

Maria Tinoco Marques

MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA DA AMICACINA EM DOENTES ONCOLÓGICOS

Dissertação de Mestrado em Farmacologia Aplicada,
orientada pela Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna e pela Professora Doutora Marília João Rocha,
apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Maria Tinoco Marques

Monitorização Farmacocinética da Amicacina em Doentes Oncológicos

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia Aplicada sob orientação da Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna e pela Professora Doutora Marília João Rocha e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro, 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Agradecimentos

A elaboração e conclusão da presente dissertação compreenderam a inestimável ajuda de determinadas pessoas com quem gostaria de expressar a mais sincera gratidão.

À Professora Doutora Ana Fortuna, minha orientadora, pelos conhecimentos científicos partilhados, pela constante disponibilidade e generosidade, carinho, apoio e dedicação prestados;

À Professora Doutora Marília João Rocha, minha orientadora, pela gentil ajuda na recolha de dados e ensinamentos transmitidos;

Ao Mestre Rui Silva, por toda a ajuda concedida;

À minha Mãe, por permitir e proporcionar a minha formação académica e pessoal, por todo o apoio e infindável amor e por ser uma constante fonte de perseverança;

À Carolina e ao José Pedro, meus irmãos, pela dedicação, apoio, carinho e paciência;

À avó Graça e ao avô Quim, por toda a ajuda incansável.

Por fim, à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, e todos os docentes envolvidos, pelo contributo na minha formação académica e pessoal ao longo dos últimos cinco anos.

Índice

ABSTRACT	III
LISTA DE FIGURAS	V
LISTA DE TABELAS	VII
LISTA DE ABREVIATURAS	IX
INTRODUÇÃO	I
1. Cancro	4
1.1. Fisiopatologia do cancro	4
1.2. Manifestações do cancro	8
1.3. Tipos de tumores	9
1.4. Neutropenia associada ao cancro	13
2. Doente Oncológico	16
2.1. Alterações Farmacocinéticas e Variabilidade Inter e Intra-Individual	16
2.2. Monitorização Farmacocinética em Doentes Oncológicos	20
2.3. Exemplos de Fármacos Monitorizados no Doente Oncológico	23
3. Infecções em Doentes Oncológicos com Neutropenia Febril	25
3.1. Terapia Antimicrobiana Empírica	26
3.2. Tratamento com Aminoglicosídeos	28
4. Amicacina	29
4.1. Propriedades Físico-Químicas	29
4.2. Propriedades Farmacocinéticas	30
4.2.1. Absorção	30
4.2.2. Distribuição	31
4.2.3. Eliminação	32
4.2.4. Alterações Farmacocinéticas	32
4.3. Espectro de Ação e Indicações Terapêuticas	34
4.4. Mecanismo de ação	34
4.5. Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica (PK/PD)	35
4.6. Regimes Terapêuticos	36
4.7. Reações Adversas	37
4.8. Resistências antibacterianas	39
OBJETIVOS	41
1. Objetivos Gerais	43
2. Objetivos Específicos	43
MATERIAL E MÉTODOS	45

1. Desenho do Estudo	47
2. Doentes do Estudo	47
3. Protocolo de Monitorização Sérica e Farmacocinética da Amicacina	51
3.1. Técnica Analítica e Quantificação da Amicacina	52
3.2. Determinação dos Parâmetros Farmacocinéticos	52
3.3. Análise das Concentrações Plasmáticas da População em Estudo	53
4. Análise Estatística	55
RESULTADOS	57
1. Caraterização dos Doentes em Estudo	59
1.1. Grupo Teste	59
1.2. Grupo Controlo	63
2. Caraterização Farmacocinética da População Oncológica	65
3. Influência da Doença Oncológica e da Quimioterapia na Farmacocinética da Amicacina	67
4. Avaliação das Concentrações Plasmáticas da Amicacina	76
5. Influência da Idade nos Parâmetros Farmacocinéticos da Amicacina	80
6. Influência da Função Renal nos Parâmetros Farmacocinéticos da Amicacina	87
7. Influência do Volume de Soro Administrado na Farmacocinética da Amicacina	93
8. Influência da Co-administração de Fármacos na Farmacocinética da Amicacina	97
DISCUSSÃO	106
CONCLUSÕES	119
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	123

Resumo

A prevalência das doenças oncológicas constitui um atual problema a nível mundial, sendo cada vez mais frequente na população global. Apesar dos contínuos avanços da medicina e da farmacologia com vista a diagnosticar e travar o avanço do cancro, e aumentar a eficácia terapêutica da farmacoterapia do mesmo, os doentes oncológicos apresentam debilidades muito específicas não só devido à doença em si, mas também ao estado neutropénico que se estabelece, fruto da terapêutica a que são sujeitos. Em estados patológicos, facultam a muitos organismos um ambiente ótimo para se desenvolverem e causarem infeções. A amicacina é um dos fármacos antibacterianos prediletos para combater infeções causadas por bactérias gram-negativas.

O presente trabalho retrospectivo e observacional teve como base os doentes neutropénicos internados no CHUC entre fevereiro de 2008 e dezembro de 2016 e sujeitos a tratamento terapêutico com amicacina e com pelo menos uma monitorização farmacocinética. Foram, de início, divididos em dois grupos distintos: 354 doentes oncológicos (grupo teste) e 275 doentes não oncológicos (grupo controlo). Do grupo de doentes oncológicos foi possível proceder ainda à obtenção de dois sub-grupos: 271 doentes com quimioterapia e 83 doentes sem quimioterapia. Deste modo, foram obtidas 578 monitorizações séricas correspondentes ao grupo teste, sendo que 439 eram referentes aos doentes com quimioterapia e 139 aos doentes sem quimioterapia. Pretendeu-se, assim, caracterizar a farmacocinética da amicacina nos doentes oncológicos, com base nas concentrações plasmáticas mínima e máxima de amicacina e nos parâmetros farmacocinéticos, incluindo o volume aparente de distribuição (V_d), tempo de semi-vida ($T_{1/2}$), constante de eliminação (k_e) e clearance (CL). Os resultados foram comparados com os obtidos para os doentes não oncológicos (do grupo controlo). Para além disto, os doentes em estudo foram avaliados com o intuito de perceber a influência de parâmetros demográficos (idade, peso, índice de massa corporal), clínicos (patologia oncológica, função renal) e farmacológicos (quimioterapia e administração de outros fármacos simultaneamente à administração de amicacina) sobre aqueles parâmetros farmacocinéticos da amicacina.

Da realização do trabalho conducente a esta tese de mestrado, verificou-se que o comportamento farmacocinético da amicacina é influenciado pela idade do doente e pela sua capacidade renal, independentemente de se tratar de doente oncológico ou não. Tal facto implicou que a comparação entre as várias sub-populações considerasse aqueles fatores.

Desta forma, foi evidente da análise dos resultados, que quer a presença de uma doença oncológica quer a administração da amicacina durante ciclos de quimioterapia influenciam a farmacocinética da amicacina e conseqüentemente as suas concentrações plasmáticas e, por último, a dose a administrar e o intervalo posológico a aplicar. Especificamente considerando os doentes oncológicos sujeitos a quimioterapia, estes foram aqueles que apresentaram doses administradas de amicacina mais elevadas; no entanto, mesmo assim, as concentrações plasmáticas foram inferiores às dos doentes oncológicos sem quimioterapia e dos doentes não oncológicos, pois eliminaram o fármaco mais rapidamente (maior clearance em relação ao grupo de doentes oncológicos sem quimioterapia e grupo controlo), permanecendo menos tempo no organismo tal como sugerido pelos valores de tempo de semi-vida obtidos. Interessante de destacar que apesar das concentrações plasmáticas dos doentes oncológicos com quimioterapia serem inferiores às das restantes sub-populações (por vezes até inferiores às concentrações de referência), aqueles doentes apresentaram a maior percentagem de eficácia clínica, sugerindo que a margem terapêutica dos doentes oncológicos com quimioterapia será distinta da dos doentes não oncológicos.

○ presente estudo revelou a importância da monitorização farmacocinética da amicacina em doentes oncológicos e, sendo, na prática clínica corrente, a monitorização da amicacina um procedimento já essencial e executado para otimizar a eficácia clínica da amicacina, os resultados aqui apresentados permitirão conhecer a população oncológica melhor e utilizar os parâmetros populacionais aqui observados na otimização *a priori* de outros doentes oncológicos que venham a ser tratados com este fármaco.

Abstract

The prevalence of oncologic diseases is a current problem worldwide, and is becoming more frequent in the global population. Despite ongoing advances in medicine and pharmacology to diagnose and break the progression of cancer and increase the therapeutic efficacy of pharmacotherapy, cancer patients have very specific weaknesses not only due to the disease itself but also to the neutropenic state which is established, as result of the therapy to which they are subject. In pathological conditions, they give many organisms an optimal environment to develop and cause infections. Amikacin is one of the preferred antibacterial drugs to combat infections caused by gram-negative bacteria.

The present retrospective and observational study enrolled neutropenic patients hospitalized at CHUC between February 2008 and December 2016 and undergoing therapeutic treatment with amikacin and with at least one pharmacokinetic monitoring. They were initially divided into two distinct groups: 354 cancer patients (test group) and 275 non-cancer patients (control group). Of the cancer patients, it was possible to obtain two subgroups: 271 patients with chemotherapy and 83 patients without chemotherapy. Thus, 578 serum monitoring were obtained corresponding to the test group, 439 of which were for patients with chemotherapy and 139 for patients without chemotherapy. It was therefore intended to characterize the pharmacokinetics of amikacin in cancer patients, based on the minimum and maximum plasma concentrations of amikacin and pharmacokinetic parameters, including apparent volume of distribution (V_d), half-life ($T_{1/2}$), elimination constant (k_e) and clearance (CL). The results were compared with those obtained for non-cancer patients (from the control group). In addition, the patients under study were evaluated in order to understand the influence of demographic parameters (age, weight, body mass index), clinical (oncologic pathology, renal function) and pharmacological (chemotherapy and administration of other drugs simultaneously with administration of amikacin) on those pharmacokinetic parameters of amikacin.

The pharmacokinetic behavior of amikacin has been shown to be influenced by the patient's age and renal function regardless of whether they are cancer patients or not. This implied that the comparison between the various sub-populations considered those factors. Thus, it was evident from the analysis of the results that both the presence of an oncologic disease and the administration of amikacin during chemotherapy cycles influence the pharmacokinetics of amikacin and consequently its plasma concentrations and, finally, the

dose to be administered and the interval dose to be applied. Specifically considering cancer patients undergoing chemotherapy, these were those with higher administered doses of amikacin; however, plasma concentrations were lower than those in cancer patients without chemotherapy and non-cancer patients, as they eliminated the drug more rapidly (greater clearance relative to the cancer group without chemotherapy and control group), remaining less time in the organism as suggested by the half-life values obtained. Interestingly, although plasma concentrations of cancer patients with chemotherapy were lower than those of other subpopulations (sometimes even below baseline), those patients had the highest percentage of clinical efficacy, suggesting that the therapeutic range of cancer patients with chemotherapy will be distinct from that of non-cancer patients.

The present study revealed the importance of pharmacokinetic monitoring of amikacin in cancer patients and, in current clinical practice, the monitoring of amikacin, an already essential and executed procedure to optimize the clinical efficacy of amikacin, the results presented here will allow to know the oncologic population better and use the population parameters observed here in the *a priori* optimization of other cancer patients who will be treated with amikacin.

Lista de Figuras

Figura 1: Estrutura química da amicacina.

Figura 2: Distribuição das monitorizações por grupo de doentes em estudo.

Figura 3: Distribuição dos doentes oncológicos de acordo com a idade (resultados expressos em frequência relativa, %).

Figura 4: Distribuição da frequência do índice de massa corporal (kg/m^2) da população de doentes oncológicos, segundo a OMS.

Figura 5: Distribuição dos doentes não oncológicos de acordo com a idade (resultados expressos em frequência relativa, %).

Figura 6: Distribuição da frequência do índice de massa corporal (kg/m^2) da população de doentes não oncológicos, segundo a OMS.

Figura 7: Variação dos valores de clearance e do tempo de semi-vida da amicacina observados nos dois grupos de doentes oncológicos: com (+) e sem (-) quimioterapia.

Figura 8: Variação do volume de distribuição e da constante de eliminação da amicacina nos dois grupos de doentes oncológicos: com (+) sem (-) quimioterapia.

Figura 9: Clearance da amicacina nos três grupos em estudo: com quimioterapia (N=439), sem quimioterapia (N=139) e grupo controlo (não oncológico, N=602).

Figura 10: Volume de distribuição da amicacina nos três grupos em estudo: com quimioterapia (N= 439), sem quimioterapia (N=139) e grupo controlo (não oncológico, N=602).

Figura 11: Avaliação do vale de amicacina no RIA nos três grupos em estudo com quimioterapia (N=425), sem quimioterapia (N=139) e grupo controlo (não oncológico, N=602).

Figura 12: Avaliação do pico de amicacina no RIA nos três grupos em estudo: com quimioterapia (N=425), sem quimioterapia (N=139) e grupo controlo (não oncológico, N=602).

Figura 13: Variação da clearance da amicacina nos grupos de doentes oncológicos por idade.

Figura 14: Variação do volume de distribuição da amicacina nos grupos de doentes oncológicos por idade.

Figura 15: Valor médio do volume de soro administrado nos grupos de doentes oncológicos.

Figura 16: Variação do número de fármacos administrados concomitantemente nos grupos de doentes oncológicos.

Figura 17: Número de fármacos co-administrados com amicacina aos dois subgrupos de doentes oncológicos sujeitos ao regime de intervalo alargado.

Lista de Tabelas

Tabela 1: Fatores promotores do desenvolvimento de cancros.

Tabela 2: Resposta imunitária antitumoral do organismo humano e mecanismos de escape das células tumorais.

Tabela 3: Tumores malignos do tecido linfático, hematopoiético e de tecidos relacionados.

Tabela 4: Tumores malignos de comportamento incerto ou desconhecido.

Tabela 5: Critérios para estratificação do doente oncológico quanto ao risco de infeção.

Tabela 6: Fatores de variabilidade inter-individual mais frequentes em doentes oncológicos.

Tabela 7: Microrganismos gram-negativos mais comuns em doentes oncológicos com neutropenia.

Tabela 8: Terapia empírica recomendada para doentes oncológicos com neutropenia.

Tabela 9: Características físico-químicas da amicacina.

Tabela 10: Características farmacocinéticas da amicacina.

Tabela 11: Causas do aumento do volume de distribuição e da clearance da amicacina.

Tabela 12: Microrganismos para os quais a amicacina está indicada a nível terapêutico.

Tabela 13: Valores de referência considerados no CHUC, EPE para as concentrações plasmáticas máxima ($C_{\text{máx}}$) e mínima (C_{min}) da amicacina, de acordo com o regime terapêutico instituído aos doentes.

Tabela 14: Equações utilizadas para estimar o Peso corporal ideal (PCI) e da Clearance da Creatinina (CL_{Cr}).

Tabela 15: Dados demográficos e antropométricos dos doentes em estudo.

Tabela 16: Frequência absoluta e relativa das patologias oncológicas identificadas nos 354 doentes do grupo teste.

Tabela 17: Caracterização da população oncológica (teste) de acordo com o número de monitorizações, dose diária, concentrações mínima (C_{\min}) e máxima (C_{\max}), e parâmetros farmacocinéticos estimados para a amicacina.

Tabela 18: Avaliação dos parâmetros cinéticos nos doentes oncológicos sujeitos ou não a quimioterapia e nos doentes do grupo controlo (não oncológico).

Tabela 19: Frequências relativas (%) das concentrações plasmáticas da amicacina dos doentes do estudo de acordo com a margem terapêutica de cada regime de administração.

Tabela 20: Frequência relativa (%) de eficácia clínica registada nos grupos de doentes do estudo em regime de administração de intervalo alargado.

Tabela 21: Resultados da avaliação dos parâmetros farmacocinéticos da amicacina em função dos grupos etários em doentes oncológicos sujeitos (+) ou não (-) a quimioterapia e dos doentes não oncológicos (grupo controlo, GC).

Tabela 22: Classificação da doença renal de acordo com a taxa de filtração glomerular.

Tabela 23: Resultados da avaliação dos parâmetros farmacocinéticos da amicacina em função da capacidade renal em doentes oncológicos sujeitos (+) ou não (-) a quimioterapia e dos doentes não oncológicos (grupo controlo, GC).

Tabela 24: Análise descritiva do volume de soro administrado por dia aos doentes oncológicos e não oncológicos (controlo) em função da idade e da quimioterapia.

Tabela 25: Descrição do número de fármacos administrados nos grupos de doentes.

Tabela 26: Valores de concentrações plasmáticas e parâmetros farmacocinéticos da amicacina quando concomitantemente administrada com fármacos potencialmente perigosos.

Lista de abreviaturas

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

CAN – Contagem absoluta de neutrófilos

CHUC, EPE – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

C_{máx} – Concentração plasmática máxima

C_{min} – Concentração plasmática mínima

CL – Clearance

CL_{cr} – Clearance da creatinina

CYP – Citocromo P450

DP – Desvio-padrão

IMC – Índice de massa corporal

IR – Insuficiência renal

K_e – Constante de eliminação

MIC – Concentração mínima inibitória (do Inglês, Minimum inhibitory concentration)

Min – minutos

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCI – Peso corporal ideal

PK/PD – Relação farmacocinética/farmacodinâmica

SGICM – Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

TFG – Taxa de filtração glomerular

T_{1/2} – Tempo de semi-vida

V_d – Volume aparente de distribuição

Introdução

Atualmente as infeções bacterianas continuam a representar um enorme desafio para os profissionais de saúde. As bactérias encontram no organismo humano várias condições essenciais ao seu crescimento e a constante evolução ao longo dos anos permitiu-lhes obter, cada vez mais, características específicas que proporcionam a sua invasão, permanência e multiplicação, quando hospedadas no organismo humano e mesmo na presença de fármacos antibacterianos. Mas nem sempre, a presença de bactérias no ser humano é sinónimo de infeção. Para que esta se desenvolva, é necessário que haja sinergismo entre vários fatores, entre os quais se destacam (MURRAY, ROSENTHAL e PFALLER, 2004):

- Suscetibilidade do doente à infeção;
- Potencial de virulência da bactéria;
- Oportunidade de interação entre o doente e a bactéria.

Adicionalmente, apesar dos progressos e sucessos clínicos que se têm observado a nível fisiopatológico e farmacoterapêutico das doenças oncológicas, estas representam também um enorme desafio na medicina dos tempos modernos, agravado pela elevadíssima prevalência e significativa taxa de mortalidade a elas associadas. Os doentes oncológicos representam uma população muito específica com características clínicas e fisiopatológicas particulares que advêm da própria patologia. Para além disso, a situação clínica dos doentes oncológicos leva-os para um estado imunológico mais débil, proporcionando um aumento da sua sensibilidade para desenvolver infeções bacterianas oportunistas. A associação destes fatores pode proporcionar alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas nos fármacos, implicando a monitorização dos mesmos de forma a individualizar e otimizar o regime posológico. Sendo a amicacina um antibiótico aminoglicosídeo que por si só já deve ser monitorizado em doentes não oncológicos, a sua administração em doentes oncológicos dever ser redobradamente cuidada com o objetivo primordial de otimizar o seu uso nestes doentes. Neste sentido, e face à escassez de informação farmacocinética e farmacodinâmica da amicacina em doentes oncológicos na população portuguesa, desenvolveu-se o presente trabalho com o intuito de identificar fatores de risco dos doentes oncológicos e estimar as características farmacocinéticas que estes apresentam.

Assim, na introdução da presente dissertação será apresentada uma breve abordagem a certos tipos de tumores e à neutropenia que lhes está associada, bem como um conjunto de fatores responsáveis pela elevada variabilidade subjacente aos doentes oncológicos e à terapêutica com amicacina.

I. Cancro

Em termos fisiológicos, a célula apresenta um tempo de vida limitado: nasce, desempenha a sua função biológica e morre. É a própria célula, em consonância com as células vizinhas, que controla a homeostasia celular e a sua renovação aquando no fim de vida. Deste modo, em situações fisiológicas normais, a ocorrência de danos celulares é detetada e conduz à ativação de uma série de mecanismos intracelulares que impedem o seu crescimento disfuncional e previnem alterações danosas. Estes mecanismos desencadeiam uma morte celular programada, devido a estímulos fisiológicos ou patológicos – designada por apoptose –, ou a uma interrupção irreversível no crescimento celular – designada por senescência (FENTON e LONGO, 2010). É no núcleo celular que este equilíbrio entre a morte e renovação celular é conduzido. Quando este equilíbrio fisiológico capaz de controlar o crescimento e a morte celular programada mantendo a renovação adequada dos tecidos é afetado, pode haver um incremento descontrolado de um conjunto de células com características específicas e patológicas.

Denomina-se por cancro, ou neoplasia, todo e qualquer crescimento de células de modo descontrolado, desmesurado e indefinido.

I.1. Fisiopatologia do cancro

O crescimento celular descontrolado que ocorre nas células neoplásicas tem origem numa célula mãe que, por alteração dos mecanismos que regulam a divisão celular, se passou a dividir anormalmente. A alteração inicial sofrida pela célula precursora do cancro pode dever-se a vários fatores que interferem no seu ciclo celular e alteram todo o sistema de homeostasia. Deste modo, e tendo em conta o tipo de estímulo nocivo ao qual a célula mãe foi sujeita, o cancro pode ter várias causas incluindo genéticas, fisiológicas, ambientais (Tabela 1). Em contacto com a célula precursora, os fatores carcinogêneos induzem mutações que a curto prazo não se revelam letais. Contudo, à medida que a linha celular vai evoluindo ao longo dos anos, estas alterações assumem uma relevância tal que os genes reguladores do ciclo celular das células filhas adquirem mutações com características específicas e não responsivas ao controlo do ciclo celular normal permitindo deste modo às células a contínua proliferação.

Tabela I: Fatores promotores do desenvolvimento de cancros.

Fatores	Modo de ação
Carcinogéneos Ambientais { - Agentes Químicos - Agentes Físicos - Agentes Biológicos	Induzem lesões nos genes reguladores da proliferação celular ou induzem lesões nos genes que favorecem o crescimento de células tumorais
Caraterísticas Genéticas	Genes herdados pelos progenitores que causam mutação genética que induz diretamente a proliferação e transformação maligna celulares ou a formação de mutações adicionais
Caraterísticas Fisiológicas Hereditárias	Presença de caraterísticas fisiológicas que aumentam a suscetibilidade do indivíduo a desenvolver cancro (como por exemplo, a falta de melanina, caraterística dos indivíduos com pele mais clara, tornando-os mais sensíveis aos raios ultra-violeta)
Acumulação de Mutações Somáticas	Conjunto de mutações somáticas aglomeradas pelo indivíduo ao longo dos anos que não são corretamente eliminadas de modo fisiológico e, produção de produtos carcinogéneos pelo próprio organismo, capazes de induzir um crescimento celular anormal

A transformação neoplásica assenta na perturbação do ótimo funcionamento do ciclo celular e dos genes que nele estão implicados. Uma proliferação celular anormal inclui mutações ao nível de vários genes essenciais e presentes na regulação do ciclo celular. Assim, na formação de um cancro podemos ter:

- Ativação de proto-oncogenes: ativação de genes capazes de codificar proteínas que estão presentes na via ativadora do ciclo celular promovendo o aumento da continuidade deste ciclo.
- Mutação dos genes supressores de tumores: são genes que num estado fisiológico normal têm a importante função de inibir a divisão celular, capacidade que podem perder ao sofrer mutações genéticas como acontece em algumas situações de neoplasia. Em consequência, a atividade reguladora inibitória fica diminuída, o crescimento e multiplicação celular desimpedidos.
- Mutação dos genes reguladores da apoptose: estes genes também são capazes de sofrer várias mutações que culminam na perda funcional do exercício da sua função, ficando a morte celular comprometida.
- Mutação dos genes reparadores do ADN: ao serem alvo de alterações mutantes impedem a própria célula de responder de modo fisiológico e reparar os danos ou erros que o ADN poderá ter sofrido.

Quando estas mutações se desenvolvem ao longo do ciclo celular, as células vão sofrendo transformações, adquirindo particularidades malignas independentes, sendo capazes de formar um tecido tumoral com características heterogêneas relativamente aos tecidos envolventes. Outra distinção muito peculiar das células neoplásicas é a capacidade que apresentam de se destacarem do tecido de origem e disseminarem para outros locais do organismo originando massas tumorais de menor calibre, designadas por metástases. Portanto, numa primeira fase, o tumor invade localmente o tecido primário onde teve origem. Segue-se a perda de adesão celular, permitindo às células neoplásicas a separação do tumor primitivo e segregação de enzimas proteolíticas que são responsáveis pela lise das células hospedeiras e degradação da matriz extracelular e do respetivo conteúdo. Quando isto acontece, há promoção de espaço físico que em estado fisiológico estaria de certo modo restringido pelas barreiras celulares promovendo a movimentação das células neoplásicas invasoras que, através do prolongamento de pseudópodes, vão-se locomovendo.

Simultaneamente a estes processos, ocorre a auto-vascularização do tumor através de uma contínua secreção de fatores angiogénicos, promotores do crescimento de neovasos (novos capilares). A angiogénese é muito característica do crescimento e metastização tumoral, permitindo o aporte de nutrientes e oxigénio para as células neoplásicas e determinando a passagem da massa tumoral para a corrente sanguínea. Aquando da entrada das células tumorais na corrente sanguínea, ocorre agregação plaquetar e segregação de

fibrina, facultando àquele conjunto de células um comportamento semelhante a um êmbolo resistente à atividade destrutiva de várias estruturas celulares e substâncias, nomeadamente macrófagos e óxido nítrico (respetivamente). Além da circulação sanguínea, também a circulação linfática permite a disseminação tumoral.

As células resistentes à circulação sanguínea e linfática fixam-se secundariamente a outros tecidos do organismo, progredindo o seu processo de crescimento. Este modo de fixação em tecidos secundários toma a designação de *homing*, a qual é muito específica para cada tipo de cancro, pois cada cancro tem as suas próprias características celulares, o que lhe faculta afinidade para certos tecidos através de métodos de metastização seletiva. Do mesmo modo que as células tumorais promovem a destruição da matriz extracelular e a membrana basal das células do tecido primário para invasão local, também o fazem no processo de *homing*. Assim, as células tumorais migram e invadem as células do tecido secundário onde continuam a sua proliferação através de mecanismos de adaptação ao novo microambiente de desenvolvimento. É através da expressão de fatores quimiostáticos, fatores de crescimento, inibidores de proteases e fatores de angiogénese, que a metástase adquire evolução no tempo e forma um novo tumor com maior estabilidade e resistência neste novo ambiente hospedeiro.

Todas estas características especiais tornam as células neoplásicas entidades muito particulares. Além da multiplicação descontrolada e da capacidade disseminadora que possuem também são capazes de escapar à resposta antitumoral do próprio organismo através de vários mecanismos que iludem o sistema imunitário do doente, que não vai agir perante estas células como se não fossem estranhas e nocivas. No entanto, o organismo através de mecanismos específicos vai desenvolver respostas imunitárias antitumorais às proteínas do próprio tumor. Perante esta resposta fisiológica do organismo, o próprio tumor ainda vai desenvolver mecanismos de sobrevivência (Tabela 2).

Tabela 2: Resposta imunitária antitumoral do organismo humano e mecanismos de escape das células tumorais.

Mecanismo de resistência	Células envolvidas	Caraterísticas
Antígenos Tumorais	- Antígenos Específicos do Tumor - Antígenos Associados ao Tumor	Expressão de vários antígenos na superfície das células neoplásicas
Defesa Imunitária	- Linfócitos T Citotóxicos - Mecanismos Humorais - Células <i>natural killer</i> - Macrófagos ativados	Ativação de células/mecanismos com atividade citotóxica
Escape à Defesa Imunitária	- Variantes celulares antígeno-negativas - Reduzida ou diminuição da expressão dos antígenos de histocompatibilidade - Imunossupressão	Mecanismos de 'fuga' à defesa imunitária do doente.

I.2. Manifestações do cancro

Os efeitos nefastos e a verdadeira malignidade das células tumorais baseiam-se nas alterações que provocam a nível sistémico e nas alterações do equilíbrio e bom funcionamento do organismo. Várias são as implicações que o crescimento de uma massa tumoral induz no Homem, nomeadamente:

- Destruição dos tecidos invadidos primária e secundariamente, e progressiva perda de funcionalidade;
- Obstrução de canais anatómicos que impedem a circulação normal de fluidos, podendo culminar em consequências até fatais;
- Alteração da produção hormonal;

- Desenvolvimento de anemia, seja de modo direto ou indireto;
- Caquexia, caracterizada por enfraquecimento das funções vitais;
- Dor associada à agressiva metastização a outros órgãos, ossos e até mesmo feixes nervosos (RABAÇA, 2013).

1.3. Tipos de tumores

Os tumores podem ter origem em qualquer tipo de tecido e a partir de qualquer tipo de célula. Quando a célula precursora da neoplasia pertence ao sistema hematopoiético há formação de tumores de carácter hematológico.

Os tumores, bem como cada estado de doença, encontram-se classificados e agrupados segundo uma lista que os categoriza tendo em conta as suas principais características (ex. origem, sinais, sintomas, aos quais é atribuído um código único). Deste modo, cada categoria inclui um conjunto de doenças, ou estado de doença, que apresenta semelhanças entre si. A Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (também denominada como CID-10) é publicada pela Organização Mundial de Saúde e examinada periodicamente de forma a manter-se atualizada, encontrando-se, nos dias de hoje, na 10ª revisão. Tendo em conta esta última atualização da CID-10 e observando em pormenor o Capítulo II – Tumores (Neoplasias) da mesma, tem-se acesso aos grupos de tumores que podem ter lugar no organismo humano.

Os tumores hematológicos de carácter maligno distinguem-se maioritariamente entre dois grandes grupos:

- Tumores malignos do tecido linfático, hematopoiético e de tecidos relacionados, onde se incluem os vários tipos de leucemias e linfomas;
- Tumores malignos de comportamento incerto e desconhecido, no qual se insere a síndrome mielodisplásica e a síndrome hipereosínofílica.

Vários tipos de tumores encontram-se resumidamente descritos nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3: Tumores malignos do tecido linfático, hematopoiético e de tecidos relacionados.

Linfoma		
<ul style="list-style-type: none"> Hodgkin <p>Neoplasia caracterizada pela presença de células Reed-Sternberg e células tumorais gigantes como resultado de uma resposta exacerbada de células como linfócitos reativos, granulócitos, macrófagos e células plasmáticas. Este tipo de doença pode ser dividido em cinco tipos de acordo com as características que as células Reed-Sternberg apresentam e com o tipo de resposta celular em questão (ASTER e FREEDMAN, 2011);</p> <p>- Linfoma de Hodgkin do Tipo Esclerose Nodular</p>		
<ul style="list-style-type: none"> Não Hodgkin 		
Folicular (Nodular)	Difuso	Outros tipos e de Tipo Não Especificado
<p>Tipo de neoplasia com origem nos linfócitos B que se encontram presentes nos folículos dos nódulos linfáticos. Na maior parte dos casos deste tipo de linfoma, as células expressam em grande número uma proteína (BCL-2) inibidora da apoptose permitindo o seu crescimento desequilibrado e possibilidade de transformação em outro tipo de linfomas mais agressivos.</p>	<p>Tipo de Linfoma Não Hodgkin com origem nos linfócitos B que, de acordo com o tipo de células que gera, pode dar origem a diferentes linfomas.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linfoma B de Células Pequenas; - Linfoma de Células do Manto; - Linfoma B de Células Grandes; - Linfoma (Difuso) Linfoblástico; - Linfoma de Burkitt. 	<p>- Linfoma de Células Angioimunoblásticas.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Cutâneos e Periféricos de Células T <p>Constituem neoplasias com origem nos linfócitos T, de elevada raridade e causas ainda envoltas em algum desconhecimento. Fazem parte deste tipo de linfomas uma grande variedade de linfomas heterogêneos, diferenciando-se entre si através do local onde se manifestam e das adreínas (moléculas que controlam a circulação de linfócitos no organismo) que recrutam para a superfície do linfoma (ASTER e FREEDMAN, 2011).</p>		

Mieloma Múltiplo e Neoplasias Malignas dos Plasmócitos

Neoplasia que envolve a estrutura óssea e afeta maioritariamente o crânio, as vértebras, os ossos longos das pernas e braços, e costelas. Está intimamente relacionada com vários fatores, entre eles, presença de anticorpos patogénicos, reabsorção óssea, supressão da imunidade humoral e falha renal.

