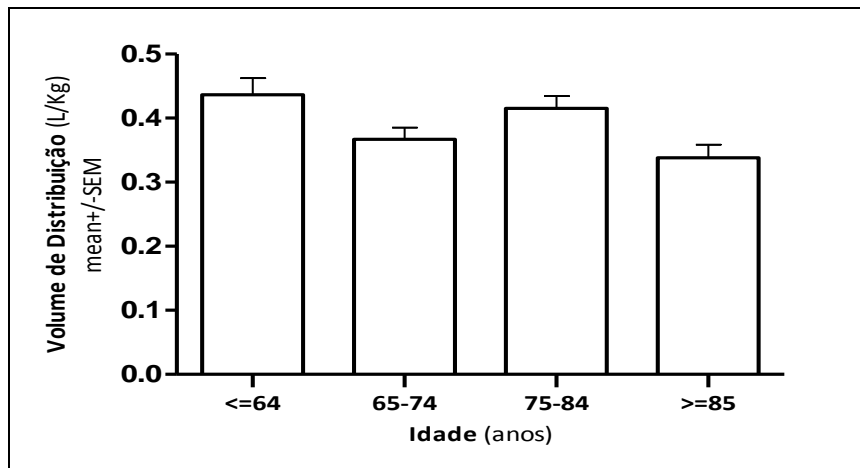


Figura R12 – Representação gráfica da média e erro padrão da média do volume de distribuição por faixas etárias da população em estudo.

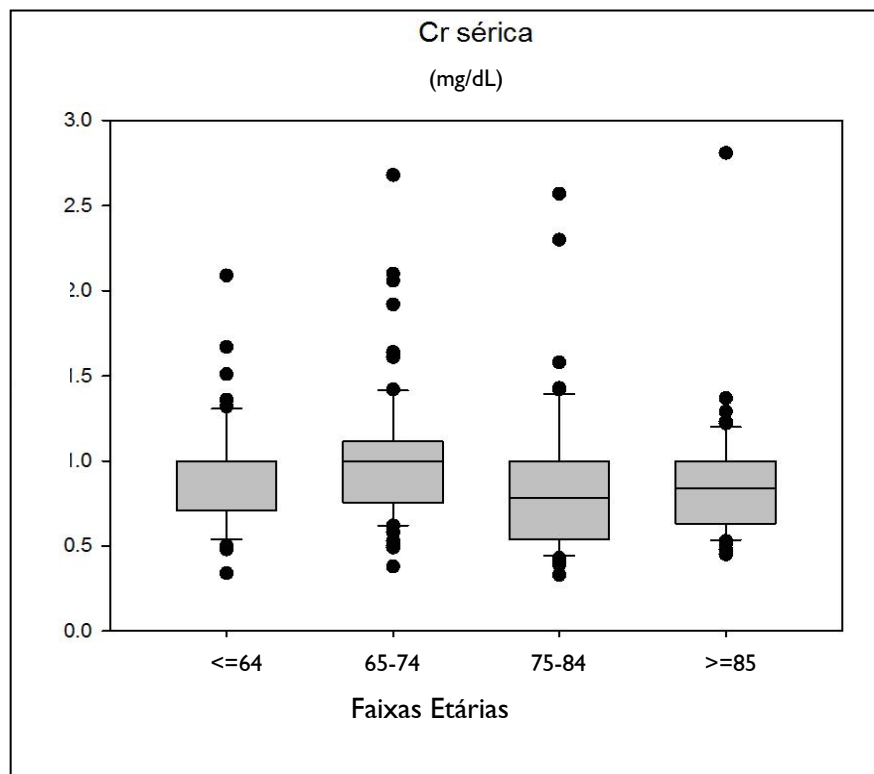


Figura R13 – Representação gráfica da creatinina sérica pelas faixas etárias da população em estudo.

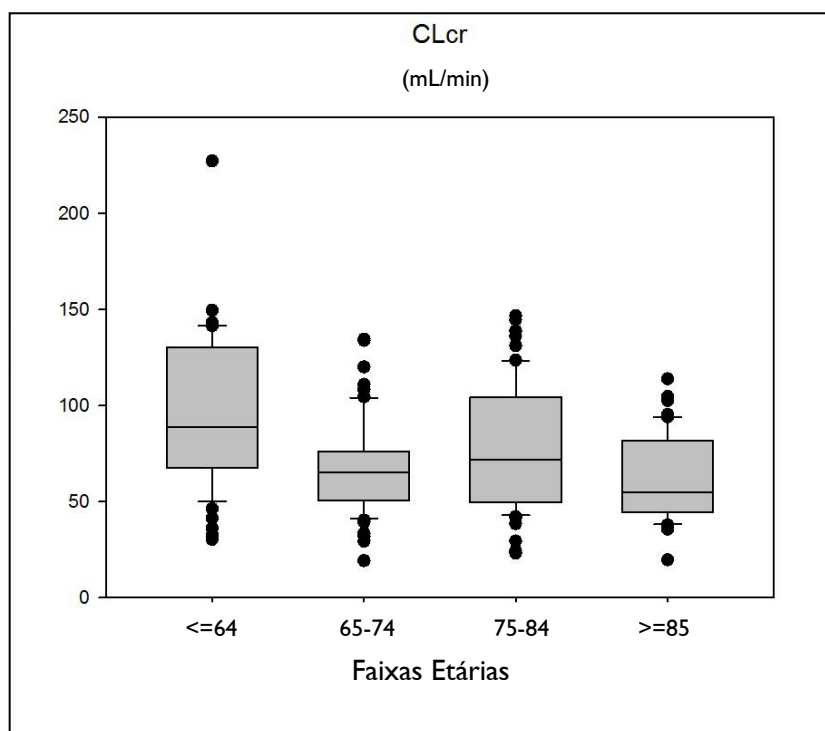


Figura R14 – Representação gráfica da Clearance da creatinina pelas faixas etárias da população em estudo.

