

Carmen Isabel Pereira Gonçalves

# Influência da Função Renal na Otimização da Terapêutica da Amicacina

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

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Carmen Isabel Pereira Gonçalves

# Influência da Função Renal na Otimização da Terapêutica da Amicacina

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

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, **Carmen Isabel Pereira Gonçalves**, estudante do Mestrado em Farmacologia Aplicada, com o nº 2008028852, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Dissertação apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra no âmbito da unidade curricular de Dissertação/Projeto. Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Dissertação, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 4 de Julho de 2016.

## Agradecimentos

---

O percurso académico assume-se como um caminho de aprendizagem, crescimento e luta.

É com sincera gratidão que deixo aqui um especial agradecimento:

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e aos seus professores por todos os conhecimentos transmitidos;

À Professora Doutora Ana Fortuna, minha orientadora, pela competência científica, por toda a disponibilidade e generosidade reveladas ao longo da realização desta dissertação;

Aos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E., em especial à Doutora Marília Rocha por toda ajuda na recolha de dados e por todos os ensinamentos transmitidos;

À minha família e amigos, pelo apoio incondicional durante a minha vida académica;

A todos aqueles que contribuíram e ajudaram para que a dissertação fosse bem-sucedida.

---

## Índice

<b>Resumo</b> .....	i
<b>Abstract</b> .....	iii
<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	v
<b>Lista de Figuras</b> .....	vii
<b>Lista de Tabelas</b> .....	viii
<b>I – Introdução</b> .....	1
I.1 – Aparelho urinário.....	1
I.1.1 – Anatomia, histologia, e funções dos Rins.....	4
I.1.2 – Produção de urina e excreção renal de fármacos .....	6
I.1.3 – Regulação do volume e concentração da urina .....	8
I.2 – Perspetiva clínica .....	9
I.2.1 – Efeitos do envelhecimento sobre os rins.....	10
I.2.2 – Patologia do rim .....	11
I.2.3 – Doenças glomerulares.....	11
I.2.4 – Doenças túbulo-intersticiais.....	12
I.2.5 – Insuficiência renal .....	13
I.2.5.1 – Insuficiência renal aguda .....	13
I.2.5.1.1 – Classificação e etiologia.....	14
I.2.5.1.2 – Alterações hidroeletrólíticas e envolvimento sistémico.....	17
I.2.5.1.3 – Diagnóstico diferencial.....	17
I.2.5.1.4 – Biomarcadores da IRA.....	19
I.2.5.1.5 – Terapêutica farmacológica em doentes com IRA .....	21
I.2.5.1.6 – Prevenção .....	22
I.2.5.2 – Insuficiência renal crónica.....	23
I.2.5.2.1 – Classificação e etiologia.....	25
I.2.5.2.2 – Diagnóstico da IRC: Avaliação da função renal e biomarcadores .....	26
I.2.5.2.3 – Terapêutica farmacológica em doentes com IRC .....	28
I.2.5.2.4 – Implementação de medidas para preservar a função renal.....	29
I.3– Papel do farmacêutico na monitorização de fármacos e na educação do doente com IRC .....	32
I.4 – Aminoglicosídeos .....	34
I.4.1 – Perspetiva histórica .....	34
I.4.2 – Amicacina .....	35

1.4.2.1 – Propriedades físico-químicas .....	35
1.4.2.2 – Farmacodinâmica da amicacina.....	36
1.4.2.2.1 – Mecanismo de ação e desenvolvimento de resistência bacteriana .....	36
1.4.2.2.2 – Espectro de acção e indicação terapêutica .....	39
1.4.2.2.3– Efeitos adversos e interações medicamentosas .....	40
1.4.2.3 – Farmacocinética da amicacina .....	42
1.4.2.3.1 – Absorção e biodisponibilidade .....	42
1.4.2.3.2 – Distribuição .....	43
1.4.2.3.3 – Eliminação .....	44
1.4.2.4 – Fatores que influenciam a farmacocinética da amicacina .....	45
1.4.2.5 –Regimes posológicos .....	47
1.4.2.5.1 – Regime convencional .....	48
1.4.2.5.2 – Dose única diária.....	49
1.4.2.6 – Metodologia de monitorização farmacocinética da amicacina.....	50
<b>2 – Objetivos .....</b>	<b>52</b>
2.1 – Objetivo geral.....	53
2.1.1 – Objetivos específicos .....	53
<b>3 – Material e Métodos .....</b>	<b>54</b>
3.1 – Desenho do estudo.....	55
3.2 – Selecção da amostra.....	55
3.3 – Recolha de dados .....	57
3.4 – Protocolo de monitorização sérica.....	58
3.4.1 – Protocolo de colheitas para monitorização.....	58
3.4.2 – Técnica analítica .....	58
3.4.3 – Análise farmacocinética.....	59
3.4.3.1 – Determinação de parâmetros farmacocinéticos .....	60
3.5 – Parâmetros a avaliar .....	61
3.6 – Análise estatística .....	62
<b>4 – Resultados e Discussão.....</b>	<b>64</b>
4.1 – Caracterização demográfica dos doentes monitorizados.....	65
4.2 – Caracterização clínica dos doentes monitorizados .....	68
4.3 – Evolução da actividade de monitorização da amicacina ao longo dos oito anos .....	73
4.3.1 – Avaliação dos regimes terapêuticos instituídos ao longo dos oito anos .....	76
4.3.2 – Avaliação das concentrações séricas ao longo dos oito anos .....	78
4.3.3 – Avaliação das intervenções posológicas após monitorização da amicacina .....	83

---

4.4 – Avaliação dos parâmetros farmacocinéticos da amicacina.....	84
4.4.1 – Avaliação da variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos da amicacina .....	85
4.4.2 – Avaliação da influência da CLcr e da idade nos parâmetros farmacocinéticos da amicacina .....	88
<b>5 – Conclusão .....</b>	<b>92</b>
<b>6 – Bibliografia .....</b>	<b>ix</b>
<b>7 – Glossário .....</b>	<b>xiv</b>

---

## Resumo

---

O presente trabalho teve como objetivo geral proceder à análise da influência da função renal na otimização da terapêutica da amicacina em doentes internados no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. (CHUC). Pretendeu-se estudar o perfil cinético do fármaco supracitado, as alterações presentes a nível da função renal, comparando o efeito destas alterações no regime terapêutico dos doentes renais com os doentes sem patologia renal. Tratando-se de um estudo observacional de caráter retrospectivo, o presente estudo teve por base os doentes internados em diferentes serviços do pólo Hospitais da Universidade de Coimbra do CHUC, no período compreendido entre 2008 e 2015, submetidos à terapêutica com amicacina para o tratamento de diversas infeções causadas maioritariamente por microrganismos *Gram*-negativos. Foram excluídos os indivíduos que apresentaram peso insuficiente, excesso de peso ou obesidade. As duas amostras de sangue para cada regime posológico (dose única diária e dose múltipla ou convencional) foram colhidas segundo o protocolo do hospital, em que o pico é obtido ao fim de 1 hora após o término da infusão da amicacina e o vale 30 minutos antes da próxima administração. Elaborou-se a recolha dos dados demográficos, clínicos, farmacológicos e bioquímicos de cada doente, e posteriormente calcularam-se os respetivos parâmetros farmacocinéticos. As concentrações séricas de amicacina foram determinadas através de técnicas de imunoensaio de polarização fluorescente (FPIA). A determinação dos parâmetros farmacocinéticos da amostra foi realizada recorrendo ao programa informático PKS e às equações *Sawchuk* e *Zaske*, tendo sido admitidas 793 concentrações séricas, obtidas em pleno estado de equilíbrio estacionário de acordo com os registos clínicos e analíticos dos doentes. Dada a forte correlação apresentada pelas variáveis *clearance* da creatinina (CLcr) e a idade com os parâmetros farmacocinéticos da amicacina, a população em estudo foi dividida em dois grupos, um em função da idade e outro em função da CLcr. Após verificação da normalidade e da homogeneidade das variâncias utilizou-se o teste de ANOVA para averiguar as diferenças estatísticas entre os doentes de ambos os grupos. Verificou-se diferenças estatisticamente significativas entre os grupos supracitados. Nomeadamente no que diz respeito à constante de eliminação, tempo de semi-vida e *clearance*, mas não para o volume de distribuição. Os indivíduos com lesão renal apresentaram uma excreção da amicacina diminuída e por conseguinte o tempo de semi-vida do antibiótico aumentou significativamente. Por conseguinte, com objetivo de evitar a acumulação tecidual do antibiótico, torna-se essencial reduzir a dose administrada mas que deverá ser suficiente para o fármaco exercer o seu efeito bactericida.



## Palavras-Chave

---

Insuficiência Renal, Antibióticos, Amicacina, Farmacocinética, Monitorização Terapêutica, Taxa de Filtração Glomerular, Aminoglicosídeos.

## Abstract

---

The aim of the present study consisted on analyzing the influence of renal function in the optimization of amikacin therapy in patients admitted in the Hospital and University Centre of Coimbra, E.P.E. (CHUC). Therefore, the kinetic profile of the drug was evaluated and the renal function of each patients was assessed in order to compare the effect of renal pathologies in the treatment regimen with that administered to patients. Classified as an observational study with retrospective character, the present study included patients admitted to different services of Coimbra University Hospital pole of CHUC between 2008 and 2015, undergoing therapy with amikacin for the treatment of various infections caused predominantly by *Gram-negative* microorganisms. Individuals whit insufficient weight, overweight or obese were excluded. For each dose regimen (single dose and multiple dose or conventional), two blood samples were collected according to hospital protocol: the peak was obtained 1 hour after the end of the infusion of amikacin and he minimal concentration was achieved 30 minutes before the following administration. Demographic data, clinical, biochemical and pharmacological tests were collected for each patient, whose pharmacokinetic parameters were then calculated. Serum concentrations of amikacin were determined using techniques of fluorescent polarization immunoassay and the pharmacokinetic parameters were determined using the PKS software and equations *Sawchuk and Zaske*. 793 serum samples were collected in steady balance state according to clinical and analytical records of patients. Given the strong correlation presented by the variables *clearance* of creatinine and age with the pharmacokinetic parameters of amikacin, the study population was divided into two groups, one on the basis of age and the other considering the of clearance of creatinine. After checking the normality and homogeneity of variances test, ANOVA was used to determine statistical differences among the patients of both groups. Statistically significant differences were found between the groups aforementioned. Namely regarding the elimination constant, half-life and the *clearance*, but not for the volume of distribution. Individuals with renal lesion presented an excretion of amikacin diminished and therefore its half-life time significantly increased. Therefore, in order to prevent accumulation of antibiotic in the tissue, it is essential to reduce the dose however maintaining it enough for the drug to exert its bactericidal effect.

## Keywords

---

Kidney diseases, Antibiotics, Amikacin, Pharmacokinetics, Therapeutic Monitoring, Glomerular filtration rate, Aminoglycosides.

## Lista de Abreviaturas

---

<b>ADH</b>	<i>Antidiuretic hormone</i> (hormona antidiurética)
<b>AINEs</b>	Anti-inflamatórios não-esteróides
<b>BSA</b>	<i>Body surface area</i> (área de superfície corporal)
<b>CHUC</b>	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.
<b>CIM</b>	Concentração inibitória mínima
<b>CL</b>	<i>Clearance</i>
<b>CLcr</b>	<i>Clearance</i> da creatinina
<b>C<sub>máx</sub></b>	Concentração sérica máxima
<b>C<sub>min</sub></b>	Concentração sérica mínima
<b>Crsér</b>	Creatinina sérica
<b>Css</b>	Concentração no estado de equilíbrio
<b>CKD-EPI</b>	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>FABPs</b>	<i>Fatty-acid-binding proteins</i> (proteínas de ligação de ácidos gordos)
<b>FENa</b>	Fração de excreção de sódio
<b>HUC</b>	Hospitais da Universidade de Coimbra
<b>IECAs</b>	Inibidores de enzima conversão da angiotensina
<b>IL-18</b>	Interleucina-18
<b>IM</b>	Administração intramuscular
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>IRA</b>	Insuficiência renal aguda
<b>IRC</b>	Insuficiência renal crónica
<b>IV</b>	Infusão intravenosa
<b>KDOQI</b>	<i>Kidney Disease Outcome Quality Initiative</i>
<b>ke</b>	Constante de eliminação
<b>KIM-1</b>	<i>Kidney injury molecule-1</i> (molécula de lesão renal-1)
<b>MCP-1</b>	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i> (peptídeo-1 quimiotático para monócitos)
<b>NAG</b>	N-Acetil- $\beta$ -d-glucosaminidase
<b>NGAL</b>	<i>Neutrophil gelatinase associated lipocalin</i> (lipocaína associada à gelatinase neutrofílica)

<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PCI</b>	Peso corporal ideal
<b>RNAm</b>	Ácido ribonucleico mensageiro
<b>SGICM</b>	Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento
<b>TFG</b>	Taxa de filtração glomerular
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	<i>Transforming growth factor beta</i> (fator de crescimento transformador beta)
<b><math>t_{1/2}</math></b>	Tempo de semi-vida
<b><math>V_d</math></b>	Volume de distribuição

## Lista de Figuras

---

- Figura 1** Anatomia do aparelho urinário  
**Figura 2** Anatomia do rim  
**Figura 3** Formação da urina  
**Figura 4** Causas subjacentes ao desenvolvimento de IRC  
**Figura 5** Mecanismos do dano túbulo-intersticial induzido por proteinúria  
**Figura 6** Estrutura molecular da amicacina  
**Figura 7** Efeito dos aminoglicosídeos sobre a síntese de proteínas  
**Figura 8** Fluxograma da obtenção da informação dos doentes  
**Figura 9** Esquema geral de um modelo monocompartimental (via de administração IV tipo bólus)  
**Figura 10** Distribuição da frequência da idade da população em estudo  
**Figura 11** Distribuição da frequência do IMC ( $\text{kg/m}^2$ ) da amostra  
**Figura 12** Frequência relativa dos microrganismos identificados nos doentes monitorizados ao longo dos oito anos  
**Figura 13** Frequência relativa dos diagnósticos clínicos identificados nos doentes monitorizados ao longo dos oito anos  
**Figura 14** Evolução da monitorização farmacocinética durante os oito anos do estudo  
**Figura 15** Caracterização e evolução da monitorização terapêutica da amicacina nos serviços clínicos do CHUC  
**Figura 16** Frequência relativa de doentes em regime terapêutico de dose única e regime convencional ao longo dos oito anos  
**Figura 17** Frequência relativa de doentes em regime terapêutico de dose única e regime convencional ao longo dos oito anos “*a priori*” e “*a posteriori*”  
**Figura 18** Valores médios de dose de amicacina por intervalo posológico relativos ao regime terapêutico de dose única e regime convencional ao longo dos oito anos “*a priori*” e “*a posteriori*”  
**Figura 19** Valores médios de dose de amicacina doseados por ano de monitorização relativos aos dois regimes terapêuticos  
**Figura 20** Percentagem dos valores das concentrações máximas e mínimas dentro da margem terapêutica, infradosificado e tóxico em cada um dos regimes posológicos “*a priori*”  
**Figura 21** Percentagem dos valores das concentrações máximas e mínimas dentro da margem terapêutica, infradosificado e tóxico em cada um dos regimes posológicos “*a posteriori*”  
**Figura 22** Dose média e número de doseamentos por monitorização ao longo dos oito anos  
**Figura 23** Intervenções posológicas propostas após monitorização ao longo dos oito anos  
**Figura 24** Correlação entre CL e Idade  
**Figura 25** Correlação entre CL e CLcr  
**Figura 26** Correlação entre  $V_d$  e Peso

## Lista de Tabelas

---

<b>Tabela 1</b>	Principais funções dos rins
<b>Tabela 2</b>	Efeitos da IRA nos outros sistemas
<b>Tabela 3</b>	Principais causas de IRA pré-renal
<b>Tabela 4</b>	Principais causas da IRA pós-renal
<b>Tabela 5</b>	Principais causas de IRA
<b>Tabela 6</b>	Alterações hidroelectrolíticas por lesão renal
<b>Tabela 7</b>	Pontos a verificar na anamnese do doente com IRA
<b>Tabela 8</b>	Fatores de risco para o desenvolvimento de IRC
<b>Tabela 9</b>	Classificação da IRC em estágios
<b>Tabela 10</b>	Avaliação da filtração glomerular do indivíduo
<b>Tabela 11</b>	Patologias capazes de ajudar a desenvolver doença renal
<b>Tabela 12</b>	Propriedades físico-químicas da amicacina
<b>Tabela 13</b>	Espectro de ação e principais indicações da amicacina
<b>Tabela 14</b>	Propriedades farmacocinéticas da amicacina
<b>Tabela 15</b>	Fatores que alteram a farmacocinética dos aminoglicosídeos
<b>Tabela 16</b>	Regimes posológicos com base em critérios farmacocinéticos
<b>Tabela 17</b>	Margem terapêutica da amicacina
<b>Tabela 18</b>	Dados recolhidos e parâmetros calculados no presente estudo
<b>Tabela 19</b>	Equações para a determinação do PCI, CLcr, BSA e parâmetros farmacocinéticos da amicacina
<b>Tabela 20</b>	Dados demográficos e antropométricos dos 628 doentes incluídos na amostra
<b>Tabela 21</b>	Avaliação da função renal dos doentes que compõem a amostra
<b>Tabela 22</b>	Parâmetros farmacocinéticos da população que compõe a amostra
<b>Tabela 23</b>	Dados demográficos, antropométricos e farmacocinéticos da amostra em estudo
<b>Tabela 24</b>	Dados demográficos e antropométricos do grupo Idade
<b>Tabela 25</b>	Dados demográficos e antropométricos do grupo CLcr
<b>Tabela 26</b>	Parâmetros farmacocinéticos do grupo Idade
<b>Tabela 27</b>	Parâmetros farmacocinéticos do grupo CLcr
<b>Tabela 28</b>	Parâmetros farmacocinéticos entre o grupo Idade e CLcr

## I – Introdução

---



Os rins filtram os fármacos do sangue e excretam-nos através da urina, no entanto existem muitos fatores que afetam a capacidade da excreção dos rins. Um fármaco ou um metabolito deve ser solúvel em água e não estar demasiado ligado às proteínas do plasma <sup>[1]</sup>. Paralelamente, a acidez da urina afeta a proporção em que se excretam alguns fármacos ácidos ou alcalinos <sup>[1]</sup>. Sendo ácidos fracos ou bases fracas, muitos fármacos apresentam diferente grau de ionização dependendo do pH da urina, que pode influenciar acentuadamente a excreção renal. A capacidade dos rins para excretar fármacos depende também do fluxo de urina e do fluxo de sangue através dos rins <sup>[1]</sup>. E por isso, doentes com função renal alterada apresentam os mecanismos de excreção renal condicionados.

A insuficiência renal pode resultar de qualquer situação que interfira com a função renal, podendo classificar-se em insuficiência renal aguda (IRA) ou crónica (IRC). A primeira surge quando a lesão é extensa e provoca urémia e acidose, podendo resultar de glomerulonefrite aguda (deposição dos complexos antigénio-anticorpo associados a uma infeção bacteriana grave na membrana de filtração, inflamando-a) ou ser causada por lesões ou bloqueios dos túbulos renais <sup>[1]</sup>. Suspeita-se de IRA quando o volume de produção de urina diminui e concomitantemente existe um aumento progressivo dos níveis sanguíneos de creatinina. Por sua vez, a IRC consiste numa lesão renal caracterizada por uma redução da taxa de filtração glomerular (TFG) e/ou e anormalidades funcionais ao nível do sistema renal que colmatam numa perda progressiva e irreversível das funções glomerular, tubular e endócrina dos rins <sup>[1]</sup>. Mediante os efeitos clínicos e epidemiológicos, a IRC é classificada em cinco estágios funcionais, de acordo com o grau da função renal do doente e respetiva TFG <sup>[1,2]</sup>. A TFG é uma das mais importantes ferramentas na análise da função renal, sendo também um indicador do número de nefrónios funcionais.

A nível hospitalar o farmacêutico exerce um papel essencial pois pode contribuir ativamente para a melhoria dos resultados clínicos. O seu leque de competências engloba a revisão do perfil farmacoterapêutico para identificação de problemas relacionados com a medicação, avaliação da adequação da terapêutica e monitorização de parâmetros laboratoriais supracitados de forma a ajustar e/ou otimizar o regime posológico de determinado doente.

Os antibióticos são considerados os fármacos mais importantes do século XX, no entanto esta terapêutica farmacológica só deve ser usada quando é estritamente necessária, obedecendo a critérios de indicação terapêutica e posológicos bem definidos para evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana, otimizar o efeito terapêutico e minimizar a toxicidade. De facto, a resistência a muitos dos antibióticos comercializados é um problema

de saúde pública, podendo culminar no escasso número de opções terapêuticas para infecções que podem ser fatais.

A amicacina, um antibiótico semi-sintético pertencente à classe dos aminoglicosídeos, é referenciada como um fármaco relevante para o tratamento inicial das infecções nosocomiais graves por bacilos *Gram*-negativos devido às suas características químicas que lhe conferem resistência a várias enzimas bacterianas [2]. Os aminoglicosídeos tornaram-se uma importante classe de antibióticos, tendo contribuído e continuando a contribuir para um grande avanço na medicina. Várias características desta classe suportam este sucesso, nomeadamente o facto de serem antibióticos de largo espectro, apresentarem efeito pós-antibiótico, ação bactericida dependente da concentração e um custo económico acessível [2]. O espectro de ação destes fármacos é bastante extenso, abrangendo não só bactérias *Gram*-negativas e *Gram*-positivas como ainda o bacilo de *koch*.

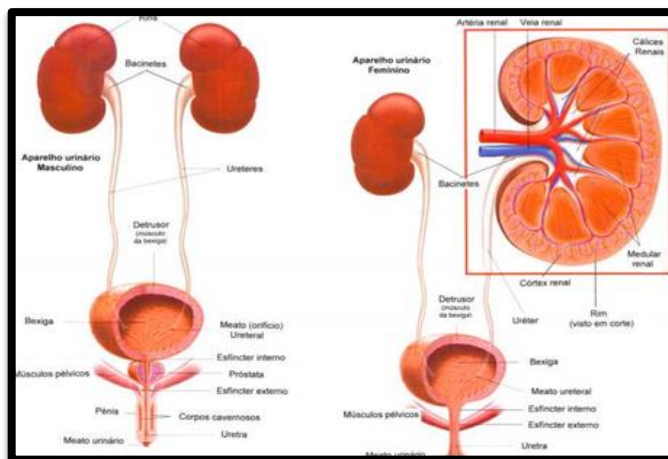
A amicacina é classificada como um fármaco inibidor da síntese proteica ao nível do ribossoma, facto que implica o seu transporte ativo para dentro da célula bacteriana. A amicacina, quando administrada por via parentérica, praticamente não sofre metabolismo sendo excretada quase totalmente por filtração glomerular. Aproximadamente 50-60% da dose administrada por via parentérica é excretada na sua forma inalterada durante as primeiras 24 horas, significando uma dependência quase exclusiva da função renal. Para além disso, apresenta uma margem terapêutica estreita que potencia o risco de desencadear ototoxicidade e nefrotoxicidade. Por estas razões, e para evitar o desenvolvimento de resistências bacterianas, a monitorização terapêutica da amicacina deve ser uma prática comum de forma a ajustar o esquema posológico do fármaco a cada doente mediante, pelo menos, o seu peso corporal e a sua capacidade renal.

Assim, na introdução em primeiro lugar será feita uma breve descrição da anatomia, histologia e funções dos rins, seguida de uma secção a perspetiva clínica das alterações da função renal, onde serão referenciados temas como insuficiência renal (IRA e IRC), terapêutica farmacológica nestes doentes e o papel do farmacêutico na monitorização de fármacos. Concluindo com um segmento dedicado ao fármaco do presente estudo, a amicacina, destacando-se as suas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas.

## 1.1 – Aparelho Urinário

### 1.1.1 – Anatomia, Histologia e Funções dos Rins

O aparelho urinário compreende dois rins, a bexiga posicionada na linha média, dois ureteres que transportam a urina dos rins para a bexiga e uma uretra que transporta a urina da bexiga para o exterior do corpo (Figura 1).



**Figura 1** - Anatomia do aparelho urinário. [Adaptado de [www.urologiapediatria.pt](http://www.urologiapediatria.pt)].

Os rins são órgãos integrantes do sistema urinário, e para além de serem os principais órgãos excretores do organismo, são ainda responsáveis por diferentes funções conforme descritas na Tabela 1.

**Tabela 1. Principais funções dos rins<sup>[1]</sup>.**

<b>Filtração sanguínea</b>	As proteínas e as células sanguíneas sofrem uma retenção a nível sanguíneo, enquanto um extenso volume de filtrado é produzido. A maioria do volume filtrado é reabsorvido para o sangue conjuntamente com iões e moléculas úteis. No entanto, um pequeno volume de água, produtos de degradação metabólicos, moléculas tóxicas e iões em excesso permanecem no filtrado.
<b>Regulação do volume sanguíneo</b>	Os rins exercem um papel essencial no controlo do volume do líquido extracelular no organismo. Produzindo, ora um grande volume de urina diluída, ora um pequeno volume de urina concentrada.
<b>Regulação da concentração de solutos no sangue</b>	Os rins ajudam a regular a concentração dos principais iões, nomeadamente $\text{Na}^+$ , $\text{Cl}^-$ , $\text{K}^+$ , $\text{Ca}^{2+}$ e $\text{HPO}_4^{2-}$ .
<b>Regulação do pH do líquido extracelular</b>	Os rins secretam quantidades variáveis de $\text{H}^+$ , ajudando a regulação do pH do líquido extracelular.
<b>Regulação da síntese dos glóbulos vermelhos</b>	Os rins secretam a eritropoetina, hormona que regula a síntese dos glóbulos vermelhos na medula óssea.
<b>Síntese da vitamina D</b>	Os rins detêm um papel importante no controlo dos níveis de $\text{Ca}^{2+}$ no sangue, regulando a síntese da vitamina D.

A cápsula renal assume-se como uma camada de tecido conjuntivo fibroso que reveste cada rim, sendo por sua vez rodeada por uma densa camada de tecido adiposo, a gordura perirenal, que protege o órgão de eventuais choques mecânicos. No bordo interno de cada rim existe uma pequena área denominada de hilo, por onde entram a artéria e os nervos renais e saem a veia renal e os ureteres (Figura 2) [1]. O corte transversal do órgão permite distinguir duas regiões diferentes: uma zona periférica denominada córtex renal e outra subjacente designada medula renal. A zona medular não é contínua, pois é constituída por estruturas de forma mais ou menos cônica, denominadas pirâmides de *Malpighi* [1]. Cada uma delas fica em contacto com o córtex (raios medulares) pela base, e com o seio renal pelo vértice (papila renal), dando origem à urina através dos pequenos orifícios da sua superfície. Os pequenos cálices são câmaras que apresentam forma de funil, para dentro das quais se projetam as papilas renais. Estes tubos desaguam noutros de maior calibre, que unindo-se formam uma cavidade única, o bacinete, rodeado pelo seio renal. Este surge pelo hilo do rim e continua pelo ureter [1]. Cada rim possui cerca de 1,3 milhões de nefrónios, medindo a maioria 50-55  $\mu\text{m}$  [1]. Cada um é constituído por dois elementos básicos: o corpúsculo renal, situado na zona do córtex, onde o sangue é filtrado, e o túbulo renal, um canal que começa por atravessar a zona da medula, regressa ao córtex, onde a produção da urina é concluída, para finalmente desaguar num tubo coletor.

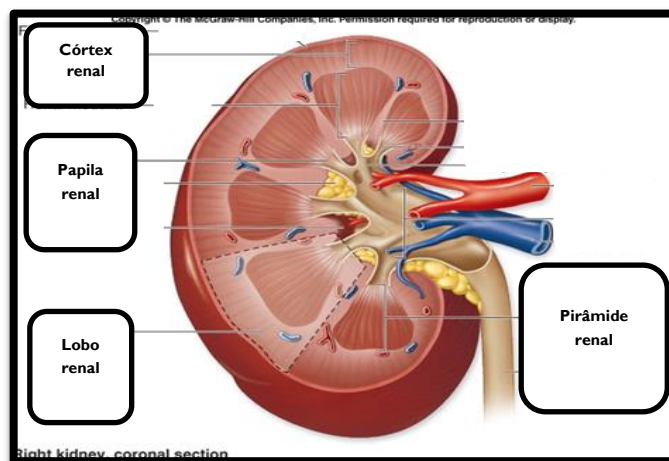
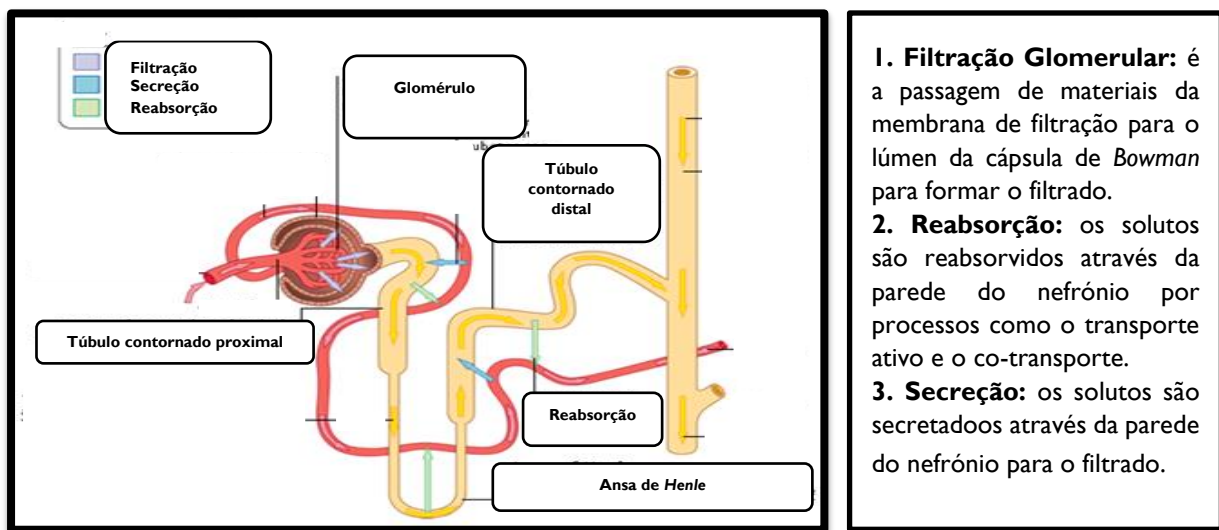


Figura 2 - Anatomia do rim. [Adaptado de McGraw-Hill].

## 1.1.2 – Produção de Urina e Excreção Renal de Fármacos

Os nefrônio, apelidados de unidades funcionais do rim, constituem os principais componentes estruturais responsáveis pela produção de urina <sup>[1]</sup>, sendo capazes de limpar o sangue de resíduos tóxicos endógenos e exógenos e regular a quantidade e a proporção de água e sais no organismo.

A filtração, a reabsorção e a secreção são os três principais processos intervenientes na formação de urina e, conseqüentemente na excreção renal de fármacos ou seus metabolitos (Figura 3).



- 1. Filtração Glomerular:** é a passagem de materiais da membrana de filtração para o lúmen da cápsula de *Bowman* para formar o filtrado.
- 2. Reabsorção:** os solutos são reabsorvidos através da parede do nefrônio por processos como o transporte ativo e o co-transporte.
- 3. Secreção:** os solutos são secretados através da parede do nefrônio para o filtrado.

**Figura 3** - Formação da urina. [Adaptado de McGraw-Hill].

A **filtração glomerular** corresponde ao movimento de líquidos através da membrana de filtração, em resultado da diferença de pressão. O processo inicia-se com a passagem do plasma sanguíneo pelos minúsculos poros das paredes dos capilares glomerulares e da camada visceral da cápsula de *Bowman*, passando para o espaço urinário situado entre as duas camadas da cápsula de *Bowman*, e continuando o seu percurso pelo túbulo renal.

A quantidade de filtrado produzida está relacionada com o débito cardíaco e, é designada de débito renal\*. Este é o responsável pela autorregulação do fluxo sanguíneo, de forma a manter um fluxo renal relativamente constante entre pressões arteriais que variam entre 80 e 180 mmHg. Assim, por exemplo perante um baixo débito cardíaco, quando o fluxo renal não pode ser mantido, o mecanismo autoregulador preserva a filtração glomerular, produzindo vasoconstrição da arteríola eferente.

Este processo de filtração é passivo e depende da interação de dois tipos de forças antagônicas: a pressão hidrostática\* e a pressão colóide osmótica\*<sup>[1]</sup>. A interação destas forças provoca uma determinada pressão de filtração, que se traduz na passagem de água e de múltiplas substâncias de reduzido tamanho dissolvidas no plasma sanguíneo para o interior do espaço urinário. Todavia, as substâncias de maior dimensão, como as proteínas e as células sanguíneas, não conseguem atravessar a membrana dos capilares e, por conseguinte, permanecem sempre no sangue. Devido a este processo, os 180 L de produto filtrado pelos glomérulos são convertidos em apenas 1,5 L a 2 L de urina, ao mesmo tempo que o organismo consegue recuperar substâncias úteis, que foram filtradas nos glomérulos, e eliminar outras, com o objetivo de manter o equilíbrio físico-químico do meio interno.

A **reabsorção** é o retorno ao sangue de substâncias existentes no filtrado por osmose e transporte ativo. Existem consideráveis transformações ao longo do seu percurso pelos túbulos renais (túbulo proximal, ansa de *Henle*, túbulo distal, e por fim tubo colector), pois a maior parte da água e das diversas substâncias são reabsorvidas, ou seja, passam do interior dos túbulos para os vasos capilares adjacentes, regressando ao sangue. Os solutos reabsorvidos do lúmen do nefrónio para o líquido intersticial incluem água, aminoácidos, glicose e frutose, assim como  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{HCO}_3^-$  e  $\text{Cl}^-$ <sup>[1]</sup>. Por outro lado, substâncias que não tenham sido filtradas no glomérulo são segregadas na direção inversa. É assim que o organismo consegue manter o equilíbrio hidro-eletrolítico do meio interno.

Através do sangue que circula na arteríola aferente, o fármaco entra no glomérulo tanto a sua forma livre (não-ligado) tanto quanto do fármaco ligado às proteínas plasmáticas<sup>[2]</sup>. No entanto, apenas a forma livre do fármaco é filtrada. Por conseguinte, o fluxo sanguíneo renal, TFG e a ligação do fármaco às proteínas plasmáticas afetam a quantidade de fármaco que é filtrada no glomérulo e que penetra nos túbulos<sup>[2]</sup>. A concentração do fármaco aumenta no túbulo proximal, por mecanismos de difusão passiva das moléculas de fármaco sem carga elétrica, difusão facilitada de moléculas com carga ou sem carga e secreção ativa de moléculas aniónicas e catiónicas do sangue para o espaço urinário<sup>[2]</sup>. Mas a sua reabsorção nos túbulos proximais e distais pode ocorrer, diminuindo a sua concentração na urina. Já a extensão da ligação às proteínas plasmáticas parece exercer um efeito relativamente pequeno sobre a secreção do fármaco no túbulo proximal, visto que os transportadores altamente eficientes que medeiam a secreção tubular ativa removem rapidamente o fármaco livre dos capilares peritubulares, alterando, portanto, o equilíbrio entre o fármaco livre e o fármaco ligado às proteínas nesses locais<sup>[2]</sup>. Alterações do pH e débito urinário podem alterar a reabsorção dos

fármacos, neste último ao diluir a concentração do fármaco no túbulo e a diminuir o tempo durante o qual pode ocorrer difusão facilitada [2].

A **secreção** corresponde ao transporte ativo das substâncias para o nefrônio. Este processo envolve a passagem de algumas substâncias, incluindo produtos finais do metabolismo que em elevadas concentrações se tornam tóxicos, assim como fármacos ou moléculas geralmente não produzidas pelo organismo. Tal como, a reabsorção tubular, a secreção tubular pode ser ativa ou passiva. Nas substâncias secretadas ativamente para o nefrônio incluem-se o  $H^+$  e o  $K^+$ . Geralmente, os mecanismos de secreção não são específicos para fármacos; com efeito, a secreção de fármacos aproveita as semelhanças moleculares entre o fármaco e substâncias de ocorrência natural, como aniões orgânicos e catiões orgânicos [2].

### 1.1.3 – Regulação do Volume e Concentração da Urina

---

A urina pode ser mais concentrada ou mais diluída, e ser produzida em maior ou menor quantidade. Tais acontecimentos são regulados por mecanismos que mantêm a osmolalidade e o volume do líquido extracelular dentro de limites rígidos [1]. A regulação do volume e concentração da urina envolve o sistema nervoso, assim como os mecanismos hormonais e de auto-regulação.