- Mieloma Múltiplo

Leucemia

Linfóide	Mielóide	Monocítica	Tipo Celular Específico	Tipo Celular Não Específico
<p>Tipo de leucemia originária nas células linfóides que proliferam e diferenciam-se anormalmente substituindo o tecido normal da medula e os seus constituintes hematopoiéticos. Assim, infiltram-se na medula bem como em outros pontos do organismo, tais como baço, fígado, rins, gânglios linfáticos, gónadas ou sistema nervoso central (SPIVAK).</p> <p>- Leucemia Linfoblástica Aguda; - Leucemia Linfocítica Crónica de Células T.</p>	<p>Doença que resulta da infiltração de células neoplásicas provenientes do sistema hematopoiético em células do sangue, medula óssea e outros tecidos originando um leque de neoplasias com características heterogéneas (WETZLER, BYRD e BLOOMFIELD, 2010).</p> <p>- Leucemia Mieloblástica Aguda; - Leucemia Mielóide Crónica; - Leucemia Promielocítica Aguda.</p>	<p>Neoplasia que se caracteriza por uma monocitose (aumento do número de monócitos e monoblastos) significativa e persistente com diminuição do número de blastos na medula, acompanhada por displasia em algumas linhas celulares hematológicas (HOFFBRAND e MOSS, 2016).</p> <p>- Leucemia Monocítica/Monoblástica Aguda; - Leucemia Monocítica Crónica.</p>	<p>- Leucemia Eritróide Aguda; - Leucemia Megacarioblástica Aguda.</p>	<p>Leucemia Aguda de Células Não Específica, onde se inclui a Leucemia Aguda Bifenotípica caracterizada por ser um tipo raro de leucemia que apresenta particularidades de leucemia linfóide e mielóide, ou seja, envolve os blastos das diferentes linhas celulares de linfócitos e mielócitos.</p>

Tabela 4: Tumores malignos de comportamento incerto ou desconhecido.

Síndromes Mielodisplásicas
Grupo de neoplasias que apresentam desordens nas células estaminais hematopoiéticas. Estas síndromes são caracterizadas por uma falha a nível da medula óssea associada a alterações displásicas que podem ocorrer em um ou mais tipos de células. Nestas doenças, há mutações ao nível das células progenitoras hematopoiéticas que sofrem apoptose impedindo o crescimento normal da linhagem, o que culmina numa hipercelularidade medular de células displásicas e, contrariamente, pancitopenia (diminuição significativa dos elementos sanguíneos) a nível periférico (ASTER e DEANGELO, 2011).
Outras Neoplasias de Comportamento Incerto ou Desconhecido dos Tecidos Linfático, Hematopoiético e Afins
- Síndrome Hipereosinofílica, doença caracterizada por uma acentuada eosinofilia (aumento significativo do número de eosinófilos) e percentagem de blastos inferior a 5 %. Os eosinófilos originam lesões por infiltração em vários locais do organismo tais como, pulmões, trato gastrointestinal, sistema nervoso central, pele e miocárdio (HOFFBRAND e MOSS, 2016).

I.4. Neutropenia associada ao cancro

Conforme anteriormente referido, o cancro é uma patologia muito específica e com características muito distintas, provocando situações de diferentes severidades. Os doentes que padecem desta patologia são, por si só, um grupo muito heterogéneo que está predisposto a inúmeras situações clínicas comparativamente a outro grupo de doentes. O desenvolvimento da ciência e medicina promovem atualmente práticas de diagnóstico, prognóstico e de cuidados de suporte de saúde agressivos e mais eficazes no tratamento destes doentes. No entanto, aliado a este progresso, há um aumento do risco de desenvolvimento de infeções graves, devido ao estado imunodeprimido dos doentes oncológicos, o qual resulta da patologia e da terapêutica antineoplásica a que inevitavelmente estão submetidos, bem como ao elevado uso de dispositivos médicos (TRECARCHI e TUMBARELLO, 2014).

Os doentes oncológicos são sujeitos a várias terapias com o objetivo de impedir o avanço da patologia ou, pelo menos, controlar o estado da mesma. A terapia antineoplásica, nomeadamente a quimioterapia, tem como finalidade eliminar as células neoplásicas. Mas, apesar da inovação constante da farmacologia, os fármacos usados com fins quimioterápicos interferem com a produção das células tumorais e, também afetam as células saudáveis do organismo, conduzindo a efeitos adversos que se podem manifestar em diversos efeitos nocivos com graus distintos.

A mielossupressão, em particular a neutropenia, induzida pela quimioterapia constitui um estado de doença que acarreta elevada preocupação uma vez que está associada a um aumento do período de hospitalização, da probabilidade de contrair infeções, da morbilidade, da mortalidade e dos custos de tratamento (LAKSHMAIAH et al., 2015). Aliada a esta capacidade intrínseca que a quimioterapia tem na indução da neutropenia, sabe-se que esta terapia promove a iniciação de um conjunto de reações inflamatórias e, consequentemente, a libertação de citocinas pró inflamatórias que aumentam a permeabilidade das mucosas do trato gastrointestinal, sinopulmonar e geniturinário. O aumento da permeabilidade destas mucosas favorece a translocação das microfloras bacteriana e fúngica e posterior colonização (HOSIRILUCK e RADHI, 2015), danificando estes tecidos e promovendo infeções nestes doentes que se encontram imunodeprimidos, aumentando a gravidade da situação clínica. Facilmente se percebe que estes doentes apresentam um certo risco devido às condições a que podem estar sujeitos o que torna imperativo uma correta gestão do estado de doença para tratamento da mesma.

Em termos clínicos, considera-se como doente neutropénico, todo aquele cujo o esfregaço sanguíneo apresenta uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) inferior a 500 células por milímetro cúbico ($CAN < 500 \text{ células/mm}^3$) ou quando este parâmetro é expectável de sofrer uma diminuição para um valor inferior a 500 células/mm^3 , nas 48 h seguintes à análise. A neutropenia adquire carácter grave quando esta contagem diminui para valores inferiores a 100 células/mm^3 . Na verdade, a neutropenia representa uma característica de extrema importância quando se faz uma estratificação do risco de infeção do doente (Tabela 5) e está na base da gestão e administração do tratamento anti-infeccioso (FREIFELD et al., 2011).

Tabela 5: Critérios de classificação do doente oncológico quanto ao risco de infeção.

Doente de alto risco
- Neutropenia grave com duração superior a uma semana; ou
- Insuficiência renal ou hepática;
- Presença de cancro com ou sem quimioterapia;
- Presença de co-morbilidades significativas.
Doente de baixo risco
- Neutropenia resolvida em menos de sete dias;
- Estabilidade clínica com funções normais a nível renal e hepático;
- Sem co-morbilidades.

A distinção dos doentes oncológicos com base no grau de risco que apresentam é crucial e assume uma maior importância quando, associado à neutropenia, o doente se apresenta febril. Já que a febre é considerada um dos principais sinais de presença de infeção em doentes sob quimioterapia, uma vez que os sinais inflamatórios poderão estar mascarados pelo curso natural da doença. A febre aparece durante o estado de neutropenia que é induzida pelo tratamento quimioterapêutico e, afeta uma percentagem superior a 80% dos doentes que padecem de neoplasias hematológicas, desenvolvendo-a muitas vezes logo após o primeiro ciclo de quimioterapia (FREIFELD et al., 2011). Considera-se como estado

febril uma medida da temperatura oral que atinge valores iguais ou superiores a 38,3 °C ou quando se apresenta um valor igual ou superior a 38 °C durante o período de uma hora. As frágeis condições nas quais estes doentes se encontram, torna-os muito suscetíveis a infeções oportunistas que, a menos que sejam combatidas e travadas atempadamente, colocarão estes doentes em risco a vida num curto espaço de tempo.

A prática clínica segue um conjunto de procedimentos que, ao avaliar o risco de um doente na presença de febre, neutropenia, quimioterapia e co-morbilidades, permite adotar o melhor tratamento empírico ou até mesmo profilático para cada caso específico.

2. Doente Oncológico

Atualmente, a sociedade depara-se com um aumento gradual do número de doentes oncológicos, mas aliado a um avanço na investigação oncológica, básica, translacional, clínica e epidemiológica que tem permitido enormes progressos na prevenção, diagnóstico e tratamento do cancro.

Os doentes oncológicos, ao longo de todo o processo fisiopatológico e terapêutico, experimentam diversas modificações no seu organismo, sendo sujeitos a inúmeros processos farmacológicos que inevitavelmente interferem com o perfil farmacocinético de cada fármaco administrado a estes doentes. Tais alterações podem desde logo comprometer a incorporação e disposição dos fármacos, não só oncológicos, mas também não oncológicos. Consequentemente, os efeitos terapêuticos podem ficar comprometidos, e os laterais e tóxicos podem ser exacerbados após a administração dos mesmos esquemas posológicos.

2.1. Alterações Farmacocinéticas e Variabilidade Inter e Intra-Individual

A farmacocinética abarca o estudo de todos os processos a que o fármaco é sujeito no organismo humano desde a sua administração até à eliminação, envolvendo os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos que, em contexto de doença oncológica, poderão encontrar-se alterados devidos a alterações subjacentes ao estado clínico do doentes e consequentemente influenciarão as concentrações do fármaco. Para além disso, várias características individuais podem contribuir para uma elevada variabilidade na resposta ao fármaco, o que pode envolver níveis sub-terapêuticos e até toxicidade que pode ser fatal.

Os principais fatores de variabilidade inter-individual em doentes oncológicos relacionam-se maioritariamente com a disposição dos fármacos e estão resumidamente mencionadas na Tabela 6.

Independentemente de se tratar de fármacos citotóxicos ou não, as alterações na sua absorção afetam a biodisponibilidade dos mesmos, ou seja, a fração de fármaco que atinge a circulação sistémica e é capaz de desencadear ação terapêutica. No caso dos ciclos de

quimioterapia, a maioria dos fármacos é administrada por via intravenosa e em menor número por via oral. Ora, a via intravenosa promove uma biodisponibilidade total uma vez que é administrado diretamente na corrente sanguínea, no entanto, o mesmo não acontece quando a administração é oral. Nestas circunstâncias, os fármacos podem não apresentar permeabilidade intestinal normal, sendo uma fração excretada, ou podem ser metabolizados a nível intestinal ou hepático (efeito de primeira passagem) antes de atingirem a circulação sistémica, reduzindo a fração de fármaco administrado que atinge a corrente sanguínea e que é passível de produzir o desejado efeito terapêutico. Além disto, as alterações intestinais produzidas pela administração concomitante de outros fármacos nomeadamente diarreia, vómitos e alteração da própria mucosa intestinal, comprometem a correta absorção dos princípios ativos. Para além da via de administração, a idade também influencia de forma preponderante na absorção dos fármacos, uma vez que, nos doentes idosos, se verifica uma diminuição da secreção de ácido gástrico, da motilidade gastrointestinal e do fluxo sanguíneo a nível gástrico e intestinal, alterando as suas propriedades de absorção.

Ao nível da distribuição, vários fatores fisiopatológicos podem comprometer a ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas e, conseqüentemente, a fração livre responsável pela atividade farmacológica do composto. Assim, modificações nas concentrações das principais proteínas transportadoras de fármacos – albumina e glicoproteína ácida- α I – alteram a percentagem de fármaco livre e a sua distribuição. O nível da concentração plasmática das proteínas vai depender por exemplo da função e da presença de metástases hepáticas ou ascite. Por outro lado, variações na composição corporal nomeadamente em relação às percentagens de massa muscular e massa gorda alteram a distribuição dos fármacos lipofílicos. Sendo que a maioria dos fármacos anticancerígenos apresenta um carácter lipofílico, a sua distribuição é comprometida em estados de obesidade, de malnutrição e perda de massa corporal que tão comuns são em doentes oncológicos. Doentes idosos apresentam alterações subjacentes ao seu estado de envelhecimento que, só por si, alteram a capacidade de distribuição dos fármacos, entre as quais o aumento da proporcionalidade da massa gorda, redução da percentagem de água intracelular e da albumina plasmática.

Tabela 6: Fatores de variabilidade inter-individual mais frequentes em doentes oncológicos (BACH, STRASESKI e CLARKE, 2010; RATAIN e PLUNKETT, 2003).

Absorção	<ul style="list-style-type: none"> - Alterações da mucosa intestinal; - Diarreia; - Vômitos; - Idade; - Administração de vários fármacos concomitantemente.
Distribuição	<ul style="list-style-type: none"> - Alteração nas proteínas plasmáticas; - Estado inflamatório; - Alterações de peso; - Obesidade; - Malnutrição; - Disfunção hepática; - Idade; - Administração de vários fármacos concomitantemente.
Metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> - Polimorfismos genéticos; - Indução/Inibição enzimática; - Idade; - Administração de vários fármacos concomitantemente.
Excreção	<ul style="list-style-type: none"> - Obstrução mecânica a nível hepático e/ou renal por presença de metástases; - Disfunção hepática e/ou renal; - Aumento da taxa de filtração renal; - Ventilação mecânica; - Idade; - Administração de vários fármacos concomitantemente.

A variabilidade inter-individual que afeta a eliminação de fármacos em doentes oncológicos compreende as alterações a nível do metabolismo e excreção. Em particular, a larga variedade de polimorfismos nos genes que codificam as enzimas hepáticas constituem a principal razão de variabilidade farmacocinética inter-individual. No metabolismo de fase I, a família de enzimas do citocromo P450 (CYP) toma uma importância extrema devido ao facto

de metabolizarem mais de 50 % dos fármacos disponíveis no mercado. Em particular, os fármacos anticancerígenos são metabolizados maioritariamente pelas isoformas CYP2B, CYP2C e CYP3A e, por isso, alimentos ou fármacos co-administrados capazes de induzir ou inibir aquelas isoenzimas influenciam inevitavelmente o metabolismo dos fármacos, a sua concentração plasmática e tempo de permanência no organismo, determinando os efeitos farmacológicos observados. Toma-se como exemplo fármacos como o labetalol, metoprolol, midazolam, morfina, nifedipina e propranolol que habitualmente são administrados em doentes oncológicos para tratamento de co-morbilidades ou complicações clínicas derivadas do cancro, e que interferem com o metabolismo de fármacos co-administrados em doentes com disfunção hepática, aumentando a biodisponibilidade destes últimos (LIN e SMITH, 2010). A perda da atividade enzimática do complexo CYP e da funcionalidade hepática aliada à redução da massa hepática em doentes com mais de 70 anos são características que acompanham o envelhecimento e que alteram o metabolismo dos fármacos. No metabolismo de fase II, também a existência de isoformas polimórficas das enzimas envolvidas nas reações de conjugação influenciam a taxa metabólica dos fármacos antineoplásicos.

Os fármacos citotóxicos e outros são excretados principalmente por via hepática, através da bília, e por via renal. Desta forma, a obstrução mecânica hepática e renal devido à presença de metáteses nos ductos biliares ou renais, a disfunção orgânica, a presença de fármacos concomitantes e a competição nas vias renais secretoras dos fármacos, o aumento da absorção tubular renal e a alteração na taxa de filtração urinária são características comuns em doentes renais que comprometem a excreção dos mesmos. Além destes importantes fatores, os doentes podem apresentar alteração da excreção de fármacos devido a causas iatrogénicas consequentes da condição clínica em que se encontram. É o caso da ventilação mecânica a que uma vasta gama de doentes é sujeito para favorecimento do aporte de oxigénio e promoção de trocas gasosas eficientes. Deste modo, são induzidas alterações a nível do fluxo sanguíneo hepático e, consequentemente, a eliminação de compostos farmacológicos com intermédia a alta extração hepática são mais rapidamente eliminados do organismo (BOUCHER, WOOD e SWANSON, 2006), havendo também um aumento da excreção renal por aumento da clearance nesta situação. O mesmo se passa na presença de hidratação massiva, como é o caso dos doentes sujeitos a quimioterapia, o que conduz a uma hiperfiltração dos fármacos com excreção maioritariamente renal.

É importante salientar que o mesmo doente pode apresentar uma resposta diferente à mesma terapia devido à sensibilidade que o tumor apresenta. A própria progressão da

doença e a terapia farmacológica a que cada doente é sujeito induzem alterações no indivíduo que não são constantes ao longo do tempo, alterando, assim, a exposição aos fármacos. O mesmo doente pode ter a função hepática diminuída ao longo do tempo como consequência da progressão de um estado de doença, dos efeitos tóxicos ou complicações de uma terapia farmacológica aumentando a exposição do fármaco. Por outro lado, a função renal pode sofrer um comprometimento significativo, reduzindo a depuração de fármacos que sejam excretados por via renal (RATAIN e PLUNKETT, 2003).

2.2. Monitorização Farmacocinética em Doentes Oncológicos

A monitorização farmacocinética de fármacos envolve a determinação e interpretação das concentrações plasmáticas dos fármacos, estimação de parâmetros farmacocinéticos como o volume de distribuição e clearance total com o objetivo de individualizar o esquema farmacológico e otimizar os resultados terapêuticos e da minimização dos efeitos tóxicos (ALNAIM, 2007).

Para que um fármaco seja passível de ser submetido à monitorização farmacocinética deve preencher vários requisitos, incluindo (DE JONGE et al., 2005):

- Estreita margem terapêutica;
- Relação entre a exposição sistémica do fármaco (concentração no plasma) e a resposta clínica estar bem definida;
- Considerável variabilidade inter- e intra-individual;
- Presença de um método de quantificação do fármaco com elevada sensibilidade, precisão e reprodutibilidade;
- Inexistência de um parâmetro clínico ou laboratorial facilmente acessível que possa ser usado para determinar uma ótima dosagem;
- Presença de uma estratégia viável do ponto de vista clínico que tenha sido previamente desenvolvida e validada permitindo a adaptação da quantificação do fármaco a uma determinada dose.

De facto, se as opções farmacológicas a nível antineoplásico têm crescido nas últimas décadas, a otimização dos esquemas posológicos instituídos estão longe de ser conseguidos. Na maioria das vezes, definem-se apenas com base em medidas corporais, tais como a área de superfície corporal. Apesar desta medida variar individualmente e constituir desta forma um bom ajuste de dose, as concentrações plasmáticas continuam a variar largamente devido a outros fatores anteriormente referidos. Deste modo torna-se imperativo individualizar a posologia de cada doente com base nas concentrações que cada um apresenta (BACH, STRASESKI e CLARKE, 2010). O principal problema para se partir para a determinação sérica dos fármacos antineoplásicos prende-se, sobretudo com a existência de lacunas no que respeita ao perfeito conhecimento acerca das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas destes fármacos. Há dificuldade em estabelecer uma perfeita relação entre as concentrações plasmáticas obtidas e o efeito terapêutico e tóxicos que provocam. E assim, estabelecer margens terapêuticas e protocolos de doseamento e acerto farmacocinético. Para além disso, a avaliação da resposta clínica é limitada neste tipo de fármacos uma vez que os resultados farmacológicos não são imediatamente observados na maioria dos casos dos doentes oncológicos. O uso combinado de vários agentes antineoplásicos torna desafiante a individualização da dosagem de um único fármaco, além de que a relação entre a concentração e o efeito do fármaco não é similar àquele que é obtido quando o fármaco é administrado isoladamente.

No entanto, a prática da monitorização farmacocinética nestes doentes com características oncológicas toma uma importância extrema devido à vasta gama de variabilidade inter e intra-individual supramencionada, a qual altera as características farmacocinéticas dos fármacos. Estes métodos de individualização de dose podem ser realizados por várias abordagens, seguindo métodos *a priori*, métodos de teste-dose ou métodos *a posteriori*.

Os métodos *a priori* permitem a estimativa da dose de fármaco para se atingir uma exposição farmacológica específica, num doente com características morfológicas específicas, biológicas e fisiológicas, recorrendo ao uso de equações farmacocinéticas ou nomogramas. Entre estes, os mais frequentemente utilizados incluem o peso corporal, a idade, o género, a creatinina sérica e a taxa de filtração glomerular (ALNAIM, 2007; BACH, STRASESKI e CLARKE, 2010). Utilizam-se nestes métodos características farmacocinéticas populacionais para definir a primeira dose a administrar ao doente.

Os métodos de teste-dose compreendem duas etapas essenciais distintas que consistem na determinação dos parâmetros farmacocinéticos individuais obtidos através da administração em bólus de uma primeira dose de fármaco e, posteriormente, no cálculo e ajuste da dose seguinte necessária para alcançar a exposição de fármaco ótima. Este método requer que os fármacos possuam um comportamento farmacocinético linear e necessita de várias recolhas de amostras séricas até alcançar a dose ótima ajustada, provocando um atraso no tempo em que o tratamento realmente eficaz é iniciado, sendo por isso com pouca utilidade clínica.

Os métodos *a posteriori* baseiam-se na estimativa dos parâmetros farmacocinéticos e posterior individualização da dose de manutenção através das concentrações plasmáticas observadas para cada doente (DE JONGE et al., 2005). Estes métodos podem ser feitos, recorrendo a nomogramas, a métodos de regressão multi-linear ou bayesianos. Este último método recorre à informação obtida das concentrações individuais a um determinado tempo bem como aos dados anteriormente relatados e descritos num modelo farmacocinético populacional. Habitualmente podem utilizar-se modelos já existentes na literatura, mas o ideal é fazer o ajuste de acordo com o comportamento de uma população parecida ao doente a tratar. É por esta razão que se torna importante caracterizar o comportamento farmacocinético de cada fármaco em populações específicas, como por exemplo os doentes portugueses internados no CHUC com neutropenia após quimioterapia – um dos focos da presente dissertação de mestrado. Deste modo, a abordagem bayesiana tem em conta a informação anteriormente determinada para a distribuição dos parâmetros farmacocinéticos populacional para uma determinação individualizada, assumindo que cada doente é uma parte de uma população particular com características específicas. Este método diminui a quantidade de recolhas de amostras necessárias, permitindo apenas uma colheita sanguínea por doente (BACH, STRASESKI e CLARKE, 2010).

2.3. Exemplos de Fármacos Monitorizados no Doente Oncológico

Apesar dos desafios subjacentes à monitorização terapêutica na prática clínica, vários são os fármacos que atualmente são sujeitos a este procedimento por forma a individualizar a dose em doentes oncológicos.

Neste contexto, surge “à cabeça” o metotrexato, um fármaco antagonista do ácido fólico que inibe a síntese de ADN, RNA e de proteínas nas células em estado de proliferação. É o fármaco mais monitorizado na prática clínica oncológica com dois objetivos distintos: a própria monitorização e individualização posológica de fármaco e, como indicador no cálculo das doses de resgate de ácido fólico a administrar a doentes sujeitos a altas doses de metotrexato. Sendo o ácido fólico antagonista do metotrexato, é usado como “antídoto” após o tempo necessário para obtenção de eficácia máxima e toxicidade menor possível, tais como a nível hematopoiético e gastrointestinal (SALEEM et al., 2012).

Também o agente alquilante do ADN, busulfano, é administrado sobre monitorização terapêutica. Habitualmente, este fármaco é oralmente administrado a doentes que irão ser submetidos a transplante de medula óssea, e está associado a uma elevada variabilidade inter-individual nomeadamente no que diz respeito à absorção e à clearance. Para além disto, a exposição deste fármaco parece estar correlacionada com a eficácia terapêutica e a toxicidade, tornando-o um excelente candidato a processo de monitorização farmacocinética (DE JONGE et al., 2005), pois há evidências de uma forte relação entre as altas concentrações de busulfano e o desenvolvimento de doença hepática veno-oclusiva em regime de concomitante com ciclofosfamida. Metodologias de ajuste de dose em doentes co-administrados com estes fármacos diminuem a possibilidade de desenvolvimento da situação clínica decorrente do efeito tóxico.

A azatioprina é um pró-fármaco imunossupressor que origina o metabolito ativo 6-mercaptopurina, inibidor do metabolismo da purina, a qual é essencial para síntese de ADN a nível dos linfócitos. Contudo a existência da proteína tioprina metiltransferase inibe a ação do metabolito ativo, comprometendo o efeito terapêutico do fármaco. Os principais fatores que promovem a monitorização farmacocinética deste fármaco prendem-se com o polimorfismo genético já identificado ao nível tioprina metiltransferase e à baixa e variável absorção da azatioprina a nível intestinal, dependente da p-glicoproteína o que pode comprometer a ação terapêutica desejada.

A carboplatina, fármaco antineoplásico composto por platina, tem capacidade de se ligar covalentemente ao ADN celular. A carboplatina tem sido extensivamente estudada para estabelecer uma relação entre a sua exposição e os efeitos farmacodinâmicos, uma vez que a primeira depende da clearance e da filtração renal do doente. Têm sido desenvolvidas equações resultantes da sua monitorização para cálculo da dose inicial de fármaco a administrar em doentes oncológicos. A implementação destas equações tem permitido a redução substancial das variabilidades farmacocinéticas dos doentes. Já a clearance da fração livre da cisplatina parece estar dependente da clearance da creatinina e da área de superfície corporal dos doentes, e o volume de distribuição só da área de superfície corporal.

5-Fluorouracilo, é um agente citotóxico que apresenta variabilidade inter-individual na ordem dos 20-40 % relativamente à sua clearance e, é capaz de inibir a síntese do nucleótido timidilato o que impede a síntese dos nucleótido timidina e pirimidina essencial para a replicação do ADN. O ajuste de dose permite uma melhoria na redução dos efeitos tóxicos melhorando o resultado clínico (SALEEM et al., 2012).

O imatinib é um fármaco citotóxico capaz de inibir as proteínas de tirosina cinasemas que apresenta uma elevada variabilidade inter-individual relativamente à sua exposição, resultante do facto de ser administrado oralmente e metabolizado por enzimas do complexo CYP, originando, muitas vezes, concentrações subterapêuticas. Deste modo, os níveis plasmáticos estão relacionados com a resposta terapêutica e a monitorização do fármaco é essencial para a obtenção de resultados ótimos (BACH, STRASESKI e CLARKE, 2010).

Os aminoglicosídeos são fármacos antibacterianos com estreita margem terapêutica e com elevada variabilidade inter-individual ao nível dos parâmetros farmacocinéticos de distribuição e clearance dos doentes. As concentrações destes fármacos encontram-se geralmente subdosificadas nos doentes oncológicos. Apesar de ainda ser desconhecida a etologia por detrás destas alterações farmacocinéticas, sabe-se que são comuns a doentes oncológicos. Sendo os aminoglicosídeos fármacos com concentrações mínimas e máximas bem definidas e com capacidade de indução de efeitos tóxicos por acumulação terapêutica, a monitorização está na base da implementação de um regime ótimo e da dose adequada para um resultado clínico favorável (BLACKBURN et al., 2015; ZEITANY et al., 1990).

3. Infeções em Doentes Oncológicos com Neutropenia Febril

A etiologia das infeções que os doentes experimentam em estado de neutropenia febril induzida pela quimioterapia tem vindo a sofrer modificações ao longo do tempo. Os estudos demonstram que, se há décadas atrás, os organismos responsáveis por infeções sanguíneas eram as bactérias gram-positivas, atualmente o mesmo não se verifica; as bactérias gram-negativas têm ocupado os primeiros lugares como principal causa das infeções sanguíneas nos grupos de doentes oncológicos com neutropenia febril (GUDIOL et al., 2013). Este facto poderá dever-se, em parte, à profilaxia antifúngica e antibacteriana feita em doentes oncológicos neutropénicos durante todo o tempo de quimioterapia e ainda após descontinuidade da mesma, de modo a contrariar o crescimento de organismos gram-positivos e suas resistências. As bactérias gram-negativas mais frequentemente documentadas em doentes neutropénicos estão listadas na Tabela 7. Estudos apontam para o microrganismo *Escherichia coli* como a bactéria isolada num maior número de doentes oncológicos com neutropenia febril desde o ano de 2006. Já o segundo mais comum é a bactéria *Klebsiella pneumoniae*, seguindo-se a espécie *Pseudomonas aeruginosa* e por fim as espécies *Acinetobacter* (BLENNOW e LJUNGMAN, 2016).

Tabela 7: Microrganismos gram-negativos mais comuns em doentes oncológicos com neutropenia (ROLSTON, 2009).

<i>Escherichia coli</i>
Espécies <i>Klebsiella</i>
Espécies <i>Pseudomonas</i>
Espécies <i>Acinetobacter</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

3.1. Terapia Antimicrobiana Empírica

O combate às infecções microbianas implica uma boa gestão do tratamento antimicrobiano, a qual passa não só pela administração do fármaco correto num indivíduo específico, na dose ajustada às suas características fisiológicas e necessidades clínicas, como também pela administração de uma terapêutica empírica adequada aos primeiros sinais de presença de infeção. Estas práticas clínicas tornam-se fundamentais para a evicção e controlo do desenvolvimento de resistências pelos microrganismos patogénicos. Infeções provocadas por bactérias gram-negativas resistentes demonstraram estar associadas a um incremento de insucesso do tratamento, e indubitavelmente à obtenção de um indesejável resultado clínico, e de mortalidade dos doentes (BLENNOW e LJUNGMAN, 2016; TRECARCHI e TUMBARELLO, 2014).

Assim, o primeiro passo para um adequado tratamento antibacteriano começa com a adoção de terapia empírica adequada, quando ainda é desconhecido o microrganismo responsável por tal infeção. O desafio deste passo assenta em saber se a terapêutica deverá ou não apresentar um espectro de ação tão amplo quanto possível, de modo a abranger todos os tipos de microrganismos, ao mesmo tempo que se corre o risco de haver uma administração inútil de fármacos, contribuindo para o desenvolvimento de bactérias resistentes e reações adversas no doente (BLENNOW e LJUNGMAN, 2016).

De acordo com a *Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer* (FREIFELD et al., 2011), a terapia empírica deve ser estabelecida e baseada de acordo com o grau de risco que o doente apresenta (Tabela 8). Os doentes de alto risco apresentam um quadro clínico mais crítico pelo que necessitam de permanência hospitalar para receber terapia antibacteriana empírica por via intravenosa. A primeira linha de tratamento recomendada para estes doentes deve basear-se numa monoterapia com fármacos β -lactâmicos anti-pseudomonas ou com a associação dos β -lactâmicos piperacilina e tazobactam. Eventualmente, outros antibacterianos deverão ser incluídos a este regime de tratamento, caso haja suspeita de resistência antimicrobiana ou presença de complicações clínicas – a vancomicina, ou outros fármacos ativos contra bactérias gram-positivas, devem ser adicionados ao regime empírico apenas se houver suspeita de infeção relacionada com cateter, infeção da pele ou tecidos moles, pneumonia ou instabilidade hemodinâmica. Os doentes de baixo risco devem ser sujeitos a um tratamento inicial por via oral ou intravenosa em ambiente hospitalar. O uso exclusivo da via de administração oral nestes doentes deve ser feito quando há garantia de existência de uma

adequada absorção a nível do trato gastrointestinal, assim como a transição para um regime de terapia ambulatorio deve ser realizada quando há segurança de um correto acompanhamento do doente. Para administração oral nestes doentes é recomendada a combinação entre os fármacos ciprofloxacina e ácido clavulânico + amoxicilina, ou levofloxacina ou ciprofloxacina em monoterapia, ou combinação de ciprofloxacina e clindamicina (FREIFELD et al., 2011).

A terapia empírica deve ser mantida até se verificar melhorias clínicas, nomeadamente ao nível neutropénico, ou seja, até se observar uma recuperação medular para níveis normais, inferido pela Contagem Absoluta de Neutrófilos (CAN), a qual deve ser superior a 500 células/mm³, ou até à identificação de microrganismo e posterior rescalação antibiótica. Doentes que mantenham sinais clínicos de neutropenia, mas sem sinais ou sintomas de infeção deverão seguir um tratamento profilático com fluoroquinolonas por via oral até total recuperação medular.

Tabela 8: Terapia empírica recomendada para doentes oncológicos com neutropenia (FREIFELD et al., 2011).

Doentes	Terapia Empírica	Outros fármacos
Alto Risco	Fármacos β-lactâmicos anti-pseudomonas - cefepima - carbapenemos	Aminoglicosídeos Fluoroquinolonas Vancomicina
Baixo Risco	Ciprofloxacina + ácido clavulânico e amoxicilina Monoterapia de levofloxacina Monoterapia de ciprofloxacina Ciprofloxacina + clindamicina	Fluoroquinolonas*

* Apenas se o doente não tiver sido submetido a terapia profilática com fluoroquinolonas

3.2. Tratamento com Aminoglicosídeos

Para travar as infecções causadas pelos microrganismos gram-negativos, recorre-se à classe de fármaco mais comumente usada neste tipo de patologias, os antibióticos. Segundo Selman e Waskman, o antibiótico é um derivado produzido pelo metabolismo dos microrganismos que possui atividade antibacteriana a baixas concentrações e não é tóxico para o hospedeiro (BRYSKIER, 2005), conceito que mais tarde foi alargado às moléculas obtidas por semi-síntese, à medida que este grupo farmacológico foi evoluindo.