Contrariamente ao volume de distribuição da amicacina, que se mantém praticamente inalterado em todas as faixas etárias (Figura R12), a clearance da amicacina diminuiu significativamente com o aumento da idade dos indivíduos (Figura R10), implicando tempos de semivida mais longos conforme evidenciado na Figura R12. São vários os fatores que podem alterar a clearance dos fármacos, como por exemplo a função cardíaca, a função hepática e a função renal do doente, a ligação às proteínas plasmáticas e interações medicamentosas. De facto, como é expectável, aos doentes idosos geralmente estão associadas algumas comorbilidades como insuficiência cardíaca e insuficiência renal que implica taxas de filtração glomerulares mais baixas. Como tal, a clearance do fármaco é consideravelmente mais baixa e o tempo de semivida mais elevado.

Analisando as figuras R13 e R14 relativas aos valores de creatinina sérica e clearance da creatinina da amostra em função da idade, verifica-se que são praticamente constantes, sem diferenças estatisticamente significativas entre si. Estes parâmetros não são, portanto, fatores discriminantes para os diferentes escalões etários, não sendo por isso bons indicadores da função renal do idoso, não devendo ser utilizados para prever a capacidade de excreção em função da idade. Sendo a amostra em estudo maioritariamente idosa, e porque a massa muscular tende a diminuir no idoso, a síntese da creatinina diminui e

consequentemente também a creatinemia. Para além da idade avançada da população, outros fatores podem afetar a produção de creatinina como é o caso de politerapia, fluidos, nutrição, ventilação mecânica, assim como situações fisiopatológicas como insuficiência hepática e doença glomerular. É necessário, portanto, ter presente que a creatinina sérica, apesar de ser muito utilizada como marcador indireto de nefrotoxicidade, é um indicador tardio. Numa tentativa de encontrar um marcador de taxa de filtração glomerular, livre destas complicações, foram feitos estudos com a cistatina C, onde se torna evidente que esta proteína mostra maior fiabilidade como marcador do que a creatinina sérica (Hoek, Kemperman e Krediet, 2003; Vaidya, Ferguson e Bonventre, 2008; Tavares, 2013). A EMA (European Medicines Agency) recomenda ainda como marcadores da filtração glomerular a microalbuminúria e a hematuria, e da função tubular a taxa de excreção de sódio, bicarbonato plasmático, pH urinário e sua osmolalidade (Bonventre, Vaidya, Schmoeder, Feig e Dieterle, 2010).

4.5. Avaliação das doses utilizadas e concentrações obtidas após monitorização da amicacina

As doses inicialmente administradas e as concentrações obtidas após cada monitorização estão representadas na Tabela R6, assim como aquelas que foram obtidas após a administração seguinte. As doses administradas e as concentrações obtidas após as sucessivas monitorizações realizadas estão sumariadas para a população de doentes total (Tabela R7), e considerando os subgrupos administrados com dose única (Tabela R8) e regime convencional (Tabela R9).

Tabela R6 – Alteração de dose e concentrações após a primeira e segunda administrações de amicacina.

		Dose (mg)		C _{max} (µg/mL)		C _{min} (µg/mL)	
		Inicial	Seguinte	Inicial	Seguinte	Inicial	Seguinte
Total	Media	740,36	1089,29	33,31	45,37	6,50	5,21
	DP	422,58	406,10	15,96	19,45	5,34	4,79
Dose única	Media	1019,02	1231,13	41,94	49,48	6,13	4,70
	DP	408,22	328,34	17,50	18,15	6,37	4,86
Regime Convencional	Media	493,88	535,71	26,39	26,38	7,20	6,18
	DP	31,68	90,78	8,88	6,70	4,78	3,39

Tabela R7 – Doses administradas e concentrações obtidas ao longo das monitorizações considerando todos os doentes.

		1ª monitorização (N = 96)	2ª monitorização (N = 70)	3ª monitorização (N = 28)	4ª monitorização (N = 14)	5ª monitorização (N = 11)	6ª monitorização (N = 3)
Dose (mg)	Media	740,364	1089,286	1141,071	1196,429	1181,818	1500
	DP	422,579	406,103	324,623	547,534	548,759	750
	Min	250	500	500	500	500	750
	Max	2000	2250	2000	2250	2250	2250
C_{max} (µg/mL)	Media	33,309	45,374	52,932	49,364	49,281	54,766
	DP	15,961	19,449	15,689	15,128	13,839	6,021
	Min	10,9	14,5	15,4	24,6	24,6	49,9
	Max	102,6	128,4	93,6	70,5	70,5	61,5
C_{min}(µg/mL)	Media	6,497	5,207	5,736	3,829	4,218	7,4
	DP	5,340	4,788	6,778	4,391	4,891	8,606
	Min	0,1	0,1	0,6	0,6	0,6	1,7
	Max	24,8	25,5	35,9	18,3	18,3	17,3

Tabela R8 – Doses administradas e concentrações obtidas ao longo das monitorizações considerando os doentes em regime terapêuticos de dose única.

