



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

FACULDADE DE FARMÁCIA

**CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL CINÉTICO
DE GENTAMICINA E VANCOMICINA EM
RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS**

Marília João da Silva Pereira Rocha

2006



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

FACULDADE DE FARMÁCIA

**CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL CINÉTICO
DE GENTAMICINA E VANCOMICINA EM
RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS**

DISSERTAÇÃO DE CANDIDATURA AO GRAU DE DOUTOR APRESENTADA
À FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Trabalho realizado no Laboratório de Farmacologia da Faculdade de
Farmácia da Universidade de Coimbra e orientado cientificamente
pelo Prof. Doutor Amílcar Falcão.

Marília João da Silva Pereira Rocha

2006

Os cuidados farmacêuticos devem conduzir a um aumento da eficácia, segurança, conforto, conveniência e adesão a um regime terapêutico por parte do doente. Assim, o farmacêutico hospitalar no âmbito da sua actividade clínica tem, ao seu dispor, ferramentas que lhe permitem atingir os objectivos enunciados, incluindo-se entre outras a monitorização terapêutica de fármacos. Sabendo que a variabilidade inter e intra-individual inviabiliza a utilização de um regime posológico uniformizado capaz de originar as concentrações séricas desejadas, afigura-se crucial desenvolver e implementar o conceito de individualização posológica. Assim sendo, torna-se necessário efectuar determinações séricas do fármaco e, ao mesmo tempo, proceder a uma avaliação da situação fisiopatológica e farmacoterapêutica dos doentes.

Este aspecto é particularmente importante quando estamos a falar de população pediátrica, uma vez que esta apresenta diferenças significativas nos processos de disposição dos fármacos quando utilizamos como termo de comparação o comportamento atribuído a um adulto relativamente ao mesmo regime farmacoterapêutico. Para além disso, mesmo dentro da pediatria, observam-se diferenças significativas entre crianças de diferentes faixas etárias. Apesar da farmacologia pediátrica ter experimentado importantes avanços num passado recente, desde sempre problemas éticos e logísticos associados à investigação neste tipo de doentes, tornaram impeditiva a obtenção de resultados e conclusões cientificamente válidas, tendo por isso sido já apelidada de “orfã terapêutica”.

A infecção e suas complicações no período pós-natal é uma situação relativamente comum e de etiologia diversa, estando o seu grau de incidência estreitamente relacionado ao grau de imaturidade apresentado pelo recém-nascido. Por esse motivo, a antibioterapia desempenha um papel da maior relevância, com destaque para os doentes internados nas Unidade de Cuidados Intensivos. Apesar disso, a informação disponível sobre a utilização de aminoglicósidos (particularmente de gentamicina) e vancomicina neste tipo de população é manifestamente insuficiente e não raras vezes contraditória no que diz respeito ao seu comportamento cinético, levando à existência de esquemas posológicos “a priori” diferenciados, muitos deles de complexa aplicação prática e que nem sempre se traduzem em eficácia máxima e toxicidade mínima.

No presente trabalho procedeu-se à caracterização do perfil cinético de gentamicina e vancomicina em recém-nascidos prematuros e grandes prematuros, utilizando para o efeito

informação proveniente da monitorização destes dois antibióticos na prática clínica. Após uma primeira etapa onde se procedeu a uma revisão bibliográfica do seu comportamento cinético no escalão etário pré-definido (recém-nascidos prematuros), seguiu-se a investigação conducente à determinação dos parâmetros farmacocinéticos da nossa população, à qual se associou a pesquisa do papel que algumas variáveis demográficas e clínicas poderão ter no sentido de se compreender e controlar tanto quanto possível as fontes de variabilidade inter e intra-individual.

Os resultados obtidos permitem-nos afirmar que o “peso actual” e as idades “gestacional” (gentamicina) ou “pós-concepcional” (vancomicina) provaram ser variáveis capazes de explicar alguma da variabilidade no comportamento cinético destes antibióticos nos nossos doentes. A análise de situações fisiopatológicas e/ou medicação concomitante, embora influente nalguns casos, demonstrou um peso específico claramente inferior no comportamento cinético destes antibióticos. Por último, importa sublinhar que os parâmetros farmacocinéticos determinados irão beneficiar de forma marcada a optimização dos regimes posológicos “a priori” e à “a posteriori” de gentamicina e vancomicina na nossa população.

A realização deste trabalho só foi possível graças à colaboração e amizade de todos aqueles que de perto o acompanharam.

Assim, desejo expressar os meus sinceros agradecimentos:

Ao Professor Doutor Amílcar Falcão pela orientação científica, sempre com muito empenho e permanente incentivo, para além do apoio, disponibilidade e provas de amizade demonstradas.

Professora Doutora Maria Margarida Carmona, por todo o apoio, disponibilidade, amizade e facilidades concedidas para a realização deste trabalho no Laboratório de Farmacologia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

À Anabela Almeida, Eunice Cunha e Alexandra Torres pelo apoio incondicional que em muito contribuíram para a concretização do presente estudo, para além da amizade constante com que me congratulo.

Aos Serviços Farmacêuticos na pessoa da sua directora, Dr^a Odete Isabel pelas facilidades concedidas para a concretização do presente estudo, e aos colegas pela amizade demonstrada.

Ao Laboratório de Hormonologia e Monitorização de Fármacos do Serviço de Patologia Clínica dos Hospitais da Universidade de Coimbra, nas pessoas da Dr^a Fátima Leitão e do Dr^o Jorge Santos, pela colaboração, amizade e empenho com que apoiaram a realização deste trabalho.

Ao Serviço da UCIRN da Maternidade Daniel de Matos, na pessoa da Dr^a Rosa Ramalho pelas facilidades concedidas para a realização do trabalho. O meu agradecimento à Dr^a Maria Eulália Afonso pela colaboração desinteressada,

disponibilidade e apoio, cedendo informação imprescindível à realização do presente estudo.

Em especial a toda a minha família e amigos com muito carinho pela paciência e apoio demonstrados nos momentos mais difíceis.

SUMÁRIO

<i>RESUMO</i>	9
<i>INTRODUÇÃO</i>	25
1. Farmacêutico Hospitalar e a Monitorização de Fármacos	27
1.1. Perspectiva histórica	29
1.2. Requisitos para correcta monitorização de fármacos	32
1.3. Farmacocinética Clínica	33
2. Neonatologia	39
2.1. Fisiologia do recém-nascido	41
2.1.1. Função protectora da pele	43
2.1.2. Função cardiorespiratória	44
2.1.3. Função gastrointestinal	44
2.1.4. Proteínas plasmáticas	46
2.1.5. pH sanguíneo	47
2.1.6. Função hepática	47
2.1.7. Função renal	48
2.1.8. Balanço hidroelectrolítico	49
2.2. Farmacocinética no recém-nascido	52
2.2.1. Absorção	54
2.2.2. Distribuição	57
2.2.3. Metabolismo	59
2.2.4. Excreção	60
2.3. Farmacoterapia no recém-nascido	63
2.3.1. Antibioterapia	66
2.3.1.1. Efeito pós-antibiótico	69
2.3.1.2. Resistência antimicrobiana	70
2.3.1.3. Interações	70
2.3.2. Estabelecimento de regimes posológicos	72
2.3.3. Monitorização de gentamicina e vancomicina	74
2.3.4. Limitações da monitorização de gentamicina e vancomicina	74

3. Fármacos antimicrobianos	78
3.1. Gentamicina	78
3.1.1. Estrutura química e estabilidade	79
3.1.2. Mecanismo de acção	80
3.1.3. Uso clínico	81
3.1.4. Espectro de acção	82
3.1.5. Farmacocinética	83
3.1.5.1. Absorção	83
3.1.5.2. Distribuição	83
3.1.5.3. Eliminação	86
3.1.6. Factores que influenciam a cinética da gentamicina	86
3.1.7. Toxicidade e efeitos adversos	88
3.1.7.1. Nefrotoxicidade	88
3.1.7.2. Ototoxicidade	90
3.1.7.3. Outras manifestações	91
3.2. Vancomicina	93
3.2.1. Estrutura química e estabilidade	94
3.2.2. Mecanismo de acção	95
3.2.3. Uso clínico	96
3.2.4. Espectro de acção	98
3.2.5. Farmacocinética	99
3.2.5.1. Absorção	99
3.2.5.2. Distribuição	99
3.2.5.3. Eliminação	100
3.2.6. Factores que influenciam a cinética da vancomicina	102
3.2.7. Toxicidade e efeitos adversos	103
3.2.7.1. Nefrotoxicidade	103
3.2.7.2. Ototoxicidade	103
3.2.7.3. Outras manifestações	104
OBJECTIVOS	105

MATERIAL E MÉTODOS	109
1. Doentes	111
1.1 Recolha de informação	112
1.1.1 Informação obtida	117
1.1.2 Selecção de doentes	157
2. Obtenção de amostras	159
2.1 Tempos de amostragem	159
2.2 Preparação das amostras	159
3. Técnica analítica	160
3.1 Fundamentos da técnica analítica	160
3.2 Execução do ensaio	161
4. Análise farmacocinética	162
4.1 Modelo farmacocinético	162
4.1.1 Estimação de parâmetros farmacocinéticos	165
4.1.2 Descrição geral do PKS	167
5. Metodologia de análise dos parâmetros farmacocinéticos populacionais	172
5.1 Objectivo do cálculo de parâmetros farmacocinéticos populacionais	172
5.2 Análise estatística	174
6. Avaliação farmacocinética de gentamicina e vancomicina em recém-nascidos prematuros	177
6.1 População de Gentamicina	177
6.2 População de Vancomicina	182
6.3 Estudo de sub-populações de gentamicina e vancomicina	187
RESULTADOS	191
1. Avaliação farmacocinética de gentamicina em recém-nascidos prematuros	193
1.1 Determinação dos parâmetros farmacocinéticos de gentamicina	197
1.2 Avaliação da influência de variáveis contínuas na cinética da gentamicina	209
1.2.1 Análise da influência da idade gestacional (como variável categórica) na cinética da gentamicina	215

1.3 Avaliação da influência de variáveis categóricas na cinética da gentamicina	227
2. Avaliação farmacocinética de vancomicina em recém-nascidos prematuros	233
2.1 Determinação dos parâmetros farmacocinéticos de vancomicina	237
2.2 Avaliação da influência de variáveis contínuas na cinética da vancomicina	245
2.2.1 Análise da influência da idade gestacional (como variável categórica) na cinética da vancomicina	251
2.3 Avaliação da influência de variáveis categóricas na cinética da vancomicina	259
<i>DISCUSSÃO</i>	265
1. Avaliação farmacocinética de gentamicina e vancomicina em recém-nascidos prematuros	270
2. Gentamicina	272
2.1 Determinação dos seus parâmetros farmacocinéticos	272
2.2 Avaliação da influência de variáveis contínuas na sua cinética	274
2.2.1 Análise da influência da idade gestacional (como variável categórica) na cinética da gentamicina	276
2.3 Avaliação da influência de variáveis categóricas na sua cinética	279
3. Vancomicina	284
3.1 Determinação dos seus parâmetros farmacocinéticos	284
3.2 Avaliação da influência de variáveis contínuas na sua cinética	286
3.2.1 Análise da influência da idade gestacional (como variável categórica) na cinética da vancomicina	287
3.3 Avaliação da influência de variáveis categóricas na sua cinética	290
4. Aplicação dos resultados na prática clínica	294
<i>CONCLUSÕES</i>	297
<i>ANEXOS (A, B, C e D)</i>	301
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	317

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

FIGURAS:

Introdução

Figura I 1 –	Organigrama de actividade farmacêutica na monitorização do uso de medicamentos.	28
Figura I 2 –	Multiplicidade de factores que condicionam a disposição dos fármacos nos recém-nascidos.	41
Figura I 3 –	Estrutura química da gentamicina.	79
Figura I 4 –	Estrutura química da vancomicina.	94

Material e Métodos

Figura MM 1 –	Folha de requisição de monitorização de fármacos.	113
Figura MM 2 –	Folha de resultados de monitorização e tratamento farmacocinético de fármacos enviada ao Serviço Clínico.	114
Figura MM 3 –	Folha de cálculo dos parâmetros farmacocinéticos e novo regime posológico utilizando o método de Sawchuk-Zaske.	115
Figura MM 4 –	Fluxograma da obtenção da informação dos doentes.	117
Figura MM 5 –	Esquema geral de um modelo monocompartimental (via de administração IV tipo bolús).	163
Figura MM 6 –	Esquema geral de um modelo bicompartimental (via de administração IV tipo infusão intermitente).	164
Figura MM 7 –	Caminho de acesso para o PKS após instalação na raíz.	168
Figura MM 8 –	Os menus correspondentes a listas de opções seleccionáveis; as opções do menu que permitem fazer introdução e/ou seleccionar dados; saída de dados através de impressão; tarefa executada por visualização.	169
Figura MM 9 –	Os menus correspondentes a listas de opções seleccionáveis; as opções do menu que permitem fazer introdução e/ou seleccionar dados; saída de dados através de impressão; tarefa executada por visualização.	170
Figura MM 10 –	Os menus correspondentes a listas de opções seleccionáveis; as opções do menu que permitem fazer introdução e/ou seleccionar dados; saída de dados através de impressão; tarefa executada por visualização.	171
Figura MM 11 –	Distribuição de algumas das características fisiopatológicas da população de gentamicina estudada (n=317).	179

Figura MM 12 – Distribuição dos diferentes microorganismos isolados nas culturas microbiológicas na população de gentamicina (n=317; 31 positivas) estudada.	179
Figura MM 13 – Distribuição dos diferentes medicamentos efectuados concomitantemente com a gentamicina na população em estudo.	180
Figura MM14 – Distribuição das diferentes soluções hidroelectrolíticas efectuadas na população de gentamicina estudada.	181
Figura MM 15 – Distribuição de algumas das características fisiopatológicas da população de vancomicina estudada (n=176).	184
Figura MM 16 – Distribuição dos diferentes microorganismos isolados nas culturas microbiológicas na população de vancomicina (n=176; 103 positivas) estudada.	184
Figura MM 17 – Distribuição dos diferentes medicamentos efectuados concomitantemente com a vancomicina na população em estudo.	185
Figura MM 18 – Distribuição das diferentes soluções hidroelectrolíticas efectuadas na população de vancomicina (n=176) estudada.	186

Resultados

Figura R 1 – Gráfico de distribuição de frequências da Idade Gestacional na população de recém-nascidos com gentamicina (n= 317).	193
Figura R 2 – Gráfico de distribuição de frequências da Idade Pós-natal na população de recém-nascidos com gentamicina (n= 317).	193
Figura R 3 – Gráfico de distribuição de frequências da Idade Pós-concepcional na população de recém-nascidos com gentamicina (n= 317).	194
Figura R 4 – Gráfico de distribuição de frequências de Peso ao Nascer na população de recém-nascidos com gentamicina (n= 317).	194
Figura R 5 – Gráfico de distribuição de frequências de Peso Actual na população de recém-nascidos com gentamicina (n= 317).	195
Figura R 6 – Gráfico de distribuição de frequências de Apgar na população de recém-nascidos com gentamicina (n= 317).	195
Figura R 7 – Distribuição em percentagem da Dose administrada em diferentes intervalos posológicos na população de recém-nascidos com gentamicina (n= 317).	196
Figura R 8 – Distribuição em percentagem das concentrações máximas e mínimas fora da margem terapêutica observadas na população de recém-nascidos com gentamicina (n= 317).	196
Figura R 9 – Relação entre o peso nascer (kg) e a clearance da Gentamicina (L/h).	210
Figura R 10 – Relação entre o peso actual (kg) e a clearance da Gentamicina (L/h).	210

Figura R 11 –	Relação entre o peso nascer (kg) e o volume de distribuição da Gentamicina (L).	211
Figura R 12 –	Relação entre o peso actual (kg) e o volume de distribuição da Gentamicina (L).	211
Figura R 13 –	Relação entre o peso nascer e o peso actual dos recém-nascidos a fazer Gentamicina (kg).	212
Figura R 14 –	Relação entre o peso actual (kg) e a idade gestacional (semanas).	213
Figura R 15 –	Relação entre o peso actual (kg) e a idade pós-concepcional (semanas).	213
Figura R 16 –	Relação entre a creatinina sérica (mg/dL) e a clearance da Gentamicina (L/h/kg).	214
Figura R 17 –	Relação entre a clearance creatinina ($\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) e a clearance da Gentamicina (L/h).	214
Figura R 18 –	Gráfico de distribuição de frequências da Idade Gestacional na população de recém-nascidos com vancomicina (n= 176).	233
Figura R 19 –	Gráfico de distribuição de frequências da Idade Pós-natal na população de recém-nascidos com vancomicina (n= 176).	233
Figura R 20 –	Gráfico de distribuição de frequências da Idade Pós-concepcional na população de recém-nascidos com vancomicina (n= 176).	234
Figura R 21 –	Gráfico de distribuição de frequências de Peso ao Nascer na população de recém-nascidos com vancomicina (n= 176).	234
Figura R 22 –	Gráfico de distribuição de frequências de Peso Actual na população de recém-nascidos com vancomicina (n= 176).	235
Figura R 23 –	Gráfico de distribuição de frequências de Apgar na população de recém-nascidos com vancomicina (n= 176).	235
Figura R 24 –	Distribuição em percentagem da Dose administrada em diferentes intervalos posológicos na população de recém-nascidos com vancomicina (n= 176).	236
Figura R 25 –	Distribuição em percentagem das concentrações máximas e mínimas fora da margem terapêutica observadas na população de recém-nascidos com vancomicina (n= 176).	236
Figura R 26 –	Relação entre o peso nascer (kg) e a clearance da Vancomicina (L/h).	246
Figura R 27 –	Relação entre o peso actual (kg) e a clearance da Vancomicina (L/h).	246
Figura R 28 –	Relação entre o peso nascer (kg) e o volume de distribuição da Vancomicina (L).	247
Figura R 29 –	Relação entre o peso actual (kg) e o volume de distribuição da Vancomicina (L).	247

Figura R 30 –	Relação entre o peso nascer e o peso actual dos recém-nascidos a fazer Vancomicina (kg).	248
Figura R 31 –	Relação entre o peso actual (kg) e a idade gestacional (semanas).	249
Figura R 32 –	Relação entre o peso actual (kg) e a idade pós-concepcional (sem).	249
Figura R 33 –	Relação entre a creatinina sérica (mg/dL) e a clearance da Vancomicina (L/h/kg).	250
Figura R 34 –	Relação entre a clearance da creatinina (mL/min/1,73m ²) e a clearance da Vancomicina (L/h).	250

TABELAS:

Introdução

Tabela I 1 –	Monitorização de fármacos em recém-nascidos.	31
Tabela I 2 –	Factores capazes de influenciar as concentrações séricas de um medicamento.	35
Tabela I 3 –	Diferentes estimativas de parâmetros farmacocinéticos de aminoglicósidos e vancomicina em recém-nascidos.	37
Tabela I 4 –	Fármacos a monitorizar por rotina em recém-nascidos.	38
Tabela I 5 –	Terminologia e limites de idade utilizados em pediatria.	40
Tabela I 6 –	Adaptação à vida extra-uterina.	42
Tabela I 7 –	Sinais vitais no recém-nascido.	42
Tabela I 8 –	Perdas transepidermicas de água.	43
Tabela I 9 –	Variáveis fisiológicas com intervenção na ligação fármaco-proteína.	46
Tabela I 10 –	Características das enzimas hepáticas no recém-nascido.	47
Tabela I 11 –	Evolução da distribuição da água corporal em função da idade.	49
Tabela I 12 –	Guia de parâmetros monitorizados com frequência em neonatologia.	51
Tabela I 13 –	Factores capazes de condicionar a disposição dos fármacos em neonatologia.	53
Tabela I 14 –	Propriedades físico-químicas capazes de influenciar a incorporação e disposição dos fármacos.	53
Tabela I 15 –	Características fisiológicas idade-dependentes susceptíveis de influenciar a biodisponibilidade dos fármacos.	55
Tabela I 16 –	Caracterização das diferentes perdas de fluido.	58
Tabela I 17 –	Características fisiológicas idade-dependentes susceptíveis de influenciar a distribuição quando comparadas com a população	

	adulta.	59
Tabela I 18 –	Erros comuns relacionados com a falta de informação farmacocinética/farmacodinâmica em pediatria.	64
Tabela I 19 –	Algoritmo do diagnóstico de infecção no recém-nascido.	68
Tabela I 20 –	Efeito pós-antibiótico dos aminoglicósidos.	69
Tabela I 21 –	Microorganismo que frequentemente apresentam multiresistências a nível hospitalar.	70
Tabela I 22 –	Multiresistências aos aminoglicósidos e à vancomicina nos HUC.	71
Tabela I 23 –	Possíveis interacções com gentamicina e vancomicina.	71
Tabela I 24 –	Regimes posológicos para gentamicina e vancomicina.	73
Tabela I 25 –	Limitações da monitorização terapêutica de fármacos em neonatologia.	75
Tabela I 26 –	Perguntas importantes na monitorização fármacos em neonatologia.	77
Tabela I 27 –	Gentamicina (sulfato) comercializada em Portugal.	78
Tabela I 28 –	Espectro de acção da gentamicina.	82
Tabela I 29 –	Volume de distribuição da gentamicina em recém-nascidos.	85
Tabela I 30 –	Parâmetros farmacocinéticos da gentamicina em recém-nascidos.	87
Tabela I 31 –	Graus de nefrotoxicidade.	89
Tabela I 32 –	Factores de risco de nefrotoxicidade dos aminoglicósidos.	90
Tabela I 33 –	Ototoxicidade dos aminoglicósidos.	91
Tabela I 34 –	Vancomicina (cloridrato) comercializada em Portugal.	93
Tabela I 35 –	Incompatibilidades da vancomicina.	95
Tabela I 36 –	Indicações gerais para o uso de vancomicina.	96
Tabela I 37 –	Espectro de acção da vancomicina.	98
Tabela I 38 –	Volume de distribuição da gentamicina em recém-nascidos.	100
Tabela I 39 –	Parâmetros farmacocinéticos da gentamicina em recém-nascidos.	102

Material e Métodos

Tabela MM 1 -	Resumo da informação relativa à população de gentamicina em estudo.	118
Tabela MM 2 -	Variáveis analisadas na população de gentamicina com IG \leq 34 (medicação concomitante e fisiopatologia).	132
Tabela MM 3 -	Resumo da informação relativa à população de vancomicina em estudo.	141
Tabela MM 4 -	Variáveis analisadas na população de vancomicina com IPC \leq 34 (medicação concomitante e fisiopatologia).	149

Tabela MM 5 –	Regimes posológicos de gentamicina e vancomicina utilizados na UCIRN do nosso hospital.	158
Tabela MM 6 -	Vantagens e inconvenientes do programa PKS.	167
Tabela MM 7 -	Características da população total admitida no estudo dos parâmetros farmacocinéticos da gentamicina (média \pm desvio padrão).	178
Tabela MM 8 -	Resultados da correcção posológica da gentamicina em doentes recém-nascidos monitorizados.	182
Tabela MM 9 -	Características da população total admitida no estudo dos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina (média \pm desvio padrão).	183
Tabela MM 10 -	Resultados da correcção posológica da vancomicina em doentes recém-nascidos monitorizados.	187
Tabela MM 11 -	Características da sub-população utilizada para a determinação dos parâmetros farmacocinéticos da gentamicina (média \pm desvio padrão).	188
Tabela MM 12 -	Características da sub-população utilizada para a determinação dos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina (média \pm desvio padrão).	189

Resultados

Tabela R 1 -	Informação cinética relativa à população de Gentamicina com $IG \leq 34$ semanas.	197
Tabela R 2 -	Informação cinética relativa à população controlo de Gentamicina com $IG \geq 38$ semanas.	206
Tabela R 3 –	Estimadas finais globais para os parâmetros cinéticos de Gentamicina nos 221 doentes que constituem a população em estudo.	208
Tabela R 4 –	Estimadas finais globais para os parâmetros cinéticos de Gentamicina nos 45 doentes que constituem a população controlo.	208
Tabela R 5 -	Resumo da informação relativa à sub-população de Gentamicina - Grupo I ($IG \leq 30$ semanas).	215
Tabela R 6 -	Resumo da informação relativa à sub-população de Gentamicina - Grupo II ($34 \leq IG \leq 30$ semanas).	218
Tabela R 7 -	Resumo da informação relativa à sub-população de Gentamicina - Grupo Controlo ($IG \geq 38$ semanas).	223
Tabela R 8 -	Características da sub-população utilizada para a determinação dos parâmetros farmacocinéticos da gentamicina e controlo (média \pm desvio padrão).	225

Tabela R 9 –	Parâmetros farmacocinéticos da Gentamicina para os dois sub-grupos de doentes criados de acordo com a sua idade gestacional e grupo controlo.	226
Tabela R 10 –	Resumo das variáveis categóricas analisadas .	227
Tabela R 11 –	Avaliação da associação não simétrica Eta entre clearance (CL) e volume de distribuição (Vd) da gentamicina com algumas variáveis no Grupo I.	228
Tabela R 12 –	Avaliação da associação não simétrica Eta entre clearance (CL) e volume de distribuição (Vd) da gentamicina com algumas variáveis no Grupo II.	229
Tabela R 13 –	Parâmetros farmacocinéticos da Gentamicina com diferenças significativas entre os doentes sujeitos à influência de alguns dos factores considerados no Grupo I (média \pm desvio padrão)	230
Tabela R 14 –	Parâmetros farmacocinéticos da Gentamicina com diferenças significativas entre os doentes sujeitos à influência de alguns dos factores considerados no Grupo II (média \pm desvio padrão)	231
Tabela R 15 –	Correlações significativas (r) entre clearance (CL) e volume de distribuição (Vd) da gentamicina com o Volume de solução hidroelectrolítica administrada (mL/kg/dia) no Grupo I e II.	232
Tabela R 16 -	Informação cinética relativa à população de Vancomicina com $IPC \leq 34$ semanas.	237
Tabela R 17 -	Informação cinética relativa à população controlo de Vancomicina com $IPC \geq 38$ semanas.	242
Tabela R 18 –	Estimadas finais globais para os parâmetros cinéticos de Vancomicina nos 135 doentes que constituem a população em estudo.	244
Tabela R 19 –	Estimadas finais globais para os parâmetros cinéticos de Vancomicina nos 20 doentes que constituem a população controlo.	244
Tabela R 20 -	Resumo da informação relativa à sub-população de Vancomicina - Grupo I ($IG \leq 30$ semanas).	251
Tabela R 21 -	Resumo da informação relativa à sub-população de Vancomicina - Grupo II ($34 \leq IG \leq 30$ semanas).	253
Tabela R 22 -	Resumo da informação relativa à sub-população de Vancomicina - Grupo Controlo ($IPC \geq 38$ semanas).	256
Tabela R 23 -	Características da sub-população utilizada para a determinação dos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina e controlo (média \pm desvio padrão).	257
Tabela R 24 –	Parâmetros farmacocinéticos da Vancomicina para os dois sub-grupos de doentes criados de acordo com a sua idade pós-concepcional e grupo controlo.	258

Tabela R 25 –	Resumo das variáveis categóricas analisadas.	260
Tabela R 26 –	Avaliação da associação não simétrica Eta entre clearance (CL) e volume de distribuição (Vd) da vancomicina com algumas variáveis no Grupo I.	261
Tabela R 27 –	Avaliação da associação não simétrica Eta entre clearance (CL) e volume de distribuição (Vd) da vancomicina com algumas variáveis no Grupo II.	262
Tabela R 28 –	Correlações significativas (r) entre clearance (CL) e volume de distribuição (Vd) da vancomicina com o Volume de solução hidroelectrolítica administrada (mL/kg/dia) no Grupo I e II.	263

ABREVIATURAS

Amp	Ampolas
A_1	Compartimento central
A_2	Compartimento periférico
α	Constante de rápida disposição
β	Constante de lenta disposição
CSF	Fluído cerebroespinal
Ca	Cálcio
C	Concentração
Ct	Concentração plasmática a tempo t
C _{máx}	Concentração máxima
C _{mín}	Concentração mínima
C _{máx} (p')	Concentração máxima previsível
C _{mín} (p')	Concentração mínima previsível
C_i e C'_i	Concentrações observadas e previstas
C _{obs}	Concentração observada
C _{prev}	Concentração prevista
CL	Clearance
CL _{creat}	Clearance da creatinina
C _{rsér}	Creatinina sérica
CV	Coefficiente de variação
D	Dose administrada
D (p)	Dose proposta
DM	Daniel de Matos (maternidade)
EC	Extracelular
Fobj	Função objectivo
FPIA	Ensaio imunológico de polarização fluorescente
HUC	Hospitais da Universidade de Coimbra
IC	Intracelular
IC'	Idade concepcional
IG	Idade gestacional
IM	Intramuscular
IPC	Idade pós-concepcional
IPN	Idade pós-natal
IV	Intravenoso
Interv (p)	Intervalo proposto
ke	Constante de velocidade de eliminação
ko	Constante de velocidade de infusão
k_{12}	Constante de velocidade de transferência de compartimento 1 para o 2
K_{21}	Constante de velocidade de transferência de compartimento 2 para o 1
k_{10}	Constante de velocidade de eliminação do corpo
Mg	Magnésio
MIC	Concentração mínima inibitória
n	Tamanho da amostra
Na	Sódio
NPT	Nutrição parenteral total
PA	Population approach
PKS	Pharmacokinetics systems
PA	Peso actual (momento da monitorização)
PN	Peso ao nascer
Prob (P/C)	Probabilidade de distribuição dos parâmetros farmacocinéticos individuais (P)
[Prob(P)]	Probabilidade dos parâmetros individuais assumindo a existência de uma distribuição de parâmetros farmacocinéticos populacionais
[Prob(C/P)],	Probabilidade das concentrações determinadas no contexto do modelo adoptado

[Prob(C)]	Probabilidade da distribuição incondicional das concentrações
P_j e P_j^*	Parâmetros farmacocinéticos populacional e individual (com $j=1$ até p), respectivamente
q	Cada
RC	Recém-nascido
RL	Regressão linear
RNL	Regressão não linear
RNLB	Regressão não linear Bayesiana
S	Sensibilidade da técnica analítica
sem.	Semanas
SC	Subcutânea
σ_{pj}^2	Variância do parâmetro populacional (com $i = 1$ até n)
T	Tempo real de perfusão
t - T	Tempo transcorrido após o término da perfusão
t	Tempo
t _{inf}	Tempo de infusão
t _{rec}	Tempo de recolha
t _{1/2}	Tempo de semi-vida de eliminação
τ	Intervalo
UCIRN	Unidade de cuidados intensivos de recém-nascidos
V _c	Volume aparente de distribuição no compartimento central
V _d	Volume aparente de distribuição

1 - FARMACÊUTICO HOSPITALAR E A MONITORIZAÇÃO DE FÁRMACOS

A actividade farmacêutica sofreu grandes alterações nos últimos 30 anos. A nível hospitalar o desenvolvimento pelo farmacêutico de actividades clínicas alicerçou-se na assunção das suas competências, encontrando motivação adicional na realização profissional e respectivas contrapartidas na gestão financeira (Strand et al., 1988; Kasperek et al., 1991; McMullin et al., 1999; Clopés et al., 2000). Como resultado de um envolvimento crescente com a componente clínica, cedo se percebeu que o farmacêutico clínico podia criar e usufruir de uma base de dados com enorme potencial para os avanços terapêuticos (Sheiner et al., 1977). Hoje, é amplamente aceite que essa base de dados ao ser construída deve ser composta por:

1. Dados demográficos e clínicos do doente;
2. Identificação de problemas medicamentosos;
3. Descrição dos resultados terapêuticos desejados;
4. Enumeração de todas as alternativas terapêuticas que levem aos resultados desejados;
5. Escolha da recomendação medicamentosa mais adequada para alcançar esses mesmos resultados;
6. Estabelecimento de um plano para acompanhamento terapêutico.

Assim, as funções do farmacêutico hospitalar consistem em:

1. Conhecer profundamente o doente nas suas diferentes vertentes: idade, altura, peso, sexo, etnia, anamnese medicamentosa, história de patologias, alergias, hábitos alcoólicos e/ou tabágicos, alimentação e adesão à terapêutica.
2. Proceder à revisão farmacológica com base nos sinais vitais do doente e resultados laboratoriais que, no seu conjunto, permitem avaliar o efeito dos medicamentos sobre o organismo e vice-versa.
3. Avaliar a terapêutica instituída, gerando recomendações fundamentadas na situação/evolução fisiopatológica do doente.

Introdução

Esta acção farmacêutica conduz a um aumento da eficácia, segurança, conforto, conveniência e adesão a um regime terapêutico (Strand et al., 1988; Brown, 1991; Hawkey et al., 1990; Bjornson et al., 1993; Scroccaro et al., 2000). No entanto, para que toda esta acção seja desenvolvida de forma eficaz e completa, é necessário proceder a uma monitorização contínua de todo o processo.

A monitorização terapêutica de fármacos é uma das actividades desenvolvidas pelo farmacêutico hospitalar no âmbito da sua actividade clínica (Figura I 1). A sua implementação promove a qualidade de vida do doente, conseguindo-se simultaneamente uma optimização do custo-benefício associado à intervenção medicamentosa (Strand et al., 1988; Bjornson et al., 1993; Riba et al., 2000).

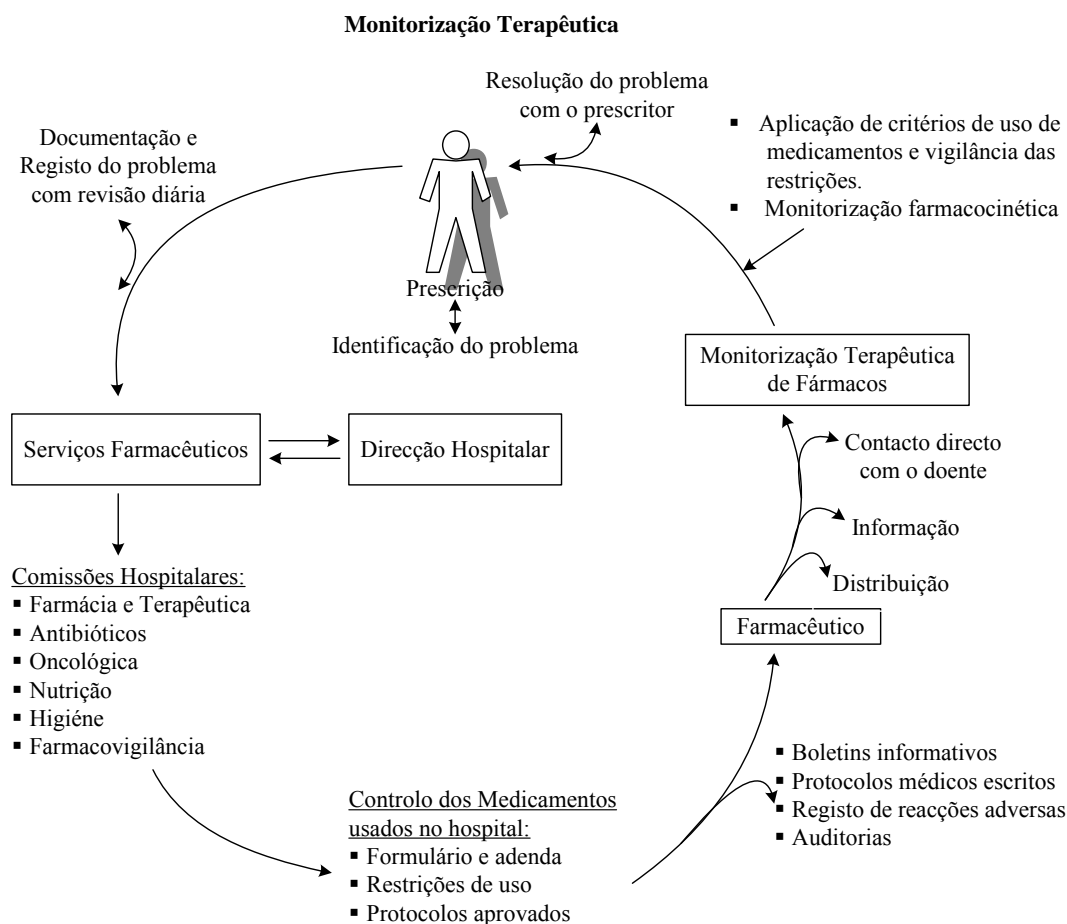


Figura I 1 – Organograma de actividade farmacêutica na monitorização do uso de medicamentos. (adaptado de Huntress et al., 1990)

Os principais candidatos a uma monitorização terapêutica mais apertada incluem doentes com as seguintes características: (Riba et al., 2000):

- Insuficiência renal;
- Idade superior a 65 anos (pela sua deterioração orgânica e politerapia);
- Medicados com fármacos com estreita margem terapêutica (monitorização farmacocinética clínica);
- Sonda nasogástrica (adequar o medicamento à via);
- Antibioterapia com mais de 10 dias de tratamento;
- Terapia parenteral em doentes que toleram a via oral (passagem para via oral).

Uma das formas práticas de monitorização terapêutica é a revisão das prescrições, o que no mínimo, mostra ser uma forma eficaz de prevenir erros de medicação; outra é a presença do farmacêutico na enfermaria e na visita geral do serviço, pois aumenta a aceitação das alterações terapêuticas propostas. Embora esta última acção dependa da capacidade do farmacêutico estabelecer relações interpessoais (Leape et al., 1999). No caso concreto da monitorização sérica de fármacos é fundamental esta relação de confiança para que haja efeitos práticos, ou seja, boa aceitação das propostas efectuadas (Burkle, 1990; Ismail et al., 1997).