Dentro da classe dos antibióticos, insere-se a subclasse dos fármacos aminoglicosídeos. O início da era dos aminoglicosídeos remonta a janeiro de 1944 quando, Selman, Waskman e Albert Schatz, isolaram o primeiro aminoglicosídeo – a estreptomicina – por fermentação do microorganismo *Streptomyces griseus*. No entanto, mais tarde percebeu-se que o fármaco apresentava resistência bacteriana, bem como toxicidade renal e cocleovestibular. Na tentativa de alcançar um fármaco que colmatasse estas limitações, isolou-se, em 1949, o fármaco neomicina através da fermentação do *Streptomyces fradiae*. Contudo, a fraca atividade que a neomicina B demonstrou *in vivo* contra o bacilo *Mycobacterium tuberculosis* restringiu a sua aplicação ao local de ação desejado. Foi em 1957 que a era dos aminoglicosídeos sofreu uma grande transformação. Umezawa e a sua equipa isolaram a canamicina, fármaco a partir do qual se obtiveram tantos outros aminoglicosídeos, tais como as tão conhecidas gentamicina (em 1963), tobramicina (em 1971) e lividomicina (em 1971). Para suplantar a resistência que as bactérias apresentavam em relação a alguns aminoglicosídeos, Umezawa dedicou-se à descoberta de fármacos que não apresentassem esta resistência através de inibição enzimática e que apresentassem uma menor oto- e nefrotoxicidade. Foi assim que, por semi-síntese da canamicina A, se obteve a amicacina, um fármaco que é intrinsecamente ativo e resistente à inibição enzimática (BRYSKIER, 2005). É, atualmente, o aminoglicosídeo com espectro de ação mais amplo, sendo largamente utilizado na prática clínica, constituindo uma alternativa terapêutica quando há resistência a fármacos como a gentamicina e tobramicina, sendo especificamente administrada em doentes com sépsis febril e doentes imunodeprimidos que apresentem um quadro de neutropenia, incluindo os doentes oncológicos. Todavia, as resistências são uma evidência da prática clínica, alertando para a necessidade de se administrar doses que confirmem ação terapêutica (RISTUCCIA e CUNHA, 1985).

4. Amicacina

4.1. Propriedades Físico-Químicas

A estrutura molecular da amicacina, tal como dos fármacos pertencentes à subclasse dos aminoglicosídeos, é caracterizada por ligações glicosídicas que unem açúcares aminados a um anel aminociclitol (Figura 1). Como já referido anteriormente, é um fármaco obtido por semi-síntese da canamicina A, a partir de uma acetilação do grupo 1-amina do núcleo desoxiestreptamina com o ácido 2-hidroxi-4-aminobutírico. Esta particularidade permite o aumento do espectro de ação da amicacina em relação à molécula que lhe deu origem (GILMAN et al., 1987).

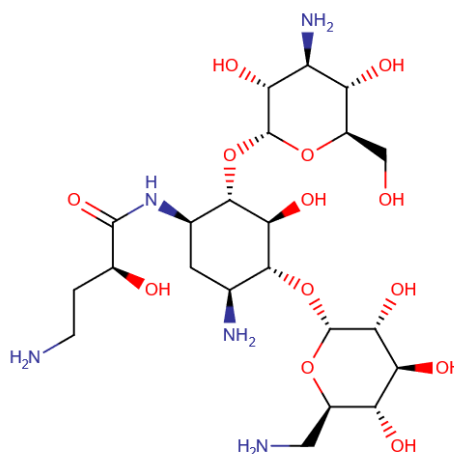


Figura 1: Estrutura química da amicacina (DRUGBANK, 2005).

A sua composição e estrutura químicas, dotadas de vários grupos hidroxilo e amina, permitem a este fármaco apresentar características hidrossolúveis e básicas (Tabela 9). Deste modo, a amicacina tem uma ótima atividade em pH básicos, com valores compreendidos entre 7,5 e 8,5.

Tabela 9: Características físico-químicas da amicacina (INFORMATION).

Fórmula química	$C_{22}H_{43}N_5O_{13}$
Massa molecular	585,608 g/mol
Solubilidade em água	185 g/L, a 25 °C
Lipofília (log P)	-7,4
Ponto de fusão	201-204 °C

4.2. Propriedades Farmacocinéticas

Para todo e qualquer fármaco, o efeito terapêutico está intimamente ligado às suas características farmacocinéticas. A compreensão destas características e a sua utilidade permite o uso consciente e adequado dos fármacos de modo a maximizar o efeito clínico, reduzindo ou até mesmo eliminando possíveis efeitos adversos que lhe estão associados. Esta premissa torna-se essencial para fármacos com variabilidade tão acentuada como a amicacina.

4.2.1. Absorção

Após a administração, a absorção do fármaco é a etapa essencial que permite a biodisponibilidade do mesmo. A absorção caracteriza-se pela passagem do fármaco desde o local da administração até à corrente sanguínea e está dependente de um conjunto de fatores, uns relacionados com o próprio fármaco (solubilidade, polaridade, lipossolubilidade, peso molecular) e outros com a via e local de absorção (fluxo sanguíneo, presença de enzimas transportadores, espessura da membrana fisiológica).

Tal como acima foi referido, a amicacina é um fármaco com características polares e altamente hidrofílico pelo que a sua capacidade de atravessar as membranas biológicas é diminuta. Deste modo, é um fármaco muito pouco absorvido a nível gastrointestinal e, por isso não se opta pela administração por via oral deste aminoglicosídeo.

Assim a opção de administração é a via injetável. Quando administrada intramuscularmente é absorvida de forma errática e com grande variabilidade, sendo capaz de alcançar picos de concentração plasmática entre 60 a 90 minutos após a administração.

Na realidade, a absorção neste local depende da massa muscular e fluxo sanguíneo na mesma área, o que depende muito de cada doente. A via intravenosa é a eleita uma vez que garante uma absorção total do fármaco e, por isso, quando a amicacina é administrada nos doentes por esta via, a sua biodisponibilidade atinge os 100 % e as concentrações plasmáticas são máximas após 30 a 45 minutos da sua infusão. Esta via de administração encontra-se limitada em doentes com acessos venosos comprometidos.

4.2.2. Distribuição

Uma vez absorvido, o fármaco necessita de ser distribuído através da corrente sanguínea de modo a atingir o seu tecido alvo e assim originar o efeito terapêutico desejado. Um fármaco que seja otimamente absorvido e incapaz de se distribuir até ao tecido alvo, não apresenta ação terapêutica. Assim, a etapa da distribuição é de extrema importância e depende, tal como a absorção, das características do próprio fármaco e do local onde foi anteriormente absorvido.

A amicacina, sendo uma molécula polar, apresenta características hidrossolúveis pelo que a sua solubilidade em lípidos é relativamente fraca pelo que a sua capacidade de transpor as membranas celulares é baixa. Esta particularidade traduz-se nas reduzidas concentrações deste fármaco em alguns tecidos como o ocular, o sistema nervoso central e adiposo. A diminuta penetração no tecido adiposo deve ser tida em conta quando a administração deste fármaco é prescrita em indivíduos obesos, devendo ser considerado o peso ideal (desprezando a massa gorda) de modo a evitar aumento das concentrações plasmáticas (TURNIDGE, 2003). Logo a distribuição da amicacina é feita essencialmente no volume extracelular, com um volume de distribuição de 0,3 L/kg, ligando-se com pouca afinidade às proteínas plasmáticas (cerca de 11 %). Mas deve-se ter presente que dadas as suas características, penetra largamente no líquido sinovial, peritoneal, ascítico e pleural.

4.2.3. Eliminação

A eliminação de um fármaco compreende as diferentes etapas de metabolismo e excreção.

A amicacina não sofre metabolismo pelo que é excretada essencialmente sob a sua forma inalterada por via renal através de filtração glomerular. Considera-se que cerca de 95 % da dose administrada em doentes com função renal normal é excretada pela urina ao fim de 24 h. Apresenta um tempo de semi-vida que varia entre 2 a 3 horas, o que significa que a sua concentração diminui para metade no final desta janela de tempo, em doentes com função renal normal (Tabela 10). Estas características sugerem que em doentes com alterações a nível renal, irão sofrer variações destes parâmetros, pelo que se torna essencial a avaliação da função renal e ajuste de dose do fármaco.

Tabela 10: Características farmacocinéticas da amicacina (DRUGBANK, 2005).

Volume de distribuição	0,3 L/kg
Ligação às proteínas plasmáticas	11 %
Tempo de semi-vida	2 – 3 h

4.2.4. Alterações Farmacocinéticas

Para uma otimização da terapia antimicrobiana é necessário perceber as características farmacocinéticas a que os aminoglicosídeos podem estar sujeitos nas diferentes condições e patologias clínicas que cada doente apresenta, tendo em conta as variações inter e intra-individuais, conforme já referido anteriormente no ponto 2.1. Obviamente, as alterações farmacocinéticas a que a amicacina poderá estar sujeita prendem-se essencialmente com alterações na sua distribuição e na eliminação.

As alterações na distribuição relacionam-se com alterações no equilíbrio hidroeletrólítico e, conseqüentemente, na variação do volume de distribuição. Ora, como a amicacina é um fármaco bastante hidrofílico, se o volume extracelular variar é inevitável a alteração da concentração plasmática deste fármaco. A Tabela 11 apresenta algumas causas

na alteração do aumento do volume de distribuição de fármacos hidrofílicos que irão culminar na diminuição ou aumento da concentração destes fármacos.

As alterações na eliminação da amicacina relacionam-se com alterações a nível renal e, consequentemente, dos valores de tempo de semi-vida e de clearance. Como já foi descrito, este fármaco é excretado essencialmente a nível renal e, por isso, alterações na clearance deste órgão irão comprometer a sua depuração do organismo. Compreende-se que, deste modo, a concentração plasmática da amicacina aparecerá modificada devido ao aumento ou diminuição da sua clearance a nível renal, como está descrito na Tabela II.

Tabela II: Causas do aumento do volume de distribuição e da clearance da amicacina (PEA, VIALE e FURLANUT, 2005).

Aumento Volume de Distribuição (↓concentração)	Aumento Clearance Sistémica (↓concentração)
Edema	Situações patológicas associadas a perdas de líquidos (ex. queimaduras, transfusões)
Fluidoterapia intensiva	Fluidoterapia intensiva
Efusão pleural	Estado hiperdinâmico (ex. febre, sépsis)
Ascite	Administração concomitante de fármacos hemodinamicamente ativos
Mediastinite	Consumo de drogas
Hipoalbuminémia	Ventilação assistida
Má nutrição	
Obesidade	
Diminuição Volume de Distribuição (↑concentração)	Diminuição Clearance Sistémica (↑concentração)
Desidratação	Administração concomitante de fármacos que diminuem a função renal
	Diminuição da perfusão sanguínea (choque, endocardite, etc)

4.3. Espectro de Ação e Indicações Terapêuticas

Como é o aminoglicosídeo que atualmente apresenta o espectro de ação mais amplo, é usado na prática clínica em inúmeras patologias por não ceder à inativação enzimática que a maioria dos fármacos é sujeito. Assim, é administrada em infecções primárias provocadas por bactérias gram-negativas e gram-positivas tais como indica a Tabela 12. No entanto, deve notar-se que o seu uso no combate a infecções causadas por bactérias gram-positivas é feito apenas em sinergia com outros fármacos (GILMAN et al., 1987; RISTUCCIA e CUNHA, 1985).

Tabela 12: Microrganismos para os quais a amicacina está indicada a nível terapêutico.

Bactérias gram-negativas	Bactérias gram-positivas
Citrobacter spp	<i>Staphylococcus aureus</i>
Enterobacter spp	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>E. coli</i>	
<i>Hemophilus influenzae</i>	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
<i>Morganella morganii</i>	
<i>Proteus vulgaris</i>	
Providencia spp	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	

4.4. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação dos fármacos aminoglicosídeos baseia-se na inibição da síntese proteica, sendo o principal alvo o ribossoma bacteriano. Tendo em conta que a amicacina é um fármaco com elevada solubilidade em água, é de compreender que lhe é impossível atravessar a parede celular das bactérias. Deste modo, a passagem da mesma para o interior do citoplasma bacteriano – onde irá exercer o seu efeito terapêutico – é dependente de energia, o que só acontece em condições aeróbias. Após administração, o fármaco entra em

contacto com as bactérias gram-negativas e difunde-se através das porinas que se encontram na membrana externa destas bactérias, deslocando-se até ao espaço periplasmático. Neste compartimento e através de um fluxo de eletrões, a amicacina atravessa a membrana interna das bactérias e alcança o seu citoplasma. Uma vez dentro do citoplasma bacteriano, tem a capacidade de se ligar irreversivelmente ao ribossoma – mais precisamente à subunidade 30S – interferindo com a leitura do código genético do microrganismo. Como consequências, pode haver formação de proteínas mutantes ou até mesmo cessão da produção proteica. Qualquer uma delas provoca na bactéria uma desordem na estrutura da membrana celular que, por sua vez, aumenta a incorporação da amicacina promovendo a morte da bactéria (GILMAN et al., 1987).

4.5. Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica (PK/PD)

A amicacina caracteriza-se por ter uma ação bactericida que é proporcional à concentração plasmática de fármaco administrada, com uma margem terapêutica estreita, o que significa uma elevada possibilidade de não ter atividade, mas causar dano (Tabela 13). Para além disso, em termos farmacocinéticos tem a particularidade de apresentar efeito pós-antibiótico. Isto é, mesmo depois da sua descontinuação, o seu efeito continua a observar-se no organismo por 8 a 10 horas, fazendo com que não haja crescimento bacteriano, diminuição do desenvolvimento de resistências e possibilite o alargamento do intervalo de administração.

Tabela 13: Valores de referência considerados no CHUC, EPE para as concentrações plasmáticas máxima ($C_{m\acute{a}x}$) e mínima ($C_{m\acute{i}n}$) da amicacina, de acordo com o regime terapêutico instituído aos doentes.

Regime de Administração	$C_{m\acute{i}n}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/mL}$)
Regime Convencional	7 – 10	30 – 40
Regime de Intervalo Alargado	< 3	50 – 64

Para juntar a isto, os estudos PK/PD demonstram que os aminoglicosídeos são fármacos concentração dependentes, ou seja, a extensão da sua atividade é dada pela concentração máxima ($C_{m\acute{a}x}$) da amicacina na biofase. O que significa que, para se atingir o efeito farmacodinâmico pretendido, a concentração máxima de fármaco deve ser, pelo menos, 8 a 10 vezes superior à concentração inibitória mínima ($C_{m\acute{a}x}/MIC \geq 8-10$) do microrganismo a combater (BLOT, PEA e LIPMAN, 2014).

Para as bactérias gram-negativas supra-mencionadas, a amicacina apresenta um rácio $C_{m\acute{a}x}/MIC$ superior à gentamicina e tobramicina, o que significa que, para alcançar a mesma concentração inibitória mínima é necessário uma dose inferior de amicacina relativamente a estes fármacos.

4.6. Regimes Terapêuticos

A amicacina apresenta-se sob a forma de sulfato e está disponível em dosagens de 1000 mg e 500 mg. É administrada parentericamente, numa dose diária recomendada de 15 mg/kg por dia que não deve ser excedida, tendo em consideração o peso corporal ideal do doente (TURNIDGE, 2003). Sendo um fármaco com reduzida lipofilia, a dose para doentes obesos deve ser baseada tendo em conta o peso de massa magra, de modo a evitar sobredosagem, dado a fraca afinidade da amicacina para o tecido adiposo. A frequência de administração e a dose administrada podem fazer-se por dois regimes distintos:

- Regime Convencional ou de Dose Múltipla Diária

Seguindo um regime tradicional e inicialmente adotado, a dose diária recomendada deve ser administrada duas ou três vezes por dia – 7,5 mg/kg a cada 12 horas ou 5 mg/kg a cada 8 horas – permitindo que as concentrações de fármaco se mantenham superiores à MIC do microrganismo durante a maior parte do tempo do intervalo considerado.

- Regime de Intervalo Alargado

Num regime de intervalo alargado, tem-se em consideração a sua ação dependente da concentração plasmática e o seu efeito pós antibiótico. No máximo só é feita uma vez por dia, sendo que o tempo de intervalo entre duas

administrações consecutivas pode ser ainda maior (ex.48 h, 72 h). Para além das vantagens já mencionadas, este regime apresenta uma toxicidade aparentemente não superior comparativamente à administração da mesma dose fracionada e administrada num regime (FREEMAN et al., 1997).

Qualquer que seja o regime terapêutico aplicado, deve ter em vista a compreensão dos valores de concentração plasmática de amicacina que, para a maior parte da população, garantem um efeito terapêutico ótimo (Tabela 13). As concentrações máximas ($C_{\text{máx}}$) – pico de concentração plasmática – de fármaco estão intimamente relacionadas com a eficácia do mesmo enquanto as concentrações mínimas (C_{min}) – vale – se relacionam com a capacidade de induzir toxicidade.

4.7. Reações Adversas

Tal como a maioria dos fármacos, para além dos efeitos benéficos que a amicacina apresenta, esta é também capaz de provocar efeitos adversos muito graves. Os principais efeitos adversos que apresenta prendem-se com a acumulação do fármaco em estruturas específicas provocando toxicidade. A ototoxicidade e nefrotoxicidade que se observam com o uso de aminoglicosídeos ocorrem alguns dias após o início da terapêutica e podem apresentar-se sob vários graus e com carácter reversível diverso.

A ototoxicidade ocorre quando há acumulação de fármaco na endolinfa e perilinfa da estrutura auditiva em doses elevadas, sendo irreversível o grau de dano causado. Nesta situação há uma destruição progressiva das células vestibulares ou cocleares com perda deste tipo de células e ausência da regeneração das mesmas. Consequentemente, o nervo auditivo degenera, e ocorre perda auditiva irreversível.

A nefrotoxicidade está intimamente relacionada com a dose inicialmente administrada de amicacina e com a duração da terapêutica. A eliminação deste aminoglicosídeo é, essencialmente, feita por via renal por filtração glomerular. No entanto, a filtração glomerular está associada à reabsorção tubular que aumenta o risco da sua acumulação no córtex renal ao nível das células tubulares proximais. Não há um mecanismo fisiopatológico claro na formação deste tipo de toxicidade pelos aminoglicosídeos, havendo várias teorias para o desenvolvimento da mesma. Sabe-se que há destruição dos nefrónios com

consequente disfunção tubular posterior falha renal, aumentando os valores plasmáticos do fármaco (SESHADRI, 2014).

A neurotoxicidade constitui também um efeito adverso da amicacina e dos restantes aminoglicosídeos, mas ocorre numa frequência inferior à nefro e ototoxicidade. A neurotoxicidade traduz-se num bloqueio neuromuscular ocorrendo sobretudo quando este aminoglicosídeo é co-administrado por via intravenosa com fármacos anestésicos (TURNIDGE, 2003).

4.8. Resistências antibacterianas

Ao longo das últimas décadas, a administração excessiva e, principalmente, inadequada dos antibacterianos tem provocado um aumento exponencial no desenvolvimento de resistências dos microrganismos aos agentes terapêuticos. De facto, a resistência bacteriana não é mais do que a capacidade dos microrganismos se adaptarem ao meio envolvente, sobreviverem e se multiplicarem em contacto com concentrações de fármacos antibacterianos superiores às doses consideradas terapêuticas para esse mesmo organismo patogénico no Homem. As bactérias adquirem características que as tornam menos suscetíveis à ação bactericida dos fármacos, culminando em três mecanismos principais de resistência:

- Alteração do sistema de transporte celular;
- Alteração do local alvo do ribossoma bacteriano;
- Produção de enzimas capazes de inativar os antibacterianos.

A produção de enzimas inativadoras de aminoglicosídeos representa o mecanismo que mais inquietude apresenta para os clínicos, uma vez que, sendo mediado por plasmídeos, facilmente esta capacidade é conduzida a outras estirpes de bactérias mais sensíveis tornando-as também capazes de resistir a estes fármacos.

A amicacina, tal como já foi referido, é o aminoglicosídeo de eleição na prática clínica no combate de infeções responsáveis por microrganismos resistentes a outros fármacos da mesma classe, como gentamicina e tobramicina. Enquanto estes aminoglicosídeos são inativados por oito enzimas bacterianas, a amicacina apresenta a vantagem de ser inativada apenas por duas enzimas o que aumenta a sua capacidade terapêutica e sucesso na prática clínica enquanto ela própria não apresenta resistências.

O crescente aumento de resistências microbianas em contexto infeccioso constitui uma problemática não só para doentes com neoplasias hematológicas como também espelha o panorama clínico geral nos cuidados de saúde a nível mundial. Em doentes imunocomprometidos e com neoplasias hematológicas torna-se complicado a evicção dos principais fatores de risco associados à crescente colonização, e consequente infeção, de microrganismos gram-negativos. Estes fatores de risco englobam a exposição anterior a antibióticos de largo espetro, infeção nosocomial anterior, prolongamento do internamento hospitalar ou hospitalizações repetidas, presença de cateter e de doença crítica,

internamento em unidade de cuidados intensivos, envelhecimento associado à doença (BLENNOW e LJUNGMAN, 2016).

A monitorização farmacocinética clínica da amicacina constitui, assim, uma medida de contorno a esta situação preocupante, uma vez que a implementação de estratégias que incluem a otimização da dose do fármaco está na base do sucesso clínico e afasta a possibilidade de desenvolvimento de possíveis infeções resistentes. Face à importância da monitorização farmacocinética nos doentes em geral, e tendo em conta a especificidade e os fatores individuais que podem afetar a sua exposição em doentes oncológicos, tornou-se essencial, na presente tese, caracterizar a farmacocinética da amicacina em doentes oncológicos e identificar fatores subjacentes a essa variabilidade.

Objetivos

I. Objetivos Gerais

O atual trabalho teve como principais objetivos perceber qual o comportamento farmacocinético dos doentes oncológicos neutropénicos em relação aos não oncológicos também em neutropenia internados no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE (CHUC) entre fevereiro de 2008 e dezembro de 2016, e identificar variáveis demográficas, clínicas e farmacológicas que determinam o comportamento PK/PD da amicacina em doentes oncológicos. Para isto, duas sub-populações foram criadas: a de doentes oncológicos (grupo teste) e a de doentes não oncológicos (grupo controlo).

2. Objetivos Específicos

Para o desenvolvimento deste trabalho foram concretizados os seguintes objetivos:

- Revisão bibliográfica sobre as alterações clínicas que ocorrem nos doentes oncológicos e de cuidados intensivos e as suas implicações nos perfis farmacocinético e farmacodinâmico da amicacina;
- Recolha e análise dos parâmetros demográficos, clínicos, fisiopatológicos e farmacológicos destes grupos de doentes neutropénicos internados no CHUC, que foram sujeitos a terapêutica com amicacina e pelo menos uma monitorização farmacocinética no período de tempo entre fevereiro de 2008 e dezembro de 2016;
- Caracterizar a amostra dos doentes a nível demográfico, clínico e farmacocinético;
- Analisar as concentrações obtidas durante as monitorizações realizadas nestes grupos de doentes;
- Avaliar as possíveis correlações entre os parâmetros farmacocinéticos estimados para cada grupo de doentes e a doença oncológica, a idade, a função renal e quimioterapia;
- Estimar a eficácia clínica da amicacina nos doentes oncológicos em estudo de acordo com o regime posológico instituído no CHUC;
- Propor concentrações plasmáticas de amicacina ótimas para os doentes oncológicos com vista a melhoria da eficácia clínica.

Material e Métodos

I. Desenho do Estudo

O estudo realizado no âmbito da presente tese de mestrado tratou-se de um estudo de carácter retrospectivo, uma vez que os dados utilizados corresponderam a um período de tempo antecedente ao momento de realização da presente investigação. O investigador não beneficiou de qualquer contacto com os doentes sendo, por isso, cego em relação aos mesmos e aos relativos processos clínicos consultados. Dadas as características anteriormente referidas, nomeadamente a retrospectividade do estudo, tornou-se dispensável o documento relativo ao Consentimento Informado. A autorização do estudo foi solicitada à Comissão de Ética para a Saúde do C.H.U.C., E.P.E. para consulta dos processos clínicos dos doentes através do Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM), e da base de dados em *Excel* relativa à monitorização farmacocinética clínica da amicacina da mesma instituição. Os doentes foram apenas identificados através de um número de estudo e da intervenção terapêutica a que foram sujeitos. Deste modo, assegurou-se o anonimato dos mesmos, respeitando o tratamento dos dados clínicos de um modo ético e sigiloso.

2. Doentes do Estudo

Uma vez que o objetivo da presente monografia consistiu na avaliação das características farmacocinéticas da amicacina em doentes oncológicos e as suas diferenças em relação a doentes não oncológicos, dois grupos de estudo foram caracterizados e comparados: o grupo teste (doentes oncológicos) e o grupo controlo (doentes não oncológicos). Para além disso pretendeu-se ainda identificar características dos doentes oncológicos que justificassem as diferenças nas características farmacocinéticas que apresentavam entre si.

O presente estudo teve por base os doentes com idade igual ou superior a 18 anos internados durante o período compreendido entre fevereiro de 2008 e dezembro de 2016, em diferentes serviços dos Hospitais da Universidade Coimbra (HUC) do C.H.U.C., E.P.E., submetidos à terapêutica com amicacina, e que tivessem sido sujeitos a pelo menos uma monitorização farmacocinética relativamente àquele fármaco. De acordo com os objetivos do trabalho, os doentes oncológicos (grupo teste) incluíram os doentes diagnosticados com doenças tumorais que se encontrassem em estado de neutropenia e doentes submetidos a tratamento de quimioterapia cuja patologia oncológica não se encontrava descrita no

ficheiro clínico do SGICM. Os doentes não oncológicos (grupo controlo) considerados apresentavam-se também em neutropenia.

Os dados dos doentes foram recolhidos e registados durante o período de estudo, através dos registos do trabalho diário dos Serviços Farmacêuticos da Unidade de MFC. As determinações plasmáticas foram realizadas pelo Laboratório de Patologia Clínica dos H.U.C., após pedido e colheita pela equipa clínica. Os dados referentes às concentrações plasmáticas foram inseridos numa folha de *Excel*, a qual foi posteriormente completada devidamente com os dados referentes a cada doente. Para tal, foi consultado o SGICM e o processo clínico individual de cada doente, de modo a obter uma base de dados com as seguintes informações:

- Dados demográficos – género, idade, peso real, altura, área de superfície corporal, índice de massa corporal (IMC);
- Dados bioquímicos – valores de creatinina sérica;
- Dados clínicos – patologia oncológica, patologias concomitantes, sinais vitais (temperatura corporal, pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória);
- Dados posológicos – dose administrada, intervalo posológico, data de início e término do tratamento de amicacina;
- Dados de concentrações plasmáticas concentrações plasmáticas mínimas (C_{\min}) e máximas de amicacina (C_{\max}).
- Dados farmacológicos: medicamentos co-administrados e volume de soro administrado (o volume de soro corresponde ao somatório da fluidoterapia quando realizada e dos volumes associados à administração de outros fármacos).

Após a recolha destes dados procedeu-se ao cálculo dos parâmetros farmacocinéticos de cada um dos doentes submetidos ao tratamento com amicacina, os quais incluíram: CL , V_d , $T_{1/2}$ e k_e .

Para além disso, foram ainda estimados o peso corporal ideal (PCI) e a clearance da creatinina (CL_{Cr}) através das equações apresentadas na Tabela 14.

Tabela 14:Equações utilizadas para estimar o Peso Corporal Ideal (PCI) e da Clearance da Creatinina (CL_{Cr}).

Referência	Parâmetro	Género	Equação
Devine (PAI e PALOUCEK, 2000)	PCI (kg)	Homem	$50 + 2,3 \times \frac{\text{altura}}{0,0254 - 60}$
		Mulher	$45,5 + 2,3 \times \frac{\text{altura (m)}}{0,0254 - 60}$
Cockroft and Gault (COCKCROFT e GAULT, 1976)	CL _{Cr} (mL/min)	Homem	$\frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso}}{\text{Cr sérica} \times 72}$
		Mulher	$0,85 \times \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso}}{\text{Cr sérica} \times 72}$

Altura expressa em m; Peso expresso em kg; idade expressa em anos; Creatinina sérica (Cr sérica) expressa em mL/min.

Foram excluídos os doentes, cujos parâmetros demográficos acima mencionados não fossem possíveis de estimar por ausência de informação no processo clínico.

Os doentes do estudo foram, então, caracterizados com base nos dados supramencionados e as descrições demográficas dos doentes oncológicos (grupo teste) e dos doentes não oncológicos (grupo referência) estão descritas nas Tabela 15.

Tabela 15:Dados demográficos e antropométricos dos doentes em estudo.

Os dados apresentam-se sob a forma de frequência absoluta (n), percentagem, valor médio \pm desvio padrão (valor mínimo – valor máximo).

	Grupo teste (n=354)	Grupo controlo (n=275)
Género M/F, n (%)	200/154 (56,5/43,5)	176/99 (64/36)
Serviço de Internamento, n (%)	Serviço MI: 351 (99,2 %) Serviço Cirúrgico: 3 (0,8 %) Serviço UCI: 0 (0 %)	Serviço MI: 275 (100 %) Serviço Cirúrgico: 0 (0 %) Serviço UCI: 0 (0 %)
Quimioterapia, n (%)	Sim: 271 (76,6 %) Não: 83 (23,4 %)	NA
Idade (anos)	54,0 \pm 15,1 (20 - 85)	70,9 \pm 14,2 (25 – 85)
Peso (kg)	71,10 \pm 11,77 (43 - 108)	67,35 \pm 11,90 (40 – 120)
Altura (cm)	166,82 \pm 8,36 (148 – 189)	166,39 \pm 8,31 (120 – 200)
IMC (kg/m²)	25,58 \pm 4,18 (17,01 – 44,36)	24,31 \pm 3,86 (14,59 – 42,97)
Dose total (mg)	13362,50 \pm 7712,46 (1500 – 70750)	13867,00 \pm 12948,44 (2000 – 122250)
Dose total (mg/kg)	190,81 \pm 112,06 (21,43 – 1010,71)	214,59 \pm 219,67 (37,71 – 2102,68)
Tempo de tratamento (dias)	11,3 \pm 0,8 (2,0 – 46,0)	13,7 \pm 11,4 (3,0 – 141,0)
Número de monitorizações	1,6 \pm 0,9 (1 – 6)	2,2 \pm 1,5 (1 – 14)
Nº de pares de concentrações plasmáticas monitorizados	3,3 \pm 1,8 (2 – 12)	4,4 \pm 3,0 (2 – 28)
Nº de fármacos Concomitantes	3,6 \pm 1,8 (1 – 10)	2,8 \pm 1,6 (1 – 10)
Volume de Soro (L/dia)	1,54 \pm 0,68 (0,00 – 4,50)	1,21 \pm 1,00 (0,00 – 5,10)

IMC, Índice de Massa Corporal; MI, Medicina Interna; NA, não se aplica; UCI, Unidade de Cuidados Intensivos.

3. Protocolo de Monitorização Sérica e Farmacocinética da Amicacina

O protocolo de monitorização sérica com seguimento farmacocinético estabelecido na unidade hospitalar dos HUC envolve os serviços farmacêuticos, os serviços clínicos e o serviço de patologia clínica. Na prática clínica corrente, o médico faz o pedido de monitorização (por iniciativa própria ou por sugestão do farmacêutico), o enfermeiro colhe a amostra do doente e o laboratório tem a função de analisar a amostra sanguínea e comunicar o resultado da concentração do fármaco. Após a análise dos níveis plasmáticos do fármaco, compete ao farmacêutico avaliar e ajustar o regime posológico tendo em conta os parâmetros farmacocinéticos estimados para cada doente, e posteriormente transmitir a informação ao médico para que este prescreva a pauta posológica a ser administrada ao doente. É aos serviços farmacêuticos a quem cabe a responsabilidade de elaborar o protocolo e posterior cumprimento dos tempos de amostragem dos fármacos.