A reabsorção de filtrado nos túbulos proximal e nos ramos descendentes da ansa de *Henle* permanece relativamente constante. No entanto, a reabsorção do filtrado nos túbulos distais e tubos coletores pode variar drasticamente, mas de forma regulada, dependendo das condições a que o organismo está exposto. Se a homeostasia exigir a eliminação de um extenso volume de urina diluída, é produzido um grande volume de filtrado – com poucas alterações a nível da concentração. Por outro lado, se for necessária a retenção de água para manter a homeostasia, é produzido ligeiramente menos filtrado, do qual é reabsorvida água [1] – resultando na produção de um pequeno volume de urina muito concentrada.

A quantidade de água é reabsorvida na parte distal do nefrônio e especialmente no tubo coletor, principalmente sob a influência de duas hormonas: a aldosterona e a hormona antidiurética (ADH\*).

É através deste processo hormonal que ocorre a manutenção de uma TFG relativamente estável no rim, apesar das variações consideráveis da pressão arterial sistémica. Esta autorregulação envolve maioritariamente alterações no grau de constrição das arteríolas aferentes. No entanto, o seu mecanismo exato não é claro, sabe-se que perante aumento da pressão arterial sistémica, as arteríolas aferentes contraem, impedindo deste modo o

incremento da perfusão renal e da pressão de filtração na membrana de filtração do corpúsculo renal. De modo contrário, uma diminuição da pressão arterial sistêmica causa dilatação das arteríolas aferentes, evitando o decremento do débito renal e da pressão de filtração através da membrana de filtração. Existe uma outra influência na autorregulação, através das células da mácula densa, que ao detetar um aumento do fluxo, enviam um sinal ao aparelho justaglomerular de modo a contrariar a arteríola aferente. Resultando na diminuição na pressão de filtração através da membrana de filtração do corpúsculo renal.



## 1.2 – Perspetiva Clínica

---

### 1.2.1 – Efeitos do Envelhecimento sobre os Rins

---

Com o aumento da esperança média de vida a nível mundial, a população de idosos cresce gradualmente, tornando cada vez mais relevante o entendimento do processo de envelhecimento, que é complexo e individual. Do ponto de vista renal, têm sido descritas na literatura alterações anatómicas e fisiológicas associadas à idade, que não são, todavia, universais, podendo estar associadas ou não à presença de patologias.

O envelhecimento provoca uma diminuição gradual da dimensão dos rins, que se inicia por volta dos 20 anos de idade, tornando-se evidente pelos 50 anos e persistindo até à morte [3]. Esta diminuição parece estar relacionada com alterações nos vasos sanguíneos renais e com redução do débito renal. De facto, a partir dos 20 anos, a quantidade de sangue que circula nos rins diminui gradualmente em cerca de 10% a cada 10 anos e, concomitantemente, as pequenas artérias, incluindo as arteríolas aferentes e eferentes, tornam-se irregulares [1]. Os glomérulos funcionais vão-se lesionando sendo que, aos 80 anos, 40% dos mesmos já não são funcionais [3]. Outros espessam e assumem uma estrutura semelhante à das arteríolas. Alguns nefrónios e tubos coletores tornam-se mais grossos e curtos e adquirem uma estrutura mais irregular.

Com o envelhecimento, a capacidade do rim concentrar a urina diminui gradualmente, pois as suas capacidades de secreção e absorção declinam. Por estas razões, aumenta o risco de desidratação e diminui a eliminação de ácido úrico, ureia\*, creatinina\* e várias toxinas. Existe uma redução da resposta à ADH e à aldosterona relacionada com a idade, pois o rim diminui a secreção de renina e a sua capacidade para participar na síntese da vitamina D é reduzida, facto que contribui para a deficiência de  $Ca^{2+}$ , osteoporose e fraturas ósseas.

Clinicamente, a creatinina sérica (Cr<sub>sér</sub>) é o marcador de função renal que mais se utiliza, mas no idoso sofre várias influências que desvirtuam a sua capacidade preditiva. É o caso da diminuição da massa e atividade muscular, do menor consumo de proteínas que conduzem a uma Cr<sub>sér</sub> “aparentemente normal”, embora por vezes estejam presentes vários graus de alterações da função renal [3]. Todas estas alterações reduzem a capacidade de reserva do rim, tornando-o mais suscetível aos efeitos adversos provocados pela hipertensão arterial, aterosclerose e Diabetes Mellitus.

## 1.2.2 – Patologia do Rim

---

Conforme descrito na secção 1.1.3 da presente dissertação, o rim é um órgão fundamental na manutenção da homeostasia do corpo humano pelas funções excretórias e metabólicas que apresenta. Assim, facilmente se constata que a diminuição progressiva da sua função pode comprometer de forma grave o funcionamento de outros órgãos e, conseqüentemente agravar o estado de saúde do indivíduo.

As doenças renais são atualmente reconhecidas como um problema de saúde pública em todo o mundo, podendo resultar de glomerulopatias ou de doença túbulo-intersticial [4]. Independentemente da etiologia da doença de base, as principais complicações das doenças renais incluem anemia, acidose metabólica, desnutrição e alteração do metabolismo de cálcio e fósforo, decorrentes da perda funcional renal, e, em casos extremos, pode mesmo ocorrer o óbito do indivíduo, principalmente, por causas cardiovasculares. Estudos recentes indicam que estes desfechos indesejados podem ser retardados ou até mesmo prevenidos se a doença renal for diagnosticada precocemente e as medidas nefroprotetoras e cardioprotetoras forem implementadas o mais rápido possível [4].

## 1.2.3 – Doenças Glomerulares

---

A maioria das doenças glomerulares resulta de processos de glomerulonefrite em que o mecanismo fisiopatológico envolve a inflamação, formação de imunocomplexos e aumento dos leucócitos ao nível da membrana epitelial do glomérulo renal. Estes mecanismos traduzem-se no aumento da permeabilidade da membrana e, conseqüentemente, na elevada concentração de proteínas plasmáticas e leucócitos no filtrado/urina, acompanhada por um aumento do volume de urina produzido [1].

Para além das causas imunitárias, a glomerulonefrite pode resultar de doenças como a Diabetes *Mellitus*, amiloidose ou mieloma múltiplo e pode manifestar-se de forma aguda ou crónica. A glomerulonefrite aguda ocorre geralmente após uma infeção bacteriana grave, como a amigdalite estreptocócica ou a escarlatina. Os complexos antigénio-anticorpo associados à doença depositam-se na membrana de filtração, provocando uma inflamação que, normalmente, desaparece ao fim de alguns dias [1]. Já a glomerulonefrite crónica cursa de forma longa e de evolução progressiva, sendo caracterizada por um espessamento do epitélio capilar dos glomérulos, que em estágios mais avançados, são substituídos por tecido conjuntivo fibroso, acabando o rim por deixar de funcionar por completo.

A conjugação das alterações supramencionadas e o grau de intensidade das mesmas traduz-se em três principais síndromes clínicas: nefrítica\*, nefrótica\* e IRC. A primeira, caracterizada por edema, hipertensão, hematúria e graus variáveis de insuficiência renal, além de proteinúria pouco intensa (menos de 3 g de proteína por 1,73 m<sup>2</sup> de superfície corporal em 24 horas). A nefrite pode ser acompanhada de uma diminuição relativamente rápida da TFG. A doença pode estar limitada aos rins (primária) ou ser secundária a doenças autoimunes ou infecciosas [5]. Por sua vez, a síndrome nefrótica, caracteriza-se pela perda intensa e prolongada de proteínas pela urina (excreção urinária com mais de 3,5 g de proteína por 1,73 m<sup>2</sup> de superfície corporal em 24 horas, ou maior do que 50 mg/kg de peso em 24 horas), valores sanguíneos de proteínas diminuídos (especialmente a albumina), retenção excessiva de sal e água e valores aumentados de lípidos no sangue [6]. Os doentes podem apresentar hipercoagulabilidade decorrente da perda urinária de antitrombina e apresentam o risco aumentado de desenvolverem trombose venosa e embolia pulmonar [5].

Há ainda a lesão glomerular provocada pela ativação de componentes do sistema de complemento que atacam a membrana, como o C5b-9 capaz de estimular os podócitos a produzir um certo número de mediadores inflamatórios como prostanóides, proteases, componentes da matriz extracelular, citocinas e espécies reativas de oxigénio que, no seu conjunto, alteram a barreira de filtração glomerular por peroxidação das proteínas membranares, lípidos e colagénio, lesando quer as células epiteliais, quer a membrana basal glomerular [7].

## 1.2.4 – Doenças Túbulo-intersticiais

---

As doenças túbulo-intersticiais resultam da lesão e compromisso funcional dos túbulos renais e do tecido intersticial, podendo desencadear insuficiência renal.

Este grupo de doenças inclui a pielonefrite\*, a necrose tubular aguda\* e a nefrite intersticial\*.

A presença de infeção bacteriana ativa conducente à inflamação renal afeta a permeabilidade da membrana glomerular e o transporte de aminoglicosídeos no rim, resultando numa maior absorção. Tal facto demonstra a influência do processo patológico da pielonefrite na interação dinâmica entre os aminoglicosídeos e as células renais [8]. Quando presente a reabsorção da gentamicina no túbulo proximal, existe um aumento dos níveis do aminoglicosídeo no plasma e no tecido renal, sendo o resultado provável de um defeito subjacente à excreção [8].

## 1.2.5 – Insuficiência Renal

---

A insuficiência renal pode resultar de qualquer situação que interfira com a função renal, facto que gera a acumulação de substâncias tóxicas no organismo. Qualquer desvio funcional, de qualquer uma das funções renais, caracteriza um estado de insuficiência renal, podendo classificar-se em IRA ou IRC. As causas desta doença são várias e, como consequência, os rins deixam de ser capazes de proceder à eliminação dos resíduos produzidos pelo organismo, o que provoca uma alteração da composição dos líquidos que o constituem.

Em Portugal, estima-se que 800 mil pessoas sofrem de doença renal e que cerca de 16 mil indivíduos são insuficientes renais, incluindo aqueles que já receberam um transplante renal. Surgindo todos os anos no nosso país mais de 2 mil novos casos de falência renal, com cerca uma lista de espera para transplante renal de 2 mil doentes <sup>[9]</sup>.

### 1.2.5.1 – Insuficiência Renal Aguda

---

A IRA surge de forma súbita, independentemente da etiologia ou mecanismos <sup>[10]</sup>, podendo resultar de glomerulonefrite aguda ou por lesões ou bloqueios dos túbulos renais em que se produz lesão extensa, com urémia e acidose <sup>[1]</sup>.

Assim há uma redução abrupta da função renal, num período curto de 48 horas, traduzida pela redução da TFG e acumulação de metabolitos endógenos (ureia, potássio, fosfato, sulfatos, creatinina) e exógenos (fármacos administrados), que se mantém por períodos variáveis de tempo. Muitos doentes tornam-se oligúricos, retendo sais e água.

Desta forma, suspeita-se de IRA quando o volume urinário é excessivamente baixo (inferior a 400 mL/dia), o que poderá afetar outros órgãos e sistemas fisiológicos (Tabela 2). No entanto, se a terapêutica for instituída atempadamente e se as causas subjacentes forem eliminadas, o prognóstico a longo prazo é favorável, sendo a função renal restaurada por completo na maioria dos casos clínicos. Apesar do substancial avanço na perceção dos mecanismos fisiopatológicos da IRA, bem como no tratamento desta patologia, os índices de mortalidade ainda continuam excessivamente elevados <sup>[11]</sup>.

A IRA é uma doença comum em todo o mundo, afetando anualmente mais de 13 milhões de indivíduos, 85% dos quais vivem em países pouco desenvolvidos <sup>[12]</sup>. Geralmente, é considerada uma doença do doente hospitalizado devido à sua etiologia <sup>[10]</sup>, sendo responsável por 1% das admissões hospitalares e por 7% das complicações em doentes hospitalizados,

umentando esta percentagem para 30% quando o estado de saúde do doente é crítico <sup>[13]</sup>. Além disso, determina o tempo de internamento hospitalar <sup>[13]</sup>. No decorrer de um estudo prospetivo, foram avaliados 2216 internamentos, em que 79% dos episódios de IRA obtiveram uma correlação com hipovolemia, pós-cirurgia, administração de contrastes para raios-X e aminoglicosídeos <sup>[10]</sup>.

**Tabela 2. Efeitos da IRA nos outros sistemas <sup>[1]</sup>.**

<b>Tegumentar</b>	Palidez é resultante da anemia, e equimoses resultantes da carência de proteínas da coagulação no sangue por serem perdidas na urina. A acumulação de pigmentos urinários leva a que os indivíduos de pele clara apresentem uma cor amarelo-cera, os de pele negra uma cor acinzentada e os de pele castanha uma cor castanho-amarelada. Aumento da concentração de ureia no sangue, que pode depositar cristais brancos de ureia em áreas da pele onde a sudorese é abundante.
<b>Esquelético</b>	As alterações neste sistema não são significativas a não ser que os danos renais resultem em IRC. Pode ocorrer reabsorção óssea durante uma fase diurética prolongada devido à perda excessiva de $Ca^{2+}$ na urina. Também os níveis de vitamina D podem diminuir durante as fases oligúrica e diurética.
<b>Muscular</b>	A irritabilidade neuromuscular resulta do efeito tóxico dos produtos de degradação metabólica no sistema nervoso central e de desequilíbrios eletrolíticos como a hipercalemia. Podem ocorrer movimentos reflexos e contrações musculares involuntárias à medida que se desenvolve irritabilidade neuromuscular. Os tremores das mãos são indicativos dos efeitos tóxicos dos produtos de degradação metabólica do cérebro.
<b>Nervoso</b>	Os níveis elevados de $K^+$ no sangue e os efeitos tóxicos dos produtos de degradação metabólicos originam a despolarização dos neurónios. A transmissão nervosa diminuída resulta em sensações de queimadura, dor ou formigamentos. Em casos graves o indivíduo pode ficar confuso e comatoso.
<b>Endócrino</b>	As deficiências hormonais mais previsíveis incluem a deficiência em vitamina D. Além disso, ocorre uma diminuição na secreção das hormonas sexuais devido ao desequilíbrio eletrolítico a nível do hipotálamo.
<b>Circulatório</b>	A retenção de água e $Na^+$ pode originar edema pulmonar e nos tecidos periféricos. Também pode ocorrer hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva. A hipercalemia provoca disritmias e, eventualmente, paragem cardíaca. Pode surgir anemia pela diminuição da produção de eritropoietina pelo rim danificado e pela diminuição da meia-vida dos glóbulos vermelhos também pode surgir.
<b>Linfático</b>	Não ocorrem efeitos diretos significativos no sistema linfático com exceção de um ligeiro aumento do fluxo linfático que pode resultar em edemas.
<b>Respiratório</b>	No início da IRA, a profundidade respiratória aumenta e a respiração torna-se laboriosa à medida que se desenvolve acidose por incapacidade do rim para secretar $H^+$ . O edema pulmonar desenvolve-se muitas vezes devido à retenção de água e $Na^+$ . A probabilidade de infeção pulmonar aumenta secundariamente ao edema pulmonar.
<b>Digestivo</b>	Anorexia, náuseas e vômitos resultam da alteração da função digestiva devido aos efeitos do desequilíbrio eletrolítico no sistema nervoso. Pode notar-se um hálito a amónia e um sabor metálico na boca. Estes efeitos são resultantes da acumulação de produtos de degradação metabólicos no aparelho digestivo e da ação da flora saprófita sobre os produtos de degradação, que convertem a ureia em amónia. A amónia e outros produtos de degradação metabólica predispõem a boca a infeções e inflamações.

### 1.2.5.1.1 – Classificação e Etiologia

Infelizmente, a IRA não é um estado patológico simples resultante de uma etiologia uniforme. De facto, pode resultar de várias doenças e condições patológicas, classificando-se em três principais grupos, podendo estar mais do que um presente no doente: pré-renal; pós-renal e renal.

A IRA *pré-renal* não apresenta defeitos estruturais nos rins, resultando principalmente de uma inadequada perfusão renal com redução do fluxo sanguíneo renal e TFG. Durante o decréscimo da perfusão renal, o volume urinário diminui, tornando a urina altamente concentrada em compostos nitrogenados e quantidades mínimas de sódio <sup>[10]</sup>. As causas (Tabela 3) mais frequentes são a desidratação (vômito, diarreia, febre), estados de choque, o uso de diuréticos e a insuficiência cardíaca. Trata-se de um tipo de patologia reversível que, em 1-2 dias, reverte, caso seja adequadamente corrigida <sup>[10]</sup>.

**Tabela 3. Principais causas de IRA pré-renal.**

1. <b>Hipovolemia:</b> hemorragias, perdas gastrointestinais, queimaduras, uso excessivo de diuréticos, febre.
2. <b>Diminuição do débito cardíaco:</b> arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, enfarte agudo do miocárdio.
3. <b>Vasodilatação periférica:</b> choque anafilático, bacteriemia.
4. <b>Vasoconstrição renal:</b> anestesia, cirurgias, síndrome hepatorenal.
5. <b>Fármacos:</b> anti-hipertensores, anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), inibidores de enzima conversão da angiotensina (IECAs), ciclosporina, meios de contraste para raios-X.

A IRA *pós-renal* ocorre na permanência de uma obstrução do trato urinário que impede a eliminação da urina produzida pelos rins. As principais causas desta patologia estão descritas na Tabela 4, donde se destaca a hipertrofia prostática, o cancro da próstata ou da bexiga neurogénica (causa funcional). A obstrução intratubular também se assume como uma destas causas, e pode ser consequência da precipitação de cristais, como o ácido úrico e o oxalato de cálcio <sup>[11]</sup>. Este tipo de insuficiência renal é menos frequente, contribuindo apenas para 2-4% das causas de IRA <sup>[10]</sup>. A importância do seu diagnóstico atempado deve-se ao facto de ser reversível, embora esta reversibilidade dependa do tempo de duração da obstrução <sup>[10]</sup>.

**Tabela 4. Principais causas da IRA pós-renal.**

1. <b>Doença litíásica:</b> obstrução uretérica de um dos rins.
2. <b>Obstrução bilateral dos ureteres:</b> tumores da próstata, fibrose retroperitoneal idiopática, hemorragia retroperitoneal.
3. <b>Obstrução bilateral dos ureteres (intraluminal):</b> cristais de ácido úrico, edema, coágulos, cálculos.
4. <b>Obstrução na bexiga:</b> hipertrofia da próstata, carcinoma da bexiga, infeção, neuropatia.
5. <b>Obstrução uretral:</b> estenose, tumor funcional.

A IRA *renal*, causada por fatores intrínsecos ao rim, é classificada de acordo com o principal local afetado: túbulo, interstício, vasos ou glomérulo <sup>[10]</sup>. Várias causas podem estar subjacentes a esta patologia (Tabela 5), sendo a necrose tubular aguda a mais comum (mais de 80% dos casos), particularmente as de origem isquémica ou tóxica. As nefrotoxinas representam, depois da isquemia, a causa mais frequente de IRA. Geralmente, a lesão nefrotóxica é reversível, previsível e passível de correção, se for identificada precocemente <sup>[10]</sup>. Embora esteja relacionada com a concentração e duração da exposição, também depende

de outros fatores e resistência do próprio doente. Por exemplo doses que normalmente são bem toleradas em indivíduos saudáveis, podem ser desastrosas em doentes idosos e desidratados.

**Tabela 5. Principais causas de IRA.**

<p><b>1. Hemodinâmicas (isquêmicas):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ politraumatismos;</li><li>○ hemorragias;</li><li>○ choque séptico – a resposta imunológica envolve a liberação de vasoconstritores e vasodilatadores (por exemplo, eicosanóides e óxido nítrico);</li><li>○ pancreatite;</li><li>○ gastroenterite;</li><li>○ fármacos: AINEs (inibição da síntese das prostaglandinas provoca a vasoconstrição arteriolar e consequentemente hipoperfusão renal), imunossuppressores, IECAs.</li></ul>
<p><b>2. Nefrotóxicas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ agentes nefrotóxicos endógenos: mioglobina, hemoglobina, deposição tubular de cálcio e ácido úrico;</li><li>○ fármacos como os anestésicos, antibióticos [aminoglicosídeos, tetraciclina, anfotericina (altera a permeabilidade das células tubulares)], contrastes radiográficos (induzem vasoconstrição renal e ação direta sobre os túbulos), quimioterapia citotóxica (por exemplo cisplatina);</li><li>○ metais pesados: mercúrio, arsênio, chumbo;</li><li>○ venenos químicos/venenos naturais: pesticidas, herbicidas, veneno de cobra, aranha e abelha, alcaloides de plantas e fungos.</li></ul>
<p><b>3. Doenças glomerulares e vasculares:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ glomerulonefrite difusa aguda; nefrite lúpica; trauma vascular; necrose cortical bilateral.</li></ul>
<p><b>4. Nefrite intersticial aguda:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ antibióticos (penicilina G, ampicilina, cefalosporinas, rifampicina); diuréticos; AINEs.</li></ul>

Estas células renais lesadas promovem o que se apelida de fluxo retrógrado, pois o filtrado glomerular retorna à circulação, contribuindo, assim, para a diminuição da filtração glomerular <sup>[10]</sup>. É de realçar que a associação de isquemia e nefrotoxinas tem sido frequentemente observada na clínica, especialmente em doentes em estados de IRA mais graves <sup>[11]</sup>.

Independentemente da etiologia da IRA, todas as causas resultam numa necrose tubular aguda com descamação de células tubulares renais. O mecanismo molecular da necrose parece resultar da oclusão tubular causada pela acumulação de detritos celulares e pela redução da pressão de perfusão renal causada por uma vasoconstrição da arteríola aferente e vasodilatação da arteríola eferente.

No entanto, o modelo conceitual de IRA identifica quatro componentes durante a sua evolução: fase de risco (rim normal e risco aumentado); fase intermediária de dano renal (lesão funcional); insuficiência renal propriamente dita (com diminuição da filtração glomerular e insuficiência renal) e, por último, falência renal com necessidade de terapias de substituição renal, situação que pode levar à morte dependendo do dano inicial e da persistência deste dano <sup>[14]</sup>.

### 1.2.5.1.2 – Alterações Hidroelectrolíticas e Envolvimento Sistémico

Como seria de esperar as alterações provocadas por dano renal desenvolvem alterações hidroelectrolíticas como é possível observar na Tabela 6.

**Tabela 6. Alterações hidroelectrolíticas por lesão renal.**

<b>Água</b>	Normalmente, um adulto perde 0,5 a 0,6 mL/kg/h de água (850 mL/dia). Considerando que a sua produção endógena, decorrente da oxidação de proteínas, gorduras e hidratos de carbono, origina 450 mL/dia, a ingestão de água no doente oligúrico deve permanecer cerca de 400 mL/dia, acrescida de um volume igual à diurese emitida, de modo a prevenir a hiponatremia dilucional, em que o peso do indivíduo deve ser mantido igual ou com perda de até 300 g/dia [1].
<b>Sódio</b>	Durante a fase oligúrica, um balanço positivo de sódio pode conduzir à expansão de volume, hipertensão e insuficiência cardíaca. Em contraste, um menor aporte de sódio, principalmente na fase poliúrica, pode provocar depleção de volume e hipotensão. Estes últimos podem retardar a recuperação da função renal [1].
<b>Potássio</b>	Hipercaliémia é a principal causa metabólica de óbito do doente com IRA. Considerando que somente 2% do total de K <sup>+</sup> corporal se encontra fora da célula, pequenas alterações no conteúdo extracelular de potássio provocam profundos efeitos na excitabilidade neuromuscular. A elevação do K <sup>+</sup> sérico pode ocorrer na IRA através do acréscimo do catabolismo endógeno de proteínas, mediante dano tissular e hemorragia gastrointestinal, bem como por movimentação do K <sup>+</sup> do espaço intracelular para o extracelular, com consequências a nível cardíaco. Por esta razão é necessário um controlo rigoroso a nível eletrocardiográfico e de K <sup>+</sup> sérico neste doente [1].
<b>Cálcio e Fósforo</b>	Hipocalcemia é o resultado mais frequente no desequilíbrio do balanço de Ca <sup>2+</sup> . Tetania, espasmos musculares e acentuação dos efeitos cardiotóxicos da hipercalemia poderão estar presentes. Ocasionalmente, os níveis de Ca <sup>2+</sup> podem estar normais ou elevados, ocorrendo esta consequência quando a IRA está associada a rabdomiólise. A hiperfosfatemia também é um desequilíbrio frequente em indivíduos com IRA, sendo decorrente da diminuição da filtração glomerular [1].

### 1.2.5.1.3 – Diagnóstico Diferencial

A avaliação do doente com IRA tem como objetivo determinar a etiologia e a extensão das complicações. As primeiras medidas devem ser consideradas no intuito de determinar se a azotemia é devida a um fator prontamente remediável (depleção de volume, obstrução urinária) ou é decorrente de uma situação clínica intercorrente com IRA já estabelecida [1].

A anamnese do doente deve ser feita tendo em consideração os pontos da Tabela 7.

Durante o exame físico, deve estar presente a avaliação adequada do estado de hidratação, através de peso corporal, turgor cutâneo, alterações de pressão arterial, mucosas e pressão intra-ocular [1].



**Tabela 7. Pontos a verificar na anamnese do doente com IRA [11].**

<b>Patologia crónica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes <i>Mellitus</i>, lúpus.</li> </ul>
<b>Doenças sistémicas agudas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glomerulonefrite aguda.</li> </ul>
<b>Episódio traumático</b>	
<b>Antecedentes de uropatia obstrutiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Principalmente no doente idoso.</li> </ul>
<b>Fármacos nefrotóxicos</b>	
<b>Intoxicação acidental ou intencional</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metais pesados ou solventes orgânicos.</li> </ul>
<b>Depleção hídrica e ingestão de líquidos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diurese excessiva, diarreia, hospitalizações entre outros.</li> </ul>
<b>Cirurgia recente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Qual o anestésico utilizado, intercorrências clínicas (infecções, hipotensão, balanço hídrico negativo, uso de produtos de contraste).</li> </ul>

A primeira amostra de urina emitida por doentes com IRA deve ser utilizada para avaliar os índices urinários, fornecendo alguns parâmetros necessários para a diferenciação entre IRA pré-renal e renal. Assim, e porque na IRA renal, o rim não consegue reabsorver o sódio filtrado devido à disfunção tubular, pode calcular-se a fração de excreção de sódio (FENa) através da equação I. Quando há lesão do parênquima renal ou IRA pós-renal, a FENa é usualmente superior a 3% e a concentração de sódio acima de 40 mEq/L. Já na IRA pré-renal, o rim está hipoperfundido; portanto, reabsorve ativamente sódio e a FENa é frequentemente baixa (inferior a 1%), sendo a concentração de sódio, inferior a 20 mEq/L [10]. Na prática, este parâmetro não é frequentemente utilizado, pois carece de sensibilidade e especificidade, sendo de difícil interpretação nos idosos com outras patologias associadas.

$$FENa = \frac{UNa \times Pcr}{PNa \times Ucr} \times 100$$

Onde:

- U = urinário;
- P = plasmático;
- Na = sódio;
- cr = creatinina

**Equação I**

A osmolaridade urinária não é influenciada pelo tamanho das partículas de soluto e, sim, pelo seu número, logo, a presença de proteinúria, glicosúria ou agentes de contraste radiológico não interfere com a sua medida. Na IRA renal, a osmolaridade urinária tende a ser próxima e pouco superior à do plasma (280 mOsm/L) e fica em torno de 300 a 350 mOsm/L [10]. No intervalo entre 350 a 500 mOsm/L, há dificuldade de interpretação e acima de 500 mOsm/L é grande a probabilidade de azotemia pré-renal. No entanto, existem situações passíveis de atrapalhar a interpretação desses índices, como por exemplo a administração prévia de diuréticos, insuficiência renal prévia e alcalose metabólica. Por estas limitações, recorre-se frequentemente a biomarcadores para distinguir os diferentes tipos de IRA.

### 1.2.5.1.4 – Biomarcadores da IRA

Os doentes com IRA necessitam de uma avaliação clínica e laboratorial. Atualmente, como avaliações laboratoriais são utilizadas a Crsér, a TFG, a ureia, a FENa e a proteinúria. Como avaliação clínica incluem-se os sinais e sintomas de uremia e a diminuição do débito urinário, tendo estes últimos pouca sensibilidade e especificidade em detetar alterações renais no início de uma lesão renal, prevalecendo assim os critérios laboratoriais <sup>[14]</sup>.

A **creatinina** constitui o padrão laboratorial para o diagnóstico da lesão renal aguda <sup>[14]</sup>. A creatinina é um catabolito do metabolismo muscular da creatina-fosfato eliminada exclusivamente por via renal, no nefrónio onde sofre filtração glomerular; por não ser reabsorvida nem secretada de forma significativa, a retenção de creatinina no organismo é, portanto, um índice de insuficiência glomerular, tornando-se um ótimo parâmetro de avaliação da função renal. A creatina encontra-se presente no músculo, cérebro e sangue, na forma livre e na forma de fosfocreatina <sup>[14]</sup>.

O doseamento da Crsér é um teste bioquímico simples utilizado para avaliar a TFG assim como, apesar de menos frequentemente utilizada, mas não menos importante, a *clearance* da creatinina (CLcr) (equação 2 e 3).

$$CLcr = [\text{creatinina urinária-mg/mL}] \times \text{volume urinário-mL/min} / [\text{creatinina plasmática-mg/mL}]$$

Equação 2

$$CLcr \text{ Cockcroft-Gault} = [(140 - \text{Idade}) \times \text{Peso corporal} / (72 \times \text{Creatinina})] (\times 0,85 \text{ se mulher})$$

Equação 3

Face à correlação observada na prática clínica entre a depuração\* e a concentração de creatinina no plasma, estes parâmetros são largamente utilizados para deduzir o grau de insuficiência glomerular. Tendo por base a Crsér, o diagnóstico da lesão renal ocorre somente na fase de diminuição da filtração glomerular e aumento da Crsér, quando já ocorreu um maior grau de lesão renal, com redução de pelo menos 30% da TFG <sup>[14]</sup>. Após a queda abrupta da TFG, existe um atraso de dias (48-72 horas) para a elevação da Crsér. De facto, normalmente, a creatinémia aumenta apenas entre 0,57-1,13 mg/dL por dia, após perda total da função renal num doente normal, não sendo assim um bom indicador da TFG em doentes com IRA. Da mesma forma, após o início da recuperação da filtração glomerular, a queda da Crsér também é tardia. Ao mesmo tempo para TFG de valor baixo, a quantidade da secreção tubular de creatinina resulta em superestimação da função renal. Além disso, varia amplamente com o sexo, a idade, a massa muscular, o metabolismo muscular, o peso corporal, a situação

nutricional, o estado de hidratação e alguns medicamentos que podem interferir no transporte da creatinina tubular (por exemplo cimetidina, trimetoprim) <sup>[14]</sup>.

Dadas estas limitações a utilização da creatinemia como parâmetro de referência para a função renal deve ser considerada com cautela, apesar de ser um método economicamente barato, e com a molécula a revelar estabilidade química na prática clínica.

Outra alternativa é a determinação da produção de **ureia**, mas à semelhança da Crsér, a produção de ureia releva uma baixa sensibilidade e especificidade para a deteção, a curto prazo, de uma lesão renal. De facto, a velocidade de produção de ureia não é constante, nem sofre alterações apenas pela função renal. Atualmente sabe-se que a produção de ureia aumenta com uma dieta rica em proteína e com lesões tecidulares resultantes de hemorragias, traumas ou terapias com glucocorticóides, por outro lado, uma dieta com baixo nível de proteína e/ou doença hepática avançada podem reduzir a ureia sem alterações da TFG <sup>[14]</sup>.

Assim, tem-se observado um interesse crescente em identificar biomarcadores fiáveis para um diagnóstico precoce de forma a melhorar a eficácia da estratégia terapêutica. Nos últimos anos foram estudados mais de 20 biomarcadores de IRA, sendo extremamente valiosos especialmente na lesão isquémica <sup>[14]</sup>.

Entre os **biomarcadores emergentes** mais estudados destacam-se: lipocaína associada à gelatinase neutrofílica (NGAL\*), interleucina-18 (IL-18\*), molécula de lesão renal-1 (KIM-1\*), cistatina-C\*, proteínas de ligação de ácidos gordos (FABPs\*), N-Acetil-β-d-glucosaminidase (NAG\*), netrina-1\*, vanina-1\* e peptídeo-1 quimiotático para monócitos (MCP-1\*) <sup>[14]</sup>. Entre estes, a NGAL tem sido o mais utilizado em estudos clínicos, por permitir, tal como as FABPs, uma identificação mais precoce da patologia; já a KIM-1 e IL-18 são tardiamente detetadas, apesar de apresentarem uma maior especificidade <sup>[14]</sup>.

Trata-se de uma área em evolução, que deve incentivar a investigação comparativa dos diferentes marcadores com vista ao estabelecimento de um painel diagnóstico. Em termos clínicos a cistatina-C já se encontra disponível nas análises de rotina, mas muitas características precisam ainda de ser esclarecidas, até porque a sensibilidade e especificidade de cada biomarcador são variáveis na mesma ou em diferentes situações clínicas. Por esta razão, devido à diversidade etiológica da IRA, uma variedade de biomarcadores deve ser utilizada para diagnosticar IRA em vez de usar um único biomarcador. Análises de custo-benefício são também necessárias para estabelecer se um painel de biomarcadores pode reduzir os custos extras que a IRA representa para a saúde em cada país.

### 1.2.5.1.5 – Terapêutica Farmacológica em Doentes com IRA

---

Cada medicamento detém uma farmacocinética específica baseada na idade, sexo, peso, índice de massa corporal (IMC), função hepática e renal <sup>[15]</sup>.

A excreção de fármacos e dos seus metabolitos é maioritariamente feita por secreção tubular renal através da urina, o que leva ao aumento do tempo de semi-vida\* ( $t_{1/2}$ ) se a função renal estiver diminuída <sup>[15,16]</sup>. Com o avançar da idade, existe a perda de massa renal, diminuição da perfusão, diminuição da TFG e diminuição do tamanho e número de nefrónios funcionais, promovendo a diminuição da função renal <sup>[15,17]</sup>. Estas alterações terão implicações tanto na excreção de fármacos solúveis em água como em metabolitos de fármacos lipossolúveis, pois, senão forem devidamente excretados, ir-se-á originar uma sobredosagem, aumentando o risco de reações adversas e/ou toxicidade <sup>[17]</sup>. Portanto, é necessário um ajuste da dose do fármaco em função da diminuição da função renal <sup>[16]</sup>.

Vários medicamentos são potencialmente nefrotóxicos, podendo ocorrer tanto em doentes hospitalizados como de ambulatório, com consequências clínicas que irão variar com o fármaco. As principais manifestações incluem alterações ao equilíbrio ácido-base, desequilíbrios eletrolíticos, proteinúria e hematuria. No entanto, a manifestação mais comum corresponde à diminuição da TFG, resultando num aumento da Crsér e azoto-ureico no sangue. A lista de fármacos potencialmente nefrotóxicos é extensa, mas dos exemplos com consequências mais previsíveis estão os aminoglicosídeos, anfotericina, colistina, polimixinas e ciclosporina.

Aquando da seleção de fármacos para um doente com IRA, devem ser escolhidos aqueles que se aproximem do fármaco ideal, cujas características são pelo menos as seguintes <sup>[18]</sup>.

- Ausência de metabolitos ativos;
- Biodisponibilidade\* e exposição não afetadas por alterações no balanço hídrico nem na ligação às proteínas plasmáticas;
- Janela terapêutica larga;
- Não nefrotóxico.

Existirão, contudo, situações em que a utilização de um medicamento nefrotóxico é inevitável e nesses casos, a função renal deve ser monitorizada frequentemente.

### 1.2.5.1.6 – Prevenção

---

As medidas de prevenção podem ajudar a proteger os rins e a preservar a sua função, desta forma, promovendo-se a saúde e a proteção específica de cada indivíduo.