1.1 - PERSPECTIVA HISTÓRICA

Tendo presente a frase de Voltaire proferida no século XVIII – “os médicos usam medicamentos que conhecem pouco para tratar doenças que conhecem menos em pessoas que não conhecem nada”, pode dizer-se que se avançou alguma coisa em qualquer uma destas áreas, mas os conhecimentos em farmacoterapia ainda estão longe de serem óptimos. Na realidade, continuam a existir franjas populacionais que são grupos “órfãos terapêuticos” (Smith, 1977; Shirkey et al., 1983), para os quais a monitorização de fármacos é um passo essencial para a optimização terapêutica, especialmente para medicamentos que apresentam um índice terapêutico baixo (Weber et al., 1993).

Com a instituição da determinação de concentrações séricas de um medicamento no sentido de se proceder à optimização do regime posológico de um indivíduo, nasceu a chamada *monitorização terapêutica de fármacos*.

Introdução

Por monitorização sérica de fármacos entende-se, então, a utilização conjunta de concentrações séricas e critérios farmacocinético-farmacodinâmicos, com o objectivo de otimizar os regimes farmacoterapêuticos com vista à individualização posológica (Maddox, 1987). De uma forma geral, a monitorização das concentrações séricas de um fármaco e respectiva individualização posológica encontra-se favorecida quando se conjugam factores que dificultam enormemente a uniformização dos regimes farmacoterapêuticos, tais como, a existência de uma estreita margem terapêutica, elevada variabilidade inter e/ou intra-individual nos processos de disposição, e condições fisiopatológicas que possam estar na origem de alterações farmacocinéticas e/ou da resposta farmacológica (Matzke et al., 1983; Maddox, 1987; Weber et al., 1993).

Assim, a utilização de regimes posológicos uniformizados capazes de originar concentrações séricas situadas dentro das margens terapêuticas definidas para cada fármaco e respectiva patologia associada, independentemente das características demográficas e clínicas dos doentes, constituiria a situação ideal de um ponto de vista prático. No entanto, para que tal acontecesse, seria necessário que não existissem fontes de variabilidade inter e intra-individual, razão pela qual se verifica que na prática clínica um determinado regime posológico que origina uma resposta adequada num grupo importante de doentes, pode revelar-se insuficiente nalguns casos, sendo ainda responsável pelo aparecimento de efeitos secundários indesejáveis noutros doentes (Bauer, 1983). Por este motivo, para que se possa garantir a eficácia e a segurança de um qualquer regime farmacoterapêutico torna-se fundamental o desenvolvimento do conceito de individualização posológica (McLeod et al., 1985).

Considerando que a concentração sérica de um fármaco reflecte 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 (Aranda et al., 1980; Spector et al., 1988). 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 correcta documentação de alterações fisiopatológicas inerentes ao próprio evoluir do tratamento (Gal, 1988; Walson et al., 1989).

Por esse motivo, não basta apenas a determinação sérica de um fármaco, sendo igualmente necessária a avaliação da funcionalidade orgânica do indivíduo e da terapêutica instituída

(Gilman, 1990). Este aspecto é particularmente importante para os escalões etários mais baixos, razão pela qual, a monitorização de fármacos e a farmacocinética clínica constituem para a neonatologia um desafio constante face à maturação contínua que neste grupo se opera, havendo alterações rápidas e diárias (Gilman, 1990; Notarianni, 1990).

A revisão das pautas posológicas em recém-nascidos internados em cuidados intensivos mostrou que os bebés com menos de 1 kg recebem cerca de 15 a 20 medicamentos e os que têm peso superior a 2,5 kg cerca de 4 a 10 medicamentos durante o seu período de internamento. Obviamente que a monitorização terapêutica é extremamente necessária nesta população (Soldin et al., 2002).

Não esquecer que no recém-nascido, a monitorização de fármacos, embora promissora e de reconhecida utilidade para o clínico, é especialmente complicada devido ao facto de se tratar de um escalão etário onde os indivíduos apresentam uma enorme instabilidade e complexidade, diminuindo dessa forma, consideravelmente, a capacidade preditiva dos regimes posológicos entretanto sugeridos. Assim sendo, subjacente à monitorização de fármacos em neonatologia podemos encontrar vários motivos (Tabela I 1).

Tabela I 1 - Monitorização de fármacos em recém-nascidos.

-
-
- Avaliação da biodisponibilidade.
 - Fármacos com estreita margem terapêutica.
 - Variabilidade inter e intra-individual no comportamento farmacocinético-farmacodinâmico dos fármacos.
 - Identificação de interacções.
 - Suspeita de toxicidade em consequência de alterações fisiopatológicas.
 - Insuficiência funcional (hepática ou renal).
 - Avaliação da exposição do recém-nascido no período perinatal.
 - Auditoria da Unidade de Monitorização de Fármacos.

(Adaptado a partir de Giacoia, 1990)

1.2 - REQUISITOS PARA CORRECTA MONITORIZAÇÃO DE FÁRMACOS

Sempre que se proceda à monitorização de fármacos é essencial colocar em prática um programa com uma metodologia e técnica analítica capazes de garantir a praticabilidade (resultados em tempo útil de um ponto de vista clínico) e fiabilidade (exactidão, precisão, especificidade e sensibilidade) dos resultados. Acresce a conveniência de que todo o processo demonstre ser economicamente viável (Blackbourn et al., 1987; Ambrose et al., 1988).

Para isso, é necessário existir protocolos de monitorização de fármacos que envolvam e condicionem a actuação de todo o corpo clínico nesta área, aumentando-se a rentabilidade associada ao uso deste meio de optimização da terapêutica. A obtenção de concentrações séricas com significado clínico vai depender de diferentes factores, como (Levin et al., 1981; Dominguez-Gil, 1987; Soldin et al., 2002):

1. Disponibilidade de técnicas analíticas que cumpram as exigências requeridas, ou seja, os critérios de fiabilidade (exactidão, precisão, especificidade e sensibilidade), e critérios de praticabilidade. No caso dos recém-nascidos, a principal limitação reside na obtenção de amostras (fácil deterioração capilar, transfusões por recolhas múltiplas ou de volumes superiores a 8 mL) (Aranda et al., 1980; Dominguez-Gil, 1987; Gilman, 1990)
2. Conhecimento da margem terapêutica do medicamento em análise. A sua utilização é um aspecto absolutamente decisivo para que se possa proceder a uma programação posológica, funcionando como se de um alvo se tratasse, devendo os cálculos respectivos ser efectuados em função das concentrações séricas que são pretendidas. Importa realçar que a distância que separa um tratamento óptimo da sobre/infradosificação pode ser bastante curta, sendo ainda mais problemática nos recém-nascidos pela escassez de informação existente a este respeito (Tange et al., 1994).
3. Plano de recolha de amostras elaborado de acordo com o fármaco em análise. Esta informação deve chegar a toda a equipa clínica envolvida em suporte escrito para consulta em caso de necessidade (Ambrose et al., 1998a; Gatta et al., 1989; Carroll et al., 1992).
4. Informação suficientemente documentada relativamente às características do doente, para que a determinação de parâmetros farmacocinéticos individuais e a posterior

programação e/ou reajuste da posologia possa ser bem sucedida (Taylor et al., 1985; Dominguez-Gil, 1987).

5. Informação relativa ao tratamento (duração, doses de choque, via, velocidade, tempo, dose, local e frequência de administração, e medicação associada), e à situação clínica do doente (diagnóstico, vômitos, diarreia, resíduos gástricos, outras patologias associadas, início do tratamento, tempo de amostragem), para que os resultados obtidos por monitorização de concentrações séricas possam ser adequadamente interpretados (Dominguez-Gil, 1987; Walson et al., 1989).

6. Criação de uma base de dados, pois esta vai constituir uma importante fonte de informação para estudos retrospectivos sobre a população analisada (Taylor et al., 1985; Gatta et al., 1989; Weber et al., 1993). Ao mesmo tempo a comunicação dos valores das concentrações séricas encontradas e os possíveis acertos posológicos devem ser fornecidos à restante equipa de saúde por escrito (Burkle, 1990).

7. Eficácia na resposta, requisito fundamental para a aceitação de um serviço de farmacocinética clínica (McLeod et al., 1985; Burkle, 1990).

1.3 - FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

A aplicação de princípios farmacocinéticos na prática clínica através de uma abordagem multidisciplinar é, actualmente, aceite pelos profissionais de saúde em geral. O seu reconhecimento enquanto meio auxiliar de diagnóstico (é este normalmente o seu enquadramento) constitui uma ferramenta adicional para o estabelecimento de regimes farmacoterapêuticos apropriados. Contudo, a interpretação e utilidade das concentrações séricas é bastante mais complexa quando comparada com as restantes provas analíticas. O médico pode pedir determinações de níveis séricos sem uma base racional para a sua utilização, analisar resultados de amostras extraídas incorrectamente e utiliza-los inadequadamente nas suas decisões terapêuticas.

Surge assim a necessidade de existir um serviço especializado capaz de estabelecer critérios de monitorização e farmacocinética clínica. Os resultados obtidos pelos Serviços Farmacêuticos quando implementam estes serviços estão amplamente documentados como sendo efectivos (Taylor et al., 1985). Isto deve-se principalmente a dois factores:

Introdução

1. Capacidade para reduzir o número de determinações inapropriadas de níveis séricos;
2. Excelente capacidade de correcção posológica baseada numa correcta avaliação dos níveis séricos, o que se traduz numa redução de doentes infra ou sobredosificados e consequentemente melhor resposta terapêutica (Calvo et al., 1992).

De um Serviço de Farmacocinética Clínica espera-se que:

1. Elabore pautas posológicas para diferentes fármacos em função de parâmetros farmacocinéticos populacionais próprios ou recolhidos na bibliografia;
2. Proceda a correcções posológicas sempre que necessário;
3. Avalie as causas que conduzem, em certas ocasiões, a respostas inesperadas (toxicidade ou ausência de resposta terapêutica);
4. Elabore pautas posológicas para tratamentos em situações especiais (doentes com insuficiência renal, diálise, intoxicações medicamentosas, etc.);
5. Esteja apto a fornecer informação sobre todos os aspectos relacionados com a farmacocinética;
6. Tenha capacidade de participação em estudos de investigação;
7. Realize actividade docente dirigida a qualquer um dos elementos da equipa de saúde e até ao doente, tendo sempre presente a optimização da utilização dos medicamentos.

Na prática clínica a monitorização farmacocinética torna-se assim um meio auxiliar na optimização dos cuidados de saúde prestados ao doente. Por outro lado, será bom não esquecer que os fármacos são substâncias exógenas cuja concentração num determinado momento vai depender da dose e das taxas de incorporação e eliminação, sem esquecer que o seu comportamento cinético é idade-dependente (Tabela I 2) (Uges et al., 1987; Calvo et al., 1992). Contudo, é necessário ter presente que o valor de um nível sérico não representa uma observação superior à clínica, apenas nos dá uma visão objectiva de um aspecto concreto do tratamento (Uges et al., 1987; Calvo et al., 1992). No entanto, pode atingir um valor diagnóstico muitas vezes ignorado, o que é uma pena, uma vez que a leitura atenta de determinadas oscilações nos parâmetros farmacocinéticos individuais poderá permitir detectar e/ou prever o aparecimento de certos processos patológicos.

Tabela I 2 – Factores capazes de influenciar as concentrações séricas de um medicamento.

Factores de que dependem os níveis séricos			
Geral		Neonatologia	Observações
Via de Administração	Mesma dose diferentes níveis séricos para via: <ul style="list-style-type: none"> • Oral • IV bolús • IV infusão • IM • SC (Bauer et al., 1983)	Para além das anteriores juntar: <ul style="list-style-type: none"> • Volume muito reduzido por via IV. (Gilman, 1990)	
Pauta posológica	Dose e intervalo instituído.		Modelos farmacocinéticos com múltiplas variáveis: idade, peso, superfície corporal, clearance e recentemente massa corporal sem gordura. (Morgan et al., 1994; Avent et al., 2002)
Biodisponibilidade	Afectada pelas características físico-químicas, formulação, interações medicamentosas e pelas características fisiopatológicas do doente. (Bauer et al., 1983).		Atenção à fracção do medicamento que chega à corrente sanguínea após administração extravascular.
Distribuição tecidual	Afectada pelas características: <ul style="list-style-type: none"> • farmacocinéticas do medicamento; • fisiopatológicas do doente. (Bauer et al., 1983)		
Clearance	Afectada pelas características: <ul style="list-style-type: none"> • farmacocinéticas do medicamento; • fisiopatológicas do doente. (Bauer et al., 1983)	Para além das anteriores juntar: <ul style="list-style-type: none"> • grande imaturidade da função renal. 	Resulta da relação das concentrações séricas no estado de equilíbrio e da posologia estabelecida para o medicamento. (Bauer et al., 1983)
Características circadianas	Os fármacos que comprovadamente são ritmo-dependentes, vão reflectir este facto nas suas características cinéticas ou de biodisponibilidade. (Gilman, 1990) Há estudos que mostram melhores respostas ao medicamento quando este é administrado à noite, existindo correspondência dessa eficácia com as concentrações séricas encontradas. (Soldin et al., 2002).		Estudos na área da cronofarmacocinética mostraram que há medicamentos cujo o comportamento cinético é afectado pelo ritmo de alterações dos sistemas biológicos. (Matzke e tal., 1990)
Metodologia aplicada	Dependem do protocolo de amostragem aplicado.	Possível interferência de substâncias imunoreactivas na determinação sérica. (Gilman, 1990) Número de amostras a efectuar. (Mahmood, 2003)	Erros metodológicos capazes de influenciar o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos: inadequados tempos de amostragem, presença de metabolitos activos, uso inadequado de técnica analítica. (Dominguez-Gil, 1987)
Características fisiológicas	Os parâmetros farmacocinéticos são idade-dependentes. Variáveis genéticas ou tipo de raça alteram o comportamento cinético de um medicamento. (Matzke e tal., 1990)	Uso do peso corporal, ou combinado com o coeficiente da impedância para cálculo da dose. (Smythe et al., 1990; Soldin et al., 2002; Lingwood et al., 1999)	A clearance vai depender da função renal, função hepática e ligação às proteínas plasmáticas, enquanto o volume de distribuição está dependente da frequência cardíaca, sistema circulatório, peso corporal seco que são todas elas covariáveis idade-dependentes. (Schumacher, 1980; Soldin et al., 2002)
Patologias associadas	Doenças que obrigam a alterações de dose são: IR, IH e IC. (Matzke e tal., 1990) Mas também neoplasias, infecções agudas graves. (Gatta et al., 1993)	Para além das anteriores juntar: <ul style="list-style-type: none"> • ducto arterioso, apneia de stress do recém-nascido, enterocolite necrosante. 	Os estudos de algumas destas situações clínicas envolveram poucos doentes, e por isso, necessitam de futuras investigações nesta área. (Matzke et al., 1990; Ordovás et al., 1994; Romano et al., 1999)

IR – insuficiência renal; IC – insuficiência cardíaca; IH – insuficiência hepática.

Introdução

Sendo certo que uma criança não é um adulto em ponto pequeno, convirá ter sempre presente que a relação dose-concentração-efeito não tem por que ser directamente transposta dos adultos para as crianças (Gilman, 1990). Assim sendo, facilmente se compreende a extrema importância dos estudos relativos ao comportamento cinético dos fármacos em recém-nascidos (Uges et al., 1987).

Na verdade, estudos já efectuados vieram demonstrar que o intervalo de concentrações séricas eficazes para o recém-nascido é muitas vezes diferente do estabelecido para o adulto, devido a um conjunto de factores que vão desde os diferentes níveis de receptores, perfil metabólico, ligação às proteínas plasmáticas, capacidade de eliminação, entre outros factores (Gilman, 1990; Koren et al., 2003).

Caracterizando-se esta população pela contínua evolução do seu grau de maturação fisiológica, o controlo de alterações farmacocinéticas atribuídas à idade é uma das vantagens mais importantes na monitorização de fármacos em pediatria (Fonseca et al., 1990; Soldin et al., 2002), como se constata relativamente à gentamicina e à vancomicina (Tabela I 3). Ainda de acordo com alguns autores, os fármacos para os quais se exige a sua monitorização em neonatologia por rotina são os que constam da Tabela I 4.

A instituição da monitorização de fármacos em neonatologia deve ter em consideração todos os pontos já anteriormente mencionados e ainda o facto de estarmos perante um grupo de doentes com características particulares. Quer do ponto de vista prático em que existem dificuldades clínicas acrescidas, que incluem incerteza do diagnóstico, ausência de sinais ou sintomas de doença, falta de comunicabilidade por parte do doente quanto à dor ou ao efeito do medicamento, e ainda limitações de amostragem (Walson et al., 1989), quer do ponto de vista legal onde se colocam questões éticas e de autorização parenteral para realização desses protocolos (Long et al., 1987; Soldin et al., 2002)

Tabela I 3 – Diferentes estimativas de parâmetros farmacocinéticos de aminoglicósidos e vancomicina em recém-nascidos.

Referências	N	Covariáveis estudadas para		Análise dos dados	Referências	Nº	Covariáveis estudadas para		Análise dos dados
		CL	V _d				CL	V _d	
Aminoglicósidos:					Vancomicina:				
Kenyon <i>et al.</i> , 1990 (Amicacina)	28	IPC		Regressão linear Monocompartimental aberto	Schaible <i>et al.</i> , 1986	11	Cr, peso, IG, IPN, IPC		Populacional (LAGRAN)
Vervelde <i>et al.</i> , 1999	34	IG, peso		Populacional (NPEM) Monocompartimental aberto	James <i>et al.</i> , 1987	20	IPC, Peso, Cr		Populacional (Nonlin) Monocompartimental
Tréluyer <i>et al.</i> , 2000 (Netilmicina)	124	IPN, peso, Cr, Apgar	Não encontrado	Populacional (NPML) Monocompartimental aberto	Kildoo <i>et al.</i> , 1990	15	Crp, peso, IG, IPN, IPC		Populacional (Drug Model) Bicompartmental
Bafalluy <i>et al.</i> , 2001	117	Peso nascer, Cl _{crea}	Peso actual, IG	Populacional (NONMEM)	Seay <i>et al.</i> , 1994	192	Ventilação, bicarbonato Na, dobutamina, dopamina, aminoglicósidos, teofillina, indometacina, IG, Apgar, peso, Cr		Populacional (NONMEM) Mono e bicompartmental
Touw <i>et al.</i> , 2001	24	Peso nascer, IG, PDA		Populacional (Kinpop) Monocompartimental aberto	Pawlotsky <i>et al.</i> , 1998	53	IPC, peso		
Bleyzac <i>et al.</i> , 2001 (Amicacina)	131	IG, peso		Populacional (NPEM) Monocompartimental aberto	Silva <i>et al.</i> , 1998	44	PDA, ventilação, peso, IPC	Indometacina, IPC, peso	Regressão múltipla Monocompartimental
Hoog <i>et al.</i> , 2002 (Tobramicina)	206		IG, corticóides antenatal, indometacina, asfixia, Apgar,	Populacional (NPEM) Monocompartimental aberto	Grimsley <i>et al.</i> , 1999	59	Infecção, deficiência cardíaca, ventilação, tipo alimentação, peso, IPN, IG, Cr, sexo, dopamina, Apgar 5		Populacional (NONMEM) Mono e bicompartmental
Stolk <i>et al.</i> , 2002	177		Peso, IG, Apgar 5, indometacina	Populacional (MW PHARM e NPEM) Monocompartimental aberto	Hoog <i>et al.</i> , 2000	108	Peso, IPC, IPN, corticóide antenatal		Populacional (NONMEM) Monocompartimental
DiCenzo <i>et al.</i> , 2003	139	Peso nascer, IG, indometacina, Cr	IG	Populacional (WinNonlin) Monocompartimental aberto					
Lanao <i>et al.</i> , 2004	97	IG, IPN, IPC, peso nascer		Populacional (WINNONMIX) Monocompartimental aberto					

CL = Clearance; V_d = Volume de distribuição; IG = idade gestacional; IPN = idade pós-natal; IPC = idade pós-concepcional; Cr = creatinina sérica; Cl_{crea} = clearance creatinina; PDA = presença de ducto arterioso; NPEM = nonparametric estimation of maximisation method; NPML = nonparametric maximum likelihood method; NONMEM = nonlinear mixed effect model; MW|PHARM=iterative two-stage Bayesian fitting procedure.

Tabela I 4 – Fármacos a monitorizar por rotina em recém-nascidos.

Fármaco	Situação clínica	Amostragem após infusão IV	Concentrações séricas (µg/mL)	
			Margem terapêutica	Valores críticos
Aminoglicósidos: -Gentamicina, tobramicina, netilmicina,	Suspeita ou tratamento de sépsis	<i>Pico:</i> 1h após <i>Vale:</i> 0,5h antes da próxima administração	<i>Pico:</i> 6 - 10	>12
-Amicacina			<i>Vale:</i> 0,5 - 2	>2
Vancomicina	Suspeita ou tratamento de sépsis	<i>Pico:</i> 1h após <i>Vale:</i> 0,5h antes da próxima administração	<i>Pico:</i> 20 – 40 <i>Vale:</i> 5 - 10	>50 >10
Teofilina	Apneia	<i>Vale:</i> 0,5h antes da próxima administração	<i>Vale:</i> 5 - 10	>20
Cafeína	Apneia	<i>Vale:</i> 0,5h antes da próxima administração	<i>Vale:</i> 5 - 30	>36
Digoxina	ICC, arritmia	<i>Vale:</i> 0,5h antes da próxima administração	<i>Vale:</i> 0,5 – 2,0*	>2,4*
Fenobarbital	Tonturas, encefalopatia isquémica	<i>Vale:</i> 0,5h antes da próxima administração	<i>Vale:</i> 15 - 40	>60

* ng/mL; ICC – insuficiência cardíaca congestiva. (Adaptado a partir de Koren, 1997 e Polsderfer, 2002)

2 - NEONATOLOGIA

Em 1960 Alexander J. Schaffer fala pela primeira vez de “neonatologia” e “neonatologistas” como uma arte e ciência de diagnóstico e tratamento de doenças no recém-nascido. Nasce assim uma nova sub-especialidade pediátrica dedicada a prestar cuidados aos recém-nascidos (Cone et al., 1980).

Os partos assistidos a nível hospitalar atingem percentagens cada vez mais elevadas nos países desenvolvidos, atingindo-se os 90% dos bebés caucasianos em alguns destes países em 1970 (por contraposição com os 60% que se verificavam em 1940). Este aumento de partos a nível hospitalar permite aos médicos aumentar os seus conhecimentos e experiência sobre os cuidados a prestar ao recém-nascido (Cone et al., 1980).

Rapidamente se redobram esforços no sentido de se diminuírem as taxas de mortalidade que eram muito elevadas nas primeiras décadas do século XX. Com o avanço dos cuidados obstétricos e do conhecimento sobre o recém-nascido aumenta a capacidade de cuidar dos prematuros com maior sucesso. Em 1948 foi adoptada, na primeira reunião da Assembleia Geral de Saúde, a definição de prematuridade como todo o recém-nascido com peso ao nascer $\leq 2500\text{g}$. Uma década mais tarde a OMS propõe substituir esta definição por “baixo peso ao nascer” ao verificar-se que o crescimento ao longo da gestação não é constante, existindo muitos bebés de gestação de termo com peso ao nascer $\leq 2500\text{g}$. Cedo se percebeu que o conhecimento da idade gestacional em conjunto com o peso ao nascer era de grande utilidade no prognóstico da sobrevivência do bebé, uma vez que ambas estão fortemente correlacionadas (Cone et al., 1980; Lorenz, 2001).

Os avanços ocorridos na última década a nível da perinatologia e neonatologia alterou profundamente as taxas de sobrevivência dos recém-nascidos, sobretudo no que diz respeito a bebés com extrema prematuridade (≤ 26 semanas de idade gestacional e muitas vezes com muito baixo peso ao nascer $< 1000\text{g}$). Os registos indicam taxas de sobrevivência para 22, 24 e 26 semanas de idade gestacional que atingem os 21, 59 e 93% respectivamente (Gortner, 1993; Bond et al., 1999; Lorenz, 2001).

A sobrevivência de bebés de grande prematuridade coloca aos neonatologistas problemas no seu desenvolvimento, devido à sua elevada imaturidade orgânica. Por tudo isto, a neonatologia caracteriza-se pelo uso de equipamento sofisticado nas Unidades de Cuidados Intensivos de Recém-Nascidos (UCIRN), tratamentos médicos agressivos e aumento da

sobrevida dos recém-nascidos prematuros enquanto índice de qualidade do próprio sistema de saúde, ao mesmo tempo que permite um incremento dos conhecimentos a todos os níveis (fisiologia, patologia e farmacologia) neste escalão etário (Guignard et al., 1986; Paap et al., 1990).

Medidas sociais, avanços na obstetrícia e neonatologia, reduziram drasticamente a mortalidade perinatal, confrontando-nos com uma população de características bem definidas e que apresenta diferenças significativas nos processos de disposição dos fármacos comparativamente aos restantes sub-grupos pediátricos (Tabela I 5) e, especialmente, tendo o adulto normal como padrão de referência, para igual regime farmacoterapêutico (Bleyer, 1977).

Tabela I 5 - Terminologia e limites de idade utilizados em pediatria.

Terminologia	Limites de idade
• Recém-nascidos:	Idade pós-natal de 0 – 28 dias
○ Prematuro:	Idade gestacional \leq 36 semanas
- Grande prematuro	Idade gestacional 27-29 semanas
- Extrema prematuridade	Idade gestacional \leq 26 semanas
○ Termo	Idade gestacional 37 - 42 semanas (média 40 semanas)
• Lactentes	1 – 12 meses
• Crianças em idade pré-escolar	1 – 4 anos
• Crianças em idade escolar	5 – 12 anos
• Adolescentes	12 – 18 anos
• Adulto	> 18 anos

(Adaptado a partir de Stewart et al., 1987; Murray et al., 1989; Gortner et al., 1991 e Krauss, 2004)

As principais diferenças farmacológicas que podem ser encontradas entre o recém-nascido e o adulto são fundamentalmente devidas à componente fisiológica com reflexo no grau de maturidade funcional dos diferentes órgãos (Figura I 2). Em geral, no recém-nascido de

termo e, mais ainda, no de pretermo ou prematuro, o desenvolvimento das diferentes funções orgânicas ainda não está finalizado, sendo visível a existência de rápidas alterações a esse nível no período pós-natal.



Figura I 2 – Multiplicidade de factores que condicionam a disposição dos fármacos nos recém-nascidos.

Estas diferenças fisiológicas contribuem decisivamente para alterações farmacocinéticas importantes, condicionando, inevitavelmente, os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos. Adicionalmente, alterações na sensibilidade aos fármacos e/ou número de receptores existentes entre o recém-nascido (principalmente o prematuro e grande prematuro) e o adulto, condicionam igualmente a relação entre a dose administrada e a resposta farmacológica obtida, sendo esta susceptibilidade do recém-nascido explicada, genericamente, pela imaturidade dos mecanismos que governam a natureza, a intensidade e a duração da acção dos fármacos (Bleyer, 1977; Murray et al., 1989).

2.1 - FISILOGIA DO RECÉM-NASCIDO

No útero, o feto está imerso em água, os pulmões estão repletos de líquido, a pele é porosa e tem falta de queratina, o fluxo urinário é elevado e a capacidade de concentração é limitada. Após o nascimento, passa para um meio gasoso e de baixa humidade (Modi, 2004).

Logo, os primeiros momentos de vida extra-uterina caracterizam-se por uma profunda adaptação do bebé às novas condições ambientais, o que provoca várias batalhas

fisiológicas diárias levadas a cabo a nível das funções cardiorespiratória, renal e da produção de energia e alimentação (Tabela I 6) (Nelson, 1980).

Tabela I 6 - Adaptação à vida extra-uterina.

- Estabelecimento da ventilação e manutenção da capacidade residual do pulmão (absorção do líquido do pulmão).
- Conversão da circulação fetal em neonatal.
- Recuperação da asfixia do nascimento.
- Manutenção da temperatura corporal.
- Regulação do balanço hemodinâmico.
- Produção de energia.

(Adaptado a partir de Murray et al., 1989)

Cada uma destas adaptações é constituída por uma história rica dentro do desenvolvimento puramente fisiológico e da própria medicina (Tabela I 7).

Tabela I 7 – Sinais vitais no recém-nascido.

	0-7 dias	1 – 3 semanas	> 18 anos
Respiratória (respiração/min.)	25-30		16-20
Cardíaca (batimentos/min.)	91-166	107-182	70-80
Pressão arterial (sistólica/diastólica)	♀ = 76-105 / 67-68 ♂ = 87-105 / 68-69		Óptima: <120 / 80 Normal: <130 / 85

(Adaptado a partir de Krauss, 2004)

Assim, em termos fisiológicos um recém-nascido apresenta características próprias que são idade-dependentes e vão determinar decisivamente a sua resposta farmacoterapêutica. Destas características convirá salientar a imaturidade da maior parte dos seus órgãos e o

balanço hidroeletrolítico muito acentuado nas primeiras semanas de vida, tendo presente a interdependência que os caracteriza.

2.1.1 - Função protectora da pele

Foi no início do século XX que os primeiros estudos mostraram a importância para o recém-nascido do stress térmico, e logo foi percebida a importância das perdas insensíveis de água no balanço energético. É esta geração de investigadores que dá origem às primeiras incubadoras, e reconhece a importância da roupa nas perdas de calor pelo prematuro (Nelson, 1980).

A maturação da pele é acelerada pelo nascimento e idade-dependente. Verifica-se que às 26 semanas de idade gestacional a epiderme ainda tem uma espessura muito fina, e o estrato córneo só às 34 semanas se encontra completamente desenvolvido (Tabela I 8). A perda de água no bebé prematuro vai ser ainda mais elevada que no bebé de termo, podendo atingir-se perdas transepidermicas 10 a 15 vezes maiores. Em qualquer dos casos, as perdas de água vão ser mais elevadas nos primeiros dias após o nascimento (Mancini et al., 1994; Pabst et al., 1999; Hartnoll, 2003; Modi, 2004; Puthoff, 2004).

Tabela I 8 – Perdas transepidermicas de água.

IG (semanas)	IPN (dias)	Perda de água (mL/kg/dia)
24 - 25	1 - 2	140
	3	105
	28	56
26 - 32	15 - 21	12
> 32	-	12

IG = Idade gestacional; IPN = Idade pós-natal
(Adaptado a partir de Modi, 2004)

Estas perdas de água pela pele devem-se não só à sua imaturidade, mas também à grande superfície corporal apresentada pelo recém-nascido. E é um dos factores que vai contribuir para o aumento da morbidade por desidratação, alterações electrolíticas e instabilidade térmica (Fann, 1998; Gaylord et al., 2001).

2.1.2 - Função cardiorespiratória

Após o nascimento a redução da resistência vascular pulmonar é um passo essencial para a transição entre a circulação fetal e neonatal, o mesmo acontecendo com o fecho do ducto arterioso (Nelson, 1980). As alterações pulmonares têm consequências noutros órgãos, pelo que, no período perinatal, a asfixia ou a hipóxia pós-natal produzem uma diminuição da maturação da função renal e hepática, e da permeabilidade do sistema nervoso central (Kelly, 1987).

As mudanças no volume hídrico do recém-nascido têm outro dos papéis fundamentais no suporte cardiocirculatório destes bebés (Evans, 2003). É preciso não esquecer que o volume sanguíneo no recém-nascido de termo é só cerca de 85–110 mL/kg, diminuindo para 50 mL/kg no prematuro (Long et al., 1987; Lingwood et al., 1999). Isto vai ter influência directa no débito cardíaco do bebé, que é idade-dependente (Zaritsky et al., 1984).

A estabilidade cardiovascular é essencial para a sobrevivência do recém-nascido, mas a flutuação da pressão arterial, sobretudo, nos prematuros é frequente (Cordero et al., 2002; Puthoff, 2004). A hipotensão é comum nestes doentes, principalmente nos primeiros dois dias de vida, o que afecta a diurese. É pois, muito importante a sua correcta monitorização e tratamento (uso de inotrópicos como a dobutamina e de dopamina) para evitar sequelas futuras e a mortalidade do recém-nascido (Zaritsky et al., 1984).

2.1.3 - Função gastrointestinal

A alimentação de um recém-nascido é um outro aspecto que muito cedo se evidenciou como essencial para a adaptação e sucesso na sobrevivência do prematuro. A importância de um leite com baixas proteínas mas rico em alguns aminoácidos essenciais, em conjunto com o conhecimento do papel da tirosina, vitamina C e do tipo de gorduras nas fórmulas de nutricionais foi um passo importante na alimentação destes bebés (Nelson, 1980). A

taxa metabólica no bebé é superior à do adulto porque apresenta uma maior superfície corporal em relação à massa tecidual activa e há uma maior actividade de crescimento. Isto conduz a uma maior produção de calor, perdas insensíveis de água e a um aumento da necessidade de água para eliminar produtos de metabolismo (Fann, 1998).

O tempo de esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal encontram-se significativamente diminuídos à nascença, sendo os valores do adulto atingidos apenas aos 6 ou 8 meses de idade (Morselli, 1989; Rylance, 1992; Krauss, 2004).

Já o pH do tracto gastrointestinal varia ao longo da vida pós-natal e em função da idade gestacional (Rylance, 1992). O pH à nascença é neutro (6-8) devido ao líquido amniótico residual do estômago, descendo depois a valores de 1,5 – 3,0 no espaço de algumas horas (no prematuro não ocorre esta descida), voltando a ser neutro num período de tempo que rondará as 24 horas (Uges et al., 1987; Besunder et al., 1988a; Morselli, 1989; Kraus, 1998). Nos 10 a 15 dias subsequentes, quer o prematuro quer o bebé de termo mantém uma certa acloridria (Brown et al., 1989; Rowland, et al., 1989; Morselli, 1989). Só entre os 3 e 7 anos de vida o pH atinge os valores do adulto (Milsap et al., 1992).

A função biliar e a flora microbiana apresentam alguma instabilidade (Bleyer, 1977; Murray et al., 1989). Nas primeiras horas após o nascimento começa a colonização por diferentes espécies de bactérias, o que vai depender da alimentação, meio ambiente que envolve o bebé e a sua idade. Estas mudanças ao longo do tempo vão afectar o seu metabolismo (Rylance, 1992; Millar et al., 2003).

O recém-nascido que inicia os seus primeiros dias de vida nos cuidados intensivos vai desenvolver uma flora intestinal anormal quando comparada com a do bebé saudável. Vai-lhe faltar o contacto com a microflora materna e microorganismos comensais habituais, entrando em contrapartida em contacto com demasiadas coisas desinfectadas e esterilizadas, por isso, colonizadas com outro tipo de flora (maior percentagem de gram-negativos). Um sinal desta situação é a análise do material fecal de um adulto onde é possível encontrar 400 espécies de bactérias e de um recém-nascido internado numa unidade de cuidados intensivos que apresenta apenas 20. Isto contribui, por exemplo, para o desenvolvimento nestes bebés de enterocolite necrosante (Hoy et al., 2000; Millar et al., 2003). A quantidade de enzimas gastrointestinais também se encontra diminuída podendo daí resultar alguma interferência ao nível da absorção de algumas moléculas (Stewart et al., 1987).

2.1.4 - Proteínas Plasmáticas

Na Tabela I 9 podemos observar a tendência geral apresentada por diferentes grupos etários (por comparação com a população adulta) relativamente a um conjunto de parâmetros fisiológicos envolvidos, directa ou indirectamente, na ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas (Notarianni, 1990).

Tabela I 9 - Variáveis fisiológicas com intervenção na ligação fármaco-proteína*.

Parâmetro	Recém-nascidos	Lactentes	Crianças
• Proteína total	Diminuída	Diminuída	Equivalente
• Albumina	Diminuída	Equivalente	Equivalente
• Albumina fetal	Presente	Ausente	Ausente
• Globulina	Diminuída	Diminuída	Equivalente
• Bilirrubina livre	Aumentada	Equivalente	Equivalente
• Ácidos gordos livres	Aumentados	Equivalente	Equivalente
• pH sanguíneo	Baixo	Equivalente	Equivalente

*Comparação relativa entre população pediátrica vs adultos.

A quantidade de proteínas apresentada pelo recém-nascido é baixa sendo ainda menor no prematuro (Gordjani et al., 1988; Notarianni, 1990). Relativamente à proteína com maior representatividade plasmática, a albumina, os seus níveis dependem da idade gestacional (29% nos primeiros sete dias de vida), aumentando os seus valores de uma forma bastante acentuada após o nascimento, atingindo os valores do adulto ao quinto mês de vida extra-uterina. Por outro lado, até aos 3 meses de idade, o bebé apresenta grandes quantidades de α -fetoproteína (albumina fetal que apresenta baixa afinidade para os fármacos). No seu rápido declínio é substituída por albumina, o que volta a contribuir para a alteração da cinética dos fármacos com ligação às proteínas plasmáticas (Notarianni, 1990).

A produção de bilirrubina no recém-nascido é bastante maior que no adulto, ao mesmo tempo que a função hepática e renal tem menos capacidade de promover a sua remoção (Notarianni, 1990). E nos primeiros dias de vida os níveis de ácidos gordos também são

elevados (Rylance, 1992), competindo com a bilirrubina na ligação às proteínas plasmáticas (Notarianni, 1990)

2.1.5 - pH sanguíneo

O pH sanguíneo no recém-nascido é mais baixo que no adulto (7,30 a 7,35 vs 7,40), podendo baixar ainda mais na presença de hipóxia (7,20 a 7,25) (Notarianni, 1990).

2.1.6 - Função hepática

O fígado no recém-nascido tem um tamanho e fluxo sanguíneo superior ao do adulto, mas a imaturação dos sistemas enzimáticos acaba por condicionar a taxa metabólica deste órgão (Tabela I 10) (Murray et al., 1989; Morselli, 1989; Rylance, 1992).

Tabela I 10 - Características das enzimas hepáticas no recém-nascido.