A colheita dos níveis plasmáticos da amicacina é realizada após ter sido atingido o estado de equilíbrio estacionário o qual é atingido ao fim da 4^a – 5^a toma. No caso deste protocolo assume-se que está em estado de equilíbrio à 3^a administração e procede-se então às colheitas. Deste modo, são colhidas amostras de sangue do doente 1 h após o término da total administração da amicacina e 30 minutos antes da seguinte toma, com o objetivo de proceder à obtenção, respetivamente, dos níveis de concentração máxima (corresponde ao valor do pico, $C_{m\acute{a}x}$) e de concentração mínima (corresponde ao valor do vale, $C_{m\grave{i}n}$).

3.1. Técnica Analítica e Quantificação da Amicacina

As respetivas concentrações plasmáticas da amicacina foram determinadas recorrendo às técnicas de imunoensaio de polarização fluorescente, do inglês “Fluorescence Polarization ImmunoAssay” (FPIA), usando os aparelhos e reagentes disponíveis no Laboratório de Patologia Clínica do C.H.U.C. e, os resultados obtidos foram posteriormente inseridos no Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento.

Os ensaios imunológicos aplicados para a sua quantificação baseiam-se no princípio de que o fármaco se comporta como antigénio que compete com uma substância marcada para um número fixado de locais de ligação no anticorpo em particular. A quantidade de antigénio que se liga ao anticorpo é inversamente proporcional à concentração de fármaco não marcado que está presente na amostra que se pretende quantificar. O método usado é simples e automatizado, características que permitem uma rápida análise de amostras em lote. A técnica FPIA evita uma possível separação das fases da amostra e o antigénio marcado utilizado possui elevada estabilidade o que permite uma análise automática e robusta na prática clínica.

3.2. Determinação dos Parâmetros Farmacocinéticos

A determinação de parâmetros farmacocinéticos de cada doente foi efetuada através da aplicação informática *Abbottbase Pharmacokinetic System* ou PKS package (PKS; versão 1.1). Trata-se de um programa que recorre a métodos de regressão linear, não linear e métodos Bayesianos para proceder ao ajuste dos dados. O software PKS procede ao enquadramento ao nível populacional através dos dados demográficos, clínicos, bioquímicos, posológicos e de monitorização permitindo estimar parâmetros farmacocinéticos do doente para, posteriormente, proceder ao ajuste posológico da terapêutica instituída. No presente estudo, foi usado o método de regressão não linear, mediante o modelo monocompartimental, aquele que é um dos mais utilizados na prática clínica uma vez que apresenta uma boa capacidade preditiva da realidade e simplicidade matemática.

O modelo monocompartimental distingue-se dos demais existentes por considerar o organismo humano como um todo, defendendo que a distribuição de um fármaco é instantânea à sua administração e igual a todos os tecidos, verificando-se um equilíbrio constante entre o sangue e os mesmos, em que o fármaco é eliminado seguindo uma cinética de primeira ordem.

3.3. Análise das Concentrações Plasmáticas da População em Estudo

A amostra populacional dos 354 doentes oncológicos permitiu obter um total de 586 monitorizações, sendo cada uma caracterizada por um par de concentrações plasmáticas – C_{\min} e C_{\max} , segundo o protocolo dos HUC. Do total de 578 monitorizações, 16 correspondem à terapêutica da amicacina sob regime convencional enquanto as restantes 562 dizem respeito à administração do fármaco através de um regime de intervalo alargado (Figura 2).

A amostra populacional referente aos 275 doentes não oncológicos permitiu obter na totalidade 602 monitorizações, em que 229 foram realizadas sob administração do fármaco sob regime convencional e as restantes 373 sob regime de intervalo alargado.

A margem terapêutica da amicacina considerada na análise dos resultados laboratoriais apresentados pela população em estudo abrangeu os seguintes valores de referência:

- Regime convencional – C_{\min} (7 – 10 $\mu\text{g/mL}$) e C_{\max} (30 – 40 $\mu\text{g/mL}$);
- Regime de Intervalo Alargado – C_{\min} (< 3 $\mu\text{g/mL}$) e C_{\max} (50 – 64 $\mu\text{g/mL}$).

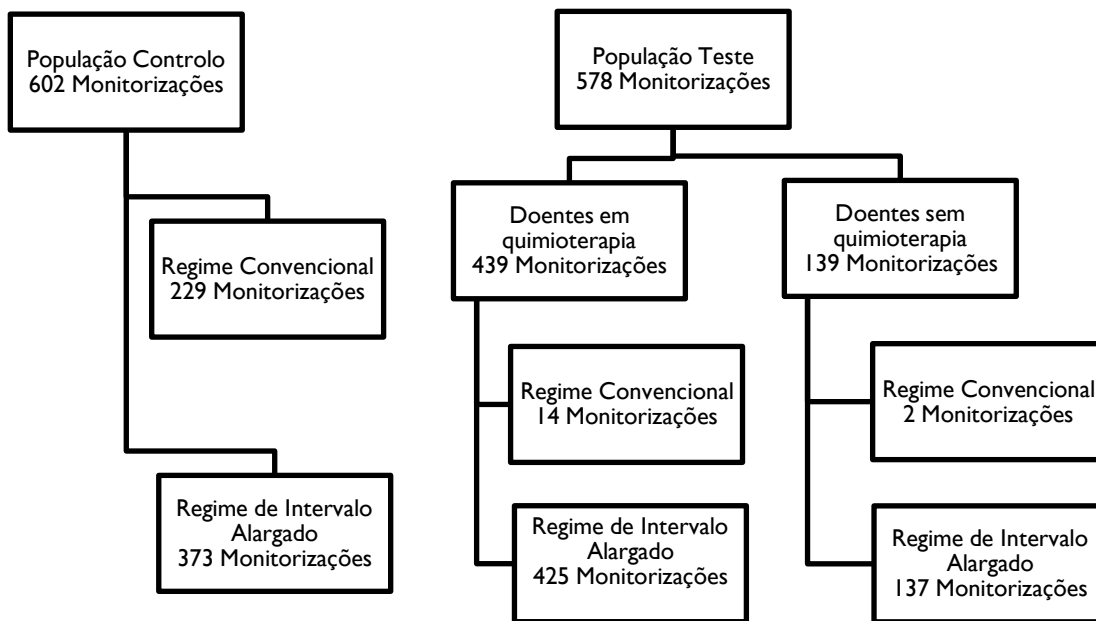


Figura 2: Distribuição das monitorizações por grupo de doentes em estudo.

4. Análise Estatística

A análise da base de dados foi realizada recorrendo ao uso do programa Microsoft Office Excel 2007 e do programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (IBM SPSS versão 24), nos quais foram inscritos todos os dados recolhidos e devidamente ordenados por doente. Com o objetivo de caracterizar a distribuição dos dados da população em estudo, foram aplicadas medidas amostrais como a média, valores máximos e mínimos observados e medidas de dispersão, tais como o desvio padrão.

Uma vez avaliada a presença de homogeneidade e normalidade na população em estudo, os diferentes grupos foram comparados fazendo uso dos testes estatísticos de seguida mencionados. A comparação entre os valores médios de dois grupos diferentes foi efetuada através do teste *t-Student* enquanto o teste ANOVA foi utilizado para comparar 3 ou mais grupos. Os níveis de significância estatística adotados são os universalmente aceites ($p < 0,05$). Em particular, para resultados de ANOVA inferiores a 5%, aplicou-se o teste de Tukey para comparar sub-grupos entre si e avaliar qual (quais) se diferencia (m) dos demais.

Resultados

I. Caraterização dos Doentes em Estudo

I.1. Grupo Teste

O grupo teste incluiu 354 doentes oncológicos internados nos C.H.U.C., sujeitos a terapêutica com amicacina e a sua monitorização farmacocinética ocorreu entre fevereiro de 2008 e dezembro de 2016. As suas caraterísticas demográficas resumidas na Tabela 15 revelam um ligeiro aumento na proporção de doentes do sexo masculino (56,5 %) relativamente aos doentes do sexo feminino (43,5 %), sendo que a grande maioria dos doentes esteve internado no Serviço de Medicina Interna (99,2%) enquanto apenas uma ínfima parcela permaneceu nos Serviços Cirúrgicos (0,8 %). Do total dos doentes pertencentes ao grupo teste, cerca de 76,6 % foi submetido apelo menos um ciclo de quimioterapia durante a monitorização farmacocinética da amicacina.

A idade média dos doentes oncológicos foi de 54 anos, apresentando uma variação entre a idade mínima de 20 anos e a idade máxima de 85 anos. Atendendo à Figura 3, é possível constatar que a maioria destes doentes apresentou idades compreendidas entre os 45 e os 64 anos (43,43 %), inserindo-se dentro do grupo dos adultos não idosos.

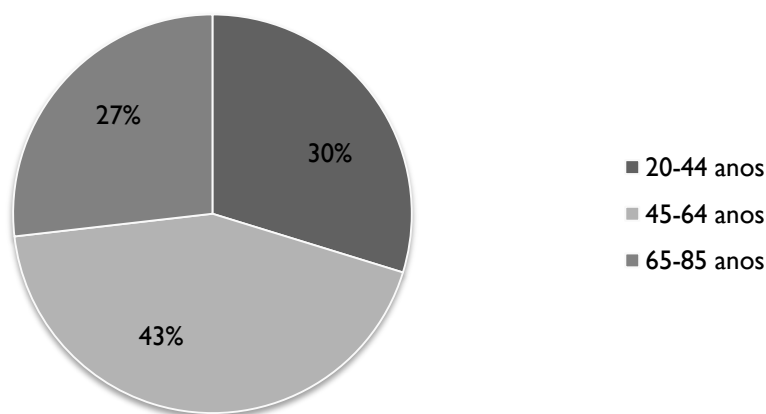


Figura 3: Distribuição dos doentes oncológicos de acordo com a idade (resultados expressos em frequência relativa, %).

Relativamente às caraterísticas antropométricas, o valor médio do IMC foi de 25,58 kg/m². Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), este valor de IMC enquadra-se no limiar mínimo da janela de valores que estipula um estado de excesso de peso e de pré-obesidade (25-29,9 kg/m²). Contudo é de ressaltar a variabilidade da população em estudo

no que diz respeito a este parâmetro. Tal como a Figura 4 demonstra, 1,90 % dos doentes apresentou magreza moderada com valores de peso abaixo dos considerados normais para a sua estatura ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$), enquanto cerca de 12 % dos doentes eram obesos, podendo diferenciar-se em várias classes: 8,48% dos doentes apresentou obesidade de classe I, 3,11 % dos doentes apresentou obesidade de classe II e 0,52 % dos doentes tinha obesidade de classe III, também designada por obesidade mórbida. Esta característica é importante, não só pelo grande conjunto de doenças que estão habitualmente associadas à obesidade, mas neste caso concreto da prescrição de um fármaco hidrofílico como a amicacina, influencia a forma de cálculo da dose a prescrever.

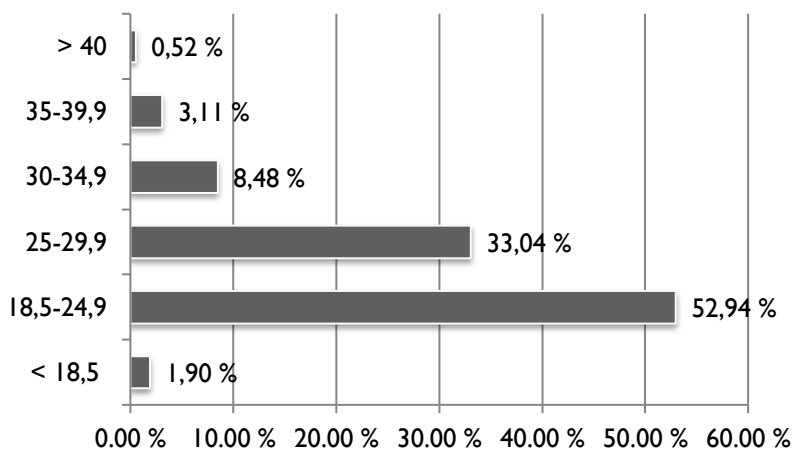


Figura 4: Distribuição da frequência do índice de massa corporal (kg/m^2) da população de doentes oncológicos, segundo a OMS.

A média da dose total acumulada de amicacina administrada na população em estudo durante o internamento dos doentes oncológicos foi de 190,81 mg/kg, para um tempo médio de tratamento de amicacina de 11,3 dias. Verificou-se um valor mínimo de dose total administrada de 21,43 mg/kg e um valor máximo de 1010,71 mg/kg. Este intervalo evidencia uma ampla gama de doses totais administradas, o que de certa forma é expectável pois aqui inserem-se os tratamentos convencionais e os de intervalo alargado, fator que será apresentado na secção 1.6. Por outro lado, verificou-se também que quanto maior o período de internamento e de tratamento, maior, obviamente, a dose total administrada.

Em média, os doentes oncológicos em estudo foram sujeitos a aproximadamente 1,6 monitorizações durante o período de internamento. Sendo que cada monitorização corresponde a um par de concentrações (valor de pico – $C_{\text{máx}}$ – e valor de vale - C_{min}), o valor anterior correspondeu a uma média de, aproximadamente, 3,3 concentrações obtidas por doente em estudo.

A variedade de doenças oncológicas descritas na Introdução da presente dissertação reflete-se na população teste (Tabela 16) destacando-se a Leucemia Mielóide Aguda com uma percentagem de frequência relativa superior a 35 %, seguida do Linfoma Não Hodgkin B Difuso de Células Grandes (com uma prevalência de 9,04 %), o Mieloma Múltiplo (6,50 %), Leucemia Linfoblástica Aguda (5,93 %), Leucemia Aguda de Tipo Celular Não Específico (4,80 %) e Síndrome Mielodisplásica (3,95 %).

Analisando a população em estudo de um modo mais generalizado é possível constatar que a leucemia e o linfoma são as patologias mais prevalentes no conjunto dos 354 doentes, sendo 200 os doentes que apresentam de leucemia e 97 linfoma. O mieloma múltiplo ocupa o terceiro lugar, afetando 23 doentes da população em estudo. Menos prevalentes, são as patologias Adenocarcinoma, Carcinoma da mama, Síndrome Hipereosinofílica, uma vez que cada uma afeta unicamente um doente.

Tabela 16: Frequência absoluta e relativa das patologias oncológicas identificadas nos 354 doentes do grupo teste.

Patologias	Frequência Absoluta	Frequência relativa (%)
Leucemia Mielóide Aguda	127	35,88
Linfoma Não Hodgkin Difuso B de Células Grandes	32	9,04
Mieloma Múltiplo	23	6,50
Leucemia Linfoblástica Aguda	21	5,93
Leucemia Aguda de Tipo Celular Não Específico	17	4,80
Síndrome Mielodisplásica	14	3,95
Linfoma Linfoblástico Difuso	12	3,39
Leucemia Promielocítica Aguda	12	3,39
Linfoma de Hodgkin	10	2,82
Linfoma Não Hodgkin	8	2,26
Linfoma Não Hodgkin B Folicular	7	1,98
Linfoma Não Hodgkin de Células do Manto	7	1,98
Linfoma de Burkitt	6	1,69
Linfomas de Células T Cutâneas e Periféricas	5	1,41
Leucemia Linfocítica Crónica	5	1,41
Leucemia Monocítica Aguda	5	1,41
Osteossarcoma	4	1,13
Linfoma Não Hodgkin Difuso	4	1,13
Leucemia Mielóide Crónica	4	1,13
Doença Mieloproliferativa Crónica	4	1,13
Leucemia Linfocítica Crónica B/Linfoma Linfocítico B com Trissomia 12	2	0,56
Leucemia Mielóide, Não Especificada	2	0,56
Leucemia Monocítica Crónica	2	0,56
Anemia Aplástica	2	0,56
Adenocarcinoma	1	0,28
Carcinoma da Mama	1	0,28
Linfoma	1	0,28
Linfoma de Hodgkin do Tipo Esclerose Nodular	1	0,28
Linfoma Gástrico	1	0,28
Linfoma Não Folicular Difuso Não Específico	1	0,28
Linfoma T Nasal	1	0,28
Linfoma T Angioimunoblástico	1	0,28
Leucemia Plasmocitária	1	0,28
Leucemia Linfoblástica T Cortical	1	0,28
Leucemia Linfóide, Não Especificada	1	0,28
Síndrome Hipereosinofílica	1	0,28

I.2. Grupo Controlo

O grupo controlo incluiu 275 doentes não oncológicos que estiveram internados no CHUC e foram sujeitos a terapia farmacológica antibacteriana com amicacina e respetiva monitorização farmacocinética, durante o período de tempo compreendido entre 2008 e 2016. Todos estes doentes encontravam-se internados no Serviço de Medicina Interna do C.H.U.C. A diferença entre a frequência relativa dos doentes do sexo masculino e feminino é maior relativamente à população oncológica: 64 % dos doentes não oncológico é do sexo masculino, sendo apenas pouco mais do que um terço dos doentes (36 %) do género feminino.

A média das idades rondou 70,89 anos, tendo variado entre os 25 e 85 anos. Mais de 3/4 da população dos doentes do grupo controlo tinha pelo menos 65 anos, sendo por isso um grupo maioritariamente composto por doentes idosos (Figura 5), contrariamente à população oncológica que era mais jovem.

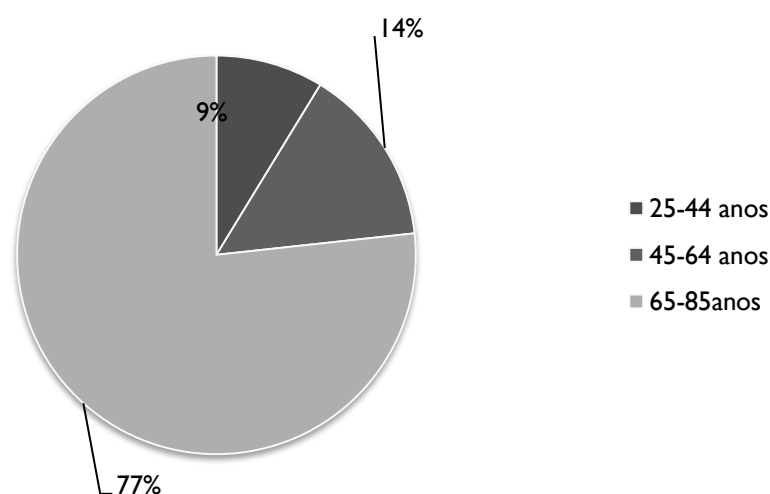


Figura 5: Distribuição dos doentes não oncológicos de acordo com a idade (resultados expressos em frequência relativa, %).

O valor médio do IMC calculado para o grupo controlo foi de 24,31 kg/m², valor que está no limiar mais alto da categoria que determina um peso normal para estatura do doente. De facto, tal como a Figura 6 mostra, mais de metade dos doentes do grupo controlo (61,09 %) apresentavam um valor de peso corporal adequado à altura, exibindo valores de IMC dentro da margem definida para o peso normal. Cerca de um terço dos doentes (27,27 %) encontrava-se em fase de pré-obesidade, devido ao ligeiro excesso de

peso que apresentam. E só uma pequena percentagem de doentes (6,55 %) apresentou algum grau de obesidade.

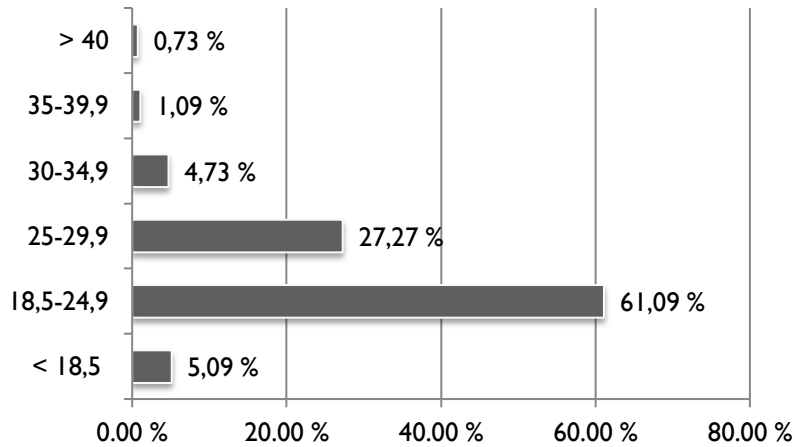


Figura 6: Distribuição da frequência do índice de massa corporal (kg/m^2) da população de doentes não oncológicos, segundo a OMS.

A dose total de amicacina administrada registou um valor médio de 214,59 mg/kg, para uma média de 13,7 dias de tratamento. As doses administradas, médias, são superiores às administradas ao grupo controlo. O valor médio de monitorizações a que o grupo controlo de doentes foi sujeito durante o tempo de internamento foi de 2,2 originando um valor médio de 4 pares de concentrações plasmáticas de amicacina para cada doente.

2. Caracterização Farmacocinética da População Oncológica

Dos 354 doentes oncológicos em estudo resultou um total de 578 monitorizações séricas, obtidas em condições de completo estado de equilíbrio estacionário. Da totalidade das monitorizações séricas obtidas 16 correspondem à administração da amicacina sob regime convencional e as restantes 562 correspondem ao tratamento seguindo um regime de intervalo alargado.

As características do grupo teste relativamente à monitorização farmacocinética da amicacina, C_{\min} e C_{\max} e principais parâmetros farmacocinéticos estimados encontram-se resumidos na Tabela 17, a qual apresenta os resultados de acordo com as respetivas médias aritméticas, desvio padrão e coeficiente de variação.

Como é sabido, há características dos doentes – sejam elas de carácter demográfico, clínico, fisiopatológico ou farmacológico – que poderão influenciar e determinar o comportamento cinético dos fármacos. Tendo este aspeto em mente, procedeu-se, nas secções seguintes, à avaliação da dependência de algumas destas características com o comportamento cinético da amicacina, expresso nos valores de clearance e volume de distribuição do fármaco e que se apresentam no ponto seguinte.

Tabela 17: Caracterização da população oncológica (teste) de acordo com o número de monitorizações, dose diária, concentrações mínima (C_{\min}) e máxima (C_{\max}), e parâmetros farmacocinéticos estimados para a amicacina.

Grupo teste, n = 578		Média ± Desvio Padrão	Mínimo – Máximo	CV (%)
Nº Monitorizações		2,1 ± 1,1	1 – 6	52,38
Dose diária (mg)		1 170,8000 ± 294,1090	500 – 2 000	25,12
C_{\min} (µg/mL)	Regime Convencional	4,2156 ± 4,9767	0,05 – 16,70	118,05
	Regime Intervalo Alargado	1,8673 ± 2,8804	0,05 – 25,40	154,25
C_{\max} (µg/mL)	Regime Convencional	21,7750 ± 6,6392	12,00 – 33,80	30,49
	Regime Intervalo Alargado	43,9956 ± 14,2551	13,00 – 95,40	32,40
K_e (h ⁻¹)		0,1744 ± 0,0589	0,0089 – 0,5769	33,777
$T_{1/2}$ (h)		4,75 ± 4,08	1,20 – 78,20	85,89
CL (mL/min)		3,7088 ± 1,6393	0,5017 – 15,26	44,20
V_d (L/kg)		0,3755 ± 0,1261	0,1876 – 1,7314	33,58

CL, Clearance da amicacina; CV, Coeficiente de variação; K_e , Constante de eliminação da amicacina; $T_{1/2}$, Tempo de semi-vida; V_d , Volume de distribuição.

3. Influência da Doença Oncológica e da Quimioterapia na Farmacocinética da Amicacina

Uma vez que se pretende com a presente tese avaliar a farmacocinética da amicacina em doentes oncológicos, a população do grupo teste foi dividida tendo em conta se os doentes estavam, no período da monitorização, a ser submetidos a tratamentos de quimioterapia ou não e ambos comparados entre si e com a população de referência. Assim sendo, das 578 monitorizações séricas obtidas, 439 decorreram em doentes com quimioterapia enquanto 139 foram realizadas em doentes sem qualquer protocolo de tratamento de quimioterapia durante aquele período. Na Tabela 18 encontram-se caracterizadas as monitorizações associadas às duas sub-populações oncológicas e à população controlo.

A média das doses diárias administrada aos dois grupos de doentes oncológicos foi muito semelhante. Contudo, independentemente do regime terapêutico instituído (convencional ou regime intervalo alargado), a amicacina atingiu valores de concentrações plasmáticas superiores no grupo de doentes sem quimioterapia em relação ao grupo de doentes com quimioterapia. Isso torna-se bastante evidente ao analisar as suas $C_{\text{máx}}$ e C_{min} , mas particularmente a $C_{\text{máx}}/\text{dose}$ e $C_{\text{min}}/\text{dose}$, para as quais os valores de p foram, respetivamente, inferiores a 0,05 e 0,003 (Tabela 18).

A realidade é que as duas subpopulações oncológicas apresentaram diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito à clearance da amicacina (Tabela 18), sendo que o grupo de doentes oncológicos com quimioterapia exibiu um valor médio de clearance superior em quase uma unidade comparativamente ao grupo de doentes sem quimioterapia. Estas diferenças tornam-se bastante evidentes na Figura 7. Deste modo, entende-se que, neste primeiro grupo de doentes, o fármaco foi depurado do organismo mais rapidamente (Figura 7) o que se traduziu num tempo médio de semi-vida também inferior relativamente ao grupo de doentes sem quimioterapia (4,50 h \pm 2,79 versus 5,55 h \pm 6,62).

Tabela 18: Avaliação dos parâmetros cinéticos nos doentes oncológicos sujeitos ou não a quimioterapia e nos doentes do grupo controlo (não oncológico).

	Grupo com quimioterapia (n=439)		Grupo sem quimioterapia (n=139)		Grupo controlo n=602	
	Média ± DP (Mín - Máx)	CV (%)	Média ± DP (Mín - Máx)	CV (%)	Média ± DP (Mín - Máx)	CV (%)
Idade (anos)	51,74 ± 15,28 (20 – 83)	29,53	56,78 ± 15,24 (23 – 85)	26,84	69,76 ± 14,05 (25 – 85)	20,14
Nº Monitorizações	2,1 ± 1,1 (1 – 6)	52,38	2,2 ± 1,1 (1 – 5)	50,00	3,2 ± 2,4 (1 – 14)	75,00
Dose diária (mg)	1 183,7700 ± 298,3780 (500 – 2 000)	25,21	1 129,8600 ± 277,2610 (500 – 1 750)	24,54	868,5600 ± 383,5010 (250 – 1 750)	44,15
C _{min} /Dose (L)	0,00168 ± 0,00310*** (0,00003 – 0,03340)	184,52	0,00239 ± 0,00423*** (0,00005 – 0,04000)	176,99	0,00942 ± 0,01460 (0,00005 – 0,18000)	154,99
C _{min} (µg/ml)	RC 3,5250 ± 4,3403 (0,05 – 16,70)	123,13	9,0500 ± 8,5560 (3,00 – 15,10)	94,54	8,8273 ± 9,4598 (0,05 – 90,00)	107,17
	RIA 1,7456 ± 2,8418 (0,05 – 25,40)	162,80	2,2449 ± 2,9759 (0,05 – 20,10)	132,56	1,65 ± 0,9192 (0,05 – 42,90)	132,20
C _{máx} /Dose (L)	0,03647 ± 0,01088* (0,01000 – 0,09000)	29,83	0,04220 ± 0,01290* (0,01000 – 0,09000)	33,40	0,04910 ± 0,02029 (0,01000 – 0,21000)	41,33
C _{máx} (µg/ml)	RC 21,4286 ± 5,9706 (12,00 – 33,30)	27,86	24,2000 ± 13,5765 (14,60 – 33,80)	56,10	29,0703 ± 12,9929 (9,90 – 107,00)	44,69
	RIA 43,0042 ± 13,6273 (15,10 – 88,20)	31,69	47,0709 ± 15,7058 (13,00 – 95,40)	33,37	37,0000 ± 17,0670 (13,20 – 130,60)	37,18
CL (mL/min)	3,9021 ± 1,7046* (0,5017 – 15,2641)	43,68	3,0983 ± 1,2327* (0,7322 – 9,3411)	39,79	2,7778 ± 1,4758 (0,4213 – 9,8380)	53,13
V _d (L/kg)	0,3783 ± 0,1104 (0,1921 – 0,8480)	29,18	0,3668 ± 0,1667 (0,1876 – 1,7314)	45,45	0,3764 ± 0,1775 (0,1007 – 1,6450)	47,16
K _e (h ⁻¹)	0,1800 ± 0,0603 (0,0174 – 0,5769)	33,50	0,1570 ± 0,0509 (0,0089 – 0,3029)	32,42	0,1406 ± 0,0836 (0,0158 – 0,6463)	59,46
T _{1/2} (h)	4,50 ± 2,79** (1,20 – 39,90)	62,00	5,55 ± 6,62** (2,30 – 78,20)	119,27	6,95 ± 5,21 (1,10 – 43,80)	75,06

CL, Clearance da amicacina; C_{máx}, Concentração máxima (pico) da amicacina; C_{min}, Concentração mínima (vale) da amicacina; CV, Coeficiente de variação; K_e, Constante de eliminação da amicacina; Máx, Valor máximo; Min, Valor Mínimo; RC, Regime Convencional; RIA, Regime de Intervalo Alargado; T_{1/2}, Tempo de semi-vida; V_d, Volume de distribuição; * p<0,05; ** p<0,005; *** p<0,002 com aplicação do teste t-Student relativamente aos grupos de doentes oncológicos do estudo.

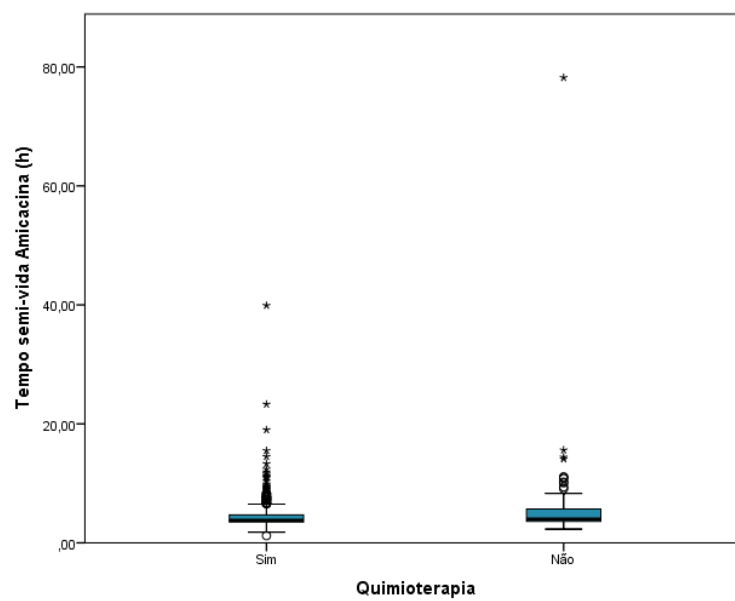
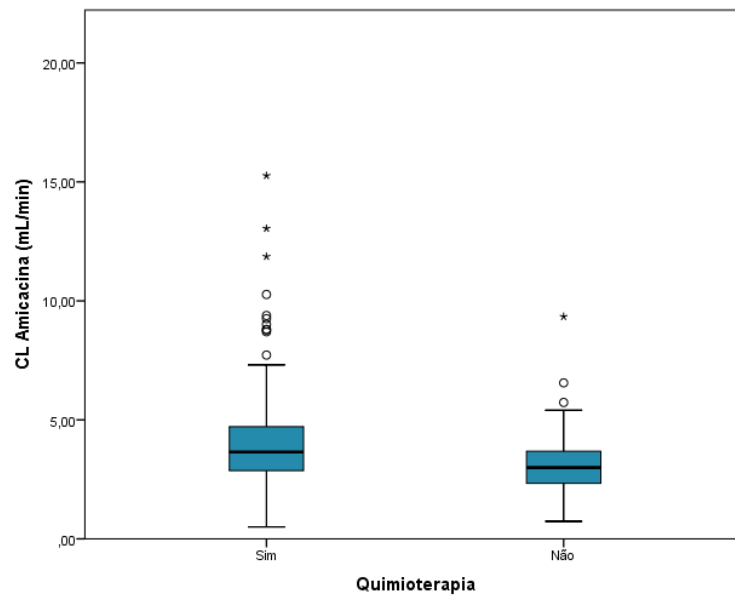


Figura 7: Variação dos valores de clearance e do tempo de semi-vida da amicacina observados nos dois grupos de doentes oncológicos: com (+) e sem (-) quimioterapia.