		1ª monitorização (N = 46)	2ª monitorização (N = 53)	3ª monitorização (N = 22)	4ª monitorização (N = 13)	5ª monitorização (N = 5)	6ª monitorização (N = 3)
Dose (mg)	Media	1019,022	1231,132	1202,273	1288,462	1300	1500
	DP	408,221	328,345	327,500	528,817	541,987	750
	Min	250	500	500	500	750	750
	Max	2000	2250	2000	2250	2000	2250
C _{max} (µg/mL)	Media	41,941	49,472	51,9	53,7	48,18	54,767
	DP	17,504	18,152	15,364	16,223	9,605	6,021
	Min	16,2	14,5	15,4	24,6	35,8	49,9
	Max	102,6	128,4	93,6	81,4	59,1	61,5
C _{min} (µg/mL)	Media	6,130	4,696	4,009	4,938	4,6	7,4
	DP	6,367	4,861	3,382	5,904	4,223	8,606
	Min	0,2	0,1	0,6	0,6	0,6	1,7
	Max	24,8	25,5	11,9	18,3	11,3	17,3

Tabela R9 – Doses administradas e concentrações obtidas ao longo das monitorizações considerando os doentes administrados em regime convencional.

		1ª monitorização (N = 49)	2ª monitorização (N = 14)	3ª monitorização (N = 4)	4ª monitorização (N = 2)	5ª monitorização (N = 1)	6ª monitorização
Dose (mg)	Media	493,878	535,714	812,5	750	1000	-
	DP	31,677	90,784	125	353,553	-	-
	Min	300	500	750	500	-	-
	Max	500	750	1000	1000	-	-
C _{max} (µg/mL)	Media	26,388	26,371	48,9	37,2	48,7	-
	DP	8,878	6,996	8,325	17,395	-	-
	Min	10,9	15,4	41,9	24,9	-	-
	Max	59,4	40,2	60,9	49,5	-	-
C _{min} (µg/mL)	Media	7,204	6,186	7,075	3,4	9,4	-
	DP	4,780	3,390	2,199	0,424	-	-
	Min	0,1	1	5,1	3,1	-	-
	Max	19,3	14,2	10,2	3,7	-	-

Os valores das concentrações obtidos após primeira dose indicam que as doses estariam de acordo com o referenciado na literatura, dentro da margem terapêutica, (excetuando os valores de concentração mínima do regime dose única), contudo, apresentam um desvio padrão mais elevado do que acontece com os valores após monitorização. Este facto é indicador de que a monitorização farmacocinética conduz a uma individualização posológica.

Independentemente do regime terapêutico instituído, verificou-se que ao longo das monitorizações a dose média administrada tende a aumentar, o que reflete prudência na dose instituída inicialmente, o mesmo se verifica com a concentração máxima, diretamente dependente da dose. O aumento de dose de amicacina verificado nas sucessivas monitorizações relaciona-se com a necessidade de garantir a eficácia do tratamento e com a variabilidade interindividual que se traduz em alterações farmacocinéticas. A CIM para algumas bactérias é mais alta para o caso da amicacina em particular do que para os outros aminoglicosídeos em geral. Dado que a farmacocinética deste grupo de antibióticos é similar, doses mais altas de amicacina são necessárias para tratar certas infeções como é o caso de infeções nosocomiais provocadas por *A. baumannii*. De forma a tirar vantagem das características próprias deste fármaco, nomeadamente o efeito bactericida concentração-dependente e o efeito pós antibiótico, doses mais elevadas num intervalo de tempo mais amplo são preferíveis no caso de infeções graves, ou seja, neste caso a concentração é mais importante que o tempo de exposição ao antibiótico (Bauer, 2014).

4.6. Avaliação das intervenções posológicas após a monitorização da amicacina

Os regimes terapêuticos iniciais foram da inteira responsabilidade dos médicos, sendo geralmente instituídos empiricamente ou em função do peso do indivíduo. Após monitorização por parte dos Serviços Farmacêuticos, quando as concentrações séricas obtidas se situavam fora do intervalo terapêutico recomendado, foi emitida uma proposta para ajuste do regime posológico. O impacto destes ajustes no esquema terapêutico dos doentes que compõem a amostra pode ser visualizado, numa análise conjunta dos três anos do estudo, na Tabela R10 assim como na representação gráfica da Figura R9, e por cada ano de monitorização nas representações gráficas referentes às figuras subsequentes (Figuras R10, R11 e R12).

Tabela R10 – Intervenções posológicas propostas após monitorização. (FR - frequência relativa).