Assim, torna-se fundamental:

- ✓ Identificar doentes de risco: Torna-se imprescindível identificar os doentes que apresentam ou já apresentaram condições patológicas que aumentem a probabilidade de desenvolver IRA, como por exemplo doentes com Diabetes Mellitus, mieloma, hipertensão arterial, idosos <sup>[11]</sup>.
- ✓ Evitar a utilização de agentes nefrotóxicos: Quando a IRA resulta de agentes nefrotóxicos como por exemplo os fármacos, é importante cessar a terapêutica e evitar a utilização dos mesmos. Particular cuidado deve ser tido aquando da administração de fármacos como os diuréticos, AINEs, IECAs, e outros vasodilatadores. O regime posológico deve ser ajustado sempre que o fármaco ou metabolitos ativos sejam excretados por via renal. É também importante evitar-se a combinação de vários fatores potencialmente agressivos como por exemplo: meios de contraste radiográficos, desidratação, icterícia, mioglobulinúria, hemoglobulinúria e consumo de aminoglicosídeos <sup>[19]</sup>.
- ✓ Otimização da perfusão renal: A adequabilidade da perfusão renal é determinada pelo balanço entre o fluxo sanguíneo renal e a sua distribuição, e o consumo de oxigénio do parênquima. A redução do débito cardíaco por hipovolémia ou por disfunção miocárdica reduz a perfusão renal, o que inicia a produção de vasoconstritores por ativação do sistema regina-angiotensina-aldosterona\*, sistema nervoso simpático e ADH, existindo o aumento da pressão de perfusão e vasoconstrição renal. O aumento do débito cardíaco e a perfusão sistémica são essenciais para melhorar a perfusão renal, portanto há que considerar o volume circulante a fim de prevenir a hipovolémia. O uso terapêutico de fármacos inotrópicos deve ser instituído para uma rápida elevação do volume urinário.
- ✓ Manter uma diurese adequada: A magnitude da diurese, independentemente do estado de hidratação do doente, representa uma incapacidade dos túbulos reabsorverem sal e água. É, portanto, essencial manter o equilíbrio apropriado entre a quantidade de sódio e água no corpo.

### 1.2.5.2 – Insuficiência Renal Crônica

---

A IRC consiste numa lesão renal caracterizada por uma redução da TFG e/ou e anormalidades funcionais a nível do sistema renal que colmatam numa perda progressiva e irreversível das funções glomerular, tubular e endócrina dos rins <sup>[20]</sup>. Na sua fase mais avançada, apelidada de fase terminal, os rins não conseguem manter a homeostasia do meio interno do doente <sup>[20]</sup>.

Independentemente da etiologia da doença de base, os principais eventos em doentes detentores de IRC são as complicações decorrentes da perda funcional renal (anemia, acidose metabólica, desnutrição e alteração do metabolismo de cálcio e fósforo) e o óbito, resultante, maioritariamente, por razões cardiovasculares <sup>[4]</sup>. Estudos recentes indicam que estes eventos podem ser prevenidos ou retardados se a IRC for diagnosticada precocemente <sup>[4]</sup>.

Em 2002, a *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (KDOQI), patrocinada pela *National Kidney Foundation*, publicou uma diretriz sobre a IRC que avaliava, classificava e estratificava o risco <sup>[21]</sup>. Neste documento, foi proposta uma nova estrutura conceitual para o diagnóstico da IRC. A definição baseia-se em três componentes: um componente anatómico ou estrutural (marcadores de lesão renal); outro funcional (baseado na TFG) e um componente temporal.

De acordo com essa definição, seria portador de IRC qualquer indivíduo que, independente da causa, apresentasse: TFG inferior a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> associada a pelo menos um marcador de lesão renal parenquimatoso (por exemplo, proteinúria) por um período de tempo não inferior a três meses <sup>[21]</sup>; Lesão presente por um período igual ou superior a três meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição da filtração glomerular, evidenciada por anormalidades histopatológicas ou de marcadores de lesão renal, incluindo alterações sanguíneas ou urinárias, ou ainda de exames de imagem <sup>[21]</sup>.

Assim, a IRC é definida pela lesão do parênquima renal (com função renal normal) e/ou pela diminuição funcional renal presentes por um período igual ou superior a três meses. A IRC distingue-se da IRA pela sua cronicidade e pelo diferente espectro de causas subjacentes. Porém, não são mutuamente exclusivas, ou seja: doentes com IRA podem não recuperar a sua função renal basal e desenvolver IRC; enquanto doentes com IRC podem experienciar eventos de IRA que podem provocar uma diminuição reversível da função renal.

Atualmente, observa-se um aumento da incidência e da prevalência da falência da função renal, sendo, concomitantemente, o prognóstico muito desfavorável e os custos económicos do tratamento bastante elevados <sup>[4]</sup>. A nível mundial estima-se que afete entre 8-16% da população, sendo a incidência desta patologia maior nos doentes do sexo feminino,

aumentando exponencialmente com a idade <sup>[22]</sup>. Por sua vez, em Portugal, a prevalência de doentes com IRC é também elevada, com cerca de 800 mil pessoas diagnosticadas <sup>[23]</sup>, surgindo, anualmente, mais de 2 mil novos casos de doentes em falência renal <sup>[23]</sup>. A IRC constitui atualmente um importante problema médico e de saúde pública, constituindo um alvo de atuação da comunidade científica internacional, devido à sua elevada prevalência e fatores de risco a ela associados (Tabela 8).

**Tabela 8. Fatores de risco para o desenvolvimento de IRC <sup>[4]</sup>.**

<b>Elevado</b>	<b>Hipertensão arterial</b>	A hipertensão arterial é uma causa bastante comum subjacente ao desenvolvimento de IRC parecendo ocorrer em mais de 75% dos doentes de qualquer idade.
	<b>Diabetes Mellitus</b>	Os doentes diagnosticados com Diabetes <i>Mellitus</i> apresentam um risco acrescido para IRC e doenças cardiovasculares, devendo, portanto, a sua função renal ser frequentemente monitorizada.
	<b>História familiar de IRC</b>	Os familiares de doentes portadores de IRC apresentam uma prevalência aumentada de hipertensão arterial, Diabetes <i>Mellitus</i> , proteinúria e doenças renais.
<b>Médio</b>	<b>Doenças sistémicas</b>	A IRC é considerada um fator de risco para o aparecimento de doenças cardiovasculares e vice-versa, tal como, a presença de uropatias, litíase renal ou infeções urinárias frequentes.
	<b>Terapia farmacológica nefrotóxica</b>	O uso de fármacos nefrotóxicos pode comprometer/fragilizar a função renal dos indivíduos e deve, por isso, ser evitado ou otimizado em indivíduos com IRC, particularmente quando a TFG é inferior a 60 mL/min/1,73m <sup>2</sup> .
	<b>Idade</b>	A diminuição fisiológica da filtração glomerular e as lesões renais decorrentes do envelhecimento ou secundárias a doenças crónicas comuns em doentes de idade avançada tornam os idosos mais suscetíveis à ocorrência de IRC; o mesmo se passa em crianças com idade inferior a 5 anos.

De facto, a Diabetes *Mellitus* e a hipertensão arterial têm sido as duas principais causas subjacentes e por isso a sua prevenção e controlo podem ter um impacto marcado na redução do número de doentes com IRC e na progressão da doença para estados mais avançados, diminuindo a necessidade de recorrer a tratamentos de substituição da função renal, nomeadamente a hemodiálise, diálise peritoneal e transplantação renal <sup>[23]</sup>. É importante alertar para o facto de a IRC ser, nas suas fases iniciais, uma doença assintomática, tal como a hipertensão arterial e por vezes a Diabetes *Mellitus*.

Assim, torna-se importante consciencializar a comunidade sobre os nossos "rins incríveis", enfatizando que a Diabetes *Mellitus* e a hipertensão arterial são fatores de risco para IRC; incentivar o rastreio sistemático de todos os doentes diabéticos e/ou hipertensos para o risco de desenvolverem IRC; encorajar comportamentos preventivos; instruir todos os profissionais de saúde sobre o seu papel fundamental na deteção e redução do risco de IRC, especialmente em populações de elevado risco.

### 1.2.5.2.1 – Classificação e Etiologia

---

Sendo os rins órgãos fundamentais para a manutenção da homeostasia do corpo humano, não é surpresa constatar-se que, com a queda progressiva do ritmo de filtração glomerular observada na IRC e conseqüente perda das funções regulatórias, excretórias e endócrinas, ocorra o comprometimento de essencialmente todos os outros órgãos do organismo.

Quando a queda da TFG atinge valores muito baixos, geralmente inferiores a 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, estabelece-se o que se denomina de falência funcional renal, isto é, a fase mais avançada e permanente de perda funcional progressiva observado na IRC.

A KDOQI sugeriu que a IRC deveria ser classificada em estágios de acordo com os valores da TFG (Tabela 9). É importante salientar que a maioria das diretrizes define a falência da função renal como: **1)** filtração glomerular inferior a 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, a qual é acompanhada frequentemente por sinais e sintomas de uremia ou **2)** a necessidade de início de terapia de substituição da função renal (diálise ou transplante) [24].

A proteinúria (frequentemente correspondente à albuminúria) é apresentada na Tabela 9 como marcador de dano renal, sendo o mais usualmente utilizado para esse fim; no entanto outros marcadores de dano renal também podem ser aplicados, nomeadamente alterações na urina (por exemplo, hematúria glomerular), ou alterações histopatológicas observadas em biópsias renais (por exemplo, alterações glomerulares com ou sem envolvimento túbulo-intersticial) [4].

Este sistema de classificação da IRC é útil, porque padroniza a terminologia, evitando a ambigüidade e a sobreposição dos termos. Tal característica facilita a comunicação entre os profissionais de saúde envolvidos no cuidado ao doente.

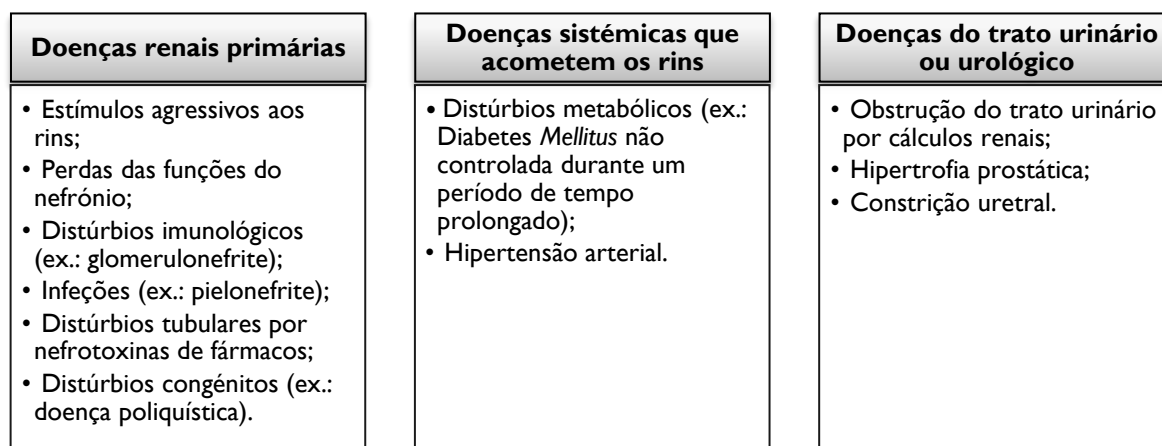
Esta classificação evidencia o caráter progressivo da IRC, que ocorre até mesmo na ausência da causa inicial que determinou a lesão renal. Acredita-se que com a redução inicial de certo número de nefrônios, aqueles que ficam remanescentes tornam-se hiperfiltrantes, hipertrofiam, sofrem alterações da superfície glomerular, processos inflamatórios glomerulares, fibrose e modificações de permeabilidade da membrana glomerular remanescente às proteínas. Estas alterações levam ao aparecimento da proteinúria.



**Tabela 9. Classificação da IRC em estágios.** [Adaptado pela KDOQI e atualizado pelo National Collaborating Centre for Chronic Condition].

Estágios da IRC	TFG	Proteinúria	Sinais e Sintomas
1 <i>Fase de lesão com função renal normal</i>	$\geq 90$ mL/min/1,73m <sup>2</sup>	Presente	Corresponde às fases iniciais de lesão renal com TFG normal ou aumentada. Sem sinais ou sintomas.
2 <i>Fase de IRC funcional ou leve</i>	60-89 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	Presente	Ocorre no início lesão renal com TFG levemente diminuída; com os níveis de ureia e Crsér ainda normais e sem sinais ou sintomas.
3 <i>Fase de IRC laboratorial ou moderada</i>	30-59 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	Presente ou ausente	Lesão renal com TFG moderadamente diminuída. Pode haver sinais e sintomas da urémia, estável, com níveis elevados de ureia e de Crsér.
4 <i>Fase de IRC clínica ou severa</i>	15-29 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	Presente ou ausente	Lesão renal com TFG severamente diminuída; com sinais e sintomas marcados de urémia, anemia, hipertensão arterial, edema, fraqueza, mal-estar e com os sintomas digestivos a serem os mais precoces e comuns.
5 <i>Fase terminal de IRC</i>	$< 15$ mL/min/1,73m <sup>2</sup>	Presente ou ausente	Sintomas e sinais limitantes; Necessidade de terapêutica substitutiva (diálise peritoneal ou hemodiálise) ou transplante renal.

As perdas da função renal até 50% não se manifestam clinicamente de forma consistente. Reduções maiores causam a síndrome urémica, sinais e sintomas como hálito urémico, hipertensão arterial, hiperglicemia, acidose metabólica e conjuntivites, fadiga, dispneia; e complicações que atingem outros órgãos e sistemas orgânicos (complicações neurológicas centrais e periféricas; alterações gastrintestinais, endócrinas, metabólicas, infecciosas, dermatológicas e hematológicas) [25,26]. O tempo que um indivíduo portador de uma lesão renal leva a atingir fases avançadas da IRC é bastante variável, dependendo da raça, idade, sexo, dieta, estado imunitário e hipertensivo e da etiologia da própria lesão renal. As causas subjacentes ao desenvolvimento de IRC podem dividir-se em três grupos como mostra a Figura 4 [27].



**Figura 4 - Causas subjacentes ao desenvolvimento de IRC.**

O tratamento assume atributos difíceis, com sérias implicações físicas, psicológicas e socioeconómicas, não apenas para o indivíduo, como também para a família e sociedade. A doença é irreversível e o tratamento tem como objetivos corrigir os desequilíbrios hormonais e hidroelectrolíticos, assim como atenuar ou eliminar os sinais e sintomas que comprometem a qualidade de vida ao indivíduo. No âmbito farmacológico encontra-se a medicação que vai auxiliar, por exemplo, a controlar a tensão arterial, a proporcionar as hormonas que o rim não é capaz de produzir, a atenuar ou apagar os sintomas que possam surgir (como os vômitos, náuseas ou prurido) e a regular substâncias como a ureia, o fósforo ou o potássio, que os rins não conseguem eliminar em quantidade suficiente. Apesar dos avanços tecnológicos, a diálise não substitui a função hormonal e metabólica do rim, existindo sempre a necessidade de se complementar este tratamento com terapêutica farmacológica. É, no entanto, importante salientar que a correção do estado hipertensivo e a redução do conteúdo proteico da dieta parecem retardar a progressão da lesão renal [25].

#### **1.2.5.2.2 – Diagnóstico da IRC: Avaliação da Função Renal**

---

A ausência de sintomas em doentes que se encontram nos estágios iniciais da IRC exige que se mantenha sempre um nível adequado de suspeita quanto ao diagnóstico, especialmente nos indivíduos com fatores de risco clínico ou sociodemográfico para IRC. Tal como mencionado anteriormente, as alterações funcionais, principalmente na TFG, constituem um componente importante no diagnóstico e classificação da IRC.

A TFG é uma das mais importantes ferramentas na análise da função renal, sendo também um indicador do número de nefrónios funcionais. Constitui a melhor medida da função renal e é a mais facilmente compreendida pelos clínicos [4]. Define-se como a capacidade dos rins em eliminar uma substância do sangue e é expressa como o volume de sangue que é completamente depurado em uma unidade de tempo [4]. Nas últimas décadas, numerosos avanços foram feitos no desenvolvimento de marcadores laboratoriais de função renal com o intuito de detetar e prevenir qualquer alteração na filtração glomerular (Tabela 10) [28].

Não esquecendo que a filtração glomerular se encontrar diminuída no idoso, com uma prevalência de doença renal aumentada em cerca de 17% nas pessoas com mais de 60 anos, em que apresentam um valor de TFG menor do que 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> o que implica ajustes nos regimes posológicos de fármacos excretados por via renal [4].

Para além da filtração glomerular propriamente dita convém avaliar a lesão do parênquima renal, e para isso recorre-se à proteinúria. Em indivíduos saudáveis é possível

detetar uma quantidade até 150 mg de proteína na urina por dia <sup>[28]</sup>. Proteínas com peso molecular inferior a 60 kDa são filtradas livremente pelos glomérulos mas logo reabsorvidas nos túbulos proximais <sup>[28]</sup>. Desta forma, as condições que aumentem a quantidade de proteínas no filtrado glomerular ou diminuam a reabsorção tubular conduzem à proteinúria.

**Tabela 10. Avaliação da filtração glomerular do indivíduo.**

<b>TFG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Internas</b> - ureia, creatinina, cistatina C;</li> <li>• <b>Externas</b> - inulina*, iotalamato-I125, DTPA-Tc99m e iohexol.</li> </ul>
<b>Lesão do parênquima renal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Glomerular</b> - albumina, antitrombina, transferrina, pré-albumina, <math>\alpha</math>1-glicoproteína ácida e <math>\alpha</math>1-antitripsina;</li> <li>• <b>Tubular</b> - <math>\alpha</math>1-microglobulina, <math>\beta</math>2-microglobulina, globulinas <math>\beta</math> e as cadeias leves de imunoglobulinas;</li> <li>• <b>Outros</b> - hemólise intravascular (hemoglobina), rabdomiólise (mioglobina), ou em gamopatias monoclonais como o mieloma múltiplo (imunoglobulinas).</li> </ul>

Nas últimas décadas foram efetuados numerosos avanços no desenvolvimento de marcadores laboratoriais de função e de lesão renal, como já vimos anteriormente quando se falou deste tema na IRA. No entanto, muitos encontram-se numa fase inicial de desenvolvimento, e certamente ao longo dos próximos anos estarão ainda disponíveis como novas ferramentas clínicas. Muito recentemente surgiram candidatos promissores, incluindo: clusterina (aumento dos níveis urinários de proteinúria tubular em murganhos) e osteopontina (aumentos dos níveis urinários em murganhos e humanos com nefrotoxicidade) <sup>[29]</sup>. Estes marcadores têm o potencial de transformar a forma de detetar e quantificar a nefrotoxicidade, assim como prevenir o desenvolvimento e a comercialização de terapêuticas farmacológicas nefrotóxicas.

### 1.2.5.2.3 – Terapêutica Farmacológica em Doentes com IRC

A prescrição de fármacos a doentes com problemas renais deve ser feita com precaução, devendo o regime posológico ser individualizado a fim de evitar uma acumulação excessiva no organismo de cada indivíduo. Dependendo do perfil farmacocinético e da gravidade da insuficiência renal, as estratégias mais frequentemente aplicadas consistem em reduzir a dose do fármaco, aumentar o intervalo entre as administrações, ou ambos conforme já foi dito anteriormente.

Alguns dos fármacos nefrotóxicos são os antibióticos de largo espectro, incluindo os aminoglicosídeos, as cefalosporinas e as tetraciclinas que tem de ser reavaliada a sua utilização nestes doentes, nomeadamente quando associados a diuréticos. As tetraciclinas conduzem ao aumento do nível de ureia azotada e a utilização prolongada de cefalosporinas, principalmente

quando associada à gentamicina, é potencialmente prejudicial nestes doentes quando não é corretamente monitorizada [30]. A maioria das penicilinas, incluindo a amoxicilina, em associação ou não com o ácido clavulânico, pode ser administrada a estes doentes, à exceção da penicilina G potássica que, dado o seu teor neste ião pode ter ser restringida a pequenas doses ou a uma curta utilização, de modo a evitar arritmias cardíacas [30]. O ácido acetilsalicílico pode provocar irritação gástrica, hemorragia gastrointestinal, alteração da função plaquetária e lesão renal e a sua administração deve ser ajustada no doente insuficiente renal ou mesmo evitada em casos de insuficiência renal severa [30]. Os AINEs devem ser evitados, nomeadamente em estádios avançados da doença renal, visto inibirem as prostaglandinas e produzirem um efeito hipertensivo [30].

A diálise tem um papel fundamental na definição da posologia do fármaco. Nos doentes a fazer diálise tem que se ter em mente a toxicidade e a subdosagem da medicação, podendo comprometer as concentrações séricas de diferentes fármacos, quando administrados antes da diálise, podendo implicar um reforço da dose do fármaco, após diálise. Por outro lado, a diálise pode prevenir sobredosagens, eliminando o fármaco em excesso [30]. A forma como a hemodiálise afeta os níveis sanguíneos dos fármacos depende fundamentalmente do momento de administração do fármaco em relação ao momento da execução da diálise, assim como do tamanho dos poros da membrana utilizada na hemodiálise [30]. Com a evolução da tecnologia, as membranas atuais apresentam uns poros maiores, permitindo uma maior depuração dos fármacos durante a diálise, sendo assim necessário um reforço da dose do fármaco após diálise [30].

#### **1.2.5.2.4 – Implementação de Medidas para Preservar a Função Renal**

---

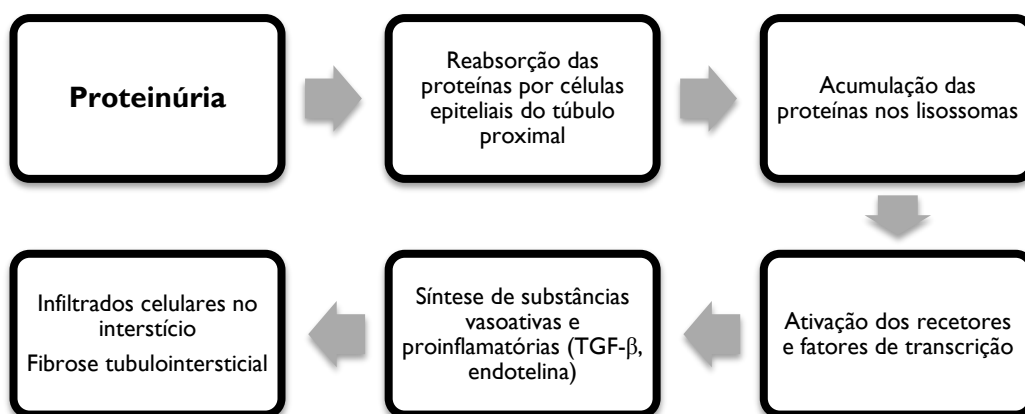
Um pilar de apoio do tratamento ideal da IRC é a implementação de medidas nefroprotetoras. Tal como foi referido anteriormente na presente dissertação, a evolução da IRC é frequentemente assintomática, até ao momento em que se atinge a fase severa ou terminal, resultando em cuidados médicos quando o doente já apresenta uma ou mais complicações da doença e/ou comorbidades. Assim, é expectável que a aplicação de intervenções que diminuam ou estabilizem a progressão da IRC e previnam a ocorrência de IRC em estágio terminal terá um impacto tanto maior quanto mais precocemente for implementada. Para além disso, é importante enfatizar que o tratamento bem-sucedido da doença de base também é muito importante na prevenção de IRC em estágio terminal [4].

A probabilidade de progressão da IRC é determinada por interações complexas que envolvem vários fatores clínicos, genéticos e ambientais referidos anteriormente [4]. Até ao

momento, os genes (ou mutações genéticas) envolvidos na IRC não foram ainda identificados, pelo que o histórico familiar deve servir como marcador de risco para o desenvolvimento futuro de doenças renais.

Existem tratamentos efetivos que reduzem a perda da função renal e podem ser úteis para a prevenção primária da IRC. Nomeadamente, um estudo realizado em doentes hipertensos diagnosticados também com Diabetes *Mellitus* tipo 2 que não apresentam nefropatia revelou que o tratamento com IECAs durante um período de 48 meses diminuiu em 50% a ocorrência de microalbuminúria\*, em comparação com outros medicamentos anti-hipertensores [4,31]. A principal via de atuação dos IECAs assenta na inibição da síntese de diversos fatores de crescimento [particularmente o fator de crescimento transformador do tipo beta (TGF- $\beta$ )] e por isso esta terapia farmacológica parece exercer uma influência direta sobre a parede do capilar glomerular, restaurando, em parte, a sua capacidade de filtração seletiva [31]. Conciliando a redução da proteinúria com o controlo da pressão arterial poder-se-á obter uma melhoria do estado inflamatório e uma estabilização da função renal.

Estudos recentes estão a mudar o conceito tradicional de proteinúria como um marcador de prognóstico, devendo, sim, ser utilizado como marcador da severidade do dano renal [31]. Isto porque após a filtração das proteínas pelo glomérulo, estas são reabsorvidas ativamente no túbulo proximal (Figura 5), sendo esta reabsorção acompanhada de mudanças histológicas notáveis, particularmente a acumulação das proteínas nos lisossomas com conseqüente congestão dos mesmos, e por fim rotura [31].



**Figura 5** - Mecanismos do dano túbulo-intersticial induzido por proteinúria.

A nível da prevenção secundária de IRC assume grande importância o controle de outras situações patológicas como se pode ver na Tabela II, de forma a minimizar a progressão da doença renal e reduzir o risco de doença cardiovascular.

**Tabela II. Patologias capazes de ajudar a desenvolver doença renal [4].**

<b>Hipertensão</b>	A Organização Mundial de Saúde (OMS) e o KDOQI recomendam, valores na ordem dos 130/85 mmHg (< 140/90 mmHg em doentes com mais de 60 anos de idade) como valores ideais para indivíduos com doença renal.
<b>Diabéticos tipo I e 2</b>	Controlo da glicémia é praticamente exigido para prevenir a microalbuminúria e diminuir a sua evolução para macroalbuminúria.
<b>Obesidade</b>	Pode determinar o aumento do tamanho glomerular e as anormalidades na função glomerular, causando uma forma especial de glomeruloesclerose segmentar e focal, com grave proteinúria.
<b>Anemia</b>	Os doentes com os valores mais baixos de hemoglobina têm piores desfechos do que aqueles que apresentam valores mais elevados. As diretrizes do KDOQI recomendam avaliar os níveis de hemoglobina se <13,5 g/dL em homens ou <12,0 g/dL em mulheres adultas, concomitantemente com as reservas de ferro, vitamina B12 e os níveis de ácido fólico antes de implementar terapias estimulantes da eritropoiese.
<b>Hiperfosfatemia</b>	Estimula diretamente a liberação da hormona paratiroideia, inibindo a síntese de 1,25-dihidroxivitamina D, facto que conduz ao aparecimento de hiperparatireoidismo secundário e à deficiência de vitamina D. Distúrbios graves ocorrem somente a partir do momento em que o doente atinge o estágio 3 (TFG < 45 mL/min/1,73m <sup>2</sup> ). Sendo a principal consequência da hiperfosfatemia e da deficiência de vitamina D é a hipocalcemia, associado à calcificação vascular e de tecidos moles, aumentando assim os eventos cardiovasculares e consequentemente a morte.
<b>Acidose metabólica</b>	As atuais diretrizes recomendam manter os níveis de bicarbonato sérico superior ou igual a 22 mEq/L para ajudar a prevenir essas complicações. Além disso, estudos clínicos recentes demonstraram que a correção da acidose metabólica com bicarbonato de sódio ou citrato de sódio diminui a velocidade de progressão da IRC para IRC em estágio terminal.

O tabagismo parece acelerar a progressão de doenças renais em doentes com nefropatia e concomitantemente aumenta o risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

O fumo, detentor de efeitos vasoconstritores e tromboembólicos no endotélio vascular, é um fator de risco independente para a insuficiência renal em indivíduos com patologias renais [31]. O fumo, simultaneamente com a hipertensão arterial e a doença vascular, é um forte preditor do aumento dos níveis séricos de creatinina em doentes não diabéticos com 65 anos ou mais [4].

### **1.3 – Papel do Farmacêutico na Monitorização de Fármacos e na Educação do Doente com IRC**

---

A atividade farmacêutica sofreu profundas alterações nos últimos 30 anos. A nível hospitalar, o desenvolvimento pelo farmacêutico de atividades que assentam na realidade clínica fundamentou-se na consolidação das suas competências exercendo atualmente um papel essencial pois contribui ativamente para a melhoria dos resultados clínicos. O leque de competências do farmacêutico engloba a revisão do perfil farmacoterapêutico para identificação de problemas relacionados com a medicação, avaliação da adequação da terapêutica e monitorização de parâmetros laboratoriais supracitados de forma a ajustar e/ou otimizar o regime posológico de determinado doente. Uma das funções do farmacêutico envolve, em parte, a monitorização sérica de fármacos, que se entende como a utilização conjunta de concentrações séricas e critérios farmacocinético-farmacodinâmicos, com o objetivo de otimizar e individualizar os regimes farmacoterapêuticos. De um modo geral, a monitorização das concentrações séricas de um fármaco e respetiva individualização posológica encontra-se favorecida quando se conjugam fatores que dificultam enormemente a uniformização dos regimes farmacoterapêuticos, tais como, a existência de uma estreita margem terapêutica, elevada variabilidade interindividual e/ou intraindividual nos processos de disposição, e condições fisiopatológicas que possam estar na origem de alterações farmacocinéticas e/ou da resposta farmacológica. Considerando que a concentração sérica de um fármaco reflete a sua presença na biofase, uma vez conhecida essa relação, facilmente se compreende como a utilização de critérios farmacocinéticos capazes de caracterizar os processos de absorção, distribuição e eliminação dos fármacos poderá contribuir para uma individualização terapêutica. Adicionalmente, a monitorização sérica de fármacos, para além de permitir uma melhor definição de regimes posológicos adaptados às especificidades de cada doente, contribui também para uma mais correta documentação de alterações fisiopatológicas inerentes ao próprio evoluir do tratamento.

Na prática clínica a monitorização farmacocinética torna-se assim um meio auxiliar na otimização dos cuidados de saúde prestados ao doente. Por outro lado, não podemos esquecer que os fármacos são substâncias exógenas cuja concentração num determinado momento vai depender da dose e das taxas de incorporação e eliminação.

O tratamento dos doentes com IRC requer o reconhecimento de aspetos distintos, porém relacionados, que englobam a doença de base, o estágio da doença, a velocidade da diminuição da TFG, identificação de complicações e comorbidades, particularmente as

cardiovasculares. No entanto, estarão sempre presentes mudanças no estilo de vida dos doentes. Os indivíduos com IRC frequentemente exibem fatores de risco comuns às doenças cardiovasculares, sendo assim, são necessárias as seguintes medidas:

- ✓ Interromper o tabagismo caso esteja presente, objetivando a diminuição da progressão da IRC e a redução dos riscos cardiovasculares;
- ✓ Adequar o peso corporal;
- ✓ Reduzir ou interromper o consumo de álcool, objetivando um melhor controlo da pressão arterial nos indivíduos hipertensos;
- ✓ Prática de exercícios diariamente (caminhada, *jogging*, bicicleta ou natação), durante pelo menos 30 a 60 minutos para os doentes com IRC e sem contra-indicação médica;
- ✓ Controlar a ingestão de sal, prescrever uma dieta individualizada de acordo com a recomendação médica.
- ✓ E ajustar as pautas posológicas às condições renais no momento do doente.



## 1.4 – Aminoglicosídeos

---

### 1.4.1 – Perspetiva Histórica

---

Os aminoglicosídeos pertencem a uma das classes de antibióticos mais antigas, tendo tido início com a descoberta da estreptomicina em 1944 por Waksman, a partir do actinomicete *Streptomyces griseus*. Desde então tornaram-se uma importante classe de antibióticos, tendo contribuído e continuando a contribuir para um grande avanço na medicina. Várias características desta classe suportam o seu sucesso, nomeadamente o facto de serem antibióticos de largo espectro antibacteriano, apresentarem efeito pós-antibiótico, ação bactericida dependente da concentração e um custo económico relativamente baixo <sup>[32]</sup>. Em 1949, surgiu a neomicina isolada a partir de *Streptomyces fradiae*, no entanto a elevada incidência de nefrotoxicidade e ototoxicidade impediram o seu uso por via parenteral. Seguidamente, em 1956, a paromomicina apresenta uma potência muito reduzida para ser usada por via sistémica. Esta situação foi modificada, em 1957, por Umezawa, ao isolar a partir de *Streptomyces kanamyceticus* a canamicina, um antibiótico bastante ativo dotado de boa tolerabilidade por via parenteral. Até à descoberta da gentamicina por Weinstein, a canamicina foi extensamente utilizada no tratamento de infeções sistémicas por bactérias de Gram-negativo. A gentamicina foi isolada a partir do actinomicete *Micronospora purpúrea*, em 1963 tendo sido um marco na história dos aminoglicosídeos, porque, para além da sua razoável tolerabilidade, mostrou-se ativa contra muitas espécies de bactérias, incluindo a *Pseudomonas aeruginosa*. O sucesso da gentamicina na prática clínica constituiu um grande estímulo para a investigação de antibióticos semelhantes, tendo sido sintetizada a tobramicina a partir do *Streptomyces tenebrarius*, a amicacina como derivado semissintético da canamicina e, quatro anos depois, a netilmicina, um derivado semissintético da sisomicina <sup>[33]</sup>.

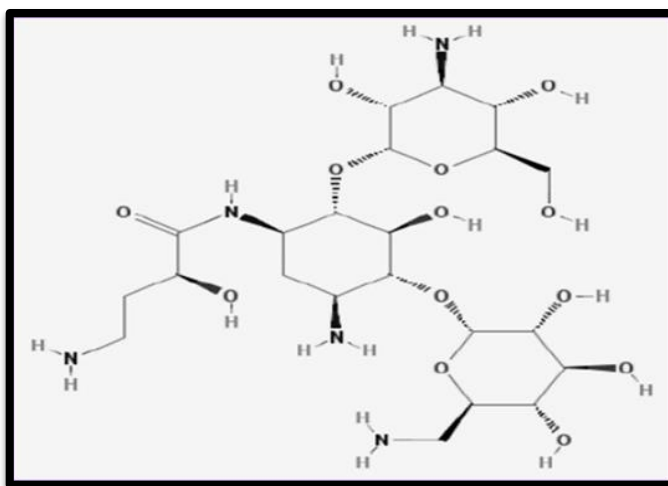
A era dos novos aminoglicosídeos utiliza processos semissintéticos para a sua descoberta, uma vez que atualmente é conhecida a relação entre a estrutura química e a ação farmacológica, assim como os mecanismos de resistência.

## 1.4.2 – Amicacina

### 1.4.2.1 – Propriedades Físico-químicas

A amicacina, à semelhança dos restantes aminoglicosídeos, é uma molécula hidrofílica, constituída por dois ou mais açúcares aminados que se ligam através de pontes glicosídicas ao anel aminociclitol <sup>[34]</sup>.

Trata-se de um derivado semissintético da canamicina obtido por acilação do grupo 1-amino da 2-desoxiestreptamina com o ácido 2-hidroxi-4-aminobutírico. Tal como representado na Figura 6, a amicacina apresenta um elevado número de radicais hidroxilo (-OH) e amina (-NH), facto que a torna uma molécula policatiónica com características básicas, de elevada polaridade, conferindo uma elevada solubilidade em água, mas que a tornam praticamente insolúvel nos lípidos (Tabela 12).



**Figura 6** - Estrutura molecular da amicacina. [Adaptado de [www.pubchem.nih.gov](http://www.pubchem.nih.gov)].

Estas características influenciam o seu comportamento farmacocinético e comprometem a sua atividade antimicrobiana a pH ácido e em condições de anaerobiose <sup>[35]</sup>. De facto, a amicacina define-se como um açúcar hidrofílico com múltiplos grupos amina, protonados a pH fisiológico e que, ao tornarem a molécula policatiónica, facilitam a ligação do fármaco aos grupos aniónicos do RNA ribossomal\* das bactérias, determinando a atividade antibacteriana.

**Tabela 12. Propriedades físico-químicas da amicacina.**[Adaptado de [www.drugbank.ca](http://www.drugbank.ca).]

<b>Fórmula molecular</b>	C <sub>22</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>13</sub>
<b>Ponto de fusão</b>	203-204°C
<b>Massa molecular</b>	585,60 g/mol
<b>Solubilidade em água</b>	185000 mg/L a 25° C
<b>Lipofilia (logP)</b>	-7,4
<b>Área de superfície polar (PSA)</b>	331,94
<b>pKa</b>	12,94

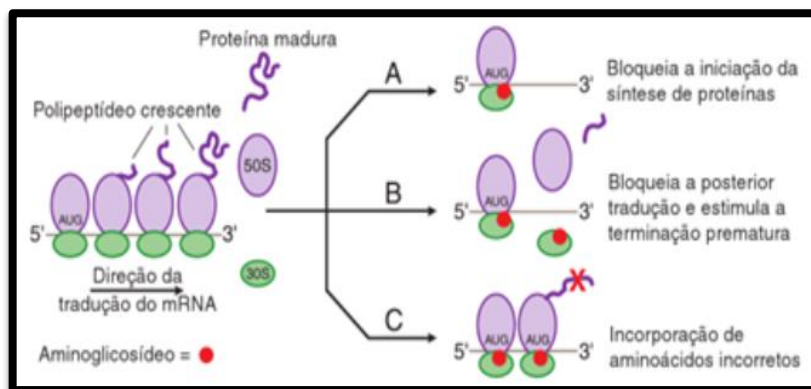
## 1.4.2.2 – Farmacodinâmica da Amicacina

### 1.4.2.2.1 – Mecanismo de Ação e Desenvolvimento de Resistência Bacteriana

Um dos principais alvos celulares dos fármacos bactericidas é o ribossoma bacteriano. A amicacina é classificada como um antibiótico inibidor da síntese proteica ao nível do ribossoma, facto que implica o seu transporte ativo para dentro da célula bacteriana, pois a sua polaridade não permite que a passagem ocorra por difusão passiva.