Por oposição, os valores de volume de distribuição e de constante de eliminação sugerem ser independentes da quimioterapia e não apresentam diferenças estatisticamente significativas (Tabela 18 e Figura8). No entanto, é interessante destacar que o grupo de doentes sem quimioterapia apresentou um valor máximo de volume de distribuição muito elevado (1,7314 L/kg) apresentando cerca de uma unidade e meia de diferença relativamente ao valor mínimo. A grandeza deste valor máximo de volume de distribuição de amicacina ($V_d > 1$ L/kg) sugere que possivelmente haja acumulação do fármaco nos doentes que apresentam valores elevados deste modo, com consequências na concentração máxima de fármaco (diminuição da $C_{m\acute{a}x}$). Realmente, verificou-se que dois doentes sem quimioterapia apresentaram volumes de distribuição da amicacina de 1,0836 L/kg e 1,7314 L/kg e, conseqüentemente, valores de concentrações plasmáticas mínimas muito elevadas de 5,7 $\mu\text{g/mL}$ e 20 $\mu\text{g/mL}$, respetivamente.

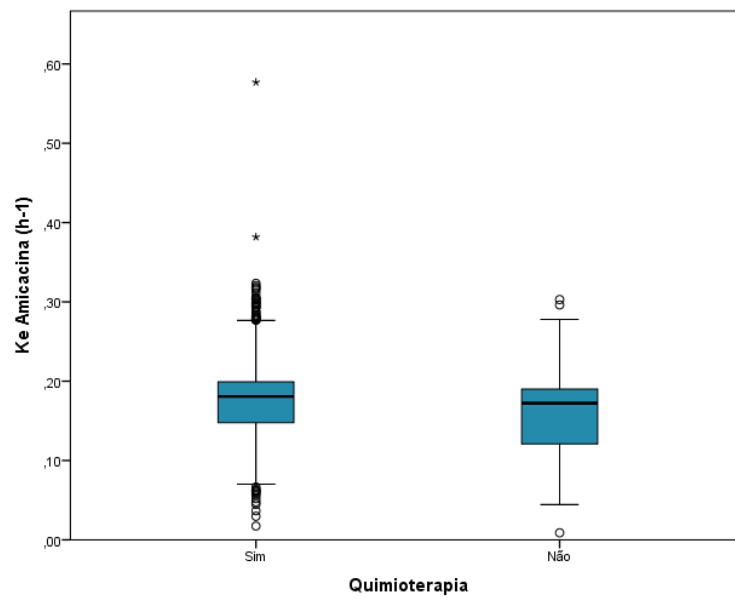
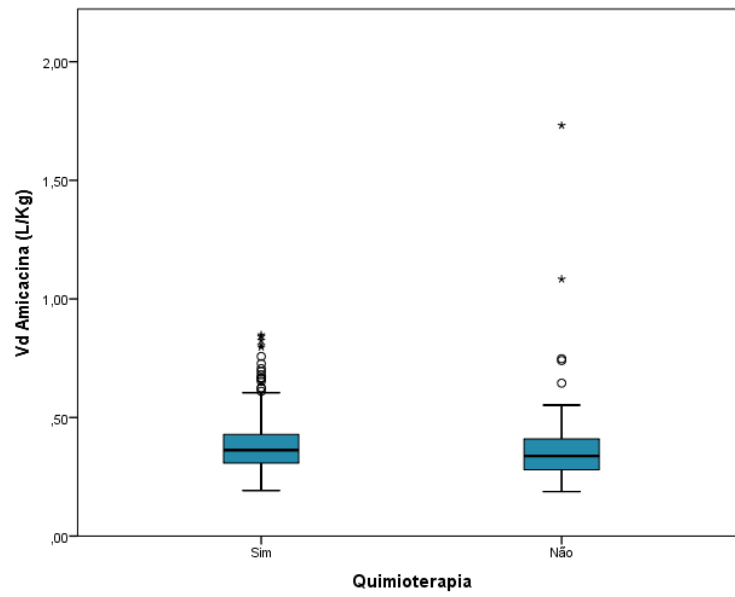


Figura 8: Variação do volume de distribuição e da constante de eliminação da amicacina nos dois grupos de doentes oncológicos: com (+) sem (-) quimioterapia.

Analisando do mesmo modo os grupos de doentes oncológicos comparativamente com o grupo de doentes não oncológicos (Tabela 18) é possível notar que este último grupo foi administrado com uma dose diária inferior em mais de 300 unidades comparativamente com grupo de doentes com quimioterapia e em mais de 200 unidades considerando o grupo de doentes oncológicos sem quimioterapia.

O fármaco foi depurado mais lentamente no grupo controlo, devido à diminuição dos valores de CL e, conseqüentemente, o seu valor de tempo de semi-vida aumentou. Nota-se ainda, com base na Figura 9, que o grupo controlo apresenta um valor de clearance da amicacina inferior ao grupo oncológico sem quimioterapia, e ainda mais inferior ao grupo com quimioterapia (2,7778 mL/min \pm 1,4758 versus 3,0983 mL/min \pm 1,2327 versus 3,9021 mL/min \pm 1,7046, respetivamente) apresentando diferenças estatísticas significativas relativamente a este último grupo (Figura 9).

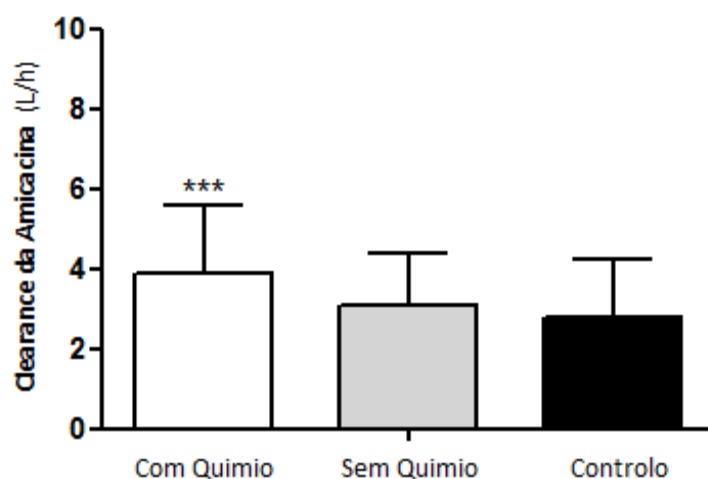


Figura 9: Clearance da amicacina nos três grupos em estudo: com quimioterapia (N=439), sem quimioterapia (N=139) e grupo controlo (não oncológico, N=602); Resultados expressos em média \pm desvio padrão em relação ao grupo controlo de acordo com *one-way* ANOVA.

À semelhança do que se verificou entre os grupos de doentes oncológicos, o volume de distribuição também aparentou ser semelhante no grupo não oncológico: o valor médio aproxima-se muito dos valores médios nos grupos oncológicos, não havendo diferenças entre si (Figura 10).

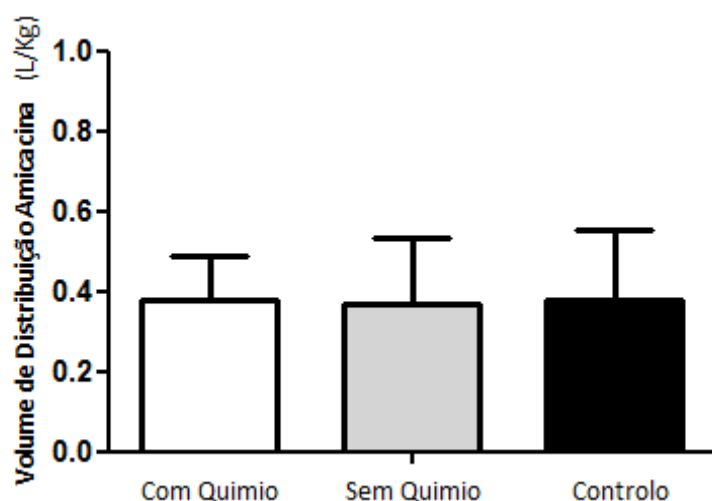


Figura 10: Volume de distribuição da amicacina nos três grupos em estudo: com quimioterapia (N= 439), sem quimioterapia (N=139) e grupo controlo (não oncológico, N=602); Resultados expressos em média ± desvio padrão.

A diminuição do valor da clearance do fármaco nos doentes não oncológicos é acompanhada por uma menor constante de eliminação e, conseqüentemente, a uma acumulação de amicacina que se reflete na C_{min} . De facto, os doentes não oncológicos apresentam um valor médio de concentração mínima inferior em regime de intervalo alargado relativamente aos grupos de doentes oncológicos, sendo estatisticamente diferente do grupo de doentes sem quimioterapia (Figura 11).

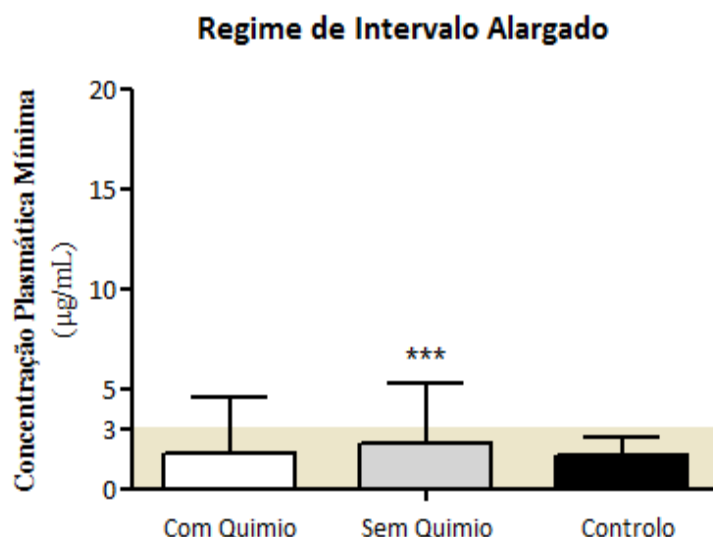


Figura 11: Avaliação do vale de amicacina no RIA nos três grupos em estudo com quimioterapia (N=425), sem quimioterapia (N=139) e grupo controlo (não oncológico, N=602); Na figura, o sombreado apresenta o intervalo ideal para concentração plasmática mínima da amicacina em RIA; Resultados expressos em média \pm desvio padrão; $p < 0.0001$ (***) em relação ao grupo controlo de acordo com *one-way ANOVA*.

Já em relação à concentração máxima verificada nos doentes não oncológicos, esta demonstrou ser inferior aos doentes com quimioterapia, e também inferior aos doentes sem quimioterapia, sendo diferente estatisticamente destes dois grupos. O aumento das concentrações plasmáticas máximas registado nos doentes sem quimioterapia é diferente estatisticamente em relação ao grupo de doentes com quimioterapia (Figura 12).

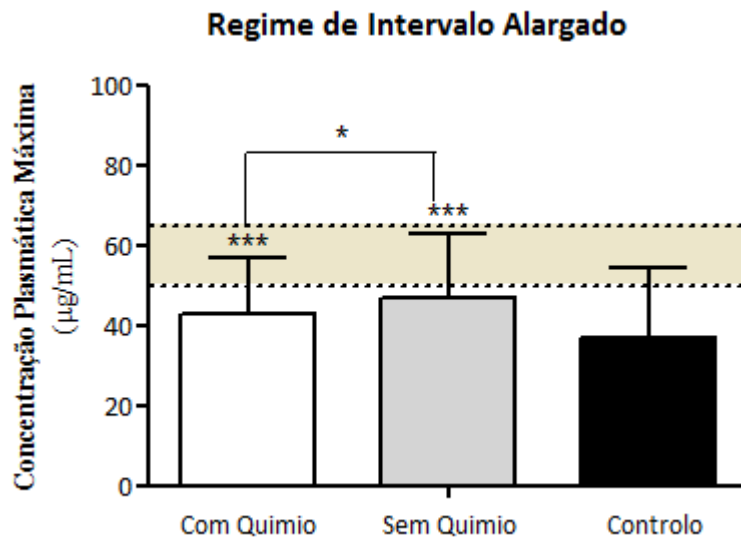


Figura 12: Avaliação do pico de amicacina no RIA nos três grupos em estudo: com quimioterapia (N=425), sem quimioterapia (N=139) e grupo controlo (não oncológico, N=602); Na figura, o sombreado apresenta o intervalo ideal para concentração plasmática máxima da amicacina em RIA; Resultados expressos em média \pm desvio padrão; $p < 0.0001$ (***) em relação ao grupo controlo e $p < 0,05$ (*) observado entre as duas sub-populações oncológicas de acordo com *one-way* ANOVA e teste de Tukey.

4. Avaliação das Concentrações Plasmáticas da Amicacina

Tendo em conta a variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos a que a amicacina demonstrou nos diferentes grupos de doentes, avaliou-se as concentrações plasmáticas dosificadas. Nesta avaliação, foi tida em consideração a margem terapêutica estabelecida para este regime nos CHUC, EPE.

A Tabela 19 mostra as respetivas frequências relativas às concentrações plasmáticas da amicacina nos dois regimes terapêuticos na população em estudo e no grupo de controlo.

Dos dados observados na Tabela 19 destaca-se a elevada percentagem de monitorizações relativas às C_{\min} consideradas dentro da margem terapêutica em regime de intervalo alargado em doentes oncológicos com e sem quimioterapia, (87 % e 78 %) respetivamente. Estes valores excedem bastante os observados em doentes não oncológicos (63 %).

No grupo de doentes com quimioterapia sujeito a terapêutica com amicacina sob regime convencional (com administração diária de 12 h/12 h), uma percentagem considerável das monitorizações apresentou-se infra dosificada tanto relativamente à C_{\min} como à C_{\max} (85,71 %, em ambas). Uma menor percentagem das monitorizações (21,43 %) apresentou valores vale e pico dentro da margem terapêutica a este regime de administração (respetivamente, 7,14 % e 14,29 %) enquanto apenas 7,14 % das monitorizações demonstrou ter um vale de amicacina superior ao limite máximo de 10 µg/mL. Considerando ainda os doentes com quimioterapia mas focando aqueles que estiverem em tratamento de regime de intervalo alargado (24 h/24 h ou 48 h/48 h), verificou-se uma elevada percentagem de monitorizações (71,76 %) com registo de C_{\max} infra dosificados, com apenas 21,41 % a apresentarem valores dentro da margem terapêutica.

As monitorizações dos doentes sem quimioterapia em regime de intervalo alargado apresentaram um comportamento semelhante aos doentes com quimioterapia e sujeitos ao mesmo regime de administração. Deste modo, também mais de metade das monitorizações (63,50 %) apresentou concentrações infra dosificadas para o pico plasmático e cerca de 13 % exibiu concentrações máximas supra dosificadas, enquanto apenas 22,63 % manteve as suas concentrações máximas dentro da janela terapêutica adequada.

Tabela 19: Frequências relativas (%) das concentrações plasmáticas da amicacina dos doentes do estudo de acordo com a margem terapêutica de cada regime de administração.

População oncológica

Doentes com quimioterapia

Regime convencional (n=14)

C_{\min} ($\mu\text{g/mL}$)	Infradosificado ($< 7 \mu\text{g/mL}$)	85,71 % (12)
	Dentro da margem terapêutica ($7 - 10 \mu\text{g/mL}$)	7,14 % (1)
	Supradosificado ($> 10 \mu\text{g/mL}$)	7,14 % (1)
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	Infradosificado ($< 30 \mu\text{g/mL}$)	85,71 % (12)
	Dentro da margem terapêutica ($30 - 40 \mu\text{g/mL}$)	14,29 % (2)
	Supradosificado ($> 40 \mu\text{g/mL}$)	0

Regime de intervalo alargado (n=425)

C_{\min} ($\mu\text{g/mL}$)	Dentro da margem terapêutica ($< 3 \mu\text{g/mL}$)	87,06 % (370)
	Supradosificado ($\geq 3 \mu\text{g/mL}$)	12,94 % (55)
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	Infradosificado ($< 50 \mu\text{g/mL}$)	71,76 % (305)
	Dentro da margem terapêutica ($50 - 64 \mu\text{g/mL}$)	21,41 % (91)
	Supradosificado ($> 64 \mu\text{g/mL}$)	6,82 % (29)

Doentes sem quimioterapia

Regime convencional (n=2)

C_{\min} ($\mu\text{g/mL}$)	Infradosificado ($< 7 \mu\text{g/mL}$)	50 % (1)
	Dentro da margem terapêutica ($7 - 10 \mu\text{g/mL}$)	-
	Supradosificado ($> 10 \mu\text{g/mL}$)	50 % (1)
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	Infradosificado ($< 25 \mu\text{g/mL}$)	50 % (1)
	Dentro da margem terapêutica ($25 - 40 \mu\text{g/mL}$)	50 % (1)
	Supradosificado ($> 40 \mu\text{g/mL}$)	-

Regime de intervalo alargado (n=137)

C_{\min} ($\mu\text{g/mL}$)	Dentro da margem terapêutica ($< 3 \mu\text{g/mL}$)	78,83 % (108)
	Supradosificado ($\geq 3 \mu\text{g/mL}$)	21,17 % (29)
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	Infradosificado ($< 50 \mu\text{g/mL}$)	63,50 % (87)
	Dentro da margem terapêutica ($50 - 64 \mu\text{g/mL}$)	22,63 % (31)
	Supradosificado ($> 64 \mu\text{g/mL}$)	13,87 % (19)

Grupo controlo

Regime convencional (n=229)

C_{\min} ($\mu\text{g/mL}$)	Infradosificado ($< 7 \mu\text{g/mL}$)	50,40 % (120)
	Dentro da margem terapêutica ($7 - 10 \mu\text{g/mL}$)	19,65 % (45)
	Supradosificado ($> 10 \mu\text{g/mL}$)	27,95 % (64)
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	Infradosificado ($< 25 \mu\text{g/mL}$)	62,88 % (144)
	Dentro da margem terapêutica ($25 - 40 \mu\text{g/mL}$)	24,89 % (57)
	Supradosificado ($> 40 \mu\text{g/mL}$)	12,23 % (28)

Regime de intervalo alargado (n=373)

C_{\min} ($\mu\text{g/mL}$)	Dentro da margem terapêutica ($< 3 \mu\text{g/mL}$)	63,00 % (235)
	Supradosificado ($\geq 3 \mu\text{g/mL}$)	37,00 % (138)
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	Infradosificado ($< 50 \mu\text{g/mL}$)	65,15 % (243)
	Dentro da margem terapêutica ($50 - 64 \mu\text{g/mL}$)	23,59 % (88)
	Supradosificado ($> 64 \mu\text{g/mL}$)	11,26 % (42)

Se a C_{\min} está relacionada com o aumento da possibilidade de acumulação do fármaco e conseqüente aumento da toxicidade, a C_{\max} deve encontrar-se pelo menos dentro da margem terapêutica para induzir um melhor resultado e eficácia clínica. Deste modo, e tendo esta premissa presente, avaliou-se a eficácia clínica dos doentes em regime de intervalo alargado e de acordo com os valores apresentados a nível de concentrações plasmáticas (Tabela 20).

Em regime de intervalo alargado, verificou-se que os doentes oncológicos com quimioterapia apresentaram uma maior percentagem das monitorizações cujas C_{\max} se encontravam infradosificadas comparativamente ao mesmo regime de administração em doentes não oncológicos sem quimioterapia (71,76 % e 63,50 %, respetivamente, Tabela 19). Estes valores refletem-se na diferença (ainda que ligeira) de percentagem de doentes oncológicos com quimioterapia que demonstrou eficácia clínica com $C_{\max} < 50 \mu\text{g/mL}$ (32,13 %) em relação aos doentes oncológicos sem quimioterapia (27,59 %) com concentrações máximas abaixo do mesmo valor limite. Os dois grupos de doentes oncológicos registaram uma percentagem similar de concentrações plasmáticas máximas dentro da margem terapêutica neste regime de administração. Contudo, para os valores de concentrações máximas recomendadas, os doentes oncológicos sem quimioterapia demonstraram uma maior percentagem de monitorizações com resultados clínicos eficazes (45,16 %) comparativamente aos doentes oncológicos com quimioterapia (36,26 %).

Tabela 20: Frequência relativa (%) de eficácia clínica registada nos grupos de doentes do estudo em regime de administração de intervalo alargado.

Grupo oncológico (teste)

Doentes com quimioterapia

Regime de intervalo alargado (n=425)

C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	Dentro da margem terapêutica ($<3\mu\text{g/mL}$)	31,08 % (115)
	Supradosificado ($\geq 3 \mu\text{g/mL}$)	52,73 % (29)
$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/mL}$)	Infradosificado ($< 50 \mu\text{g/mL}$)	32,13 % (98)
	Dentro da margem terapêutica (50 – 64 $\mu\text{g/mL}$)	36,26 % (33)
	Supradosificado ($> 64 \mu\text{g/mL}$)	44,83 % (13)

Doentes sem quimioterapia

Regime de intervalo alargado (n=137)

C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	Dentro da margem terapêutica ($<3\mu\text{g/mL}$)	36,11 % (39)
	Supradosificado ($\geq 3 \mu\text{g/mL}$)	20,69 % (6)
$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/mL}$)	Infradosificado ($< 50 \mu\text{g/mL}$)	27,59 % (24)
	Dentro da margem terapêutica (50 – 64 $\mu\text{g/mL}$)	45,16 % (14)
	Supradosificado ($> 64 \mu\text{g/mL}$)	36,84 % (7)

Grupo não oncológico (controlo)

Regime de intervalo alargado (n=373)

C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	Dentro da margem terapêutica ($<3\mu\text{g/mL}$)	22,98 % (54)
	Supradosificado ($\geq 3 \mu\text{g/mL}$)	21,01 % (29)
$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/mL}$)	Infradosificado ($< 50 \mu\text{g/mL}$)	22,63 % (55)
	Dentro da margem terapêutica (50 – 64 $\mu\text{g/mL}$)	26,14 % (23)
	Supradosificado ($> 64 \mu\text{g/mL}$)	11,90 % (5)

5. Influência da Idade nos Parâmetros Farmacocinéticos da Amicacina

Como demonstrado nas secções anteriores (secção 3, Tabela 18), foi notável a diferença de idades dos doentes controlo e os doentes oncológicos; dentro deste último, foi também relevante a diferença de idades entre as sub-populações com e sem quimioterapia (Tabela 18). De facto, a idade está intimamente ligada à perda das funções biológicas do ser humano. O aumento inevitável da idade acarreta consigo alterações fisiológicas no organismo que são comuns à maioria dos indivíduos. Estas alterações fisiológicas refletem-se na capacidade que o organismo tem de absorver, metabolizar e eliminar os fármacos até à presença dos seus locais de ação.

Torna-se, assim, importante “neutralizar” a diferença das idades aquando se avalia a influência da quimioterapia na farmacocinética da amicacina. Tendo este aspeto em consideração, as duas subpopulações de doentes oncológicos detalhados na secção anterior foram subdivididos de acordo com a sua idade e caracterizadas de acordo com os parâmetros farmacocinéticos da amicacina (Tabela 21). Na Tabela 21 encontram-se ainda descritos os parâmetros observados no grupo controlo (não oncológico).

Tabela 21: Resultados da avaliação dos parâmetros farmacocinéticos da amicacina em função dos grupos etários em doentes oncológicos sujeitos (+) ou não (-) a quimioterapia e dos doentes não oncológicos (grupo controlo, GC).

		20 – 44 Anos	45 – 64 Anos	65 – 85 Anos	
Nº Monitorizações	+	Média ± DP (Min – Máx)	2,4 ± 1,2 (1 – 6)	2,0 ± 1,1 (1 – 5)	1,9 ± 0,9 (1 – 4)
		CV (%)	50,00	55,00	47,37
	-	Média ± DP (Min – Máx)	2,5 ± 1,1 (1 – 4)	2,2 ± 1,1 (1 – 5)	2,0 ± 0,9 (1 – 4)
		CV (%)	44,00	52,38	45,00
	GC	Média ± DP (Min – Máx)	2,3 ± 0,9 (1 – 4)	5,4 ± 3,7 (1 – 14)	2,6 ± 1,4 (1 – 8)
		CV (%)	39,13	68,52	53,85

Dose diária (mg)	+	Média ± DP (Min - Máx)	1 247,2200 ± 311,8730 (500 - 2 000)	1 181,11000 ± 297,7370 (500 - 2 000)	1 105,86000 ± 263,0020 (500 - 1 750)
		CV (%)	25,01	25,21	23,78
	-	Média ± DP (Min - Máx)	1 176,7900 ± 233,9210 (1 000 - 1 750)	1 134,3300 ± 284,8720 (500 - 1 750)	1 093,0000 ± 291,4660 (500 - 1 500)
		CV (%)	19,88	25,11	26,67
	GC	Média ± DP (Min - Máx)	783,3300 ± 368,3500 (250 - 1 500)	1 087,8000 ± 418,5420 (500 - 1 750)	814,0000 ± 350,9280 (250 - 1 750)
		CV (%)	47,02	38,48	43,11
C _{min} /Dose (L)	+	Média ± DP (Min - Máx)	0,00125 ± 0,00297 (0,00003 - 0,03340)	0,00153 ± 0,00240 (0,00003 - 0,01407)	0,00250 ± 0,00402 (0,00005 - 0,02540)
		CV (%)	237,60	156,86	160,80
	-	Média ± DP (Min - Máx)	0,00098 ± 0,00098 (0,00005 - 0,00570)	0,00250 ± 0,00511 (0,00005 - 0,04000)	0,00314 ± 0,00386 (0,00005 - 0,02010)
		CV (%)	100,00	204,40	122,93
	GC	Média ± DP (Min - Máx)	0,00518 ± 0,00713 (0,00010 - 0,03640)	0,00400 ± 0,00777 (0,00005 - 0,07020)	0,01143 ± 0,01613 (0,00005 - 0,18000)
		CV (%)	137,64	194,25	141,12
C _{min} (µg/mL)	+	Média ± DP (Min - Máx)	7,6333 ± 7,8545 (2,90 - 16,70)	1,6643 ± 1,6479 (0,05 - 5,00)	3,7000 ± 3,1739 (1,10 - 7,70)
		CV (%)	102,90	99,01	85,78
	RC	Média ± DP (Min - Máx)	-	9,0500 ± 8,5560 (3,00 - 15,10)	-
		CV (%)	-	94,54	-
	GC	Média ± DP (Min - Máx)	4,0292 ± 3,9571 (0,05 - 18,20)	5,5304 ± 6,8182 (0,05 - 35,10)	9,9994 ± 10,0249 (0,05 - 90,00)
		CV (%)	98,21	123,29	100,26
	+	Média ± DP (Min - Máx)	1,2227 ± 1,6133 (0,05 - 12,00)	1,7410 ± 2,8327 (0,05 - 21,10)	2,4425 ± 3,8324 (0,05 - 25,40)
		CV (%)	131,95	162,71	156,90
	- RIA	Média ± DP (Min - Máx)	1,0982 ± 0,9569 (0,05 - 5,70)	2,1062 ± 2,7486 (0,05 - 20,00)	3,1795 ± 3,7963 (0,05 - 20,10)
		CV (%)	87,13	130,50	119,40
	GC	Média ± DP (Min - Máx)	1,5571 ± 1,2444 (0,10 - 5,40)	2,1521 ± 2,4384 (0,05 - 13,30)	4,3725 ± 5,4533 (0,05 - 42,90)
		CV (%)	79,92	113,30	124,72
C _{máx} /Dose (L)	+	Média ± DP (Min - Máx)	0,03486 ± 0,01044 (0,01000 - 0,07000)	0,03620 ± 0,01124 (0,01000 - 0,07000)	0,03901 ± 0,01044 (0,02000 - 0,09000)
		CV (%)	29,97	31,05	26,76
	-	Média ± DP (Min - Máx)	0,04110 ± 0,00994 (0,02000 - 0,06000)	0,04130 ± 0,01434 (0,01000 - 0,09000)	0,04410 ± 0,01226 (0,02000 - 0,08000)
		CV (%)	24,18	34,72	27,80
	GC	Média ± DP (Min - Máx)	0,04380 ± 0,01388 (0,02000 - 0,08000)	0,04340 ± 0,01722 (0,01000 - 0,13000)	0,05130 ± 0,02125 (0,01000 - 0,21000)
		CV (%)	31,69	39,68	41,42
C _{máx} (µg/mL)	+	Média ± DP (Min - Máx)	28,7667 ± 5,5338 (22,60 - 33,30)	18,1571 ± 4,3749 (12,00 - 23,10)	21,6500 ± 4,1106 (18,50 - 27,60)
		CV (%)	19,24	24,09	18,99
	RC	Média ± DP (Min - Máx)	-	24,2000 ± 13,5765 (14,60 - 33,80)	-
		CV (%)	-	56,10	-
	GC	Média ± DP (Min - Máx)	23,1167 ± 7,6906 (10,90 - 43,10)	29,5893 ± 11,8331 (11,60 - 62,60)	29,7955 ± 13,5472 (9,90 - 107,00)
		CV (%)	-	-	-

		CV (%)	33,27	39,99	45,47
RIA	+	Média ± DP (Min - Máx)	43,0064 ± 13,7871 (17,20 - 88,20)	42,8232 ± 14,4392 (15,10 - 83,90)	43,3009 ± 12,0600 (19,90 - 83,90)
		CV (%)	32,06	33,72	27,85
	-	Média ± DP (Min - Máx)	48,1507 ± 14,4779 (21,80 - 95,40)	46,4831 ± 16,3015 (13,00 - 86,10)	47,2523 ± 15,8657 (17,50 - 84,00)
		CV (%)	30,07	35,07	33,58
	GC	Média ± DP (Min - Máx)	43,2619 ± 13,1054 (23,00 - 64,00)	48,7526 ± 19,3822 (13,60 - 130,60)	45,0318 ± 16,3296 (13,20 - 99,30)
		CV (%)	30,29	39,76	36,26
K _e (hr ⁻¹)	+	Média ± DP (Min - Máx)	0,1876 ± 0,050 (0,0559 - 0,3234)	0,1872 ± 0,0664 (0,0174 - 0,5769)	0,1581 ± 0,0571 (0,0297 - 0,3018)
		CV (%)	26,65	35,47	36,12
	-	Média ± DP (Min - Máx)	0,1856 ± 0,0352 (0,0624 - 0,2961)	0,1587 ± 0,0474 (0,0089 - 0,3029)	0,1363 ± 0,0558 (0,0444 - 0,2780)
		CV (%)	18,97	29,87	40,94
	GC	Média ± DP (Min - Máx)	0,2355 ± 0,1547 (0,0633 - 0,6463)	1,1603 ± 0,0899 (0,0161 - 0,5845)	0,1250 ± 0,0606 (0,0158 - 0,4088)
		CV (%)	65,69	7,75	48,48
T _{1/2} (h)	+	Média ± DP (Min - Máx)	4,03 ± 1,49 (2,10 - 12,40)	4,40 ± 3,24 (1,20 - 39,90)	5,28 ± 3,13 (2,30 - 23,30)
		CV (%)	36,97	73,64	59,28
	-	Média ± DP (Min - Máx)	3,97 ± 1,47 (2,30 - 11,10)	5,85 ± 9,16 (2,30 - 78,20)	6,1045 ± 2,9223 (2,50 - 15,60)
		CV (%)	37,03	156,58	57,87
	GC	Média ± DP (Min - Máx)	4,08 ± 2,22 (1,10 - 11,00)	6,31 ± 5,43 (1,20 - 43,00)	7,43 ± 5,26 (1,70 - 43,80)
		CV (%)	54,41	86,05	70,79
CL (mL/min)	+	Média ± DP (Min - Máx)	4,1300 ± 1,6786 ^a (1,3455 - 15,2641)	4,0870 ± 1,8368 ^a (0,5017 - 13,0432)	3,3000 ± 1,3428 (1,0159 - 9,2563)
		CV (%)	40,64	44,94	40,69
	-	Média ± DP (Min - Máx)	3,4135 ± 0,9206 ^b (2,1150 - 6,5550)	3,2198 ± 1,2155 ^b (0,7474 - 5,7325)	2,7128 ± 1,3553 (0,7322 - 9,3411)
		CV (%)	26,97	37,75	49,96
	GC	Média ± DP (Min - Máx)	3,8709 ± 1,6707 (0,9443 - 8,3150)	3,0711 ± 1,5627 (0,4213 - 9,5709)	2,5790 ± 1,3639 (0,4271 - 9,8380)
		CV (%)	43,16	50,88	52,88
V _d (L/kg)	+	Média ± DP (Min - Máx)	0,3744 ± 0,1189 (0,194 - 0,841)	0,3847 ± 0,1136 (0,1921 - 0,8480)	0,3727 ± 0,0924 (0,2003 - 0,7271)
		CV (%)	31,76	29,53	24,79
	-	Média ± DP (Min - Máx)	0,3564 ± 0,1671 (0,2075 - 1,0836)	0,3672 ± 0,1970 (0,1876 - 1,7314)	0,3729 ± 0,1092 (0,1948 - 0,7401)
		CV (%)	46,89	53,65	29,29
	GC	Média ± DP (Min - Máx)	0,3230 ± 0,1280 (0,1350 - 0,6120)	0,3466 ± 0,1182 (0,1007 - 0,7065)	0,3905 ± 0,1936 (0,1028 - 1,6450)
		CV (%)	39,63	34,10	49,58

CL, Clearance da amicacina; C_{máx}, Concentração máxima (pico) da amicacina; C_{min}, Concentração mínima (vale) da amicacina; CV, Coeficiente de variação; DP, Desvio-padrão; K_e, Constante de eliminação da amicacina; Máx, Valor máximo; Min, Valor mínimo; RC, Regime Convencional; RIA, Regime de Intervalo Alargado; T_{1/2}, Tempo de semi-vida; V_d, Volume de distribuição; +, Grupo com quimioterapia; -, Grupo sem quimioterapia; a, p < 0,002 em relação ao grupo idade 65-85 anos com

quimioterapia; b, $p < 0,05$ em relação ao grupo idade 65-85 anos com quimioterapia, com aplicação do teste Tukey.