Análise conjunta	2012	2011	2010	Total	FR
	(N)	(N)	(N)	(N)	
↓ dose ↓ intervalo	0	0	0	0	0,00
↓ dose manutenção intervalo	7	0	6	13	10,57
↓ dose ↑ intervalo	0	0	1	1	0,81
manutenção dose ↓ intervalo	0	0	1	1	0,81
manutenção dose manutenção intervalo	25	1	14	40	32,52
manutenção dose ↑ intervalo	4	1	2	7	5,69
↑ dose ↓ intervalo	0	0	1	1	0,81
↑ dose manutenção intervalo	6	1	8	15	12,20
↑ dose ↑ intervalo	24	7	14	45	36,59
Total	66	10	47	123	100,00

Figura R15 – Representação gráfica da frequência relativa das intervenções posológicas propostas após monitorização (análise dos três anos).

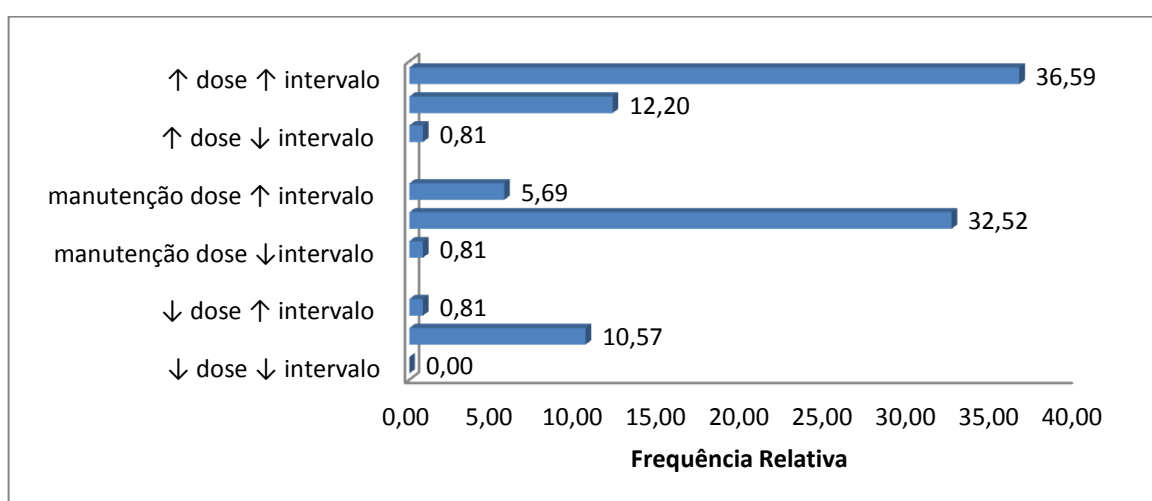


Figura R16 – Representação gráfica da frequência relativa das intervenções posológicas propostas após monitorização durante o ano 2010.

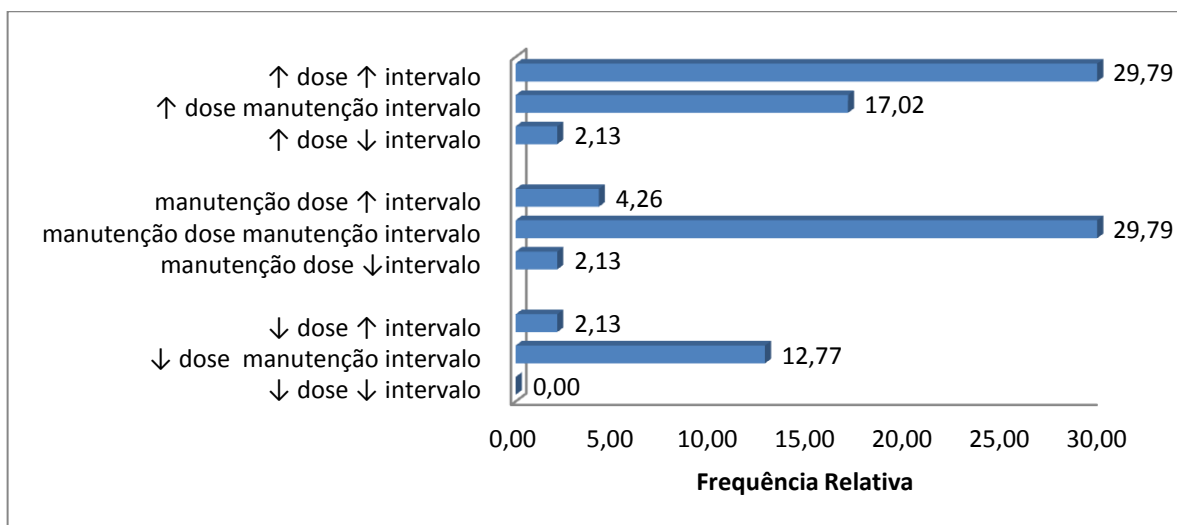


Figura R17 – Representação gráfica da frequência relativa das intervenções posológicas propostas após monitorização durante o ano 2011.