Assim, a incorporação da amicacina no citoplasma bacteriano exige primeiramente a passagem através de porinas da parede bacteriana para o espaço periplasmático e, posteriormente, a passagem transmembranar para o interior da célula. Esta segunda etapa está acoplada ao fluxo electrónico da cadeia respiratória, dependente de oxigénio, explicando a fraca atividade deste antibiótico sobre microrganismos anaeróbios. Devido à polaridade elevada da amicacina, a difusão através da membrana celular é um processo difícil e que implica a ligação do fármaco a lipopolissacarídeos externos, difundindo-se, então, em pequenas quantidades, para dentro da bactéria <sup>[36]</sup>.

Quando presente no citoplasma, a amicacina liga-se a uma proteína da subunidade ribossomal 30S (por ligação à proteína 12S) conduzindo a um erro de transcrição do RNAm bacteriano, com conseqüente interrupção prematura da síntese proteica e/ou incorporação de aminoácidos incorretos, o que resulta na produção de proteínas anormais e/ou não funcionais (Figura 7) <sup>[36]</sup>. Estas proteínas anómalas parecem ligar-se à membrana citoplasmática bacteriana, aumentando a permeabilidade desta. Assim, são criados canais que facilitam o influxo do fármaco para dentro da célula bacteriana e que, ao promoverem a libertação do conteúdo da célula bacteriana, provocam a morte da bactéria (efeito bactericida) <sup>[33]</sup>.



**Figura 7** - Efeito dos aminoglicosídeos sobre a síntese de proteínas [34].

Concomitantemente, vários estudos têm revelado que, para além deste bloqueio nos ribossomas\* e consequente leitura errada no processo de tradução, a amicacina danifica a membrana celular, e altera a síntese de RNA e de poliaminas e, os níveis de adenosina monofosfato cíclico e guanosina tetrafosfato [36].

Infelizmente, associado ao aumento significativo do consumo de uma vasta gama de antibióticos pela população mundial, tem-se observado o aumento da prevalência de bactérias resistentes a antibióticos que podem originar estados clínicos muito reservados ou mesmo infeções não tratáveis. A grande utilização de antibióticos no tratamento de humanos e animais aumenta o desenvolvimento de bactérias resistentes aos antibióticos que são utilizados diariamente para a terapêutica de infeções (controlo de infeções), profilaxia e em doses subterapêuticas como promotores de crescimento.

A resistência natural é uma característica intrínseca dos microrganismos e ocorre sem uma exposição prévia ao antibiótico. O conhecimento da resistência intrínseca das diferentes espécies auxilia a escolha das estratégias de tratamento empírico, sendo que pode resultar de três possíveis razões [37]:

1. Ausência de um processo metabólico influenciável pelo antibiótico;
2. Existência de enzimas que apresentem a capacidade de inativar o antibiótico;
3. Presença de particularidades inerentes à morfologia bacteriana.

Por oposição, podem ocorrer mecanismos de resistência adquirida aos antibióticos, ou seja, surgem apenas após exposição ao fármaco. Há quatro mecanismos principais que podem desencadear este tipo de resistência:

1. Alteração da permeabilidade membranar da bactéria: é essencial para que o antibiótico tenha o efeito desejado, quer seja bactericida quer bacteriostático

que penetre na célula. Isto pode dever-se às alterações estruturais, do número, da seletividade ou do tamanho das porinas.

2. Alteração do local de ação: este tipo de resistência caracteriza-se pela diminuição ou mesmo ausência de afinidade do antibiótico ao local de ligação. Esta ocorre por alteração da estrutura do peptidoglicano, interferência na síntese de proteínas ou na síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA).
3. Desenvolvimento ou aumento da expressão de bombas de efluxo pelas bactérias, impedindo a entrada do antibiótico.
4. Mecanismo enzimático que altera a estrutura química do antibiótico: resulta da produção pela bactéria, de enzimas que degradam ou inativam o antibiótico, sendo a hidrólise, transferência de um grupo químico ou processos redox as três grandes estratégias utilizadas.

Os mecanismos de resistência aos aminoglicosídeos, incluindo os da amicacina, assentam no espectro de ação destes antibióticos. Atualmente estão bem estabelecidos três mecanismos fundamentais de resistência <sup>[38]</sup>:

1. Falta de acesso do antibiótico ao local de ação (impermeabilidade da membrana citoplasmática): sobretudo por perda de proteínas porinas, inibindo ou limitando o transporte ou a passagem de antibiótico <sup>[39]</sup>.
2. Mutação ribossômica que origina uma menor afinidade pela subunidade 30S do ribossoma o que conduz à impossibilidade de ligação do aminoglicosídeo ao seu local de ação <sup>[34]</sup>.
3. Inativação enzimática: é o mecanismo mais importante e frequente de resistência na prática clínica. Existem enzimas no espaço periplasmático bacteriano que fosforilam, adenilam e acetilam grupos hidroxilo ou amina, nomeadamente dos aminoglicosídeos. Os genes que codificam estas enzimas são adquiridos primariamente por conjugação e transferência de DNA plasmídico e fatores de resistência. Em particular, a amicacina detém características químicas que lhe conferem resistência a várias dessas enzimas e, conseqüentemente desfruta de relevância no tratamento de infeções hospitalares por bactérias *Gram-negativas* <sup>[40]</sup> conjugação e transferência de DNA plasmídico e fatores de resistência.

### 1.4.2.2 – Espectro de Ação e Indicações Terapêuticas

De modo geral, os aminoglicosídeos apresentam uma rápida ação bactericida e que é dependente da dose administrada, ou seja, quanto maior a dose mais rapidamente exercem o efeito bactericida e maior é a sua duração de ação. Este grupo farmacológico exerce concomitantemente um efeito pós-antibiótico, em que a atividade antibacteriana residual persiste mesmo ao atingirem-se concentrações plasmáticas inferiores à concentração inibitória mínima (CIM) dos microrganismos. Devido a estas propriedades farmacodinâmicas o regime posológico de toma única diária apresenta, teoricamente, uma eficácia superior comparativamente ao regime terapêutico convencional, pois o  $t_{1/2}$  plasmático do fármaco é curto, portanto a administração de doses elevadas num intervalo posológico maior poderá maximizar a ação bactericida do antibiótico.

O espectro de ação desta classe de antibióticos é, geralmente, bastante extenso e amplo, abrangendo bactérias *Gram*-negativas e *Gram*-positivas bem como o bacilo de Koch <sup>[41]</sup>. A nível hospitalar a amicacina detém um destaque essencial, pois não sofre a ação exercida por muitas das enzimas que inativam diversos aminoglicosídeos, sendo eficaz contra microrganismos resistentes à gentamicina e à tobramicina (Tabela 13).

Bactérias <i>Gram</i> -negativas aeróbias	Tipo de Infecções
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Serratia</i>;</li><li>• <i>Proteus</i> (indol positivo e indol negativo);</li><li>• <i>Klebsiella</i>;</li><li>• <i>Entereobacter</i>;</li><li>• <i>Escherichia coli</i>;</li><li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>;</li><li>• <i>Acinetobacter baumannii</i>.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Trato respiratório inferior, incluindo pneumonia grave;</li><li>• Intra-abdominais, incluindo peritonite;</li><li>• Trato urinário, complicadas ou recorrentes;</li><li>• Infecções da pele e dos tecidos moles, incluindo infecções de queimaduras;</li><li>• Endocardite bacteriana;</li><li>• Septicémia bacteriana incluindo septicémia neonatal;</li><li>• Infecções intra-abdominais pós-operatórias.</li></ul>

**Tabela 13** - Espectro de ação e principais indicações da amicacina.

### 1.4.2.2.3— Efeitos Adversos e Interações Medicamentosas

---

Durante muito tempo os aminoglicosídeos e os seus derivados foram extensivamente investigados relativamente à relação entre a sua estrutura e atividade com o intuito de aumentar a ação antibacteriana e reduzir o aparecimento de bactérias resistentes.

Conforme referido na secção anterior, a amicacina apresenta uma margem terapêutica estreita que potencia o risco de desencadear ototoxicidade e nefrotoxicidade. Aliás, a principal limitação do uso clínico dos aminoglicosídeos traduz-se no seu potencial risco de produzir toxicidade vestibular, coclear e renal reversíveis ou irreversíveis dependendo da gravidade da lesão.

A ototoxicidade, que pode ser de início tardio e agravar-se mesmo após a suspensão da administração do fármaco, está relacionada com a dose total administrada e/ou com a existência de níveis sanguíneos elevados, mesmo que de curta duração. Na presença de concentrações elevadas no plasma, a amicacina acumula-se nos fluidos internos do ouvido, revelando assim efeitos tóxicos, como a disfunção vestibular e auditiva e levar, eventualmente, à perda irreversível da audição de alta frequência bilateral e à hipofunção vestibular temporária. A nível sintomático, a lesão vestibular geralmente desencadeia náuseas, vômitos e tonturas. A degeneração das células pilosas e dos neurónios da cóclea está relacionada com a perda de audição que geralmente se inicia com o aparecimento de zumbidos. Na fase inicial, a sintomatologia está presente, no entanto com a passagem da lesão aguda à fase crónica, pode desaparecer ou limitar-se à manifestação de ataxia. É interessante referir que as moléculas de antibióticos aminoglicosídeos não são tóxicas por si só, requerendo a capacidade de redução-oxidação de um metal de transição para induzir a ototoxicidade. Os grupos amina e hidroxilo desprotonados dos aminoaçucres participam da quelação dos iões metálicos para a produção de complexos. Estes complexos metálicos detêm propriedades de redução-oxidação ativas, gerando espécies reativas de oxigénio, facto que induz danos oxidativos nas biomoléculas.

No que diz respeito à nefrotoxicidade, esta resulta da acumulação de aminoglicosídeos nas células tubulares proximais, levando à necrose tubular aguda, em concreto do tubo proximal. Consequentemente observa-se uma redução da filtração glomerular e da capacidade de concentração da urina, que poderá ter origem na inibição da síntese de prostaglandinas vasodilatadoras por aminoglicosídeos. Estas alterações traduzem-se em proteinúria e aumento da Crsér. Contudo, se a terapêutica for suspensa precocemente e com a capacidade de regeneração das células tubulares proximais estes efeitos são, geralmente, reversíveis. Assim, a nefrotoxicidade inicia-se pela ligação do fármaco às células do túbulo proximal através de

recetores específicos aí expressos que promovem a endocitose do aminoglicosídeo <sup>[42]</sup>. A ligação à membrana tubular ocorre mediante a megalina, um recetor endocitótico expresso na membrana apical do epitélio tubular proximal que é o responsável pela reabsorção do filtrado glomerular. Ao ligar-se à megalina, o aminoglicosídeo é transportado para o interior da célula, unindo-se gradualmente ao lisossoma, causando uma progressiva deposição de lípidos polares que adotam uma disposição lamelar concêntrica, formando o apelidado corpo meloide <sup>[42]</sup>. Os mecanismos através dos quais os aminoglicosídeos alteram a filtração glomerular não são ainda totalmente esclarecidos. Vários fatores têm sido sugeridos, tais como: libertação de hormonas vasoconstritoras, libertação de fator de agregação plaquetária, deposição de restos celulares obstruindo os nefrónios, diminuição da superfície glomerular e/ou alteração na permeabilidade glomerular com diminuição do coeficiente de ultrafiltração glomerular <sup>[42]</sup>.

Estudos indicam que a acumulação de amicacina no córtex renal é um processo saturável, sendo menor quando a mesma dose diária é administrada de uma única vez do que quando é repartida por várias tomas diárias.

Como os aminoglicosídeos possuem um efeito pós-antibiótico, portando várias vertentes apontam a sua utilização em dose única diária na tentativa de diminuir a toxicidade sem prejudicar a eficácia <sup>[34, 41, 43]</sup>.

Os aminoglicosídeos apresentam ainda outros efeitos adversos como o bloqueio da transmissão neuromuscular (concentrações muito elevadas do fármaco), assim como reações de hipersensibilidade (pouco frequentes) <sup>[41]</sup>.

As interações farmacológicas podem ser de natureza farmacodinâmica ou farmacocinética. As primeiras têm lugar nos locais de ação do fármaco, resultando em alterações do estado clínico do doente (aumento ou atenuação da eficácia ou ocorrência de efeitos adversos). As interações farmacocinéticas estão na base de modificações na absorção, na distribuição, no metabolismo e/ou na excreção dos fármacos, que alteram a sua concentração nos locais de ação. As interações farmacodinâmicas com a vancomicina, a anfotericina B, contrastes radiológicos e a ciclosporina são bastante importantes na prática clínica pois aumentam a nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. Efetivamente, estes fármacos podem causar nefrotoxicidade quando administrados em monoterapia, mas, quando administrados concomitantemente com um aminoglicosídeo, as concentrações de Cr<sub>ser</sub> devem ser monitorizadas diariamente. Os diuréticos da ansa de ação rápida, como a por exemplo a furosemida, podem provocar ototoxicidade (auditiva e vestibular). A associação de amicacina com diuréticos potentes, como a furosemida, pode agravar a toxicidade renal e a



ototoxicidade provavelmente devido à depleção de sódio e à redução do volume plasmático e por isso requerem também a monitorização diária do antibiótico.

### 1.4.2.3 – Farmacocinética da Amicacina

---

Até a mais promissora das terapias farmacológicas irá fracassar em estudos clínicos se o fármaco for incapaz de alcançar o seu órgão-alvo numa concentração suficiente para exercer um efeito terapêutico. Muitas das características que tornam o corpo humano resistente a danos causados por invasores estranhos e substâncias tóxicas também limitam a capacidade dos fármacos de combater os processos patológicos no doente <sup>[44]</sup>. Um fármaco, para ser bem-sucedido, deve ser capaz de atravessar as barreiras fisiológicas que existem no corpo, de modo a limitar o acesso das substâncias estranhas. O entendimento e a utilização dos princípios farmacocinéticos podem amplificar o possível sucesso terapêutico, reduzindo a ocorrência de efeitos adversos dos fármacos no organismo, nomeadamente fármacos como a amicacina, de estreita margem terapêutica.

#### 1.4.2.3.1 – Absorção e Biodisponibilidade

---

A via de administração do fármaco, a sua forma química e certos fatores específicos do doente – como transportadores e enzimas gastrintestinais e hepáticos – combinam-se para determinar a biodisponibilidade de um fármaco.

Ao pH fisiológico, os aminoglicosídeos apresentam-se na forma policatiónica, altamente polar e pouco lipossolúvel, sendo pouco absorvidos ao nível do trato gastrointestinal. Estes fármacos não são inativados no intestino e concomitantemente são eliminados extensivamente nas fezes. A absorção pelo trato gastrointestinal pode aumentar se está presente uma doença gastrointestinal (por exemplo, úlcera, doença inflamatória intestinal).

Contrariamente à administração entérica, a administração intramuscular (IM) permite uma absorção rápida e praticamente completa da amicacina, obtendo-se concentrações plasmáticas máximas entre 30-90 minutos após a administração, concentrações que se assemelham àquelas que são observadas 30 minutos após o término de uma administração intravenosa (IV) da mesma dose durante um período de 30 minutos <sup>[34]</sup>. A absorção IM de fármacos está dependente do fluxo sanguíneo local, massa muscular existente e atividade muscular, sendo a variabilidade interindividual maior para indivíduos com idade superior a 40

anos <sup>[45]</sup>. No entanto, constitui uma boa via alternativa em doentes com acesso venoso difícil, sendo a via IV, indiscutivelmente, a mais adequada e utilizada para a administração da amicacina.

#### 1.4.2.3.2 – Distribuição

---

Embora a absorção constitua um pré-requisito para o fármaco atingir níveis plasmáticos adequados, este também precisa alcançar o seu órgão ou órgãos-alvo em concentrações terapêuticas, de modo a exercer o efeito farmacológico desejado sobre determinado processo fisiopatológico. A distribuição de um fármaco ocorre primariamente através do sistema circulatório, enquanto o sistema linfático contribui como um componente de menor importância. A concentração do fármaco no plasma é frequentemente utilizada para definir os níveis terapêuticos do fármaco e monitorizá-los, pois é difícil medir a quantidade do fármaco que é realmente captada pelo órgão-alvo. Na maioria dos casos, o efeito do fármaco no tecido-alvo correlaciona-se com a sua concentração plasmática. Realça-se que a capacidade dos tecidos não-vasculares e das proteínas plasmáticas de captar e/ou de ligar-se ao fármaco contribui para a complexidade dos esquemas posológicos, devendo ser considerada para alcançar níveis terapêuticos do fármaco.

Os aminoglicosídeos são dotados de características polares, portanto restringem-se especialmente ao espaço extracelular, incluindo os líquidos ascítico, peritoneal, pleural, sinovial e abscessos. Concomitantemente, penetram nas células em nível reduzido, apresentando assim concentrações nos tecidos e secreções extremamente baixas. Perante estas características e face à baixa ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 10%), a amicacina apresenta um volume de distribuição\* ( $V_d$ ) semelhante ao volume extracelular. A ligação às proteínas plasmáticas tende a reduzir a distribuição de um fármaco visto que, em geral, apenas a forma não-ligada do fármaco é capaz de se difundir através das membranas.

Apesar da diminuta capacidade da amicacina se acumular nos tecidos, elevadas concentrações surgem no córtex renal (10 a 50 vezes superiores às verificadas no plasma) e na perilinfa e endolinfa do ouvido interno, sendo assim compreensível o desenvolvimento de nefrotoxicidade e ototoxicidade, frequentemente observadas nos doentes a quem foi administrado.

A amicacina detém uma secreção hepática ativa, sendo a sua concentração na bÍlis aproximadamente 30% da observada no plasma, com valores ligeiramente superiores às CIM dos microrganismos potencialmente infetantes <sup>[34, 45]</sup>. Difunde-se com dificuldade através da membrana hemato-encefálica, daí as concentrações que alcança no líquido cefalorraquidiano

são inferiores a 10% das concentrações plasmáticas podendo este valor aproximar-se dos 20% na presença de meningite [34, 45]. Do mesmo modo, a penetração a nível ocular da amicacina é escassa, sendo necessárias administrações por injeção periocular e intravítrea para o tratamento eficaz de endoftalmite bacteriana [34, 45]. Mediante a realização de vários estudos demonstrou-se que os aminoglicosídeos, de modo geral, atravessam a barreira placentária, atingindo concentrações elevadas no soro fetal, líquido amniótico e no rim e baço do feto, portanto espera-se um comportamento similar para a amicacina. No entanto, tal circunstância poderá conduzir a perturbações auditivas em recém-nascidos nos quais as mães realizaram terapêutica com aminoglicosídeos [34, 45].

De notar ainda, a fraca distribuição da amicacina para o tecido adiposo. Daí que a dose a administrar a doentes obesos deva ter em consideração a percentagem de massa magra, em vez de se ter em conta o peso corporal total [46, 47].

### 1.4.2.3.3 – Eliminação

---

A amicacina quando administrada por via parentérica praticamente não sofre metabolismo sendo excretada na forma inalterada quase totalmente por filtração glomerular. Deste modo, atingem concentrações de 50-200 µg/mL na urina. Estima-se que aproximadamente 50-60% da dose administrada por via parentérica é excretada na sua forma inalterada durante as primeiras 24 horas, sugerindo que a eliminação da amicacina está dependente, na sua maioria, da função renal.

Mediante tal conhecimento, facilmente se deduz que, em indivíduos com doença renal, estes valores podem ser menores e por conseguinte o  $t_{1/2}$  aumenta significativamente. É por isso essencial reduzir a dose administrada, evitando a acumulação tecidual do antibiótico. O  $t_{1/2}$  em doentes com função renal normal varia entre 2-3 horas, podendo aumentar 20-40 vezes nos insuficientes renais.

A depuração de um fármaco é o parâmetro farmacocinético que limita mais significativamente o tempo de ação do fármaco nos seus alvos moleculares, celulares e orgânicos. No caso dos aminoglicosídeos corresponde a cerca de 66% da depuração simultânea da creatinina, sugerindo a existência de uma determinada reabsorção tubular do fármaco.

O perfil de eliminação pode ser descrito de acordo com um modelo monocompartimental, bicompartimental e tricompartmental. Geralmente, após uma fase rápida de distribuição, existe uma fase mais lenta de eliminação por filtração glomerular,

prolongando-se numa última fase ainda mais lenta, facto que representa a libertação do fármaco dos depósitos, apresentando valores de  $187,7 + 62,5$  horas para a amicacina. Por conseguinte, os aminoglicosídeos podem ser detetados na urina ao fim de 10-20 dias após ter sido interrompida a sua administração [34, 45].

Os aminoglicosídeos podem ser removidos do organismo através de hemodiálise ou diálise peritoneal. Cerca de 50% da dose administrada é removida em 12 horas por hemodiálise, pelo que a administração de aminoglicosídeos a doentes submetidos a hemodiálise deve ser efetuada após a sessão respetiva, seguindo-se a monitorização da concentração. A diálise peritoneal apresenta uma menor eficácia do que a hemodiálise na remoção de aminoglicosídeos, sendo ainda bastante variável [34]. A excreção dos aminoglicosídeos parece ser semelhante em adultos e em crianças com mais de 6 meses de idade, no entanto o  $t_{1/2}$  pode estar significativamente aumentado no recém-nascido, sendo importante a monitorização deste fármaco neste grupo populacional [34].

Em resumo podemos dizer que os parâmetros farmacocinéticos que caracterizam o comportamento farmacocinético da amicacina, nomeadamente,  $V_d$ ,  $t_{1/2}$ , CL e constante de eliminação ( $ke^*$ ) [48] se encontram na Tabela 14.

**Tabela 14. Propriedades farmacocinéticas da amicacina [48].**

$V_d$ (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	
0,3	Adulto com função renal normal CLcr $\geq$ 90-120 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	Adulto com falência funcional renal CLcr $<$ 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
	2,5-3	30

• Encontram-se descritos os parâmetros farmacocinéticos da amicacina após administração IV, enquadrando-se no modelo farmacocinético monocompartimental devido à sua rápida distribuição.

#### 1.4.2.4 – Fatores que influenciam a Farmacocinética da Amicacina

A variabilidade interindividual e intraindividual observada na farmacocinética da amicacina dificultam a interpretação dos resultados clínicos; tal circunstância pode advir de diversos fatores:

- ✓ *Alterações na disposição* que podem ter como causa a presença de uma patologia como por exemplo em doentes queimados ou com falha da função renal, fatores genéticos, como o género, peso, idade ou a existência de interações farmacológicas;
- ✓ *Alterações na distribuição* que podem ter como origem a ligação às proteínas plasmáticas, obesidade, gravidez ou alteração na permeabilidade da barreira hemato-encefálica;

- ✓ *Alterações na eliminação* que podem estar relacionadas com aspetos ambientais/sociais (alcoolismo, tabagismo, poluição), insuficiência renal ou hepática [45].

O comportamento cinético da amicacina é influenciado por diversas condições fisiopatológicas denotando-se uma significativa variabilidade interindividual nomeadamente ao nível do  $V_d$  e do  $t_{1/2}$  (Tabela 15).

As alterações no  $V_d$  são notórias em doentes com comprometimento do equilíbrio hidroelectrolítico (exemplo septicémia, queimados), existindo, assim, uma grande variabilidade nas concentrações plasmáticas do fármaco e consequentemente na dose a administrar.

Nomeadamente, no caso de doentes que apresentem um quadro clínico de septicémia, a concentração plasmática da amicacina pode sofrer alterações mediante o aumento do  $V_d$  e a diminuição da CL, resultado da diminuição da ligação às proteínas plasmáticas (maior concentração de fármaco livre) e da falência a nível orgânico (diminuição do metabolismo do fármaco) [48, 49].

No entanto, a variabilidade interindividual parece ocorrer simultaneamente no decurso do tratamento com o antibiótico, sendo especialmente evidenciado em doentes que apresentam graves desequilíbrios hidroelectrolíticos no início da terapêutica. Exemplificando, no decorrer da terapia farmacológica de um doente que inicialmente se encontra desidratado, a administração de fluidoterapia IV, de forma a restabelecer o equilíbrio hidroelectrolítico, provoca um aumento do  $V_d$  do fármaco.

É igualmente notório um aumento no  $V_d$  e uma diminuição das concentrações plasmáticas máximas (picos) em doentes febris, incluindo quadros de neutropenia febril, queimados, insuficiência cardíaca congestiva, peritonite e em doentes sujeitos a nutrição parentérica. Contrariamente, quando é necessária a eliminação do excesso de fluidos nestes doentes, torna-se fundamental um ajuste posológico da amicacina de forma a manter a concentração sérica terapêutica [45].

**Tabela 15. Fatores que alteram a farmacocinética dos aminoglicosídeos** [48, 50].

Fator	Resultados	Parâmetros farmacocinéticos			
		V <sub>d</sub>	CL	ke	t <sub>1/2</sub>
<b>Idade</b>	↓ função cardíaca; ↓ fluxo sanguíneo renal; ↓ TFG	↑	↓	↓	↑
<b>Função renal</b>	Condiciona a eliminação; Creatinina é indicador tardio; ↑ creatinina pode ser devido a desidratação		↓	↓	↑
<b>Desnutrição grave</b>	↓ albumina; ↑ fluido extracelular; ↓ produção creatinina	↑			
<b>Obesidade</b>	Fármacos polares ⇒ ↑ V <sub>d</sub> por ↑ espaço extracelular				
<b>Febre</b>	↑ frequência cardíaca ⇒ ↑ fluxo renal sanguíneo e ↑ filtração glomerular ⇒ ↑ eliminação		↑	↑	↓
<b>Queimados</b>	<u>Fase aguda</u> : ↓ fluxo sanguíneo renal e ↓ CLcr <u>Fase hipermetabólica</u> : ↑ taxa de metabolismo basal ⇒ Alterações hemodinâmicas ⇒ ↑ eliminação e ↑↑ fluido extracelular	↓	↓		↑
<b>Crianças</b>	Eliminação mais rápida		↑	↑	↓
<b>Septicémia</b>	↑ trabalho cardíaco, ↓ resistência vascular sistémica, hipermetabolismo, ↑ permeabilidade capilar, ↑ aporte de fluidos	↑			
<b>Doentes críticos</b>	<u>Ventilação</u> : ↑ pressão intratorácica compromete o retorno venoso ⇒ retenção de fluidos e ↑ V <sub>d</sub> <u>Malnutrição</u> : alterações hidroelectrolíticas no organismo <u>Hipermetabólicos</u> : ↑ consumo O <sub>2</sub> ↑ trabalho cardíaco, ↑ fluxo sanguíneo aos órgãos vitais, especialmente rim ⇒ ↑ CL de aminoglicosídeos	↑	↕		

Terapêuticas farmacológicas concomitantes, nomeadamente algumas penicilinas (penicilina G, ampicilina), podem aumentar a CL da amicacina através da inativação química, devido à formação de uma ligação covalente entre ambas as moléculas de antibiótico. Esta interação *in vivo* ocorre com maior probabilidade em doentes com fraca função renal (CLcr < 30 mL/min), sendo a eliminação dos dois fármacos mais lenta [50].

Em doentes obesos (peso superior a 30% do peso corporal ideal), o V<sub>d</sub> da amicacina aumenta devido ao facto do espaço extracelular ser mais vasto, com conseqüente acréscimo de fluido extracelular no tecido adiposo [50].

#### 1.4.2.5 – Regimes Posológicos

Habitualmente, a seleção de um regime posológico inicial para um determinado doente efetua-se de forma empírica, tendo em conta os dados clínicos do doente, experiência profissional e critério do médico ou então de acordo com métodos e estratégias baseadas na aplicação de critérios farmacocinéticos como está descrito na Tabela 16.

**Tabela 16. Regimes posológicos com base em critérios farmacocinéticos** <sup>[2]</sup>.

Métodos	Informação utilizada	Procedimento
<b>“a priori”</b>	Valores médios de parâmetros cinéticos e características antropométricas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cálculo das doses e intervalo usando <i>guidelines</i>;</li> <li>• Nomogramas gerais.</li> </ul>
<b>Populacionais</b>	Relação entre parâmetros cinéticos e características fisiopatológicas e de tratamento numa população e fármaco concretos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nomogramas específicos;</li> <li>• Equações populacionais.</li> </ul>
<b>“a posteriori”</b>	Parâmetros farmacocinéticos estimados individualmente em cada doente a partir de concentrações séricas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajuste dos dados a equações farmacocinéticas com ou sem suporte informático.</li> </ul>
<b>Bayesianos</b>	Parâmetros cinéticos populacionais e concentrações séricas individuais.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Programas informáticos.</li> </ul>

A amicacina é geralmente administrada por via IV, por infusão durante 60 minutos para concentrações inferiores a 1g, da diluição da dose a administrar em 100-20 mL de cloreto de sódio a 0,9% ou glucose a 5% <sup>[40]</sup>. A administração IM constitui uma alternativa quando a via IV não é possível, uma vez que a absorção é praticamente completa, embora provoque reações adversas locais.

Quanto ao regime posológico, este pode ser convencional ou em dose única conforme especificado nas secções seguintes.

#### 1.4.2.5.1 – Regime Convencional

O regime de administração convencional corresponde à administração da dose total diária fracionada em 2 ou 3 administrações. Este regime foi desenhado para que as concentrações séricas possam ser superiores à CIM durante o intervalo de tempo entre duas administrações. Existem situações clínicas em que o regime convencional é o mais apropriado para a terapêutica com aminoglicosídeos, principalmente quando o estado do doente é caracterizado pela muito rápida depuração destes antibióticos. Incluem-se nesse grupo, doentes de subpopulações cujos parâmetros farmacocinéticos estão visivelmente alterados pelas condições fisiológicas que os caracterizam (recém-nascidos, grávidas, doentes com endocardite, doentes com ascite) <sup>[51, 52]</sup>.

### 1.4.2.5.2 – Dose Única Diária

---

Ao estarmos perante a combinação de algumas propriedades farmacodinâmicas dos aminoglicosídeos, nomeadamente, o efeito bactericida concentração-dependente, o efeito pós-antibiótico e a resistência adaptativa, é possível obtermos as bases teóricas para explorar o conceito de administração de doses mais elevadas com maiores intervalos posológicos, pelas seguintes vantagens <sup>[39,50]</sup>:

- ✓ A maximização do quociente entre a concentração sérica máxima ( $C_{max}$ ) e a CIM e, subsequentemente o aumento da atividade bactericida;
- ✓ A inibição bacteriana durante um maior intervalo de tempo através do efeito pós-antibiótico;
- ✓ Diminuição do desenvolvimento de resistência bacteriana;
- ✓ Redução da toxicidade <sup>[44, 50]</sup>.

O regime terapêutico em dose única, igualmente designado por regime alargado dado que o intervalo posológico não tem de ser necessariamente de 24 horas <sup>[45]</sup>, corresponde à administração da dose total diária numa única administração. Concretamente, na amicacina, a dose recomendada é de 15 mg/kg/dia em doentes com função renal normal, que pode ser administrada num destes dois regimes.

Atualmente, a prática clínica incide especialmente neste segundo regime terapêutico, pois diversos estudos demonstraram que a administração da dose total uma vez ao dia está associada a menor toxicidade, sendo tão eficaz quanto o regime convencional. Apesar de as concentrações máximas apresentarem valores superiores, a administração de um esquema de dose única diária proporciona um período de tempo mais longo durante o qual as concentrações são inferiores ao limite mínimo de toxicidade em comparação ao regime convencional. Adicionalmente, a atividade bactericida dos aminoglicosídeos está diretamente relacionada com a concentração máxima alcançada, dado que exercem efeito bactericida e pós-antibiótico, ambos dependentes da concentração, como já foi referido anteriormente. Portanto, a maior dose administrada no regime de dose única permite atingir um valor superior de concentração máxima, explicando a eficácia de um esquema de dose única <sup>[33, 45, 48, 51, 53]</sup>. Em algumas investigações verificou-se uma diminuição da nefrotoxicidade aplicando o regime de administração em dose única <sup>[54]</sup>. Apesar de este regime terapêutico atrasar o aparecimento de nefrotoxicidade, não elimina definitivamente o risco de ocorrer este efeito adverso. Demonstrou-se que para a mesma dose, a nefrotoxicidade no regime convencional manifesta-se mais rapidamente, induz uma diminuição da função renal e é mais prolongada do



que para um esquema terapêutico de dose única. Na realização de um estudo, verificou-se ainda a influência do ritmo circadiano na função renal [43].

Perante tais informações, o regime de administração em dose única apresenta vantagens práticas, nomeadamente [55, 56]:

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

Independentemente do esquema posológico usado, os aminoglicosídeos necessitam de ser monitorizados, de modo a promover regimes posológicos seguros e eficazes, assegurando uma terapêutica ótima, com resistências mínimas e custos económicos controlados, ponderando sempre a relação custo-benefício.

#### **1.4.2.6 – Metodologia de Monitorização Farmacocinética da Amicacina**

---

A monitorização terapêutica dos aminoglicosídeos constitui uma prática clínica dotada de notoriedade, tendo como objetivo primordial, minimizar os efeitos adversos subjacentes à terapêutica e maximizar a eficácia.

A monitorização farmacocinética de um fármaco implica uma relação entre a sua concentração plasmática e o efeito farmacológico no local de ação e, conseqüentemente, uma margem terapêutica. A existência de uma elevada variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos e dos efeitos terapêuticos/toxicológicos observados em doentes administrados com amicacina mediante uma terapêutica empírica reforçam o papel fundamental da monitorização farmacocinética deste fármaco [57].

Ao iniciar este processo, é necessário recolher amostras de sangue a determinados intervalos após a administração, de modo a quantificar se as concentrações de amicacina se encontram dentro da margem terapêutica (Tabela 17), e a partir delas chegar aos parâmetros farmacocinéticos do doente e individualização da sua posologia.

**Tabela 17. Margem terapêutica da amicacina** <sup>[74]</sup>.

Indicação Terapêutica	Concentração máxima (pico)	Concentração mínima (vale)
<b>Regime Convencional</b>		
Infeções graves por bactérias Gram-negativas (pneumonia, septicémia)	30-40 µg/mL	8-10 µg/mL
<b>Regime Dose Única</b>		
Doentes críticos infetados com bactérias Gram-negativas	50-64 µg/mL	< 3 µg/mL

As *guidelines* usualmente aceites recomendam que a recolha das amostras deve ser feita em vale após atingido o estado de equilíbrio (isto é, após 3 tomas, uma vez que o estado estacionário é teoricamente atingido após um período de tempo que seja 4 a 5 vezes o  $t_{1/2}$  do fármaco). A concentração deve também ser determinada no pico, o qual corresponde, na prática, à colheita da amostra uma hora após o término da administração, de forma a garantir que a distribuição do fármaco seja completa. Contudo, existem *guidelines* que sugerem que as concentrações máximas (ou pico) devem ser obtidas mais tardiamente, no intervalo entre administrações, de modo a evitar a fase de distribuição, particularmente nos regimes de dose única devido a uma potencial fase de distribuição dose-dependente. O vale deve ser obtido 30 minutos antes da administração da dose seguinte. Nas situações em que é previsível que as concentrações mínimas sejam baixas, particularmente no regime de dose única, estas devem ser obtidas preferencialmente mais cedo, permitindo a deteção e quantificação do fármaco. Em todos os casos a hora exata de recolha da amostra deve ser sempre registada.

Em doentes críticos, uma recolha mais prévia dos valores de concentração máxima e mínima (ou intermédia para o regime alargado) permite uma avaliação mais rápida e um posterior ajuste posológico, caso seja necessário. Contudo, existe um grande número de casos, em que esta amostragem antecipada poderá não ser necessária, particularmente se o tempo de tratamento previsto for relativamente curto (3 a 5 dias).

## **2 – Objetivos**

---

## 2.1 – Objetivo Geral

---

O presente trabalho teve como objetivo geral analisar a influência da função renal na otimização da terapêutica da amicacina em doentes internados em diferentes serviços clínicos, sendo para isso necessário desenvolver alguns passos intermédios que seguidamente se definem.