Analisando cada sub-população definida com base na faixa etária, torna-se evidente da Tabela 21 que as doses médias diárias administradas de amicacina diminuem com a idade, independentemente de o doente ser ou não oncológico, em tratamento ou não com quimioterapia. Todavia sobressai o facto de, na mesma faixa etária, os doentes oncológicos com quimioterapia estarem associados a doses mais elevadas do que os sem quimioterapia, que, mesmo assim, são administrados com doses superiores às dos doentes não oncológicos. Esta análise “neutraliza” a influência da idade e permite concluir que não só a patologia oncológica mas também a quimioterapia promovem o aumento das doses administradas de amicacina.

Avaliando as $C_{máx}$ dentro de cada faixa etárias, nota-se que apesar da administração de doses mais elevadas a doentes oncológicos com quimioterapia (seguida de sem quimioterapia e finalmente não oncológicos) as $C_{máx}$ tendem a aumentar quando analisamos os grupos pela mesma ordem. Isto revela que é claramente necessário aumentar as doses de amicacina a administrar a doentes oncológicos em relação aos não oncológicos, para as $C_{máx}$ serem mais próximas das terapêuticas.

No que diz respeito às C_{min} , as quais são indicadores da acumulação de amicacina e sua toxicidade, nota-se claramente a influência não só da patologia e da quimioterapia mas também da idade. De facto a C_{min} tende sempre a aumentar com a idade, independentemente de se tratar de doente oncológico ou não, com ou sem quimioterapia. Assim, as concentrações mínimas de amicacina alcançadas após a administração em regime convencional no grupo com quimioterapia registaram-se mais elevadas nos doentes mais jovens ($7,6333 \mu\text{g/mL} \pm 7,8545$), enquanto no grupo sem quimioterapia este valor foi superado pela concentração obtida no grupo etário de idades compreendidas entre os 45 e 64 anos ($9,050 \mu\text{g/mL} \pm 8,5560$). Já relativamente ao regime de intervalo alargado, os valores de concentração mínima foram aumentando progressivamente com a idade, sendo que os valores mais elevados do vale plasmático foram observados, à semelhança das concentrações máximas, no grupo de doentes sem quimioterapia. Por outro lado, analisando cada faixa etária, nota-se que a população não oncológica apresenta sempre valores de C_{min} mais elevados do que a não oncológica. De certa forma, estes resultados demonstram que apesar da administração de doses mais elevadas de amicacina a doentes oncológicos, estes sofrem menos acumulação do que a população controlo.

Assim, dos resultados acima descritos, concluiu-se que a dose administrada deve ser maior se o doente for oncológico e ainda maior se sujeito a quimioterapia de forma que as concentrações máximas se aproximem da margem terapêutica inferior da amicacina (50 µg/mL). Mesmo assim, nota-se que ficam abaixo da mesma. Por outro lado, a eliminação da amicacina em doentes oncológicos com quimioterapia parece estar acelerada uma vez que as concentrações mínimas não são tão elevadas quanto às observadas nos doentes oncológicos sem quimioterapia. É ainda importante não esquecer que a dose de amicacina administrada deve ser ajustada de acordo com idade, independentemente da sua subpopulação, provavelmente pela função renal estar mais comprometida (diminuir a dose com o avançar da idade).

Estes resultados são sustentados pelo valor médio da clearance de amicacina (Tabela 21), o qual demonstrou superioridade no grupo de doentes com quimioterapia em relação ao grupo sem quimioterapia assim como também se apresentou superior nos grupos mais jovens (idades compreendidas entre 20 e 44 anos) – o que, de certa forma, seria expectável pela perda de funcionalidade a nível renal que inevitavelmente acompanha o envelhecimento. Como se observa na Figura 13, a depuração da amicacina tende a diminuir quando se transita do grupo de doentes com quimioterapia para o grupo de doentes sem quimioterapia, dentro do mesmo grupo etário de doentes. Aliada a esta diminuição de capacidade de depuração, o valor médio do tempo de semi-vida do fármaco parece aumentar ao longo dos subgrupos etários quando a mesma transição de grupo de doentes é realizada (Tabela 21).

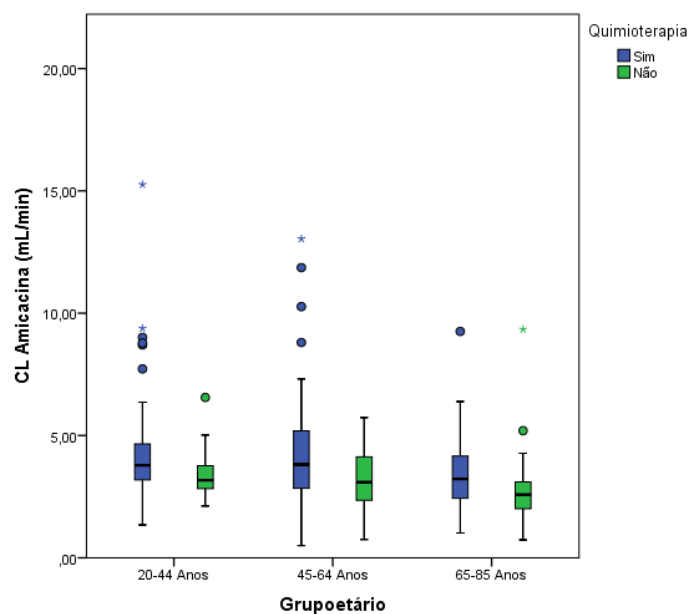


Figura 13: Variação da clearance da amicacina nos grupos de doentes oncológicos por idade.

Relativamente ao volume de distribuição é interessante revelar que o parâmetro demonstrou ser ligeiramente superior no grupo de doentes com quimioterapia, com a exceção do subgrupo etário de doentes mais idosos (Figura 14). A amicacina, no grupo de doentes mais idosos não sujeito a tratamento de quimioterapia, distribuiu-se por um volume quase equivalente ao do grupo de doentes com a mesma janela de idades sujeito a quimioterapia. Não obstante, as diferenças numéricas de valores são muito pequenas, não se traduzindo em diferenças estatisticamente significativas que permitam concluir a influência da quimioterapia nos parâmetros farmacocinéticos nos diferentes grupos etários de doentes.

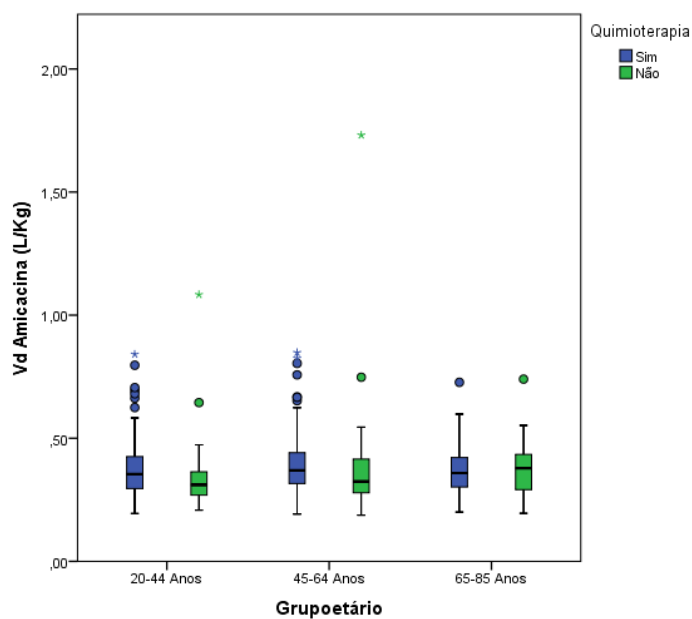


Figura 14: Variação do volume de distribuição da amicacina nos grupos de doentes oncológicos por idade.

De facto, de entre os diversos parâmetros farmacocinéticos avaliados, apenas a clearance apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de doentes oncológicos, num único subgrupo etário: doentes com idades entre os 45 e 64 anos ($p=0,008$). As restantes características – V_d , K_e , $T_{1/2}$ – apesar de serem numericamente diferentes entre os grupos de doentes, não apresentam força estatística significativa.

6. Influência da Função Renal nos Parâmetros Farmacocinéticos da Amicacina

Devido à elevada variabilidade associada aos parâmetros de eliminação dos doentes oncológicos de cada grupo etário na secção anterior, perspectiva-se que outros fatores possam comprometer a farmacocinética da amicacina, entre eles a função renal dos doentes uma vez que a amicacina é quase exclusivamente eliminada por filtração glomerular. Assim, recorreu-se aos valores de creatinina sérica, uma vez que este é o marcador bioquímico utilizado no CHUC para estimar o valor da taxa de filtração glomerular dos doentes e, conseqüentemente, a sua função renal.

Sendo a creatinina um produto endógeno do organismo humano e inteiramente depurada por filtração glomerular, a sua clearance é uma estimativa aproximada da taxa de filtração glomerular que esta molécula apresenta. Deste modo, e de acordo com a *Guideline 1: Definitions and Stages of Chronic Disease* do National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, a taxa de filtração glomerular é um parâmetro a ter em consideração quando se pretende avaliar a função renal de um indivíduo e caracterizar a insuficiência renal (Tabela 22). Deve ter-se ainda em atenção que, num indivíduo idoso, a previsão da função renal recorrendo à taxa de filtração glomerular da creatinina não é muito fiável devido à perda de massa muscular que acompanha, de modo inevitável, o envelhecimento. Contudo, é ainda atualmente o parâmetro bioquímico mais usado para este fim.

Tabela 22: Classificação da doença renal de acordo com a taxa de filtração glomerular (FOUNDATION, 2002).

CL_{Cr}	Função renal	Estadio da doença renal
>120 mL/min/1,73m ²	TFG aumentada	1 – Fase de lesão renal com função renal normal
90 – 120 mL/min/1,73m ²	TFG normal	
60 – 89 mL/min/1,73m ²	TFG ligeiramente diminuída	2 – Fase de IR funcional ou leve
30 – 59 mL/min/1,73m ²	TFG moderadamente diminuída	3 – Fase de IR crónica moderada
15 – 29 mL/min/1,73m ²	TFG severamente diminuída	4 – Fase de IR crónica severa
< 15 mL/min/1,73m ²	Insuficiência renal	5 – Fase de IRC terminal

IR, Insuficiência Renal; IRC, Insuficiência Renal Crónica; TFG, Taxa de Filtração Glomerular.

Com base nos valores da creatinina sérica, estimou-se a clearance da creatinina, aplicando a equação de Cockcroft and Gault o que permitiu avaliar a função renal de cada doente oncológico, os quais foram subsequentemente agrupados de acordo com a sua função renal. Os valores dos parâmetros farmacocinéticos apresentados pelas subpopulações oncológicas e o grupo controlo em função da função renal dos doentes estão descritos na Tabela 23.

Tabela 23: Resultados da avaliação dos parâmetros farmacocinéticos da amicacina em função da capacidade renal em doentes oncológicos sujeitos (+) ou não (-) a quimioterapia e dos doentes não oncológicos (grupo controlo, GC).

			CICr > 120 mL/min	90 <CICr < 120 mL/min	60 <CICr < 89 mL/min	30 <CICr < 59 mL/min	CICr < 30 mL/min	
N° Monitorizações	+	Média ± DP (Min - Máx)	2,4 ± 1,3 (1 - 6)	2,0 ± 1,0 (1 - 4)	1,9 ± 1,0 (1 - 4)	2,2 ± 1,1 (1 - 5)	2,0 ± 2,0 (1 - 5)	
		CV (%)	54,17	50,00	52,63	50,00	100	
	-	Média ± DP (Min - Máx)	3,0 ± 1,3 (1 - 4)	1,8 ± 0,7 (1 - 4)	2,5 ± 1,1 (1 - 5)	1,8 ± 0,9 (1 - 5)	2,0 ± 1,2 (1 - 3)	
		CV (%)	43,33	38,89	44,00	50,00	60,00	
	GC	Média ± DP (Min - Máx)	4,4 ± 3,6 (1 - 14)	3,9 ± 2,7 (1 - 14)	2,9 ± 1,6 (1 - 8)	2,9 ± 1,9 (1 - 14)	2,3 ± 1,5 (1 - 8)	
		CV (%)	81,82	69,23	53,57	65,52	65,22	
Dose diária (mg)	+	Média ± DP (Min - Máx)	1 278,9500 ± 311,3610 (500 - 2 000)	1 198,9600 ± 303,49 (500 - 1 750)	1 155,8600 ± 268,9680 (500 - 1 750)	1 096,0000 ± 301,4340 (500 - 1 500)	1 125,0000 ± 250,0000 (1 000 - 1 500)	
		CV (%)	24,35	25,31	23,27	27,50	22,22	
	-	Média ± DP (Min - Máx)	1 208,3300 ± 234,3600 (1 000 - 1 500)	1 130,8800 ± 281,2350 (500 - 1 750)	1 166,0400 ± 297,3880 (500 - 1 750)	1 070,8300 ± 258,1180 (500 - 1 500)	937,5000 ± 125,0000 (500 - 1 000)	
		CV (%)	19,40	24,87	25,50	24,10	13,33	
	GC	Média ± DP (Min - Máx)	1 067,4200 ± 484,5250 (250 - 1 750)	888,3500 ± 371,2660 (350 - 1 750)	882,8800 ± 360,8280 (250 - 1 750)	812,1300 ± 333,4950 (250 - 1 750)	662,7000 ± 283,6570 (250 - 1 500)	
		CV (%)	45,39	41,79	40,87	41,06	42,80	
C_{min}/Dose (L)	+	Média ± DP (Min - Máx)	0,00084 ± 0,00092 (0,00003 - 0,006000)	0,00128 ± 0,00183 (0,00003 - 0,01000)	0,00142 ± 0,00298 (0,00004 - 0,03340)*	0,00342 ± 0,00445 (0,00005 - 0,02540)*	0,01029 ± 0,01082 (0,00100 - 0,0239)	
		CV (%)	109,52	142,97	209,86	130,12	105,15	
	-	Média ± DP (Min - Máx)	0,00080 ± 0,00034 (0,00050 - 0,00168)	0,00155 ± 0,00232 (0,00005 - 0,01208)	0,00251 ± 0,00557 (0,00005 - 0,04000)*	0,00262 ± 0,00189 (0,00010 - 0,00720)*	0,01072 ± 0,00854 (0,00005 - 0,02010)	
		CV (%)	42,50	149,98	221,91	72,14	79,66	
	GC	Média ± DP (Min - Máx)	0,00356 ± 0,00580 (0,00010 - 0,03640)	0,00534 ± 0,00682 (0,00005 - 0,03860)	0,00707 ± 0,00811 (0,00005 - 0,04280)	0,01091 ± 0,01244 (0,00005 - 0,06240)	0,02756 ± 0,03009 (0,00100 - 0,18000)	
		CV (%)	162,92	127,72	114,71	114,02	109,18	
C_{min} (µg/mL)	RC	+	Média ± DP (Min - Máx)	0,0500	2,4833 ± 1,5472 (1,10 - 5,00)	4,8750 ± 7,8894 (0,50 - 16,70)	4,9667 ± 2,6539 (2,40 - 7,70)	-
			CV (%)	-	62,30	161,83	53,43	-
	-	Média ± DP (Min - Máx)	-	9,0500 ± 8,5560 (3,00 - 15,10)	-	-	-	
		CV (%)	-	94,54	-	-	-	
	GC	Média ± DP (Min - Máx)	4,1483 ± 3,8224 (0,05 - 18,20)	5,3625 ± 4,2407 (0,05 - 19,30)	6,9606 ± 4,2346 (0,05 - 20,60)	10,5000 ± 6,2944 (1,50 - 25,80)	22,5760 ± 19,7043 (3,80 - 90,00)	
		CV (%)	92,14	79,08	60,84	59,95	87,28	
RI A	+	Média ± DP (Min - Máx)	1,1223 ± 1,5166 (0,05 - 12,00)	1,3180 ± 1,7745 (0,05 - 11,50)	1,3752 ± 1,5483 (0,05 - 10,50)	3,3896 ± 4,4106 (0,05 - 25,40)	12,0500 ± 12,1305 (1,00 - 23,90)	

	-	CV (%)	135,13	134,64	112,59	130,12	100,67	
		Média ± DP (Min - Máx)	0,9667 ± 0,4207 (0,50 - 2,10)	1,1547 ± 0,9891 (0,05 - 5,70)	2,2792 ± 3,0842 (0,05 - 20,00)	2,7069 ± 1,9147 (0,05 - 7,20)	14,1563 ± 11,3863 (0,05 - 37,10)	
	GC	CV (%)	43,52	85,66	135,32	70,73	80,43	
		Média ± DP (Min - Máx)	1,5867 ± 1,9589 (0,10 - 13,20)	1,8235 ± 1,3518 (0,05 - 6,20)	2,6874 ± 2,0409 (0,05 - 10,80)	4,2359 ± 4,1660 (0,05 - 21,60)	10,7605 ± 9,6236 (1,00 - 42,90)	
	C _{máx} /Dose (L)	+	Média ± DP (Min - Máx)	0,03168 ± 0,00997 (0,01 - 0,06)	0,03508 ± 0,00979 (0,02000 - 0,07)	0,03683 ± 0,01039 (0,02 - 0,07)	0,04360 ± 0,01068 (0,02 - 0,09)	0,04500 ± 0,01000 (0,03 - 0,05)
			CV (%)	31,47	27,91	28,21	24,91	22,22
-		Média ± DP (Min - Máx)	0,03750 ± 0,00866 (0,02 - 0,05)	0,03765 ± 0,01017 (0,02 - 0,06)	0,04090 ± 0,01079 (0,02 - 0,06)	0,04920 ± 0,01422 (0,03 - 0,09)	0,04750 ± 0,02986 (0,01 - 0,08)	
		CV (%)	23,09	27,01	26,38	28,90	62,86	
GC		Média ± DP (Min - Máx)	0,03710 ± 0,01318 (0,01 - 0,08)	0,04210 ± 0,01228 (0,02 - 0,09)	0,04850 ± 0,01992 (0,01 - 0,14)	0,05340 ± 0,01633 (0,01 - 0,12)	0,06940 ± 0,03039 (0,02 - 0,21)	
		CV (%)	35,53	29,17	41,07	30,58	43,79	
C _{máx} (µg/mL)	RC	+	Média ± DP (Min - Máx)	12,0000	22,2000 ± 5,3636 (13,70 - 30,40)	22,9250 ± 7,0135 (18,50 - 33,30)	21,0333 ± 5,9214 (16,10 - 27,60)	-
			CV (%)		24,16	30,59	28,15	-
	-	GC	Média ± DP (Min - Máx)	-	24,2000 ± 13,5765 (14,60 - 33,80)	-	-	-
			CV (%)	-	56,10	-	-	-
	GC	Média ± DP (Min - Máx)	22,4483 ± 8,1819 (9,90 - 41,90)	25,5673 ± 8,5958 (12,90 - 54,00)	29,1182 ± 14,4895 (11,50 - 107,00)	30,0298 ± 8,3535 (17,20 - 56,70)	41,7240 ± 19,7144 (22,20 - 104,60)	
		CV (%)	36,45	33,62	49,76	27,82	47,25	
	RIA	+	Média ± DP (Min - Máx)	40,1064 ± 13,7594 (15,10 - 75,00)	42,4526 ± 13,2878 (19,30 - 80,80)	42,8929 ± 13,4550 (21,40 - 88,20)	47,6250 ± 13,2927 (18,80 - 83,90)	47,5750 ± 16,7560 (29,40 - 70,00)
			CV (%)	34,31	31,30	31,37	27,91	35,22
	-	GC	Média ± DP (Min - Máx)	44,8333 ± 12,2754 (24,40 - 64,30)	42,2038 ± 11,5290 (21,80 - 68,70)	46,9906 ± 14,8295 (19,70 - 84,00)	52,4667 ± 18,6615 (17,50 - 95,40)	55,8250 ± 28,7090 (13,00 - 92,10)
			CV (%)	27,38	27,32	31,53	35,57	51,42
	GC	Média ± DP (Min - Máx)	43,4933 ± 13,7510 (13,60 - 71,00)	43,8364 ± 13,9675 (16,10 - 75,30)	48,0838 ± 19,1499 (18,40 - 130,60)	46,8782 ± 17,1019 (13,20 - 99,60)	44,7605 ± 20,4320 (15,30 - 86,40)	
		CV (%)	31,62	31,86	39,83	37,11	45,65	
K _e (h ⁻¹)	+	Média ± DP (Min - Máx)	0,1962 ± 0,0641 ^{df} (0,0559 - 0,5769)	0,1894 ± 0,0552 ^{df} (0,0448 - 0,3234)	0,1819 ± 0,0516 ^{df} (0,0701 - 0,3818)	0,1454 ± 0,0619 (0,0366 - 0,2837)	0,0864 ± 0,0730 (0,0174 - 0,1573)	
		CV (%)	32,67	29,14	28,37	42,57	84,49	
	-	Média ± DP (Min - Máx)	0,1824 ± 0,0230 ^h (0,1310 - 0,2176)	0,1762 ± 0,0392 ^h (0,0624 - 0,2961)	0,1543 ± 0,0526 ^h (0,0089 - 0,3029)	0,1304 ± 0,0487 ⁱ (0,0492 - 0,2725)	0,1038 ± 0,10355 (0,0444 - 0,2586)	
		CV (%)	12,61	22,25	34,09	37,35	99,76	
	GC	Média ± DP (Min - Máx)	0,1854 ± 0,0958 (0,0401 - 0,6091)	0,1755 ± 0,1015 (0,0248 - 0,6463)	0,1483 ± 0,0614 (0,0443 - 0,4088)	0,1106 ± 0,0546 (0,0283 - 0,3086)	0,0709 ± 0,0676 (0,0158 - 0,5249)	
		CV (%)	51,67	57,83	41,40	49,37	95,35	
T _{1/2} (h)	+	Média ± DP (Min - Máx)	3,86 ± 1,33 (1,20 - 12,40)	4,08 ± 1,76 (2,10 - 15,50)	4,14 ± 1,35** (1,80 - 9,90)	5,95 ± 3,23 ^c (2,40 - 19,00)	18,13 ± 16,97** ^c (4,40 - 39,90)	
		CV (%)	34,46	43,14	32,61	54,29	93,60	
	-	Média ± DP (Min - Máx)	3,87 ± 0,58 (3,20 - 5,30)	4,23 ± 1,54 (2,30 - 11,10)	6,32 ± 10,23** (2,30 - 78,20)	5,64 ± 2,36 (2,50 - 14,10)	10,87 ± 5,82** (2,70 - 15,60)	
		CV (%)	14,97	36,45	161,87	41,84	53,54	
	GC	Média ± DP (Min - Máx)	4,59 ± 2,31 (1,10 - 17,30)	4,97 ± 2,85 (1,10 - 27,90)	5,54 ± 2,49 (1,70 - 15,70)	8,12 ± 4,57 (2,20 - 24,50)	14,54 ± 9,25 (1,30 - 43,80)	

	CV (%)	50,33	57,34	44,95	56,28	63,62	
CL (mL/min)	+	Média ± DP (Min – Máx)	4,7261 ± 2,1768 (2,1891 – 15,2641)	4,1160 ± 1,5780* ^b (1,0559 – 9,0112)	3,8036 ± 1,2321 ^a (1,3455 – 7,3091)	2,7996 ± 1,3212 ^a (1,0159 – 9,2563)	2,1634 ± 1,6836 ^b (0,5017 – 4,3286)
		CV (%)	46,06	38,34	32,39	47,19	77,82
	-	Média ± DP (Min – Máx)	3,7347 ± 0,8068 ^g (2,8423 – 5,1292)	3,7369 ± 1,0055* ^g (2,1967 – 6,5555)	3,0653 ± 1,2866 ^e (0,9431 – 9,3411)	2,4525 ± 0,9877 (0,7474 – 5,1966)	2,0117 ± 1,8644 (0,7322 – 4,7469)
		CV (%)	21,60	26,91	41,97	40,27	92,68
	GC	Média ± DP (Min – Máx)	3,8711 ± 1,3911 (1,4949 – 8,0507)	3,4364 ± 1,5177 (1,3639 – 9,8380)	2,9227 ± 1,3935 (0,6780 – 9,3411)	2,1207 ± 0,9682 (0,6379 – 6,1191)	1,3618 ± 0,7582 (0,4213 – 4,6747)
		CV (%)	35,94	44,25	47,68	45,65	55,68
V _d (L/kg)	+	Média ± DP (Min – Máx)	0,3983 ± 0,1351 (0,1943 – 0,8411)	0,3684 ± 0,0935 ^c (0,1936 – 0,6629)	0,3768 ± 0,1106 ^c (0,1921 – 0,8480)	0,3624 ± 0,0839 ^c (0,2003 – 0,5764)	0,5502 ± 0,1911 (0,2993 – 0,7271)
		CV (%)	33,92	25,38	29,35	23,15	34,73
	-	Média ± DP (Min – Máx)	0,3714 ± 0,1197 (0,2199 – 0,6449)	0,3840 ± 0,1618 (0,1936 – 1,0836)	0,3803 ± 0,2127 (0,1876 – 1,7314)	0,3187 ± 0,0775 (0,1948 – 0,5266)	0,4619 ± 0,1920 (0,3034 – 0,7401)
		CV (%)	32,23	42,14	55,93	24,32	41,57
	GC	Média ± DP (Min – Máx)	0,3699 ± 0,1307 (0,1197 – 0,6943)	0,3716 ± 0,1702 (0,1354 – 1,6436)	0,3608 ± 0,1651 (0,1007 – 1,6450)	0,3688 ± 0,1732 (0,1497 – 1,6178)	0,4551 ± 0,2588 (0,1350 – 1,5039)
		CV (%)	35,33	45,80	45,76	46,96	56,87

CL, Clearance da amicacina; C_{máx}, Concentração máxima (pico) da amicacina; C_{min}, Concentração mínima (vale) da amicacina; CV, Coeficiente de variação; DP, Desvio-padrão; GC, Grupo Controlo; Máx, Valor Máximo; Min, Valor Mínimo; K_e, Constante de eliminação da amicacina; RC, Regime Convencional; RIA, Regime de Intervalo Alargado; T_{1/2}, Tempo de semi-vida; V_d, Volume de distribuição; +, Grupo com quimioterapia; -, Grupo sem quimioterapia; * p < 0,05, ** p < 0,005 com aplicação do teste t-Student relativamente aos grupos de doentes oncológicos do estudo; a, p < 0,002 e b, p < 0,05 em relação ao grupo CLCr < 120 mL/min com quimioterapia; c, p < 0,05 em relação ao grupo CLCr < 30 mL/min com quimioterapia; c, p < 0,002 em relação aos restantes grupos com quimioterapia; d, p < 0,002 em relação ao grupo 30 < CLCr < 59 mL/min com quimioterapia; f, p < 0,005 em relação ao grupo CLCr < 30 mL/min com quimioterapia; g, p < 0,005 em relação aos grupos 30 < CLCr < 59 mL/min e CLCr < 30 mL/min sem quimioterapia; h, p < 0,002 em relação ao grupo CLCr < 30 mL/min sem quimioterapia; i, p < 0,005 em relação ao grupo CLCr < 30 mL/min sem quimioterapia, através da aplicação do teste Tukey.

De forma similar aos resultados descritos na secção 5 dos Resultados da presente dissertação no que respeita à idade do doente, os resultados descritos na Tabela 23 corroboram que as doses administradas são sempre superiores nos doentes oncológicos sujeitos a quimioterapia em relação aos oncológicos sem quimioterapia e estes em relação aos não oncológicos, independentemente da função renal. Por outro lado, a dose diária administrada diminuiu com a diminuição dos valores de clearance de creatinina, ou seja em doentes com função renal comprometida. Todavia, mesmo administrando doses inferiores, as C_{máx} e C_{min} de amicacina apresentaram valores progressivamente mais elevados com a diminuição da função renal, sugerindo a maior predisposição destes doentes para acumularem a amicacina.

Dentro de cada faixa de CL_{Cr} , verifica-se que a presença ou ausência de quimioterapia nos doentes oncológicos acarreta diferenças estatísticas significativas relativamente a determinadas características farmacocinéticas. Assim, a clearance da amicacina apenas aparenta ser diferente estatisticamente ($p < 0,05$) nos diferentes grupos oncológicos nos doentes com taxa de filtração glomerular normal ($90 < CL_{Cr} < 120 \text{ mL/min}$). Por outro lado, o tempo de semi-vida do aminoglicosídeo apresentou diferenças significativas – com maior força estatística do que a clearance ($p < 0,005$) – entre os dois grupos oncológicos nos doentes com taxa de filtração glomerular ligeiramente diminuída ($60 < CL_{Cr} < 89 \text{ mL/min}$) e com taxa de filtração glomerular severamente diminuída ($CL_{Cr} < 30 \text{ mL/min}$).

Em particular, o grupo de doentes com falência funcional renal ($CL_{Cr} < 30 \text{ mL/min}$) apresentou características peculiares. Todos os doentes pertencentes a este grupo foram sujeitos a tratamento terapêutico com a amicacina sob um regime de intervalo alargado em que duas monitorizações correspondem a doentes sujeitos a quimioterapia e as restantes seis não tiveram este tipo de tratamento. Além do valor médio das concentrações plasmáticas de amicacina obtidas ter sido superior no grupo sem quimioterapia, foi neste mesmo grupo que foram registados os valores máximos mais elevados destas concentrações. Do total de oito monitorizações respeitantes a doentes com falência funcional renal apenas houve uma correspondente a um doente com insuficiência renal relatada; este doente oncológico, sem quimioterapia, registou valores de concentração mínima e máxima de $14,2 \text{ } \mu\text{g/mL}$ e $39,00 \text{ } \mu\text{g/mL}$, respetivamente.

De um modo geral, constatou-se que para valores de clearances de creatinina inferiores – e, por isso, em estadios com fraca capacidade renal – correspondem a uma diminuição da excreção do fármaco e, conseqüentemente, a amicacina apresenta tempos de semi-vida superiores e clearances inferiores em relação aos indivíduos com função renal normal. E como seria expetável, o mesmo se observa para os valores da constante de eliminação. Face a estes valores também a dose diária administrada sofre uma diminuição progressiva com o declínio da função renal. Contudo, e apesar de se verificar uma diminuição da dose diária de fármaco, denota-se uma tendência acumulativa pelo aumento dos valores médios das concentrações mínimas e máximas em ambos os regimes terapêuticos.

7. Influência do Volume de Soro Administrado na Farmacocinética da Amicacina

Por forma a tentar identificar outros fatores que possam estar subjacentes às alterações dos parâmetros farmacocinéticos da amicacina em doentes oncológicos, procedeu-se (para além da doença tumoral, quimioterapia, idade e função renal anteriormente descritos) à avaliação da influência do volume de soro fisiológico administrado em simultâneo com o antibiótico poderá ter.

De facto, a administração de soro em doentes em determinado contexto clínico e as suas consequências a nível da função renal não são ainda atualmente totalmente conhecidas. O impacto deste fluído intravenoso depende do estado clínico do doente e da sua função renal no momento da administração. Assim, procedeu-se à sua avaliação na população oncológica e controlo, sendo importante salientar que foram considerados não apenas o volume de soro administrado em fluidoterapia mas também o associado à administração de outros fármacos.