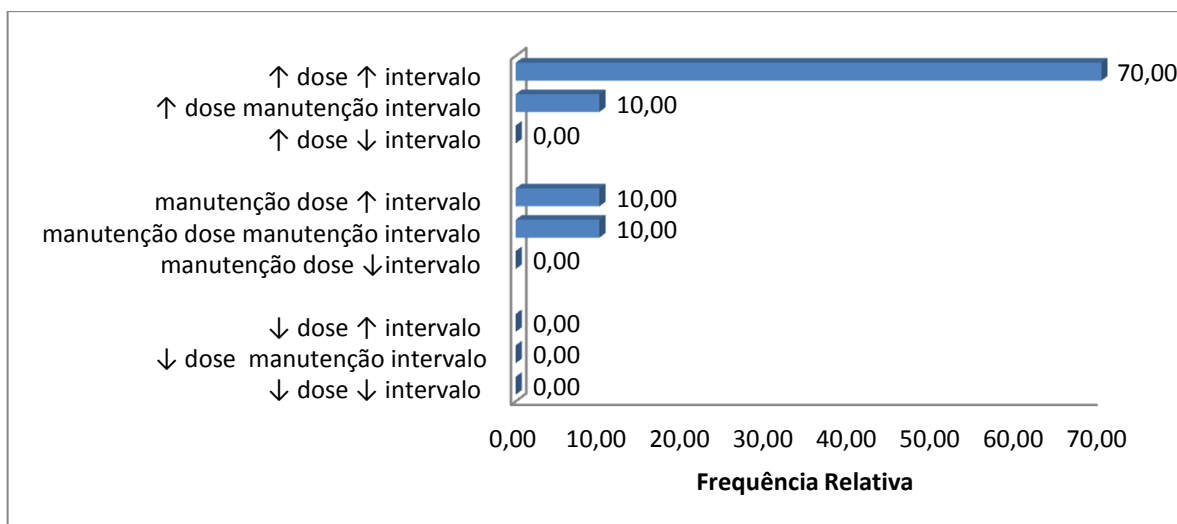
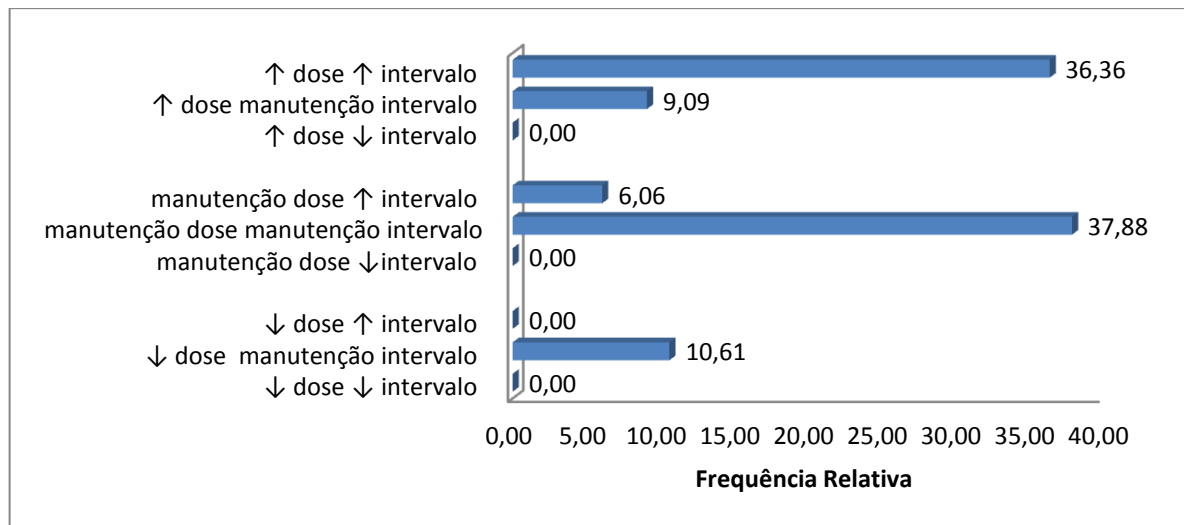


Figura R18 – Representação gráfica da frequência relativa das intervenções posológicas propostas após monitorização durante o ano 2012.



Analisando conjuntamente os dados tendo por base a Tabela R10, verificou-se uma tendência no aumento da dose e do intervalo de administração da amicacina. De facto, aproximadamente 37% dos ajustes posológicos consistiram no aumento da dose e do intervalo de administração, implicando assim a passagem do regime em dose convencional para dose única, o que está de acordo com a metodologia preferida para uma administração de amicacina mais eficaz e segura (Begg et al., 1995; Freeman et al., 1997; Lacy et al., 1998; Bacopoulou et al., 2003; Matthaiou et al., 2014). É igualmente relevante salientar que nenhum dos ajustes posológicos consistiu em diminuir a dose e o intervalo simultaneamente.

No ano de 2010 verifica-se que as intervenções posológicas no sentido do aumento da dose e do intervalo foram equiparáveis ao ajuste no sentido da manutenção da dose e do intervalo. Em 2011 há uma marcada intervenção no sentido do aumento da dose e intervalo comparando com as outras intervenções. De realçar que o ano de 2011 foi o ano do estudo nas quais se registou o menor número de monitorizações num total de 218. No que diz respeito aos dados referentes ao ano de 2012, foi o ano em que se efetuaram mais monitorizações, 118 no total que conduziram a ajustes posológicos mais frequentes no sentido da manutenção da dose e do intervalo, sendo que a intervenção aumento da dose e aumento do intervalo teve uma frequência de ocorrência bastante próxima da anterior.