### 2.1.1 – Objetivos Específicos

---

No sentido de se alcançar o objetivo primordial que conduziu à elaboração deste estudo, foram estabelecidas as seguintes etapas fundamentais:

- Revisão bibliográfica sobre as alterações da função renal e suas influências nos perfis farmacodinâmicos e farmacocinéticos da amicacina;
- Avaliar a metodologia da monitorização utilizada no CHUC, assim como, a sua evolução e impacto no período do estudo;
- Analisar as concentrações séricas obtidas nos doseamentos efetuados entre Janeiro de 2008 e Dezembro de 2015;
- Caracterizar a amostra dos doentes em estudo quanto aos seus dados demográficos (género, idade, peso, altura, IMC), clínicos (politerapia, fisiopatologia, comorbilidades) e laboratoriais (tipo de infeção, creatinina);
- Analisar os dois regimes farmacoterapêuticos instituídos (dose única *versus* regime convencional) e sua evolução;
- Estimar os parâmetros farmacocinéticos de cada doente por dois métodos diferentes: equações de *Sawchuk-Zaske* e a aplicação informática *PKS, ABBOTTBASE PHARMACOKINETICS SYSTEM*, averiguando as diferenças existentes entre os dois métodos;
- Avaliar as possíveis correlações entre os parâmetros farmacocinéticos calculados e algumas características populacionais (CLcr, Crsér, idade, sexo, peso);
- Avaliar o impacto dos diferentes graus da função renal nas características farmacocinéticas da amicacina na população em estudo e conseqüentemente o regime posológico instituído.

## **3 – Material e Métodos**

---

### 3.1 – Desenho do Estudo

---

Tratou-se de um estudo observacional de carácter retrospectivo, pois os dados utilizados corresponderam a um período anterior ao momento da investigação em que o investigador não influenciou os mesmos, sendo este cego relativamente a quaisquer dados relativos aos doentes e aos processos clínicos. Os dados implicados foram retirados do Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM) e da base de dados em *Excel* da monitorização farmacocinética clínica do CHUC onde apenas se identifica o doente através de um código e a intervenção farmacêutica associada.

O investigador apenas analisou os dados, não interagindo em nenhum momento com os doentes. Associando o carácter retrospectivo, aliado à ausência de contacto direto com os doentes determinou a dispensabilidade do “Consentimento Informado”. Realça-se que os dados clínicos utilizados foram sempre abordados de forma ética e sigilosa, assegurando o anonimato dos doentes, tendo sido solicitada autorização à Comissão de Ética para a Saúde para consulta de todos os dados referidos anteriormente.

### 3.2 – Seleção da Amostra

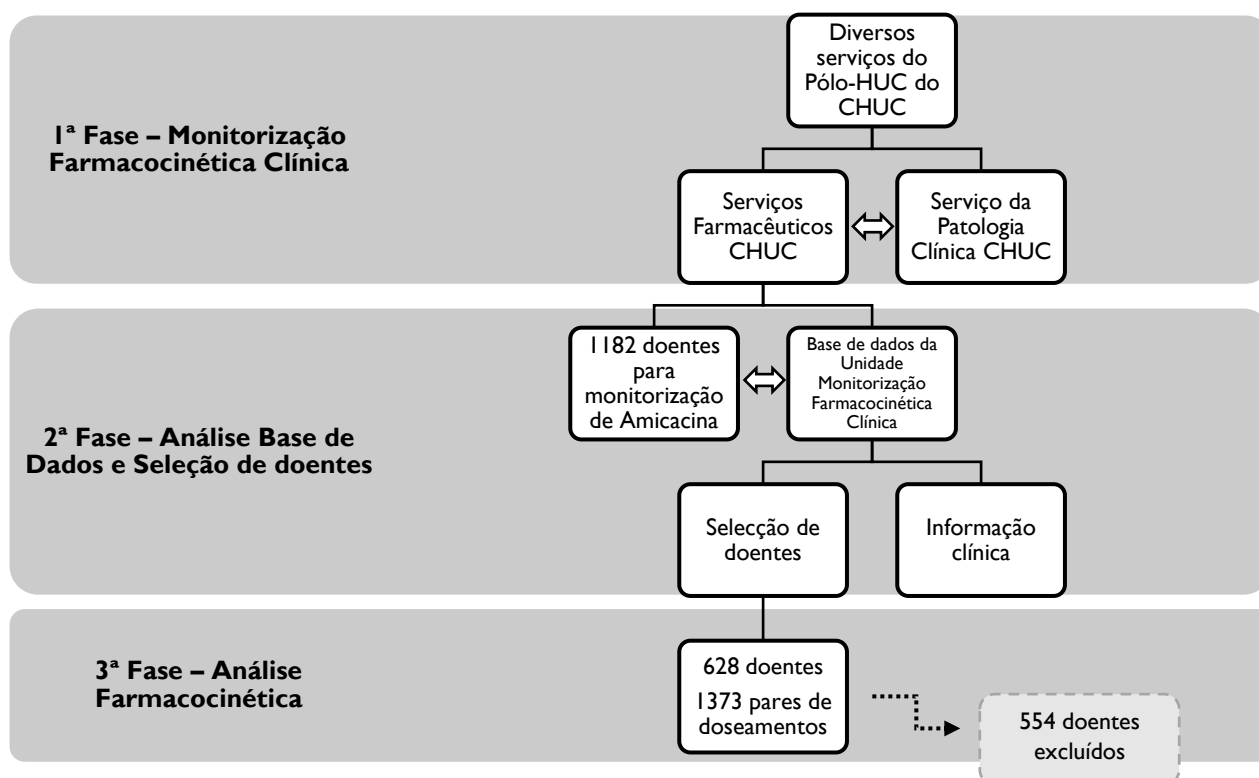
---

De modo a garantir a homogeneidade da amostra utilizada em qualquer estudo populacional deverá existir uma seleção criteriosa de doentes, pois só a utilização deste procedimento permitirá que os resultados obtidos possam ser posteriormente aplicados na prática clínica com eficácia e segurança.

O presente estudo teve por base os doentes internados em diferentes serviços do pólo Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) do CHUC, no período compreendido entre Janeiro de 2008 e Dezembro de 2015, submetidos à terapêutica com amicacina para o tratamento de diversas infeções causadas maioritariamente por microrganismos *Gram*-negativos, e cuja monitorização farmacocinética foi registada (Figura 8). Pretendendo-se comparar o efeito das alterações da função renal no regime terapêutico, selecionaram-se apenas os doentes com idade igual ou superior a 18 anos de vida, inclusive, pois segundo a OMS considera-se como o término da adolescência os 18 anos de idade. Foram excluídos do estudo os indivíduos com idade compreendida entre a primeira infância (do nascimento até os 9 anos de idade) e a adolescência (dos 10 aos 17 anos de idade), pois nestas faixas etárias as características fisiológicas são variáveis, principalmente na primeira década de vida, facto que acarreta mudanças na funcionalidade de cada órgão. Existindo uma grande variabilidade do

fluxo sanguíneo renal, função renal, fluido extracelular e por isso os parâmetros farmacocinéticos variam de acordo com a idade e o peso.

Foram ainda excluídos os indivíduos que apresentavam peso insuficiente, excesso de peso ou obesidade. O parâmetro que define um valor de baixo peso é o IMC, sendo calculado pela razão entre o peso (em kg) e o quadrado da altura (em m<sup>2</sup>), em que os indivíduos que detêm peso insuficiente apresentam o IMC igual ou inferior a 18,5 kg/m<sup>2</sup>. O sobrepeso e a obesidade são definidos pela OMS como um acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal, podendo atingir graus capazes de afetar a saúde. Vários estudos publicados relatam diversas alterações fisiopatológicas que acompanham o aumento de peso, facto que do ponto de vista farmacocinético, poderá significar discrepâncias no comportamento do fármaco <sup>[58]</sup>. Consideram-se indivíduos acima do peso e obesos os que apresentam o IMC maior do que 25 kg/m<sup>2</sup> e 30 kg/m<sup>2</sup>, respetivamente, enquanto indivíduos considerados normais apresentam valores de IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup>. Os níveis de obesidade são definidos como classe I, ou sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9 kg/m<sup>2</sup>), classe II (IMC entre 30 a 39,9 kg/m<sup>2</sup>) e classe III, ou obesidade mórbida (IMC maior do que 40 kg/m<sup>2</sup>) <sup>[59]</sup>. As possíveis diferenças fisiológicas entre obesos e não-obesos podem resultar em desigualdades na distribuição e eliminação de fármacos, sendo fatores importantes na determinação do regime posológico adequado para o tratamento farmacológico <sup>[58]</sup>. As diferenças nos parâmetros farmacocinéticos (como o V<sub>d</sub> e a CL) podem alterar o efeito do fármaco no organismo do indivíduo obeso, pois poderá estar implicada uma alteração na exposição do organismo ao fármaco, nos seus níveis séricos e no tempo em que o fármaco se encontra acima do limiar de concentração necessário para o efeito farmacológico, resultando assim em discrepâncias em relação à efetividade terapêutica <sup>[58]</sup>. Por fim, foram analisadas duas amostras de sangue para cada regime posológico, sendo as colheitas efetuadas segundo o protocolo do hospital: em que o pico foi obtido ao fim de 1 hora após o término da infusão da amicacina e o vale 30 minutos antes da administração seguinte.



**Figura 8** - Fluxograma da obtenção da informação dos doentes.

### 3.3 – Recolha de Dados

A base de dados resulta do trabalho dos Farmacêuticos da Unidade de Monitorização Farmacocinética Clínica, no seguimento diário de todos os doseamentos séricos de amicacina efetuados durante o período em estudo. Estas determinações séricas são realizadas no Laboratório de Patologia Clínica após pedido e colheita nos Serviços Clínicos, segundo o protocolo estipulado entre todos estes serviços envolvidos. Desta base de dados elaborada em folha de *Excel*, constam diversos dados por doente, nomeadamente:

- ✓ Género, idade, peso, altura;
- ✓ Ano de tratamento e data de início da terapêutica;
- ✓ Dose administrada, intervalo posológico;
- ✓ Concentrações séricas máximas e mínimas de amicacina;
- ✓ Parâmetros farmacocinéticos:  $C_{rsér}$ ,  $CL_{cr}$ ,  $k_e$ ,  $V_d$ ,  $t_{1/2}$ .

Todos estes dados são diariamente inseridos na plataforma informática do CHUC, o SGICM e seus *links* (*Maxdata* e PCE - processo clínico eletrónico).



### 3.4 – Protocolo de Monitorização Sérica

---

O protocolo de monitorização sérica e seguimento farmacocinético da amicacina neste hospital envolve os serviços clínicos, o serviço de patologia clínica e os serviços farmacêuticos. Na prática clínica, mediante aplicação do protocolo de colheitas, o médico faz o pedido de monitorização (por sua iniciativa ou perante um pedido do farmacêutico), o enfermeiro colhe a amostra, seguidamente o laboratório realiza a determinação sérica e finalmente o farmacêutico procede à avaliação do resultado e propõe o ajuste posológico, comunicando-o ao médico, de modo a que este prescreva a possível alteração no regime posológico.

Realça-se que a decisão de monitorização terapêutica cabe aos clínicos, no entanto, os serviços farmacêuticos são os responsáveis pelo protocolo utilizado relativamente aos tempos de amostragem a cumprir.

#### 3.4.1 – Protocolo de Colheitas para Monitorização

---

Os tempos de amostragem detêm características relevantes para a realização de qualquer estudo no âmbito da farmacocinética clínica, possuindo uma importância acrescida no caso de indivíduos com doença renal devido às suas suscetibilidades inerentes.

A colheita das amostras para quantificar a amicacina no plasma deve ser efetuada após se ter alcançado o equilíbrio de estado estacionário, assegurando assim que as concentrações séricas constituem um índice válido para as concentrações no local de ação. Portanto, são recolhidas amostras de sangue (aproximadamente 3 mL) 1 hora após o fim da administração da amicacina e 30 minutos antes da administração para determinar determinando as concentrações máxima e mínima, respetivamente.

Esta colheita é realizada em tubos de microcentrifugação, tipo *Eppendorf*<sup>®</sup>, com gel e sem anticoagulantes, sendo quase de modo imediato enviados para o Laboratório de Patologia Clínica, onde se faz a separação do plasma e procede à respetiva determinação da concentração sérica, num intervalo de tempo não superior a 24 horas desde a sua receção.

#### 3.4.2 – Técnica Analítica

---

As concentrações séricas de amicacina foram determinadas através de técnicas de imunoensaio de polarização fluorescente (FPIA) utilizando os reagentes e os aparelhos disponíveis no Laboratório de Patologia Clínica, sendo os respetivos resultados registados na plataforma informática do laboratório (*Maxdata*), que tem interface com o SGICM.

---

Os ensaios imunológicos são tarefas integrantes da rotina do Laboratório de Patologia Clínica, e fundamentam-se no princípio de que o fármaco que se vai quantificar funciona como um antígeno que compete com uma substância marcada para um número limitado de lugares de ligação no anticorpo específico. A quantidade de marcador que se liga ao anticorpo é inversamente proporcional à concentração de fármaco não marcado existente na amostra que se pretende analisar.

O ensaio imunológico de polarização fluorescente utiliza como marcador a fluoresceína, substância que ao ser excitada por uma luz linearmente polarizada de comprimento de onda igual a 485 nm, emite fluorescência a 525-550 nm com um grau de polarização inversamente proporcional à sua velocidade de rotação. Estando a fluorescência emitida dependente da velocidade de rotação das moléculas, a qual, por sua vez, depende do tamanho molecular. Facilmente se compreende que quando ocorre a ligação do anticorpo específico com a fluoresceína se assiste à formação de um complexo que, ao movimentar-se lentamente, origina valores elevados de polarização fluorescente enquanto a fluoresceína na sua forma livre detém uma elevada capacidade de rotação e conseqüentemente uma reduzida polarização fluorescente.

O método usado é simples, automatizado, permitindo a rápida análise das amostras em lotes. O imunoensaio evita a separação das fases e o antígeno marcado que utiliza possui uma longa estabilidade, permitindo uma fácil automatização, mostrando-se uma técnica robusta para a determinação dos fármacos usualmente monitorizados na rotina clínica.

O procedimento de calibração e a análise das amostras são efetuadas de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo fabricante (*Abbott Diagnostic Division*), realizando-se apenas uma análise por amostra. Os reagentes, calibradores e controlos utilizados para análise da amicacina são igualmente fornecidos pelo fabricante.

### 3.4.3 – Análise Farmacocinética

---

A interpretação da relação existente entre concentrações e efeito farmacológico recorre com frequência a um modelo matemático que permite simplificar o complexo sistema biológico que é o organismo e os processos que nele existem. O número de parâmetros necessários para desenvolver um modelo depende da complexidade de processos implicados e via de administração considerada. Sendo a determinação dos parâmetros feita mediante a informação proveniente de valores de concentração (variável dependente)/tempo (variável independente).

Perante o tipo de modelo adotado são desenvolvidas equações matemáticas que descrevem a evolução temporal das concentrações de fármaco e dos seus metabolitos nos fluidos biológicos.

Os modelos compartimentais utilizados em farmacocinética clínica têm em consideração o organismo como sendo constituído por um ou mais compartimentos reversivelmente ligados entre si, representando uma unidade abstrata que inclui diversos órgãos e tecidos nos quais o fármaco apresenta um comportamento cinético homogêneo.

O modelo monocompartimental concebe o organismo como um compartimento único, sendo dos mais utilizados na clínica, pois detém características como a sua simplicidade matemática e notável capacidade preditiva. Considera-se o modelo monocompartimental linear como a melhor aproximação matemática do comportamento da amicacina no organismo humano, assumindo-se que a sua distribuição é instantânea e que a eliminação se processa mediante uma cinética de ordem I (Figura 9).



**Figura 9** - Esquema geral de um modelo monocompartimental (via de administração IV tipo bólus).

Na Figura 9, **D** representa a dose administrada, **k<sub>e</sub>** representa a constante de velocidade de eliminação, **C** a concentração resultante da distribuição do fármaco no compartimento, **V<sub>d</sub>** é o volume de distribuição e CL (*clearance*\*) representa a quantidade de sangue depurada de fármaco por unidade de tempo.

### 3.4.3.1 – Determinação de Parâmetros Farmacocinéticos

---

A determinação dos parâmetros farmacocinéticos individuais foi efetuada com recurso à aplicação informática PKS da *Abbottbase Pharmacokinetic Systems*, (PKS; versão 1.1) e às equações de *Sawchuk* e *Zaske*. O PKS é um dos programas mais utilizados na monitorização terapêutica de fármacos. Este *software* permite utilizar métodos de regressão não linear, linear e métodos *Bayesianos* no ajuste dos dados. Já *Sawchuk* e *Zaske* descrevem um método para regimes de múltiplas infusões, com base em parâmetros farmacocinéticos calculados individualmente.

No presente estudo, foi utilizado o método de regressão não linear (permite o ajuste por mínimos quadrados ponderados, sem recorrer a linearização ou transformação de variáveis), mediante o modelo monocompartimental com recurso a dois pontos da recta (pico e vale). Este modelo é dos mais utilizados na prática clínica, dada a sua simplicidade matemática aliada a uma boa capacidade preditiva.

Estes métodos baseiam-se na utilização de princípios farmacocinéticos para a elaboração de regimes posológicos “*a priori*” (dosificação inicial) e “*a posteriori*” (reajustes posológicos). Realiza uma estimativa individual dos parâmetros farmacocinéticos, estabelecendo posteriormente o regime posológico adequado para que sejam alcançadas concentrações séricas situadas dentro a margem terapêutica. Qualquer dos métodos exigem duas amostras para predizer o esquema posológico e, além disso, possibilita variabilidade nos tempos de amostragem.

### 3.5 – Parâmetros a Avaliar

Com os dados recolhidos para cada doente, foi possível elaborar a recolha dos dados demográficos, clínicos, farmacológicos e bioquímicos de cada doente, e posteriormente calcular os seus parâmetros farmacocinéticos (Tabela 18).

**Tabela 18. Dados recolhidos e parâmetros calculados no presente estudo.**

Dados demográficos	Dados bioquímicos	Esquema posológico da amicacina	Parâmetros farmacocinéticos
• Género;	• Crsér.	• Dose e frequência concentrações séricas.	• $V_d$ ;
• Idade;			• $k_e$ ;
• Peso;			• $t_{1/2}$ ;
• Altura.			• CL.

Com estes parâmetros calculou-se o peso corporal ideal (PCI), a CLcr, a área de superfície corporal (BSA) e os parâmetros farmacocinéticos pelo método *Sawchuk* e *Zaske* conforme as equações descritas na Tabela 19.

Após a determinação dos parâmetros farmacocinéticos de cada doente, procedeu-se à avaliação da possível influência que algumas variáveis poderiam exercer relativamente ao comportamento cinético da amicacina, nomeadamente a idade e CLcr.

**Tabela 19. Equações para a determinação do PCI, CLcr, BSA e parâmetros farmacocinéticos da amicacina.**

Referência bibliográfica	Parâmetro	Outro fator	Equação
<b>Devine</b> (Pai e Paloucek, 2000)	PCI (kg)	♂	• $50 + 2,3 \times (\text{Altura (m)} / 0,0254-60)$
		♀	• $45,5 + 2,3 \times (\text{Altura (m)} / 0,0254-60)$
<b>Cockcroft and Gault</b> (Cockcroft e Gault, 1976)	CLcr (mL/min)	♂	• $(140-\text{Idade}) \times \text{Peso corporal} / (72 \times \text{Creatinina})$
		♀	• $[(140-\text{Idade}) \times \text{Peso corporal} / (72 \times \text{Creatinina})] \times 0,85$
<b>Sawchuk e Zaske</b>	CL (mL/min)		• $ke = \ln(C_{\text{máx}}/C_{\text{min}}) / \text{tdif}$ (tdif = tempo entre as amostras)
	$V_d$ (L/kg)		• $t_{1/2} = 0,693 / ke$
	$ke$ ( $h^{-1}$ )		• $CL = [[(\text{dose} / \text{tinf}) / C_{\text{máx}} * (1 - e^{-ke \cdot \text{tinf}})] / (1 - e^{-ke \cdot \text{tinterv.}})] * (e^{-ke \cdot \text{tinf}})$ (tinf = tempo de infusão)
	$t_{1/2}$ (h)		• $V_d = (CL / ke) / \text{Peso}$
<b>Mosteller</b> (1987)	BSA ( $m^2$ )		$\sqrt{\frac{\text{peso} \times \text{altura}}{3600}}$

### 3.6 – Análise Estatística

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

Em consequência das suas propriedades, a distribuição Normal é a que mais frequentemente se utiliza para descrever os fenómenos que se traduzem através de variáveis aleatórias contínuas. De realçar que uma variável aleatória\* é resultante da soma de um grande número de efeitos provocados por causas independentes, em que o efeito de cada causa é negligenciável em relação à soma de todos os outros efeitos, então essa variável segue uma distribuição aproximadamente Normal. Verificada a normalidade da distribuição, ( $n > 50$  Kolmogorov-Smirnov ou se  $n < 50$  Shapiro-Wilk), das variáveis dependentes quantitativas, a comparação estatística das mesmas, foi realizada mediante a utilização de testes paramétricos, como o teste *t-Student* (“*independent samples t-test*”) para duas amostras independentes, ou ANOVA (do inglês “*analysis of variances*”) para comparação de médias de mais do que duas populações independentes. Neste último caso, sempre que existe diferenças significativas na comparação múltipla das médias, procede-se à comparação aos pares através do teste de *Tukey* (caso de amostras independentes). Tendo-se também verificado a homogeneidade da

variância através do teste de *Levene*, quando comparadas populações com número de indivíduos (*n*) muito diferentes. Para qualquer um dos testes acima referidos assume-se como indicativos de significância estatística os valores de  $p < 0,05$ .

Os diferentes parâmetros cinéticos calculados foram sujeitos a estudos de correlação simples. Com isto tentou-se expressar a relação estatística existente entre duas variáveis, e o seu grau de associação, considerando-se os parâmetros farmacocinéticos como variáveis dependentes e as diferentes variáveis estudadas (peso, idade, creatinina, CLcr) como variáveis independentes.

A informação estatística de correlação utilizada envolveu diagramas de dispersão, coeficiente de correlação de *Pearson* (*r*) e, no caso de existir associação entre as variáveis em estudo, realizou-se a análise de regressão linear simples para avaliar a capacidade preditiva.

De notar ainda que neste estudo de correlação se verificaram situações com valores aberrantes, estes foram avaliados como possíveis “*observações aberrantes ou outliers*”, e foram retirados da análise de correlação <sup>[60]</sup>.

A análise dos dados foi efetuada através do programa estatístico SPSS versão 20.0, sendo utilizado também o programa *Microsoft Office Excel* 2013 no qual foram inseridos todos os dados recolhidos e organizados por doente.

## **4 – Resultados e Discussão**

---

## 4.1 – Caracterização Demográfica dos Doentes Monitorizados

A amostra em estudo é constituída por 628 doentes internados no CHUC e sujeitos a monitorização farmacocinética da amicacina. A sua caracterização demográfica e antropométrica encontra-se resumida na Tabela 20. Ao analisar a amostra constata-se que não está presente uma distribuição equilibrada quanto ao género, devido ao facto da maioria (71,02%) dos doentes ser do sexo masculino.

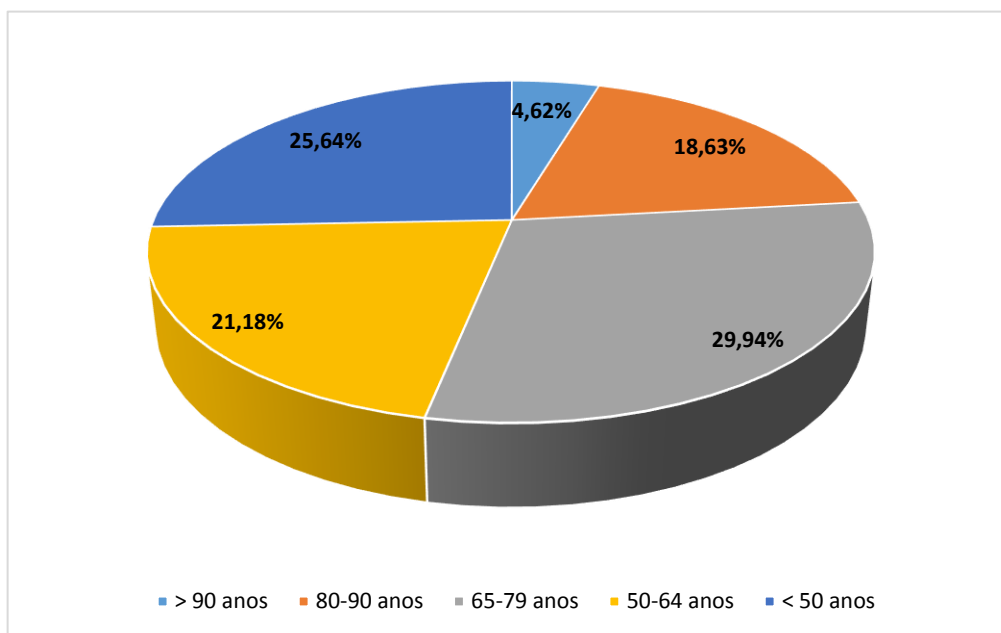
Todos os doentes tinham idade igual ou superior a 18 anos. A amostra foi estratificada com base na idade, de acordo com os dados do Censos 2011. A idade média dos doentes foi de 63,71 anos, tendo um intervalo de variação compreendido entre 18 anos e 97 anos, podendo classificar-se a maioria dos doentes como indivíduos idosos, pertencentes à faixa etária dos 65 aos 79 anos.

**Tabela 20. Dados demográficos e antropométricos dos 628 doentes incluídos na amostra.**

<b>Género dos doentes monitorizados (%)</b>	♂	71,02
	♀	28,98
<b>Idade (anos)</b>	Média	63,71
	DP	19,38
	Máximo	97,00
	Mínimo	18,00
<b>Peso (kg)</b>	Média	63,92
	DP	7,20
	Máximo	82,00
	Mínimo	43,00
<b>Altura (cm)</b>	Média	167,49
	DP	7,36
	Máximo	192,00
	Mínimo	148,00
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Média	22,74
	DP	1,59
	Máximo	25,00
	Mínimo	18,56

Perante a Figura 10, relativa à distribuição da frequência da idade da amostra, denota-se que a população do presente estudo é maioritariamente classificada como idosa, sendo que dos 628 doentes incluídos no estudo, 53,19% têm mais de 65 anos.





**Figura 10** - Distribuição da frequência da idade da população em estudo.

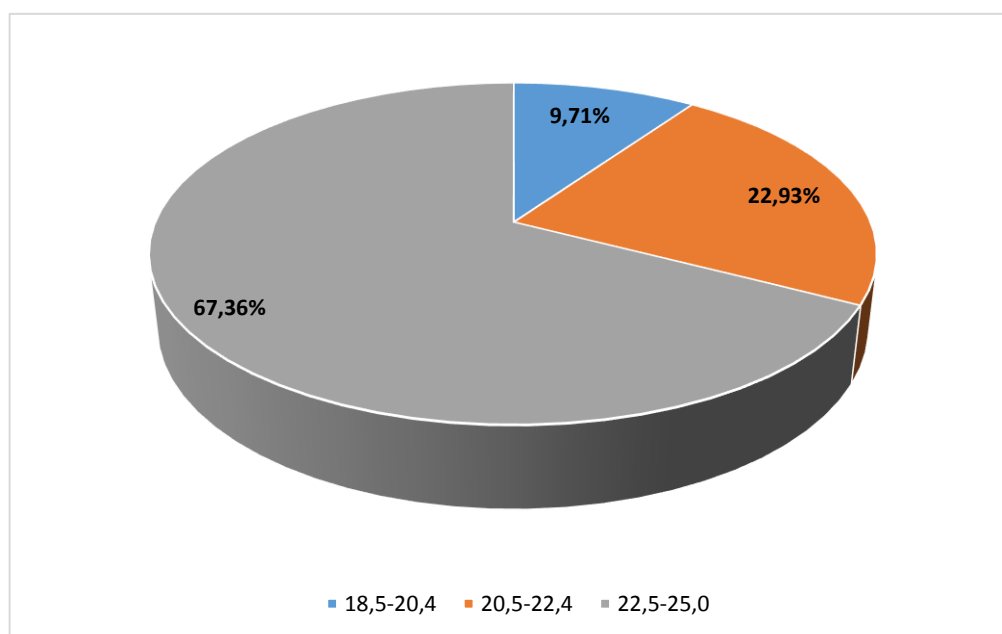
De acordo com a OMS, os indivíduos idosos classificam-se como homens e mulheres com idade igual ou superior a 65 anos de idade, sendo o envelhecimento um processo fisiológico natural. Em Portugal, a proporção de pessoas com pelo menos 65 anos duplicou nos últimos 45 anos. Segundo o Instituto Nacional de Estatística, estima-se que esta proporção volte a duplicar nos próximos 45 anos, passando a população idosa a representar em 2050 cerca de 32% do total da população.

Os indivíduos que integram este escalão etário apresentam uma grande variabilidade interindividual e intraindividual relativamente aos parâmetros farmacocinéticos, assim como uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de nefrotoxicidade e ototoxicidade, facto que aumenta e favorece o interesse da monitorização farmacocinética da amicacina com vista à otimização posológica <sup>[45]</sup>.

O processo de envelhecimento é acompanhado de várias alterações fisiológicas, físicas e sociais, comprometendo certas funções orgânicas. A nível dos sistemas fisiológicos existe perda de funcionalidade, conduzindo a uma redução da eficácia dos mecanismos homeostáticos, e alterações da composição corporal que interfere na suscetibilidade aos efeitos dos fármacos – aumentando o risco da ocorrência de problemas relacionados com os medicamentos <sup>[61]</sup>. Simultaneamente, a população idosa apresenta multimorbilidades e caracteriza-se por ser geralmente polimedicada conduzindo a um maior potencial para a ocorrência de interações medicamentosas, aumentando a probabilidade de aparecimento de

reações adversas. Deste modo, estes fatores podem interferir com os perfis farmacocinético e farmacodinâmico da amicacina, o que torna a individualização posológica justificada, conduzindo a uma prescrição racional do medicamento [62, 63].

O IMC da população variou entre 18,56 kg/m<sup>2</sup> e 25,00 kg/m<sup>2</sup> (Tabela 20), o que não é de estranhar tendo em conta que os indivíduos com IMC fora da gama normal foram desde logo excluídos de início. Efetivamente, o IMC médio da amostra, 22,74 kg/m<sup>2</sup>, encontra-se de acordo com os valores ideais preconizados pela OMS como normais (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) (Figura 11).



**Figura 11** - Distribuição da frequência do IMC (kg/m<sup>2</sup>) da amostra.

Contudo, importa relembrar que isto resulta da aplicação de um dos critérios de exclusão, em que foram eliminados os indivíduos que apresentassem peso insuficiente, excesso de peso ou obesidade. Uma vez que se trata de um fármaco hidrofílico com distribuição exclusiva no compartimento central, evitando assim um viés de seleção.

Apesar da obesidade se ter tornado um problema de saúde a nível mundial, as doses de antibióticos que melhor se adequam a este tipo de doentes ainda não está estudada adequadamente, sendo ainda escassos os dados publicados relativos a esta situação [64]. Devido ao carácter hidrofílico da amicacina e à sua distribuição parcial pelo tecido adiposo, em doentes com excesso de peso, principalmente nos obesos, o peso usado no ajuste posológico da amicacina deve corresponder ao peso ideal do indivíduo, de modo a evitar que seja considerado um V<sub>d</sub> superior ao real e que seja estimada uma dose superior à que seria

efetivamente necessária. Mas mais estudos são necessários nesta população para melhor conhecer o efeito da obesidade na cinética deste fármaco.

## 4.2 – Caracterização Clínica dos Doentes Monitorizados

---

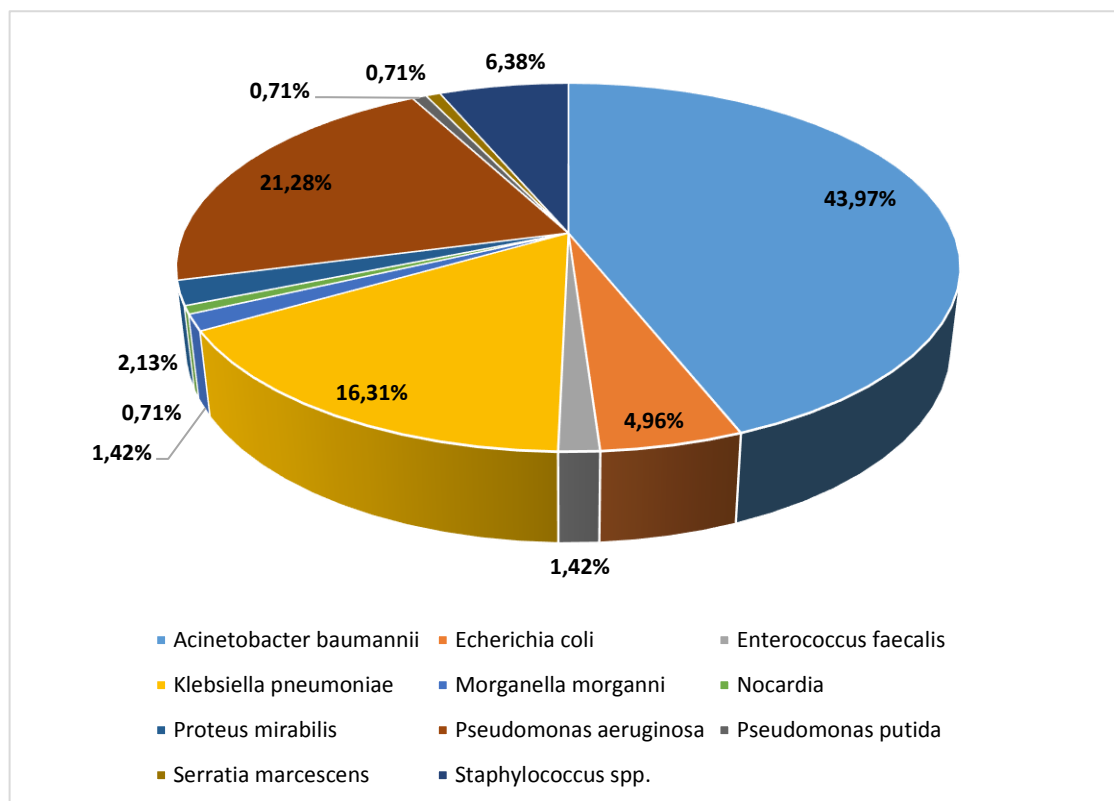
Segundo os dados do relatório de prevalência de Infecção Hospitalar do CHUC, as espécies *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella spp* e *Pseudomonas aeruginosa* são dos microrganismos causadores de infecção nosocomial mais prevalentes.

Na realidade, ao analisarmos os dados estatísticos da Figura 12, constatamos que é notória a elevada percentagem que estes microrganismos detêm, destacando-se a espécie *Acinetobacter baumannii* com 43,97%.

As infeções associadas aos cuidados de saúde constituem um grave problema de saúde pública. Sendo um evento adverso frequente durante a prestação de cuidados, caracterizando-se pelo seu impacto negativo na morbilidade e mortalidade, emergindo como um dos maiores desafios da medicina atual.

Nos últimos anos as bactérias da espécie *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumonia* têm vindo a adquirir um crescente interesse, por parte da comunidade científica, devido à sua expansão nas unidades de cuidados intensivos, aparecendo estirpes multirresistentes.