	Prematuro	Termo
Esterase	Diminuída	Menos diminuída que no prematuro
Citocromo P450	Mais diminuída que no de termo	Metade da actividade do adulto
Glucoronoconjugação	Pouco desenvolvida	Pouco desenvolvida
Sulfatoconjugação	Mais desenvolvida	Mais desenvolvida

(Adaptado a partir de Rylance, 1992)

Os estudos indicam que a Fase I da metabolização (actividade oxidativa e citocromo P450) ao nascer é de 30% a 50% dos níveis do adulto. Acresce que algumas vias metabólicas com pouca expressão no adulto assumem o papel principal à nascença, podendo o perfil metabólico de um fármaco vir completamente alterado, originando situações imprevisíveis do ponto de vista de entidades químicas circulantes (qualitativa e/ou quantitativamente). A Fase II (conjugações) desenvolve-se a partir do nascimento da seguinte forma: primeiro sulfatoconjugação depois metilação e acetilação e por fim síntese amídica (em regra, com a glicina).

2.1.7 - Função renal

Estudos da função renal foram desenvolvidos desde 1940, podendo nesta altura afirmar-se que após o nascimento a função renal não se encontra completamente desenvolvida, devido ao facto de o rim, tanto de um ponto de vista anatómico como funcional, se apresentar imaturo (Arant Jr, 1978; Arant Jr, 1981; Hartnoll, 2003). Já as evidências clínicas desta imaturidade incluem natriuresis, hipostenúria, glicosúria, fosfatúria, albuminúria, bicarbunatúria e urina alcalina nos primeiros dias de vida (normalmente, primeiros 3 dias). É possível que esta situação se mantenha por algumas semanas após o nascimento em bebés de baixo peso ao nascer, e daí a importância da fluidoterapia nestes casos uma vez que a principal função do rim é regular o volume e composição do fluido extracelular (Arant Jr, 1981; Leititis et al., 1991; Haycock, 2003).

A função renal é pois idade-dependente, verificando-se uma maturação rápida no período pós-natal, embora dependente também da idade gestacional e/ou pós-concepcional (Leake et al., 1977; Gallini et al., 2000; Hartnoll, 2003). Por esse motivo, os bebés de termo têm uma maturação mais rápida da função renal no período pós-natal, uma vez que apenas durante a 34^a-36^a semana de gestação o rim se apresenta morfologicamente apto de um ponto de vista funcional (Leake et al., 1977; Stewart et al., 1987; Murray et al., 1989; Bueva et al., 1994; Kraus, 1998).

Naturalmente que a taxa de filtração glomerular é muito baixa no recém-nascido em comparação com o adulto e vai variar conforme se trata de bebés de termo ou prematuros (Arant Jr, 1978; Krauss, 2004; Drukker et al., 2002; Hartnoll, 2003). Assim, um bebé prematuro tem uma taxa de filtração glomerular ao nascer de aproximadamente 0,7-0,8 mL/min, ou seja, cerca de 0,5% do adulto. Já num bebé de termo a taxa de filtração glomerular situa-se entre 2-4 mL/min ($10-20 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$), e aumenta para 20-30 mL/min/ $1,73\text{m}^2$ ao fim de duas semanas de vida (Murray et al., 1989; Krauss, 2004; EMEA, 2004). É importante ter presente que durante os primeiros dias de vida do bebé, independentemente da sua idade gestacional, as taxas de filtração glomerular encontradas vão reflectir o estado transitório da função renal, estando mais influenciada pelos processos adaptativos em curso que pelo real potencial da função glomerular. Esses processos adaptativos envolvem as alterações hemodinâmicas e de composição corporal que ocorrem nos primeiros dias após o nascimento (Leake et al., 1977; Lorenz et al., 1995).

A nível tubular a imaturidade é ainda maior que a glomerular (Besunder et al., 1988a; Murray et al., 1989), quer para a secreção quer para a reabsorção. Vários investigadores demonstram nos seus estudos a baixa capacidade da função tubular para o transporte de muitas substâncias neste grupo etário. É necessário não esquecer que os recém-nascidos têm um baixo gradiente de concentração o que conduz a uma diminuída capacidade de reabsorção. O bebé de termo, em resposta à eliminação de água, é capaz de aumentar a osmolalidade da urina até a um máximo de 600 – 700 mOsm/kg, enquanto no adulto esta capacidade atinge os 1200 mOsm/kg. Embora seja baixa esta capacidade de concentração demonstrada pelo recém-nascido, mostra que possui capacidade para excretar sobrecargas mínimas de um soluto que lhe esteja a ser administrado (Arant Jr., 1982; Rice et al., 2004). Por outro lado, esta população tem um pH urinário baixo o que também vai afectar a reabsorção de algumas substâncias, incluindo medicamentos (Arant Jr., 1978; Krauss, 2004; Drukker et al., 2002).

2.1.8 - Balanço hidroelectrolítico

Analisando as quantidades relativas de água, músculo e gordura, assim como a distribuição da água corporal pelos diferentes compartimentos, constatamos que existem diferenças importantes em função do escalão etário considerado (Tabela I 11).

Tabela I 11 - Evolução da distribuição da água corporal em função da idade.
(valores expressos em percentagem)

Grupo etário	Água corporal			Composição corporal			
	Água total	Fluído EC	Fluído IC	Cérebro	Músculo esquelético	Coração	Gordura
Feto	85	50	35	13	20	6	5
RC	80	45	35	12	25	5	16
Adulto	60	20	40	2	40	4	25

EC = Extracelular; IC = Intracelular; RC = Recém-nascido.
(Adaptado a partir de Friis-Hansen, 1961 e Murray et al., 1989)

Introdução

Está demonstrado que o volume extracelular em recém-nascidos se encontra melhor correlacionado com o peso corporal do que com a idade gestacional. Ao ano de idade, o volume extracelular diminui aproximadamente 26 a 30% do peso corporal, e depois do primeiro ano decresce lentamente para na puberdade ser 20% desse mesmo peso, valor idêntico ao do adulto. O líquido intracelular, por seu lado, vai aumentando com a idade para atingir os 40% do peso corporal (Friis-Hansen, 1961; Stewart et al., 1987; Reed, 1989).

De grande relevância clínica é o facto de após o nascimento ocorrer uma abrupta contracção seguida então por uma redução gradual da água corporal. Nos primeiros dias após o parto, a perda de água ocorre a partir do espaço intersticial, é uma eliminação isotónica, clinicamente evidente pela redução do peso corporal do recém-nascido (5 - 10% do peso ao nascer). No bebé com baixo peso ao nascer esta redução pode ir até 10 - 20% do peso (Lorenz et al., 1982 e 1997; Fann, 1998; Hartnoll et al., 2000; Modi, 2003).

Estudos realizados por Lorenz et al. (1982, 1995) constataam que a primeira semana de vida do recém-nascido é caracterizada por três fases do fluxo urinário:

- fase pré-diurética: corresponde ao primeiro dia de vida e há formação mínima de urina,
- fase diurética: ocorre no segundo e terceiro dia de vida do bebé, com diurese/natriuresis elevadas e independentes da fluidoterapia administrada (balanço negativo de sódio),
- fase pós-diurética: ao quarto ou quinto dia pós-natal, em que o fluxo urinário é influenciado pelas alterações na fluidoterapia.

No fundo, trata-se de mais uma das respostas de adaptação do recém-nascido às novas condições ambientais, e um pré-requisito para uma sobrevida com sucesso. Sabendo isto, é fácil perceber a importância de manter a homeostase hidroelectrolítica no recém-nascido e como é fácil provocar o seu desequilíbrio (MaClaurin, 1966; Guignard et al., 1986; Fann, 1998; Hartnoll et al., 2000; Modi, 2003; Bell et al., 2004).

Torna-se pois fundamental a monitorização deste balanço, podendo usar-se como indicadores as mudanças diárias do peso do bebé, diurese, natriuresis e as concentrações séricas de sódio, potássio e creatinina (Tabela I 12) (Guignard et al., 1986; Lorenz, 1997; Hartnoll et al., 2000; Hartnoll, 2003; Lorenz, 2004; Modi, 2004).

Tabela I 12 – Guia de parâmetros monitorizados com frequência em neonatologia.

IG	Testes	Frequência	Volume
≤ 25		Cada 8-12h até estabilizar, depois diário.	
26 – 30	Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , Ca ²⁺ , Cr, t _{CO2} , glicose	Cada 12-24h até estabilizar, depois diário.	1 tubo com 0,6 mL
30 – 34		Cada 18-24h até estabilizar, depois diário ou suspeita.	
≥ 34 com IV		Cada 18-24h até estabilizar, depois diário ou suspeita.	
Indicadores do balanço hidroelectrolítico no período pós-natal imediato			
Alterações diárias de peso	Neste período perdas ou ganhos de peso são indicativos de excesso de fluido		
Sódio sérico	Hiponatrémia – indica excesso de água Hipernatrémia – indica défice de água		
Volume urinário	< 1mL/kg/dia – indicia necessidade de investigação 2 – 4mL/kg/dia – necessária hidratação normal > 6 – 7mL/kg/dia – indicia incapacidade de concentração urinária ou excesso de fluidoterapia		
Cuidados neste período			
Furosemida (tem baixa clearance, e uma t _{1/2} > 24h nos recém-nascidos com IPC < 31 semanas)	Não administrar com as transfusões de 3mL/kg/dia em prematuros, pois esta não aumenta o volume intravascular. Não dar repetidamente em bebês oligúricos, e nos não oligúricos deve respeitar-se um intervalo de 24h. Doses repetidas podem conduzir a acumulação, ototoxicidade, nefrite intersticial e ducto arterioso.		
Persistência de ducto arterioso	Não restringir por rotina a fluidoterapia (pois pode comprometer-se o estado nutricional do bebê), só se reduz quando há sinais de sobrecarga hídrica.		

IG- idade gestacional (semanas); IPC – idade pós-concepcional; IV – administração intravenosa; t_{1/2} – semi-vida de eliminação; Cr – creatinina; Na⁺ - sódio; K⁺ - potássio; Cl⁻ - cloro; Ca²⁺ - cálcio; t_{CO2} – dióxido de carbono total. (Adaptado a partir de Lorenz, 1997 e Modi, 2004)

2.2 - FARMACOCINÉTICA NO RECÉM-NASCIDO

O termo farmacocinética que descreve as concentrações do fármaco ao longo do tempo no organismo humano foi usado em pediatria pela primeira vez por F. Dost em 1953 (Barger et al., 2003).

A quantidade de informação sobre a biodisponibilidade de medicamentos em recém-nascidos tem aumentado nos últimos anos, tendo sido descritas diferenças importantes entre recém-nascidos prematuros, de termo e lactentes. Contudo, para muitos dos medicamentos frequentemente usados neste grupo populacional, a informação existente continua a não ser suficiente e/ou a influência dos processos de maturação funcional não se encontra perfeitamente caracterizada, o que realça a importância da sua monitorização na prática clínica (Rylance, 1992).

Relativamente à população pediátrica e independentemente do fármaco considerado, devemos dedicar especial atenção à origem e desenvolvimento dos diferentes órgãos envolvidos nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, não esquecendo que estamos a lidar com processos dependentes da maturação fisiológica (idade-dependentes).

No caso dos estudos farmacocinéticos desenvolvidos em recém-nascidos, os benefícios obtidos são ainda mais evidentes, incluindo a progressiva eliminação do conceito de “orfão terapêutico” e o fim da extrapolação de resultados provenientes de trabalhos de investigação efectuados em grupos de doentes pertencentes a outros escalões etários (Uges et al., 1987).

Resumidamente, os factores fisiológicos, patológicos e/ou farmacológicos susceptíveis de afectar o perfil cinético dos fármacos no período neonatal podem ser apreciados na Tabela I 13.

Para além destes aspectos que podem afectar a cinética do fármaco, temos de conhecer também as suas propriedades físico-químicas para que se proceda a uma correcta análise dos fenómenos de incorporação e disposição do fármaco (Tabela I 14).

Tabela I 13 - Factores capazes de condicionar a disposição dos fármacos em neonatologia.

	<i>Fisiológicos</i>	<i>Patológicos</i>	<i>Farmacológicos</i>
<i>Absorção</i>	pH gástrico e intestinal Tempo de esvaziamento gástrico Motilidade intestinal Flora microbiana Superfície de absorção Produção de enzimas gastrointestinais	Enterocolite necrosante Emese Diarreia	
<i>Distribuição</i>	Perfusão vascular Composição do organismo Características de ligação tecidual Extensão da ligação às proteínas plasmáticas	Choque SDR Sépsis Acidose Gastroenterites Febre Anemia , neutropenias	Glicocorticóides Surfactante Fluidoterapia Nutrição assistida
<i>Metabolismo</i>	Concentração enzimática e de co-factores Alteração do fluxo sanguíneo hepático		
<i>Excreção</i>	Fluxo sanguíneo renal Área e natureza das membranas glomerular e tubular pH da urina	Choque SDR Sépsis Apneia Ducto arterioso Ventilação ssistida	Glicocorticóides Surfactante AINEs Anti-cicloxygenase II Dopamina Medicação nefrotóxica

Tabela I 14 - Propriedades físico-químicas capazes de influenciar a incorporação e disposição dos fármacos.

- Peso molecular
- Grau de ionização
- Grau de lipossolubilidade
- Características de solubilidade
- Características de formulação:
 - velocidade de dissolução (formulações convencionais)
 - velocidade de libertação (formulações de libertação prolongada)

(Adaptado a partir de Stewart et al., 1987; Reed, 1989)

2.2.1 - Absorção

Independentemente da via de administração considerada (oral, rectal, intra-muscular ou tópica), a entrada de fármacos na corrente sanguínea, que caracteriza o processo de absorção, dependerá sempre das propriedades físico-químicas das substâncias envolvidas. Assumindo que essas propriedades podem ser razoavelmente bem conhecidas e se mantêm inalteradas, existe ainda um conjunto de limitações associadas às características individuais dos doentes capazes de dificultar a avaliação da correlação entre maturação funcional e absorção do fármaco, donde se destacam:

- o rápido desenvolvimento dos sistemas biológicos (principalmente nos primeiros dias/semanas/meses de vida);
- o facto da idade cronológica nem sempre reflectir a idade funcional;
- a dificuldade de usar métodos não-invasivos para a avaliação dos fenómenos de absorção;
- a existência de variáveis exógenas nem sempre susceptíveis de serem controladas (alimentação, postura corporal e alterações fisiopatológicas).

Via oral - A absorção só é semelhante ao adulto a partir dos 3 anos de idade (Brown et al., 1989). São vários os factores idade-dependentes capazes de alterar a absorção dos fármacos: o pH gástrico e intestinal, o tempo de esvaziamento gástrico, a motilidade intestinal, a flora microbiana, a superfície de absorção, a maturidade e a permeabilidade da mucosa intestinal, a função biliar e a produção de enzimas gastrointestinais (Milsap et al., 1992; Koren, 1997).

Assim, a acloridria para alguns fármacos é favorável à sua absorção (ex. penicilinas), mas para outros acaba por diminuí-la (ex. rifampicina, fenobarbital e fenitoína). (Uges et al., 1987; Rylance, 1992; Koren, 1997; Krauss, 2004). Já no que diz respeito à diminuição da motilidade gastrointestinal, alguns fármacos apresentam um melhor perfil de absorção (ex. cloranfenicol e penicilinas) (Bleyer, 1977; Stewart et al., 1987; Rowland, et al., 1989; Koren, 1997), enquanto outros têm a sua absorção diminuída devido à falta de transporte activo ou permeabilidade alterada (ex. digoxina e o fenobarbital) (Krauss, 2004). Os valores da motilidade intestinal do adulto só são atingidos por volta dos 6 ou 8 meses de idade (Morselli, 1989).

No seu conjunto todas estas características fisiológicas idade-dependentes vão condicionar a absorção de um fármaco por via oral, podendo observar-se na Tabela I 15 um resumo da sua influência na biodisponibilidade dos fármacos por comparação com a população adulta.

Tabela I 15 - Características fisiológicas idade-dependentes susceptíveis de influenciar a biodisponibilidade dos fármacos.

Características fisiológicas	Situação	Grupo etário	Efeito na biodisponibilidade
pH gástrico	Aumentado	Recém-nascidos	Aumentada (fármacos básicos)
		Lactentes Crianças (<4 anos)	Diminuída (fármacos ácidos)
Esvaziamento gástrico e motilidade intestinal	Diminuído	Recém-nascidos Lactentes	Imprevisível
	Aumentado	Crianças	
Flora microbiana e enzimas gastrointestinais	Variável	Recém-nascidos Lactentes	Imprevisível
Ácidos biliares	Diminuído	Recém-nascidos	Diminuída

(Adaptado a partir de Kelly, 1987 e Milsap et al., 1992)

O desenvolvimento de algumas situações patológicas adicionado às características fisiológicas do recém-nascido vem tornar a avaliação da absorção dos fármacos mais difícil. A título de exemplo temos o regurgitamento e vômito tão frequentes neste escalão etário (Uges et al., 1987), o mesmo acontecendo com a presença de sonda nasogástrica em bebés internados nos cuidados intensivos (Krauss, 2004).

Via rectal - Esta via de administração, potencialmente importante em doentes adultos impedidos de utilizar a via oral, adquire uma dimensão completamente diferente quando nos referimos à população pediátrica. A absorção por via rectal ocorre por difusão passiva, tal como acontece na parte superior do tubo digestivo, apresentando-se, no entanto, bastante errática e imprevisível, quer devido ao tempo de contacto (bastante variável), à menor área de superfície (bastante menor que o intestino) quer pelo facto de parte do

Introdução

fármaco (não determinável) poder sofrer o efeito de primeira passagem (Besunder et al., 1988a; Rylance, 1992). A absorção rectal no recém-nascido pode, no entanto, ser bastante eficiente (ex. ácido valpróico) (Morselli, 1989; Krauss, 2004), principalmente, quando se usam enemas ou líquidos em pequeno volume (ex. as soluções orais de anti-convulsivantes, como a de carbamazepina, valproato de sódio e algumas benzodiazepinas) e que são inseridos por tubo ou seringa (Rylance, 1992; Buck, 2003a). Ainda assim, apesar da via rectal ser uma via promissora em pediatria e constituir uma alternativa válida, não existem actualmente dados disponíveis que claramente recomendem a sua utilização em recém-nascidos.

Via intra-muscular - Em pediatria esta via de administração funciona como alternativa à via oral ou quando as características do fármaco assim o exigem (baixa biodisponibilidade oral).

A absorção a partir da administração intra-muscular depende de uma série de factores de diferente etiologia, capazes de, no seu conjunto, afectarem a entrada do fármaco na circulação sistémica. Assim, a absorção depende da massa muscular, do fluxo sanguíneo local (instável) e da facilidade de penetração (muita água, pouca gordura) do fármaco (propriedades físico-químicas) (Morselli, 1989; Rylance, 1992).

As próprias situações patológicas (hipóxia, insuficiência cardiorespiratória) capazes de desenvolver reduções no sistema de fluxo sanguíneo ou vasoconstrição periférica vão condicionar a absorção de qualquer medicamento administrado por via intramuscular e/ou sua distribuição sistémica após administração intravenosa (Morselli, 1989). Por tudo isto, a via intra-muscular deve ser encarada como uma via alternativa à via endovenosa e não como uma via de administração de eleição para os recém-nascidos (Morselli, 1989; Rylance, 1992).

Via tópica - Apesar de a via tópica não ser considerada uma via usual para a administração de fármacos com efeito sistémico, precauções acrescidas deverão ser tomadas em pediatria, principalmente no grupo dos recém-nascidos.

Como já vimos do ponto de vista fisiológico, a barreira epidérmica do recém-nascido, especialmente durante os primeiros dias de vida, apresenta-se pouco espessa e bastante

hidratada (Rylance, 1992; Koren, 1997; Krauss, 2004). Por outro lado, a superfície por peso corporal é muito maior que no adulto (Besunder et al., 1988a; Krauss, 2004), apresentando muitas vezes um maior grau de permeabilidade devido à utilização de agentes abrasivos (adesivos e outro material cirúrgico) e/ou presença de certas patologias (queimaduras, inflamações, etc.) em doentes internados nos cuidados intensivos (Morselli, 1989).

Claro que as características fisiopatológicas referidas anteriormente fazem com que no recém-nascido a absorção tópica se faça muito rapidamente e em muito maior grau (Bleyer, 1977; Stewart et al., 1987), podendo tal facto ser aproveitado para a administração sistémica de fármacos (ex. teofilina/cafeína) (Evans et al., 1985; Micali et al., 1993) ou, por oposição, representar uma fonte de perigo latente na farmacoterapia dos recém-nascidos (ex. hidrocortisona ou ácido salicílico) (Murray et al.; 1989; Krauss, 2004).

2.2.2 - Distribuição

Após a entrada do fármaco no sistema circulatório temos a sua distribuição pelos diferentes tecidos e compartimentos corporais, facto que se encontra estreitamente correlacionado com a resposta farmacológica.

A distribuição dos fármacos no organismo encontra expressão numérica através da utilização de um parâmetro farmacocinético denominado volume aparente de distribuição (V_d). Se bem que este parâmetro não corresponda a um volume fisiológico real (daí a designação de aparente), a verdade é que é de extrema utilidade sempre que se pretende analisar as características de distribuição dos diferentes fármacos no nosso organismo.

A quantidade e velocidade de distribuição do fármaco dependem de vários factores idade-dependentes que incluem o pH local, o fluxo sanguíneo regional, a percentagem de água extracelular, a quantidade de tecido adiposo (constituído por uma percentagem de água muito maior que no adulto) e o grau de ligação às proteínas plasmáticas e tecidulares, aos quais se associam as propriedades físico-químicas da molécula em questão (Stewart et al., 1987; Uges et al., 1987; Morselli, 1989; Krauss, 2004).

Decorre do parágrafo anterior que a monitorização cuidadosa do balanço hidroelectrolítico do bebé é fundamental. Os indicadores utilizados na avaliação deste equilíbrio passa por registos diários de:

Introdução

- Peso do bebê (determinação da taxa de ganho de peso (Rice, 2004))
- Valores séricos de sódio (Tabela I 16) (por vezes é um indicador tardio desta situação (Hartnoll et al., 2000; Modi, 2003; Evans, 2003))
- Medição da impedância bioelétrica (Lingwood et al., 1999).

Tabela I 16– Caracterização das diferentes perdas de fluido.

Tipo de desidratação	% de perda de fluido	Causas possíveis	Sinais clínicos
<i>Ligeira</i>	1 – 5	Vómitos /diarreia	Mínimos no exame físico.
<i>Moderada</i>	6 – 10	História de perda de fluidos	Perda de peso, olhos e fontanelas fundos, ligeira letargia e secura das mucosas.
<i>Severa</i>	11 – 15		Instabilidade cardiovascular (manchas na pele, taquicardia, hipotensão) e neurológica (irritabilidade e coma).
Tipo de défice de fluidos			
	<i>Osmolalidade</i>		<i>Sódio sanguíneo</i>
<i>Isotónico</i>	270 – 300		130 - 150
<i>Hipotónico</i>	<270	(maior perda de Na ⁺ que de água; há redução de água extracelular)	<130
<i>Hipertónico</i>	>310	(hipernatremia é uma evidência de grande perda de água, requer especial atenção na reposição de fluidos por causa do perigo de edema cerebral)	>150

(Adaptado a partir de Rice et al., 2004)

Teoricamente, resulta óbvio que o V_d por unidade de peso será superior para os recém-nascidos quando comparado com o da população adulta, com especial incidência para fármacos hidrossolúveis. No entanto, fármacos eminentemente lipossolúveis podem ver o seu V_d diminuído, devido às diferenças em teor de tecido adiposo em função da idade (Nahata et al., 1984; Besunder et al., 1988a; Murray et al., 1989; Brown et al., 1989).

A união às proteínas plasmáticas, associada à água corporal, é a característica fisiológica idade-dependente que maior influência parece ter na distribuição dos fármacos no nosso organismo. Na realidade, a ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas está

condicionada por um conjunto de variáveis entre as quais se incluem não só a quantidade de proteínas plasmáticas disponíveis em termos absolutos, mas também a composição estrutural dessas mesmas proteínas, o número de locais de ligação disponíveis, a constante de afinidade dos fármacos para as proteínas, a presença de substâncias endógenas (ex. bilirrubina e ácidos gordos) capazes de alterar a interacção fármaco-proteína e o pH sanguíneo. E para além disso, há as situações clínicas como a hipóxia, a febre, a hipotensão, a acidose e a presença de gastroenterites com excessivas perdas de água e electrólitos, o que vai produzir hemoconcentração, que reduzem a ligação às proteínas plasmáticas (Morselli, 1989; Krauss, 2004).

Na Tabela I 17 podemos observar de forma resumida algumas características idade-dependentes que deverão ser equacionadas quando se pretende proceder à interpretação do perfil de distribuição de fármaco em recém-nascidos.

Tabela I 17 - Características fisiológicas idade-dependentes susceptíveis de influenciar a distribuição quando comparadas com a população adulta.

Características fisiológicas	Situação	Grupo etário	Efeito farmacocinético
Água corporal	Aumentada	Recém-nascidos	Aumentado o volume de distribuição
Água extracelular		Lactentes	
Albumina	Diminuída	Recém-nascidos	Aumentado o volume de distribuição e fracção livre de fármaco
Ligação proteínas plasmáticas		Lactentes	

(Adaptado a partir de Milsap et al., 1992)

2.2.3 - Metabolismo

A biotransformação, cujo objectivo prioritário consiste em conferir às moléculas uma maior polaridade de forma a facilitar a sua posterior excreção, ocorre predominantemente no fígado e, apesar de no recém-nascido o tamanho e fluxo sanguíneo deste órgão ser superior ao do adulto, a imaturação dos sistemas enzimáticos acaba por condicionar a taxa metabólica para a maioria dos fármacos (Murray et al., 1989; Morselli, 1989; Rylance, 1992; Donato et al., 2003).

Adicionalmente, são vários os factores fisiopatológicos capazes de afectar o metabolismo hepático, sendo possível destacar o fluxo sanguíneo hepático, a capacidade de penetração celular do fármaco, a capacidade metabólica do hepatócito, a concentração de fármaco livre, a excreção biliar, a hipóxia, a insuficiência cardíaca, e a hiperbilirrubinémia (Stewart et al., 1987; Besunder et al., 1988a).

Constata-se pois, que o rendimento da actividade metabólica no recém-nascido para a maioria dos fármacos, vai aumentando até perto dos 5 anos de idade, altura em que começa a sofrer uma ligeira diminuição até estabilizar por altura da puberdade aproximando-se então dos valores normais para o adulto (Stewart et al., 1987). Todas estas alterações na capacidade metabólica em função da idade pressupõem importantes implicações terapêuticas, na medida em que existe um risco potencial de um determinado regime posológico estabelecido poder passar de desejável a indesejável, em questão de dias.

2.2.4 - Excreção

O rim do recém-nascido, proporcionalmente, é duas vezes maior que o do adulto, contudo, o fluxo sanguíneo renal e as funções glomerular e tubulares (secreção e reabsorção) encontram-se diminuídos (Besunder et al., 1988a ; Murray et al., 1989).

Nos primeiros tempos de vida do recém-nascido temos uma elevada resistência vascular e um baixo fluxo sanguíneo, o que vai afectar a taxa de filtração glomerular, a secreção e a reabsorção tubular. Todos estes mecanismos inerentes à função renal são idade-dependentes, estando correlacionadas com a idade gestacional, pós-natal e pós-concepcional do recém-nascido (Stewart et al., 1987; Morselli, 1989; Vanpée et al., em 1992). Na realidade, Arant Jr (1978) confirmou através das suas observações que a maturação renal durante a vida extra-uterina é semelhante para recém-nascidos com igual idade pós-concepcional, verificando-se que a taxa de filtração glomerular é baixa até às 34 semanas, aumentando rapidamente a partir desse momento (Thomson et al., 1988; EMEA, 2004).

A presença de hipóxia, asfixia perinatal, síndrome de dificuldade respiratória (SDR), apneia, choque, trauma, sépsis e persistência do ducto arterioso produzem alterações nos reflexos hemodinâmicos (obstrução pulmonar, isquémia intestinal e renal e alterações da microcirculação, redução do fluxo sanguíneo cerebral e tecidual, hipotensão sistémica e acidose), o que a curto prazo conduz a mudanças na cinética do medicamento, e a médio e

longo prazo alterações da maturação renal e do crescimento do bebé (Seri et al., 1984; Costarino et al., 1985; Tulassay et al., 1986; Morselli, 1989; Galiana et al., 1996).

Ao mesmo tempo estes factores têm repercussões directas a nível renal. O rim é um órgão muito sensível às privações de oxigénio, o que pode levar em situações de hipóxia moderada a alterações transitórias da função tubular e nos casos de privação prolongada à necrose cortical ou medular irreversível. Neste último caso produz-se oligúria por redução da perfusão renal (Dauber et al., 1976; Guignard et al., 1976; Morselli, 1989), ocorrendo em 80% dos bebés prematuros com peso <1000g (Gal, 2003).

Relativamente aos regimes farmacoterapêuticos, há alguns medicamentos frequentemente usados em neonatologia capazes de alterar a função renal, tais como:

- Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs),
- Anti-cicloxigenase II,
- Dopamina,
- Furosemida,
- Inibidores da enzima de conversão da angiotensina,
- Medicamentos nefrotóxicos.

Todos os medicamentos que inibem a síntese de prostaglandinas (ex.: aspirina, indometacina, ibuprofeno, nimesulide, etc) são responsáveis pela diminuição da taxa de filtração glomerular por desencadarem vasoconstrição renal, o que conduz a uma hipoperfusão renal reversível no recém-nascido, em particular o prematuro (Gagliardi, 1985; Rodvold et al., 1997; Barrington, 2002).

A dependência da função renal para a eliminação de um conjunto importante de fármacos utilizados frequentemente na prática clínica faz com que o estabelecimento e/ou reajuste de um regime posológico deva resultar de uma adaptação às condições fisiopatológicas apresentadas pelo doente relativamente ao desempenho da sua função renal (Traub et al., 1980). Tradicionalmente, é aceite que a taxa de filtração glomerular constitui a melhor forma de expressar o desempenho da função renal e pode ser medida pela clearance da creatinina (CL_{cr}).

A creatinina sérica (Cr_{ser}) é muito usada como indicador na CL_{cr} , e esta como marcador da função renal. Mas para que a Cr_{ser} tenha algum valor tem que se encontrar no estado de

equilíbrio (a diferença entre duas colheitas séricas não deve ser $>0,2$ mg/dL e o tempo mínimo entre colheitas deve ser de 12 horas) (Cockcroft et al., 1976; Lott et al., 1978).

No recém-nascido o uso de $Cr_{sér}$ para a determinação da CL_{cr} apresenta algumas limitações enquanto marcador da função renal, basicamente pelos seguintes motivos:

1. Por um lado, a utilização da urina é de difícil exequibilidade prática neste tipo de doentes, inviabilizando a determinação directa da CL_{cr} , sendo para o efeito necessário proceder-se a uma avaliação indirecta mediante a aplicação de equações pré-definidas que conjugam informação demográfica (peso, altura, idade, sexo) com o conhecimento do valor da creatinina sérica do doente (Paap et al., 1995).
2. Embora se saiba que a $Cr_{sér}$ é inversamente proporcional à taxa de filtração glomerular, o seu valor no recém-nascido apresenta, porém, escassa capacidade preditiva. Num estudo realizado por Gordjani et al. (1988) acerca da relação entre a $Cr_{sér}$ e a CL_{cr} em recém-nascidos saudáveis, verificou-se que nas primeiras 48 horas de vida extra-uterina os valores de $Cr_{sér}$ nos recém-nascidos eram semelhantes aos valores de $Cr_{sér}$ da mãe (75-88 $\mu\text{mol/L}$), diminuindo progressivamente ao longo da primeira semana de vida, o que corresponde ao tempo de adaptação extra-uterina. Isto é confirmado noutros estudos (Lui et al., 1991; Bueva et al., 1994; Lorenz, 1997).
3. A concentração plasmática da $Cr_{sér}$ no recém-nascido é elevada ao nascer e diminui rapidamente nos primeiros dias de vida atingindo níveis estáveis ao fim de 3 semanas. No estudo realizado por Bueva et al. (1994) estes níveis de $Cr_{sér}$ são ainda mais elevados nos bebés de muito baixo peso ao nascer e inversamente proporcionais à idade gestacional. Isto parece reflectir a sua dificuldade em eliminar o excesso de $Cr_{sér}$ transferida da mãe e/ou uma reabsorção por difusão através das células tubulares imaturas. Isto marca negativamente a utilidade da $Cr_{sér}$ como marcador da função renal neste grupo etário (Rudd et al., 1983; Gordjani et al., 1988; Bueva et al., 1994; Lorenz, 1997).

2.3 - FARMACOTERAPIA NO RECÉM-NASCIDO

Os recém-nascidos são o grupo populacional de desafio por excelência para qualquer farmacoterapeuta. São várias as razões que contribuem para este facto, podendo ser agrupadas da seguinte forma: fisiológicas (imaturidade funcional), farmacológicas (comportamento farmacocinético e farmacodinâmico específico), e patológicas (instabilidade multiorgânica). Todos estes factores acabam por ser geradores de múltiplas fontes de variabilidade inter e intra-individual, transformando cada caso numa excepção.

Historicamente, é do conhecimento geral que os regimes posológicos instituídos nos recém-nascidos se baseavam, frequentemente, nos conhecimentos farmacocinéticos e farmacodinâmicos obtidos através de estudos efectuados na população adulta. Logicamente que, com o aprofundar dos conhecimentos nesta área tão sensível das ciências da saúde, cedo se chegou à conclusão de que as crianças não podem de forma alguma ser encaradas como se de “adultos pequenos” se tratassem, na medida em que a interpretação dos níveis séricos neste grupo etário oferece uma especificidade e complexidade não comparáveis à realidade da população adulta (alterações importantes ao nível dos receptores, ligação às proteínas plasmáticas, volume de água corporal, maturidade funcional e presença de substâncias endógenas) (Gilman, 1990). Como resultado do escasso conhecimento do efeito dos medicamentos nas crianças, este grupo é frequentemente referenciado como “terapeuticamente orfão” (Shirkey, 1968; Stewart et al., 1987; Gilman et al., 1992; Milsap et al., 1992).

Não é invulgar encontrar na literatura de referência de um fármaco cláusulas que assinalam essa orfandade, como: “não deve ser usado em crianças”; “não se recomenda em crianças até estudos a realizar neste grupo etário”; “estudos clínicos insuficientes para qualquer recomendação em crianças” (Shirkey, 1968; Gilman et al., 1992). Cerca de 70 – 80% de novos medicamentos continuam a não ser testados em crianças (Koren et al., 2003). Por isso, a recomendação da EMEA (CPMP/PEG/35132/03 – Dezembro 2004) insiste na necessidade de estudos farmacocinéticos/farmacodinâmicos em recém-nascidos. Segundo os peritos desta agência qualquer desvio a este princípio deve ser discutido e justificado. Defendem que os estudos farmacocinéticos permitem explorar a imaturidade funcional em termos de distribuição e eliminação do fármaco nessas faixas etárias, estipulando como ponto de “*cut-off*” as 33/34 semanas de idade gestacional/pós-concepcional. Os estudos

farmacodinâmicos são igualmente importantes, pois já se verificou que nem sempre os efeitos esperados e conhecidos são encontrados no recém-nascido (ex. diuréticos, prostanóides, catecolaminas, etc.). Estas directrizes acabam por de alguma forma também serem advogadas pela FDA (Buck, 2003; Koren et al., 2003).

Pelas razões já apontadas, o ajuste empírico dos regimes posológicos não só se apresenta difícil como, na maioria das vezes, é inclusivamente inadequado, podendo originar respostas terapêuticas completamente diversas das obtidas no adulto e cujas consequências se poderão revelar imprevisíveis e, eventualmente, incontrolláveis (Tabela I 18). A esta situação não é alheia a aparente falta de percepção e aceitação social para a realização de estudos de investigação clínica em pediatria e o manifesto desinteresse para os realizar por parte da indústria farmacêutica (Reed, 1989; Gilman et al., 1992; Koren et al., 2003). Compreende-se, portanto, o cuidado existente na definição de ensaios clínicos, havendo limitações e constrangimentos óbvios no que diz respeito aos protocolos, tipo de análise estatística adoptado, divisão correcta dos grupos populacionais dentro do estudo, funções a analisar (ex. andar, graus de dor e desconforto são funções de difícil avaliação no bebé), uso de placebo, já para não falar em componentes mais administrativas como os seguros e as recompensas (Buck, 2003).

Tabela I 18 - Erros comuns relacionados com a falta de informação farmacocinética/ farmacodinâmica em pediatria.

-
-
- Extrapolação da informação obtida no adulto.
 - Atribuição de margens terapêuticas e regimes de dosificação padronizados.
 - Interpretação incorrecta dos processos de disposição dos fármacos (ex. ligação às proteínas plasmáticas, vias metabólicas, etc.).
 - Insuficiente amostragem para estudos farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos.
 - Extrapolação dos dados farmacocinéticos pediátricos entre os seus diferentes sub-grupos.
-
-

(Adaptado a partir de Gilman et al., 1992)

Importa, no entanto, referir que, nos últimos anos, a quantidade de informação disponível relativamente à cinética de disposição na população pediátrica aumentou

consideravelmente. O próprio acesso e difusão de informação a nível planetar em tempo real também sofreram grandes alterações. É hoje incomparavelmente mais fácil aceder à informação do que há uns anos atrás. Na realidade, actualmente, as maiores dificuldades situam-se ao nível do esclarecimento da interacção farmacocinética/farmacodinâmica, particularmente no que diz respeito ao efeito da idade sobre os aspectos farmacodinâmicos e no conhecimento específico da utilização de fármacos em grandes prematuros (idade gestacional <30 semanas) (Gortner et al., 1991; Avent et al., 2002), permanecendo esta área de conhecimento bastante aquém do desejado (Besunder et al., 1988a).