Na prática clínica a monitorização farmacocinética é de facto um meio auxiliar na otimização dos cuidados de saúde prestados ao doente principalmente quando se trata de fármacos com uma estreita janela terapêutica como é o caso da amicacina e em grupos de doentes com características farmacocinéticas particulares, como é o caso da população em estudo, doentes maioritariamente idosos com uma infeção nosocomial e com todas as comorbilidades associadas a estes fatores.

5. CONCLUSÃO

Segundo o relatório de prevalência de Infecção Hospitalar do CHUC, E.P.E., o *A. baumannii*, foi o microrganismo causador de infecção nosocomial mais prevalente no ano de 2012. A amicacina é um dos fármacos mais ativos no tratamento deste tipo de infecções, sendo referenciado como o fármaco preferido para o tratamento inicial das infecções nosocomiais graves por bacilos gram-negativos dado que a resistência à gentamicina e à tobramicina se tornou um problema significativo a nível hospitalar (Chambers, 2011) (Vila et al., 1999).

O trabalho conducente à elaboração da presente dissertação permitiu analisar os resultados da monitorização farmacocinética da amicacina ao longo de três anos no HUC-CHUC, E.P.E. Analisando os resultados inerentes ao presente estudo, verifica-se que a população é maioritariamente idosa, o que implica uma especial atenção e importância da monitorização farmacocinética da amicacina, dadas as comorbilidades associadas à idade aliadas à infecção nosocomial por *A.baumannii* e à estreita janela terapêutica característica do fármaco em questão.

A caracterização demográfica da população em estudo revela um maior número de indivíduos do sexo masculino e a média da idade é claramente de uma população idosa, sendo que a faixa etária mais predominante é 65-79 anos.

O maior número de doentes monitorizados e monitorizações registados em 2012 revelam um alerta por parte da equipa de saúde para a necessidade e importância da monitorização terapêutica deste fármaco. Quanto ao regime terapêutico instituído para a amicacina, o regime de dose única foi sem dúvida o mais utilizado, indo ao encontro da preferência referida na literatura.

O comportamento cinético da amicacina é influenciado por diversas condições fisiológicas e fisiopatológicas, denotando-se uma significativa variabilidade interindividual nomeadamente nos parâmetros farmacocinéticos, volume de distribuição e tempo de semivida. Esta variabilidade interindividual é o que muitas vezes dificulta a interpretação dos resultados sendo, por isso, de grande importância clínica a identificação dos fatores que influenciam a farmacocinética da amicacina. Um dos fatores avaliados foi a idade, dadas as características da população, permitindo concluir que, para a amostra em estudo, há uma notória diminuição da clearance da amicacina com o aumento da idade dos indivíduos, o que implica tempos de semivida mais longos. Porém uma consideração refletida nos resultados

demonstrou que a creatinina sérica e a clearance da creatinina não são biomarcadores fiáveis para avaliar a função renal nem para ajustar a dose da amicacina, dado apresentarem valores similares independentemente da idade do indivíduo. A aposta em marcadores com melhor capacidade preditiva como a cistatina C é um dos desafios futuros para o estado de arte da monitorização farmacocinética da amicacina.

As sugestões de ajuste posológico são essencialmente de aumento de dose e intervalo de administração, o que indica que a dose inicial estabelecida empiricamente pelos clínicos não é suficiente para atingir o objetivo terapêutico.

O presente trabalho claramente corrobora que a monitorização da amicacina suporta as decisões clínicas para uma individualização da terapêutica, melhorando a assistência ao doente, com diminuição do risco de toxicidade, conduzindo a uma redução do tempo de internamento e conseqüentemente dos custos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- APIC - **Guide to the Elimination of Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii Transmission in Healthcare Settings.** (2010).
- BACOPOULOU, F.;MARKANTONIS, S. L.;PAVLOU, E., et al. - A study of once-daily amikacin with low peak target concentrations in intensive care unit patients: pharmacokinetics and associated outcomes. *J Crit Care.* 18, 2 (2003), 107-113.
- BAILEY, T. C.;LITTLE, J. R.;LITTENBERG, B., et al. - A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis.* 24, 5 (1997), 786-795.
- BAUER, L. - **Applied Clinical Pharmacokinetics 3/E.** 2014. 9780071794596.
- BEGG, E. J.;BARCLAY, M. L. - Aminoglycosides--50 years on. *Br J Clin Pharmacol.* 39, 6 (1995), 597-603.
- BEGG, E. J.;BARCLAY, M. L.;DUFFULL, S. B. - A suggested approach to once-daily aminoglycoside dosing. *Br J Clin Pharmacol.* 39, 6 (1995), 605-609.
- BONVENTRE, J. V.;VAIDYA, V. S.;SCHMOUDER, R., et al. - Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat Biotechnol.* 28, 5 (2010), 436-440.
- BRESSOLLE, F.;GOUBY, A.;MARTINEZ, J. M., et al. - Population pharmacokinetics of amikacin in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 40, 7 (1996), 1682-1689.
- BURDET, C.;PAJOT, O.;COUFFIGNAL, C., et al. - Population pharmacokinetics of single-dose amikacin in critically ill patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Eur J Clin Pharmacol.* (2014).
- BURTON, M. E., SHAW, L.M.,ET. AL - **Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Principles of Therapeutical Drug Monitoring.** Fourth edition. Beltimore, Maryland: L. W. Wilkins, 2006. 0-7817-4431-8.
- CALVO, M. G., M.; MARTÍNEZ, J., ET AL. (1992). Farmacocinética clínica. [Acedido a Access Date]. Disponível na Internet: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap212.pdf>.
- CAMP, C.;TATUM, O. L. - A Review of Acinetobacter baumannii as a Highly Successful Pathogen in Times of War. *Labmedicine.* 41, 11 (2010), 649-657.
- CHAMBERS, H. F. M., C. - Goodman & Gilman, As bases Farmacológicas da Terapêutica. In: McGraw-Hill. 2011. 1505-1519.