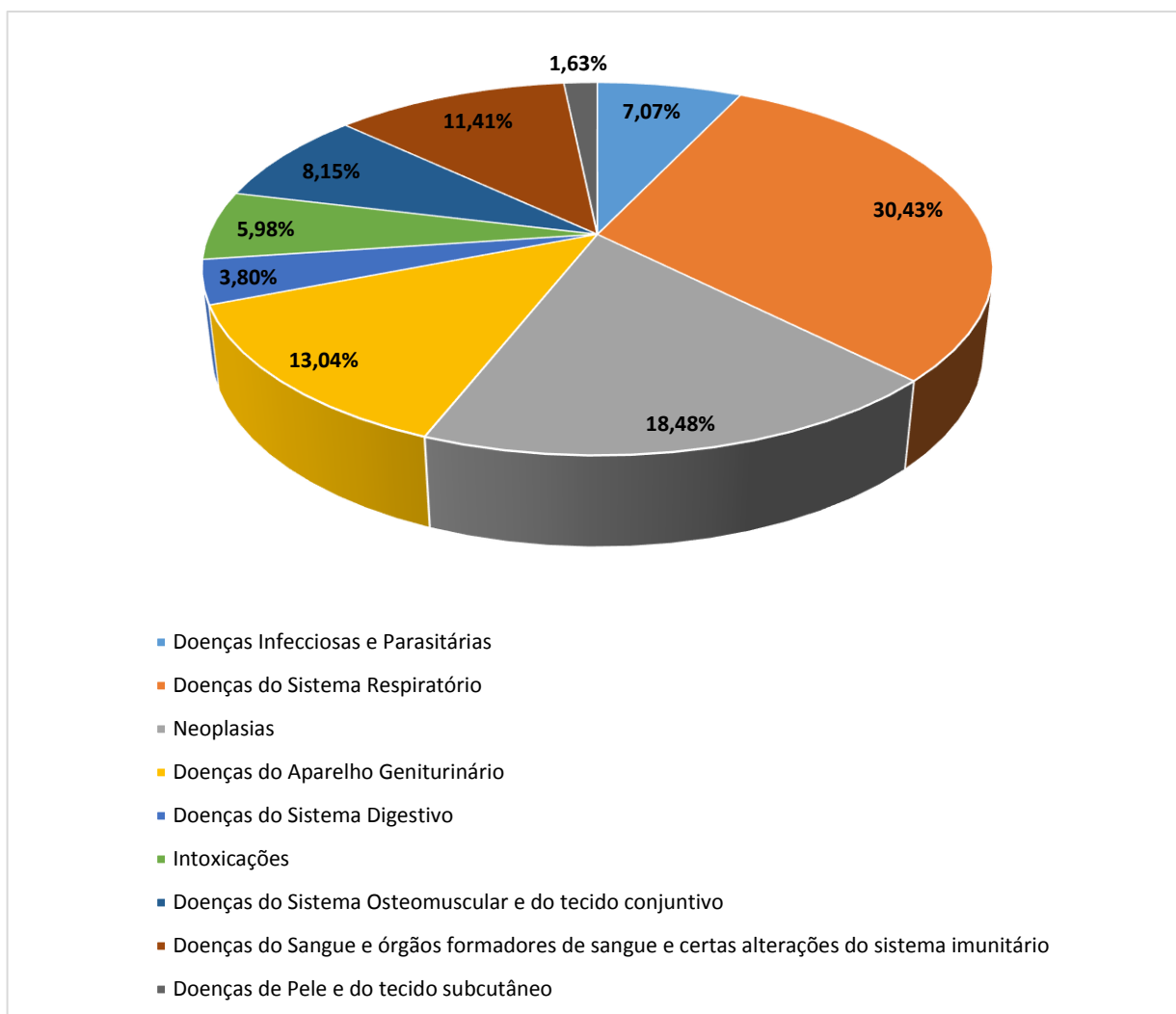
Segundo a Sociedade Americana de Doenças Infeciosas, estas espécies encontram-se entre os agentes patogénicos clinicamente mais ameaçadores, sendo este facto devido à sua gradual multirresistência <sup>[65]</sup>.



**Figura 12** - Frequência relativa dos microrganismos identificados nos doentes monitorizados ao longo dos oito anos.

As estirpes dos géneros *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* assumem-se como bacilos *Gram*-negativos, aeróbios estritos e anaeróbio facultativo relativamente ao género *Klebsiella pneumoniae* [66]. São identificadas como frequentes colonizadores humanos em doentes hospitalizados e em ambientes de prestação de cuidados de saúde [67]. Este tipo de bactérias podem sobreviver em material inanimado [66], e deste modo a sua identificação a nível hospitalar começa a ocorrer com mais frequência em objetos como ventiladores, bancadas, coletores de urina, camas e desfibriladores [66]. A principal via de transmissão destas bactérias entre indivíduos é através do contato, destacando-se como principal veículo as mãos dos profissionais de saúde. A utilização e desenvolvimento de técnicas invasivas de tratamento e diagnóstico favorecem também a contaminação do doente, sendo que as infeções mais frequentes são a septicémia, bacteriémias, infeções urinárias, meningites pós-operatórias e infeções respiratórias. A capacidade que confere a estas espécies de causar doença recai sobre três fatores de virulência: tipo de interação estabelecida com o doente, persistência no ambiente de saúde e capacidade de desenvolver mecanismos de resistência face aos antibióticos [67].

Relativamente aos diagnósticos clínicos efetuados nos doentes monitorizados constatou-se que as doenças do sistema respiratório, nomeadamente a pneumonia, são as mais prevalentes (Figura 13). Em Portugal, as doenças respiratórias continuam a ser uma das principais causas de morbilidade e mortalidade, com tendência para o aumento da sua prevalência, ao contrário do que acontece com outras patologias, nomeadamente as cardiovasculares [68]. A sua incidência crescente deve-se, particularmente, ao aumento da população idosa e das comorbilidades, como doença pulmonar obstrutiva crónica, acidente vascular cerebral, neoplasias e insuficiência renal.



**Figura 13** - Frequência relativa dos diagnósticos clínicos identificados nos doentes monitorizados ao longo dos oito anos.

A gravidade das doenças respiratórias pode conduzir a quadros clínicos que acarretam graves morbidades e inclusivamente mortalidade nos doentes idosos e imunocomprometidos. O aparecimento deste tipo de patologia indica anormalidades do sistema imunitário do hospedeiro ou a presença de um microorganismo particularmente virulento <sup>[69]</sup>. Por outro lado, o atual cenário de crise económica mundial é também promotor de um aumento das doenças respiratórias crónicas, levando à perda de qualidade de vida, numerosos internamentos e elevados custos económicos. Efetivamente, em quase todos os países, as pessoas mais pobres são as que maior risco correm de desenvolver doenças respiratórias crónicas. Além disso, são também o grupo mais atreito a morrer prematuramente devido a estas doenças <sup>[68]</sup>.

Para avaliar a função renal dos doentes da população em estudo, recorreu-se à Crsér como marcador para avaliar a TFG e registar a evolução da doença renal. Este doseamento torna-se muito importante pois a doença renal cursa frequentemente de forma silenciosa até aos seus estágios mais avançados e, quando o doente procura cuidados médicos, já apresenta uma ou mais complicação e/ou comorbidade da doença. O diagnóstico da doença renal, particularmente nos seus estágios iniciais, quando ela é frequentemente assintomática, ficou enormemente facilitado pela proposta do NKF/KDOQI que se baseia em alterações da TFG e em marcadores de lesão da estrutura renal, conforme referido na Introdução da presente dissertação.

A avaliação da função glomerular é fundamental no diagnóstico e acompanhamento dos doentes com doença renal (morbidades), na determinação do desfecho renal e cardiovascular, no diagnóstico e monitorização dos doentes com lesão renal aguda, e na adequação das doses dos medicamentos de eliminação renal. As limitações do uso da Crsér e da sua depuração na avaliação clínica da função renal levaram vários autores a propor diferentes fórmulas para a estimativa da TFG, nomeadamente o estudo MDRD, que é dos mais amplamente utilizados. Embora práticas, é importante reconhecer que estas fórmulas têm as suas limitações. A principal preocupação relaciona-se com os fatores capazes de influenciar a produção de creatinina, e das lesões subjacentes no rim que podem não refletir a eliminação deste metabolito endógeno.

A estimativa da filtração glomerular poderá detetar a doença renal nos seus estágios iniciais com mais precisão do que apenas a dosagem de creatinina de forma isolada. Tendo em consideração que o cálculo matemático funciona de forma mais precisa para avaliar a função renal reduzida, a *National Kidney Foundation*, dos Estados Unidos da América, sugere que sejam relatados apenas os resultados que apresentem um valor abaixo de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. No

entanto, os resultados devem ser interpretados em relação à história e ao estado clínico do doente.

Assim, a CLcr foi estimada pela fórmula de *Cockcroft-Gault*, permitindo avaliar a função renal de cada doente da população teste e identificar o estágio da doença em que se encontrava (Tabela 21).

**Tabela 21. Avaliação da função renal dos doentes que compõem a amostra**

[CLcr - calculada pela fórmula de *Cockcroft- Gault*].

Estágios da Doença Renal	TFG	Porcentagem de doentes	N	CLcr (mL/min)	Cr sér (mg/dL)		
0	> 120 mL/min/1,73m <sup>2</sup> Filtração glomerular aumentada	39,49%	248	Média	122,05	Média	0,49
				DP	47,03	DP	0,51
				Mín.	10,78	Mín.	0,19
				Máx.	335,92	Máx.	0,77
				Média	77,87	Média	0,68
1	> 90-120 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> Filtração glomerular normal	25,63%	161	DP	47,10	DP	0,50
				Mín.	40,31	Mín.	0,50
				Máx.	131,62	Máx.	1,00
				Média	55,66	Média	0,87
2	60-89 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> Lesão renal com filtração glomerular levemente diminuída	18,31%	115	DP	47,00	DP	0,51
				Mín.	13,54	Mín.	0,64
				Máx.	107,85	Máx.	1,33
				Média	35,09	Média	1,40
3	30-59 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> Lesão renal com filtração glomerular moderadamente diminuída	13,54%	85	DP	47,35	DP	0,50
				Mín.	4,77	Mín.	0,96
				Máx.	64,07	Máx.	2,29
				Média	16,91	Média	2,56
4	15-29 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> Lesão renal com filtração glomerular severamente diminuída	2,23%	14	DP	25,67	DP	0,55
				Mín.	14,16	Mín.	2,00
				Máx.	23,95	Máx.	3,40
				Média	9,38	Média	4,83
5	< 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> Falência funcional renal estando ou não em terapia renal substitutiva	0,80%	5	DP	1,82	DP	1,01
				Mín.	7,18	Mín.	3,35
				Máx.	12,43	Máx.	7,68
				Média	122,05	Média	0,49

Ao analisar os dados da Tabela 21, constata-se que 25,63% dos doentes detêm uma TFG normal. Enquanto, 31,85% dos indivíduos apresentam lesão renal com TFG levemente a moderadamente diminuída. Considerando as indicações da *National Kidney Foundation* devem ser relatados os indivíduos que apresentem uma TFG abaixo de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> – 16,57% dos doentes – indicando anormalidades funcionais ao nível do sistema renal que colmatam

numa perda progressiva e irreversível das funções glomerular, tubular e endócrina dos rins. De facto, indivíduos com doença renal apresentam uma excreção do fármaco diminuída e por conseguinte o  $t_{1/2}$  deste aumenta significativamente. Por conseguinte, com objetivo de evitar a acumulação tecidual do antibiótico, torna-se essencial reduzir a dose administrada mas que deverá ser suficiente para o fármaco exercer o seu efeito bactericida [34].

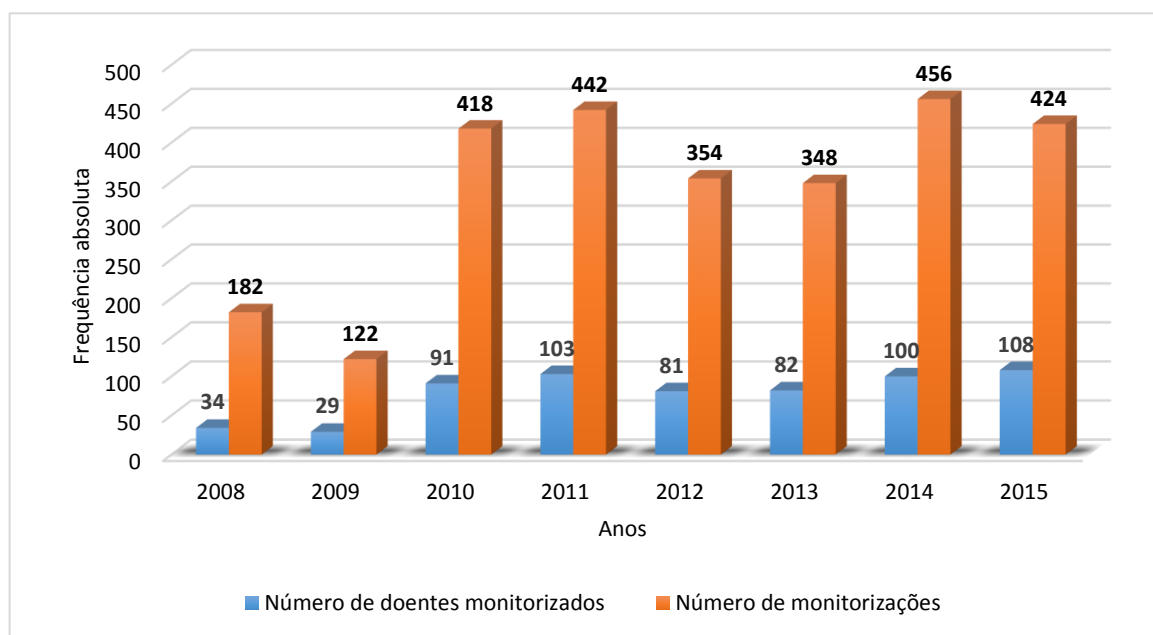
Existem fatores que aumentam o débito e a TFG, podendo explicar o facto de 39,49% dos doentes da amostra apresentarem uma TFG aumentada. Como por exemplo, a terapêutica concomitante com diuréticos da ansa que atuam ao inibir a reabsorção de eletrólitos na porção espessa da ansa de *Henle*, aumentando assim a excreção de sódio e cloro no túbulo distal e inibindo a reabsorção desses eletrólitos na porção ascendente da ansa de *Henle*. Deste modo, este tipo de fármacos aumenta a TFG e o fluxo sanguíneo renal [70]. Estudos experimentais mostraram que valores aumentados da CLcr podem ser observados no estado inicial de septicémia [71]. No entanto, esta hipótese não corrobora todos os casos de aumento da CLcr em situações agudas ou crónicas. Outra explicação sugere que a CLcr poderá estar aumentada nos casos iniciais de nefropatia diabética, em que a hiperglicemia estimula a reabsorção de sódio no túbulo proximal e diminui o aporte para o túbulo distal. Ao ativar o mecanismo de *feedback* tubuloglomerular na mácula densa existe a dilatação da arteríola aferente, provocando um aumento na TFG [71].

### 4.3 – Evolução da Atividade de Monitorização da Amicacina ao longo dos oito anos

---

Tendo em consideração a amostra em estudo, durante o período de tempo compreendido entre 2008 a 2015, foram monitorizados 628 doentes, no âmbito da terapêutica com amicacina para o tratamento de diversas infeções causadas maioritariamente por microrganismos *Gram*-negativos. Deste modo, obteve-se um total de 1373 pares de monitorizações, verificando-se um aumento ao longo dos anos. (Figura 14).





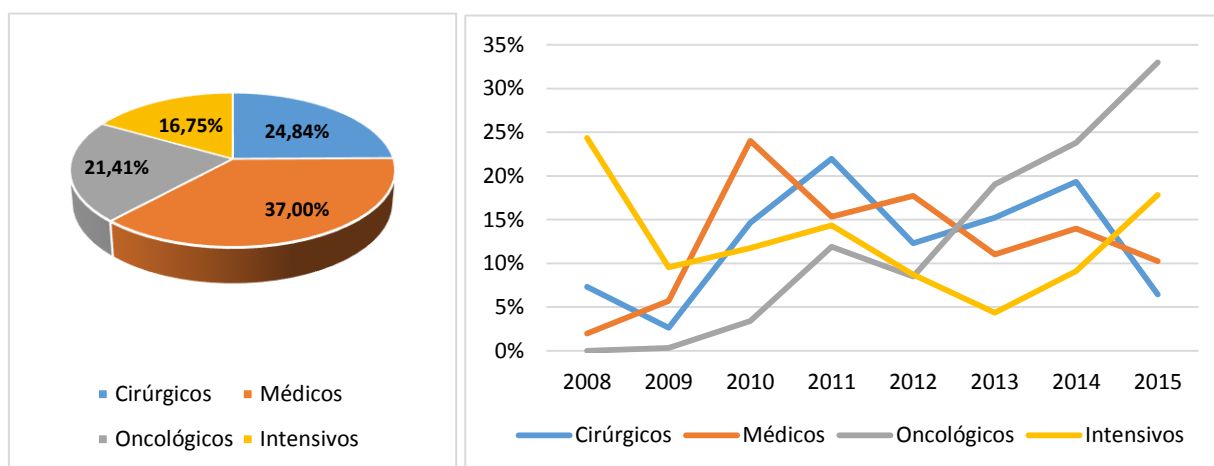
**Figura 14** - Evolução da monitorização farmacocinética durante os oito anos do estudo.

Mediante a análise dos dados, constata-se com relativa notoriedade que os anos de 2010, 2014 e 2015 registaram o maior número de monitorizações, sendo igualmente o ano de 2015 aquele que detém um acréscimo do número de doentes monitorizados. Provavelmente, tal circunstância deveu-se ao facto de os microrganismos mais frequentemente isolados nas infeções nosocomiais serem bactérias *Gram*-negativas da espécie *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumonia*, segundo o relatório de prevalência de Infeção Hospitalar do CHUC.

Tal como, mencionado anteriormente na Introdução da presente dissertação, a amicacina é um dos fármacos mais ativos no tratamento de infeções por microrganismos *Gram*-negativos, estando gradualmente a obter relevância como o fármaco proposto para o tratamento inicial das infeções nosocomiais graves por bacilos *Gram*-negativos, devido à crescente resistência a nível hospitalar à gentamicina e à tobramicina. De facto, existe um aumento do número de doseamentos de amicacina no presente hospital, podendo revelar uma atenção especial por parte dos profissionais de saúde para a necessidade/importância emergente da monitorização terapêutica deste fármaco <sup>[34]</sup>. Neste âmbito é interessante referir que, tendo em conta os dados publicados pela Associação Europeia de Farmacêuticos Hospitalares, a percentagem média de hospitais que realizam monitorização terapêutica na Europa é de 25% <sup>[72]</sup>. A nível nacional, o mesmo estudo revelou que 35,70% dos hospitais

portugueses realizam esta atividade, resultado só ultrapassado pela Irlanda, Itália, Lituânia e Holanda [72].

Em cada monitorização foi registado o serviço clínico do CHUC onde se encontravam internados os doentes e, portanto, as monitorizações ao longo dos oito anos foram divididas em quatro grandes grupos, mediante o serviço a considerar: cirúrgicos, médicos, oncológicos e intensivos. São assim apresentadas na Figura 15 as percentagens de monitorizações para cada um dos serviços de internamento, e constatando-se a evolução da monitorização terapêutica por serviço ao longo dos oito anos do estudo.



**Figura 15 -** Caracterização e evolução da monitorização terapêutica da amicacina nos serviços clínicos do CHUC.

Na Figura 15 verifica-se que o serviço de internamento médico é aquele que apresenta um maior percentagem de monitorização terapêutica, reconhecendo ativamente que a monitorização farmacocinética clínica permite ajustar a dose da amicacina ao doente em função da sua capacidade de metabolização, evitando assim doses insuficientes e/ou doses tóxicas.

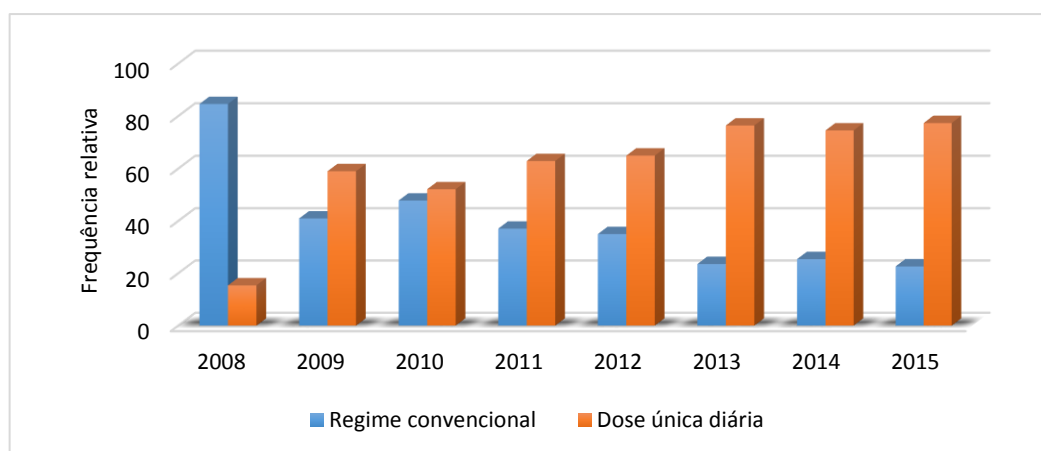
A relação entre o custo e a efetividade da monitorização terapêutica dos aminoglicosídeos é amplamente reconhecida, com benefícios económicos, redução da mortalidade e do risco de nefrotoxicidade, especialmente em neonatos, doentes sob terapêutica concomitante com furosemida, vancomicina, cefalosporinas ou anfotericina B, doentes em unidades de cuidados intensivos ou em tratamentos prolongados [73]. Pelo que foi exposto, a monitorização terapêutica da amicacina tem nítidas vantagens para o sucesso da terapêutica, tal como é reconhecido pela crescente evolução na monitorização nos serviços de internamento do CHUC (Figura 15). Nomeadamente, sustenta as decisões

clínicas de individualização da terapêutica, melhorando a assistência ao doente, com redução de custos, do tempo de internamento e diminuição do risco de toxicidade. Permite também identificar e resolver erros na medicação, reações adversas e/ou interações farmacológicas.

#### 4.3.1 – Avaliação dos Regimes Terapêuticos instituídos ao longo dos oito anos

Após análise do tipo de regime posológico instituído a cada doente, verificou-se a aplicação de ambos os regimes posológicos, distintos (dose única diária e dose múltipla ou convencional) (Figura 16).

De modo a racionalizar a terapêutica com a amicacina através de uma individualização da posologia tendo em consideração as características da população é fundamental uma correta otimização do regime terapêutico “*a priori*” para definir a dosificação inicial e “*a posteriori*” para fazer adequadamente os reajustes posológicos necessários. As Figuras 16 e 17 representam as percentagens de monitorizações para cada um dos regimes terapêuticos ao longo dos oito anos do estudo. Ao verificarmos os dados quanto ao regime terapêutico instituído para a amicacina, é notório que o regime de dose única constitui o regime mais frequentemente utilizado, a partir do ano 2009 (Figura 16). De facto, até aí, a situação era inversa, registando-se um maior número de monitorizações em regime convencional. A partir de 2013, a frequência relativa em dose única diária tornou-se substancialmente maior do que a do regime convencional, provavelmente pelo facto de, na literatura científica, os benefícios da dose única diária se terem tornado evidente.

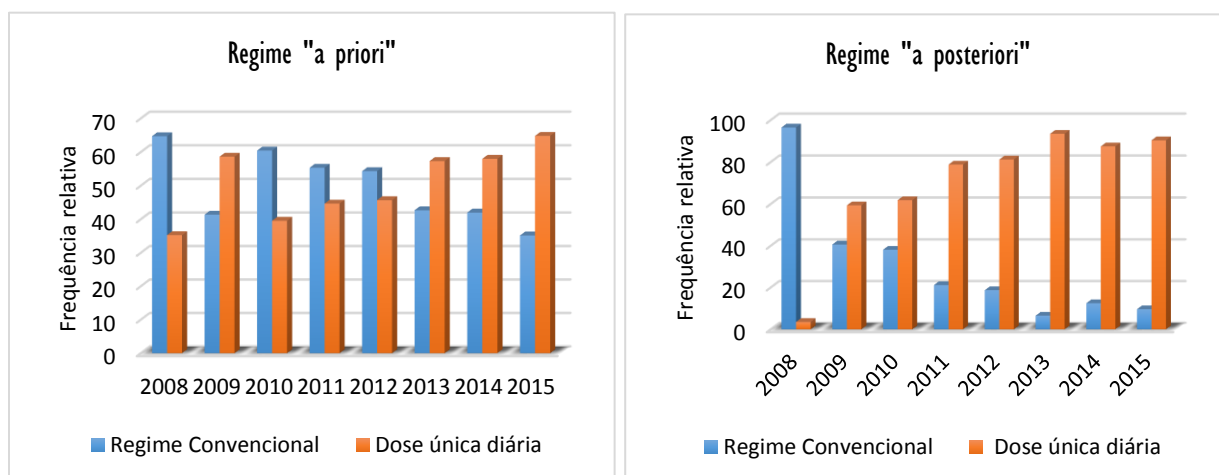


**Figura 16** - Frequência relativa de doentes em regime terapêutico de dose única e regime convencional ao longo dos oito anos.

No entanto, ao distinguir o tipo de prescrição “*a priori*” ou “*a posteriori*” (Figura 17), o regime dose única diária só passou a ser mais frequente nas prescrições “*a priori*” a partir de 2013. Esta realidade difere drasticamente da observada “*a posteriori*”, onde, logo a partir de 2008, o regime convencional deixou de ser preferível. (Figura 17). O regime terapêutico de dose única devido às suas características farmacológicas possui maior aplicabilidade na prática clínica, pois permite a redução do risco de acumulação da amicacina no organismo e, por sua vez, a nefrotoxicidade e a ototoxicidade. De facto, um intervalo posológico mais alargado aumenta:

- ✓ Probabilidade da eliminação quase total do fármaco antes da dose seguinte;
- ✓ Maximização da razão  $C_{m\acute{a}x}/CIM$ ;
- ✓ Atividade bactericida durante um maior intervalo de tempo, e subsequente diminuição do desenvolvimento de resistência bacteriana [39, 44].

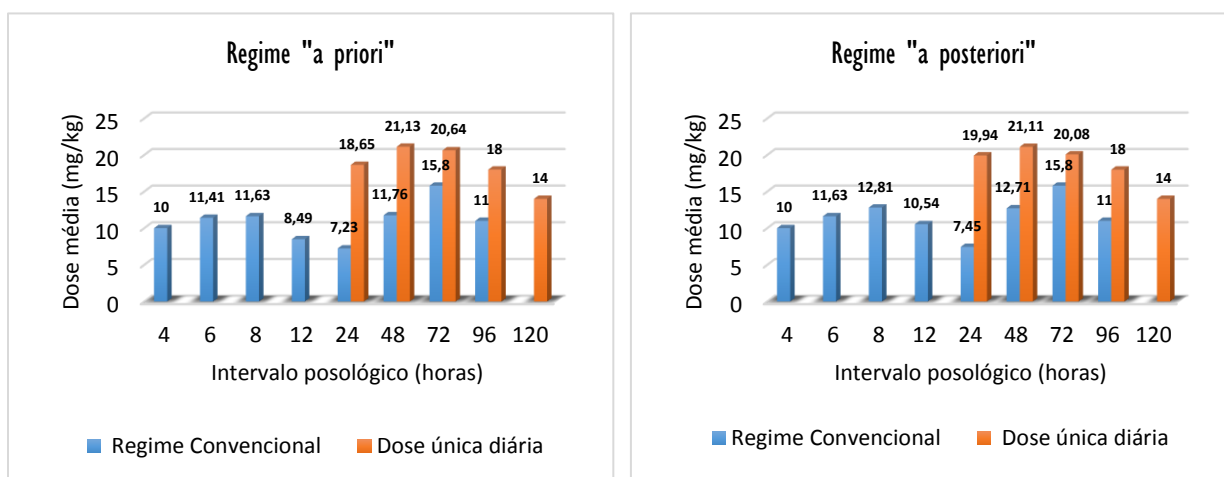
Todavia, não compromete a eficácia terapêutica da amicacina devido às características que distinguem os aminoglicosídeos – efeito pós-antibiótico e concentração dependente [48].



**Figura 17** - Frequência relativa de doentes em regime terapêutico de dose única e regime convencional ao longo dos oito anos “*a priori*” e “*a posteriori*”.

Embora o regime terapêutico de dose única seja o mais amplamente utilizado na prática clínica, não existe ainda um consenso relativamente às doses diárias. A dose de amicacina pode variar entre 11-20 mg/kg/dia de acordo com a gravidade da situação clínica do doente e localização da infeção, segundo os dados de estudos prospetivos efetuados em regime terapêutico de dose única [48, 74].

Analisando a Figura 18 e tendo por base o perfil da população quanto ao regime terapêutico instituído, verificou-se que as doses médias do regime terapêutico em dose única diária foram regulares e estão de acordo com a literatura [48, 74]. Contudo, analisando a dose média no regime convencional constata-se que na dosificação “*a priori*” na maioria dos intervalos posológicos (4, 6, 8 e 12 horas) é inferior ao valor padronizado na literatura. Esta situação poder-se-á justificar pelo facto de os doentes em estudo apresentarem uma grande variabilidade no estado clínico, sendo um elevado número de infeções de menor gravidade, como infeções do trato urinário não complicadas, requerendo por isso doses mais baixas de antibiótico para alcançar o efeito terapêutico desejado. Tudo isto associado à elevada percentagem de idosos da amostra (53,19%), os quais se sabe que sofrem alterações da função renal, torna a equipa clínica menos agressiva no tratamento, na tentativa de proteger a função renal. Como confirmado em inúmeros estudos, uma dose maior de amicacina em intervalos posológicos mais extensos tem igual ou maior eficácia e, igual ou menor toxicidade quando comparada a doses múltiplas diárias [75].



**Figura 18** - Valores médios de dose de amicacina por intervalo posológico relativos ao regime terapêutico de dose única e regime convencional ao longo dos oito anos “*a priori*” e “*a posteriori*”.

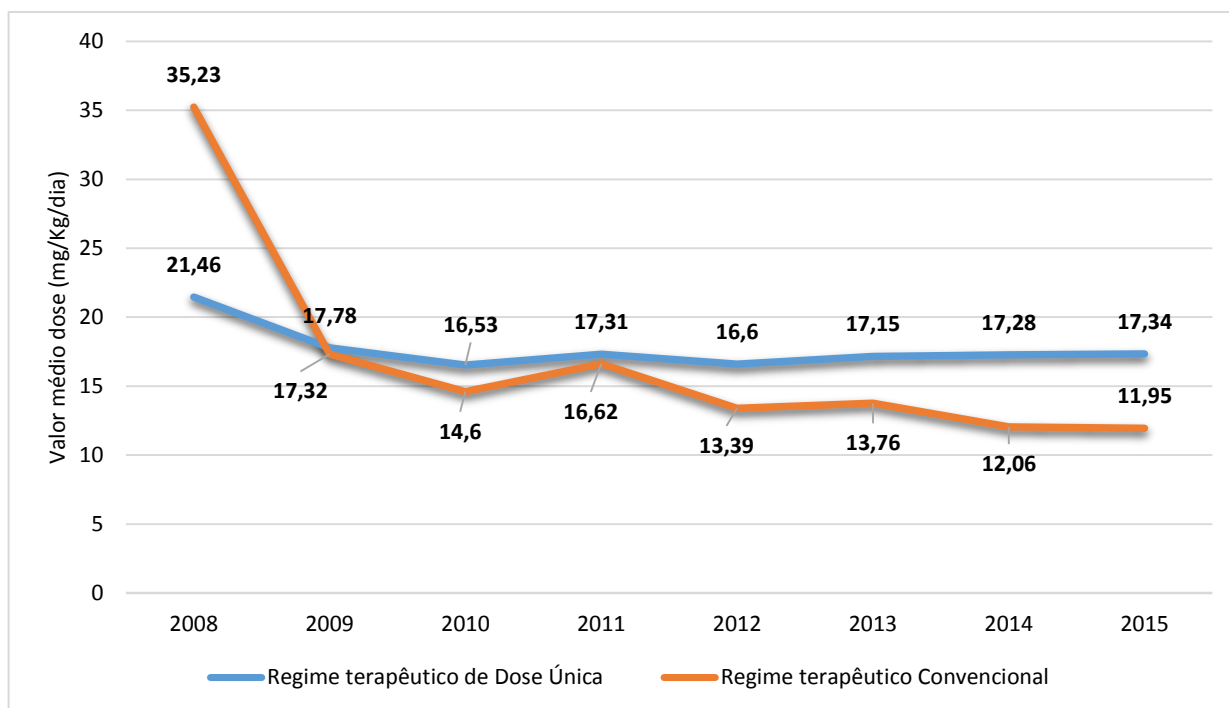
### 4.3.2 – Avaliação das Concentrações séricas ao longo dos oito anos

Este estudo teve por base uma amostra inicial de 1373 pares ( $C_{\text{máx.}}$  e  $C_{\text{mín.}}$ ) de monitorizações correspondentes aos oito anos em análise. Na totalidade foram determinadas 2746 concentrações séricas, sendo que 880 pares correspondem ao regime terapêutico de dose única diária e outros 493 ao convencional (Figura 19).

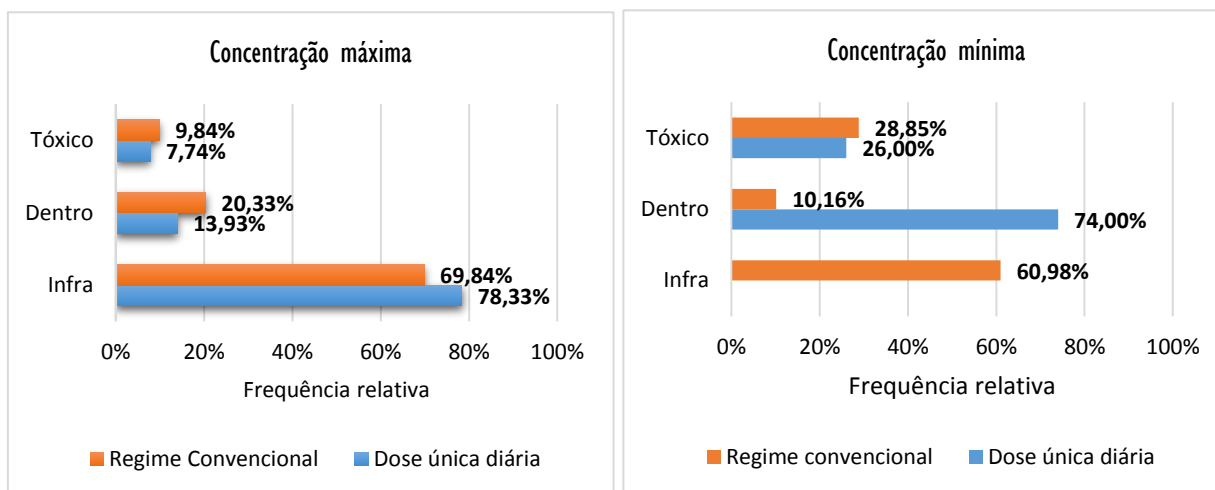
Os valores de referência da margem terapêutica da amicacina considerados na análise laboratorial das concentrações séricas dos doentes no CHUC são:

- Regime Convencional:  $C_{máx.}$  (30-40  $\mu\text{g/mL}$ );  $C_{mín.}$  (8-10  $\mu\text{g/mL}$ ) [74, 76];
- Dose Única Diária:  $C_{máx.}$  (50-64  $\mu\text{g/mL}$ );  $C_{mín.}$  (inferior a 3  $\mu\text{g/mL}$ ) [74, 76].

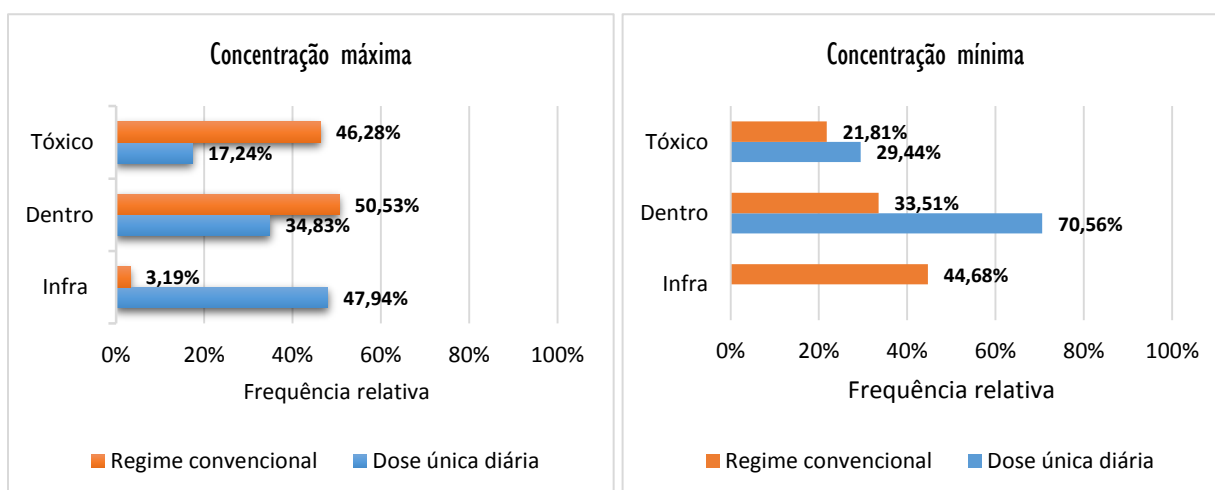
Analisando a Figura 19 é possível verificar os valores médios de dose de amicacina doseados por ano de monitorização relativos aos dois regimes terapêuticos. Já os resultados da análise das percentagens dos valores das concentrações máximas e mínimas dentro da margem terapêutica, tóxica e infradosificada para cada um dos regimes posológicos podem ser observados nas Figuras 20 e 21. De acordo com as mesmas, facilmente se constata que qualquer um dos regimes “*a priori*” são em mais de 70% dos casos ineficazes, sendo em mais de 25% dos casos capazes de provocar toxicidade.