Convém realçar a importância que tem a elaboração de uma correcta estratificação da população pediátrica para que possa existir uniformidade na abordagem de temas relacionados com os diferentes escalões etários, diminuindo-se dessa forma uma enorme fonte de variabilidade resultante da análise conjunta de trabalhos de investigação que, ao não adoptarem um critério comum de classificação, poderão originar equívocos acerca do perfil farmacocinético de um determinado grupo de doentes.

A utilização racional dos fármacos na prevenção das doenças, aliado a um máximo de eficácia e a um mínimo de toxicidade, constitui o objectivo prioritário da farmacoterapia. Para que tal aconteça, torna-se indispensável diagnosticar a patologia, seleccionar o fármaco apropriado, elaborar um regime posológico adequado e proceder à sua implementação.

Em pediatria, a farmacoterapia mostra-se bastante mais complexa do que no adulto. As crianças, especialmente os recém-nascidos e lactentes, apresentam dificuldades de comunicação inultrapassáveis, dificultando o diagnóstico e, conseqüentemente, a própria prescrição medicamentosa. Além disso, estão ainda por determinar os efeitos resultantes da utilização prolongada de medicamentos na população pediátrica, situação agravada pelo facto da maioria dos recém-nascidos internados em unidades de cuidados intensivos acabarem por receber um grande número de fármacos diferentes nos primeiros dias de vida, período em que justamente apresentam uma maior instabilidade fisiológica (Lesko et al., 1990).

Os medicamentos mais utilizados nas primeiras semanas de vida de um recém-nascido internado nos cuidados intensivos vão desde (Gortner et al., 1991):

- soluções para reposição de volumes intravenosos, bicarbonato de sódio e catecolaminas devido a problemas circulatórios, e nutrição;

Introdução

- sedativos/analgésicos e relaxantes musculares muitas vezes associados a problemas respiratórios;
- metilxantinas ligadas à apneia do prematuro;
- corticosteróides quando há displasia broncopulmonar;
- surfactante para reduzir a necessidade de O₂ e pressão de ventilação, evitando o aparecimento tardio de enfisema pulmonar e pneumotorax o que aumenta a sobrevida do recém-nascido;
- antibióticos por suspeita de infecção congénita e/ou nosocomial.

No entanto, não podemos esquecer que estas unidades se caracterizam por mudanças relativamente rápidas na farmacoterapia usada (Lesko et al., 1990).

Outros aspectos importantes em farmacoterapia pediátrica encontram-se relacionados com as seguintes situações:

- exposição intra-uterina a fármacos e a drogas de abuso capazes de ultrapassar a barreira placentária e, dessa forma, atingir a circulação fetal (Gortner, 1993);
- incorporação de fármacos através da ingestão de leite materno;
- interacções farmacológicas devido à politerapia e reacções adversas, especialmente em doentes internados em unidades de cuidados intensivos (Lesko et al., 1990).

Por último, não nos podemos alhear de um facto que contribui decisivamente para os resultados finais obtidos através da farmacoterapia seleccionada; referimo-nos aos inevitáveis erros associados a todo o processo de prescrição, dispensa e administração de medicamentos (Koren et al., 1986; Litovitz, 1992).

2.3.1 - Antibioterapia

A suspeita da existência de um foco infeccioso no recém-nascido nem sempre é comprovada, uma vez que os doentes com sinais e sintomas de sépsis acabam muitas vezes por apresentar culturas negativas. No entanto, as complicações infecciosas reais durante o período pós-natal são comuns e podem ser atribuídas a vários factores. Por um lado, os recém-nascidos (em particular prematuros) apresentam um sistema imunitário ainda em

fase de desenvolvimento, sofrendo, no entanto, uma exposição considerável a microorganismos patogénicos durante o nascimento (18% - 30%) e período pós-parto, o que proporciona o desenvolvimento de infecções (Paap et al., 1990; Gortner et al., 1991; Spafford et al., 1994; Matrai-Kovalskir et al., 1998). Por outro lado, sofrem a acção de um conjunto de procedimentos invasivos que favorecem o desenvolvimento da infecção e hospitalizações prolongadas, aumentando dessa forma o risco de infecções nosocomiais (Paap et al., 1990).

O sistema imunitário do recém-nascido apresenta uma deficiência em anticorpos adquiridos passivamente e uma menor capacidade de síntese de novos anticorpos, complemento e outras opsinas. O número e funções de fagócitos e neutrófilos encontram-se diminuídos, contribuindo no seu conjunto para um aumento da susceptibilidade às infecções (Wilson, 1986; Gal, 2003). Adicionalmente, a menor concentração de imunoglobulinas, a imaturidade da pele e do tracto gastrointestinal quanto às suas funções de protecção, acabam também para contribuir para o agravamento do quadro geral (Craft et al., 2003).

Na prática, verifica-se que o risco de sépsis aumenta dramaticamente com a diminuição do peso ao nascer, apresentando taxas na ordem dos 15-40% para recém-nascidos com peso <1500g. A sépsis desenvolvida nos primeiros três dias de vida apresenta uma taxa de mortalidade de 60% nos bebés de baixo peso ao nascer e de 40% nos de termo. Para além do peso ao nascer também são factores de risco o tempo de ruptura das membranas (quanto maior, mais elevado será o risco), o estado de saúde da mãe e a sua situação sócio-económica (Knight et al., 2003). As infecções tardias ou nosocomiais estão ligadas sobretudo ao uso de cateteres, infecções resultantes de hiperalimentação, intubação para ventilação mecânica, higiene nos cuidados de saúde, tempo prolongado de internamento nos cuidados intensivos, etc. (Semchuk et al., 1993; Barefield, 1994; Rodvold et al., 1997; Moller et al., 1997; Matrai-Kovalskis et al., 1998; Baier et al., 1998; Gal, 2003) (Tabela I 19). Estando provado que o uso de incubadoras e sua humidificação se encontram ligadas à proliferação de infecções por *Pseudomonas* (Gaylord et al., 2001).

Tabela I 19 – Algoritmo do diagnóstico de infecção no recém-nascido.

Microorganismos prováveis	Factores de risco	Sinais / Sintomas clínicos	Dados laboratoriais
< 3 dias de IPN (Precoce ou Congénita)			
<ul style="list-style-type: none"> ● Streptococos grupo B sp ● <i>E.coli</i> ● <i>Listeria monocytogenes</i> ● <i>Haemophilus Influenza</i> ● Enterococos sp ● <i>S. aureus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ● Dependentes da história materna: <ul style="list-style-type: none"> ● Sífilis ● Gonococcus ● Clamídia ● Herpes ● HIV/SIDA ● Infecção aguda ● Ruptura prolongada das membranas ● Febre 	<ul style="list-style-type: none"> ● SDR ● Temperatura instável ● Letargia/irritabilidade ● Apneia, Cianose ● Hipotensão/choque ● Feridas ou abrasões ● Distensão abdominal, intolerância oral à alimentação ● Acidose ● ↑↓Glicose ● Convulsões 	<ul style="list-style-type: none"> ● ↑↓ glóbulos brancos (GB) ● ↑↓ neutrófilos ● neutropenia (GB < 1000) ● plaquetas < 100 000 ● Relação de GB imaturos e totais >0,2 ● Culturas positivas: sangue, líquido cefalo-raquídeo, etc ● ↑ da proteína C-reactiva ● ↑ da interleucina 6
≥ 3 dias de IPN (Tardia ou Nosocomial)			
<ul style="list-style-type: none"> ● S. coagulase- negativo ● Cândida sp ● Gram-negativos 	<ul style="list-style-type: none"> ● Neutropenia prolongada ● Cateter venoso central ● Procedimento invasivo ● Cirurgia ● Baixo peso ao nascer ● Ventilação prolongada ● Lesão da pele ● Nutrição parenteral 	<ul style="list-style-type: none"> ● Distensão abdominal ● Apneia ● Convulsões ● Febre ou ↓ temperatura ● Letargia/agitação ● Dificuldade respiratória ● ↑ secreções respiratórias ou mudança de cor ● Colestase ● Choque / coagulopatia 	<ul style="list-style-type: none"> ● GB < 2 500 ou >25 000 ● Neutrófilos <1 500 ou >7 200 ● plaquetas < 100 000 ● Relação de GB imaturos e totais >0,2 ● Culturas positivas ● ↑ ou ↓ Glicose ● Acidose

IPN = Idade pós-natal, SDR – síndrome de dificuldade respiratória.

Nos últimos anos tem-se verificado uma alteração sensível na flora bacteriana responsável pelas infecções nos recém-nascidos. Assim, nas primeiras 48 horas de vida os microorganismos responsáveis pela infecção do bebé pertencem, na maioria dos casos, ao grupo dos estreptococos e *E.coli*. Por esse motivo, numa situação em se suspeita haver um foco infeccioso, recorre-se com frequência ao uso empírico de ampicilina ou penicilina associada a um aminoglicósido (Thompson et al., 1992; Rodvold et al., 1997; Isaacs, 2000; Machado et al., 2001). No caso da sépsis tardia (IPN ≥3 dias), o envolvimento de estafilococos coagulase-negativo (*Streptococcus grupo B*, *E. coli* e *Listeria monocytogenes* e *Staphylococcus*), muitas vezes metilino-resistentes, leva à utilização de vancomicina associada a uma cefalosporina (Leonard et al., 1989; Delgado et al., 1997; Langlass et al., 1999; Knight et al., 2003; El-Desoky et al., 2003).

Na sequência destes números e do seu impacto na qualidade de vida dos doentes, não é de estranhar que a antibioterapia desempenhe um importante papel tanto de um ponto de vista profiláctico (ex. recém-nascido com insuficiência respiratória, utilização de cateteres, etc.), como no tratamento efectivo de infecções documentadas (Lesko et al., 1990; Paap et al., 1990; Semchuk et al., 1993 e 1995).

2.3.1.1 - Efeito pós-antibiótico

Um aspecto da maior relevância na antibioterapia é o efeito *pós-antibiótico* apresentado de forma marcada por alguns antimicrobianos. Por definição este efeito não é mais do que um período de contínua supressão do crescimento das bactérias mesmo após ter terminado a sua curta exposição ao antibiótico activo. O que se verifica *in vitro* é que as concentrações tecidulares são adequadas para manter o efeito bactericida do antibiótico, apesar das concentrações séricas terem descido abaixo da concentração inibitória mínima (CIM) para o microorganismo a tratar (Hammett-Stabler et al., 1998).

Os estudos mostram que o efeito pós-antibiótico depende da concentração máxima atingida (no mínimo tem que ser \geq CIM) e do tempo de exposição da bactéria a esse antibiótico (Craig et al., 1987; Mattie et al., 1989; Nicolau et al., 1995; Elhanan et al., 1995). Estudos *in vitro* permitiram concluir que o efeito pós-antibiótico máximo ocorre quando existe uma exposição do microorganismo a níveis de antibiótico 5-10 vezes superiores aos da sua CIM durante um período que deverá rondar as duas horas (Craig et al., 1987; Mattie et al., 1989). Embora todos os antibióticos apresentem este efeito, nem sempre a sua durabilidade é clinicamente relevante, caso da vancomicina com uma duração muito baixa para a maioria das bactérias, por oposição à gentamicina cujo efeito pós-antibiótico é bastante prolongado (aproximadamente 8h) (Craig et al., 1987; Chan, 1989; Jackson et al., 1990) (Tabela I 20).

Tabela I 20 - Efeito pós-antibiótico dos aminoglicósidos.

Efeito pós-antibiótico	
<i>S. aureus</i>	3 - 7 (horas)
<i>E. coli</i>	2 - 7 (horas)
<i>K. pneumoniae</i>	2 - 7 (horas)
<i>P. aeruginosa</i>	2 - 7 (horas)

2.3.1.2 - Resistência antimicrobiana

As resistências aos antibióticos têm aumentado progressivamente ao longo dos anos, tendo dado origem ao desenvolvimento de protocolos destinados precisamente a controlar este problema. É consensual que o uso adequado de antibióticos passa não só pela optimização do binómio eficácia/segurança, mas também pela necessidade de evitar o desenvolvimento de resistências microbianas (Owens et al., 2004).

O desenvolvimento de microorganismos multiresistentes (Tabela I 21) resulta directamente da utilização desregrada dos antibióticos (Dancer, 2001; Carling et al., 2003; Bantar et al., 2003; Madaras-Kelly, 2003; Tambyah et al., 2004).

Tabela I 21 – Microorganismos que frequentemente apresentam multiresistências a nível hospitalar.

<i>S. aureus</i> metilino-resistentes	<i>Clostridium difficile</i>
<i>S. coagulase- negativos</i> (<i>S. epidermidis</i>)	<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>E. faecalis</i>
<i>E. coli</i>	<i>E. Faecium</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i>

No caso dos aminoglicósidos e da vancomicina está bem documentado o aumento significativo das resistências a estes antibióticos nos últimos anos (Tabela I 22) (Matrai-Kovalskis et al., 1998; Tenover et al., 2004).

2.3.1.3 - Interações

O uso de antibióticos em recém-nascidos, sobretudo no caso dos prematuros, enquadra-se num esquema de politerapia potenciando o aparecimento de interações medicamentosas com significado clínico. Na Tabela I 23 são apresentadas algumas situações concretas envolvendo a gentamicina e a vancomicina, derivado do facto de se tratarem do objecto de estudo da presente dissertação.

Tabela I 22 – Multiresistências aos aminoglicósidos e à vancomicina nos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC).

	<i>Gentamicina</i> (% de estirpes resistentes)				<i>Vancomicina</i> (% de estirpes resistentes)			
	2001	2002	2003	2004	2001	2002	2003	2004
<i>S. aureus</i>	57	51	47	38	0	0	0	0
<i>S. epidermidis</i>	42	44	50	37	0	0	0	0
<i>S. haemolyticus</i>	69	74	70	70	0	0	0	0
<i>E. faecalis</i>	31	31	35	36	3	4	3	4
<i>E. faecium</i>	32	36	49	61	40	44	62	62
<i>P. aeruginosa</i>	26	18	17	19	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	7	7	10	19	-	-	-	-
<i>Klebsiela sp</i>	10	13	12	7	-	-	-	-
<i>A. baumannii</i>	81	60	81	85	-	-	-	-
<i>Serratia sp</i>	65	49	39	40	-	-	-	-

Tabela I 23 – Possíveis interações com gentamicina e vancomicina.

	<i>Gentamicina</i>	<i>Vancomicina</i>	<i>Observações</i>
<i>Aminoglicósidos</i>	-	↑ nefrotoxicidade	São os 2 nefrotóxicos.
<i>Anfotericina B</i>	↑ nefrotoxicidade		São os 2 nefrotóxicos.
<i>Verapamil</i>	↓ nefrotoxicidade	-	O verapamil parece ter uma acção de protecção renal.
<i>Cefalosporinas</i>	↑ nefrotoxicidade	-	Excepto para a cefuroxima e cefotaxima. Parece não ser clinicamente significativa para a ceftazidima e cefepime.
<i>Clindamicina</i>	↑ nefrotoxicidade	-	Com a lincomicina não se verifica nefrotoxicidade.
<i>Dopamina</i>	Eventual ↓ dos níveis de gentamicina e de vancomicina		Dopamina parece ↑ a excreção de água e Na ⁺ no recém-nascido.
<i>Penicilinas</i>	Inactivação dos 2 antibióticos	-	-
<i>Imipenem/cilastatina</i>	↑ nefrotoxicidade	-	Necessidade de mais estudos.
<i>Furosemida</i>	Possível ↑ de nefro e ototoxicidade		Uso conjunto exige monitorização apertada. Alguns estudos mostram ↓ da CL da gentamicina.
<i>Indometacina</i>	Eventual ↑ dos níveis de gentamicina e de vancomicina		Indometacina ↓ a filtração glomerular.
<i>Magnésio, sulfato</i>	↑ dos níveis de magnésio	-	Ocorre com frequência insuficiência respiratória em recém-nascidos cuja mãe teve de fazer sulfato de Mg.
<i>Miconazol</i>	↓ níveis de aminoglicósido	-	-

2.3.2 - Estabelecimento de regimes posológicos

A elaboração de um regime posológico caracteriza-se pela determinação da dose, intervalo de dosificação e via de administração a utilizar. A sua concretização objectiva passa necessariamente pela utilização de informação farmacocinética (conhecimento de parâmetros que suportam o modelo utilizado) e farmacodinâmica (conhecimento da margem terapêutica).

A dosagem terapêutica pode ser estabelecida através de três abordagens: (1) a empírica, (2) a preditiva (nomogramas) e (3) a individualizada (farmacocinética). No caso dos aminoglicósidos e vancomicina, tanto a abordagem empírica como a utilização de nomogramas nem sempre apresentam resultados muito favoráveis em pediatria, embora exista alguma informação disponível sobre este assunto (Kelman et al., 1984; Burton et al., 1985; Rodvold et al., 1997; Begg et al., 1999). A abordagem empírica pela ausência de critérios científicos e a utilização de nomogramas pelo facto de lidarem mal com a variabilidade existente no comportamento cinéticos de ambos os fármacos, constituem opções pouco interessantes de um ponto de vista terapêutico (Burton et al., 1989; Jarret et al., 1993; Carvalho et al., 1996). Por exclusão de partes, a individualização posológica proporcionada pela adopção de critérios farmacocinéticos constitui, portanto, a alternativa mais válida e de aceitação universal devido ao envolvimento de um conjunto de covariáveis capazes de caracterizar o desenvolvimento biológico do recém-nascido e a sua influência e dinamismo nos processos ontogénicos de absorção, distribuição, metabolização e excreção do fármaco (Besunder et al., 1988a).

Importa reconhecer, assim, que os regimes posológicos em recém-nascidos têm características próprias que aconselham vivamente a utilização de uma abordagem individualizada. E, por motivos óbvios e já anteriormente mencionados, estes regimes deverão ter em consideração a maturação fisiológica do bebé, razão pela qual vários investigadores propõem esquemas posológicos de acordo com variáveis como o “peso ao nascer” e as “idades gestacional”, “pós-natal” e “pós-concepcional” (Tabela I 24) (Koren et al., 1985; Kasik et al., 1985; Rastogi et al., 2002; Chattopadhyay, 2002).

Tabela I 24 - Regimes posológicos para gentamicina e vancomicina.

Referência	Idade (dose de manutenção)			
Gentamicina				
McCracken e Nelson, 1977	< 1 sem. IPN 2,5 mg/kg/q12h		>1 sem. IPN 2,5 mg/kg/q8h	
Szefler et al., 1980	< 35 sem. IG 2,5 mg/kg/q18h		≥35 sem. IG 2,5 mg/kg/q12h	
Miranda et al., 1985	< 34 sem. IPC 2,5 mg/kg/q18h		>34 sem. IPC 2,5 mg/kg/q12h	
Rowe, 1987	< 28 sem. IG, <7dias 2,5 mg/kg/q24h	28-34 sem. IG, <7dias 2,5 mg/kg/q18h	28-34 sem. IG 2,5 mg/kg/q12h	
Besunder et al., 1988b	< 30 sem. IPC 2,5 mg/kg/q24h	30-40 sem. IPC 2,5 mg/kg/q18h	≥35 sem. IPC 2,5 mg/kg/q12h	
Faura, 1991a	< 37 sem. IG < 7 dias 3,8 mg/kg/q24h		> 37 sem. IG > 7 dias 7,0 mg/kg/q24h	
Lopez-Samblas et al., 1992	< 30 sem. IPC 3,0 mg/kg/q24h		30-37 sem. IPC 2,5 mg/kg/q18h	
Skopnik et al., 1992	Termo e < 7 dias 4mg/kg/dia			
Cos et al., 1992	≤ 32 sem. IG 2,5 mg/kg/q24h	>32 sem. IG 3,5 mg/kg/q24h	Termo < 7 dias 2,5 mg/kg/q12h	
Semchuck et al., 1995	< 34 sem. IG 2,5 mg / kg / 18h		>34 sem. IG 2,5 mg / kg / 12h	
Delgado et al., 1997	< 37 sem. IG; < 7 dias 2,5 mg/kg/q24h		> 37 sem. IG; > 7 dias 2,5 mg/kg/q12h	
Avent, 2002	< 1200 g: 5 mg/kg ≤ 7 dias 48 h	8-30 dias 36 h	>30 dias 24 h	1200 – 2000 g: 5 mg/kg ≤ 7 dias 36 h
			> 7 dias 24 h	> 2000 g: 5 mg/kg ≤ 7 dias 36 h
			> 7 dias 24 h	> 7 dias 24 h
Vancomicina				
Schaad et al., 1980 e 1981	< 1 sem. 15mg / kg / 2id		8 – 30 dias 10mg / kg / 3id	
Gross et al., 1985	< 1kg (> 14 dias IPN) 15mg / kg / 2id		> 1kg (≥ 14 dias IPN) 10mg / kg / 2id	
Naqvi et al., 1986	< 41 sem. IPC) 10mg / kg / 3id		> 43 sem. IPC) 10mg / kg / 4id	
Leonard et al., 1989	< 1kg 15mg / kg / dia			
Gabriel et al., 1991 e Kildoo et al., 1990	15mg / kg / dia < 30 sem. IG e ≤ 7 dias	10 mg / kg		
		12 h < 30 sem. IG, > 7 dias ≤ 1,2 Cr 30-36 sem. IG, ≤ 14 > 36 sem. IG, ≤ 7 dias	8h 30-36 sem. IG, >14 dias; ≤ 0,6 Cr > 36 sem. IG, > 7 dias ≤ 0,6 Cr	
Linder et al., 1993	15mg/kg e intervalo IPC			
	< 30 sem q24h	30 – 33 sem. q18h	34 sem. q12h	> 34 sem ou > 1 sem. IPN q8h
Tan et al., 2002	< 1 sem. IPN 15mg / kg / 18h		> 1 sem. IPN 15mg / kg / 12h	

IG -Idade gestacional; IPN - Idade pós-natal; IPC - Idade pós-concepcional; Cr – creatinina sérica; q –cada; sem. - semana.

2.3.3 - Monitorização sérica de gentamicina e vancomicina

A incorporação de critérios farmacocinéticos na elaboração de regimes posológicos contribui significativamente para a melhoria da eficácia e segurança dos tratamentos farmacológicos.

A monitorização dos níveis séricos de gentamicina (aminoglicósidos em geral) e vancomicina é consensual tendo em consideração os motivos que se encontram subjacentes e que incluem:

- a sua estreita margem terapêutica (binómio eficácia/segurança);
- o facto da sua eliminação depender fundamentalmente da função renal (grande variabilidade inter e intra-individual) (Noone et al., 1974; Schumacher, 1975; Fattinger et al., 1991),
- o uso inapropriado de doses padronizadas e de parâmetros farmacocinéticos populacionais em doentes com grandes alterações hemodinâmicas (situações clinicamente graves) (Aronson et al., 1992; Cos et al., 1992; Romano et al., 1998; Hammett-Stabler et al., 1998),
- o facto de o custo/benefício aconselhar este procedimento (Kimmelblatt et al., 1986; Destache et al., 1989).

Para além dos motivos já aduzidos para a população em geral, a monitorização revela-se especialmente útil em neonatologia, uma vez que se trata de um sub-grupo caracterizado pela sua grande imaturidade funcional. Com a individualização posológica pretende-se otimizar o tratamento, promovendo regimes posológicos seguros e eficazes (Echeverria et al., 1975; Aranda et al., 1980; Walson et al., 1989), assegurando assim terapêuticas óptimas, com resistências mínimas e a custos controlados (Paap et al., 1990 e 1993; Hammett-Stabler et al., 1998).

2.3.4 - Limitações na monitorização sérica de gentamicina e vancomicina

Independentemente do fármaco e das características do doente, a utilização da monitorização de fármacos em pediatria apresenta uma série de vantagens que podem ser resumidas da seguinte forma (Walson et al., 1989):

- menor tempo de internamento;
- diminuição das doenças iatrogénicas;
- diminuição dos efeitos secundários;
- diminuição da morbidade;
- diminuição de incertezas clínicas;
- correcção de erros de medicação;
- identificação de suspeitas de insuficiência orgânica;
- aumento da eficácia terapêutica;
- minimização da toxicidade individual;
- individualização posológica.

Algumas das vantagens apontadas à monitorização em pediatria são complementares entre si e podem, retrospectiva e/ou prospectivamente, ser alvo de trabalhos de investigação que permitam melhorar o caudal de informação relativamente à farmacoterapia neste escalão etário. Intuitivamente, a individualização posológica arrastará consigo informação adicional acerca das concentrações séricas necessárias para que a resposta terapêutica óptima seja alcançada. Toda esta informação, se devidamente analisada (análise cinética populacional), permitirá uma melhoria da informação pré-existente e, dessa forma, aumenta a capacidade preditiva para os vindouros.

Apesar do futuro promissor, a monitorização de fármacos em pediatria não deixa de ser encarada com alguma preocupação. Não falamos de desvantagens da monitorização, mas antes dos factores que condicionam a obtenção de melhores resultados nesta área (Tabela I 25).

Tabela I 25 – Limitações da monitorização terapêutica de fármacos em neonatologia.

-
-
- Pouca informação no recém-nascido;
 - Alterações fisiológicas muito rápidas;
 - Recolha de amostras;
 - Erros de medicação;
 - Interações.
-
-

Introdução

Relativamente às limitações que se enquadram na área da farmacocinética, já fizemos referência à pouca informação que existe relativamente aos fenómenos relacionados com a incorporação e disposição de fármacos em pediatria. A definição de margens terapêuticas, como indicadores das respostas farmacológicas, é extremamente útil, mas a sua deficiente caracterização na população pediátrica (por falta de estudos e/ou extrapolação de valores utilizados para os adultos) tem um efeito perverso em todo o sistema. Estas limitações são especialmente preocupantes para os escalões etários mais baixos, devido às constantes e rápidas alterações fisiopatológicas de que são alvo, embora se tenha vindo a desenvolver um grande esforço para obviar esta situação. No entanto, não podemos esquecer que as rápidas alterações fisiológicas que ocorrem no bebé conduzem a dificuldades acrescidas na obtenção de amostras no estado de equilíbrio estacionário para alguns fármacos (Tange et al., 1994).

Na prática clínica de neonatologia a monitorização de fármacos como a gentamicina e a vancomicina levanta algumas questões pertinentes relacionadas com o tempo de amostragem e número e volume da amostra (Tabela I 26), devido à fragilidade hemodinâmica destes bebés e aos intervalos posológicos praticados.

Para além destas questões os resultados da monitorização de fármacos podem igualmente ser influenciados pela perícia técnica da equipa de saúde quanto à correcta prescrição, preparação e administração do medicamento. É bom não esquecer que muitos dos medicamentos e dispositivos médicos usados em neonatologia não foram concebidos a pensar nesta população, o que predispõe ao aparecimento de erros associados a problemas e dificuldades na manipulação/administração dos fármacos (Koren, 1997; Soldin et al., 2002; Polsderfer, 2002), podendo no seu conjunto representar uma fonte de variabilidade cuja influência na interpretação das concentrações séricas é completamente imprevisível (Gilman, 1990; Koren, 1997).

Por último, importa referir que as análises farmacoeconómicas disponíveis apontam claramente para a existência de uma boa relação custo/benefício associada à monitorização de gentamicina (aminoglicósidos em geral) e vancomicina na prática clínica. Adicionalmente, parece que o envolvimento activo do farmacêutico através de campanhas de sensibilização junto dos restantes profissionais da área da saúde, incrementa significativamente a eficácia da monitorização na população pediátrica, justificando com maior facilidade os custos inerentes a esta actividade (Kimelblatt et al., 1986; Destache et al., 1989).

Tabela I 26 – Perguntas importantes na monitorização fármacos em neonatologia.

1. <i>Qual o número e volume de amostras?</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Restrição quanto ao número e volume de amostras devido à sua baixa volémia (85-100 mL/kg, no bebé de termo e 50 mL/kg no prematuro) (Notarianni, 1990; Koren, 1997). Ex.: tentativa de utilizar só o vale de vancomicina para prever o pico e fazer ajuste posológico (Schackley et al., 1998; Fofah et al., 1999). • Uso de métodos capazes de dar a máxima informação com um baixo número de amostras e baixo volume sanguíneo: método baesiano e técnica analítica por imunoensaio (Mahmood, 2003; Buck, 2003; EMEA, 2004).
2. <i>Quando recolher a amostra?</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Esperar ou não pelo estado de equilíbrio nos recém-nascidos: pode equivaler a esperar muito mais do que 48-72h, o que potencialmente pode atrasar o efeito terapêutico (Murphy et al., 1998; Soldin et al., 2002). • Colher ou não logo após a dose de carga? (Koup, 1982; Soldin et al., 2002; Knight et al., 2003).
3. <i>Como recolher a amostra?</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Os resultados vão ser afectados se não se respeitar: <ul style="list-style-type: none"> – Horário de colheitas, – Horário de transporte e armazenamento (não esquecer que os prematuros têm elevado hematócrito), – Técnica analítica a utilizar (Koup, 1982; Burstein et al., 1997; Hammett-Stabler et al., 1998; Tobin et al., 2002).
4. <i>Quando repetir a amostragem?</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Após ajuste terapêutico quando se deve repetir a monitorização? • Ou então, após uma monitorização sem necessidade de ajuste, quando verificar os níveis novamente? (Faura et al., 1991).

3 - FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS

3.1 - GENTAMICINA

A gentamicina é um antibiótico aminoglicósido obtido a partir das culturas do actinomicete *Micromonospora purpurea*. Foi estudada e descrita pela primeira vez por Weinstein et al. em 1963, tendo sido isolada, purificada e caracterizada por Rosselot et al. em 1964. É usada para tratar infecções severas causadas por bactérias gram-negativas apresentando uma actividade antimicrobiana semelhante, independentemente da estirpe envolvida (Siegenthaler et al., 1986; Goodman e Gilman, 1989).

Este antibiótico é relativamente barato e constitui uma escolha de primeira linha, podendo ser utilizado em monoterapia (situações pouco graves) ou em associação com benzilpenicilinas, para o tratamento de recém-nascidos com sépsis, meningite e pneumonia (Campbell et al., 1996; Hammett-Stabler et al., 1998). Em Portugal, as marcas comerciais disponíveis de gentamicina IM/IV podem ser consultadas na Tabela I 27.

Tabela I 27 - Gentamicina (sulfato) comercializada em Portugal.

Laboratório	Nome comercial	Dosagem			
		10 mg	40 mg	80 mg	160 mg
B.Braun	Gentamicina Braun		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Clintex Prod. Farm.	Gentamicina Inject.		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Farma-APS	Genta-Gobens			<input checked="" type="checkbox"/>	
Labesfal	Gentamicina Inject.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lab. Atral SA	Rigaminol		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Schering-Plough	Garalone	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

3.1.1 - Estrutura química e estabilidade

A gentamicina, tal como os restantes aminoglicósidos, é formada por dois aminoaçucares ligados por uniões glucosídicas a um núcleo aminociclitol, sendo por isso um aminociclitol aminoglicósido (Mathews et al., 1987; Goodman e Gilman, 1989). Apresenta-se como um policatión, cuja polaridade é em parte responsável pelas propriedades farmacocinéticas comuns a todos os membros deste grupo.

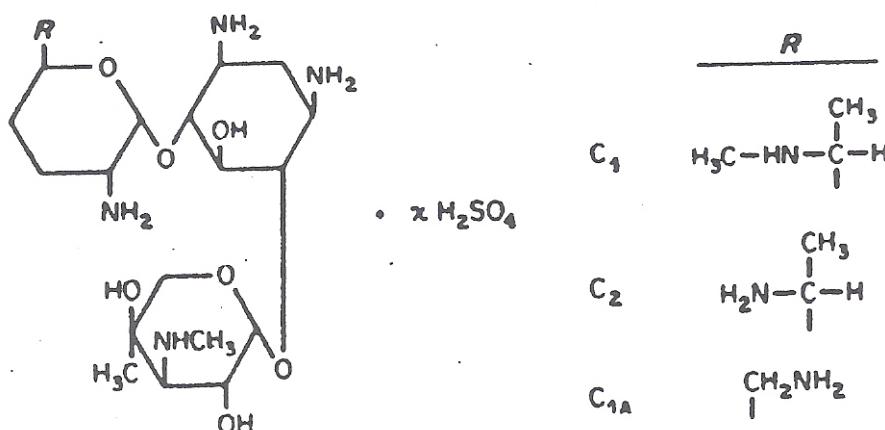


Figura I 3 - Estrutura química da gentamicina.

A gentamicina (Figura I 3), apresenta-se comercialmente sob a forma de uma mistura de sais de sulfato de gentamicina C_1 , C_{1A} e C_2 , resultante das diferentes metilações do aminoaçucar na posição 1. É um pó branco cristalino solúvel em água e insolúvel em álcool, clorofórmio, éter e lípidos (Siegenthaler et al., 1986; Drug Information, 2005).

As ampolas para administração IM ou IV apresentam-se na forma de uma solução clara ou levemente amarelada de pH = 3,5–5,5 (Drug Information, 2005), devendo ser armazenadas a temperaturas entre os 2° e os 30° C. Após diluição em NaCl 0,9 % ou glicose 5% a solução final apresenta-se estável durante 24 horas à temperatura ambiente (compatível com o plástico e o vidro).

A gentamicina não deve ser misturada com outros fármacos a administrar, podendo daí resultar uma interação de carácter físico-químico com a consequente inactivação de um ou mais dos compostos envolvidos (Trissel, 1994).

3.1.2 - Mecanismo de acção

O mecanismo de acção da gentamicina passa pela inibição da síntese proteica nas bactérias sensíveis como resultado de uma ligação irreversível à sub-unidade ribossomal 30 S. Esta união origina alterações ao nível do RNA mensageiro o que ocasiona uma leitura incorrecta do código genético, formando-se peptídeos aberrantes e não funcionais, tendo como resultado prático o bloqueio do crescimento e reprodução bacterianas (Bryan e Kwan, 1983; Siegenthaler et al., 1986), embora não exista ainda uma explicação convincente para o facto da sua acção letal se manifestar de uma forma tão rápida como acontece na prática clínica.

Na realidade, sabe-se que o efeito bactericida da gentamicina se expressa de uma forma bifásica, com uma fase rapidamente bactericida que é concentração-dependente (Chan, 1989), e uma segunda fase no qual o efeito bactericida pouco depende da concentração do antibiótico no meio (Mathews et al., 1987; Mattie et al., 1989; Jackson et al., 1990).

Para chegar ao local de acção, a gentamicina difunde-se rapidamente através dos canais aquosos formados por proteínas purinas na membrana externa das bactérias gram-negativas, entrando no espaço periplasmático (Nakea e Nakea, 1982). O transporte através da membrana citoplasmática (interna) necessita de um gradiente eléctrico para haver permeabilidade ao antibiótico, o que pode ser conseguido através da deslocação dos catiões de Ca^{++} e Mg^{++} .

A esta fase de transporte dependente de energia chama-se Fase I, podendo ser bloqueada ou inibida por catiões bivalentes (por ex., Ca^{++} e Mg^{++}), por uma hiperosmolaridade, por uma redução do pH ou pela anaerobiose. Estas últimas condições diminuem a capacidade bacteriana de manter a força impulsionadora necessária para o transporte (gradiente ou potencial de membrana).

Assim, a actividade antimicrobiana da gentamicina encontra-se notavelmente reduzida, por exemplo, no meio anaeróbio de um abscesso, ou numa urina ácida hiperosmolar (Goodman e Gilman, 1989; Martindale, 1990; Jackson et al., 1990), ou pelos produtos de degradação dos leucócitos (Chan, 1989).

Depois do transporte através da membrana citoplasmática, a gentamicina vai ligar-se aos polissomas, principalmente à sub-unidade 30S do ribossoma, inibindo a síntese das proteínas. Esta é a Fase II, igualmente dependente de energia (ATP) e que,

sequencialmente, acaba por conduzir à morte da célula bacteriana, passando por alterações que danificam a estrutura da membrana citoplasmática como parte do processo de transporte (Fase I) e que não é susceptível de reparação devido à inibição da replicação do DNA (Goodman e Gilman, 1989; Martindale, 1990; Jackson et al., 1990).

3.1.3 - Uso clínico

A gentamicina é um antibiótico usado há largos anos, normalmente na profilaxia e no tratamento de infecções sistémicas graves, provocadas por gram-negativos sensíveis, devido à sua eficácia e custo reduzido. No entanto, apresenta como desvantagem uma estreita margem terapêutica e efeitos tóxicos, cujo principal é a nefrotoxicidade seguido da ototoxicidade (Carvalho et al., 1996).

As infecções mencionadas no parágrafo anterior incluem o tracto biliar (colicistites e colangites), brucelose, fibrose quística, endocardites, gastroenterites, listerioses, meningites, otites, doença inflamatória pélvica, peritonites, pneumonia, septicémia, problemas de pele (queimaduras, úlceras), infecções do tracto urinário (pielonefrites), do osso, na profilaxia cirúrgica e no tratamento empírico de doentes neutropénicos (Chan, 1989; Martindale, 1990).

Os aminoglicósidos também são utilizados no tratamento de infecções pediátricas em várias situações clínicas específicas. Incluem-se neste grupo: infecções neonatais comprovadas ou suspeitas como septicémia, meningite, pneumonia, infecção urinária e algumas outras, na sua maioria produzidas por bactérias gram-negativas como enterobacterias e enterococos.

3.1.4 - Espectro de acção

A gentamicina apresenta uma ampla actividade antibacteriana que se exerce contra a maioria dos bacilos gram-negativos aeróbios, onde se incluem enterobacterias, pseudomonas e outros bacilos gram-negativos não fermentadores (Tabela I 28). Os bacilos gram-positivos aeróbios e os cocos gram-positivos e negativos aeróbios também são relativamente sensíveis, com excepção dos estreptococos, embora a combinação com um β -lactâmico seja sinérgica resultando num tratamento eficaz.