A Figura 15 mostra que as diferenças nos volumes de soro administrados às subpopulações de doentes oncológicos são mínimas ou quase nulas e, de facto, os valores médios não exibem diferenças estatísticas significativas entre si que permitam aferir consequências a nível farmacocinético ($p > 0,05$). É todavia notável a grande gama de variação de volumes administrados o que incentivou a analisar a diferença de volumes administrados em função da idade e da quimioterapia (Tabela 24).

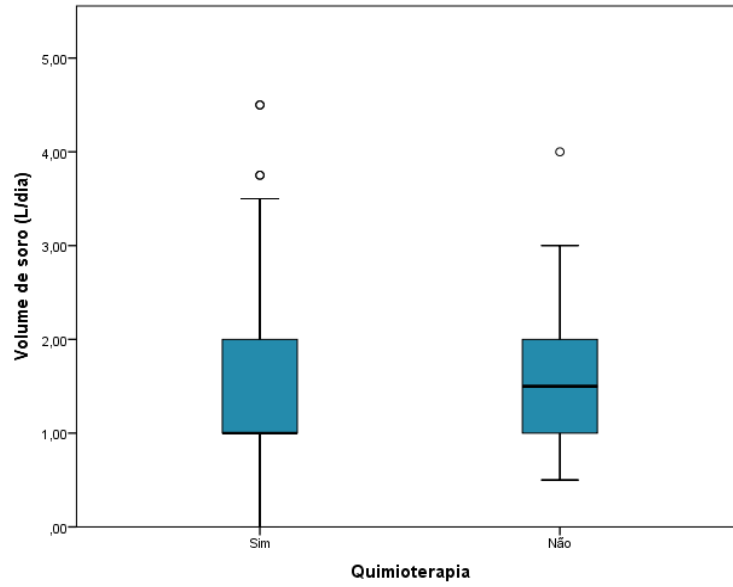


Figura 15: Valor médio do volume de soro administrado nos grupos de doentes oncológicos.

Tabela 24: Análise descritiva do volume de soro administrado por dia aos doentes oncológicos e não oncológicos (controlo) em função da idade e da quimioterapia.

		Volume de soro (L/dia)			Volume de Soro (L/dia)
Grupo com quimioterapia (n=439)	Média ± DP	1,53 ± 0,68	20 – 44 Anos (n=144)	Média ± DP (Mín – Máx)	1,59 ± 0,71 (0,50 – 3,75)
				CV (%)	44,65
	Mín - Máx	0,00 – 4,50	45 – 64 Anos (n=184)	Média ± DP (Mín – Máx)	1,54 ± 0,70 (0,00 – 4,50)
				CV (%)	45,45
	CV (%)	44,44	65 – 85 Anos (n=111)	Média ± DP (Mín – Máx)	1,46 ± 0,62 (0,00 – 3,50)
				CV (%)	42,47
Grupo sem quimioterapia (n=139)	Média ± DP	1,54 ± 0,63	20 – 44 Anos (n=28)	Média ± DP (Mín – Máx)	1,57 ± 0,57 (1,00 – 3,00)
				CV (%)	36,31
	Mín - Máx	0,00 – 4,00	45 – 64 Anos (n=67)	Média ± DP (Mín – Máx)	1,51 ± 0,59 (0,50 – 3,00)
				CV (%)	39,07
	CV (%)	40,91	65 – 85 Anos (n=50)	Média ± DP (Mín – Máx)	1,69 ± 0,75 (0,50 – 4,00)
				CV (%)	44,38
Grupo controlo (n=602)	Média ± DP	1,35 ± 1,08	20 – 44 Anos (n=44)	Média ± DP (Mín – Máx)	1,57 ± 0,73 (0,50 – 4,00)
				CV (%)	46,50
	Mín - Máx	0,00 – 5,10	45 – 64 Anos (n=125)	Média ± DP (Mín – Máx)	1,80 ± 1,34 (0,00 – 5,10)
				CV (%)	74,44
	CV (%)	80,00	65 – 85 Anos (n=432)	Média ± DP (Mín – Máx)	1,24 ± 0,96 (0,00 – 5,00)
				CV (%)	77,42

DP, Desvio-padrão; CV, Coeficiente de variação; Min – Máx, Valor mínimo – Valor Máximo.

Tendo em conta os valores descritos na Tabela 24, o volume de soro administrado nas diferentes faixas etárias dos grupos de doentes com quimioterapia, sem quimioterapia e do grupo de doentes não oncológicos, sofreu alterações mínimas. Contudo há uma maior

diferença entre o volume de soro administrado nos oncológicos em relação aos não oncológicos, com este último grupo a ser submetido a um volume de soro substancialmente inferior.

De facto as únicas diferenças estatísticas encontradas foram entre os indivíduos mais idosos sujeitos ou não a quimioterapia ($p < 0,05$).

8. Influência da Co-administração de Fármacos na Farmacocinética da Amicacina

A doença oncológica, como foi referido no capítulo da Introdução, compreende um estado de saúde que abrange a administração de vários medicamentos em simultâneo que, inevitavelmente, podem interferir no comportamento farmacocinético da amicacina. Com o intuito de estimar essa interferência, foi avaliado o número de fármacos administrados nos grupos de doentes em estudo, considerando um total de 571 monitorizações séricas, uma vez que 7 das monitorizações iniciais não contemplavam os dados relativos à concomitância de fármacos administrados com a amicacina.

Assim, foi avaliado o número de fármacos concomitantes administrados às duas subpopulações oncológicas (Figura 16) e, face à variabilidade obtida, procedeu-se à análise mais detalhada tendo em conta não só a presença/ausência de quimioterapia mas também a idade, comparando mais uma vez com a população controlo não oncológica (Tabela 25). De acordo com a Figura 16, o número de fármacos administrado por doente foi relativamente semelhante nas duas subpopulações de doentes oncológicos. No entanto, a análise estatística destes dois grupos mostra que existem diferenças estatísticas significativas entre estes doentes ($p < 0,05$). Por outro lado, ao avaliar os subgrupos etários e a possível influência da quimioterapia, apenas o grupo de doentes mais jovem (idades entre os 20 e 45 anos) demonstrou diferenças significativas entre os doentes oncológicos com e sem quimioterapia ($p < 0,05$).

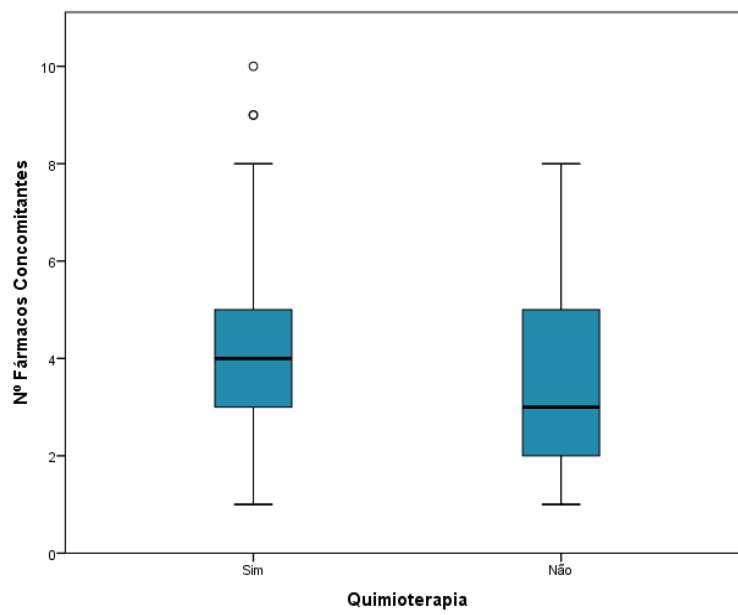


Figura 16: Variação do número de fármacos administrados concomitantemente nos grupos de doentes oncológicos.

Tabela 25: Descrição do número de fármacos administrados nos grupos de doentes.

		Nº de Fármacos Concomitantes		Nº de Fármacos concomitantes	
Grupo com quimioterapia (n=438)	Média ± DP	3,83 ± 1,76	20 – 44 Anos (n=144)	Média ± DP (Mín – Máx)	3,94 ± 1,85 (1 – 8)
				CV (%)	46,95
	Mín - Máx	1 – 10	45 – 64 Anos (n=183)	Média ± DP (Mín – Máx)	3,80 ± 1,77 (1 – 10)
				CV (%)	46,58
	CV (%)	45,95	65 – 85 Anos (n=111)	Média ± DP (Mín – Máx)	3,74 ± 1,61 (1 – 8)
				CV (%)	43,05
Grupo sem quimioterapia (n=133)	Média ± DP	3,74± 1,95	20 – 44 Anos (n=25)	Média ± DP (Mín – Máx)	4,08 ± 2,36 (1 – 8)
				CV (%)	57,84
	Mín - Máx	1 – 8	45 – 64 Anos (n=65)	Média ± DP (Mín – Máx)	3,37 ± 1,76 (1 – 7)
				CV (%)	52,53
	CV (%)	52,14	65 – 85 Anos (n=43)	Média ± DP (Mín – Máx)	4,09 ± 1,91 (1 – 7)
				CV (%)	46,70
Grupo controlo (n=602)	Média ± DP	3,12 ± 2,02	20 – 44 Anos (n=45)	Média ± DP (Mín – Máx)	3,15 ± 1,89 (1 – 8)
				CV (%)	60,00
	Mín - Máx	1 – 10	45 – 64 Anos (n=125)	Média ± DP (Mín – Máx)	4,92 ± 3,02 (1 – 10)
				CV (%)	61,38
	CV (%)	64,74	65 – 85 Anos (n=432)	Média ± DP (Mín – Máx)	2,61 ± 1,24 (1 – 8)
				CV (%)	47,51

DP, Desvio-padrão; CV, Coeficiente de variação; Min – Máx, Valor mínimo – Valor Máximo;

Da gama de fármacos concomitantes com a amicacina, destacam-se alguns deles por apresentarem efeitos adversos que influenciam o comportamento cinético do antibiótico,

além de potenciar os seus próprios efeitos. Assim, potenciadora de nefrotoxicidade tem a substância antifúngica anfotericina B; a furosemida que aumenta a probabilidade de efeitos oto e nefrotóxicos; o antibacteriano colistimetato de sódio potencia os efeitos nefrotóxicos bem como neurotóxicos (TURNIDGE, 2003).

Tendo em consideração os efeitos adversos acima descritos, avaliou-se a administração dos fármacos supramencionados de modo isolado ou em simultâneo na população de doentes oncológicos. Nesta avaliação apenas foram consideradas as monitorizações relativas à administração da amicacina através de regime de intervalo alargado, uma vez que um número muito reduzido de monitorizações (n=16) era respeitante ao regime convencional o que iria culminar em subgrupos de fármacos ou associações de fármacos sem informação quando abordado e avaliado tal regime. Deste modo foram gerados dois novos grupos oncológicos (com e sem quimioterapia) com diferentes valores de monitorizações, uma vez que o regime convencional foi eliminado desta avaliação. O grupo com quimioterapia apresenta um total de 424 monitorizações, enquanto o grupo sem quimioterapia 131.

Como a Figura 17 demonstra, o fármaco administrado em maior percentagem foi a furosemida, sendo que foi também administrado numa frequência relativamente superior no grupo de doentes com quimioterapia.

De facto, ao analisar os valores reais das concentrações plasmáticas da amicacina – vale e pico – e os valores da clearance e do tempo de semi-vida da molécula no grupo de doentes com quimioterapia (Tabela 26), tendo em conta o fármaco concomitante, observa-se uma grande variação nos respetivos valores dos parâmetros farmacocinéticos da amicacina.

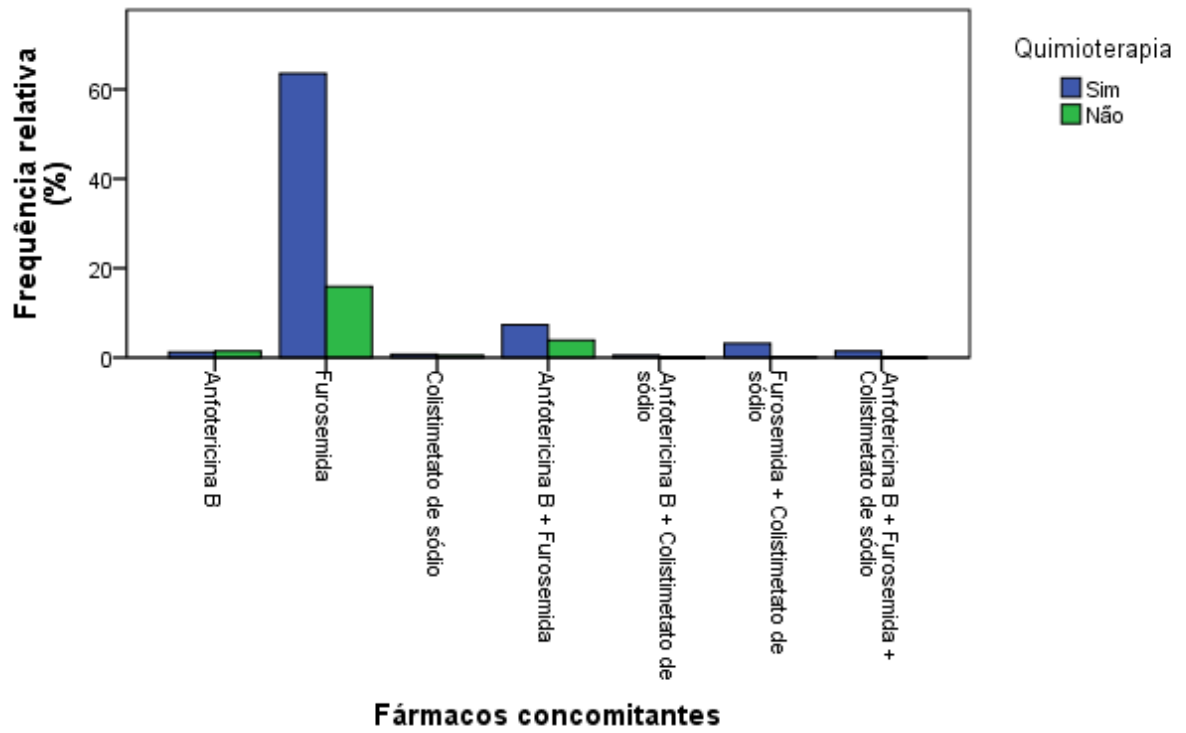


Figura 17: Número de fármacos co-administrados com amicacina aos dois subgrupos de doentes oncológicos sujeitos ao regime de intervalo alargado.

Tabela 26: Valores de concentrações plasmáticas e parâmetros farmacocinéticos da amicacina quando concomitantemente administrada com fármacos potencialmente perigosos.

Fármacos concomitantes		Anfotericina B	Furosemida	Colistimetato de sódio	Anfotericina B + Furosemida	Anfotericina B + Colistimetato de sódio	Furosemida + Colistimetato de sódio	Anfotericina B + Furosemida + Colistimetato de sódio	
C _{min} (µg/mL)	+	Média ± DP (Min - Máx)	1,8250 ± 1,6500 (1,00 - 4,30)	1,9301 ± 3,2861*** (0,05 - 25,40)	0,6667 ± 0,2887*** (0,50 - 1,00)	1,6875 ± 2,5347 (0,05 - 11,00)	0,2750 ± 0,3182 (0,05 - 0,50)	2,8900 ± 4,0649 (0,05 - 13,60)	3,1167 ± 3,0136 (0,50 - 8,30)
		N/%	4/0,94%	254/59,91%	3/0,71%	28/6,60%	2/0,47%	10/2,36%	6/1,42%
	-	Média ± DP (Min - Máx)	1,2000 ± 0,7321 (0,50 - 2,10)	3,2285 ± 4,2000*** (0,05 - 20,10)	2,1000 ± 1,5556*** (1,00 - 3,20)	1,55906 ± 1,2351 (0,05 - 4,10)	-	5,2000	-
		N/%	6/4,58%	63/48,09%	2/2,13%	16/12,21%	-	1/1,06%	-
	GC	Média ± DP (Min - Máx)	-	4,0630 ± 4,3146 (0,05 - 30,00)	3,6154 ± 6,8647 (0,10 - 35,90)	1,0000	-	4,0570 ± 6,1755 (0,10 - 42,90)	-
		N/%	-	161/28,65%	26/4,63%	1/0,18%	-	79/14,06%	-
C _{max} (µg/mL)	+	Média ± DP (Min - Máx)	44,8500 ± 14,8428 (23,60 - 57,80)	43,7291 ± 13,9797 (16,30 - 88,20)	36,2333 ± 14,3866 (26,10 - 52,70)	43,8286 ± 13,6255 (20,50 - 73,40)	32,0000 ± 10,8894 (24,30 - 39,70)	48,0800 ± 16,9651 (28,70 - 79,40)	55,7333 ± 9,3810 (43,90 - 65,60)
		N/%	4/0,94%	254/59,91%	3/0,71%	28/6,60%	2/0,47%	10/2,36%	6/1,42%
	-	Média ± DP (Min - Máx)	56,9167 ± 23,2650 (32,90 - 95,40)	45,4449 ± 16,2604 (14,60 - 94,00)	55,2000 ± 19,0919 (41,70 - 68,70)	48,7750 ± 12,9192 (29,10 - 84,00)	-	66,10	-
		N/%	6/4,58%	63/48,09%	2/2,13%	16/12,21%	-	1/1,06%	-
	GC	Média ± DP (Min - Máx)	-	44,5671 ± 16,2663 (13,20 - 99,30)	46,8385 ± 16,1551 (23,80 - 86,40)	99,6000	-	52,6544 ± 20,4372 (19,60 - 130,60)	-
		N/%	-	161/28,65%	26/4,63%	1/0,18%	-	79/14,06%	-
CL (mL/min)	+	Média ± DP (Min - Máx)	3,2530 ± 1,3801 (1,8469 - 5,1528)	3,8250 ± 1,7941 (0,5017 - 15,2641)	4,6090 ± 0,9504 (3,5640 - 5,4217)	3,5720 ± 1,4795 (1,0715 - 9,0112)	6,7668 ± 1,3544 (5,8091 - 7,7245)	3,0342 ± 1,6481 (1,1764 - 6,2089)	2,1872 ± 1,0383 (1,3885 - 4,1712)
		N/%	4/0,94%	254/59,91%	3/0,71%	28/6,60%	2/0,47%	10/2,36%	6/1,42%
	-	Média ± DP (Min - Máx)	3,5168 ± 0,9065 (2,1150 - 4,6563)	2,9772 ± 1,4144 (0,7474 - 9,3411)	3,0745 ± 0,9943 (2,3714 - 3,7775)	3,0550 ± 1,1514 (1,4228 - 6,5555)	-	1,7732	-
		N/%	6/4,58%	63/48,09%	2/2,13%	16/12,21%	-	1/1,06%	-
	GC	Média ± DP (Min - Máx)	-	2,4354 ± 1,4357 (0,6110 - 9,3411)	2,8855 ± 1,4310 (0,7117 - 7,3364)	1,0172	-	2,2265 ± 1,0886 (0,5278 - 5,9552)	-
		N/%	-	161/28,65%	26/4,63%	1/0,18%	-	79/14,06%	-
T _{1/2} (h)	+	Média ± DP (Min - Máx)	4,50 ± 0,91 (3,70 - 5,70)	4,65 ± 3,2856*** (2,10 - 39,90)	3,70 ± 0,10** (3,60 - 3,80)	4,9250 ± 3,3521 (2,50 - 19,00)	2,85 ± 0,64 (2,40 - 3,30)	5,40 ± 2,27 (2,30 - 5,40)	7,13 ± 2,10 (3,80 - 9,30)
		N/%	4/0,94%	254/59,91%	3/0,71%	28/6,60%	2/0,47%	10/2,36%	6/1,42%
	-	Média ± DP (Min - Máx)	3,87 ± 0,89 (3,00 - 5,30)	6,68 ± 9,38*** (2,30 - 78,20)	4,3000 ± 0,5657** (3,90 - 4,70)	5,23 ± 1,92 (2,30 - 9,10)	-	5,70	-
		N/%	6/4,58%	63/48,09%	2/2,13%	16/12,21%	-	1/1,06%	-
	GC	Média ± DP (Min - Máx)	-	8,56 ± 4,98 (2,20 - 24,50)	6,48 ± 5,82 (2,60 - 31,20)	10,40	-	7,94 ± 5,50 (2,40 - 29,20)	-
		N/%	-	161/28,65%	26/4,63%	1/0,18%	-	79/14,06%	-

CL, Clearance da amicacina; C_{max}, Concentração máxima (pico) da amicacina; C_{min}, Concentração mínima (vale) da amicacina; CV, Coeficiente de variação; DP, Desvio-padrão; GC, Grupo controle; T_{1/2}, Tempo de semi-vida; +, Grupo com quimioterapia; -, Grupo sem quimioterapia; **, p<0,005; ***, p<0,002, com aplicação do teste t-Student relativamente aos grupos de doentes oncológicos do estudo.

De acordo com os resultados resumidos na Tabela 26, a associação furosemida e colistimetato de sódio sobressai como aquela que desencadeia um maior aumento ao nível das concentrações plasmáticas da amicacina. Entre todos os doentes sem quimioterapia, é neste grupo associativo que o fármaco atinge as concentrações mínimas mais elevadas verificando-se o mesmo em relação às concentrações máximas.

A combinação de anfotericina B e colistimetato de sódio à amicacina demonstra uma diminuição das concentrações plasmáticas da amicacina. Os doentes com quimioterapia submetidos a esta associação farmacológica apresentaram os valores médios mais baixos das concentrações mínimas e máximas da amicacina e, conseqüentemente, o valor médio mais alto de clearance.

Todos os doentes dos subgrupos farmacológicos em avaliação apresentaram concentrações mínimas médias dentro da margem terapêutica considerada ($<3 \mu\text{g/mL}$) à exceção dos doentes com quimioterapia tratados com anfotericina B + furosemida + colistimetato de sódio e os doentes sem quimioterapia com terapia concomitante com furosemida. A maior parte dos doentes oncológicos nos diversos subgrupos de terapia farmacológica concomitante e em regime de intervalo alargado apresentou concentrações máximas infra dosificadas de amicacina considerando a margem terapêutica ($50\text{-}64 \mu\text{g/mL}$). Os subgrupos de doentes com quimioterapia e tratados com anfotericina B + furosemida + colistimetato de sódio, sem quimioterapia e com terapia com furosemida e sem quimioterapia e com colistimetato de sódio foram aqueles que apresentaram valores médios de concentrações máximas dentro da margem terapêutica. Uma única monitorização representativa de um doente sem quimioterapia com administração simultânea de furosemida e colistimetato de sódio apresentou uma concentração máxima supradosificada ($66,10 \mu\text{g/mL}$).

Posteriormente avaliou-se a existência de diferenças estatísticas significativas entre as diferentes terapias farmacológicas e as associações de fármacos em cada grupo de estudo (com e sem quimioterapia), através da aplicação do teste estatístico ANOVA. O grupo de doentes sem quimioterapia não apresentou quaisquer diferenças estatísticas ao nível de nenhuma característica farmacocinética em estudo entre os subgrupos de terapias concomitantes. No entanto, no grupo de doentes com quimioterapia os diferentes valores médios de clearance registados apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os subgrupos de tratamento concomitante ($p < 0,05$). Após uma avaliação estatística mais pormenorizada observou-se que, apenas existe diferenças estatísticas entre os subgrupos de associação anfotericina B e colistimetato de sódio e anfotericina B + furosemida + colistimetato de sódio ($p < 0,05$).

Com a aplicação do teste *t*-Student avaliou-se a possível influência da quimioterapia nos valores obtidos nos diferentes subgrupos através da existência de diferenças significativas entre as concentrações plasmáticas, a clearance e o tempo de semi-vida da amicacina. Apenas dois subgrupos de tratamento apresentaram diferenças estatísticas em certos parâmetros farmacocinéticos entre os doentes com e sem quimioterapia. O subgrupo de tratamento com furosemida apresentou diferenças estatísticas significativas entre os doentes com quimioterapia e os doentes sem quimioterapia relativamente aos valores médios obtidos nas concentrações mínimas e ao tempo de semi-vida ($p < 0,002$). Os doentes tratados com colistimetato de sódio apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os diferentes grupos com e sem quimioterapia também quanto aos valores de concentração mínima ($p < 0,002$) e de tempo de semi-vida ($p < 0,005$).

Discussão

A amicacina, por apresentar características particulares que a distingue dos restantes aminoglicosídeos, tem revelado ser o fármaco de eleição no tratamento de infeções graves incluindo aquelas causadas por patógenos multirresistentes. É à amicacina que a equipa clínica recorre na maioria das infeções de doentes oncológicos em fase inicial de neutropenia bem como à sua sinergia com outros fármacos (PIZZO et al., 1984). Em particular, foi recentemente demonstrado que cerca de 18 % dos doentes tratados com amicacina e sujeitos à monitorização farmacocinética no CHUC entre 2008 e 2015, apresentavam patologias oncológicas (GONÇALVES, 2016).

A população oncológica apresenta-se como uma população de doentes com alterações fisiológicas muito características e com uma debilidade sistémica considerável, que contribuem para o aumento do risco de infeções. As terapêuticas farmacológicas intensas e agressivas a que estes doentes são submetidos aliadas às características intrínsecas de cada neoplasia, comprometem imunologicamente o sistema dos doentes culminando, muitas vezes, em estados neutropénicos que aumentam ainda mais a probabilidade de desenvolverem infeções por organismos oportunistas. Nestas circunstâncias, a terapia antibacteriana apresenta um papel primordial para suplantar estas situações clínicas e é neste domínio que a amicacina exhibe tamanha importância nesta população de doentes.

A amicacina pelas suas características hidrofílicas intrínsecas não sofre metabolismo, distribui-se quase exclusivamente pelo volume correspondente aos fluidos extracelulares e, é, maioritariamente, eliminado na sua forma inalterada por filtração glomerular. Além disso, é um fármaco que apresenta uma estreita margem terapêutica, expondo facilmente o doente a toxicidade e/ou ineficácia. A ação bactericida é passível de ser estimada através da medição dos níveis plasmáticos da concentração mínima – que garante uma manutenção dos níveis de amicacina no organismo durante o intervalo das administrações dentro dos valores ótimos, mas acima do qual há risco de toxicidade. A administração de um fármaco com tais especificidades em doentes também com características particulares desencadeia alterações no comportamento farmacocinético do indivíduo, promovendo a necessidade de monitorizar os doentes oncológicos que, quando em neutropenia, apresentam um risco de vida aumentado.

Apesar da existência de dados literários relativos a esta população especial de doentes, estes são ainda escassos devido ao reduzido número de estudos e ensaios clínicos realizados na população oncológica e às diminutas dimensões das amostras. Ainda assim, sabe-se que estes doentes apresentam uma constante dificuldade em alcançar as

concentrações ótimas desejadas de aminoglicosídeos, devido às variações relativas aos parâmetros farmacocinéticos que se verificam em doentes com cancro, o que compromete a terapêutica antibacteriana neste grupo de doentes (DAGER, 1994; DAVIS et al., 1991; KAOJARERN, MAOLEEKOONPAIROJ e ATICHARTAKARN, 1989; ROMANO et al., 1999).

Deste modo surgiu a necessidade de desenvolver o presente trabalho com o objetivo de estudar e avaliar as alterações farmacocinéticas a que a amicacina está sujeita em doentes oncológicos bem como a influência dos ciclos de quimioterapia, idade, função renal, fluidoterapia e politerapia por forma a otimizar e individualizar o regime posológico deste fármaco, promovendo uma ação terapêutica mais eficaz e segura.

Nem todo o doente oncológico, com necessidade de tratamento antibiótico com amicacina, está sob efeito imediato da quimioterapia. Portanto, considerou-se importante avaliar se este fator influenciaria a farmacocinética da amicacina e, se sim, perceber como e as suas consequências. Assim, duas subpopulações de doentes oncológicos foram avaliadas e caracterizadas tendo em consideração a presença e ausência de tratamento de quimioterapia. Do total de doentes oncológicos do estudo, 271 foram sujeitos a quimioterapia, enquanto 83 doentes não, correspondendo a 439 e 139 monitorizações, respetivamente. Nos dois grupos oncológicos, a amicacina foi administrada em doses relativamente semelhantes entre si (Tabela 18).

Apesar desta semelhança entre ambos os valores médios de doses administradas, o grupo oncológico sem quimioterapia registou concentrações plasmáticas mínimas e máximas de amicacina superiores no regime convencional relativamente ao mesmo regime nos doentes oncológicos com quimioterapia. No que diz respeito ao regime de intervalo alargado de amicacina na população oncológica, a média das concentrações plasmáticas em vale foram mais baixas no grupo com quimioterapia. Contudo, ambos os grupos de doentes oncológicos demonstraram uma média de concentrações plasmáticas mínimas de amicacina dentro da margem terapêutica ($< 3 \mu\text{g/mL}$), apesar do valor médio do grupo oncológico sem quimioterapia ser muito próximo do limite definido ($3 \mu\text{g/ml}$). O grupo sem quimioterapia apresenta um vale plasmático superior ao apresentado pelo grupo de doentes não oncológicos no mesmo regime de administração, demonstrando diferenças estatisticamente significativas (Figura 11).

As concentrações máximas registadas em regime de intervalo alargado – à semelhança do que foi verificado para o vale plasmático – foram mais baixas no grupo com

quimioterapia relativamente ao grupo oncológico sem quimioterapia, e este por sua vez superior ao grupo controlo. Em todos os grupos de doentes do estudo as concentrações médias máximas encontraram-se infradosificadas, comprometendo a eficácia clínica e a ação terapêutica do fármaco. A diminuição do pico plasmático em quase seis unidades do grupo oncológico com quimioterapia comparativamente ao grupo controlo demonstrou diferenças estatísticas significativas (Figura 12) que devem ser tidas em conta no momento de definir o regime posológico do doente.

Do ponto de vista farmacocinético, esta diferença de concentrações é justificada pela disparidade de valores de clearance e, conseqüentemente, do tempo de semi-vida entre os grupos do estudo. Efetivamente, dentro do grupo oncológico, os doentes com quimioterapia apresentaram uma taxa de eliminação do fármaco superior em quase uma unidade em relação aos sem quimioterapia ($3,9021 \text{ L/Kg} \pm 1,7046$ versus $3,0983 \text{ L/Kg} \pm 1,2327$), e ainda superior ao grupo controlo ($2,7778 \text{ L/Kg} \pm 1,4758$). Com uma taxa de eliminação superior, significa que temos um tempo de excreção mais rápido, como nos mostra o valor inferior de semi-vida dos doentes com quimioterapia comparativamente com os outros grupos – e por isso, as concentrações de amicacina alcançadas são também inferiores. As diferenças nos valores de clearance são de tal ordem evidentes que exibem diferenças estatísticas significativas entre o grupo oncológico com quimioterapia e o grupo não oncológico (Figura 9).

Já os volumes aparentes de distribuição estimados parecem ser aproximadamente iguais nos dois grupos oncológicos, apesar de haver um ligeiro aumento no grupo com quimioterapia. Contrariamente à clearance, os valores relativos ao volume de distribuição são próximos aos demonstrados pelos doentes não oncológicos, não se tendo verificado diferenças estatísticas significativas relativas a este parâmetro (Figura 10). Assim, e considerando os resultados discutidos anteriormente, o volume de distribuição parece ser determinante quando o doente apresenta uma insuficiência renal severa, não parecendo a quimioterapia ser um fator determinante do volume de distribuição.

Torna-se, todavia, indubitável que a quimioterapia promove o aumento de eliminação da amicacina em doentes oncológicos. Já em 1991, foi avaliado o comportamento farmacocinético da amicacina em doentes oncológicos submetidos a um protocolo de quimioterapia em elevadas doses. Os 28 doentes oncológicos do estudo receberam amicacina devido a episódios de neutropenia febril e apresentaram valores médios de volume de distribuição e de clearance substancialmente superiores do que o previsto,

resultando em concentrações subterapêuticas devido à administração de doses baseadas na previsão dos parâmetros farmacocinéticos (DAVIS et al., 1991).