- COCKCROFT, D. W.;GAULT, M. H. - Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 16, 1 (1976), 31-41.
- COELHO F., E. A. (2011). Velhos problemas, novos desafios. *Revista Tecno Hospitalar*, 43, 30-32.
- CONLY, J.;GOLD, W.;SHAFRAN, S. - Once-daily aminoglycoside dosing: A new look at an old drug. *Can J Infect Dis*. 5, 5 (1994), 205-206.
- COX, Z. L.;NELSEN, C. L.;WAITMAN, L. R., et al. - Effects of clinical decision support on initial dosing and monitoring of tobramycin and amikacin. *Am J Health Syst Pharm*. 68, 7 (2011), 624-632.
- DAGER, W. E. - Aminoglycoside pharmacokinetics: volume of distribution in specific adult patient subgroups. *Ann Pharmacother*. 28, 7-8 (1994), 944-951.
- DELATTRE, I. K.;MUSUAMBA, F. T.;NYBERG, J., et al. - Population pharmacokinetic modeling and optimal sampling strategy for Bayesian estimation of amikacin exposure in critically ill septic patients. *Ther Drug Monit*. 32, 6 (2010), 749-756.
- DGS. (2011c). *Orientação N°029/2011 de 24/08/2011. Princípios gerais de antibioterapia - atualização de 24/08/2011*. Lisboa: Direção Geral da Saúde: Retrieved from <http://www.dgs.pt>.
- DRUSANO, G. L.;LOUIE, A. - Optimization of aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 55, 6 (2011), 2528-2531.
- EDSON, R. S.;TERRELL, C. L. - The aminoglycosides. *Mayo Clin Proc*. 74, 5 (1999), 519-528.
- EVANS, W. E.;SCHENTAG, J. J.;JUSKO, W. J. - **Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring**. 1992. 9780915486151.
- FOURNIER, P. E.;RICHET, H. - The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis*. 42, 5 (2006), 692-699.
- FREEMAN, C. D.;NICOLAU, D. P.;BELLIVEAU, P. P., et al. - Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother*. 39, 6 (1997), 677-686.
- GIAMARELLOU, H. - *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *International Journal of Antimicrobial Agents*. (2008).
- GIAMARELLOU, H.;ANTONIADOU, A.;KANELLAKOPOULOU, K. - *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *Int J Antimicrob Agents*. 32, 2 (2008), 106-119.
- GILBERT, D. N. E. A. - **The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy**. USA: 2012.
- GOOTZ, T. D.;MARRA, A. - *Acinetobacter baumannii*: an emerging multidrug-resistant threat. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 6, 3 (2008), 309-325.

- HOEK, F. J.;KEMPERMAN, F. A. W.;KREDIET, R. T. - A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 18, 10 (2003), 2024-2031.
- HOWARD, A.;O'DONOGHUE, M.;FEENEY, A., et al. - *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence*. 3, 3 (2012), 243-250.
- INFARMED - Amicacina -Resumo das Características do Medicamento. [Acedido a 14/08/2014]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=47997&tipo_doc=rcm.
- KANG, J.-S.;LEE, M.-H. - Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 24, 1 (2009), 1-10.
- KRAMER, A.;SCHWEBKE, I.;KAMPF, G. - How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis*. 6, (2006), 130.
- LACY, M. K.;NICOLAU, D. P.;NIGHTINGALE, C. H., et al. - The pharmacodynamics of aminoglycosides. *Clin Infect Dis*. 27, 1 (1998), 23-27.
- LEE, K.;YONG, D.;JEONG, S. H., et al. - Multidrug-resistant *Acinetobacter* spp.: increasingly problematic nosocomial pathogens. *Yonsei Med J*. 52, 6 (2011), 879-891.
- LEXICOMP. Amikacin. [Acedido a Access Date]. Disponível na Internet: http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch_f/6323.
- LLORENTE FERNANDEZ, E.;PARES, L.;AJURIA, I., et al. - State of the art in therapeutic drug monitoring. *Clin Chem Lab Med*. 48, 4 (2010), 437-446.
- MARAGAKIS, L. L.;PERL, T. M. - *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis*. 46, 8 (2008), 1254-1263.
- MATTHAIYOU, D. K.;DE WAELE, J.;DIMOPOULOS, G. - What is new in the use of aminoglycosides in critically ill patients? *Intensive Care Med*. 40, 10 (2014), 1553-1555.
- MINGEOT-LECLERCQ, M. P.;GLUPCZYNSKI, Y.;TULKENS, P. M. - Aminoglycosides: activity and resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 43, 4 (1999), 727-737.
- MOLINA, J.;CORDERO, E.;PALOMINO, J., et al. - Aminoglucósidos y polimixinas. *TITLEREVISTA*. 27, 03 (2009), 178-188.
- MORIKE, K.;SCHWAB, M.;KLOTZ, U. - Use of aminoglycosides in elderly patients. Pharmacokinetic and clinical considerations. *Drugs Aging*. 10, 4 (1997), 259-277.
- MUNOZ-PRICE, L. S.;WEINSTEIN, R. A. - *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med*. 358, 12 (2008), 1271-1281.