Tabela I 28 - Espectro de acção da gentamicina

Microorganismo	Valores de CIM ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$) Gentamicina
<u>Bactérias gram-negativas</u>	
<i>Acinetobacter</i>	6,2
<i>Brucella</i>	
<i>Calymmatobacterium</i>	
<i>Campylobacter</i>	
<i>Citrobacter</i>	4,0
<i>Enterobacter</i>	1,3
<i>Escherichia coli</i>	1,25
<i>Haemofilus</i>	1,6
<i>Klebsiella</i>	4,0
<i>Proteus mirabilis</i>	4,0
<i>Proteus</i> (indol positivo)	1,2
<i>Providencia</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8,0
<i>Salmonella</i>	6,3
<i>Serratia</i>	0,25
<i>Shigella</i>	6,3
<i>Vibrio</i>	
<i>Yersinia</i>	
<u>Bactérias gram-positivas</u>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	12,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,78
<i>Listeria monocytogenes</i>	

(Adaptado a partir de Cunha, 1988).

3.1.5 - Farmacocinética

3.1.5.1 - Absorção

A gentamicina é uma molécula policatiónica de elevada polaridade e peso molecular, estando desaconselhada a sua administração por via oral (menos de 1% é absorvida por esta via de administração) (Mathews et al., 1987; Goodman e Gilman, 1989). Por este motivo, as vias parentéricas (IM e IV) são a forma natural para a administração de gentamicina para o tratamento de infeções sistémicas (Goodman e Gilman, 1989).

A administração IV de gentamicina é normalmente efectuada por recurso a uma perfusão lenta intermitente (20, 30 ou 60 minutos), que corresponde à forma mais segura e vantajosa de utilização deste fármaco, por oposição à perfusão contínua devido ao seu elevado potencial nefrotóxico (Giacoaia et al., 1986). Por via IM a absorção é rápida e completa, obtendo-se concentrações máximas 30 a 90 minutos após a administração, pelo que constitui uma via alternativa em doentes com acesso venoso difícil, o que acontece com grande frequência na população pediátrica, mais concretamente nos recém-nascidos.

3.1.5.2 - Distribuição

Devido à sua natureza polar, os aminoglicósidos distribuem-se rapidamente no fluído extracelular e tecidos muito irrigados como o rim, o fígado e os pulmões. Também são largamente distribuídos no fluído corporal incluindo ascítico, pericardial, pleural, peritoneal, sinovial e abscessos. As concentrações alcançadas nos tecidos e secreções são baixas. Só o córtex renal e a perilinfa vão ficando progressivamente saturados com gentamicina ao longo do tratamento, atingindo-se aí concentrações altas, o que contribui decisivamente para a sua conhecida nefrotoxicidade e ototoxicidade (Barza et al., 1977; Mathews et al., 1987; El-Sayed, 1994; Drug Information, 2005).

A inflamação aumenta a penetração dos aminoglicósidos na cavidade peritoneal e pericárdica. Atravessam a placenta e alcançam concentrações séricas no feto que são 16-50 % das concentrações séricas da mãe (Barza et al., 1977; Goodman e Gilman, 1989). Apresentam dificuldade de penetração na bília, secreções traqueobronquiais e fluído cerebrospinal (Chan, 1989).

A gentamicina difunde-se com dificuldade através da membrana hemato-encefálica atingindo concentrações no líquido cefalo-raquídeo inferiores a 10% das atingidas no

Introdução

sangue na ausência de inflamação, podendo este valor chegar aos 20% na presença de meningite. Estas concentrações não são suficientes para o tratamento de meningites por gram-negativos, tendo por isso que se recorrer à via intratecal ou intraventricular (Goodman e Gilman, 1989; Drug Information, 2005). No entanto, nos recém-nascidos o tratamento com aminoglicósidos por via IV dá bons resultados, provavelmente devido à imaturidade da barreira hemato-encefálica (McCracken et al., 1980).

Alguns compartimentos e tecidos, incluindo o ouvido e o rim, vão ficando progressivamente saturados com gentamicina ao longo do tratamento, sendo de destacar que a depuração a partir desses locais se faz de uma forma muito lenta, estando na origem de um processo de acumulação responsável por múltiplas manifestações de toxicidade, especialmente no caso de tratamentos agressivos e prolongados no tempo (Mathews et al., 1987; El-Sayed, 1994; Drug Information, 2005).

A ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável, sendo inferior a 10 % (Barza et al., 1977; Mathews et al., 1987).

O volume de distribuição dos aminoglicósidos encontra-se notavelmente aumentado no recém-nascido (Tabela I 29) (Semchuk et al., 1993; Hayani et al., 1997), apresentando um valor próximo do volume do líquido extracelular e estando directamente relacionado com a composição corporal. Os bebés prematuros estão praticamente isentos de gordura, no recém-nascido a termo esse valor é aproximadamente 16% do peso corporal total, e tende a aumentar entre os 5 e os 10 anos de vida, alcançando os valores do adulto na puberdade.

Tabela I 29 - Volume de distribuição da gentamicina em recém-nascidos.

N	Idade	V_d (L/kg)	Referência
11 31 55	28-33 sem. IG 35-38 sem. IG >38 sem. IG	0,94 (65,7%) 1,34 (35,6%) 1,66 (36,3%)	Izquierdo et al., 1992
82	<28 sem. IG 28-29 sem. IG 30-34 sem. IG 34-40 sem. IC 40-48 sem. IC	0,61 (49,2%) 0,66 (27,3%) 0,53 (30,2%) 0,51 (31,4%) 0,53 (20,8%)	Semchuk et al., 1993
13 13	≤34 sem. IG >34 sem. IG	0,67 (19,4%) 0,52 (20,8%)	Semchuk et al., 1995
21 22 21 6 4 15	<u><7 dias IPN</u> <34 sem. IG 34-37 sem. IG >37 sem. IG <u>>7 dias IPN</u> <34 sem. IG 34-37 sem. IG >37 sem. IG	0,50 (40,0%) 0,50 (20,0%) 0,40 (25,0%) 0,30 (33,0%) 0,50 (20,0%) 0,40 (25,0%)	Delgado et al., 1997
14 9 6	<31 sem. IG 31-34 sem. IG 34-37 sem. IG	0,59 (12,7%) 0,61 (16,8%) 0,60 (12,7%)	Vervelde et al., 1999
34 34	<30 sem. IG 30-34 sem. IG	0,464 (19,6%) 0,435 (21,6%)	Rocha et al., 2000
12 12	Com ducto arterioso Sem ducto arterioso	0,64 (19,0%) 0,59 (24,6%)	Touw et al., 2001
73 50 54	<30 sem. IG 30-34 sem. IG >34 sem. IG	0,71 (30,8%) 0,56 (18,0%) 0,50 (32,4%)	Stolk et al., 2002
32 49 58	<28 sem. IG 28-34 sem. IG >34 sem. IG	0,50 (0,27-0,70) 0,49 (0,32-0,82) 0,46 (0,32-0,72)	DiCenzo et al., 2003
27 31	≤34 sem. IG >34 sem. IG	0,64 (6,3%) 0,41 (7,3%)	Ariano et al., 2003

N – número de doentes; IG - Idade gestacional (semanas); IPN - Idade pós-natal (dias); IC - Idade concepcional (semanas); V_d – volume de distribuição.

3.1.5.3 - Eliminação

A eliminação da gentamicina efectua-se quase na sua totalidade na forma inalterada por filtração glomerular nas primeiras 24 horas pós-dose. O seu perfil de eliminação pode ser descrito de acordo com um modelo mono, bi e tricompartmental. Em geral, depois de uma rápida fase de distribuição, há uma fase lenta de eliminação que se prolonga numa última fase ainda mais lenta, condicionada pela eliminação do fármaco a partir dos tecidos (Sawchuk et al., 1977; Assael et al., 1980; Schentag et al., 1983). Esta última fase foi calculada de 51 a 110 horas para a gentamicina em prematuros, e 28 a 46 horas em lactentes, encontrando-se relacionada com a acumulação de gentamicina em tecidos profundos como o córtex e a medula renal, entre outros. Por esse motivo, a gentamicina pode ainda ser detectada na urina ao fim de 10 a 20 dias após ter sido suspenso o tratamento (Goodman e Gilman, 1989; Drug Information, 2005).

Entre os factores que podem afectar a eliminação da gentamicina destaca-se a idade. Apesar da eliminação de gentamicina ser semelhante entre adultos e crianças com mais de 6 meses, a sua semi-vida pode prolongar-se consideravelmente no recém-nascido (Tabela I 30), verificando-se uma diminuição deste parâmetro farmacocinético à medida que aumenta a idade gestacional (Szeffler et al., 1980; Semchuk et al., 1993).

3.1.6 - Factores que influenciam a cinética da gentamicina

Encontram-se perfeitamente identificados um conjunto de factores capazes de afectar ao perfil cinético da gentamicina no recém-nascido: idade gestacional, idade pós-concepcional, peso (actual e ao nascer), estado de hidratação, algumas patologias associadas e a medicação (Edwards et al., 1986; Faura et al., 1991a; Ronchera-Oms et al., 1995; Bezirtzoglou et al., 1996; Hammett-Stabler et al., 1998).

Tabela I 30 - Parâmetros farmacocinéticos da gentamicina em recém-nascidos.

N	Idade	k_e (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h/kg)	Referência
33 8	≤37 sem. IG >37 sem. IG	—	—	0,8 (6,3%)* 1,16 (9,5%)*	Mulhall et al., 1983
104	≤30 sem. IPC 30-37 sem. IPC ≥ 37 sem. IPC	—	8,6 (36,0%) 6,2 (32,3%) 5,2 (38,5%)	—	Kasik et al., 1985
11 31 55	28-33 sem. IG 35-38 sem. IG >38 sem. IG	0,096 (71,0%) 0,134 (44,2%) 0,127 (36,3%)	—	0,09 (71,1%) 0,18 (44,2%) 0,21 (33,2%)	Izquierdo et al., 1992
82	<28 sem. IG 28-29 sem. IG 30-34 sem. IG 34-40 sem. IC 40-48 sem. IC	—	10,4 10,2 7,7 4,4 4,2	—	Semchuk et al., 1993
13 13	≤34 sem. IG >34 sem. IG	0,064 (34,0%) 0,092 (26,0%)	—	—	Semchuk et al., 1995
21 22 21 6 4 15	<u><7 dias IPN</u> <34 sem. IG 34-37 sem. IG >37 sem. IG <u>>7 dias IPN</u> <34 sem. IG 34-37 sem. IG >37 sem. IG	—	9,60 (44,0%) 6,80 (37,0%) 5,40 (37,0%) 5,10 (39,0%) 5,60 (27,0%) 3,70 (43,0%)	—	Delgado et al, 1997
14 9 6	<31 sem. IG 31-33 sem. IG 34-37 sem. IG	0,077 (13,1%) 0,081 (127%) 0,086 (25,7%)	—	0,046 (27,1%) 0,047 (16,7%) 0,062 (28,4%)	Vervelde et al., 1999
34 34	<30 sem IG 30–34 sem. IG	—	11,17 (25,9%) 8,88 (31,6%)	0,029 (27,8%) 0,034 (27,6%)	Rocha et al., 2000
12 12	Com ducto arterioso Sem ducto arterioso	0,058 (42,8%) 0,066 (38,8%)	—	0,037 (37,8%) 0,039 (34,1%)	Touw et al., 2001
73 50 54	<30 sem. IG 30-34 sem. IG >34 sem. IG	0,049 (41,8%) 0,069 (28,5%) 0,105 (39,0%)	—	—	Stolk et al., 2002
32 49 58	<28 sem. IG 28-34 sem. IG >34 sem. IG	—	10,16 (7,0-16,9) 8,89 (6,0-15,4) 6,98 (4,9-9,7)	0,032 (0,02-0,05) 0,037 (0,03-0,06) 0,047 (0,03-0,07)	DiCenzo et al., 2003
27 31	≤34 sem. IG >34 sem. IG	0,070 (20,0%) 0,140 (17,9%)	10,5 5,0	0,045 (33,3%) 0,058 (27,6%)	Ariano et al., 2003

N – número de doentes; * - mL/min/kg; IG - Idade gestacional (semanas); IPC - Idade pós-concepcional (semanas); IPN - Idade pós-natal (dias); IC - Idade concepcional; (semanas); k_e – constante de eliminação; $t_{1/2}$ - semi-vida de eliminação; CL –clearance.

3.1.7 - Toxicidade e efeitos adversos

Apesar da gentamicina ser altamente eficaz no tratamento de infecções provocadas por bactérias aeróbias gram-negativas, é potencialmente tóxica para todos os grupos etários. Apresenta nefrotoxicidade, ototoxicidade e, ocasionalmente, bloqueio neuromuscular e hipersensibilidade. A nefrotoxicidade e a ototoxicidade parecem ter um certo grau de independência uma da outra, embora estejam ambas relacionadas com o regime de dosificação e duração do tratamento (Mathwes et al., 1987; Meunier et al., 1987; Chan, 1989).

3.1.7.1 - Nefrotoxicidade

A nefrotoxicidade encontra-se bem referenciada, atingindo cerca de 5% a 15% dos doentes (Elhanan et al., 1995). O período médio de tempo necessário para que se desenvolva nefrotoxicidade induzida por este fármaco é de pelo menos 5 dias (Semchuk et al., 1995).

A nefrotoxicidade ocorre devido à acumulação dos aminoglicósidos nas células tubulares aonde acedem por endocitose, especialmente ao nível do túbulo proximal. As vesículas endocíticas fundem-se com os lisossomas, sequestrando os aminoglicósidos nos organelos de forma inalterada. Tudo isto é um fenómeno contínuo que leva à acumulação extensa dos aminoglicósidos no lisossoma. O aminoglicósido sequestrado no lisossoma vai inibir a fosfolipase lisossomal e a spingomielaase das células do túbulo proximal, resultando fosfolipidoses dos lisossomas e formação de corpos mielóides. Este processo leva à perda da integridade da membrana do lisossoma com libertação de grandes quantidades de antibiótico, enzimas lisossomais e fosfolípidos no citoplasma. Caso este ciclo não seja interrompido, o resultado final passa pela morte da célula e posterior necrose tubular (Mattie et al., 1989; Chan, 1989; Skopnik et al., 1992; Marra et al., 1996; Miron, 2001). Na Tabela I 31 pode ser observada uma gradação da gravidade associada à nefrotoxicidade e respectivas definições.

Tabela I 31 - Graus de nefrotoxicidade.

Gravidade	Definição
0	Sem necessidade de definição.
1	Aumento da $Cr_{sér}$ em 0,1 mg/dL (10 μ mol/L) ou 20% acima do valor basal ou diminuição da CL_{cr} 15 mL/min ou 15% do valor basal.
2	Aumento da $Cr_{sér}$ em 0,3 mg/dL (30 μ mol/L) ou 25-40% acima do valor basal ou diminuição da CL_{cr} 30 mL/min ou 30% do valor basal.
3	Aumento da $Cr_{sér}$ em 0,5 mg/dL (50 μ mol/L) ou 50-100% acima do valor basal ou diminuição da CL_{cr} 50% do valor basal.

CL –clearance; $Cr_{sér}$ – creatinina sérica. (Adaptado a partir de Kahlmeter e Dahlager, 1984)

A gentamicina acumula-se mais do que os outros aminoglicósidos a nível cortical, apresentando uma eliminação prolongada o que explicaria a sua maior toxicidade. As alterações renais normalmente são reversíveis, uma vez que as células do túbulo proximal se podem regenerar, caso após os primeiros sinais de toxicidade o tratamento seja descontinuado (Mathwes et al., 1987; Hammett-Stabler et al., 1998).

A nefrotoxicidade da gentamicina é atribuída à sua acumulação no rim, podendo progredir até uma completa inactivação funcional, havendo nesta altura um marcado aumento da $Cr_{sér}$. A nefrotoxicidade está documentada para vales >2 μ g/mL (Meunier et al., 1987; Cos et al., 1992; Semchuk et al., 1993; Murphy et al., 2005), e picos $>10-12$ μ g/mL, por longos períodos de tempo. Pensa-se que devido à destruição do fluxo sanguíneo no nefrónio no recém-nascido, a nefrotoxicidade seja menor (Semchuk et al., 1993).

Os factores que concorrem para a nefrotoxicidade da gentamicina podem ser apreciados na Tabela I 32 (Leititis et al., 1991; Hammett-Stabler et al., 1998), sendo de destacar que estaremos sempre a falar de um efeito aditivo no que diz respeito à toxicidade (Moore et al., 1984).

Tabela I 32 - Factores de risco de nefrotoxicidade dos aminoglicósidos.

Relacionado-fármaco	Relacionado-doente
Dose duração posologia	Idade e sexo (♀ mais elevada) Doentes em estado crítico (acidose metabólica)
Tratamento anterior com aminoglicósidos	Insuficiência renal <i>a priori</i>
Tipo de aminoglicósido	Insuficiência hepática (vasoconstrição intrarenal)
Fármacos associados diuréticos ciclofosfamida cisplatino anfotericina, etc.	Desidratação Hiponatremia, hipocalcémia, hipomagnesémia
Hiperalimentação	Taxas elevadas de CL _{cr} (leva a uma grande filtração de fármaco)
Hipotensão, choque	

Os recém-nascidos parecem ser mais resistentes que os outros doentes à toxicidade pela gentamicina e aminoglicósidos em geral, sugerindo-se que a imaturidade renal esteja associada a este menor risco de toxicidade, devido à incapacidade de acumular o fármaco nas células tubulares (Rajchgot et al., 1984). No entanto, estudos efectuados por diversos autores permitiram verificar um aumento na excreção de N-acetilglicosaminidase, indicador de lesão celular, a nível tubular (Rajchgot et al., 1984; Leititis et al., 1991; Langhendries et al., 1993).

3.1.7.2 - Ototoxicidade

Os aminoglicósidos apresentam dois tipos de ototoxicidade: a vestibular (náuseas, tonturas, vertingens, nistagmo) e a coclear (tinnitus e vários graus de perda auditiva) (Mathews et al., 1987; Martindale, 1990). As perdas auditivas ocorrem em cerca de 8% dos doentes e são de carácter irreversível, enquanto a toxicidade vestibular se situa nos 3%, sendo geralmente de carácter reversível (Mathews et al., 1987; Elhanan et al., 1995; Hammett-Stabler et al., 1998).

O mecanismo exacto pelo qual os aminoglicósidos produzem ototoxicidade não é bem conhecido, aceitando-se que se acumulam na perilinfá do ouvido interno e destroem as

células cabeludas, ficando aí retidos durante algum tempo, já que a sua semi-vida de eliminação a partir da perilinfa é 10 a 15 vezes mais prolongada que a sérica. Esta elevada concentração local actua sobre os fosfolípidos na coclea do órgão de Corti e do órgão vestibular, produzindo disfunção auditiva e vestibular, respectivamente (Whelton, 1987; Meunier et al., 1987; El-Sayed, 1994).

Os aminoglicósidos apresentam ototoxicidade em diferentes graus (Tabela I 33), embora se encontrem identificados alguns factores de risco: idade superior a 60 anos, longa duração de tratamento, prévio ou simultâneo uso de fármacos ototóxicos, tratamento prévio com aminoglicósidos, altas concentrações séricas de aminoglicósidos (vales $>2 \mu\text{g/mL}$ e picos $>10-12 \mu\text{g/mL}$), pré-existência de insuficiência renal, febre, antecedentes familiares de perda auditiva e exposição a ruído intenso (Mathews et al., 1987; Meunier et al., 1987; Cos et al., 1992; Skopnik et al., 1992).

Tabela I 33 - Ototoxicidade dos aminoglicósidos.

	Ototoxicidade (%)	
	Coclear	Vestibular
Amicacina	12,2	2,8
Gentamicina	8,3	2,7
Tobramicina	5,2	2,2
Netilmicina	3,0	0,9

(Adaptado a partir de Mathews, 1987)

3.1.7.3 - Outras manifestações

O bloqueio neuromuscular é pouco frequente e ocorre em doentes com factores de risco como: miastenia gravis, distrofia muscular, hipocalcémia, hipoxemia, administração concomitante de anestésicos curarizantes ou outros agentes bloqueadores neuromusculares, absorção intraperitoneal ou intrapleural massiva (Mathews et al., 1987; Hammett-Stabler et al., 1998).

Após a absorção a partir das serosas (peritoneal, pleural) verifica-se o bloqueio neuromuscular por inibição da libertação pré-sináptica de acetilcolina e redução da

Introdução

sensibilidade pós-sináptica. Manifestando-se com paralisia progressiva dos músculos estriados o que leva a um enfraquecimento muscular, à depressão respiratória e à apneia prolongada (Barza, 1977; Mathews et al., 1987; Martindale, 1990).

Reacções de hipersensibilidade local podem ocorrer, sendo as reacções de anafilaxia raras, embora existam registos da sua ocorrência com a gentamicina (Barza, 1977; Martindale, 1990).

Há referências a outros efeitos raros relativamente à toxicidade da gentamicina, como sejam discrasia sanguínea, púrpura, náusea, vômitos, estomatites, disfunção hepática (como o aumento dos valores de aminotransferase e bilirrubina), confusão, alucinações, letargia, convulsões e depressão (Martindale, 1990).

3.2 - VANCOMICINA

A vancomicina é um antibiótico glicopéptido obtido a partir das culturas de *Nocardia orientalis* (outroa *Streptomyces orientalis*), um actinomicete isolado de amostras de solo da Indonésia e Índia.

Foi usado pela primeira vez em clínica no ano de 1958 e aprovado pela FDA em 1964. O seu nome deriva da palavra inglesa *vanquish*, que significa vencer. O preparado inicial era conhecido como o “lodo do Mississipi” pela sua cor castanha devido às impurezas, responsáveis pela sua toxicidade, o que levou ao seu quase desuso. A obtenção de um produto mais purificado e o aumento das infecções por estafilococos determinaram o seu ressurgimento nos últimos anos (Griffith, 1984; Goodman e Gilman, 1989; Jonhson et al., 1990; Wilhelm, 1991; Drug Information, 2005). Em Portugal as marcas comerciais disponíveis para uso parenteral podem ser consultadas na Tabela I 34.

Tabela I 34 - Vancomicina (cloridrato) comercializada em Portugal.

Laboratório	Nome comercial	Forma Farmacêutica (Amp)	Dosagem
Lilly	Vancocina CP	10 mL 20 mL	500 mg 1000 mg
Farma-APS	Vancomicina APS	10 mL 20 mL	500 mg 1000 mg
Clintex Prod. Farm.	Vancomicina Clintex	10 mL 20 mL	500 mg 1000 mg
Labesfal	Vancomicina Labesfal	10 mL 20 mL	500 mg 1000 mg

Apresentando uma grande actividade contra bactérias gram-positivas, mas pouca ou nenhuma contra bacilos gram-negativos aeróbios ou anaeróbios (Goodman e Gilman, 1989; Wilhelm, 1991), o uso deste antibiótico na prática clínica sofreu um incremento importante nos últimos anos devido ao aumento das infecções nosocomiais (Galiana et al., 1996; Wrishko et al., 2000).

3.2.1 - Estrutura química e estabilidade

A vancomicina é um glicopéptido tricíclico complexo de elevado peso molecular (Goodman e Gilman, 1989; Jonhson et al., 1990). Apresenta-se comercialmente sob a forma de um sal de cloridrato de vancomicina (Figura I 4), um pó com uma cor acastanhada, anfótera e sabor amargo, muito solúvel em água e insolúvel em álcool. As soluções a 5% apresentam um pH de 2,5 – 4,5 (Drug Information, 2005).

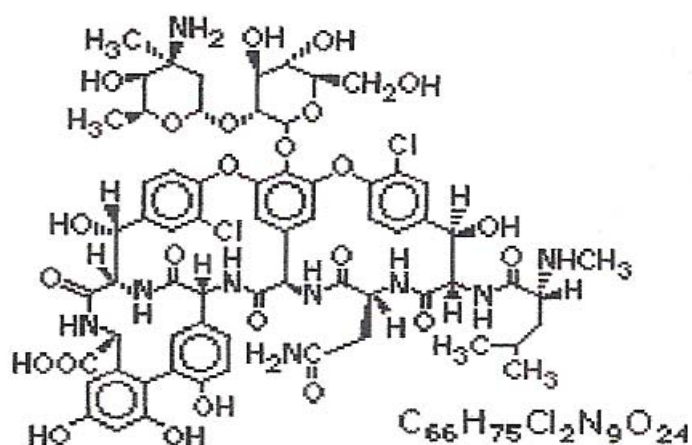


Figura I 4 - Estrutura química da vancomicina.

As ampolas de vancomicina devem ser armazenadas a temperaturas entre os 15° e os 30° C; após reconstituição com água estéril a sua estabilidade à temperatura ambiente é de duas semanas e de 96 horas no frigorífico. As diluições de 5mg/mL em NaCl 0,9% ou glicose 5% são estáveis por 17 dias à temperatura ambiente e 63 dias a 5°C se guardados em frascos de vidro ou PVC. As soluções orais preparadas a partir das ampolas para injectável numa concentração de 1,66% tem estabilidade de duas semanas quando guardadas no frigorífico ou 90 dias se guardado entre 0°-4°C (Trissel, 1994; Drug Information, 2005).

A vancomicina é fisicamente incompatível com vários medicamentos (especialmente alcalinos), sendo desejável evitar associações de consequências imprevisíveis (Tabela I 35) (Trissel, 1994; Drug Information, 2005).

Tabela I 35 – Incompatibilidades da vancomicina.

• Aminofilina	• Fenobarbital
• Albumina	• Fenitoína
• Anfotericina B	• Penicilina
• Ceftazidima	• Piperacilina/Tazobactam
• Cefepime	• Varfarina
• Dexametasona	

3.2.2 - Mecanismo de acção

A vancomicina é um antibiótico com acção bactericida, cujo a principal mecanismo de acção é a inibição da síntese do peptidoglicano, embora também afecte a permeabilidade das membranas citoplasmáticas e a síntese de RNA.

Pensa-se que se formam ligações de hidrogénio entre a vancomicina e as terminações D-alanina-D-alanina do pentapeptideo precursor do peptidoglicano da membrana celular (Jonhson et al., 1990). Este efeito ocorre em locais diferentes do correspondente à acção das penicilinas, produzindo-se de imediato a inibição da síntese da parede celular, com alterações secundárias na membrana citoplasmática.

Os iões de cálcio, magnésio, manganés e ferro reduzem o grau de adsorção da vancomicina ao seu local de acção a nível da parede celular, mas são necessários mais estudos para determinar com exactidão a importância dessa interacção (Drug Information, 2005). Talvez devido a este mecanismo de acção as resistências não são muito comuns, embora hoje se saiba que há algumas bactérias resistentes (Schaad et al., 1980; Gross et al., 1985; Goodman e Gilman, 1989; Rodvold et al., 1997; Drug Information, 2005). A insensibilidade das bactérias gram-negativas à vancomicina parece ficar a dever-se ao facto dos canais aquosos formados por proteínas purinas na membrana externa destas bactérias, não se adequarem em tamanho e volume a este fármaco (Jonhson et al., 1990).

3.2.3 - Uso clínico

A principal indicação da vancomicina (nomeadamente em recém-nascidos) é o tratamento de infecções graves por *S. Coagulase-negativos*, frequentemente meticilino-resistentes, ou como alternativa em doentes alérgicos aos β -lactâmicos (Schaad et al., 1981; Barefield, 1994; Moller et al., 1997; Rodvold et al., 1997). Para além desta indicação específica existem ainda outras situações em que o uso de vancomicina se encontra igualmente recomendado (Tabela I 36).

Tabela I 36 – Indicações gerais para o uso de vancomicina.

1- Utilização profiláctica

- Hemodialisados
- Profilaxia cirúrgica em doentes alérgicos a β -lactâmicos

2- Terapia empírica

- Neutropénicos febris
- Doentes com próteses e cateteres, e em que há suspeita de infecção por microorganismos sensíveis à vancomicina
- Endocardites, ostiomielites, peritonites (doentes em DPA)
- Meningites associadas a trauma
- Septicémia

3- Terapia específica

- Infecções graves por gram-positivos em doentes alérgicos a β -lactâmicos
- Infecções causadas por microorganismos sensíveis à vancomicina (microorganismos resistentes aos β -lactâmicos; *S. Coagulase-negativos* e meticilino-resistentes)
- Colites pseudomembranosa (via oral)

DPA – diálise peritoneal em ambulatório.

A utilização sinérgica da vancomicina com outros antibióticos é bastante frequente em doentes com elevada probabilidade de desenvolverem infecções causadas por *S. aureus* meticilino-resistentes (diabetes mellitus, doença vascular periférica, queimados e graves úlceras de pressão) e por *S. epidermidis* (endocardites em doentes com válvulas, neutropénicos). É o caso da combinação de vancomicina com um aminoglicósido no tratamento de infecções por *S. faecalis* e bactérias meticilino-resistentes, não obstante a

agressividade desta associação com eventuais repercussões toxicológicas (Goodman e Gilman, 1989; CDCP, 1995; Hammett-Stabler et al., 1998).

Durante muitos anos não existiu referência a resistências à vancomicina. Recentemente surgiram bactérias multiresistentes à vancomicina, o que levou ao aparecimento de algumas recomendações gerais acordadas e seguidas por diferentes instituições (Schwalbe et al., 1990; CDCP, 1995):

1. Situações em que o uso de vancomicina é apropriado ou aceitável:

- Tratamento de infecções graves por bactérias gram-positivas resistentes a β -lactâmicos;
- Tratamento de infecções causadas por bactérias gram-positivas em doentes alérgicos a β -lactâmicos;
- Como alternativa ao tratamento antibiótico habitual da colite quando este falha ou a situação se agrava muito;
- Na profilaxia e tratamento de endocardite ou cirurgia com colocação de próteses;
- Profilaxia em serviços com um elevado número de infecções por bactérias metilino-resistentes.

2. Situações em que o uso de vancomicina é desencorajado:

- Profilaxia por rotina em cirurgia;
- Terapia empírica de doentes neutrópicos febris, a não ser que haja forte indicação de infecção por gram-positivos e prevalência de infecções por *S. aureus* metilino-resistentes no serviço;
- Profilaxia sistémica ou local de infecções de cateteres sistémicos ou periféricos;
- Profilaxia de rotina de recém-nascidas com baixa peso ao nascer;
- Profilaxia de rotina de doentes em hemodiálise e diálise peritoneal;
- Uso tópico de vancomicina.

3.2.4 - Espectro de acção

A vancomicina é principalmente activa contra bactérias gram-positivas aeróbias e algumas anaeróbias, exercendo em geral um efeito bactericida para CIM inferiores a 5 µg/mL (Tabela I 37) (Goodman e Gilman, 1989; Wilhelm, 1991; Drug Information, 2005). Não é activa contra gram-negativos, maioria de anaeróbios, vírus, *Richettsia*, *Chlamydia* e fungos.

Tabela I 37 - Espectro de acção da vancomicina.

Microorganismo	Valores de CIM ₉₀ (µg/mL) Vancomicina
Estafilococos:	
<i>S. aureus</i> (sensível à meticilina)	1
<i>S. aureus</i> (resistente à meticilina)	2
<i>S. epidermidis</i> (sensível à meticilina)	2
<i>S. epidermidis</i> (resistente à meticilina)	4
<i>S. pyogenes</i> (grupo A)	2
<i>S. agalactiae</i> (grupo B)	0,5
Estreptococos grupos C e G	
<i>S. mitis</i>	1
<i>S. sanguis</i>	1
<i>S. bovis</i>	0,25
<i>S. pneumoniae</i> (sensível à penicilina)	0,25
<i>S. pneumoniae</i> (resistente à penicilina)	1
Enterococos:	
<i>E. faecalis</i> (susceptível à gentamicina)	2
<i>E. faecalis</i> (resistente à gentamicina)	4
Espécies:	
<i>Actinomyces</i>	5 a 10
<i>Bacillus</i>	2
<i>Lactobacillus</i>	2
<i>Listeria monocytogenes</i>	1
<i>Corynebacterium jeikeium</i> (difteroides JK)	3
<i>Clostridium difficile</i>	0,4 a 6

(Adaptado a partir de Cunha, 1988).

3.2.5 - Farmacocinética

3.2.5.1 - Absorção

A vancomicina, devido às suas características físico-químicas, não é absorvida após administração por via oral. A exceção a esta regra surge em doentes com colite, embora nesse caso as concentrações séricas alcançadas não sejam clinicamente relevantes, a não ser que o doente apresente simultaneamente insuficiência renal (Goodman e Gilman, 1989; Rodvold et al., 1997; Drug Information, 2005).

A via endovenosa é a via de eleição para a administração deste fármaco (a administração IM é muito dolorosa e localmente produz eritema e tumescência, podendo até originar necrose). Após a administração IV de 1g de vancomicina num adulto o pico será atingido ao fim de 2 horas (Goodman e Gilman, 1989; Rodvold et al., 1997; Drug Information, 2005). A administração deve ser feita por recurso a uma perfusão lenta (mínimo 1 hora) intermitente, evitando-se assim alguns dos efeitos adversos da vancomicina.

3.2.5.2 - Distribuição

Após a sua administração, a vancomicina distribui-se largamente pelos tecidos corporais atingindo os fluídos pericárdico, pleural, ascítico e sinovial. A inflamação das meninges permite que pequenas quantidades de antibiótico sejam encontradas no líquido cerebrospinal. A vancomicina tem capacidade de atravessar a placenta; no leite materno ainda não se encontra bem caracterizada a sua presença (Schaad et al., 1980 e 1981; Goodman e Gilman, 1989; Rodvold et al., 1997; Drug Information, 2005).

A sua ligação às proteínas plasmáticas atinge valores da ordem dos 52 - 60%. Na presença de insuficiência renal com hipoalbuminémia estes valores diminuem consideravelmente. Para o recém-nascido ainda não se encontra bem determinada qual a taxa de ligação da vancomicina às proteínas plasmáticas, embora tudo aponte para que este aspecto não seja clinicamente relevante (Rodvold et al., 1997).

O volume de distribuição da vancomicina no adulto normal varia entre 0,62 – 0,80 L/kg, próximo do valor da água corporal total ou até ligeiramente superior. O volume de distribuição da vancomicina é relativamente semelhante em pediatria por comparação com a população adulta (Tabela I 38) (Rodvold et al., 1997).

Tabela I 38 - Volume de distribuição da vancomicina em recém-nascidos.

N	IG (semanas)	IPN (dias)	IPC (semanas)	PA (g)	V _d (L/kg)	Referência
7	32	3,3		1230	0,736	Schaad et al., 1980
7	34	4,7	—	1570	0,706	
7	40	2,6		3070	0,690	
3		29 (27-32)	30 (29-31)	≤ 1000	0,970 ± 0,426	Gross et al., 1985
6	—	40 (2-62)	32,7 (31-35)	> 1000	0,647 ± 0,362	
6 ^a	—	7	29	—	0,71 ± 0,36	Spivery et al., 1986
5 ^b	—	15	32	—	0,48 ± 0,17	
12	28,4	21	31,4	1069	0,52 ± 0,1	Reed et al., 1987
15	29 (24-35)	29 (11-86)	33,2 (26-44)	1241±581	0,48 ± 0,09	Kildoo et al., 1990
4 ^c	26 (25-28)	18 (10-30)	28,5 (26,4-30,9)	810 ± 0,16	0,57 ± 0,06	Asbury et al., 1993
19 ^d	29,3 (23-41)	34 (6-102)	34,2 (26,3-45,6)	1780 ± 1,08	0,52 ± 0,08	
192 ^e	29,6 (22-42)	14,5 (1-73)		1480 (390-4350)	0,764 (54,1%)	Seay et al., 1994
30 ^f	27,6 (22-40)	16 (1-53)	—	1305 (543-3738)	0,496 (19,3%)	
29	31,2	18	33,4	1860	0,551 ± 0,205	Rodvold et al., 1995
16	26,6	18	27-30	972	0,55 ± 0,02	McDougal et al., 1995
15	29,4	23	31-36	1379	0,56 ± 0,02	
13	35,9	24	≥37	2616	0,57 ± 0,02	
15 ^g	38,8	13	—	3100	0,45 ± 0,18	Buck et al., 1998
15 ^h	39,7	8	—	3400	0,39 ± 0,12	
35	25 - 40	—	≤ 32	775 - 3740	0,562 (15%)	Silva et al., 1998
25			> 32		0,498 (16%)	
72	29,4 (25-34)	26 (3-49)	32,9 (28-37)	1479 ± 809	0,65 ± 0,34	Fofah et al., 1999
59	29 (25-41)	19 (2-76)	32 (26-45)	1520 (570-4230)	0,669 (18%)	Grimsley et al., 1999
108	28,9 (24-41)	14 (3-27)	—	1045 (510-4410)	0,43 (25%)	Hoog et al., 2000

N – número de doentes; a) com ducto arterioso e indometacina; b) com ducto arterioso fechado; c) com indometacina; d) sem indometacina; e) bicompartimental; f) monocompartimental; g) com membrana de troca de oxigénio; h) sem membrana de troca de oxigénio; IG – Idade gestacional; IPN – Idade pós-natal; IPC – Idade pós-concepcional; PA – Peso actual; V_d – volume de distribuição.

3.2.5.3 - Eliminação

De uma forma geral considera-se que a semi-vida da vancomicina ronda as 4 - 6 horas no adulto com a função renal normal, tendo tendência a aumentar na presença de insuficiência renal. Há estudos que falam em semi-vidas na ordem das 30 horas para doentes com

valores de clearance da creatinina entre 10-60 mL/minuto, podendo ser atingidas as 150 horas quando esses valores se apresentam inferiores a 10 mL/minuto.

A principal via de eliminação da vancomicina é a filtração glomerular (excreção renal). Só pequenas quantidades são eliminadas pela bÍlis (Zokufa et al., 1989). Quando a administração é oral (acção tÓpica), a eliminação é feita sobretudo pelas fezes.

A eliminação da vancomicina por diálise vai depender do tipo de técnica e filtro utilizados (Goodman e Gilman, 1989; Bailie et al., 1992; Rodvold et al., 1997; Drug Information, 2005). Após o período de diálise há um processo de redistribuição da vancomicina que demora em média cerca de 6 horas (2-12 horas) (Leader et al., 1995). Em situações de insuficiência hepática, embora se verifique uma diminuição da eliminação, não há no entanto necessidade de se proceder a um reajuste da dose (Rodvold et al., 1988; Zokufa et al., 1989).