A influência da quimioterapia permanece notória e a diferença nos parâmetros farmacocinéticos continuaram a registar-se quando são avaliados os doentes oncológicos por faixas etárias com e sem quimioterapia. Resultados similares foram obtidos quando o mesmo grupo de doentes oncológicos foi avaliado por estados de função renal com e sem quimioterapia. De um modo geral, as doses diárias de amicacina são administradas em menor quantidade nos doentes mais idosos sem quimioterapia, sendo que neste grupo o fármaco regista menor valor de clearance – no entanto superiores em comparação aos doentes não oncológicos com mesma idade. Por consequência, as concentrações mínimas registam o valor mais elevado nos doentes com mais de 65 anos sem quimioterapia, indicando a diminuída capacidade de eliminação do fármaco por estes doentes. Já os doentes com maior comprometimento renal sem quimioterapia são sujeitos a menores doses, no entanto são o grupo de doentes oncológicos com maior valor de concentrações mínimas e máximas de amicacina, refletindo a reduzida função renal e clearance do fármaco. A presença de quimioterapia influencia a eliminação da amicacina em doentes oncológicos com função renal normal ($90 < \text{CLCr} < 120 \text{ mL/min/1,73m}^2$), uma vez que se verificaram diferenças estatísticas significativas considerando a clearance entre o grupo de doentes oncológicos com quimioterapia e sem quimioterapia. Deste modo, a clearance do fármaco foi substancialmente superior em doentes oncológicos, com função renal normal, com quimioterapia (4,7261 mL/min) contrastando em cerca de uma unidade de diferença com a clearance apresentada pelos doentes oncológicos com a mesma função renal sem tratamento de quimioterapia (3,7347 mL/min). Ou seja, o facto de anteriormente se ter demonstrado que a idade a função renal são fatores que influenciam a função renal na excreção da amicacina, esta fica potenciada com a inclusão de um outro fator no doente: tratamento com quimioterapia.

A população oncológica do grupo teste é constituída em mais de 50 % por doentes do género masculino e com uma vasta gama de idades, dos 20 aos 85 anos de idade. Cerca de 27 % dos doentes do grupo teste tinha pelo menos 65 anos de idade enquanto o grupo de doentes não oncológicos (controlo) incluiu cerca de 77 % de doentes com mais de 65 anos de idades, apresentado, deste modo, uma amostra mais envelhecida do que o grupo teste. Presente em mais de metade dos doentes oncológicos, a leucemia destacou-se como a patologia mais prevalente nesta amostra de doentes seguindo-se do linfoma que afetou mais de um quarto dos doentes oncológicos em estudo.

Relativamente às doses de amicacina usadas verificou-se que os doentes com cancro receberam doses totais mais baixas do que os doentes não oncológicos internados (Tabela 15) no mesmo período de tempo e no mesmo centro hospitalar com antibioterapia relativa ao mesmo fármaco. Este aumento de doses cumulativas nos doentes não oncológicos pode dever-se ao facto de o período de tratamento neste grupo de doentes ser superior em mais de dois dias relativamente ao grupo de doentes oncológicos (13,7 dias *versus* 11,3 dias, respetivamente). Todavia, deve-se salientar que as doses diárias administradas foram superiores nos doentes oncológicos (e neste grupo foi maior nos doentes com quimioterapia). Contudo, o aumento das doses médias administradas por dia aos doentes oncológicos não foi suficiente para sequer igualar as concentrações plasmáticas de fármaco registadas nos doentes do grupo controlo, uma vez que a amicacina apresentou níveis plasmáticos de vale e pico inferiores nos doentes oncológicos, independentemente do regime de administração (convencional ou RIA). Inclusive, classificam-se frequentemente como infradosificadas, não atingindo os valores ideais da margem terapêutica para as $C_{m\acute{a}x}$ tanto em regime convencional como em regime de intervalo alargado (Tabela 18).

Esta diminuição dos valores plasmáticos explica-se com o aumento da clearance do fármaco nos doentes oncológicos (3,7088 mL/min) em relação aos não oncológicos (2,7778 mL/min) e, conseqüente, diminuição do tempo de semi-vida (4,75 h e 6,95 h, respetivamente) e tempo de permanência do fármaco no organismo. Em 1989, já Kaojareren e a sua equipa de trabalho reportavam um aumento da clearance da amicacina num reduzido número de doentes com neoplasias hematológicas em estado de neutropenia febril comparativamente aos valores relativos a indivíduos saudáveis reportados na literatura à data do estudo (KAOJARERN, MAOLEEKOONPAIROJ e ATICHARTAKARN, 1989). Um ano depois, em 1990, Zeitany *et al* avaliaram o comportamento farmacocinético de dois aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina) em 27 doentes com neoplasia hematológicas e compararam os resultados obtidos com um grupo controlo de 18 doentes não oncológicos com neutropenia. Também neste grupo de doentes oncológicos em estudo, se constatou um aumento dos valores de clearance dos aminoglicosídeos e do tempo de semi-vida comparativamente com os valores apresentados pelos doentes do grupo controlo. Da totalidade de 31 concentrações plasmáticas relativas ao pico da amicacina registadas nos doentes oncológicos, apenas uma atingiu os valores desejados com a dose de fármaco recomendada (ZEITANY *et al.*, 1990). As restantes concentrações plasmáticas máximas alcançaram valores de concentração máxima ótima com doses superiores às recomendadas.

No trabalho aqui apresentado, a amicacina foi administrada a doentes oncológicos quase na totalidade sob o regime de intervalo alargado, sendo que das 578 monitorizações referentes a estes doentes, apenas 16 (2,77 %) correspondem à administração da amicacina segundo o regime convencional. A prevalência desta estratégia de administração contrastou largamente com aquela observada em doentes não oncológicos (grupo controlo): do total das 602 monitorizações resultantes da monitorização dos 275 doentes não oncológicos, 229 monitorizações (38,04 %) corresponderam ao regime convencional e 373 (61,96 %) ao regime de intervalo alargado. De facto o prolongamento do intervalo de administração entre doses de manutenção consecutivas para pelo menos 24 h apresenta vantagens na otimização da farmacodinâmica dos aminoglicosídeos, uma vez que reduz o desenvolvimento de resistência adaptativa devido às elevadas concentrações máximas de aminoglicosídeo atingidas e ao maior intervalo de tempo em que o organismo se encontra livre de fármaco (AIKEN e WETZSTEIN, 2002). Neste sentido, vários estudos têm demonstrado pelo menos igual eficácia e segurança clínica deste regime em relação ao regime de convencional em doentes com neutropenia febril (MAVROS et al., 2011) e em doentes oncológicos com neoplasias hematológicas (KIEL et al., 2008), os quais também revelam uma elevada percentagem de administrações sob regime de intervalo alargado nas respetivas populações oncológicas em estudo. Os estudos anteriormente referidos relatam uma ligeira diminuição da incidência de toxicidade renal nos doentes, com uma menor duração do tratamento e redução na dose diária administrada em relação ao regime convencional. De facto, no CHUC a administração da amicacina sob regime de intervalo alargado tem vindo a ser a escolha principal dos clínicos nos últimos anos, registando um aumento significativo desde 2008 a 2015 (GONÇALVES, 2016).

Na expectativa de identificar fatores individuais que determinem a farmacocinética da amicacina e conseqüentemente o seu efeito farmacológico avaliou-se a influência da idade dos doentes oncológicos, agrupando os mesmos por faixas etárias (Tabela 21).

Uma vez que o processo de envelhecimento engloba um declínio das funções orgânicas, uma diminuição da massa muscular e da percentagem de água corporal, um aumento da massa gorda e da polimedicação, a disposição dos fármacos e a sua ação terapêutica tende a variar em doentes mais idosos. A amicacina nos doentes oncológicos com idade superior a 65 anos é depurada do organismo mais lentamente comparativamente aos doentes oncológicos mais jovens, por apresentar um menor valor de clearance e um prolongamento do tempo de semi-vida. O mesmo acontece com os doentes não oncológicos. Os valores de clearance nestes doentes estão igualmente diminuídos nos

doentes mais idosos e os valores de tempo de semi-vida aumentados, contudo a depuração do fármaco é feita de modo mais lento comparativamente aos doentes oncológicos (Tabela 21). Em regime de intervalo alargado as concentrações médias referentes ao vale da amicacina apresentaram-se dentro dos valores referenciados, registando-se, porém, um aumento gradual com a idade, refletindo uma possível acumulação do fármaco nos doentes oncológicos mais idosos. É interessante salientar, que das 155 monitorizações pertencentes aos doentes oncológicos mais idosos, cerca de 48% encontrava-se em fase de lesão renal com uma taxa de filtração glomerular inferior a $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$. As diferenças estatisticamente significativas que se observam entre o grupo de doentes oncológicos mais idosos e o grupo de doentes oncológicos mais jovens do estudo permitem aferir que a idade é indubitavelmente um fator preponderante na depuração da amicacina, o que poderá ter implícita a perda de funcionalidade orgânica a nível renal. É notória a necessidade de monitorizar estreitamente estes doentes e ajustar as doses com o objetivo de evitar possíveis doses tóxicas e potenciar a ação terapêutica dos fármacos. As abordagens para o ajuste de dose em idosos devem basear-se na história clínica e exame físico do doente, na avaliação da sua função renal, na determinação de uma dose de manutenção por redução da dose ou por prolongamento do intervalo posológico de modo a diminuir o risco de toxicidade da amicacina sem comprometer os níveis plasmáticos do fármaco (OLYAEI e BENNETT, 2009).

Face à importância da excreção renal na eliminação da amicacina, torna-se fundamental avaliar e caracterizar a farmacocinética do fármaco de acordo com o grau de função renal apresentada por cada doente do estudo. Relações de forte dependência têm sido relatadas entre a idade dos doentes, a função renal e a clearance da amicacina em indivíduos sem patologia renal e com ausência de patologia oncológica, confirmando a utilidade e a influência da função renal para o ajuste de dosagem da amicacina nestes doentes (DUCHER et al., 2001). De acordo com a *Guideline 1: Definitions and Stages of Chronic Disease* do National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, a classificação da doença renal crónica deve ser baseada na presença de dano renal e no nível de função renal sendo que os doentes com insuficiência renal crónica podem apresentar-se sob diferentes estadios de doença de acordo com os seus valores de função renal.

No que diz respeito ao presente estudo, os doentes oncológicos com valores de CLCr inferior a $30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (insuficiência renal severa) foram tratados com uma dose média diária de amicacina cerca de 200 vezes inferior aos doentes oncológicos com função renal normal. De facto, é recomendado que, em doentes com comprometimento renal, as

doses de manutenção sejam ajustadas à função renal do doente. À medida que a insuficiência renal se vai instalando e progredindo, o intervalo posológico vai alargando independentemente do regime posológico adotado, aliado ainda a uma diminuição da dose de manutenção (NAYAK-RAO, 2010). Apesar da notória diminuição de dose a que os doentes oncológicos com diminuída função renal foram sujeitos, também foi neste grupo de doentes que se verificou o maior valor médio de concentração mínima de amicacina em regime de intervalo alargado, corroborando a reduzida eliminação deste aminoglicosídeo, a qual é comprovada pelo reduzido valor de clearance e elevado valor de tempo de semi-vida registados no grupo de doentes oncológicos (Tabela 23). Estes dados indicam que a depuração da amicacina é realizada durante um período de tempo mais curto do que nos doentes não oncológicos, uma vez que nestes últimos o valor médio de clearance foi superior aos doentes oncológicos. O volume de distribuição não demonstrou uma variação tão significativa, apenas com um ligeiro aumento nos doentes com taxa de filtração glomerular $<30 \text{ mL/min/1,73m}^2$, no entanto observaram-se diferenças estatísticas significativas considerando este parâmetro e a clearance da amicacina entre os diferentes subgrupos oncológicos com diferentes funções renais. Estes resultados revelam que a distribuição do fármaco na população de doentes oncológicos varia de acordo com a função renal e a presença ou não de quimioterapia pelo que deve a dose de manutenção deve ser.

Assim, face a estes primeiros resultados, apresentam-se já dois fatores que devem ser considerados no momento da definição da pauta posológica do doente oncológico: idade e função renal, pois afetam a clearance e o volume de distribuição da amicacina.

Sendo a politerapia uma problemática que abrange a maioria dos doentes, a influência desta foi também aqui avaliada. De facto, numa população oncológica o número de fármacos administrados simultaneamente à terapêutica com amicacina é superior a doentes não oncológicos verificando-se ainda um ligeiro aumento nos doentes com quimioterapia (Tabela 25). Da larga gama de fármacos administrada aos doentes, foi avaliada a frequência relativa nos doentes oncológicos sujeitos a regime de intervalo alargado de amicacina, considerando os fármacos anfotericina B, furosemida e colistimetato de sódio que, pelas suas características aumentam e potenciam os efeitos tóxicos da amicacina nos doentes. Sem dúvida que a furosemida foi o fármaco que, em maior percentagem, foi co-administrado aos doentes oncológicos, com um aumento substancial nos doentes com quimioterapia (Figura 17). De notar ainda que os doentes com quimioterapia apresentam uma frequência de prescrição mais elevada de dois fármacos potencialmente perigosos que os doentes sem quimioterapia. De um modo geral, todos os fármacos potenciam o efeito acumulativo da amicacina,

observando-se uma elevação das concentrações plasmáticas. No entanto, este aumento é mais pronunciado no grupo de doentes não oncológicos. Nos doentes oncológicos com quimioterapia a administração simultânea da anfotericina B + furosemida + colistimetato de sódio promoveu uma maior acumulação de amicacina ($C_{\min} = 3,1167 \pm 3,0136 \mu\text{g/mL}$) sendo que nos doentes oncológicos sem quimioterapia a furosemida foi o fármaco que maior efeito cumulativo apresentou ($C_{\min} = 3,2285 \pm 4,2000 \mu\text{g/mL}$).

O fármaco que menor efeito sobre a acumulação da amicacina foi o colistimetato de sódio uma vez que foi a associação que apresentou as menores concentrações de vale plasmático e o maior valor de clearance. Além disso, verificaram-se diferenças estatísticas significativas no grupo de doentes com e sem quimioterapia sujeitos a terapêutica com colistimetato de sódio considerando a concentração mínima e o tempo de semi-vida. As mesmas diferenças estatísticas foram observadas em doentes co-administrados com furosemida. Contudo, quando em comparação com os doentes não oncológicos pertencentes ao grupo controlo, parece que os fármacos administrados concomitantemente com a amicacina potenciam ainda mais a acumulação do aminoglicosídeo, promovendo o desenvolvimento de efeitos tóxicos.

O presente estudo permitiu também avaliar as diferentes concentrações que a amicacina apresentou nas diversas subpopulações dos doentes oncológicos. É notório que as C_{\max} da amicacina se encontram maioritariamente infradosificadas ficando aquém dos valores de margem terapêutica que está estabelecida para os regimes de administração. A percentagem de monitorizações dentro da margem terapêutica nos doentes oncológicos rondou os mesmos valores da percentagem nos doentes não oncológicos. No entanto, quando falamos da concentração máxima alcançada, os doentes oncológicos com quimioterapia apresentaram picos plasmáticos infradosificados em maior percentagem comparativamente aos doentes oncológicos sem quimioterapia e aos doentes não oncológicos. Tais resultados foram obtidos após a administração de doses mais elevadas aos doentes em tratamento de quimioterapia, o que de certa forma inviabiliza aumentar ainda mais a dose administrada, levantando duas questões: porque diminui a C_{\max} se a dose aumenta? e serão estas concentrações máximas eficazes?

A diminuição da C_{\max} deve-se provavelmente ao aumento da clearance (por exemplo pela fluidoterapia) durante a quimioterapia uma vez que o volume de distribuição não sofreu diferenças significativas. Na expectativa de responder à segunda questão, avaliou-se a eficácia clínica dos doentes. Curiosamente, com valores de concentrações máximas dentro da

margem terapêutica, os doentes oncológicos (com quimioterapia e sem quimioterapia) demonstraram uma percentagem maior de eficácia clínica comparativamente aos doentes não oncológicos (grupo controlo). Mais ainda, com valores de concentrações máximas infradosificadas, os doentes oncológicos da população em estudo apresentaram maior percentagem de resultados clinicamente eficazes em relação à população não oncológica do estudo. De certa forma parece que a $C_{\text{máx}}$ mínima pode ser menor do que a definida no protocolo do CHUC uma vez que a eficácia clínica é alcançada para valores de $C_{\text{máx}}$ inferiores a 50 µg/mL (Tabela 20)

As monitorizações com concentrações plasmáticas máximas supradosificadas em regime de intervalo alargado foram registadas em baixas percentagens nos grupos de doentes oncológicos com quimioterapia, sem quimioterapia e no grupo de doentes não oncológicos (6,82 %, 13,87 % e 11,26 %, respetivamente). Ainda que baixa, é de realçar a elevada percentagem de monitorizações que alcançaram a eficácia clínica com concentrações plasmáticas máximas acima do limite estabelecido de 64 µg/mL. Da totalidade de concentrações máximas supradosificadas em doentes oncológicos com quimioterapia, 44,83 % demonstrou resultados clínicos eficazes. Este valor de eficácia clínica é superior à obtida da totalidade de concentrações plasmáticas supradosificadas relativas a doentes oncológicos sem quimioterapia (36,84 %) e maior ainda quando analisamos do mesmo modo os doentes não oncológicos (11,90 %). Tal ilação permite concluir que, de certa forma, concentrações máximas de amicacina superiores ao limite considerado ótimo provavelmente induzirão um melhor sucesso terapêutico em doentes oncológicos com quimioterapia.

No que respeita às concentrações plasmáticas mínimas, é de notar que em regime de intervalo alargado estas apresentaram-se dentro da margem terapêutica em maior percentagem em doentes oncológicos com e sem quimioterapia (87,06 % e 78,83 %, respetivamente) relativamente aos doentes não oncológicos (63,00 %). Consequentemente, concentrações plasmáticas mínimas supradosificadas foram registadas em maior percentagem em doentes não oncológicos, seguindo-se dos doentes oncológicos sem quimioterapia e por fim os doentes oncológicos com quimioterapia (37,00 %, 21,17 % e 12,94 %, respetivamente), indiciando um aumento acumulativo e possibilidade de desencadeamento de efeitos tóxicos superior em todos os grupos de doentes em estudo mas consideravelmente maior em doentes não oncológicos. Curiosamente, no grupo de doentes oncológicos com quimioterapia a terapia com amicacina demonstrou uma superioridade dos resultados clinicamente eficazes com concentrações plasmáticas mínimas supradosificadas (52,73 %) em relação às concentrações mínimas dentro da margem terapêutica (31,08 %).

Isto indica que, apesar da possibilidade de ocorrência de efeitos adversos tóxicos intrínsecos à acumulação de amicacina pelo aumento dos níveis de vale plasmático, deverão ser consideradas $C_{\min} \geq 3 \mu\text{g/mL}$ de amicacina, com estreita monitorização terapêutica em doentes oncológicos com quimioterapia, para melhoria da eficácia clínica. Paralelamente, este valor de eficácia para vales supradosificados foi largamente superior ao obtido nos doentes oncológicos sem quimioterapia (20,69 %) e nos doentes não oncológicos (21,01 %).

Num contexto de prática clínica, apesar das diferenças farmacocinéticas que a amicacina apresenta nomeadamente no que diz respeito à clearance em doentes oncológicos, com as doses recomendadas de fármaco a eficácia clínica demonstrou superioridade comparativamente a doentes sem patologia oncológica subjacente. Concentrações mínimas e máximas supraterapêuticas deverão ser consideradas em doentes oncológicos com quimioterapia promovendo o sucesso clínico, sendo a monitorização farmacocinética indispensável na prática clínica.

Conclusões

A amicacina é o fármaco de eleição no combate a infeções causadas por microrganismos gram-negativos. As suas especificidades farmacocinéticas tornam este fármaco muito particular sendo que a sua administração deve ser feita de modo consciente, controlado e monitorizado pela equipa clínica ainda mais quando se tratando de doentes críticos como os oncológicos.

Com o trabalho realizado pretendeu-se caracterizar a farmacocinética da amicacina em doentes oncológicos e identificar fatores demográficos, clínicos, patológicos e farmacológicos que a tornam diferente da farmacocinética observada em doentes não oncológicos. Assim, caracterizaram-se os doentes neutropénicos internados entre os anos de 2008 e 2016 nos CHUC e analisaram-se as suas monitorizações séricas.

Da caracterização dos grupos teste (oncológico) e controlo (não oncológico), revelou-se uma prevalência de doentes idosos o que revela a necessidade de uma maior vigilância e monitorização destes doentes devido às características fisiológicas que, inevitavelmente, lhe estão associadas fruto do envelhecimento, das comorbilidades associadas e das próprias especificidades da amicacina.

A disposição da amicacina nos grupos de doentes em estudo demonstrou uma larga variabilidade inter-individual, associada a notáveis diferenças no que respeita à sua eliminação considerando os parâmetros de clearance e de tempo de semi-vida. Apesar de administrada em doses superiores a doentes oncológicos com quimioterapia, a amicacina foi mais rapidamente eliminada e, conseqüentemente, as concentrações plasmáticas de fármaco atingidas pelos doentes oncológicos com quimioterapia foi substancialmente inferior aos restantes grupos em estudo.

A elevada percentagem de eficácia clínica verificada em doentes oncológicos com quimioterapia leva a crer que a possibilidade de aumentar as concentrações plasmáticas mínimas além de 3 µg/mL e as concentrações máxima abaixo de 64 µg/mL deverá ser considerada na prática clínica devido à elevada percentagem de eficácia clínica apesar das concentrações plasmáticas serem inferiores às referenciadas para os doentes não oncológicos.

As doses administradas, as respetivas concentrações plasmáticas obtidas e os valores farmacocinéticos observados nos doentes oncológicos foram muito diferentes dos não oncológicos. A influência da quimioterapia, idade, função renal e administração de fármacos concomitantemente sobre os parâmetros farmacocinéticos foi evidente nos doentes oncológicos. Assim, todos estes resultados, em conjunto com os valores dos parâmetros farmacocinéticos obtidos da análise das várias sub-populações criadas no âmbito deste trabalho, permitirão a sua incorporação, futuramente, em modelos populacionais e poderão,

assim, ser tidos como referência em doentes oncológicos que venham a ser internados e tratados no CHUC, EPE. Desta forma, conseguir-se-á individualizar *a priori* os doentes com base nas características farmacocinéticas de doentes oncológicos.

Referências Bibliográficas

- AIKEN, S.K.; WETZSTEIN, G.A.- **Once-daily aminoglycosides in patients with neutropenic fever.** *Canc. Contr.* 9. (2002) 426-431.
- ALNAIM, L.- **Therapeutic drug monitoring of cancer chemotherapy.** *J. Oncol. Pharm. Pract.* 13. (2007) 207-221. DOI: 10.1177/1078155207081133.
- ASTER, J.C.; FREEDMAN, A.- **Non-Hodgkin Lymphomas and Chronic Lymphocytic Leukemias.** In: H.F. Bunn; J.C. Aster Editors. *Pathophysiology of Blood Disorders.* Nova Iorque: The McGraw-Hill Companies, 2011. 978-0-07-171377-1. p. 260-277.
- ASTER, J.C.; FREEDMAN, A.- **Hodgkin Lymphoma.** In: H.F. Bunn; J.C. Aster Editors. *Pathophysiology of Blood Disorders.* Nova Iorque: The McGraw-Hill Companies, 2011. 978-0-07-171377-1. p. 279.
- ASTER, J.C.; DEANGELO, D.J.- **Myeloproliferative Disorders and Myelodysplastic Syndromes.** In: H.F. Bunn; J.C. Aster Editors. *Pathophysiology of Blood Disorders.* Nova Iorque: The McGraw-Hill Companies, 2011. 978-0-07-171377-1. p. 229-240.
- BACH, D.M.; STRASESKI, J.A.; CLARKE, W.- **Therapeutic drug monitoring in cancer chemotherapy.** *Bioanal.* 2. (2010) 863-879. DOI: 10.4155/bio.10.48.
- BLACKBURN, L.M. [et.al.]- **First-dose pharmacokinetics of aminoglycosides in critically ill haematological malignancy patients.** *Int. J. Antimicrob. Agen.* 45. (2015) 46-53. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.09.006.
- BLENNOW, O.; LJUNGMAN, P.- **The challenge of antibiotic resistance in haematology patients.** *Br. J. Haematol.* 172. (2016) 497-511. DOI: 10.1111/bjh.13816.
- BLOT, S.I.; PEA, F.; LIPMAN, J.- **The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient--concepts appraised by the example of antimicrobial agents.** *Adv. Drug Deliv. Rev.* 77. (2014) 3-11. DOI: 10.1016/j.addr.2014.07.006.
- BOUCHER, B.A.; WOOD, G.C.; SWANSON, J.M.- **Pharmacokinetic changes in critical illness.** *Crit. C. Clin.* 22. (2006) 255-271. DOI: 10.1016/j.ccc.2006.02.011.
- BRYSKIER, A.- **Antimicrobial Agents: Antibacterials and Antifungals** 1ª ed. Washington: AMS Press, 2005. 978-1555812379, p. 4, 453.
- COCKCROFT, D.W.; GAULT, M.H.- **Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.** *Nephron.* 16. (1976) 31-41.

- DAGER, W.E.- **Aminoglycoside pharmacokinetics: volume of distribution in specific adult patient subgroups.** Ann. Pharmacother. 28. (1994) 944-951. DOI: 10.1177/106002809402800719.
- DAVIS, R.L. [et.al.]- **Amikacin pharmacokinetics in patients receiving high-dose cancer chemotherapy.** Antimicrob. Agen. Chemother. 35. (1991) 944-947. DOI: 10.1128/AAC.35.5.944
- DE JONGE, M.E. [et.al.]- **Individualised cancer chemotherapy: strategies and performance of prospective studies on therapeutic drug monitoring with dose adaptation: a review.** Clin. Pharmacokin. 44. (2005) 147-173. DOI: 10.2165/00003088-200544020-00002.
- DRUGBANK - Estados Unidos da América: Drugbank, 2005, Agosto 2017. [Acedido a 20 Fevereiro de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00479>.
- DUCHER, M. [et.al.]- **Renal elimination of amikacin and the aging process.** Clin. Pharmacokin. 40. (2001) 947-953. DOI: 10.2165/00003088-200140120-00004.
- FENTON, R.G.; LONGO, D.L.- **Cancer Cell Biology and Angiogenesis.** In: D.L. Longo Editor Harrison's, Hematology and Oncology. Nova Iorque: The McGraw-Hill Companies, 2010. 978-0-07-166336-6. p. 305.
- FOUNDATION, N.K.- **K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification.** AM. J. Kidn. Dis. 39. (2002) 11-14.
- FREEMAN, C.D. [et.al.]- **Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice.** J. Antimicrob. Chemother. 39. (1997) 677-686.
- FREIFELD, A.G. [et.al.]- **Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america.** Clin. Infect. Dis. 52. (2011) 56-93. DOI: 10.1093/cid/cir073.
- GILMAN, G.A. [et.al.]- **Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** Guanabara, 1987. p. 762.
- GONÇALVES, C.I.P.- **Influência da Função Renal na Otimização Terapêutica da Amicacina.** Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Universidade de Coimbra (2016) <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/40641/1/Carmen%20Gon%C3%A7alves.pdf>
- GUDIOL, C. [et.al.]- **Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients.** Clin. Microbiol. Infect. 19. (2013) 474-479. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03879.x.

- HOFFBRAND, A.V.; MOSS, P.A.H.- **Myelodysplasia**. In: A.V. Hoffbrand; P.A.H. Moss Editors. Hoffbrand's Essential Haematology Reino Unido: Wiley Blackwell, 2016. 178-184.
- HOFFBRAND, A.V.; MOSS, P.A.H.- **Chronic Myeloid Leukemia**. In: A.V. Hoffbrand; P.A.H. Moss Editors. Hoffbrand's Essential Haematology Reino Unido: Wiley Blackwell, 2016. 155-164.
- HOSIRILUCK, N.; RADHI, S.- **Febrile Neutropenia in Intensive Care Unit**. The Southw. Respirat. and Crit. Ca. Chroni. 3. (2015) 19-23. DOI: 10.12746/swrccc2015.0311.140.
- INFORMATION, N.C.F.B. - **Amikacin**. Estados Unidos da América: PubChem Compound Database, [Acedido a 20 Fevereiro de 2017]. Disponível na Internet: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/37768>
- KAOJARERN, S.; MAOLEEKOONPAIROJ, S.; ATICHARTAKARN, V.- **Pharmacokinetics of amikacin in hematologic malignancies**. Antimicrob. Agen. Chemother. 33. (1989) 1406-1408. DOI: 10.1128/AAC.33.8.1406
- KIEL, P.J. [et.al.]- **An evaluation of amikacin nephrotoxicity in the hematology/oncology population**. Am. J. Ther. 15. (2008) 131-136. DOI: 10.1097/MJT.0b013e31815adfde.
- LAKSHMAIAH, K.C. [et.al.]- **Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies: Clinical and Microbiological Profile and Outcome in High Risk Patients**. J. Lab. Physici. 7. (2015) 116-120. DOI: 10.4103/0974-2727.163126.
- LIN, S.; SMITH, B.S.- **Drug dosing considerations for the critically ill patient with liver disease**. Crit. Ca. Nurs. Clin. N. Am. 22. (2010) 335-340. DOI: 10.1016/j.ccell.2010.04.006.
- MAVROS, M.N. [et.al.]- **Once versus multiple daily dosing of aminoglycosides for patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis**. J. Antimicrob. Chemother. 66. (2011) 251-259. DOI: 10.1093/jac/dkq451.
- MURRAY, P.R.; ROSENTHAL, K.S.; PFALLER, M.A.- **Secção I - Princípios Básicos da Microbiologia Médica**. In: P.R. Murray; K.S. Rosenthal; M.A. Pfaller Editors. Microbiologia Médica. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 978-85-352-7106-5. p. 465.
- NAYAK-RAO, S.- **Aminoglycoside use in renal failure**. Indi. J. Nephrol. 20. (2010) 121-124. DOI: 10.4103/0971-4065.70839.
- OLYAEI, A.J.; BENNETT, W.M.- **Drug dosing and renal toxicity in the elderly patient**. Americ. Societ. of Nephro. (2009) 1-7.
- PAI, M.P.; PALOUCEK, F.P.- **The origin of the "ideal" body weight equations**. Ann. Pharmacother. 34. (2000) 1066-1069. DOI: 10.1345/aph.19381.

- PEA, F.; VIALE, P.; FURLANUT, M.- **Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability.** Clin. Pharmacokinet. 44. (2005) 1009-1034. DOI: 10.2165/00003088-200544100-00002.
- PIZZO, P.A. [et.al.]- **Approaching the Controversies in Antibacterial Management of Cancer Patients.**The Amer. Journ. of Medic. 76. (1984) 436-449.
- RABAÇA, C.- **Fisiopatologia Oncológica.** In: A.M. Pinto Editor Fisiopatologia: Fundamentos e Aplicações. Lisboa: LIDEL, 2013. 978-989-752-008-2. p. 293-316.
- RATAIN, M.J.; PLUNKETT, W.K.- **Principles of Pharmacokinetics.** In: K.D. W., et al. Editors. Holland-Frei Cancer Medicine. Canadá: BC Decker, 2003. 1-55009-213-8. p.
- RISTUCCIA, A.M.; CUNHA, B.A.- **An overview of amikacin.** Ther. Dr. Monit. 7. (1985) 12-25.
- ROLSTON, K.V.I.- **Bacterial infection in neutropenic cancer patients: an overview.** Irani. J. Clinic. Infect. Disea. 4. (2009) 115-122.
- ROMANO, S. [et.al.]- **Population pharmacokinetics of amikacin in patients with haematological malignancies.** J. Antimicrob. Chemother. 44. (1999) 235-242.
- SALEEM, M. [et.al.]- **Target concentration intervention in oncology: where are we at?** Ther. Dr. Monit. 34. (2012) 257-265. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3182557342.
- SESHADRI, P. - **Amikacin Level.** Medscape, 2014, 7 Fevereiro de 2014. [Acedido a 28 Fevereiro 2017]. Disponível na Internet: <http://emedicine.medscape.com/article/2089686-overview#showall>.
- SPIVAK, J.L. - **Overview of Leukemia.** Estados Unidos da América: Merck Manual Professional Version, Janeiro 2017. [Acedido a 22 de Fevereiro de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.merckmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/leukemias/overview-of-leukemia>
- TRECARICHI, E.M.; TUMBARELLO, M.- **Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact.**Curr. Opin. Infect. Dis. 27. (2014) 200-210. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000038.
- TURNIDGE, J.- **Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides.** Infect. Dis. Clin. North. Am. 17. (2003) 503-528.

WETZLER, M.; BYRD, J.C.; BLOOMFIELD, C.D.- **Acute and Chronic Myeloid Leukemia.** In: D.L. Longo Editor *Harrison's Hematology and Oncology.* Nova Iorque: The McGraw-Hill Companies, 2010. 978-0-07-166336-6. p. 166.

ZEITANY, R.G. [et.al.]- **Increased aminoglycoside dosage requirements in hematologic malignancy.** *Antimicrob. Agen. Chemother.* 34. (1990) 702-708.