- MURRY, K. R.;MCKINNON, P. S.;MITRZYK, B., et al. - Pharmacodynamic characterization of nephrotoxicity associated with once-daily aminoglycoside. *Pharmacotherapy*. 19, 11 (1999), 1252-1260.
- NEZIC, L.;DERUNGS, A.;BRUGGISSER, M., et al. - Therapeutic drug monitoring of once daily aminoglycoside dosing: comparison of two methods and investigation of the optimal blood sampling strategy. *Eur J Clin Pharmacol*. 70, 7 (2014), 829-837.
- NICOLAU, D. P.;FREEMAN, C. D.;BELLIVEAU, P. P., et al. - Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 39, 3 (1995), 650-655.
- OSSWALD, W. G., S. - Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas. In: 2001. 863-871.
- PAI, M. P.;PALOUCZEK, F. P. - The origin of the "ideal" body weight equations. *Ann Pharmacother*. 34, 9 (2000), 1066-1069.
- PARKER, S. E.;DAVEY, P. G. - Once-daily aminoglycoside dosing. *Lancet*. 341, 8841 (1993), 346-347.
- PELEG, A. Y.;SEIFERT, H.;PATERSON, D. L. - *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 21, 3 (2008), 538-582.
- PEREZ, F.;ENDIMIANI, A.;BONOMO, R. A. - Why are we afraid of *Acinetobacter baumannii*? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 6, 3 (2008), 269-271.
- PEREZ, F.;HUJER, A. M.;HUJER, K. M., et al. - Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 51, 10 (2007), 3471-3484.
- ROBERTS, J. A.;NORRIS, R.;PATERSON, D. L., et al. - Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol*. 73, 1 (2012), 27-36.
- ROUGIER, F.;CLAUDE, D.;MAURIN, M., et al. - Aminoglycoside nephrotoxicity: modeling, simulation, and control. *Antimicrob Agents Chemother*. 47, 3 (2003), 1010-1016.
- SCHIFFELERS, R.;STORM, G.;BAKKER-WOUDENBERG, I. - Liposome-encapsulated aminoglycosides in pre-clinical and clinical studies. *J Antimicrob Chemother*. 48, 3 (2001), 333-344.
- SESHADRI, P. (2014). Amikacin Level [Acedido a Access Date]. Disponível na Internet: <http://emedicine.medscape.com/article/2089686-overview>.
- TACCONE, F. S.;LATERRE, P. F.;SPAPEN, H., et al. - Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 14, 2 (2010), R53.
- TAVARES, A. R., JR. - Cystatin C versus creatinine for kidney function-based risk. *N Engl J Med*. 369, 25 (2013), 2457-2458.

- TULKENS, P. M. - Pharmacokinetic and toxicological evaluation of a once-daily regimen versus conventional schedules of netilmicin and amikacin. *J Antimicrob Chemother.* 27 Suppl C, (1991), 49-61.
- TURNIDGE, J. - Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect Dis Clin North Am.* 17, 3 (2003), 503-528, v.
- UHART, M.;LEROY, B.;MAIRE, P., et al. - Guidelines for aminoglycoside use and applicability to geriatric patients. *Med Mal Infect.* 43, 3 (2013), 118-122.
- VAIDYA, V. S.;FERGUSON, M. A.;BONVENTRE, J. V. - Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 48, (2008), 463-493.
- VELISSARIS, D.;KARAMOUZOS, V.;MARANGOS, M., et al. - Pharmacokinetic changes and dosing modification of aminoglycosides in critically ill obese patients: a literature review. *J Clin Med Res.* 6, 4 (2014), 227-233.
- VILA, J.;RUIZ, J.;NAVIA, M., et al. - Spread of amikacin resistance in *Acinetobacter baumannii* strains isolated in Spain due to an epidemic strain. *J Clin Microbiol.* 37, 3 (1999), 758-761.
- WINSTON, L.;BENOWITZ, N. - Once-daily dosing of aminoglycosides: how much monitoring is truly required? *Am J Med.* 114, 3 (2003), 239-240.
- WINTER, M. E. - **Basic clinical pharmacokinetics.** 4th. Philadelphia: 2004. 0781741475.
- WINTER, M. E. - Aminoglycoside Antibiotics. In: *Basic Clinical Pharmacokinetics.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- WINTER, M. E. - **Basic clinical pharmacokinetics.** 5th. Philadelphia: 2010. 9780781779036
0781779030.