A forma mais correcta de caracterizar a disposição corporal da vancomicina é através de um modelo tricompartmental, com uma semi-vida na fase inicial de aproximadamente 7 minutos (fase α de rápida distribuição), seguindo-se uma fase β igualmente distributiva (0,5–1 hora), havendo depois uma fase γ de eliminação (3–9 horas) em doentes com função renal normal.

A monitorização de vancomicina na prática clínica encontra-se associada à utilização de um modelo mono (fase γ) ou bicompartimental (fases $\alpha + \beta$, e fase γ), embora tenha sido já demonstrada a equivalência entre ambos no que diz respeito à sua capacidade preditiva, sempre e quando os tempos de amostragem e respectiva interpretação das concentrações séricas seja apropriada.

Na verdade, o erro associado à adopção do modelo monocompartmental no cálculo dos parâmetros cinéticos é baixo (especialmente em neonatologia), sendo clinicamente aceitável e logisticamente preferível na rotina clínica (Gabriel et al., 1991; Gatta et al., 1993; Rodvold et al., 1997; Wrishko et al., 2000).

A eliminação da vancomicina é um processo claramente idade-dependente (Koren et al., 1987). O valor da semi-vida de eliminação varia entre as 6–11 horas no recém-nascido, 3–4,1 horas no lactente e 2,2–3 horas na infância (Tabela I 39).

Tabela I 39 - Parâmetros farmacocinéticos da vancomicina em recém-nascidos.

N	IG (semanas)	IPN (dias)	IPC (semanas)	PA (g)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	Referência
7	32	3,3		1230	9,8	15*	Schaad et al., 1980
7	34	4,7	—	1570	5,9	27*	
7	40	2,6		3070	6,7	30*	
3		29 (27-32)	30 (29-31)	≤ 1000	9,92 ± 0,59	1,099 ± 0,239	Gross et al., 1985
6	—	40 (26-62)	32,7 (31-35)	> 1000	5,35 ± 0,77	1,030 ± 0,223	
6 ^a		7	29		24,6 ± 12,4	0,38 ± 0,15	Spivery et al., 1986
5 ^b	—	15	32	—	7,0 ± 1,8	0,90 ± 0,37	
12	28,4	21	31,4	1069	6,6 ± 2,1	1,16 ± 0,6	Reed et al., 1987
15	29 (24-35)	29 (11-86)	33,2 (26-44)	1241±581	5,6 ± 1,6	1,07 ± 0,34	Kildoo et al., 1990
4 ^c	26 (25-28)	18 (10-30)	28,5 (26,4-30,9)	810±160	11,9 ± 3,7 5,6 ± 1,6	0,6 ± 0,17	Asbury et al., 1993
19 ^d	29,3 (23-41)	34 (6-102)	34,2 (26,3-45,6)	1780±1,08		1,2 ± 0,53	
29	31,2	18	33,4	1860		1,01 ± 0,37	Rodvold et al., 1995
16	26,6	18	27-30	972	6,63 ± 0,35	1,0 ± 0,07	McDougal et al., 1995
15	29,4	23	31-36	1379	5,59 ± 0,36	1,17 ± 0,08	
13	35,9	24	≥ 37	2616	4,90 ± 0,39	1,33 ± 0,08	
15 ^g	38,8	13		3100	8,29 ± 2,23	0,65 ± 0,28	Buck et al., 1998
15 ^h	39,7	8	—	3400	6,53 ± 2,05	0,79 ± 0,41	
35 ⁱ			28-45	775-3740		0,07 (41%)	Silva et al., 1998
25 ^j	25-40	—				0,086 (35%)	
72	29,4 (25-34)	26 (3-49)	32,9 (28-37)	1479±809	6,9 ± 4,5	0,65 ± 0,34	Fofah et al., 1999
108	28,9 (24-41)	14 (3-27)	—	1045 (510-4410)	6,0 (34%)	0,95 (31%)	Hoog et al., 2000

n – número de doentes; * - mL/min/1,73m²; a) com ducto arterioso e indometacina; b) com ducto arterioso fechado; c) com indometacina; d) sem indometacina; e) bicompartimental; f) monocompartimental; g) com membrana de troca de oxigénio; h) sem membrana de troca de oxigénio; i) com indometacina e ventilação; j) sem indometacina e ventilação; IG - Idade gestacional; IPN - Idade pós-natal; IPC - Idade pós-concepcional; PA - peso actual; ke – constante de eliminação; CL – clearance.

3.2.6 - Factores que influenciam a cinética da vancomicina

Encontram-se perfeitamente identificados um conjunto de factores capazes de afectar ao perfil cinético da vancomicina no recém-nascido: peso actual, função renal (Cr_{sér}) e idade cronológica (idades gestacional, pós-natal e pós-concepcional) (Koren et al., 1987; Rodvold et al., 1997; Caparelli et al., 2001; Tan et al., 2002). Outras covariáveis com potencial interesse incluem o uso de indometacina, a ventilação mecânica, o Apgar e o uso de membranas de oxigenação extracorpórea (Galiana et al., 1996; Caparelli et al., 2001).

3.2.7 - Toxicidade e efeitos adversos

Apesar da vancomicina ser altamente eficaz no tratamento de infecções provocadas por bactérias que lhe são sensíveis, é potencialmente tóxica para todos os grupos etários. Apresenta nefrotoxicidade, ototoxicidade e, ocasionalmente, rash, síndrome do “pescoço vermelho”, irritação local, tromboflebites, eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia, arrepios e febre (Gross et al., 1985; Rodvold et al., 1997; Drug Information, 2005).

3.2.7.1 - Nefrotoxicidade

A nefrotoxicidade encontra-se perfeitamente correlacionada com as concentrações séricas de vancomicina para a população adulta (Rodvold et al., 1997; Capparelli et al., 2001; Tan et al., 2002; Drug Information, 2005). Embora não tão bem documentada, também existem estudos que apontam no mesmo sentido em relação à população pediátrica, sendo certo que existe um aumento desse mesmo risco quando se associam outros medicamentos nefrotóxicos, como acontece com os aminoglicósidos (Nahata, 1987; Linder et al., 1993; Rodvold et al., 1997).

A nefrotoxicidade encontra-se associada à existência de picos $>50-80$ mg/L (Zokufa et al., 1989; Tan et al., 2002; Drug Information, 2005) e vales >10 mg/L (Burton et al., 1989; Leader et al., 1995; Gabriel et al., 1991; Rodvold et al., 1997; Hammett-Stabler et al., 1998; Nandi-Lozano et al., 2003). Atinge cerca de 5-7% dos doentes adultos e apresenta um carácter de reversibilidade (Tan et al., 2002). No caso dos recém-nascidos, embora documentada (Bhatt-Mehta et al., 1999), pode-se considerar que se trata de um fenómeno raro.

3.2.7.2 - Ototoxicidade

A ototoxicidade parece ocorrer em 2-5,5% dos doentes submetidos à terapêutica com vancomicina (Burton et al., 1989; Leader et al., 1995; Hammett-Stabler et al., 1998). O mecanismo pelo qual ocorre a toxicidade a nível auricular permanece por esclarecer, embora pareça haver danos irreversíveis causados pela vancomicina a nível do oitavo nervo craniano, o que pode conduzir a uma surdez irreversível (Leader et al., 1995; Drug Information, 2005).

A ototoxicidade encontra-se associada a valores de pico >50 mg/L (Gabriel et al., 1991), estando surdez irreversível documentada para valores de pico >80 mg/L de vancomicina,

especialmente quando utilizada em associação com outros fármacos ototóxicos (Hammett-Stabler et al., 1998; Tan et al., 2002).

3.2.7.3 - Outras manifestações

A neutropenia está correlacionada com vales >10 mg/L (Leader et al., 1995) e aparece aproximadamente 7 dias após o início do tratamento com vancomicina, sendo o seu efeito reversível (Goodman e Gilman, 1989; Drug Information, 2005). Na origem da trombocitopenia podem estar diferentes factores, como por exemplo, a sépsis, embora o uso de vancomicina possa contribuir para o seu aparecimento, sobretudo se forem utilizados tratamentos muito agressivos (Linder et al., 1993; Bhatt-Mehta et al., 1999).

A rápida administração de vancomicina conduz ao aparecimento de hipotensão e rash maculopapular na face, no pescoço e tronco (síndrome do pescoço vermelho, desenvolve-se em 47% dos doentes). Hipersensibilidade com sinais de choque anafiláctico também podem ocorrer, razão pela qual se recomenda a sua administração através de perfusões lentas. Na maior parte dos casos uma preparação e administração de acordo com as indicações não causam problema, não sendo necessário recorrer à profilaxia com anti-histamínicos (Goodman e Gilman, 1989; Hammett-Stabler et al., 1998; Drug Information, 2005).

Por último, a possibilidade de ocorrer irritação local com o aparecimento de tromboflebites, dor no local de administração e até necrose tecidual é elevada. Este é, aliás, o motivo pelo qual se encontra desaconselhada a administração intramuscular de vancomicina, sendo igualmente importante que se exerça uma monitorização cuidada de possíveis extravasamentos no local de administração.

Pretende-se com o presente trabalho proceder à caracterização do perfil cinético de gentamicina e vancomicina em recém-nascidos prematuros e grandes prematuros. A elevada variabilidade no que diz respeito ao comportamento cinético destes antibióticos em neonatologia, nomeadamente quando estão envolvidos doentes com baixo ou muito baixo peso ao nascer, é um dado adquirido e perfeitamente consensual no meio científico. A individualização posológica que se impõe como forma de promover o seu uso racional (segurança/eficácia) passa pela implementação de parâmetros farmacocinéticos provenientes da nossa população num programa de farmacocinética clínica destinado à monitorização de fármacos na prática clínica.

Assim, tendo sempre presente o objectivo primordial que se encontra subjacente à execução deste trabalho, foram previamente estabelecidas as seguintes etapas fundamentais:

1. Revisão bibliográfica com o objectivo de se proceder ao estabelecimento do estado-da-arte do comportamento cinético da gentamicina e vancomicina no escalão etário pré-definido.
2. Caracterização do comportamento cinético da gentamicina e vancomicina nos recém-nascidos prematuros que constituem a nossa população.
3. Avaliação da influência que os índices de maturação fisiológica e as características inerentes ao tratamento podem vir a exercer no comportamento cinético da gentamicina e vancomicina na população em estudo, e que poderão ajudar à interpretação da elevada variabilidade associada à utilização destes antibióticos no escalão etário considerado.
4. Implementação do perfil cinético de gentamicina e vancomicina da nossa população num programa de farmacocinética clínica (PKS; Abbottbase Pharmacokinetics System) destinado à monitorização de fármacos na prática clínica.

1 - DOENTES

A recolha e compilação de informação relativa ao conjunto de doentes a incluir num trabalho de farmacocinética clínica é um aspecto extremamente sensível no sentido de se poderem vir a obter resultados fidedignos. O conjunto de informação disponível para posterior análise deverá contemplar, para além de uma meticulosa história de dosificação, elementos que permitam uma adequada caracterização da condição fisiopatológica dos doentes (Brown et al., 1993).

O presente estudo, após triagem da informação disponível entre o ano de 1997 e 2004, utilizou um conjunto de doentes internados na Unidade de Cuidados Intensivos de Recém-Nascidos (UCIRN) dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), que efectuaram durante o seu período de internamento tratamento antibiótico com gentamicina ou vancomicina e, conseqüentemente, foram sujeitos a monitorização das suas concentrações.

O início da terapêutica antimicrobiana com gentamicina ou vancomicina foi decidido em doentes com suspeita clínica de sépsis, confirmada ou não posteriormente por antibiograma.

A monitorização de gentamicina foi realizada em 325 doentes recém-nascidos com uma idade pós-natal ≤ 8 dias, e a de vancomicina em 201 doentes recém-nascidos com idade pós-natal ≤ 31 dias. No grupo de gentamicina e de vancomicina foram imediatamente excluídos os doentes que apresentavam apenas um nível sérico, o que correspondeu a 8 e 25 recém-nascidos, respectivamente.

Este estudo debruçou-se sobre o comportamento cinético da gentamicina e da vancomicina nesta população através da utilização e interpretação dos valores de pico ($C_{m\acute{a}x.}$) e vale ($C_{m\acute{i}n.}$), num total de 634 níveis de gentamicina e de 352 de vancomicina, apresentados por cada doente na sequência do regime posológico instituído, sendo esta informação complementada pelos respectivos dados demográficos e clínicos constantes do arquivo constituído a partir das solicitações de monitorização de concentrações séricas de gentamicina e vancomicina durante o período em estudo.

Todos os doentes envolvidos no grupo do aminoglicósido tomaram sulfato de gentamicina por via intravenosa, tipo bolús (1,79 a 7,46 mg/kg/dia), enquanto que os do outro grupo fizeram cloridrato de vancomicina em infusão de 1 hora (7,92 a 49,45 mg/kg/dia) com uma frequência de administração que oscilou entre as 8, 12, 18, 24 e 48 horas, em regime de politerapia.

Posteriormente, em função das concentrações séricas obtidas procedeu-se a uma individualização posológica de acordo com as necessidades dos doentes, com o intuito de serem asseguradas concentrações situadas dentro da margem terapêutica estabelecida para cada um dos fármacos:

- Gentamicina - picos de 6 - 10 mg/L e vales de 0,5 - 2 mg/L (Delgado, et al., 1997; Hoog et al., 1997; DiCenzo et al., 2003),
- Vancomicina – picos de 20 – 40 mg/L e vales de 5 – 10 mg/L (Hoog et al., 2000; Bauer, 2001).

1.1 - RECOLHA DE INFORMAÇÃO

Numa primeira fase, procedeu-se à elaboração de um protocolo de monitorização de concentrações séricas de aminoglicósidos e vancomicina em recém-nascidos, cujo o circuito envolvia a Unidade de Cuidados Intensivos da Maternidade Daniel de Matos (UCIRN/HUC), o Serviço de Patologia Clínica (HUC) e os Serviços Farmacêuticos (HUC).

Foi criada uma folha específica para o pedido de monitorização de níveis séricos de fármacos, onde consta a identificação do doente, a sua situação patológica, informação bioquímica e farmacoterapêutica (Figura MM 1). Numa folha informatizada foram sendo posteriormente indicadas as concentrações séricas obtidas e a respectiva interpretação farmacocinética (Figura MM 2). Esta folha que os Serviços Farmacêuticos enviam ao respectivo Serviço Clínico resulta da aplicação do método de Sawchuk-Zaske aos resultados obtidos para aquele doente (Figura MM 3).

Este método constitui uma das primeiras técnicas de ajuste posológico utilizando as concentrações séricas e aplicada à monitorização de fármacos na prática clínica (Zaske et al., 1976; Sawchuk et al., 1977). Quando aplicado a um fármaco em estado de equilíbrio estacionário requer apenas um par de valores correspondentes ao pico e ao vale para calcular os parâmetros farmacocinéticos individualizados e a nova pauta posológica do doente em causa. Importa salientar que a aplicação desta metodologia origina resultados de elevada fiabilidade quer para os aminoglicósidos quer para a vancomicina (Bauer, 2001).

A determinação do valor de vale, uma vez alcançado o estado de equilíbrio estacionário, permite a sua extrapolação para o valor de pré-dose correspondente à próxima dose, assumindo-se que uma vez atingido o estado de equilíbrio estacionário os valores de vales consecutivos são idênticos. Assim, de acordo com o método de Sawchuk-Zaske, conhecidos os pares pico/vale para um determinado regime posológico em estado de equilíbrio estacionário, é possível calcular a constante de eliminação (k_e) e a correspondente semi-vida ($t_{1/2}$) (Figura MM 3). Utilizando as equações para um modelo monocompartimental com infusão intravenosa intermitente e a k_e anteriormente calculada obtemos a clearance de eliminação (CL) e o volume de distribuição (V_d) desse doente (Figura MM 3). O valor destes parâmetros farmacocinéticos vão permitir calcular a dose exacta para obter as concentrações séricas desejadas (Figura MM 3).

Da análise retrospectiva da informação disponível relativamente aos doentes monitorizados durante o período de tempo considerado para este estudo, foi possível construir as Tabelas MM 1 e MM 2 (Gentamicina), MM 3 e MM4 (Vancomicina), onde constam as características demográficas, clínicas e analíticas da nossa população. Importa realçar que para uma maior fiabilidade na execução do fluxograma relativo à informação recolhida a partir dos doentes em muito contribuiu a imprescindível colaboração das Dras. Rosa Ramalho e Eulália Afonso (UCIRN), Dra. Fátima Leitão e Dr. Jorge Santos (Patologia Clínica), e da Sra. Rosa (secretária clínica da UCIRN), sem os quais teria sido inviável a concretização do presente trabalho (Figura MM 4).

1ª Fase

526 doentes para monitorização de Gentamicina (n=325) / Vancomicina (n=201)

2ª Fase

8 doentes gentamicina
25 doentes de vancomicina

Figura MM 4 - Fluxograma da obtenção da informação dos doentes.

1.1.1 - Informação obtida

De um ponto de vista prático, a informação foi recolhida a partir dos dados que constam do pedido de monitorização de níveis séricos e complementada com a consulta ao processo do doente (história clínica). Desta forma foi possível dispor de todos os elementos necessários e suficientes para que a análise farmacocinética pudesse ter lugar, designadamente: identificação do doente, data de nascimento, idade gestacional, Apgar (1', 5' e 10'), peso ao nascer, peso actual, altura, diagnóstico, patologias associadas, presença ou não de ventilação assistida, e dados analíticos como a creatinina sérica e as concentrações de gentamicina e de vancomicina.

Adicionalmente, ainda numa zona relativa à farmacoterapia, foi igualmente possível definir com bastante rigor o regime posológico instituído caso a caso, com indicação do fármaco, dose e frequência de administração, início do tratamento e medicação concomitante.

1.1.2 - Selecção de doentes

A selecção criteriosa de doentes é fundamental para assegurar a homogeneidade da amostra utilizada em qualquer estudo populacional. Só a utilização deste procedimento permitirá que os resultados obtidos numa análise deste tipo possam ser posteriormente extrapolados para a clínica, com eficácia e segurança. A base de dados foi construída com limites para a idade pós-natal dos doentes em cada um dos grupos: ≤ 8 e 31 dias de vida para o grupo de gentamicina e de vancomicina, respectivamente. Este procedimento visou a manutenção do carácter unimodal e gaussiano da distribuição de frequências relativa ao período de obtenção das amostras para as populações estudadas. Numa análise posterior, dos 526 doentes inicialmente existentes, apenas 493 (317 de gentamicina e 176 de vancomicina) foram incluídos no presente estudo por apresentarem dois níveis séricos (pico e vale) cada um. Desta forma, 33 doentes (8 de gentamicina e 25 de vancomicina) foram eliminados pelo simples facto de apresentarem apenas ou um valor de pico ou um valor de vale.

Feita esta primeira selecção, a análise farmacocinética no grupo de gentamicina passou a incidir sobre um conjunto de 317 doentes recém-nascidos com uma idade gestacional compreendida entre as 24 e as 42 semanas ($31,9 \pm 4,3$), uma idade pós-natal entre 1 e 8 dias ($3,1 \pm 1,2$), um peso ao nascer entre os 0,580 e os 4,820 kg ($1,910 \pm 0,947$) e um peso actual entre os 0,500 e os 4,420 kg ($1,822 \pm 0,945$).

No grupo de vancomicina a análise farmacocinética foi efectuada em 176 doentes recém-nascidos com idade gestacional compreendida entre as 24 e as 42 semanas ($30,5 \pm 4,2$), uma idade pós-natal entre 2 e 31 dias ($11,0 \pm 6,2$), um peso ao nascer entre os 0,540 e os 5,320 kg ($1,517 \pm 0,935$) e um peso actual entre os 0,522 e os 3,930 kg ($1,452 \pm 0,849$).

As características do regime posológico inicial de gentamicina e vancomicina para cada doente (dose e intervalo de dosificação) encontram-se perfeitamente estabelecidas no caso concreto da UCIRN, tendo sido sempre adoptadas com base nas propostas de Nelson (2000-2001) e do Neofax (2002) que preconizam a administração de gentamicina e vancomicina segundo a Tabela MM 5.

Tabela MM 5 – Regimes posológicos de gentamicina e vancomicina utilizados na UCIRN do nosso hospital.

		IPC (sem.)					
		≤24	27 - 34	35 - 42	≥43		
Nelson (2000/2001):							
Gentamicina	2,5 mg/kg/dose	q24h	q18h	q12h	q8h		
Vancomicina	15 mg/kg/dose	q24h	q8h	q12h	q8h		
Neofax (2002):							
		IG (sem.)					
		≤29	30 - 36	34 - 37	≥38		
Gentamicina	mg/kg/dose	5* q48h	4,5 q48h	4 q36h	4 q24h		
		IPN (dias)					
		0-14	>14	0-14	>14	0-7 >7	Todos
Vancomicina	10** mg/kg/dose	18h	12h	12h	8h	12h 8h	6h

*ou doentes com asfixia grave, presença de ducto arterioso ou tratamento com indometacina;
 **meningite – 15 mg/kg/dose; IPN – idade pós-natal; IPC – idade pós-concepcional; IG – idade gestacional.

As doses diárias administradas oscilaram entre 1,79 e 7,46 mg/kg para a gentamicina e 7,92 e 49,45 mg/kg para a vancomicina.

As características fisiopatológicas e clínicas relativas aos doentes incluídos no presente estudo são apresentadas de forma detalhada em capítulos posteriores.

2 - OBTENÇÃO DE AMOSTRAS

2.1 - TEMPOS DE AMOSTRAGEM

Os tempos de amostragem revelam-se determinantes para qualquer trabalho a realizar no âmbito da farmacocinética clínica, possuindo uma relevância acrescida no caso de recém-nascidos devido aos problemas éticos e logísticos inerentes às características deste escalão etário como comentado anteriormente (baixa volémia, fragilização vascular, etc.) (Gal, 1988).

Uma vez que o número de amostras é limitado, é importante seleccionar cuidadosamente os tempos de amostragem óptimos, aqueles que nos proporcionem a máxima informação necessária para a adequada interpretação do modelo cinético adoptado, não esquecendo que o tempo de amostragem está relacionado tanto com o tempo decorrido desde a última administração do fármaco, como com o número de doses administradas desde o início do tratamento (Calvo et al., 1992).

Cabendo a decisão de monitorizar aos clínicos, foram, no entanto, os Serviços Farmacêuticos os responsáveis pelo protocolo utilizado relativamente aos tempos de amostragem a cumprir. Desta forma, foram extraídas amostras de sangue (cerca de 0,4 mL) uma hora após o fim da administração da terceira dose ($C_{máx}$) e meia hora ou uma hora antes da administração da quarta dose (C_{min}) para gentamicina e vancomicina, respectivamente. Sendo o tempo de administração de 10 minutos para a gentamicina e de uma hora para a vancomicina. Nos casos em que se procedeu a reajustes posológicos, concentrações adicionais deveriam ser determinadas após ser alcançado o estado de equilíbrio, mantendo-se em vigor os mesmos tempos de amostragem: meia hora ou uma hora antes da próxima administração e uma hora após o fim da administração.

2.2 - PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

As amostras foram recolhidas em tubo de microcentrifugação, tipo Eppendorf, com gel e sem outro tipo de preparação (sem anticoagulantes) e, ainda na UCIRN, esse sangue era centrifugado (devido à grande distância física entre a maternidade e o edifício central dos HUC), acondicionado a temperatura adequada e transferido para o Serviço de Patologia Clínica, onde se procedeu à determinação do teor em gentamicina / vancomicina num intervalo de tempo não superior a 24 horas desde a sua recepção.

3 - TÉCNICA ANALÍTICA

As concentrações de antibiótico (gentamicina e vancomicina) foram determinadas por um imunoensaio de polarização fluorescente (F.P.I.A.), utilizando *kits* de reagentes e aparelhos adequados para o efeito (*Abbott AxSYM System, Abbott Laboratories; TDxFLx/TDx System, Abbott Laboratories*) no Laboratório de Hormonologia e Monitorização de Fármacos integrado no Serviço de Patologia Clínica dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

3.1 - FUNDAMENTOS DA TÉCNICA ANALÍTICA

Os fundamentos desta técnica são conhecidos desde 1926, embora a aplicação do conceito de polarização fluorescente a princípios imunológicos tenha sido descrita apenas em 1961 por Dandliker & Feigen, sendo inicialmente aplicada à gentamicina e à fenitoína (Stamp et al., 1991).

Os ensaios imunológicos baseiam-se no princípio de que o fármaco que se vai quantificar funciona como antigénio que vai competir 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 tipo de marcador que se utiliza para a realização do ensaio é o responsável pela diferenciação das técnicas existentes (E.M.I.T.; F.P.I.A.).

O ensaio imunológico de polarização fluorescente (F.P.I.A.) 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 peso molecular, facilmente se compreende que quando se dá 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 que a fluoresceína na sua forma livre possui uma elevada capacidade de rotação e conseqüentemente uma reduzida polarização fluorescente. O fármaco livre presente na amostra do doente compete com a fluoresceína pelo anticorpo, sendo a fluorescência emitida inversamente proporcional à concentração de fármaco presente na amostra.

3.2 - EXECUÇÃO DO ENSAIO

O método usado é simples, automatizado, permitindo a rápida análise das amostras em lotes. O imunoensaio de polarização fluorescente (F.P.I.A.) evita a separação de fases e o antígeno marcado que utiliza possui uma longa estabilidade, o que permite uma fácil automatização mostrando-se uma técnica robusta para a determinação dos fármacos usualmente monitorizados na rotina clínica (Stamp et al., 1991).

O procedimento de calibração e a análise das amostras foi efectuado de acordo com as directrizes estabelecidas pelo fabricante (*Abbott Diagnostics Division*), tendo-se realizado apenas uma análise por amostra. Os reagentes, calibradores de gentamicina (0,0; 0,5; 1,5; 3,0; 6,0; 10,0 mg/L) e vancomicina (0,0; 6,3; 12,5; 25,0; 50,0 mg/L), e controlos da gentamicina (0,85-1,15; 3,60-4,40; 7,20-8,80 mg/L) e vancomicina (6,0-15,4; 17,2-30,3 mg/L) utilizados para a análise destes antimicrobianos foram igualmente fornecidos pelo fabricante.

A curva de calibração efectuada com o carrossel de calibração, apresenta um intervalo de 0,1-10,0 mg/L para a gentamicina e de 0,1-50,0 mg/L para a vancomicina.

Finalmente, importa referir que os sistemas automáticos utilizados (*AxSYM/TDX*) apresentam um coeficiente de variação inferior 6% e uma sensibilidade superior a

0,27 mg/L para a gentamicina, sendo estes valores de 5% e 0,8 mg/L para a vancomicina, respectivamente.

4 - ANÁLISE FARMACOCINÉTICA

4.1 - MODELO FARMACOCINÉTICO

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 os fármacos nele experimentam. Os modelos farmacocinéticos são concebidos mediante o desenvolvimento de funções matemáticas que permitam expressar relações quantitativas. De acordo com o tipo de modelo adoptado são desenvolvidas equações matemáticas que descrevem a evolução temporal das concentrações de fármaco e seus metabolitos nos fluídos biológicos. O número de parâmetros necessários para desenvolver um modelo depende da complexidade de processos implicados e via de administração considerada. A determinação dos parâmetros é feita a partir de informação proveniente de pares de valores de concentração (variável dependente) / tempo (variável independente), pelo que, o número de concentrações disponíveis é determinante na fiabilidade desta estimação.

Os *modelos compartimentais* utilizados frequentemente em farmacocinética clínica consideram o organismo como sendo constituído por um ou mais compartimentos reversivelmente ligados entre si, representando uma unidade abstracta que inclui diversos órgãos e tecidos nos quais o fármaco apresenta um comportamento cinético homogéneo. A resolução destes modelos exige a utilização de equações diferenciais cuja a integração conduz a equações polixponenciais que descrevem a evolução das concentrações de fármaco em função do tempo. O modelo monocompartimental concebe o organismo como um compartimento único, sendo dos mais utilizados na clínica dada a sua simplicidade matemática aliada a uma boa capacidade preditiva. Esta aproximação torna-se vantajosa na medida em que modelos mais complexos são de difícil aplicação devido à escassez de informação existente quando comparada com o número de parâmetros a determinar para a sua resolução.

O modelo monocompartimental linear parece ser a melhor aproximação matemática do comportamento da gentamicina no corpo humano, assumindo-se que a sua distribuição é instantânea e que a eliminação se processa de acordo com uma cinética de primeira ordem (Figura MM 5).



Figura MM 5 - Esquema geral de um modelo monocompartimental (via de administração IV tipo bolús).

No esquema (Figura MM 5), D representa a dose administrada a uma determinada velocidade de infusão, definida pela constante de velocidade de infusão em mg/h (k_0), k_e representa a constante de velocidade de eliminação, C a concentração resultante da distribuição do fármaco no compartimento, V_d é o volume de distribuição e CL (clearance) representa a quantidade de sangue depurada de fármaco por unidade de tempo.

De acordo com este modelo, a evolução das concentrações de fármaco em função do tempo podem ser descritas através das seguintes equações (estado de equilíbrio estacionário):

$$C_t = \frac{k_0}{V_d \cdot k_e} \cdot (1 - e^{-k_e \cdot t}); \text{ para } t \leq T \quad (\text{equação MM 1})$$

$$C_t = \frac{k_0}{V_d \cdot k_e} \cdot (1 - e^{-k_e \cdot T}) \cdot e^{-k_e \cdot (t - T)}; \text{ para } t > T \quad (\text{equação MM 2})$$

onde C_t é a concentração plasmática a tempo "t", k_0 é a velocidade de perfusão, V_d é o volume de distribuição, k_e é a constante de velocidade de eliminação, "t" corresponde a qualquer tempo após o início da perfusão e "T" equivale ao tempo real da perfusão e (t - T) equivale ao tempo transcorrido após o término da perfusão.

O modelo bicompartimental linear consta de um compartimento central, geralmente considerado o espaço vascular e os tecidos altamente irrigados e um compartimento

periférico de que o tecido adiposo é um ótimo exemplo. Depois da administração intravenosa, as concentrações do fármaco no compartimento central descem rapidamente durante a fase de distribuição, ao mesmo tempo que no compartimento periférico vão aumentar inicialmente até atingir um valor máximo, estabelecendo-se um equilíbrio entre os compartimentos central e periférico (Figura MM 6).

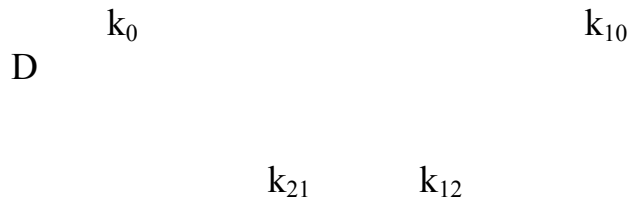


Figura MM 6 - Esquema geral de um modelo bicompartimental (via de administração IV tipo infusão intermitente).

No esquema (Figura MM 6), D representa a dose administrada a uma determinada velocidade de infusão, definida pela constante de velocidade de infusão em mg/h (k_0), k_{12} e k_{21} representam as constantes de velocidade de transferência entre os compartimentos central e periférico, k_{10} é a constante de velocidade de eliminação a partir do corpo (assumindo que a eliminação tem lugar apenas e só a partir do compartimento central).

De acordo com este modelo, a evolução das concentrações de fármaco em função do tempo podem ser descritas através das seguintes equações (estado de equilíbrio estacionário):

$$C_t = \frac{k_0}{V_c} \cdot \left[\frac{k_{21} - \alpha}{\alpha(\alpha - \beta)} \cdot (1 - e^{-\alpha \cdot t}) + \frac{\beta - k_{21}}{\beta(\alpha - \beta)} \cdot (1 - e^{-\beta \cdot t}) \right] ; \text{ para } t \leq T$$

(equação MM 3)

$$C_t = \frac{k_0}{V_c} \cdot \left[\frac{k_{21} - \alpha}{\alpha(\alpha - \beta)} \cdot (1 - e^{-\alpha \cdot T}) \cdot e^{-\alpha \cdot (t - T)} + \frac{\beta - k_{21}}{\beta(\alpha - \beta)} \cdot (1 - e^{-\beta \cdot T}) \cdot e^{-\beta \cdot (t - T)} \right]; \text{ para } t > T$$

(equação MM 4)

onde C_t é a concentração plasmática a tempo "t", k_0 é a velocidade de perfusão, V_c é o volume de distribuição do compartimento central (1), k_{21} é a micro-constante de velocidade de transferência desde o compartimento periférico (2) para o compartimento central (1), α é constante de rápida disposição, β é a constante de lenta disposição, "t" corresponde a qualquer tempo após o início da perfusão, "T" representa o tempo real de perfusão e $(t - T)$ equivale ao tempo transcorrido após o término da perfusão.

Enquanto que o comportamento cinético da gentamicina se adapta bastante bem a um modelo monocompartimental, já quando se administra uma infusão de vancomicina por um período superior a 1 hora, as suas concentrações séricas apresentam um perfil que se ajusta com mais propriedade a um modelo bicompartimental. Efectivamente, após o final da infusão as concentrações séricas diminuem rapidamente por sofrerem distribuição do sangue para os tecidos (fase α distributiva). Cerca de 30 a 60 minutos após o final da infusão esse declínio passa a ser mais lento, e a constante de eliminação nesta fase da curva concentração versus tempo varia com a função renal (fase β de eliminação). No entanto, está comprovado que, apesar do modelo bicompartimental ser aquele que melhor se ajusta ao comportamento cinético da vancomicina, a sua aplicação na prática clínica nem sempre é fácil, razão pela qual com frequência se recorre ao modelo monocompartimental como forma de se simplificar o problema (Bauer, 2001).

Na realidade, para o caso concreto da vancomicina, a adopção de um modelo monocompartimental é bastante frequente sem que com isso se possa falar de uma perda de exactidão no cálculo dos regimes posológicos, sempre e quando o pico plasmático seja obtido a um tempo pós-dose que exclua a fase distributiva, tal como acontece com o protocolo subjacente ao presente trabalho (Gatta et al., 1993; Leader et al., 1995; Rodvold et al., 1997; Wrishko et al., 2000).

4.1.1 - Estimação de parâmetros farmacocinéticos

A determinação de todos os parâmetros farmacocinéticos envolvidos na caracterização do modelo monocompartimental poderá ser feita através da análise de regressão (linear ou não-linear), englobando todas as variáveis independentes disponíveis de forma a permitir uma caracterização tão correcta quanto possível dos parâmetros a estimar. Apesar do *software* adoptado (PKS; *Abbott Diagnostics Division*) dispôr dos dois tipos de análise de regressão, o presente trabalho utilizou apenas a análise de regressão não-linear (RNL), o que se ficou a dever não só ao tipo de informação disponível como também ao facto da regressão linear envolver erros implícitos à própria linearização de uma função matemática original que é não linear por natureza (funções poliexponenciais).

A análise de Regressão Não-Linear (RNL) permite o ajuste por mínimos quadrados ponderados, utilizando um processo iterativo que permite determinar o conjunto de parâmetros farmacocinéticos que minimizam uma função objectivo (F_{obj}), ou soma dos desvios quadrados ponderados, sem recorrer a linearização ou transformação de variáveis.

O processo pode ser descrito da seguinte forma:

$$\text{Equação geral: } y_i = f(\theta_n, x_i)$$

$$F_{obj} = SS = \sum_{i=1}^n (y_i - f(\theta_n, x_i))^2 \quad (\text{equação MM 5})$$

sendo y_i a variável dependente, x_i a variável independente, θ_n os parâmetros a estimar, e f a função matemática que relaciona as variáveis e os parâmetros do modelo entre si; simplificando, teremos:

$$F_{obj} = SS = \sum_{i=1}^n (C_{obs} - C_{prev})^2 / \sigma_i^2 \quad (\text{equação MM 6})$$

onde “n” representa o número de concentrações disponíveis de fármaco, C_{obs} as concentrações observadas e C_{prev} as concentrações previstas de acordo com o modelo proposto. O quadrado da diferença residual entre as concentrações observadas e previstas é dividida pela variância associada às concentrações observadas. O aumento do desvio

padrão reduz a influência da concentração na estimação final dos parâmetros, funcionando como termo de ponderação (σ_i) através da seguinte expressão:

$$\sigma_i = C_{\text{prev}} \cdot CV_{\text{ensaio}} + S_{\text{ensaio}} \quad (\text{equação MM 7})$$

onde CV representa o coeficiente de variação e S a sensibilidade da técnica analítica utilizada (mg/L) que, para a gentamicina e vancomicina, adoptou os valores de 0,15 e 0,25 mg/L, respectivamente. O CV representa a variabilidade residual que inclui, entre outros, a variabilidade da técnica analítica e os erros nos tempos de administração e de amostragem.

4.1.2 - Descrição geral do PKS

O programa informático de farmacocinética clínica usado neste estudo, *Abbottbase Pharmacokinetic Systems*, (PKS; versão 1.1), foi-nos disponibilizado pelos Laboratórios Abbott, Divisão de Diagnósticos.

O programa, originalmente, funciona em MS-DOS, tendo sido o escolhido por ser um dos mais utilizados na monitorização terapêutica de fármacos e, também, pelo facto de ser desejável proceder à configuração da gentamicina e vancomicina em recém-nascidos com vista à posterior divulgação para aplicação na prática clínica (a gentamicina e vancomicina em recém-nascidos não consta da base de dados originalmente incorporada no programa em questão) (Buffington et al., 1993). Algumas das suas vantagens e inconvenientes encontram-se descritas resumidamente na Tabela MM 6.

Tabela MM 6 - Vantagens e inconvenientes do programa PKS.