**Figura 19** - Valores médios de dose de amicacina doseados por ano de monitorização relativos aos dois regimes terapêuticos.



**Figura 20** - Percentagem dos valores das concentrações máximas e mínimas dentro da margem terapêutica, infradosificado e tóxico em cada um dos regimes posológicos “a priori”.



**Figura 21** - Percentagem dos valores das concentrações máximas e mínimas dentro da margem terapêutica, infradosificado e tóxico em cada um dos regimes posológicos “a posteriori”.

De facto, pode observar-se que as concentrações plasmáticas correspondentes ao pico, para o regime dose única diária “a priori” (Figura 20), apenas 13,93% se encontram dentro da margem terapêutica, sendo que 78,33% apresentam valores inferiores e 7,74% apresentam valores superiores à margem terapêutica. Contudo, evidencia-se que após o primeiro doseamento (regime “a posteriori”), 34,83% da população apresenta de imediato valores dentro da margem terapêutica padronizada na literatura. Relativamente à concentração mínima (vale) (Figura 21) é possível verificar que 70,56% das monitorizações apresentam concentrações inferiores a 3 µg/mL, estando dentro do valor de referência.

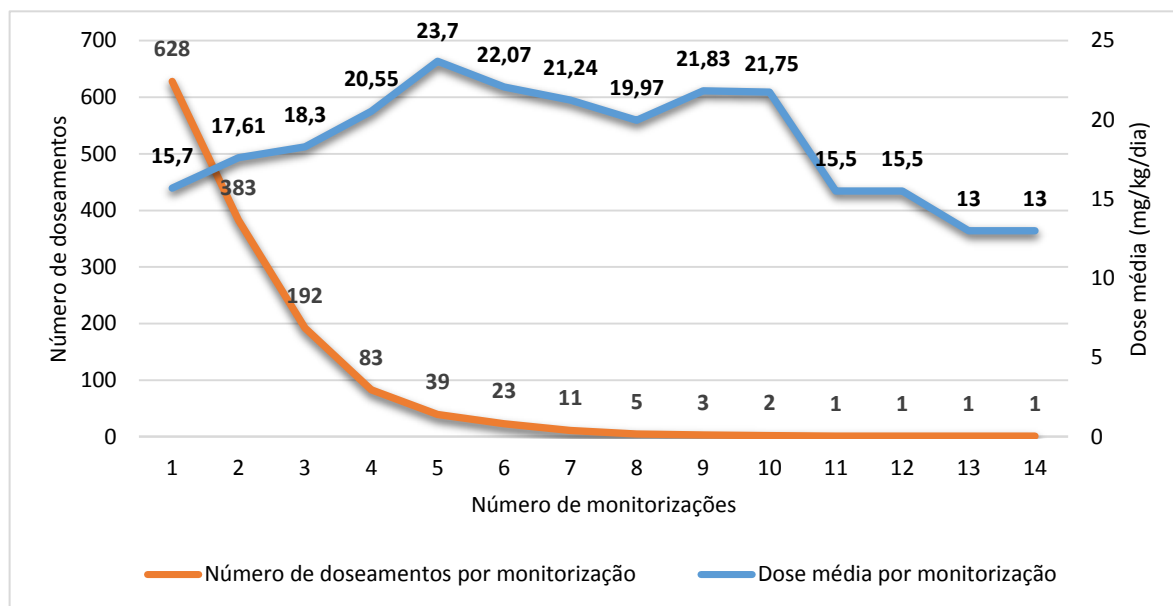
Em relação às concentrações máximas doseadas para o regime terapêutico convencional “*a priori*” temos só 20,33% das monitorizações dentro da margem terapêutica, enquanto 69,84% apresentam valores infradosificados e 9,84% dos valores encontram-se acima do nível de referência (Figura 20). As concentrações terapêuticas máximas da amicacina, para este regime terapêutico, no estado de equilíbrio devem situar-se entre 30 e 40 µg/mL, sendo que um aumento da concentração máxima, no estado de equilíbrio, quando usado o esquema terapêutico convencional, aumenta o risco de ototoxicidade <sup>[50]</sup>.

No que respeita às concentrações mínimas, valores acima de 10 µg/mL predispõe os doentes a um aumento do risco de desenvolverem nefrotoxicidade, pois a acumulação de fármaco nas células tubulares proximais do rim diminui a TFG <sup>[50]</sup>.

A amicacina ao evidenciar ser um fármaco de margem terapêutica estreita justifica a divergência dos valores das concentrações determinadas relativamente aos valores preconizados, sendo a monitorização farmacocinética da amicacina e a individualização posológica o modo de tornar o tratamento mais seguro e eficaz. Apesar da manutenção das concentrações máximas e mínimas dentro dos valores de referência, não é evitável o risco dos doentes em desenvolverem nefrotoxicidade ou ototoxicidade. A acumulação do fármaco no organismo e outras terapêuticas concomitantes podem predispor os doentes a estes efeitos adversos <sup>[50]</sup>. Para as concentrações mínimas doseadas nos indivíduos da amostra, verificou-se que, considerando o regime terapêutico em dose única diária, a percentagem de doseamentos acima da margem terapêutica (26%) é inferior à do regime convencional (28,85%).

Também foi possível analisar o número de doseamentos feitos por doente e as doses administradas nos sucessivos ajustes (Figura 22).





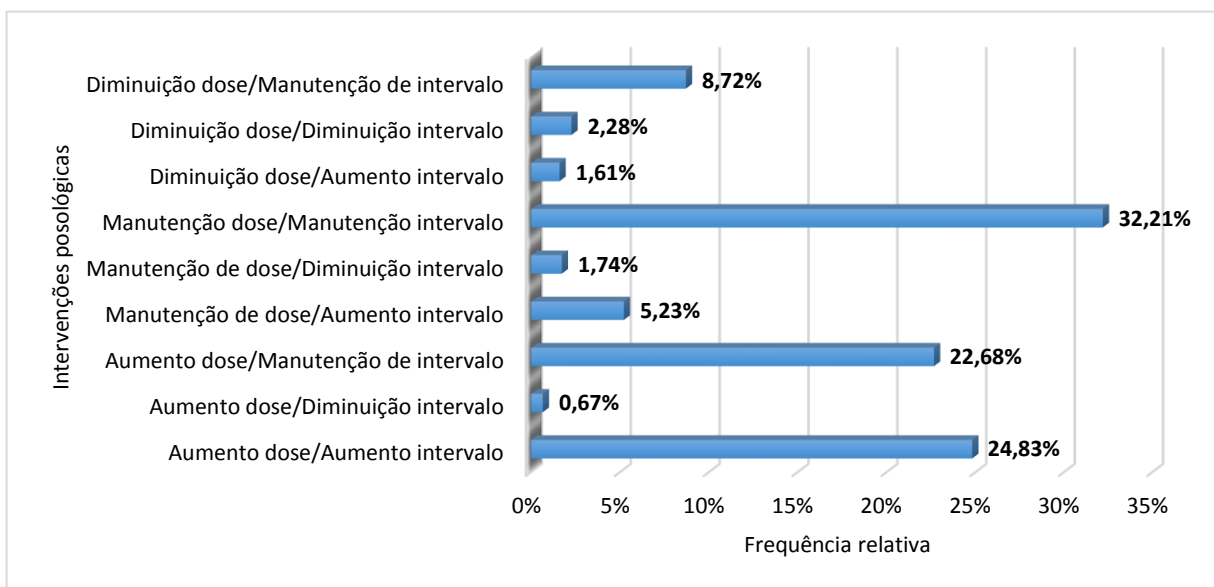
**Figura 22** - Dose média e número de doseamentos por monitorização ao longo dos oito anos.

Analisando os dados obtidos, verifica-se que os valores das concentrações registados após a primeira dose indicam que as doses médias diárias estariam de acordo com o mencionado na literatura, ou seja, estariam dentro da margem terapêutica. Perante a Figura 22 constata-se que até se efetuar a quinta monitorização o valor médio diário da dose tem um crescimento gradual, a partir daí sofre um decréscimo à medida que evolui o número de monitorizações e aumenta o tempo de tratamento e a dose total acumulada. O aumento da dose de amicacina verificado nas sucessivas monitorizações relaciona-se com a necessidade de garantir a eficácia do tratamento e com a variabilidade interindividual que se traduz em alterações farmacocinéticas. De forma a tirar vantagem das características próprias deste fármaco, nomeadamente o efeito bactericida que é concentração dependente e, do efeito pós-antibiótico, as doses mais elevadas num intervalo de tempo mais amplo são preferíveis no caso de infeções graves, ou seja, neste caso a concentração máxima atingida é mais importante do que o tempo acima da CIM <sup>[50]</sup>. Relativamente à dose média diária, verifica-se que esta aumenta à medida que o número de monitorizações se desenvolve, facto que poderá indicar uma frequência de administração com uma tendência para diminuir o intervalo entre as administrações ao longo dos oito anos e a necessidade de atingir cada vez picos mais elevados. Este facto pode refletir o aumento da experiência de monitorização ao longo dos anos, a confiança nas propostas posológicas por parte da equipa clínica, conduzindo a que inicialmente os regimes convencionais utilizados sejam mais cautelosos, particularmente este tipo de

regime de doses múltiplas diárias, que poderá apresentar um maior risco de toxicidade, mas que face aos resultados mostra um declínio nas preferências dos próprios médicos. O recurso à monitorização farmacocinética da amicacina salvaguarda a utilização mais adequada e aumenta a possibilidade de sucesso terapêutico, contribuindo para diminuir a probabilidade de resistências microbiológicas a este antibiótico e ao fim destes oito anos mostra uma evidente influência, nas opções de esquemas posológicos da equipa clínica. Está cada vez mais adotar o regime de dose única diária logo “*a priori*” (Figura 17).

### 4.3.3 – Avaliação das Intervenções Posológicas após a Monitorização da Amicacina

Os regimes terapêuticos inicialmente instituídos são da plena responsabilidade do quadro médico, sendo estabelecidos empiricamente ou em função do peso do doente. Posteriormente, os Serviços Farmacêuticos, quando as concentrações séricas obtidas se situam fora do intervalo terapêutico recomendado, emitem uma proposta para o ajuste do regime posológico. O impacto destes ajustes no esquema terapêutico dos doentes que compõem a amostra pode ser visualizado, numa análise conjunta dos oito anos do estudo, na representação gráfica da Figura 23.



**Figura 23** - Intervenções posológicas propostas após monitorização ao longo dos oito anos.

Na prática clínica a monitorização farmacocinética clínica é um meio auxiliar na otimização dos cuidados de saúde prestados ao doente, principalmente quando se trata de fármacos com uma estreita janela terapêutica como é o caso da amicacina e em grupos de doentes com características farmacocinéticas particulares, como é o caso da população em estudo e pelos resultados apresentados.

Analisando conjuntamente os dados, tendo por base a Figura 23, verificou-se uma tendência no aumento da dose e do intervalo de administração da amicacina, implicando assim a passagem do regime em dose convencional para o regime de dose única, o que está de acordo com a metodologia preferida para uma administração de amicacina mais eficaz e segura [77]. E mesmo a monitorização após o primeiro ajuste também fica demonstrado pelos resultados que é essencial.

#### 4.4. – Avaliação dos Parâmetros Farmacocinéticos da Amicacina

---

A determinação dos parâmetros farmacocinéticos da amostra foi realizada com recurso ao programa informático PKS (versão 1.1) e às equações *Sawchuk* e *Zaske*. O PKS realiza a determinação através do método de regressão não linear, mediante o modelo monocompartimental, englobando todas as variáveis independentes disponíveis de forma a permitir uma caracterização tão correta quanto possível dos parâmetros a estimar. O método *Sawchuk* e *Zaske* permite individualizar a terapêutica de cada doente, através do cálculo dos parâmetros farmacocinéticos individuais de um regime de múltiplas infusões. Os valores médios e as respetivas medidas de dispersão dos parâmetros farmacocinéticos determinados, aplicando o PKS e o método *Sawchuk* e *Zaske*, observam-se na Tabela 22.

Para verificar se os resultados obtidos com cada um destes métodos eram diferentes ou não, relativamente aos parâmetros cinéticos calculados para um dos doentes (N=793), foi realizado um teste paramétrico, o teste-t-*Student*, para duas amostras emparelhadas, no qual se obteve  $p\text{-value}>0,05$ . O que significa que, não existe evidência estatisticamente significativa, relativamente aos resultados obtidos, ou seja, os dois métodos apresentam os mesmos resultados, o que nos levou a optar por um deles para calcular todos os outros doentes, tendo sido escolhido o de *Sawchuk* e *Zaske* para determinar os parâmetros farmacocinéticos.

**Tabela 22. Parâmetros farmacocinéticos da população que compõe a amostra.**

		$t_{1/2}$ (h)	$V_d$ (L/kg)	CL (mL/min)	$k_e$ (h <sup>-1</sup> )
<b>PKS</b>	Média	6,47	0,36	0,03	0,19
	DP	4,64	0,15	0,04	0,58
<b>Sawchuk e Zasko</b>	Média	6,48	0,37	0,05	0,14
	DP	4,12	0,14	0,03	0,07

A variabilidade interindividual, explicada pelas diferenças fisiopatológicas dos doentes, pode refletir-se nos parâmetros farmacocinéticos da amicacina ( $V_d$ ,  $t_{1/2}$ ), dificultando a interpretação dos resultados, sendo, por isso, de grande importância clínica a identificação dos fatores que influenciam a sua farmacocinética.

#### 4.4.1 – Avaliação da Variabilidade dos Parâmetros Farmacocinéticos da Amicacina

No presente estudo foram admitidas 793 (N populacional) concentrações séricas, obtidas em pleno estado de equilíbrio estacionário de acordo com os registos clínicos e analíticos dos doentes. As características da população utilizada para o estudo podem ser observadas resumidamente na Tabela 23. Para a descrição de todos os dados recolhidos na amostra foram calculadas as médias aritméticas e os respetivos desvios padrão como medida de dispersão.

**Tabela 23. Dados demográficos, antropométricos e farmacocinéticos da amostra em estudo.**

<b>N=793</b>	<b>Idade</b> (anos)	<b>Peso</b> (kg)	<b>Altura</b> (cm)	<b>Dose</b> (mg/kg/dia)	<b>CLcr</b> (mL/min)	<b>C<sub>máx</sub></b> (µg/mL)	<b>C<sub>min</sub></b> (µg/mL)	<b>t<sub>1/2</sub></b> (h)	<b>V<sub>d</sub></b> (L/kg)	<b>CL</b> (mL/min)	<b>k<sub>e</sub></b> (h <sup>-1</sup> )
<b>Média</b>	67,63	63,17	166,56	18,41	87,68	40,90	4,66	5,99	0,38	3,38	0,15
<b>DP</b>	17,31	7,36	7,49	9,07	29,56	17,34	4,93	3,40	0,14	2,05	0,09
<b>Máximo</b>	97,00	80,00	185,00	85,71	151,97	146,30	44,60	28,00	1,62	15,63	0,74
<b>Mínimo</b>	23,00	43,00	148,00	4,55	33,51	8,70	0,05	0,90	0,09	0,26	0,02

Tendo presente que certos parâmetros demográficos e clínicos podem ser utilizados para caracterizar o comportamento cinético de um fármaco e a sua dependência com esses mesmos parâmetros, foi avaliada a sua correlação usando os primeiros como variáveis contínuas capazes de predizer o comportamento desse fármaco, e assim, perceber se devem ser considerados na programação e/ou correção posológica.

As Figuras 24 a 26 ilustram o resultado desta análise exploratória. Considerando a variabilidade inerente dos elementos da população em estudo, foram retiradas atempadamente as observações que apresentassem um grande afastamento das restantes ou fossem inconsistentes com elas, considerados como *outliers* (n=25), seguindo os critérios mencionados no capítulo de “Material e Métodos”.

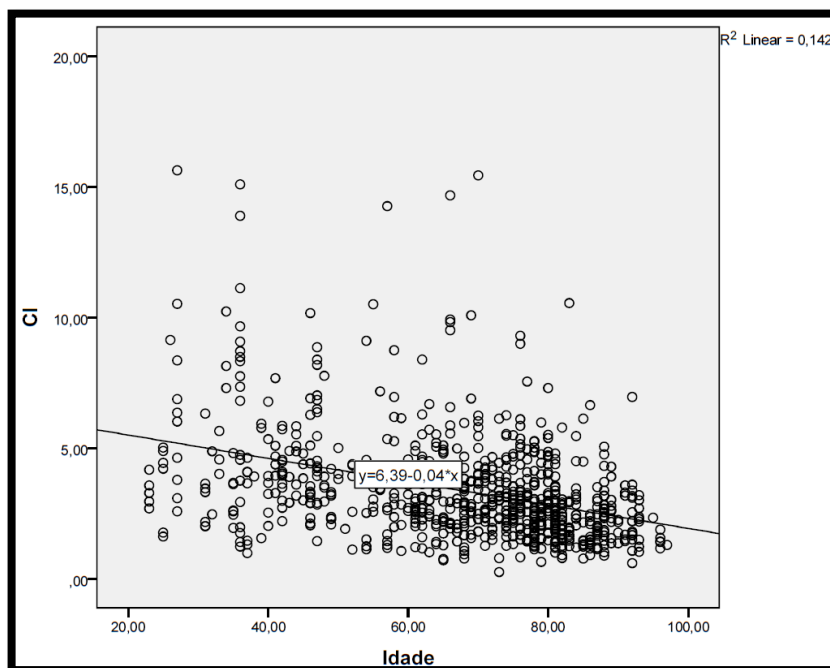


Figura 24 - Correlação entre CL e Idade (N=793).

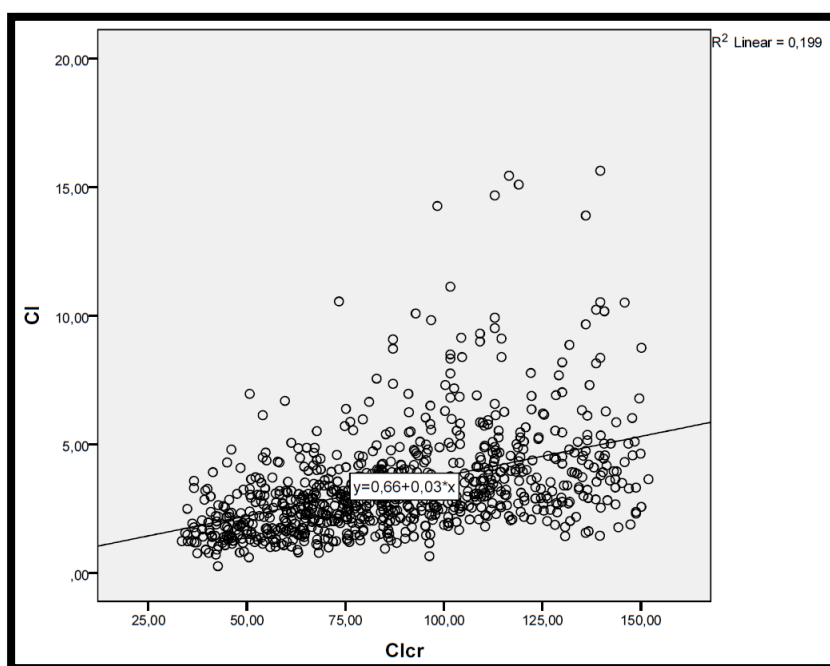
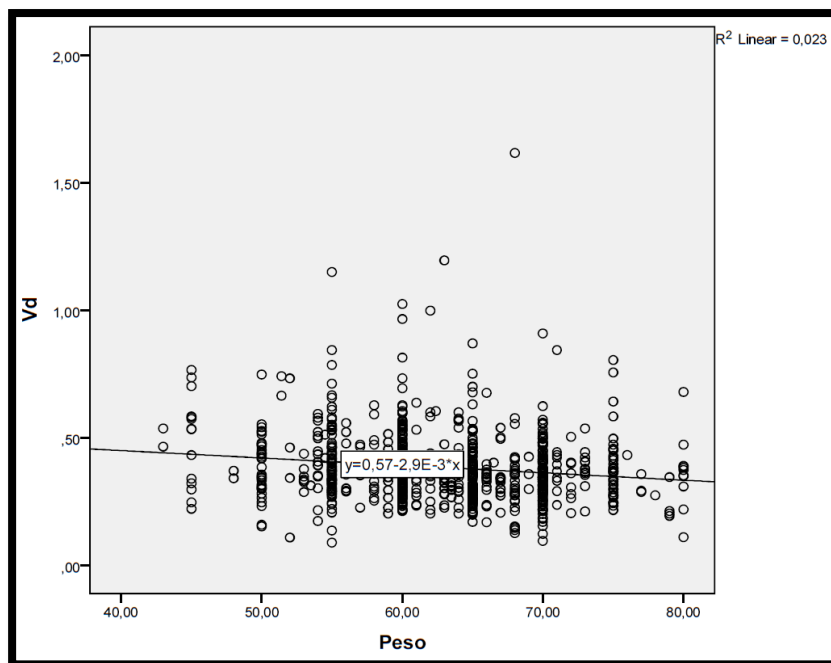


Figura 25 - Correlação entre CL e CLcr (N=793).



**Figura 26** - Correlação entre  $V_d$  e Peso (N=793).

Embora se tenha conhecimento que a Crsér não é um marcador bioquímico fiável da função renal no idoso, este tem sido usado em muitos estudos para avaliar a TFG do doente e, por sua vez, a possível lesão renal. No caso da amicacina, a creatinémia assume particular importância devido à sua eliminação quase exclusiva por filtração renal, e à sua propensão para originar nefrotoxicidade. No que diz respeito aos níveis de amicacina, observou-se uma correlação com a idade, de tal modo, que com o aumento da idade dos indivíduos, a CL diminui significativamente, implicando assim  $t_{1/2}$  mais longos (Figura 24). São vários os fatores que podem alterar a CL da amicacina, como por exemplo a função cardíaca, a função hepática e a função renal do doente, a ligação às proteínas plasmáticas e interações medicamentosas.

É expectável que os doentes idosos estejam geralmente associados a algumas comorbilidades como insuficiência cardíaca e insuficiência renal que implica TFG mais baixas. Como tal, a CL do fármaco é consideravelmente mais baixa e o  $t_{1/2}$  mais elevado, tornando esta correlação ainda mais forte.

Na Figura 25 observa-se uma correlação de padrão positivo de dispersão entre a CL e CLcr, em que as duas variáveis se movem na mesma direção (se uma aumenta a outra também aumenta e se uma diminui a outra também diminui).

Ao nível antropométrico o peso provou ser a variável que maior correlação apresenta oferecer para com o  $V_d$  (Figura 26). O peso utilizado no ajuste posológico da

amicacina deve corresponder ao peso ideal do indivíduo, de forma a evitar que seja considerado um  $V_d$  superior ao real, e que seja estimada uma dose superior ao que é necessário. Tal facto é justificado pelo carácter hidrofílico da amicacina e à sua distribuição parcial no tecido adiposo, que no nosso caso não mostrou deferência com o peso atual do doente, uma vez que um dos critérios de exclusão foi excesso de peso.

#### 4.4.2 – Avaliação da Influência da CLcr e da Idade nos Parâmetros Farmacocinéticos da Amicacina

Dada a forte correlação apresentada pela CLcr e idade com os parâmetros farmacocinéticos da amicacina, a população em estudo foi dividida em dois grupos, um em função da idade e outro da CLcr (Tabela 24 e 25).

**Tabela 24. Dados demográficos e antropométricos do grupo Idade.**

	n		Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (cm)	Dose (mg/kg/dia)	CLcr (mL/min)	$C_{máx}$ ( $\mu$ g/mL)	$C_{mín}$ ( $\mu$ g/mL)
<b>18-34</b> anos	37	Média	28,19	63,72	167,32	24,34	127,19	43,18	1,82
		DP	3,56	7,33	7,92	12,87	14,79	17,79	2,15
		Máximo	34,00	79,00	181,00	64,52	149,98	97,70	12,90
		Mínimo	23,00	51,40	149,00	10,42	29,56	8,80	0,10
<b>35-49</b> anos	120	Média	42,18	62,53	166,81	23,94	111,40	39,63	3,35
		DP	4,60	6,29	5,98	14,11	24,68	15,93	4,00
		Máximo	49,00	76,00	180,00	85,71	151,97	91,60	23,30
		Mínimo	35,00	45,00	152,00	4,55	57,38	12,10	0,10
<b>50-64</b> anos	118	Média	59,19	63,14	166,73	17,63	92,27	43,22	3,04
		DP	17,31	8,71	8,43	4,96	27,03	19,65	3,54
		Máximo	64,00	80,00	182,00	33,33	150,19	128,40	25,80
		Mínimo	50,00	45,00	150,00	6,67	39,20	12,90	0,05
<b>65-79</b> anos	294	Média	72,78	63,29	166,76	18,02	86,31	40,34	4,84
		DP	4,32	7,09	7,39	7,80	25,26	17,09	5,12
		Máximo	79,00	80,00	185,00	61,54	147,94	107,00	44,60
		Mínimo	65,00	43,00	148,00	4,55	36,16	8,70	0,05
<b>&gt;80</b> anos	224	Média	85,48	63,30	165,94	15,37	67,82	40,73	6,44
		DP	4,44	7,43	7,68	5,66	23,18	16,84	5,34
		Máximo	97,00	77,00	185,00	37,50	147,38	146,30	33,00
		Mínimo	80,00	45,00	145,00	4,57	33,51	13,10	0,05

**Tabela 25. Dados demográficos e antropométricos do grupo CLcr.**

	n	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (cm)	Dose (mg/kg/dia)	CLcr (mL/min)	C <sub>máx</sub> (µg/mL)	C <sub>min</sub> (µg/mL)
<b>&lt;60</b> mL/min/1,73m <sup>2</sup>	157	Média	79,60	61,19	163,06	15,39	48,55	44,85
		DP	10,97	7,44	7,61	7,10	7,07	17,34
		Máximo	97,00	75,00	182,00	54,55	59,92	100,00
		Mínimo	37,00	43,00	148,00	4,55	33,51	14,10
<b>≥60 e &lt;120</b> mL/min/1,73m <sup>2</sup>	504	Média	67,97	63,11	166,62	18,28	87,71	39,86
		DP	15,81	7,43	7,49	7,88	17,26	17,31
		Máximo	96,00	80,00	185,00	64,29	119,62	146,30
		Mínimo	23,00	45,00	149,00	4,55	60,01	8,70
<b>≥120</b> mL/min/1,73m <sup>2</sup>	132	Média	52,11	65,77	170,45	22,48	134,0	40,21
		DP	17,14	6,15	4,99	13,10	8,60	16,92
		Máximo	88,00	79,00	181,00	85,71	151,97	93,70
		Mínimo	23,00	54,50	160,00	7,69	120,04	8,80

Uma vez divididos os doentes dentro destes 2 sub-grupos, procedeu-se à sua caracterização em termos de perfil farmacocinético, cujos resultados estão apresentados nas Tabelas 26 e 27.

**Tabela 26. Parâmetros farmacocinéticos do grupo Idade.**

	n	t <sub>1/2</sub> (h)	V <sub>d</sub> (L/kg)	CL (mL/min)	ke (h <sup>-1</sup> )
<b>18-34</b> anos	37	Média	3,82	0,38	5,02
		DP	1,58	0,15	2,95
		Máximo	4,35	0,43	6,00
		Mínimo	3,30	0,33	4,04
<b>35-49</b> anos	120	Média	4,24	0,37	4,53
		DP	2,07	0,12	2,46
		Máximo	4,61	0,40	4,98
		Mínimo	3,86	0,35	4,09
<b>50-64</b> anos	118	Média	5,07	0,37	3,58
		DP	1,99	0,10	2,00
		Máximo	5,43	0,38	3,95
		Mínimo	4,71	0,35	3,22
<b>65-79</b> anos	294	Média	6,19	0,40	3,27
		DP	3,19	0,16	1,87
		Máximo	6,55	0,41	3,49
		Mínimo	5,82	0,37	3,06
<b>&gt;80</b> anos	224	Média	7,52	0,38	2,51
		DP	4,19	0,14	1,29
		Máximo	8,07	0,40	2,68
		Mínimo	6,96	0,36	2,34



**Tabela 27. Parâmetros farmacocinéticos do grupo CLcr.**

		n	t <sub>1/2</sub> (h)	V <sub>d</sub> (L/kg)	CL (mL/min)	ke (h <sup>-1</sup> )
<60 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	157	Média	8,38	0,38	2,16	0,10
		DP	4,22	0,16	1,12	0,05
		Máximo	23,80	1,15	6,95	0,42
		Mínimo	1,60	0,09	0,26	0,03
≥60 e <120 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	504	Média	5,64	0,38	3,46	0,16
		DP	3,03	0,14	1,99	0,09
		Máximo	28,00	1,62	15,44	0,74
		Mínimo	0,90	0,10	0,65	0,02
≥120 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	132	Média	4,47	0,37	4,50	0,19
		DP	1,92	0,11	2,39	0,10
		Máximo	11,80	0,84	15,63	0,59
		Mínimo	1,20	0,12	1,43	0,06

Após verificação da normalidade e da homogeneidade das variâncias, utilizou-se o teste de ANOVA para averiguar a existência de diferenças estatísticas entre os doentes dos diferentes grupos de idades e de Clcr. Os grupos supracitados apresentaram diferenças estatisticamente significativas considerando ke, t<sub>1/2</sub> e CL, mas não para o V<sub>d</sub> (*p-value*>0,05). No que respeita ao t<sub>1/2</sub>, o valor médio apresentado é consideravelmente superior ao valor de referência (2-3horas), sendo estes valores elevados associados a doentes com CLcr < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. No caso da terapêutica em regime de dose única diária, como é o caso da maioria dos doentes da sub-população em estudo, a fase de distribuição tende a ser mais prolongada, originando um t<sub>1/2</sub> superior e por sua vez uma CL inferior para o fármaco [48]. Face aos resultados encontrados e apresentando-se a Clcr com a correlação mais forte, foi avaliada a influência que a idade poderia ter em cada um dos sub-grupos da Clcr (Tabela 28).

**Tabela 28. Parâmetros farmacocinéticos entre o grupo Idade e CLcr (valores médios).**

CLcr (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	n	Idade (anos)	t <sub>1/2</sub> (h)	V <sub>d</sub> (L/kg)	CL (mL/min)
<60	-	18-34	-	-	-
	-	35-49	-	-	-
	17	50-64	6,38	0,35	2,58
	48	65-79	8,65	0,41	2,24
	91	>80	8,60	0,38	2,06
≥60 e <120	13	18-34	3,68	0,40	4,33
	69	35-49	4,22	0,37	4,35
	81	50-64	5,01	0,37	3,52
	212	65-79	5,75	0,40	3,49
	129	>80	6,82	0,38	2,79
≥120	24	18-34	3,90	0,37	5,40
	50	35-49	4,17	0,38	4,85
	20	50-64	4,18	0,36	4,69
	34	65-79	5,43	0,37	3,34
	4	>80	5,00	0,28	3,57

A CLcr é utilizada como marcador da função renal. A CL da amicacina é predominantemente renal, nomeadamente por filtração glomerular, estando substancialmente reduzida quando há comprometimento da função renal (valor abaixo de 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, segundo a *National Kidney Foundation*). A existência de lesão renal associada à idade avançada da população poderá reduzir a capacidade de eliminação da amicacina, aumentando, assim o seu  $t_{1/2}$  e diminuindo a CL da amicacina conforme evidenciado na Tabela 27. Por sua vez, a idade não parece influenciar o  $V_d$  do fármaco, o qual parece manter-se independente da CLcr e do peso, sugerindo a existência de outros fatores fisiopatológicos que o podem alterar.

## **5 – Conclusão**

---

A amicacina é um fármaco que tem vindo a ser utilizado no tratamento de infeções graves causadas por microrganismos multirresistentes. As suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas aliadas às subpopulações de doentes em que o fármaco é utilizado, circunscrevem a necessidade de monitorização farmacocinética, de modo a alcançar regimes terapêuticos ótimos.

O trabalho conducente à elaboração da presente dissertação permitiu analisar os resultados da monitorização farmacocinética da amicacina ao longo de oito anos no CHUC. Analisando os resultados inerentes ao presente estudo verificou-se que a população é maioritariamente idosa, o que implica uma especial atenção e importância da monitorização farmacocinética, considerando as comorbilidades associadas à idade.

- A caracterização demográfica da população em estudo revela um maior número de indivíduos do sexo masculino e a média da idade é característica de uma população idosa, sendo que dos doentes incluídos no estudo, 53,19% têm mais de 65 anos.
- O maior número de doentes monitorizados e monitorizações registados em 2014 revelam que a equipa de clínica está sensibilizada para a necessidade e importância da monitorização terapêutica deste fármaco.
- Quanto ao regime terapêutico instituído para a amicacina, o regime de dose única diária logo “*a priori*” foi sem dúvida o mais utilizado, estando de acordo com a preferência referida na literatura. Tal facto aumenta a probabilidade de a terapêutica ser bem-sucedida, contribuindo para diminuir a probabilidade de resistências microbiológicas a este antibiótico.
- A variabilidade interindividual, explicada pelas diferenças fisiopatológicas dos doentes pode refletir-se nos parâmetros farmacocinéticos da amicacina ( $V_d$ ,  $t_{1/2}$ ), dificultando a interpretação dos resultados, sendo, por isso, de grande importância clínica a identificação dos fatores que influenciam a sua farmacocinética, nomeadamente a idade, peso e CLcr.
- A influência da idade e CLcr, perante as características da população, permitiu concluir que, para a amostra em estudo, existe uma notória diminuição da CL da amicacina em indivíduos idosos com alguma lesão renal, o que implica  $t_{1/2}$  mais longos.
- O presente trabalho corrobora que a monitorização da amicacina suporta as decisões clínicas para uma individualização da terapêutica, melhorando a assistência ao doente com conseqüente diminuição do risco de toxicidade.