Vantagens:

- Vasta aplicação.
- Versatilidade (permite a configuração de novos fármacos).
- Modelo farmacocinético monocompartimental (linear ou não linear), bicompartimental e tricompartmental.
- Métodos de Regressão Linear (RL), Não Linear (RNL) e Não Linear Bayesiana (RNLB).
- Fácil utilização.

Inconvenientes:

- Funcionamento em MS-DOS (adaptável ao Windows XP).
 - Inclusão de poucos fármacos/populações na base de dados original.
 - Possibilidade de modificação dos dados iniciais por outros não validados.
-
-

O PKS baseia-se na utilização de princípios farmacocinéticos para a elaboração de regimes posológicos “*a priori*” (dosificação inicial) e “*a posteriori*” (reajustes posológicos). O programa realiza uma estimação individual dos parâmetros farmacocinéticos, estabelecendo depois o regime posológico adequado para que sejam alcançadas concentrações séricas situadas dentro da margem terapêutica. A opção possível pelo ajuste Bayesiano (RNLB), possibilita a incorporação de informação farmacocinética populacional, que deverá ser tão representativa quanto possível da população alvo, razão pela qual se torna importante proceder a uma correcta caracterização do perfil cinético da gentamicina e vancomicina na nossa população com vista à sua implementação na prática clínica.

O programa é constituído por três sub-rotinas fundamentais: SETUP, UTILITY e PKS (Figura MM 7). O SETUP proporciona as opções onde se definem as especificações do *hardware* e *software* adequadas a cada utilizador. Nesta sub-rotina é possível proceder à modificação de informação específica correspondente a fármacos incluídos inicialmente e/ou à configuração de novos fármacos adicionados posteriormente. A sub-rotina UTILITY encerra as funções relacionadas com a análise de dados das populações inseridas e arquivo de doentes. O PKS propriamente dito destina-se à monitorização dos fármacos, constituindo a parte que proporciona a assistência ao utilizador na individualização posológica dos regimes. Os organigramas podem ser apreciados em detalhe nas Figuras MM 8, MM 9 e MM 10.

Raíz

Directório

Sub-rotinas

Figura MM 7 - Caminho de acesso para o PKS após instalação na raíz.

5 - METODOLOGIA DE ANÁLISE DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS POPULACIONAIS

5.1 - OBJECTIVO DO CÁLCULO DE PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS POPULACIONAIS

A tendência actual dos estudos de farmacocinética clínica, e mais concretamente, na monitorização de fármacos, consiste na determinação do comportamento cinético dos fármacos numa população de doentes e não num indivíduo, já que todos os fármacos apresentam em maior ou menor grau variabilidade no seu comportamento farmacocinético, o que faz com que seja necessário proceder à caracterização da sua cinética em grupos populacionais amplos e, tanto quanto possível, homogêneos. A farmacocinética populacional descreve esta variabilidade mediante uma série de parâmetros.

Os principais objectivos da farmacocinética populacional podem resumir-se ao seguinte:

- a. Identificação dos factores que influenciam a farmacocinética.
- b. Caracterização do comportamento cinético médio do fármaco na população considerada.
- c. Avaliação das fontes de variabilidade inter e intra-individual.

Por parâmetros populacionais entende-se o conjunto de informação sobre o comportamento cinético de um determinado fármaco, incluindo as possíveis fontes de variabilidade, relativamente a grupos populacionais amplos (embora possuidores de características fisiológicas, patológicas e clínicas bem definidas), que permitam predizer a evolução temporal das concentrações séricas de forma individualizada para doentes cujo o perfil fisiopatológico se enquadra na população que esteve na sua origem. Estes parâmetros podem dividir-se em:

1. Parâmetros de efeitos fixos: estes parâmetros quantificam o comportamento farmacocinético médio na população assim como as relações existentes entre parâmetros farmacocinéticos e factores fisiopatológicos. Temos como exemplo os valores médios de clearance ou de volume de distribuição numa determinada população ou os valores dos coeficientes de regressão da relação estabelecida entre

por exemplo a clearance do fármaco e algum índice da função renal como a clearance da creatinina.

2. Parâmetros de efeitos aleatórios individuais: estes parâmetros quantificam a magnitude da variabilidade inter-individual, ou seja, descrevem os desvios dos parâmetros farmacocinéticos do indivíduo em relação aos valores médios da população. No fundo representam as variações ou desvios padrões da dita distribuição.
3. Parâmetros de efeitos aleatórios residuais: estes parâmetros quantificam a magnitude da variabilidade residual que inclui fundamentalmente a variabilidade cinética intra- -individual e o erro analítico.

Actualmente, os métodos de cálculo de parâmetros populacionais consideram um número limitado de dados por indivíduo suportado por um tamanho de amostra que compense esse facto. Uma das limitações deste tipo de método é o de ter de trabalhar com populações de doentes homogéneas do ponto de vista clínico, já que a utilização de populações heterogéneas pode implicar uma maior variabilidade farmacocinética, devido a factores fisiológicos e clínicos nem sempre considerados.

O comportamento farmacocinético populacional da gentamicina e da vancomicina no presente trabalho é composto pelas sub-populações de doentes recém-nascidos prematuros (≤ 34 semanas de IG e IPC, respectivamente), tendo os resultados obtidos sido comparados com os apresentados pelo sub-grupo de doentes recém-nascidos a termo (≥ 38 semanas de IG/IPC como grupo controlo).

Esta selecção de recém-nascidos com IG/IPC ≤ 34 semanas deveu-se ao facto de neste período sermos confrontados com uma grande imaturidade funcional a nível de diferentes funções orgânicas, que vão sofrer rápidas alterações no período pós-natal. Ao mesmo tempo, sabemos que a função renal vai marcar profundamente a capacidade adaptativa do recém-nascido ao novo meio ambiente, e cria uma interdependência entre si e os outros órgãos vitais do bebé. Assim, verificando-se que a taxa de filtração glomerular é baixa até às 34 semanas, usou-se o “*cut-off*” das 34 semanas de idade gestacional/pós-concepcional (Thomson et al., 1988; EMEA, 2004), para avaliar os parâmetros farmacocinéticos dos bebés até essa idade.

Feita esta selecção, a análise farmacocinética no grupo de gentamicina e vancomicina passou a incidir sobre um conjunto de 221 e 135 doentes recém-nascidos, respectivamente, com idades gestacionais compreendidas entre as 24 e as 34 semanas. Já os grupos controlo de gentamicina e da vancomicina são formados por 45 e 20 bebés com IG/IPC de 38 a 42 semanas, respectivamente. As características demográficas são referidas detalhadamente posteriormente noutro capítulo.

Os parâmetros populacionais estimados, assim como a sua variabilidade inter-individual, foram calculados de acordo com um modelo cinético monocompartimental aberto, com incorporação de ordem zero e eliminação de primeira ordem.

5.2 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a descrição de todos os dados recolhidos nos diferentes grupos foram calculadas as médias aritméticas e os respectivos desvios padrão como medida de dispersão.

Em consequência da sua forma e das suas propriedades, a distribuição Normal é a que mais frequentemente se utiliza para descrever fenómenos que se traduzem através de variáveis aleatórias contínuas. É o que se passa com numerosos processos biológicos. Note-se que se 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. Este facto é justificado pelo *teorema do limite central*, o qual no domínio da estatística, constitui um dos desenvolvimentos teóricos mais notáveis com inúmeras aplicações – o que permite, em particular, fazer progressos significativos na caracterização de distribuições amostrais (Pestana et al., 1998).

Assim, a normalidade da distribuição das diferentes variáveis da população submetidas ao estudo, tal como, os parâmetros farmacocinéticos da gentamicina e vancomicina foram avaliados mediante a utilização do teste *Kolmogorov-Smirnov* ou *Shapiro-Wilk* sempre que $n \geq 50$ ou $n < 50$, respectivamente. Tendo-se também verificado a homogeneidade da variância através do teste de *Levene*, quando comparadas populações com número de indivíduos (n) muito diferentes.

Verificada a normalidade da distribuição das variáveis dependentes quantitativas, a comparação estatística das mesmas, foi realizada mediante a utilização de testes paramétricos como o *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 há diferenças significativas na comparação múltipla das médias, procede-se à comparação aos pares através do teste de *Tukey* (caso de amostras independentes) ou *Dunnnett* (caso de grupo controle).

Sempre que não se verificou normalidade das variáveis dependentes quantitativas, utilizou-se para comparação estatística o teste não paramétrico de *Mann-Whitney* para duas amostras independentes.

Para qualquer dos testes acima referidos considerou-se como indicativos de significância estatística os valores de $p < 0,05$.

Os diferentes parâmetros farmacocinéticos estudados foram submetidos a estudos de correlação simples. Com este tipo de análise pretende-se expressar a relação estatística existente entre duas variáveis, e o seu grau de associação. Em pesquisas que envolvem a consideração de duas variáveis, pode-se estudar a correlação ou associação entre elas, isto é, vai tentar-se saber se as alterações sofridas por uma das variáveis (variável independente) são acompanhadas por alterações na outra variável (variável dependente). Os parâmetros farmacocinéticos foram considerados como variáveis dependentes e as diferentes variáveis estudadas, como a idade gestacional, pós-natal, peso, medicação e patologias concomitantes, etc., foram considerados como variáveis independentes.

A informação estatística de correlação utilizada foi a seguinte:

- a. Diagrama de dispersão que permite visualizar graficamente a relação entre duas variáveis quantitativas.
- b. Coeficiente de correlação de Pearson (r) que é uma medida de associação de tipo linear entre duas variáveis contínuas com distribuição normal. A correlação obtida é positiva se as duas variáveis apresentam variações no mesmo sentido; quando são

em sentido contrário são negativas; se não estão correlacionadas, a correlação é nula.

- c. Coeficiente de correlação Eta que se utiliza quando a variável dependente é quantitativa e a variável independente é qualitativa. O Eta ao quadrado é interpretado como a proporção de variação na variável dependente que é explicada pela variável independente.

Se após a execução da análise de correlação se concluir que existe associação entre as variáveis em estudo, há todo o interesse em fazer uma análise de regressão linear simples para avaliar a capacidade preditiva:

$$y = a + b.x$$

sendo “x” a variável independente e “y” a variável dependente.

De notar que neste estudo de correlação sempre que se verificaram situações em que existiam valores aberrantes, estes foram avaliados como possíveis “*observações aberrantes ou outliers*”. A caracterização desses valores como *outliers* foi feita através do cálculo da amplitude inter-quartil (por diferença entre terceiro e o primeiro quartil). Assim, sempre que se encontraram valores para 1,5 (moderados) ou 3 (severos) amplitudes inter-quartis para baixo do primeiro quartil ou para cima do terceiro quartil, estes foram considerados *outliers* (Pestana et al., 1998). Esses valores confirmados como *outliers* foram retirados da análise de correlação.

A análise estatística foi efectuada utilizando para o efeito a aplicação estatística SPSS 11.5 para Windows, a qual é adequada ao tipo de estudo que se pretendia realizar.

6 - AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA DE GENTAMICINA E VANCOMICINA EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS

A caracterização do perfil cinético da gentamicina e da vancomicina em recém-nascidos prematuros reveste-se da maior importância para uma correcta e racional utilização destes fármacos na prática clínica.

A escassez de informação existente a este nível, associada às condições fisiopatológicas deste grupo etário, permite-nos afirmar que a identificação dos processos de disposição de gentamicina e vancomicina nos recém-nascidos prematuros do nosso hospital poderá constituir um contributo muito positivo para que os regimes de dosificação venham a ser cada vez mais adaptados às especificidades deste grupo de doentes.

As populações de gentamicina e vancomicina envolvidas no estudo estavam internadas na UCIRN dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

6.1 - POPULAÇÃO DE GENTAMICINA

No estudo foram admitidos 317 recém-nascidos que efectuaram gentamicina com diagnóstico ou suspeita de infecção, correspondendo a um total de 634 concentrações séricas, obtidas em pleno estado de equilíbrio estacionário de acordo com os registos clínicos e analíticos do doente. As características da população utilizada para o estudo podem ser observadas resumidamente na Tabela MM 7.

Tabela MM 7 - Características da população total admitida no estudo dos parâmetros farmacocinéticos da gentamicina (média \pm desvio padrão).

	Gentamicina
Número de doentes recém-nascidos	317
Peso ao nascer (kg)	1,91 \pm 0,95
Peso actual (kg)	1,82 \pm 0,95
Idade gestacional (semanas)	31,91 \pm 4,33
Idade pós-natal (semanas)	3,13 \pm 1,21
Idade pós-concepcional (semanas)	32,38 \pm 4,37
Creatinina sérica (mg/dL)	0,93 \pm 0,54
Número de concentrações	634
Concentrações séricas mínimas (mg/L)	2,06 \pm 1,13
Concentrações séricas máximas (mg/L)	6,87 \pm 2,28

As características fisiopatológicas dos doentes em estudo são compostas por diferentes e múltiplos diagnósticos para cada um dos recém-nascidos (Figura MM 11).

Verificou-se que apenas 10% dos doentes de gentamicina apresentaram resultados positivos no estudo microbiológico efectuado, tendo sido isolados os microorganismos que constam na Figura MM 12.

Figura MM 11 - Distribuição de algumas das características fisiopatológicas da população de gentamicina estudada (n=317).

Figura MM 12 - Distribuição dos diferentes microorganismos isolados nas culturas microbiológicas na população de gentamicina (n=317; 31 positivas) estudada.

Material e Métodos

Todos os doentes (n=317) apresentaram regimes de politerapia, ou seja, para além da gentamicina o doente tomava concomitantemente outros antibióticos (ampicilina, ceftazidima, ceftotaxima, vancomicina, etc.), entre outros fármacos (aminofilina, cafeína, cisapride, dobutamina, dopamina, fenobarbital, fenitoína, furosemida, indometacina, midazolam, morfina, etc.), e todos efectuaram soluções hidroelectrolíticas, embora só alguns tivessem feito nutrição parenteral (Figura MM 13).

As doses desses medicamentos foram adoptadas com base nas propostas de Nelson (2000-2001) e do Neofax (2002).

Figura MM 13- Distribuição dos diferentes medicamentos efectuados concomitantemente com a gentamicina na população em estudo.

Os diferentes tipos de soluções hidroelectrolíticas utilizadas nos doentes envolvidos neste estudo podem ser observados na Figura MM 14.

Figura MM 14 - Distribuição das diferentes soluções hidroelectrolíticas efectuadas na população de gentamicina estudada.

Tendo os regimes terapêuticos iniciais de gentamicina sido da inteira responsabilidade dos clínicos, alguns reajustes posológicos foram posteriormente efectuados de acordo com as necessidades dos doentes, quando as concentrações séricas obtidas se situavam fora do intervalo recomendado, sendo essa proposta de alteração do regime posológico efectuada pelos Serviços Farmacêuticos. A análise dos picos e vales observados na população de gentamicina conduziram a correcções posológicas de acordo com a Tabela MM 8.

A estimativa dos parâmetros farmacocinéticos foi efectuada com base na metodologia descrita no capítulo anterior, tendo sido utilizado o PKS (Abbottbase Pharmacokinetics Systems) e mantendo-se os pressupostos já enunciados relativamente ao modelo farmacocinético adoptado.

Tabela MM 8 - Resultados da correcção posológica da gentamicina em doentes recém-nascidos monitorizados.

	Gentamicina
Doentes monitorizados	317
Correcção posológica	159
Aumento dose, mantendo intervalo	4
Redução dose, mantendo intervalo	4
Manter dose, aumentando intervalo	6
Manter dose, diminuindo intervalo	0
Aumento dose, e intervalo	137
Diminuir dose, e intervalo	0
Aumento dose, diminuindo intervalo	0
Redução dose, aumentando intervalo	8

6.2 - POPULAÇÃO DE VANCOMICINA

No estudo com doentes que fizeram vancomicina foram admitidos 176 recém-nascidos, com diagnóstico ou suspeita de infecção, correspondendo a um total de 352 concentrações séricas, obtidas em pleno estado de equilíbrio estacionário de acordo com os registos clínicos e analíticos do doente. As características da população utilizada para o estudo podem ser observadas resumidamente na Tabela MM 9.

Tabela MM 9 - Características da população total admitida no estudo dos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina (média \pm desvio padrão).

	Vancomicina
Número de doentes recém-nascidos	176
Peso ao nascer (kg)	1,52 \pm 0,94
Peso actual (kg)	1,45 \pm 0,85
Idade gestacional (semanas)	30,51 \pm 4,22
Idade pós-natal (semanas)	10,97 \pm 6,15
Idade pós-concepcional (semanas)	32,06 \pm 4,15
Creatinina sérica (mg/dL)	0,73 \pm 0,53
Número de concentrações	352
Concentrações séricas mínimas (mg/L)	8,02 \pm 6,35
Concentrações séricas máximas (mg/L)	29,16 \pm 9,17

As características fisiopatológicas dos doentes em estudo são compostas por diferentes e múltiplos diagnósticos para cada um dos recém-nascidos (Figura MM 15). Dos estudos microbiológicos efectuados nesta população 59% apresentaram resultados positivos, podendo visualizar-se os microorganismos isolados na Figura MM 16.

Figura MM 15 - Distribuição de algumas das características fisiopatológicas da população de vancomicina estudada (n=176).

Figura MM 16 - Distribuição dos diferentes microorganismos isolados nas culturas microbiológicas na população de vancomicina (n=176; 103 positivas) estudada.

Todos os doentes apresentaram regimes de politerapia, ou seja, para além da vancomicina o doente tomava concomitantemente outros antibióticos (ampicilina, ceftazidima, ceftotaxima, metronidazol, aminoglicósidos, etc.), entre outros fármacos (aminofilina, cafeína, cisapride, dobutamina, dopamina, fenobarbital, fenitoína, furosemida, indometacina, midazolam, morfina, etc.), e todos efectuaram soluções hidroelectrolíticas, embora só alguns tivessem feito nutrição parenteral (Figura MM 17).

Figura MM 17- Distribuição dos diferentes medicamentos efectuados concomitantemente com a vancomicina na população em estudo.

As doses desses medicamentos foram adoptadas com base nas propostas de Nelson (2000-2001) e do Neofax (2002).

Os diferentes tipos de soluções hidroelectrolíticas utilizadas nos doentes envolvidos neste estudo podem ser observados na Figura MM 18.

Figura MM 18 - Distribuição das diferentes soluções hidroelectrolíticas efectuadas na população de vancomicina (n=176) estudada.

Tendo os regimes terapêuticos iniciais foram da inteira responsabilidade dos clínicos, alguns reajustes posológicos foram posteriormente efectuados de acordo com as necessidades dos doentes, quando as concentrações séricas obtidas se situavam fora do intervalo recomendado, sendo essa proposta de alteração do regime posológico efectuada pelos Serviços Farmacêuticos. A análise dos picos e vales observados na população de vancomicina conduziram a correcções posológicas de acordo com a Tabela MM 10.

A estimativa dos parâmetros farmacocinéticos foi efectuada com base na metodologia descrita no capítulo anterior, tendo sido utilizado o PKS (Abbottbase Pharmacokinetics Systems) e mantendo-se os pressupostos já enunciados relativamente ao modelo farmacocinético adoptado.

Tabela MM 10 - Resultados da correcção posológica da vancomicina em doentes recém-nascidos monitorizados.

	Vancomicina
Doentes monitorizados	176
Correcção posológica	123
Aumento dose, mantendo intervalo	7
Redução dose, mantendo intervalo	19
Manter dose, aumentando intervalo	4
Manter dose, diminuindo intervalo	11
Aumento dose, e intervalo	13
Diminuir dose, e intervalo	34
Aumento dose, diminuindo intervalo	20
Redução dose, aumentando intervalo	15

6.3 - ESTUDO DE SUB-POPULAÇÕES DE GENTAMICINA E VANCOMICINA

Como já foi focado anteriormente, a versão original do PKS não permite a monitorização de gentamicina e da vancomicina em recém-nascidos por ausência de configuração apropriada para o efeito. A aplicação do PKS à gentamicina e vancomicina em recém-nascidos requer, portanto, a introdução de informação relativa ao fármaco no programa, o que pode ser feito através de uma sub-rotina do programa específica para o efeito (“SETUP”).

Uma observação atenta da Tabela MM 1 e MM 3 permite-nos concluir que a grande maioria dos nossos doentes apresentam uma idade gestacional francamente baixa (≤ 36 semanas), acompanhados por uma idade pós-natal de uma semana ou de mês para os doentes de gentamicina e vancomicina, respectivamente. Se tivermos ainda presente a importância do “*cut-off*” das 34 semanas de idade gestacional ou idade pós-concepcional (Thomson et al., 1988; EMEA, 2004) para avaliar os parâmetros farmacocinéticos dos bebés até essa idade, então este grupo de recém-nascidos de 24-34 semanas IG/IPC constitui por si só uma sub-população de inestimável interesse científico e em relação à

qual a informação existente na literatura relativamente à cinética da gentamicina e da vancomicina é bastante deficitária, dificultando sobremaneira a instituição de regimes posológicos apropriados às suas necessidades. Por outro lado, a análise das curvas de frequências referente à IG no caso da população de gentamicina e à IPC para a de vancomicina revela bimodalidade, o que nos permitiu com facilidade proceder à selecção de um conjunto de doentes com idades gestacionais ou pós-concepcionais compreendidas entre as 24 e as 34 semanas e com creatinina $\leq 1,5$ mg/L, cujas características mais relevantes poderão ser observadas nas Tabelas MM 11 e MM 12, correspondendo a um sub-grupo do conjunto de doentes discriminado na Tabela MM 1 e MM 3. Como grupo de controlo foi usado um conjunto de doentes de termo (IG ≥ 38 semanas para a gentamicina; IPC ≥ 38 semanas para a vancomicina), que também foram retirados do grupo inicial de doentes admitidos nestas populações em estudo (Tabelas MM 1 a MM 3).

Tabela MM 11 - Características da sub-população utilizada para a determinação dos parâmetros farmacocinéticos da gentamicina (média \pm desvio padrão).

	Prematuro (IG ≤ 34 sem.)	Termo (IG ≥ 38 sem.)
Número de doentes	221	45
Número de concentrações	442	90
Peso ao nascer (kg)	1,47 \pm 0,51	3,49 \pm 0,45
Peso actual (kg)	1,38 \pm 0,53	3,38 \pm 0,45
Idade gestacional (semanas)	29,90 \pm 2,45	39,38 \pm 1,11
Idade pós-concepcional (semanas)	30,40 \pm 2,43	39,98 \pm 1,23
Apgar 1'	7,22 \pm 2,15	7,15 \pm 2,17
Apgar 5'	9,48 \pm 0,99	9,26 \pm 1,37
Creatinina sérica (mg/dL)	0,85 \pm 0,23	0,74 \pm 0,29

IG – idade gestacional em semanas.

Tabela MM 12 - Características da sub-população utilizada para a determinação dos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina (média \pm desvio padrão).

	Prematuro (IPC ≤ 34 sem.)	Termo (IPC ≥ 38 sem.)
--	--	--------------------------------------

Número de doentes	135	20
Número de concentrações	270	40
Peso ao nascer (kg)	1,13 ± 0,41	3,33 ± 0,74
Peso actual (kg)	1,09 ± 0,39	3,23 ± 0,54
Idade gestacional (semanas)	28,71 ± 2,31	39,15 ± 1,53
Idade pós-concepcional (semanas)	30,31 ± 2,23	40,70 ± 1,80
Apgar 1'	6,12 ± 2,59	6,45 ± 2,76
Apgar 5'	8,98 ± 1,62	8,35 ± 1,98
Creatinina sérica (mg/dL)	0,69 ± 0,23	0,54 ± 0,28

IPC – idade pós-concepcional em semanas.

Mantendo-se todos os pressupostos já anteriormente comentados relativamente às características dos doentes, obtenção de amostras, técnica analítica e modelo farmacocinético, nesta fase do nosso estudo, após a determinação dos parâmetros farmacocinéticos dos recém-nascidos prematuros de uma forma global e utilizando para o efeito a regressão não-linear implementada no programa PKS, passou-se em seguida à avaliação da influência que algumas variáveis poderiam ter em relação ao comportamento cinético da gentamicina e vancomicina.

Por esse motivo, e na sequência de resultados preliminares, foi avaliada a influência de variáveis contínuas (peso, idade, creatinina e sua clearance) e variáveis categóricas (terapêutica e situações fisiopatológicas associadas) no comportamento cinético de ambos os fármacos, na tentativa de esgotar, tanto quanto possível, o conjunto de possibilidades que normalmente se encontram associadas à influência das variáveis em estudo no comportamento cinético dos fármacos em apreço.

H.U.C.
SERVIÇO DE PATOLOGIA CLÍNICA
LAB. DE HORMONOLOGIA E
MONITORIZAÇÃO DE FÁRMACOS.

Dosagem	Doente Nome _____ PU n° _____ Data de Nasci. __/__/__ Idade Gestac. _____(sem) Peso actual _____ (g)				Pedido	Serviço UCIRN Cód. n° 721 Médico _____ Mec. n° _____ Data __/__/__	
	Dados Clínicos Inf. Clínica _____ Início _____ de _____ tratamento _____ Outras patologias? Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Quais? I.R. <input type="checkbox"/> I.H. <input type="checkbox"/> I.C. <input type="checkbox"/> Desidratação <input type="checkbox"/> Ventilação assistida <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> Outra medicação _____					Bioquímica	Creatinina sérica _____ mg/mL Ureia _____ mg/mL Hematócrito _____ Outros _____ _____ _____
Dados Farmacológicos	Medicamento	Via Admi	Dose / Intervalo	Hora Adminis (hr)	Recolha Amostra (hr)		Margem Terapêutica
	Gentamicina				1h após 30' antes	Cmáx: 6-10µg/mL Cmin: 0,5-2µg/mL	
	Netilmicina				1h após 30' antes	Cmáx: 6-10µg/mL Cmin: 0,5-2µg/mL	
	Tobramicina				1h após 30' antes	Cmáx: 6-10µg/mL Cmin: 0,5-2µg/mL	
	Vancomicina				1h após 1h antes	Cmáx: 20-40µg/mL Cmin: 5-10 µg/mL	
Recepção	Data __/__/__ N° da análise _____				Assinatura do Responsável		
					_____ [] [] [] [] [] [] [] [] [] []		

Figura MM 1 – Folha de requisição de monitorização de fármacos.

Doseamento de _____

Nome	()
Peso	() kg
Medicamento :	()
Dose (mg):	() mg
Intervalo posológico:	() h
Conc. Máxima (Pico):	() $\mu\text{g/mL}$
Conc. Mínima (Vale):	() $\mu\text{g/mL}$

Cálculos:

$$k_e = \#DIV/0! \text{ h}^{-1}$$
$$CL = \#DIV/0! \text{ L/h}$$
$$V_d = \#DIV/0! \text{ L/kg}$$
$$t_{1/2} = \#DIV/0! \text{ h}$$
$$\tau = \#DIV/0! \text{ h}$$

Propõe-se a administração de _____
na dose de : () mg
com intervalo de : () h

que dá os valores: $C_{\text{máx}}(p) = \#DIV/0! \mu\text{g/mL}$
 $C_{\text{mín}}(p) = \#DIV/0! \mu\text{g/mL}$

O Farmacêutico:

Data: _____

Figura MM 2 - Folha de resultados de monitorização e tratamento farmacocinético de fármacos enviada ao Serviço Clínico.

Doseamento de _____

Nome	
Peso	kg
Medicamento :	
Dose (mg):	mg
Intervalo posológico:	h
Conc.Máxima (Pico):	µg/mL
Conc.Mínima (Vale):	µg/mL

Aminoglicósidos	Vancomicina
(6 - 10 µg/mL)	(20 -40 µg/mL)
(0,5 - 2 µg/mL)	(5 - 10 µg/mL)

Constantes para os Aminoglicósidos:	
Tempo de infusão = t_{inf} =	0,17 h
Tempo de recolha = t_{rec} =	1,67 h

Constantes para a Vancomicina:	
Tempo de infusão = t_{inf} =	1 h
Tempo de recolha = t_{rec} =	3 h

Cálculos

$t_{dif} = \text{Intervalo} - t_{rec}$	$t_{dif} = 0,0 \text{ h}$
$K_e = \ln(C_{m\acute{a}x}/C_{m\acute{i}n}) / t_{dif}$	$k_e = \#DIV/0! \text{ h}^{-1}$
$CL = [[(\text{dose} / t_{dif}) / C_{m\acute{a}x} * (1 - e^{-k_e \cdot t_{inf}})] / (1 - e^{-k_e \cdot \text{Intervalo}})] * (e^{-k_e \cdot t_{inf}})$	$CL = \#DIV/0! \text{ L/h}$
$t_{1/2} = 0,693 / k_e$	$t_{1/2} = \#DIV/0! \text{ h}$

Constantes para os Aminoglicósidos:	
Concentração máxima ideal =	8,5 µg
Concentração mínima ideal =	1,5 µg
(Vale importante toxicidade; tem efeito pós-antibiótico)	

Constantes para a Vancomicina:	
Concentração máxima ideal =	30 µg
Concentração mínima ideal =	8 µg
(Vale importante; não tem efeito pós-antibiótico)	

$\tau = 1 / k_e * \ln (C_{m\acute{a}x \text{ ideal}} / C_{m\acute{i}n \text{ ideal}})$	$\tau = \#DIV/0! \text{ h}$
$V_d = (CL / k_e) / \text{Peso (kg)}$	$V_d = \#DIV/0! \text{ L/kg}$

Alteração da dose / posologia a propôr (p):

Dose actual de antibiótico = 0,0 mg
Intervalo posológico actual = 0,0 h

Proposta:

Dose (p) = _____ mg
Intervalo (p) = _____ h

Cálculos de $C_{m\acute{a}x}$ e $C_{m\acute{i}n}$ previstos (p'):

$C_{m\acute{a}x} (p') = (\text{Dose}(p) / t_{inf}) / CL * (1 - e^{-k_e \cdot t_{inf}}) / (1 - e^{-k_e \cdot \text{Intervalo}(p)})$	$C_{m\acute{a}x}(p') = \#DIV/0! \text{ µg}$
$C_{m\acute{i}n} (p') = C_{m\acute{a}x} (p') * e^{-k_e * (\text{Intervalo}(p) - t_{inf})}$	$C_{m\acute{i}n}(p') = \#DIV/0! \text{ µg}$

Propõe-se administração de: 0,0 mg de 0000 com intervalo de 0:00 horas.

Figura MM 3 - Folha de cálculo dos parâmetros farmacocinéticos e novo regime posológico utilizando o método de Sawchuk-Zaske.

1 - AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA DE GENTAMICINA EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS

O presente trabalho incluiu 317 recém-nascidos de gentamicina internados na UCIRN, com diagnóstico ou suspeita de infecção, correspondendo a um total de 634 concentrações séricas, obtidas de acordo com os registros clínicos e analíticos do doente. Todos os doentes foram sujeitos aos critérios de seleção já mencionados e que conduziram à exclusão de 8 de doentes dos 325 bebês inicialmente envolvidos no estudo (Figuras R 1 – R 7).

Figura R 1 – Gráfico de distribuição de frequências da Idade Gestacional na população de recém-nascidos com gentamicina (n= 317).

Figura R 2 – Gráfico de distribuição de frequências da Idade Pós-natal na população de recém-nascidos com gentamicina (n= 317).

Figura R 3 – Gráfico de distribuição de frequências da Idade Pós-concepcional na população de recém-nascidos com gentamicina (n= 317).

Figura R 4 – Gráfico de distribuição de frequências de Peso ao Nascer na população de recém-nascidos com gentamicina (n= 317).

Figura R 5 – Gráfico de distribuição de frequências de Peso Actual na população de recém-nascidos com gentamicina (n= 317).

Figura R 6 – Gráfico de distribuição de frequências de Apgar na população de recém-nascidos com gentamicina (n= 317).

Figura R 7 – Distribuição em percentagem da Dose administrada em diferentes intervalos posológicos na população de recém-nascidos com gentamicina (n= 317).

A análise dos picos e vales observados na população de gentamicina que apresentaram valores sub-terapêuticos e/ou tóxicos encontram-se ilustrados na Figura R 8.

Figura R 8 – Distribuição em percentagem das concentrações máximas e mínimas fora da margem terapêutica observadas na população de recém-nascidos com gentamicina (n= 317).

1.1 - DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DE GENTAMICINA

Para a determinação do perfil cinético da gentamicina na nossa população de prematuros utilizamos a informação retrospectiva proveniente de 221 doentes de gentamicina com idade gestacional ≤ 34 semanas e 7 dias de vida, pelas razões já anteriormente descritas, e respectivo grupo controlo de idade gestacional ≥ 38 semanas (45 doentes) (Tabelas R 1 e R 2).

Tabela R 1 - Informação cinética relativa à população de Gentamicina com IG ≤ 34 semanas.

Doente	C _{máx} (mg/L)	C _{min} (mg/L)	CL (L/h)	Vd (L)	t _{1/2} (h)
1	8,80	1,50	0,0246	0,322	9,07
3	7,30	2,20	0,0188	0,359	13,20
5	8,50	1,70	0,0367	0,384	7,12
7	6,40	1,30	0,0249	0,359	9,97
8	6,10	1,80	0,0022	0,043	13,50
9	8,43	3,00	0,0306	0,493	11,10
10	6,80	1,80	0,0285	0,612	14,90
11	8,40	2,80	0,0218	0,453	14,40
12	11,40	5,74	0,0290	0,484	11,50
13	9,10	2,00	0,0497	0,541	7,55
14	6,90	1,28	0,0295	0,431	10,10
15	6,53	1,09	0,0864	0,790	6,33
16	9,68	1,50	0,0217	0,282	9,01
18	8,90	2,10	0,0162	0,267	10,90
20	6,11	1,81	0,0164	0,320	13,50
21	5,99	1,15	0,0628	0,628	6,93
22	6,80	1,10	0,0667	0,604	6,28
24	7,20	0,90	0,0661	0,715	7,50
25	9,95	2,17	0,0291	0,430	10,20
26	8,00	2,10	0,0183	0,309	11,70

Tabela R 1 (continuação) - Informação cinética relativa à população de Gentamicina com IG \leq 34 semanas.

Doente	C_{máx} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	CL (L/h)	Vd (L)	t_{1/2} (h)
28	8,00	3,20	0,0833	0,966	8,04
29	5,70	1,45	0,0771	0,931	8,36
30	9,37	2,67	0,0593	0,643	7,50
31	12,00	3,80	0,0658	0,609	6,41
34	6,66	1,18	0,0378	0,492	9,03
35	5,51	1,07	0,0278	0,382	9,54
36	7,00	1,90	0,0420	0,306	5,05
37	6,99	1,48	0,0244	0,828	10,30
41	7,20	2,28	0,0308	0,635	14,30
44	9,60	2,62	0,0399	0,503	8,73
45	9,30	3,60	0,0736	0,890	8,39
46	9,00	4,40	0,0206	0,487	16,40
49	5,40	1,90	0,0482	0,707	10,20
50	7,90	2,80	0,0328	0,518	10,90
51	6,20	1,70	0,0054	0,682	8,76
54	7,82	2,82	0,0324	0,532	11,40
55	7,90	1,30	0,0507	0,500	6,84
58	6,60	2,10	0,0397	0,569	9,93
59	7,00	2,00	0,0242	0,316	4,05
60	8,50	1,40	0,0400	0,362	6,28
62	6,70	2,30	0,0271	0,423	10,80
63	6,90	1,80	0,0554	0,660	8,25
64	7,10	2,50	0,0464	0,731	10,90
66	11,00	1,50	0,0221	0,258	8,12
69	7,50	2,70	0,0372	0,610	11,40
70	7,90	2,40	0,0323	0,448	9,62

Tabela R 1 (continuação) - Informação cinética relativa à população de Gentamicina com IG \leq 34 semanas.

Doente	C_{máx} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	CL (L/h)	Vd (L)	t_{1/2} (h)
71	9,20	1,80	0,0408	0,410	6,95
72	7,90	1,90	0,0670	0,770	7,98
77	9,90	2,60	0,0130	0,217	11,60
78	5,33	1,26	0,0357	0,555	10,80
79	16,72	2,55	0,0502	0,277	3,84
81	6,06	1,60	0,0217	0,366	11,70
85	11,00	3,90	0,0581	0,938	11,20
86	6,30	1,00	0,0839	0,744	6,15
87	7,70	2,00	0,0116	0,200	11,90
90	7,16	1,63	0,0297	0,448	10,50
91	7,90	2,10	0,0330	0,408	8,55
93	7,80	3,00	0,0807	0,968	8,32
95	6,50	1,90	0,0617	0,821	9,22
97	7,70	2,20	0,0305	0,399	9,05
99	6,30	2,60	0,0413	0,797	13,40
101	7,11	2,04	0,0397	0,519	9,08
104	9,50	0,90	0,0194	0,382	13,60
105	7,53	1,94	0,0182	0,219	8,35
106	7,80	2,10	0,0346	0,430	8,62
109	7,40	2,50	0,0716	1,082	10,50
110	6,18	1,81	0,0943	1,269	9,32
112	7,82	2,18	0,0655	0,840	8,88
113	6,49	1,99	0,0706	0,979	9,61
114	6,15	2,44	0,0328	0,651	12,70
115	7,70	1,90	0,0193	0,226	8,10
116	6,20	1,60	0,0583	0,704	8,37

Tabela R 1 (continuação) - Informação cinética relativa à população de Gentamicina com IG ≤ 34 semanas.