1. SEELEY, ROD; STEPHENS, TRENT; TATE, PHILIP - **Anatomia & Fisiologia**. Aparelho Urinário. Lusociência. 6, (2007), p. 959-991;
2. CALVO, M. G. [et. al]. (1992). **Farmacocinética clínica**. [Acedido a 4 de Dezembro de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap212.pdf>;
3. ABREU, PATRÍCIA; SESSO, RICARDO; RAMOS, LUIZ - **Aspetos renais no idoso**. Jornal Brasileiro Nefrologia. 20, 2 (1998), p. 158-165;
4. BASTOS, MARCUS; BREGMAN, RACHEL; KIRSZTAJN, GIANNA - **Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável**. Revista Assoc Med Bras. 56, 2 (2010), p. 248-53;
5. BONEGIO, RGB; SALANT, DJ. - **Glomerular Diseases**. ACP Medicine. 2011, p. 1-27;
6. VERONESE, FRANCISCO [et al.] - **Síndrome nefrótica primária em adultos**. Rev HCPA. 30,2 (2010), p. 131-139;
7. DAVISON A.M. [et. al] - **Oxford Textbook of Clinical Nephrology**, 2nd ed., Editorial Oxford Medical Publications (1998);
8. AUCLAIR, PIERRE; LESSARD, CELINE; BERGERON, MICHEL - **Renal Pharmacokinetic Changes of Gentamicin during Enterococcal Pyelonephritis**. Antimicrobial agents and chemotherapy. 32, 5 (1988), p. 736-739;
9. CUF + Saúde - **Insuficiência renal**. [Acedido a 10 de Outubro de 2015]. Disponível na Internet: <https://www.saudecuf.pt/mais-saude/doencas-a-z/insuficiencia-renal>;
10. COSTA, JOSÉ; NETO, OSVALDO; NETO, MIGUEL - **Insuficiência renal aguda**. Medicina, Ribeirão Preto, Simpósio: Urgências e emergências nefrológicas. 36, 1 (Abril/Dezembro 2003), p. 307-324;
11. SCHOR, NESTOR; SANTOS, OSCAR; BOIM, MIRIAN - **Insuficiência Renal Aguda**. Guia Pratico de Urologia. 13 (2000), p. 65-71;
12. PERICO, NORBERTO; REMUZZIHELANCET, GIUSEPPE. Lancet. 4 (2016);
13. PINTO, PATRÍCIA [et. al] - **Insuficiência renal aguda nefrotóxica: prevalência, evolução clínica e desfecho**. Jornal Brasileiro Nefrologia. 31, 3 (2009), p. 183-189;
14. PERES, LUÍS; CUNHA, ADEMAR; SCHÄFER, JÚNIOR - **Biomarcadores da injúria renal aguda**. Jornal Brasileiro Nefrologia. 35, 3 (2013), p. 229-236;
15. WOOTEN, J. M. - **Rules for Improving Pharmacotherapy in Older Adult Patients: Part I (Rules 1-5)**. Southern Medical Journal. 108, 2 (2015), p. 97-104;
16. STEGEMANN, S. [et al.] - **Geriatric drug therapy: Neglecting the inevitable majority**. Ageing Research Reviews. 9, 4 (2010), p. 384-398;
17. CORSONELLO, A.; PEDONE, C.; INCALZI, R. - **Age-Related Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes and Related Risk of Adverse Drug Reactions**. Current Medicinal Chemistry. 17, 6 (2010), p. 571-584;
18. WALKER, R. - **Clinical Pharmacy and Therapeutics** (5ª Ed). Livingstone, Churchill. (2012);
19. SWAN, SK; BENNET, WM - **Nephrotoxic acute renal failure**. Lazarus Jm & Brenner Bm. Acute renal failure. Churchill Livingstone, New York. 3 (1993), p. 237-392;
20. JUNIOR, JOÃO - **Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação**. Jornal Brasileiro Nefrologia 26, 3 (2004);
21. **K/DOQI** clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis. 39 (2002):(Suppl 2):S1-S246;
22. JHA, V.; GARCIA-GARCIA, G.; ISEKI, K. - **Chronic kidney disease: global dimension and perspectives**. Lancet. 382, 9888 (2013), p. 260-272;
23. **Portal da Diálise**. [Acedido a 24 de Outubro de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.portaldadialise.com/articles/doenca-renal-cronica-evidenciada-no-dia-mundial-do-rim>;

24. LEVIN, A. [et al.] - **Guidelines for the management of chronic diseases**. CMAJ. 179 (2008), p. 1154-62. [Acedido a 24 de Outubro de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/179/11/1154/DC1>;
25. PRADO, F. C.; RAMOS, J.; VALLE, J. - **Atualização Terapêutica**. Artes Médicas. 23 (2007);
26. CUNHA, M. S. [et al.] - **Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida em pacientes renais crônicos submetidos a tratamento hemodialítico**. Revista Fisioterapia e Pesquisa. 16, 2 (2009), p.155-160. [Acedido a 25 de Outubro de 2015]. Disponível na Internet: [www.revistasusp.sibi.usp.br/pdf/fpusp/v16n2/11.pdf](http://www.revistasusp.sibi.usp.br/pdf/fpusp/v16n2/11.pdf) >;
27. ANDOROGLO, M.; SARDENBERG, C.; SUASSUNA, P. - **Insuficiência renal crônica: etiologia, diagnóstico e tratamento**. Nefrologia urologia clínica. Sarvier. 2 (1998);
28. SODRÉ, FÁBIO; COSTA, JOSETE; LIMA, JOSÉ - **Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial**. Jornal Brasileiro Patologia Médica Lab. 43, 5 (2007), p. 329-337;
29. BONVENTRE, JOSEPH; VAIDYA, VISHAL; SCHMOUDER, ROBERT - **Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity**. Nat Biotechnol. 28, 5 (2010), p. 436-440;
30. FITZPATRICK, JJ.; WILSON, MH.; MCARDLE, NS.; STASSEN, LF. - **Renal disease and chronic renal failure in dental practice**. J Ir Dent Assoc. 54, 5 (2008), p. 215-217;
31. ALJAMA, PEDRO; ARIAS, MANUEL; VALDERRÁBANO, FERNANDO - **Insuficiência Renal Progressiva**. Jansseg-Cilag. 2000;
32. SCHIFFELERS, R.; STORM, G.; BAKKER-WOUDENBERG, I. - **Liposome-encapsulated aminoglycosides in pre-clinical and clinical studies**. J Antimicrob Chemother. 48, 3 (2001), p. 333-344;
33. BEGG, E. J.; BARCLAY, M. L. - **Aminoglycosides - 50 years on**. Br J Clin Pharmacol. 39, 6 (1995), p. 597-603;
34. CHAMBERS, H. F. M., C. - Goodman & Gilman - **As bases Farmacológicas da Terapêutica**. In: McGraw-Hill. 2011. 1505-1519;
35. EDSON, R. S.; TERRELL, C. L. - **The aminoglycosides**. Mayo Clin Proc. 74, 5 (1999), p. 519-528;
36. LECLERCQ, MARIE-PAULE; GLIPCZYNSKI, YOURI; TULKENS, PAUL - **Aminoglycosides: Activity and Resistance**. Antimicrobial agents and chemotherapy. 43, 4 (1999), p. 727-737;
37. LAKSHMI, P. KOTRA; JALAL HADDAD; SHAHRIA, MOBASHERY - **Aminoglycosides: Perspectives on Mechanisms of Action and Resistance and Strategies to Counter Resistance**. Antimicrob Agents Chemother. 44, 12 (2000), p. 3249-3256;
38. MARAGAKIS, L. L.; PERL, T. M. - **Acinetobacter baumannii: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options**. Clin Infect Dis. 46, 8 (2008), p. 1254-1263;
39. MOLINA, J. [et al.] - **Aminoglucósidos y polimixinas**. Titlerevista. 27, 3 (2009), p. 178-188;
40. MINGEOT-LECLERCQ, M. P.; GLUPCZYNSKI, Y.; TULKENS, P. M. - **Aminoglycosides: activity and resistance**. Antimicrob Agents Chemother. 43, 4 (1999), p. 727-737;
41. OSSWALD, W. G., S. - **Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas**. (2001), p. 863-871;
42. OLIVEIRA, JOÃO; CIPULLO, JOSÉ; BURDMANN, EMMANUEL - **Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos**. Braz J Cardiovasc Surg. 21, 4 (2006), p. 444-452;
43. ROUGIER, F. [et al.] - **Aminoglycoside nephrotoxicity: modeling, simulation, and control**. Antimicrob Agents Chemother. 47, 3 (2003), p. 1010-1016;
44. LACY, M. K. [et al.] - **The pharmacodynamics of aminoglycosides**. Clin Infect Dis. 27, 1 (1998), p. 23-27;

45. BURTON, M. E. [et al.] - **Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Principles of Therapeutic Drug Monitoring**. Fourth edition. Baltimore, Maryland: L. W. Wilkins, (2006);
46. ROBERTS, J. A. [et al.] - **Therapeutic drug monitoring of antimicrobials**. Br J Clin Pharmacol. 73, 1 (2012), p. 27-36;
47. WINTER, M. E. - **Aminoglycoside Antibiotics**. In: Basic Clinical Pharmacokinetics. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, (2009);
48. TURNIDGE, J. - **Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides**. Infect Dis Clin North Am. 17, 3 (2003), p. 503-528;
49. DELATTRE, I. K. [et al.] - **Population pharmacokinetic modeling and optimal sampling strategy for Bayesian estimation of amikacin exposure in critically ill septic patients**. Ther Drug Monit. 32, 6 (2010), p. 749-756;
50. BAUER, L. - **Applied Clinical Pharmacokinetics 3/E**. 2014. 9780071794596;
51. FREEMAN, C. D. [et al.] - **Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice**. J Antimicrob Chemother. 39, 6 (1997), p. 677-686;
52. BAILEY, T. C. [et al.] - **A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides**. Clin Infect Dis. 24, 5 (1997), p. 786-795;
53. BACOPOULOU, F. [et al.] - **A study of once-daily amikacin with low peak target concentrations in intensive care unit patients: pharmacokinetics and associated outcomes**. J Crit Care. 18, 2 (2003), p. 107-113;
54. MURRY, K. R. [et al.] - **Pharmacodynamic characterization of nephrotoxicity associated with once-daily aminoglycoside**. Pharmacotherapy. 19, 11 (1999), p. 1252-1260;
55. CONLY, J.; GOLD, W.; SHAFRAN, S. - **Once-daily aminoglycoside dosing: A new look at an old drug**. Can J Infect Dis. 5, 5 (1994), p. 205-206;
56. PARKER, S. E.; DAVEY, P. G. - **Once-daily aminoglycoside dosing**. Lancet. 341, 8841 (1993), p. 346-347;
57. DELATTRE, I. K. [et al.] - **Population pharmacokinetic modeling and optimal sampling strategy for Bayesian estimation of amikacin exposure in critically ill septic patients**. Ther Drug Monit. 32, 6 (2010), p. 749-756;
58. LEYKIN, Y; MIOTTO, LINDA; PELLIS, TOMMASO - **Pharmacokinetic considerations in the obese**. Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology. 25 (2011), p. 27-36;
59. OMS. **Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation**. Geneva (2002);
60. PESTANA [et al.] - **Análise de dados para Ciências sociais**. Edições Sílabo, Lda. (1998);
61. MORIKE, K.; SCHWAB, M.; KLOTZ, U. - **Use of aminoglycosides in elderly patients. Pharmacokinetic and clinical considerations**. Drugs Aging. 10, 4 (1997), p. 259-277;
62. ROBERTS, J. A. [et al.] - **Therapeutic drug monitoring of antimicrobials**. Br J Clin Pharmacol. 73, 1 (2012), p. 27-36;
63. UHART, M. [et al.] - **Guidelines for aminoglycoside use and applicability to geriatric patients**. Med Mal Infect. 43, 3 (2013), p. 118-122;
64. VELISSARIS, D. [et al.] - **Pharmacokinetic changes and dosing modification of aminoglycosides in critically ill obese patients: a literature review**. J Clin Med Res. 6, 4 (2014), p. 227-233;
65. PEREZ, F.; ENDIMIANI, A.; BONOMO, R. A. - **Why are we afraid of Acinetobacter baumannii?** Expert Rev Anti Infect Ther. 6, 3 (2008), p. 269-271;



66. GIAMARELLOU, H.; ANTONIADOU, A.; KANELLAKOPOULOU, K. - **Acinetobacter baumannii: a universal threat to public health?** Int J Antimicrob Agents. 32, 2 (2008), p. 106-119;
67. PEREZ, F. [et al.] - **Global challenge of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii.** Antimicrob Agents Chemother. 51, 10 (2007), p. 3471-3484;
68. DGS. Orientação N° 029/2011 de 24/08/2011. **Princípios gerais de antibioterapia** - atualização de 24/08/2011. Lisboa: Direção Geral da Saúde. [Acedido a 4 de Dezembro de 2015]. Disponível na Internet: [http://www.dgs.pt.](http://www.dgs.pt;);
69. CASTRO, RODRIGO [et al.] - **Comorbidades e sinais de alerta da pneumonia adquirida na comunidade: análise de pacientes com mais de 50 anos.** Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde. 33, 2 (2008), p. 70-73;
70. CARSON, P. - **Pharmacologic treatment of congestive heart failure.** Clin Cardiol. 19 (1996), p. 271-277;
71. LAUTRETTE, ALEXANDRE; [et al.] - **High creatinine clearance in critically ill patients with community-acquired acute infectious meningitis.** BMC Nephrology. 12, 124 (2012), p. 2-7;
72. FRONTINI, R; MIHARIJA; GALA T SYKORA J. - **EAHP survey 2010 on hospital pharmacy in Europe: parts 4 and 5.** Clinical services and patient safety. Eur J Hosp Pharm. 20 (2013), p. 69-73;
73. ROBERTS JA; JOYNT GM; CHOI GY; GOMERSALL CD LIPMAN J. - **How to optimize antimicrobial prescriptions in the Intensive Care Unit: principles of individualised dosing using pharmacokinetics and pharmacodynamics.** Int J Antimicrob Agents. 39 (2012), p. 187-192;
74. Stanford Hospital & **Clinics Aminoglycoside Dosing Guidelines 2013;**
75. PELOQUIN, C. [et al.] - **Aminoglycoside Toxicity: Daily versus Twice-weekly Dosing for Treatment of Mycobacterial Diseases.** Clinical Infectious Diseases. 34 (2004), p. 1538-1544;
76. American Society of Health-System Pharmacists - **Antibiotic Pharmacokinetic Monitoring.** 2011;
77. MATTHAIYOU, D. K.; DE WAELE, J.; DIMOPOULOS, G. - **What is new in the use of aminoglycosides in critically ill patients?** Intensive Care Med. 40, 10 (2014), p. 1553-1555;
78. PERES, LUÍS; CUNHA, ADEMAR; SCHÄFER, JÚNIOR - **Biomarcadores da injúria renal aguda.** Jornal Brasileiro Nefrologia. 35, 3 (2013), p. 229-236;
79. BICALHO, M. [et al.]. - **Drug-Induced Nephrotoxicity and Dose Adjustment Recommendations: Agreement Among Four Drug Information Sources.** International Journal of Environmental Research and Public Health. 12, 9 (2015);
80. TONG, JE; HOWELL, DN; FOREMAN, JW. - **Drug-induced granulomatous interstitial nephritis in a pediatric patient.** Pediatr Nephrol. 22 (2007), p. 306-9;
81. YOSHIDA, T. [et al.] - **Monitoring changes in gene expression in renal ischemia-reperfusion in the rat.** Kidney Int. 61 (2002), p. 1646-54.



**ADH:** hormona anti-diurética cuja função é controlar a osmolalidade e o volume dos líquidos corporais, sendo secretada pela neuro-hipófise. Os neurónios cujos pericários se localizam principalmente nos núcleos supra-óticos do hipotálamo têm axónios que se dirigem para a neuro-hipófise, sendo a ADH libertada para o aparelho circulatório através das terminações destes neurónios. A secreção de ADH ocorre em resposta às pequenas variações na osmolalidade, no entanto são necessárias alterações substanciais na pressão arterial para alterar a secreção de ADH. Quando a osmolalidade do sangue aumenta ou a sua pressão diminui significativamente, a secreção de ADH aumenta e atua sobre o rim, conduzindo a um aumento da reabsorção de água. Isto porque os túbulos distais e os tubos coletores são relativamente impermeáveis à água na ausência da ADH. A retenção de água pelo rim diminui a osmolalidade e aumenta o volume sanguíneo e, conseqüentemente, a pressão arterial. Inversamente, quando a osmolalidade do sangue diminui ou a sua pressão aumenta, a secreção de ADH diminui [1]. Os indivíduos que não secretam ADH em quantidade suficiente desenvolvem problemas graves, como desidratação, diabetes insípida e desequilíbrios eletrolíticos [1].

**Biodisponibilidade:** é um termo farmacocinético que descreve a velocidade e o grau com que uma substância ativa ou a sua forma molecular terapêuticamente ativa é absorvida a partir de um medicamento e que se torna disponível no local de ação. Esta definição baseia-se no facto de a maioria dos fármacos alcançar os seus locais de ação diretamente a partir da circulação sistémica. Os fármacos de administração IV são injetados diretamente na circulação sistémica, pelo que a quantidade administrada equivale à quantidade que alcança a circulação sistémica, e a sua biodisponibilidade é, por definição, igual a 1 (ou 100%). Em contrapartida, a absorção gastrointestinal incompleta e o metabolismo hepático de “primeira passagem” diminuem a biodisponibilidade de um fármaco administrado por via oral.

**Cistatina C:** é um inibidor da protease de cisteína, sintetizada por todas as células nucleadas no corpo. É filtrada livremente pelo glomérulo, mas completamente reabsorvida, não sofrendo fenómenos de secreção. A excreção urinária da proteína cistatina C, de baixo peso molecular, atualmente reconhecida como um marcador endógeno da disfunção renal, correlaciona-se com a gravidade da lesão tubular aguda. Como os níveis sanguíneos de cistatina C não são significativamente afetados pela idade, sexo, raça, ou massa muscular [78], assume-se geralmente como um marcador capaz de estimar a função glomerular em doentes que apresentam caquexia ou que estejam no início da IRA, em que a Crsér poderia subestimar a verdadeira função renal. No entanto, a cistatina C é mais um marcador da TFG, em vez de um biomarcador da lesão renal aguda primária, contudo parece ser mais sensível do que a equação do estudo MDRD no diagnóstico precoce da IRC, particularmente na população idosa [4]. Estudos prospetivos mostram que o aumento da cistatina C significativamente precede o aumento dos níveis de creatinina em um ou dois dias [78]. No entanto, algumas patologias (por exemplo: disfunções tireoidianas, a obesidade, a inflamação) e o uso de corticosteroides podem interferir nos seus níveis séricos [78].

**Clearance:** é o volume plasmático depurado de fármaco por unidade de tempo. Estando relacionada com o  $V_d$  e com a  $k_e$ , que, conjuntamente, determinam a dose de manutenção e a concentração plasmática do fármaco.

**Creatinina:** metabolito endógeno, até há muito recentemente, considerada o marcador endógeno cujo perfil mais se assemelhava àquele que uma substância endógena ideal podia ter para medir a TFG. Infelizmente, apresenta algumas limitações e várias fórmulas destinadas a estimar a TFG têm sido publicadas. Estas fórmulas usam variáveis demográficas e clínicas conhecidas como substitutos para os fatores fisiológicos não mensurados que afetam o nível de produção de creatinina [4]. As fórmulas mais comumente utilizadas são as de *Cockcroft e Gault, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)* e *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*. A fórmula *Cockcroft e Gault* foi a primeira equação a ter aceitação e a estimar a depuração da creatinina. Na sua descrição original, a equação *Cockcroft e Gault* baseou-se na excreção urinária de creatinina em homens caucasianos hospitalizados, com idade entre 18 a 92 anos, e com função renal normal [4]. Não foi padronizada para uma BSA de 1,73 m<sup>2</sup>, sendo necessária uma correção para mulheres [4]. Esta fórmula sistematicamente superestima a TFG porque a secreção de creatinina tubular e o aumento de peso devido à obesidade ou sobrecarga de fluidos não são considerados [4]. A equação do MDRD foi originalmente desenvolvida com base nos dados do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* em doentes com IRC, portanto não incluiu indivíduos saudáveis. O padrão-chave utilizado no desenvolvimento da equação MDRD foi a CL de iotalamato-1125 e, portanto, estima a TFG (em mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e não a depuração da creatinina [4]. O grupo CKD-EPI desenvolveu recentemente, a partir de um estudo de coorte, que incluiu indivíduos com e sem IRC, uma nova equação, sendo uma variação da fórmula do MDRD [4]. A equação, denominada de CKD-EPI usa as mesmas quatro variáveis que a equação do MDRD, mas, comparativamente, apresenta um melhor desempenho e previsão de risco [4]. Atualmente, as fórmulas que estimam a TFG estão disponíveis em programas para computadores, nas páginas da Internet da *National Kidney Foundation* ou sob a forma de tabelas.

**Débito plasmático renal:** é igual ao produto entre o débito renal e a percentagem de sangue constituída por plasma. Uma vez que o hematócrito é a percentagem de sangue constituída por elementos figurados, a percentagem correspondente ao plasma será a diferença entre 100 e o hematócrito. Para um hematócrito de 45, a percentagem do sangue constituída por plasma é de 55%. Deste modo, o débito plasmático renal corresponde a 55% do débito renal, ou seja,  $1175 \text{ mL/minuto} \times 0,55 = 646,8 \text{ mL/minuto}$ , o que dá aproximadamente 650 mL plasma/minuto [1].

**Débito renal:** quantidade de sangue que atravessa os rins por minuto; que é igual ao débito cardíaco (5600 mL sangue/minuto) vezes a percentagem (21%; fração renal) do débito cardíaco que entra no rim. O que vai dar -  $5600 \text{ mL sangue/minuto} \times 0,21 = 1176 \text{ mL sangue/minuto}$  [1].

**Depuração:** pode ser conceituada como a taxa à qual o plasma teria que ser depurado do fármaco para justificar a cinética da mudança observada na quantidade total do fármaco no corpo, partindo do princípio de que todo o fármaco no corpo está presente na mesma concentração do que a do plasma. Assim, o metabolismo e a excreção são frequentemente designados, no seu conjunto, como mecanismos de depuração.

**FABPs:** são uma família de pequenas proteínas citosólicas que facilitam a  $\beta$ -oxidação mediante a ligação e o transporte de ácidos gordos de cadeia longa. Além disso, a ligação seletiva para os produtos de peroxidação lipídica limita a toxicidade celular subsequente e este

papel protetor provocou interesse nas FABPs como potenciais marcadores de lesão celular [78]. O tipo hepático ou L-FABP (ou FABP-I) é uma proteína sintetizada pelo fígado que se distribui no fígado, no intestino e no epitélio do túbulo renal proximal. A expressão de L-FABP mostrou ter características protetoras de danos tubulointersticiais renais e impediu o acúmulo de produtos da peroxidação lipídica [78].

**Fármaco nefrotóxico:** é definido como um agente terapêutico que detém a capacidade de danificar a função renal, como resultado de toxicidade direta ou por comprometer a perfusão renal [79].

**Fração de filtração:** é fração do plasma circulante no rim que é filtrada pelas membranas de filtração para o lúmen da cápsula de *Bowman* com o intuito de ser transformada em filtrado. A fração de filtração é de cerca de 19% do plasma que circula no rim (650 mL plasma/minuto  $\times$  0,19 = 123,5 mL plasma/minuto) [1]. Deste modo, são produzidos 125 mL de filtrado por minuto. A quantidade de filtrado produzida por minuto é a TFG e equivale a aproximadamente 180 L de filtrado produzidos diariamente.

**Hormona natriurética:** é uma hormona polipeptídica secretada por células do músculo cardíaco situadas na aurícula direita quando o volume de sangue na aurícula direita aumenta e as distende. Esta hormona inibe a secreção de ADH pela neuro-hipófise e a reabsorção de  $\text{Na}^+$  no rim, conduzindo à produção de grandes volumes de urina diluída [1].

**IL-18:** é uma citocina pró-inflamatória que é constitutivamente expressa nas células intercaladas do túbulo distal e do túbulo coletor no rim humano saudável [78]. Além disso, estas células contêm três componentes principais necessários para que ocorra a liberação desta citocina ativa e pró-inflamatória, apelidada pró-IL-18, o P2X7, e a cisteína protease intracelular caspase-1, a qual converte a pró-forma da IL-18 na sua forma ativa, que seguidamente, sai da célula tubular para o lúmen e, aumenta os seus níveis urinários na IRA [78]. Tornando-se assim útil como um marcador para a lesão tubular proximal com necrose tubular aguda. No entanto, ao efetuar-se uma análise prospetiva, a IL-18 não demonstrou capacidade de prever o posterior desenvolvimento da IRA [78]. No entanto, os seus níveis aumentam em vários estados fisiopatológicos como artrite inflamatória, doenças inflamatórias do intestino, lúpus eritematoso sistémico, psoríase, hepatite e esclerose múltipla, carecendo por isso de especificidade para a IRA.

**Inulina:** exceto por ser um polímero da frutose e por isso um marcador exógeno, a inulina preenche os demais critérios que um marcador ideal de filtração glomerular deve apresentar. Por outro lado, o seu uso na rotina de avaliação de função renal apresenta algumas dificuldades, tais como: padronização estrita do método, infusão endovenosa contínua do marcador, dosagem laboratorial complexa e trabalhosa, elevado custo económico e a possibilidade de desencadear reações de hipersensibilidade.

**Velocidade de Eliminação ( $k_e$ ):** de um fármaco influencia o seu  $t_{1/2}$  e, portanto, determina a frequência de doses necessárias para manter os níveis plasmáticos terapêuticos do fármaco.

**KIM-1:** apresenta-se como uma glicoproteína transmembranar do tipo um, com um domínio de imunoglobulina e mucina que não é detetável no tecido renal normal ou na urina, mas é expresso em níveis muito elevados em células do epitélio tubular proximal renal em rins de humanos e de roedores após lesão isquémica ou tóxica [78]. O KIM-1 (representado

como Kim-I em roedores, KIM-I em seres humanos) detém um aumento marcadamente elevado após 24-48 horas no túbulo proximal do rim pós-isquémico do rato. A forma solúvel de KIM-I humana tem sido detetada na urina de doentes com necrose tubular aguda, podendo ser utilizado como um biomarcador útil na lesão tubular proximal renal, facilitando assim o diagnóstico precoce da doença, bem como o diagnóstico diferencial da lesão renal [78].

**Microalbuminúria:** definida como a presença de 30 a 300 mg de albumina na urina de 24 horas, ou uma taxa de excreção de 20 a 200 µg de albumina por minuto [28]. O mecanismo fisiopatológico que explicaria a microalbuminúria está baseado num processo inflamatório sistémico, levando a uma disfunção endotelial e um conseqüente aumento da permeabilidade capilar [28]. Em doentes diabéticos do tipo I, este marcador indica a presença de nefropatia diabética em estágio pré-clínico [28].

**NAG:** é uma enzima lisossômica que se encontra predominantemente nos túbulos proximais [78]. Assim, o aumento da atividade desta enzima na urina sugere a existência de uma lesão nas células tubulares e, portanto, pode ser útil como um marcador urinário específico para essas células tubulares. Devido ao seu elevado peso molecular, a NAG não é praticamente filtrada no glomérulo e por isso, no decurso da doença renal ativa, os níveis de excreção urinária da NAG permanecem persistentemente elevados [78]. No entanto, a utilização da NAG como um biomarcador permanece limitada devido ao facto de a sua excreção urinária estar também elevada em doenças como, a nefropatia diabética, hipertireoidismo e doenças reumáticas [78].

**Necrose tubular aguda:** trata-se de uma patologia que envolve a morte das células tubulares, sendo uma das causas e manifestações da IRA na sua forma renal. Pode ser classificada como tóxica ou isquémica. O primeiro tipo ocorre quando as células tubulares são expostas a substâncias tóxicas, por outro lado, a isquémica ocorre quando as células tubulares não recebem oxigênio suficiente. A infeção pode ser uma das causas, bem como toxinas tanto endógenas como exógenas. De entre as toxinas exógenas salientam-se os contrastes radiológicos, os inibidores da calcineurina, antibióticos (ex.: aminoglicosídeos), agentes citotóxicos (ex.: cisplatina) e antifúngicos (ex.: anfotericina B). De entre as toxinas endógenas contam-se as formadas devido à rabdomiólise e a hemólise.

**Nefrite intersticial:** consiste numa lesão primária dos túbulos e interstícios renais, resultando na diminuição da função renal. O mecanismo exato não é conhecido mas as manifestações de hipersensibilidade extra-renais apontam para um mecanismo imuno-alérgológico de base. Cerca de 70% dos casos são causados por fármacos, como por exemplo, antibióticos (beta-lactâmicos, sulfonamidas, quinolonas, rifampicina), AINEs e diuréticos [80].

**Netrina-I:** é um dos mais recentes biomarcadores de lesão renal, sendo uma molécula relacionada à laminina (glicoproteína importante na adesão celular) pouco expressa em células epiteliais tubulares de rins normais. Por oposição, encontra-se em elevadas concentrações na urina de animais roedores com IRA [78]. Para além disso, doentes com IRA isquémica induzida por agentes de contraste radiográficos, septicémia ou fármacos têm revelado níveis urinários de netrina-I significativamente mais elevados do que aqueles observados em indivíduos saudáveis [78]. Portanto, a netrina-I urinária é um

promissor biomarcador, pois apresenta um acréscimo precoce para a detecção de lesão renal e também pode servir como biomarcador universal para a IRA.

**NGAL:** é uma glicoproteína da família lipocalina. Apresenta baixos níveis de expressão em vários tecidos humanos, incluindo pulmão, estômago, cólon e células epiteliais localizadas no túbulo proximal. Foi identificada como uma das mais rápidas proteínas formadas por expressão aumentada de genes na fase precoce do rim pós-isquêmico em modelos animais utilizando ratos, sendo detetada na primeira amostra de urina dentro de 2 horas após isquemia e exibindo níveis correlacionados com a duração da isquemia (quanto maior a duração da isquemia, maior a expressão da NGAL) [78]. Dos diversos novos biomarcadores renais recentemente caracterizados, a NGAL tem recebido maior interesse por parte da comunidade científica uma vez que constitui um preditor útil na fase precoce da IRA, quer em amostras de urina quer plasmáticas. No entanto, existem algumas limitações sobretudo em doentes com causas multifatoriais de IRA. Por outro lado, os seus níveis basais são maiores em doentes com neoplasias e infeções bacterianas sistêmicas e por conseguinte estas circunstâncias podem ser fatores de confusão [78].

**Peptídeo-1 quimiotático para monócitos (MCP-1):** no passado constatou-se que o RNAm do MCP-1 tem a sua expressão aumentada na lesão isquêmica. Por conseguinte o MCP-1 tem sido avaliado como um biomarcador para os processos inflamatórios mononucleares que ocorrem após IRA induzida por isquemia [78]. Estudos adicionais reportaram que o MCP-1 age como uma potente quimiocina produzida pelas células renais, procedendo como um mediador de lesão renal aguda isquêmica e tóxica [78]. Em conclusão, a concentração do MCP-1 na urina pode ser um biomarcador útil da IRA, possivelmente fornecendo informações complementares daquelas derivadas da análise da NGAL.

**Pielonefrite:** caracteriza-se por uma inflamação do bacinete, da medula e do córtex renal e que, geralmente, tem origem numa infeção bacteriana do bacinete que depois se estende para o próprio rim [1]. Existem vários tipos de bactérias que podem causar esta inflamação, incluindo a *Escherichia coli*. Assim, resulta de processos repetidos de infeção e inflamação renal com consequente cicatrização dos corpúsculos renais e nefrónios, comprometendo a função renal, nomeadamente, a capacidade do rim de concentrar a urina.

**Pressão colóide osmótica:** é o poder de absorção de água das proteínas presentes no plasma e cujo tamanho não lhes permite atravessar as paredes dos capilares do glomérulo - por isso têm tendência para reter líquidos no sangue [1].

**Pressão hidrostática:** é a pressão do líquido em cada compartimento (nos capilares glomerulares e no espaço urinário).

**Proteínas ligadas a ácidos gordos (fração hepática):** desempenham um papel fundamental no transporte intracelular de ácidos gordos livres no túbulo proximal após a reabsorção conjunta desses ácidos com a albumina [28]. A L-FABP está expressa no túbulo proximal, e a sua presença na urina está associada à lesão tubulointersticial renal. Um exemplo elucidativo seria a isquemia renal, a qual promoveria aumento do stress oxidativo, conduzindo à oxidação dos ácidos gordos ligados a essas proteínas [28]. Nesse complexo, as espécies reativas de oxigénio lesariam a membrana celular, permitindo a saída das L-

FABP para o lúmen do túbulo proximal e a posterior excreção urinária [28]. A vantagem deste marcador é a sua especificidade renal.

**Renina-Angiotensina-Aldosterona:** a renina é uma enzima secretada pelas células do aparelho justaglomerular. A taxa de secreção de renina aumenta se a pressão arterial nas arteríolas aferentes diminuir, ou se a concentração de  $\text{Na}^+$  no filtrado for diminuindo à medida que passa pelas células da mácula densa do aparelho justaglomerular [1]. A renina quando presente na circulação sistémica atua sobre o angiotensinogénio e converte-o em angiotensina I. Seguidamente, a enzima de conversão da angiotensina converte a angiotensina I em angiotensina II. A angiotensina II detém propriedades de vasoconstritoras, aumentando a resistência periférica e consequentemente a pressão arterial. Concomitantemente, este peptídeo aumenta a taxa de secreção da aldosterona, a sensação de sede, o apetite para alimentos salgados e a secreção de ADH [1]. A taxa de secreção da renina diminui se a pressão arterial na arteríola aferente, ou a concentração de  $\text{Na}^+$  no filtrado, aumentarem à medida que este passa pela mácula densa do aparelho justaglomerular [1]. Um grande decréscimo na concentração de  $\text{Na}^+$  no líquido intersticial atua diretamente sobre as células secretoras de aldosterona no córtex supra-renal, de modo a aumentar a taxa de secreção da hormona. A aldosterona é uma hormona esteróide secretada pelas células corticais da glândula suprarrenal, e mediante a corrente sanguínea esta hormona faz o percurso até as células do tubo distal e tubo coletor. A combinação das moléculas de aldosterona com as suas moléculas recetoras aumenta a síntese das moléculas proteicas de transporte, facto que acresce o transporte de  $\text{Na}^+$  através das membranas basal e apical das células do nefrónio [1]. Resultando num aumento da passagem de  $\text{Na}^+$  do filtrado para o sangue. Quando presente a hiposecreção de aldosterona a velocidade de transporte de  $\text{Na}^+$  diminui. Perante tal facto, a concentração do  $\text{Na}^+$  nos túbulos distais e nos tubos coletores permanece elevada. Sendo a concentração de solutos no filtrado superior à normal, a capacidade para a água sair por osmose do tubo distal e do tubo coletor diminui, o volume de urina aumenta e a sua concentração de  $\text{Na}^+$  é mais elevada [1].

**Ribossoma:** assume-se como um distinto complexo de ribonucleoproteínas, sendo o responsável pela síntese de cadeias polipeptídicas, baseadas nas informações contidas no RNAm. Os ribossomas bacterianos são organelos celulares constituídos por duas subunidades, 30S e 50S [37].

**Síndrome nefrítica:** caracteriza-se por edema, hipertensão, hematuria e graus variáveis de insuficiência renal, além de uma proteinúria pouco intensa (menos de 3 g de proteína por  $1,73 \text{ m}^2$  de superfície corporal em 24 horas). A nefrite pode ser acompanhada de uma diminuição relativamente rápida da TFG. A doença pode estar limitada aos rins (primária) ou ser secundária a doenças autoimunes ou infecciosas [5].

**Síndrome nefrótica:** caracteriza-se pela perda intensa e prolongada de proteínas pela urina (excreção urinária com mais de 3,5 g de proteína por  $1,73 \text{ m}^2$  de superfície corporal em 24 horas, ou maior do que 50 mg/kg de peso em 24 horas), valores sanguíneos de proteínas diminuídos (especialmente a albumina), retenção excessiva de sal e água e valores aumentados de lípidos no sangue [6]. Os doentes podem apresentar hipercoagulabilidade decorrente da perda urinária de antitrombina e apresentam o risco aumentado de desenvolverem trombose venosa e embolia pulmonar [5].



**Semi-vida ( $t_{1/2}$ ):** tempo durante o qual a concentração do fármaco no plasma diminui para a metade do seu valor original. Permite o cálculo do intervalo posológico necessário para manter a concentração plasmática do fármaco dentro da faixa terapêutica. Uma diminuição na CL ou um acréscimo no  $V_d$  de um fármaco tendem a prolongar o  $t_{1/2}$  de eliminação e, portanto, a potencializar o efeito do fármaco sobre o órgão-alvo. Com o processo de envelhecimento, a massa muscular esquelética diminui, facto que pode diminuir o  $V_d$ , sendo necessário ter em consideração esta circunstância no processo de determinação de esquemas posológicos.

**Ureia:** é o principal metabolito nitrogenado derivado da degradação de proteínas pelo organismo, sendo 90% excretado pelos rins e correspondendo a aproximadamente 75% do nitrogénio não-proteico excretado [28]. Apesar de ser o primeiro marcador endógeno utilizado, a ureia não é completamente fiável, pois os seus níveis são mais vulneráveis a alterações por causas não relacionadas com a TFG. Por exemplo, uma dieta com um elevado consumo de proteínas, destruição tecidual, hemorragia gastrointestinal de grande importância e terapia com corticosteroides podem determinar um aumento nos níveis de ureia plasmática, enquanto uma dieta pobre em proteínas e doença hepática podem levar a uma redução. Além disto, 40-50% da ureia filtrada pode ser reabsorvida pelos túbulos, embora a proporção esteja reduzida na insuficiência renal avançada [4].

**Vanina-I:** é uma ectoenzima epitelial que está ancorada à glicosilfosfatidilinositol, participando na resposta ao stress oxidativo *in vivo* e na conversão da panteteína em ácido pantotênico (vitamina B5) e cisteamina. A vanina-I é altamente expressa nos tecidos renais normais do homem e dos roedores [78]. Constatou-se que a elevada concentração urinária de vanina-I ocorre antes dos marcadores convencionais em ratos com lesão induzida por nefrotoxinas [81], sugerindo tratar-se de um potencial biomarcador para a deteção inicial da IRA. Inclusivamente, estudos em dois modelos animais de IRA induzida por fármacos revelaram que a vanina-I urinária é detetada antes das elevações de Crsér e dos biomarcadores urinários NAG, Kim-I e NGAL [81].

**Variável aleatória:** é resultante da soma de um grande número de efeitos provocados por causas independentes, em que o efeito de cada causa é negligenciável em relação à soma de todos os outros efeitos, então essa variável segue uma distribuição aproximadamente Normal.

**Volume distribuição ( $V_d$ ):** volume de líquido necessário para conter a quantidade total do fármaco absorvido no corpo, numa concentração uniforme equivalente à do plasma no estado de equilíbrio dinâmico. Calcula a dose de carga a administrar para se atingir rapidamente a concentração no estado de equilíbrio ( $C_{ss}$ ). A proporção de fármaco captada pelo corpo como um todo é maior quando o fármaco se distribui amplamente pelos tecidos corporais.