Doente	C_{máx} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	CL (L/h)	Vd (L)	t_{1/2} (h)
117	5,70	2,00	0,0581	0,908	10,80
121	8,18	2,07	0,0136	0,222	11,30
124	7,30	2,90	0,0633	0,708	7,76
125	5,00	1,10	0,0415	0,449	7,50
128	6,00	1,30	0,0865	0,924	7,41
129	15,60	7,10	0,0149	0,316	14,80
130	7,19	1,66	0,0165	0,299	12,60
132	10,60	5,08	0,0328	0,474	10,00
133	9,50	4,00	0,0185	0,355	13,30
135	10,46	1,61	0,0203	0,242	8,27
137	7,10	2,60	0,0360	0,591	11,40
138	6,60	1,70	0,0592	0,714	8,35
139	6,00	1,50	0,0276	0,397	4,98
140	28,00	3,60	0,0087	0,070	5,52
142	9,90	3,30	0,0179	0,268	10,40
143	5,99	1,67	0,0714	0,916	8,88
144	5,98	1,82	0,0686	0,953	9,64
145	6,50	1,68	0,0480	0,581	8,38
146	6,60	1,60	0,0603	0,698	8,03
148	4,80	0,80	0,0344	0,434	8,76
151	5,76	1,67	0,0771	1,021	9,16
152	4,00	0,80	0,0750	0,761	7,05
154	5,00	0,90	0,0442	0,421	6,61
155	4,70	1,20	0,0563	0,675	8,30
156	5,89	2,20	0,0358	0,600	11,60
159	7,46	2,35	0,0373	0,535	9,94

Tabela R 1 (continuação) - Informação cinética relativa à população de Gentamicina com IG \leq 34 semanas.

Doente	C_{máx} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	CL (L/h)	Vd (L)	t_{1/2} (h)
163	5,62	1,52	0,0854	1,069	8,67
165	8,65	1,56	0,0663	0,631	6,61
167	4,60	1,40	0,0832	1,157	9,64
168	7,00	1,40	0,0760	0,772	7,05
169	9,20	1,80	0,0291	0,291	6,94
171	6,44	1,37	0,0761	0,804	7,34
172	9,46	2,53	0,0255	0,316	8,58
173	5,70	1,20	0,0991	1,042	7,29
174	6,74	1,55	0,0602	0,672	7,73
175	6,85	1,98	0,0543	0,722	9,22
176	6,27	1,50	0,0736	0,840	7,92
177	6,48	1,34	0,0910	0,944	7,18
179	8,58	2,47	0,0459	0,603	9,11
180	7,71	2,12	0,0372	0,471	8,78
181	6,29	1,93	0,0728	1,010	9,61
182	7,00	2,00	0,0734	0,967	9,12
183	7,50	3,00	0,0171	0,317	12,80
184	7,00	2,00	0,0536	0,700	9,05
187	6,10	1,69	0,0546	0,696	8,83
189	4,90	0,60	0,1265	0,987	5,39
192	6,14	1,65	0,0909	1,131	8,63
193	5,37	1,70	0,0978	1,394	9,88
194	5,99	2,36	0,0375	0,661	12,20
195	5,61	2,82	0,0309	0,723	16,20
197	6,00	1,43	0,0254	0,396	10,80
198	4,00	0,90	0,1451	1,600	7,62

Tabela R 1 (continuação) - Informação cinética relativa à população de Gentamicina com IG ≤ 34 semanas.

Doente	C_{máx} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	CL (L/h)	Vd (L)	t_{1/2} (h)
199	4,60	0,90	0,1235	1,239	6,95
200	5,20	2,00	0,0675	1,165	12,00
201	6,70	0,94	0,0640	0,568	6,15
202	7,80	1,70	0,0438	0,470	7,43
203	6,50	2,60	0,0417	0,752	12,50
204	5,60	1,40	0,0663	0,782	8,17
205	4,70	0,80	0,1075	0,992	6,40
206	5,30	1,00	0,0737	0,723	6,80
207	5,20	0,70	0,0975	0,792	5,65
210	5,20	0,90	0,0441	0,562	8,84
212	4,28	1,02	0,1497	1,713	7,93
213	6,50	1,10	0,0692	0,636	6,37
214	5,30	1,50	0,1027	1,340	9,05
215	4,80	1,80	0,0656	1,126	11,90
216	6,20	1,50	0,0807	0,928	7,98
217	6,00	2,10	0,0725	1,134	10,80
218	6,81	1,69	0,0724	0,854	8,17
221	6,40	1,50	0,0836	0,942	7,81
222	3,43	0,76	0,0748	0,814	7,54
223	5,84	1,55	0,0462	0,573	8,60
225	4,38	1,27	0,1252	1,668	9,24
226	3,70	1,80	0,0843	1,984	16,30
227	5,20	0,60	0,1139	0,863	5,24
228	5,94	1,19	0,1892	2,027	7,43
231	5,45	1,38	0,0591	0,707	8,29
232	5,93	1,48	0,0597	0,708	8,20

Tabela R 1 (continuação) - Informação cinética relativa à população de Gentamicina com IG \leq 34 semanas.

Doente	C_{máx} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	CL (L/h)	Vd (L)	t_{1/2} (h)
234	5,40	0,90	0,0302	0,376	8,64
236	5,00	0,80	0,1190	1,062	6,18
240	8,36	2,96	0,0331	0,525	11,00
241	5,30	1,67	0,0510	0,731	9,95
243	6,40	1,90	0,0417	0,567	9,34
244	6,20	2,20	0,0384	0,608	11,00
245	5,91	1,78	0,0418	0,576	9,55
247	5,38	1,64	0,0684	0,941	9,53
248	7,20	2,30	0,0325	0,468	9,97
249	6,20	2,80	0,0337	0,709	14,60
250	5,24	1,37	0,0738	0,905	8,50
251	3,05	0,73	0,1945	2,218	7,92
252	4,24	1,23	0,1282	1,693	9,17
253	6,50	1,50	0,0392	0,435	7,72
254	8,60	3,90	0,0328	0,726	15,30
255	4,70	1,70	0,0515	0,827	11,20
257	5,00	1,80	0,0457	0,749	11,40
258	5,54	2,14	0,0635	1,126	12,30
259	5,30	2,06	0,0393	0,682	12,10
260	6,50	2,00	0,0569	0,787	9,74
261	6,38	2,46	0,0700	1,197	12,00
262	5,60	1,70	0,0406	0,559	9,62
263	6,00	1,70	0,0319	0,408	9,00
264	6,00	2,00	0,0433	0,646	10,40
265	8,61	1,97	0,0482	0,756	10,80
266	4,80	1,38	0,0925	1,219	9,17

Tabela R 1 (continuação) - Informação cinética relativa à população de Gentamicina com IG ≤ 34 semanas.

Doente	C_{máx} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	CL (L/h)	Vd (L)	t_{1/2} (h)
267	6,50	1,80	0,0729	0,946	8,89
268	5,48	1,30	0,0910	1,028	7,87
269	6,78	3,12	0,0750	1,608	15,00
270	5,90	1,80	0,0940	1,294	9,66
271	13,00	3,46	0,0178	0,223	8,56
272	6,30	2,00	0,0562	0,802	10,00
273	6,46	1,80	0,0504	0,651	8,94
274	5,00	1,30	0,0259	0,431	11,60
275	6,91	1,64	0,0652	0,729	7,88
276	6,69	1,51	0,0608	0,673	7,61
277	5,78	1,65	0,0821	1,064	9,05
279	7,64	2,43	0,0634	0,897	9,92
280	6,98	1,62	0,0640	0,715	7,75
282	5,02	1,00	0,0406	0,559	9,60
283	4,40	1,50	0,1153	1,736	10,50
284	8,00	0,30	0,0507	0,717	9,78
285	4,72	0,86	0,0822	0,788	6,65
287	4,20	1,90	0,0460	0,972	14,60
288	6,25	1,50	0,0607	0,698	7,97
289	4,53	0,93	0,1092	1,132	7,17
290	5,16	1,83	0,0383	0,604	11,00
291	6,60	2,20	0,0310	0,464	10,50
292	4,74	1,10	0,1074	1,198	7,78
293	4,10	1,10	0,0890	1,113	8,67
294	5,70	2,00	0,0476	0,767	11,10
295	5,73	2,16	0,0338	0,571	11,70

Tabela R 1 (continuação) - Informação cinética relativa à população de Gentamicina com IG \leq 34 semanas.

Doente	C_{máx} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	CL (L/h)	Vd (L)	t_{1/2} (h)
297	4,39	1,34	0,1009	1,452	10,10
298	4,60	1,40	0,0758	1,045	9,52
301	4,62	1,83	0,0873	1,599	12,70
302	5,17	1,50	0,0900	1,199	9,24
303	3,53	1,56	0,0643	1,363	14,70
304	3,49	1,47	0,0536	1,064	13,70
305	5,67	1,86	0,0391	0,582	10,30
306	5,53	1,58	0,0416	0,547	9,16
307	5,08	1,91	0,0572	0,982	11,90
308	9,00	0,50	0,0757	1,199	11,10
309	6,33	1,31	0,0748	0,777	7,21
310	5,70	1,90	0,0718	1,069	10,40
311	4,10	1,30	0,0616	0,881	9,90
312	5,45	2,25	0,0660	1,224	13,00
313	8,60	1,80	0,0570	0,587	7,24
314	6,00	1,20	0,0780	0,793	7,05
315	6,00	1,50	0,0661	0,775	8,17
316	3,60	1,60	0,0875	1,796	14,30
317	4,74	1,15	0,0336	0,529	10,90

Tabela R 2 - Informação cinética relativa à população controlo de Gentamicina com IG \geq 38 semanas.

Doente	C_{máx} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	CL (L/h)	Vd (L)	t_{1/2} (h)
2	5,50	1,00	0,2286	1,491	4,48
4	6,10	2,30	0,1058	0,926	6,06
6	8,00	2,40	0,1352	1,181	6,06
17	8,30	3,30	0,1031	1,166	7,85
32	9,70	0,63	0,2318	0,893	2,66
38	7,00	1,60	0,1538	1,093	4,93
40	5,80	1,60	0,2227	1,806	5,65
42	6,10	1,28	0,1873	1,257	4,66
43	8,30	2,10	0,1479	1,112	5,21
67	9,20	3,00	0,1291	1,195	6,41
73	8,84	1,27	0,1624	1,883	8,03
84	6,60	1,20	0,1891	1,146	4,20
88	5,40	1,20	0,2287	1,570	4,76
89	6,05	1,50	0,1604	1,216	5,26
96	7,70	3,00	0,1201	1,327	7,67
100	6,86	2,80	0,1778	2,049	8,00
102	6,97	1,49	0,1618	1,101	4,72
103	5,60	1,40	0,2255	1,679	5,17
118	5,30	1,40	0,2023	1,562	5,38
119	7,24	1,51	0,2226	1,468	4,57
120	5,38	1,29	0,1886	1,362	5,02
123	6,55	1,87	0,2011	1,656	5,71
127	5,40	1,40	0,2079	1,636	5,46
134	6,57	2,36	0,1462	1,476	6,99
136	5,90	1,09	0,2697	1,652	4,24

Tabela R 2 (continuação) - Informação cinética relativa à população controlo de Gentamicina com IG \geq 38 semanas.

Doente	C_{máx} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	CL (L/h)	Vd (L)	t_{1/2} (h)
141	6,51	1,74	0,2160	1,645	5,28
147	6,70	2,70	0,1645	1,874	7,89
149	7,65	2,85	0,1476	1,555	7,30
153	5,00	1,30	0,2347	1,800	5,32
157	4,55	1,89	0,2708	3,233	8,26
160	4,40	0,72	0,1969	2,438	8,55
161	9,20	4,01	0,1189	1,480	8,64
162	5,10	0,95	0,3105	1,917	4,26
164	5,13	0,70	0,3171	1,651	3,60
170	6,20	2,00	0,1926	1,763	6,35
178	6,86	1,76	0,1803	1,408	5,41
185	6,00	1,90	0,1669	1,505	6,25
186	5,90	1,80	0,2121	1,850	6,05
188	5,75	1,65	0,2406	1,993	5,74
208	7,70	2,80	0,1399	1,437	7,12
209	5,16	1,52	0,2115	1,800	5,87
211	4,50	0,70	0,3160	1,754	3,85
219	7,00	1,70	0,1882	1,371	5,06
220	5,00	1,30	0,2199	1,690	5,32
238	8,65	4,50	0,0657	1,497	15,80

Os resultados obtidos na avaliação dos parâmetros farmacocinéticos apresentados pelos grupos de prematuros e controlo encontram-se nas Tabelas R 3 e R 4. A comparação estatística das mesmas, foi realizada mediante a utilização do teste *t-Student*, com significância estatística para valores de $p < 0,05$.

Tabela R 3 – Estimadas finais globais para os parâmetros cinéticos de Gentamicina nos 221 doentes que constituem a população em estudo.

	IG \leq 34 semanas (n= 221)		
	CL (L/h)	V _d (L)	t _{1/2} (horas)
Valor médio	0,056	0,743	9,5
I.C. _{95%}	0,052 – 0,060	0,694 – 0,792	9,2 – 9,8
S.D.	0,030	0,370	2,37
C.V.	53,6%	49,8%	24,9%
Intervalo	0,002 – 0,194	0,043 – 2,217	3,8 – 16,4

I.C._{95%} = Intervalo de confiança de 95%; S.D. = Desvio padrão; C.V. = Coeficiente de variação.

Tabela R 4 – Estimadas finais globais para os parâmetros cinéticos de Gentamicina nos 45 doentes que constituem a população controlo.

	Controlo (IG \geq 38 semanas; n= 45)		
	CL (L/h)	V _d (L)	t _{1/2} (horas)
Valor médio	0,192	1,568	6,0
I.C. _{95%}	0,175 – 0,208	1,446 – 1,690	5,4 – 6,6
S.D.	0,055	0,405	2,05
C.V.	28,6%	25,8%	34,2%
Intervalo	0,066 – 0,317	0,893 – 3,233	2,7 – 15,8

I.C._{95%} = Intervalo de confiança de 95%; S.D. = Desvio padrão; C.V. = Coeficiente de variação.

1.2 - AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE VARIÁVEIS CONTÍNUAS NA CINÉTICA DA GENTAMICINA

A rápida evolução do recém-nascido nos primeiros dias de vida pode conduzir em muitos casos a um comportamento cinético tempo-dependente responsável pelos fenómenos de variabilidade intra-individual, assim como uma maior variabilidade inter-individual quando se faz uma análise cinética a nível populacional.

Certos parâmetros demográficos, em particular a idade gestacional, a idade pós-natal, a idade pós-concepcional e o peso do bebé reflectem o grau de maturidade e de desenvolvimento do recém-nascido, podendo por isso ser utilizados para caracterizar a evolução do comportamento farmacocinético nos primeiros dias de vida e a sua dependência com esses mesmos parâmetros demográficos. As correlações entre parâmetros farmacocinéticos e demográficos, permitem utilizar estes últimos como variáveis contínuas capazes de predizer o comportamento cinético do fármaco e, eventualmente, serem tidos em consideração para a programação e/ou correcção posológica.

Do mesmo modo, é igualmente importante ter presente que alterações na composição corporal (água corporal total e proporção de gordura) do recém-nascido podem afectar de forma significativa a distribuição dos fármacos.

Assim, procedeu-se à análise de correlação entre os parâmetros farmacocinéticos obtidos para a gentamicina e algumas variáveis contínuas susceptíveis de fornecer alguma informação acerca do comportamento deste fármaco na população de prematuros em estudo ($IG \leq 34$ semanas).

As Figuras R 9 a R 12 ilustram o resultado desta análise exploratória. Importa salientar que para a análise de correlação foram retirados os valores aberrantes considerados *outliers*, seguindo os critérios mencionados no capítulo de “Material e métodos”.

Resultados

Tendo-se verificado que a correlação do “peso ao nascer” com as variáveis farmacocinéticas é semelhante à encontrada para o “peso actual”, importa avaliar a dependência existente entre estas duas covariáveis (Figura R 13).

Em virtude da forte correlação apresentada pelas variáveis “peso ao nascer” vs “peso actual”, e tendo em consideração que nas análises prévias estas duas covariáveis foram precisamente as que demonstraram possuir maior correlação com os parâmetros farmacocinéticos (CL e V_d) determinados para a nesta população, a nossa opção acabou por recair sobre o “peso actual”. Na sequência desta decisão, procedeu-se à análise de correlação do “peso ao actual” com as variáveis “idade gestacional” e “idade pós-concepcional” (Figura R 14 – R 15) tendo por objectivo proceder à avaliação do seu grau de dependência.

Resultados

Uma vez normalizados os parâmetros farmacocinéticos (CL e V_d) pelo peso actual dos doentes, passou-se de imediato à avaliação da relação existente entre a capacidade depuradora para a gentamicina (CL) e a creatinina sérica vs clearance de creatinina (Figuras R 16 – R 17).

1.2.1 - ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DA IDADE GESTACIONAL (COMO VARIÁVEL CATEGÓRICA) NA CINÉTICA DA GENTAMICINA

Ao verificar-se na análise anterior a forte correlação existente entre o “peso actual” e a “idade gestacional” ($r = 0,83$), a transformação de variáveis foi uma saída encontrada no sentido de se procurarem diferenças entre comportamentos cinéticos individuais através da transformação da idade gestacional de variável contínua em variável categórica. Isto porque ao normalizar os parâmetros cinéticos pelo peso corrente, a introdução da idade gestacional no modelo não só seria difícil como estatisticamente forçada por não se tratar de uma variável estritamente independente.

Na sequência destes resultados preliminares e após uma análise cuidada da informação proveniente através da utilização de ferramentas estatísticas apropriadas (análise de correlação), a população de prematuros em estudo foi dividida em dois sub-grupos de acordo com a idade gestacional (Grupo I – IG < 30 semanas; Grupo II – IG de 30 a 34 semanas) apresentados pelos doentes (Tabelas R 5 e R 6), mantendo como grupo controlo o conjunto de recém-nascidos a termo (IG \geq 38 semanas) já anteriormente referido (Tabela R 7).

Uma vez divididos os doentes em dois sub-grupos, de acordo com a idade gestacional, procedeu-se à caracterização do seu perfil cinético cujo os resultados podem ser observados nas Tabela R 8.

Tabela R 5 - Resumo da informação relativa à sub-população de Gentamicina - Grupo I (IG < 30 semanas).

Doente	PA (g)	IG (sem)	IPC (sem)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	t_{1/2} (h)
1	900	28	28,9	0,0274	0,358	9,07
3	650	26	26,4	0,0290	0,552	13,20
7	700	27	27,6	0,0356	0,513	9,97
8	805	27	27,3	0,0027	0,053	13,50
10	1340	28	28,1	0,0212	0,457	14,90
11	1040	27	27,6	0,0210	0,436	14,40
14	900	26	26,4	0,0328	0,479	10,10
16	830	26	26,6	0,0262	0,340	9,01

Tabela R 5 (continuação) - Resumo da informação relativa à sub-população de Gentamicina Grupo I (IG < 30 semanas).

Doente	PA (g)	IG (sem)	IPC (sem)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	t_{1/2} (h)
18	780	28	28,4	0,0208	0,342	10,90
20	640	29	29,4	0,0256	0,500	13,50
22	1380	28	29,0	0,0484	0,438	6,28
25	1190	29	29,7	0,0245	0,361	10,20
26	770	26	26,6	0,0238	0,401	11,70
34	1100	28	28,4	0,0343	0,447	9,03
35	800	28	28,4	0,0347	0,478	9,54
36	930	26	26,3	0,0451	0,329	5,05
37	930	26	26,3	0,0263	0,890	10,30
41	1290	26	26,1	0,0239	0,492	14,30
46	950	26	26,4	0,0217	0,513	16,40
49	1120	29	29,3	0,0431	0,631	10,20
62	790	28	28,3	0,0343	0,535	10,80
66	720	26	26,4	0,0307	0,359	8,12
77	570	24	24,7	0,0228	0,381	11,60
78	900	27	27,4	0,0397	0,617	10,80
81	620	26	26,4	0,0349	0,591	11,70
87	670	26	26,3	0,0173	0,298	11,90
90	930	29	29,9	0,0320	0,482	10,50
91	1040	29	29,4	0,0317	0,392	8,55
97	910	29	29,4	0,0335	0,438	9,05
101	1100	29	29,4	0,0361	0,472	9,08
104	550	25	25,9	0,0353	0,694	13,60
105	500	28	28,4	0,0364	0,438	8,35
106	1020	27	27,7	0,0339	0,422	8,62
115	590	28	28,4	0,0328	0,383	8,10
121	510	28	28,6	0,0268	0,436	11,30
129	1100	28	28,4	0,0135	0,287	14,80
130	600	24	24,1	0,0274	0,498	12,60
132	1200	28	28,4	0,0273	0,395	10,00
133	748	28	28,4	0,0247	0,475	13,30
135	900	25	25,6	0,0225	0,269	8,27
137	980	29	29,4	0,0368	0,603	11,40

Tabela R 5 (continuação) - Resumo da informação relativa à sub-população de Gentamicina Grupo I (IG < 30 semanas).

Doente	PA (g)	IG (sem)	IPC (sem)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	t_{1/2} (h)
138	1320	29	29,4	0,0449	0,541	8,35
139	1200	29	29,1	0,0230	0,331	4,98
140	700	25	25,3	0,0125	0,099	5,52
142	730	25	25,4	0,0245	0,367	10,40
145	1200	28	28,4	0,0400	0,484	8,38
146	1300	29	29,3	0,0464	0,537	8,03
148	700	25	25,4	0,0491	0,620	8,76
152	954	29	29,4	0,0786	0,798	7,05
154	922	29	29,4	0,0479	0,457	6,61
156	787	27	27,6	0,0455	0,763	11,60
159	1028	28	28,4	0,0362	0,520	9,94
169	898	27	27,6	0,0324	0,324	6,94
172	730	26	26,7	0,0349	0,433	8,58
180	1110	29	29,7	0,0335	0,424	8,78
183	590	29	29,7	0,0290	0,538	12,80
194	1010	28	28,7	0,0371	0,654	12,20
195	1020	28	28,6	0,0303	0,709	16,20
197	700	26	26,6	0,0362	0,565	10,80
202	1290	29	29,4	0,0340	0,364	7,43
203	1170	29	29,4	0,0356	0,643	12,50
210	910	26	26,4	0,0484	0,618	8,84
223	1012	28	28,3	0,0457	0,566	8,60
234	607	24	24,6	0,0497	0,619	8,64
240	1110	28	28,4	0,0298	0,473	11,00
241	1113	28	28,3	0,0458	0,657	9,95
243	1120	28	28,3	0,0373	0,506	9,34
244	1040	28	28,4	0,0369	0,585	11,00
245	980	28	28,3	0,0427	0,588	9,55
248	960	27	27,4	0,0339	0,488	9,97
249	920	27	27,4	0,0367	0,771	14,60
253	800	28	28,4	0,0490	0,544	7,72

Tabela R 5 (continuação) - Resumo da informação relativa à sub-população de Gentamicina Grupo I (IG < 30 semanas).

Doente	PA (g)	IG (sem)	IPC (sem)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	t_{1/2} (h)
255	1050	28	28,3	0,0490	0,788	11,20
257	1050	27	27,3	0,0435	0,713	11,40
259	915	27	27,4	0,0430	0,745	12,10
263	840	29	29,4	0,0380	0,486	9,00
264	1170	29	29,3	0,0370	0,552	10,40
271	989	28	28,7	0,0180	0,225	8,56
274	740	26	26,4	0,0350	0,583	11,60
282	990	26	26,6	0,0410	0,565	9,60
285	1325	28	28,4	0,0620	0,595	6,65
290	710	27	27,4	0,0540	0,850	11,00
294	1220	29	29,3	0,0390	0,629	11,10
295	890	27	27,4	0,0380	0,642	11,70
298	1430	29	29,6	0,0530	0,731	9,52
305	832	27	27,3	0,0470	0,699	10,30
306	800	27	27,4	0,0520	0,684	9,16
307	1300	28	28,3	0,0440	0,755	11,90
317	730	26	26,6	0,0460	0,725	10,90

Tabela R 6 - Resumo da informação relativa à sub-população de Gentamicina - Grupo II (34 ≤ IG ≤ 30 semanas).

Doente	PA (g)	IG (sem)	IPC (sem)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	t_{1/2} (h)
5	1300	31	31,3	0,0282	0,295	7,12
9	1260	30	30,3	0,0243	0,391	11,10
12	1290	30	30,1	0,0225	0,375	11,50
13	1610	32	32,6	0,0308	0,336	7,55
15	1710	31	31,4	0,0505	0,462	6,33
21	1200	30	30,4	0,0523	0,523	6,93

Tabela R 6 (continuação) - Resumo da informação relativa à sub-população de Gentamicina Grupo II ($34 \leq IG \leq 30$ semanas).

Doente	PA (g)	IG (sem)	IPC (sem)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	t_{1/2} (h)
24	1370	30	30,4	0,0482	0,522	7,50
28	2100	32	32,3	0,0397	0,460	8,04
29	1630	33	33,7	0,0473	0,571	8,36
30	1400	31	32,1	0,0424	0,459	7,50
31	2370	30	30,3	0,0278	0,257	6,41
44	1340	31	31,4	0,0298	0,375	8,73
45	2400	34	34,1	0,0307	0,371	8,39
50	1185	30	30,6	0,0277	0,437	10,90
51	1400	31	31,4	0,0039	0,487	8,76
54	1100	30	30,6	0,0295	0,484	11,40
55	1260	30	30,6	0,0403	0,397	6,84
58	1090	30	30,4	0,0364	0,522	9,93
59	650	30	30,4	0,0372	0,486	4,05
60	1240	30	30,4	0,0323	0,292	6,28
63	1320	30	30,7	0,0420	0,500	8,25
64	1420	30	30,4	0,0327	0,515	10,90
69	1250	31	31,3	0,0298	0,488	11,40
70	1060	31	31,3	0,0305	0,423	9,62
71	1300	30	30,3	0,0314	0,315	6,95
72	2000	32	32,3	0,0335	0,385	7,98
79	2040	32	32,1	0,0246	0,136	3,84
85	2570	32	32,3	0,0226	0,365	11,20
86	1680	32	32,7	0,0499	0,443	6,15
93	2180	33	33,3	0,0370	0,444	8,32
95	1600	32	32,4	0,0386	0,513	9,22
99	1190	30	30,4	0,0347	0,670	13,40
109	1810	32	32,4	0,0395	0,598	10,50
110	2730	34	34,3	0,0346	0,465	9,32
112	2080	33	33,4	0,0315	0,404	8,88

Tabela R 6 (continuação) - Resumo da informação relativa à sub-população de Gentamicina Grupo II ($34 \leq IG \leq 30$ semanas).

Doente	PA (g)	IG (sem)	IPC (sem)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	t_{1/2} (h)
113	2040	33	33,4	0,0346	0,480	9,61
114	940	32	32,3	0,0349	0,693	12,70
116	1250	30	30,4	0,0466	0,563	8,37
117	1160	30	30,6	0,0501	0,783	10,80
124	1500	31	31,4	0,0422	0,472	7,76
125	715	30	30,3	0,0580	0,628	7,50
128	2200	33	33,4	0,0393	0,420	7,41
143	1653	31	31,4	0,0432	0,554	8,88
144	1730	31	31,3	0,0397	0,551	9,64
151	1890	33	33,6	0,0408	0,540	9,16
155	1090	33	33,6	0,0517	0,619	8,30
163	2100	32	32,6	0,0407	0,509	8,67
165	1960	32	32,6	0,0338	0,322	6,61
167	1580	32	32,4	0,0527	0,732	9,64
168	1800	32	32,4	0,0422	0,429	7,05
171	1730	33	33,4	0,0440	0,465	7,34
173	2080	32	32,6	0,0476	0,501	7,29
174	1600	32	32,4	0,0376	0,420	7,73
175	1540	32	32,4	0,0353	0,469	9,22
176	1830	33	33,6	0,0402	0,459	7,92
177	2180	33	33,6	0,0418	0,433	7,18
179	1400	31	31,6	0,0328	0,431	9,11
181	1850	32	32,6	0,0394	0,546	9,61
182	1930	33	33,4	0,0380	0,501	9,12
184	1426	30	30,6	0,0376	0,491	9,05
187	1400	30	30,4	0,0390	0,497	8,83
189	1883	32	32,7	0,0672	0,524	5,39
192	2200	32	32,6	0,0413	0,514	8,63
193	2220	32	32,6	0,0440	0,628	9,88

Tabela R 6 (continuação) - Resumo da informação relativa à sub-população de Gentamicina Grupo II ($34 \leq IG \leq 30$ semanas).

Doente	PA (g)	IG (sem)	IPC (sem)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	t_{1/2} (h)
198	2260	34	34,4	0,0642	0,708	7,62
199	2100	33	33,4	0,0588	0,590	6,95
200	1820	33	33,4	0,0371	0,640	12,00
201	1400	30	30,3	0,0457	0,406	6,15
204	1483	32	32,4	0,0447	0,527	8,17
205	1800	34	34,3	0,0597	0,551	6,40
206	1500	34	34,3	0,0491	0,482	6,80
207	1547	32	32,3	0,0630	0,512	5,65
212	3372	33	33,4	0,0444	0,508	7,93
213	1410	30	30,9	0,0491	0,451	6,37
214	2360	33	33,3	0,0435	0,568	9,05
215	1480	31	31,4	0,0443	0,761	11,90
216	1620	31	31,6	0,0498	0,573	7,98
217	1820	31	31,4	0,0398	0,623	10,80
218	1940	33	33,4	0,0373	0,440	8,17
221	2080	34	34,4	0,0402	0,453	7,81
222	890	30	30,6	0,0840	0,915	7,54
225	2180	34	34,3	0,0574	0,765	9,24
226	1710	31	31,4	0,0493	1,160	16,30
227	1650	31	31,6	0,0690	0,523	5,24
228	3172	31	31,3	0,0596	0,639	7,43
231	1206	32	32,3	0,0490	0,586	8,29
232	1340	32	32,3	0,0446	0,528	8,20
236	2030	34	34,3	0,0586	0,523	6,18
247	1540	31	31,6	0,0444	0,611	9,53
250	1640	33	33,3	0,0450	0,552	8,50
251	2220	33	33,4	0,0876	0,999	7,92
252	2210	34	34,4	0,0580	0,766	9,17
254	1420	30	30,4	0,0231	0,511	15,30

Tabela R 6 (continuação) - Resumo da informação relativa à sub-população de Gentamicina Grupo II ($34 \leq IG \leq 30$ semanas).

Doente	PA (g)	IG (sem)	IPC (sem)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	t_{1/2} (h)
258	1670	32	32,3	0,0380	0,674	12,30
260	1835	33	33,3	0,0310	0,429	9,74
261	2060	32	32,4	0,0340	0,581	12,00
262	990	31	31,3	0,0410	0,565	9,62
265	1460	31	31,4	0,0330	0,518	10,80
266	1850	32	32,3	0,0500	0,659	9,17
267	2025	33	33,1	0,0360	0,467	8,89
268	1422	30	30,4	0,0640	0,723	7,87
269	2500	33	33,4	0,0300	0,643	15,00
270	2410	34	34,3	0,0390	0,537	9,66
272	1560	30	30,3	0,0360	0,514	10,00
273	1400	30	30,3	0,0360	0,465	8,94
275	1810	31	31,6	0,0360	0,403	7,88
276	1483	32	32,4	0,0410	0,454	7,61
277	1910	30	30,4	0,0430	0,557	9,05
279	1980	32	32,4	0,0320	0,453	9,92
280	1600	30	30,4	0,0400	0,447	7,75
283	2260	32	32,6	0,0510	0,768	10,50
284	1448	32	32,6	0,0350	0,495	9,78
287	1000	32	32,4	0,0460	0,972	14,60
288	1380	31	31,3	0,0440	0,506	7,97
289	1820	32	32,3	0,0600	0,622	7,17
291	1033	30	30,3	0,0300	0,449	10,50
292	1820	31	31,3	0,0590	0,658	7,78
293	1413	31	31,3	0,0630	0,788	8,67
297	2060	32	32,1	0,0490	0,705	10,10
301	1940	31	31,3	0,0450	0,824	12,70
302	1800	31	31,3	0,0500	0,666	9,24
303	960	30	30,3	0,0670	1,420	14,70

Tabela R 6 (continuação) - Resumo da informação relativa à sub-população de Gentamicina Grupo II ($34 \leq IG \leq 30$ semanas).

Doente	PA (g)	IG (sem)	IPC (sem)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	t_{1/2} (h)
304	800	30	30,3	0,0670	1,330	13,70
308	2225	33	33,6	0,0340	0,539	11,10
309	1700	32	32,3	0,0440	0,457	7,21
310	1840	31	31,4	0,0390	0,581	10,40
311	1120	31	31,4	0,0550	0,787	9,90
312	1650	33	33,4	0,0400	0,742	13,00
313	1780	30	30,6	0,0320	0,330	7,24
314	1659	33	33,3	0,0470	0,478	7,05
315	1537	31	31,6	0,0430	0,504	8,17
316	1535	32	32,4	0,0570	1,170	14,30

Tabela R 7 - Resumo da informação relativa à sub-população de Gentamicina - Grupo Controlo ($IG \geq 38$ semanas).

Doente	PA (g)	IG (sem)	IPC (sem)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	t_{1/2} (h)
2	3000	38	39,0	0,0762	0,497	4,48
4	2600	40	40,3	0,0407	0,356	6,06
6	3300	39	39,4	0,0410	0,358	6,06
17	2830	39	39,4	0,0364	0,412	7,85
32	4420	40	40,3	0,0524	0,202	2,66
38	2900	39	39,4	0,0530	0,377	4,93
40	3535	40	40,6	0,0630	0,511	5,65
42	3655	40	40,7	0,0512	0,344	4,66
43	3260	41	41,6	0,0454	0,341	5,21
67	3710	39	39,3	0,0348	0,322	6,41
73	3850	41	41,6	0,0422	0,489	8,03
84	3350	40	40,6	0,0565	0,342	4,20

Tabela R 7 (continuação) - Resumo da informação relativa à sub-população de Gentamicina - Grupo Controlo (IG \geq 38 semanas).

Doente	PA (g)	IG (sem)	IPC (sem)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	t_{1/2} (h)
88	3230	38	38,6	0,0708	0,486	4,76
89	2570	38	38,3	0,0624	0,473	5,26
96	2930	40	40,9	0,0410	0,453	7,67
100	3760	38	42,4	0,0473	0,545	8,00
102	2960	38	38,6	0,0547	0,372	4,72
103	3080	39	39,6	0,0732	0,545	5,17
118	3010	38	38,6	0,0672	0,519	5,38
119	4230	38	38,4	0,0526	0,347	4,57
120	2620	38	38,4	0,0720	0,520	5,02
123	3480	39	39,6	0,0578	0,476	5,71
127	3040	39	39,3	0,0684	0,538	5,46
134	2905	39	39,4	0,0503	0,508	6,99
136	4050	40	40,6	0,0666	0,408	4,24
141	3880	40	40,7	0,0557	0,424	5,28
147	3470	40	40,4	0,0474	0,540	7,89
149	3510	38	38,3	0,0421	0,443	7,30
153	3260	38	38,4	0,0720	0,552	5,32
157	4140	39	39,4	0,0654	0,781	8,26
160	3564	42	43,0	0,0553	0,684	8,55
161	3628	42	42,6	0,0328	0,408	8,64
162	3920	40	40,6	0,0792	0,489	4,26
164	3620	41	41,7	0,0876	0,456	3,60
170	3750	40	40,6	0,0514	0,470	6,35
178	3320	38	38,4	0,0543	0,424	5,41
185	2940	39	39,4	0,0568	0,512	6,25
186	3670	39	39,7	0,0578	0,504	6,05
188	3970	40	41,0	0,0606	0,502	5,74
208	3380	41	41,3	0,0414	0,425	7,12
209	3120	40	40,3	0,0678	0,577	5,87

Tabela R 7 (continuação) - Resumo da informação relativa à sub-população de Gentamicina - Grupo Controlo (IG \geq 38 semanas).

Doente	PA (g)	IG (sem)	IPC (sem)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	t_{1/2} (h)
211	3420	40	40,3	0,0924	0,513	3,85
219	2980	39	39,4	0,0550	0,401	5,06
220	3420	40	40,4	0,0738	0,567	5,32
238	3000	38	38,1	0,0219	0,499	15,80

Tabela R 8 - Características da sub-população utilizada para a determinação dos parâmetros farmacocinéticos da gentamicina e controlo (média \pm desvio padrão).

	Grupo I IG 24-29 sem.	Grupo II IG 30-34 sem.	Controlo IG \geq38 sem.
Número de doentes	89	132	45
Número de concentrações	178	264	90
Peso ao nascer (kg)	1,30 \pm 0,23	1,76 \pm 0,42	3,49 \pm 0,45
Peso actual (kg)	0,93 \pm 0,23	1,68 \pm 0,46	3,38 \pm 0,45
Idade gestacional (sem.)	27,38 \pm 1,36	31,61 \pm 1,25	39,38 \pm 1,11
Idade pós-concepcional (sem.)	27,83 \pm 1,37	32,03 \pm 1,24	39,98 \pm 1,23
Apgar 1'	6,66 \pm 2,38	7,60 \pm 1,90	7,15 \pm 2,17
Apgar 5'	9,28 \pm 1,20	9,61 \pm 0,79	9,26 \pm 1,37
Creatinina sérica (mg/dL)	0,93 \pm 0,23	0,81 \pm 0,22	0,74 \pm 0,29

IG – idade gestacional em semanas; sem. – semanas.

Tabela R 9 – Parâmetros farmacocinéticos da Gentamicina para os dois sub-grupos de doentes criados de acordo com a sua idade gestacional e grupo controlo.

	Grupo I IG < 30 semanas (n = 89)			Grupo II 30 ≤ IG ≤ 34 semanas (n = 132)			Controlo ≥ 38 semanas (n = 45)		
	CL (L/h/kg)	V _d (L/kg)	t _{1/2} (horas)	CL (L/h/kg)	V _d (L/kg)	t _{1/2} (horas)	CL (L/h/kg)	V _d (L/kg)	t _{1/2} (horas)
Valor médio	0,035	0,517	10,28	0,042	0,544	8,99	0,057	0,465	6,02
I.C. _{95%}	0,033 – 0,038	0,484 – 0,550	9,79 – 10,78	0,039 – 0,044	0,503 – 0,585	8,50 – 9,48	0,052 – 0,061	0,435 – 0,494	5,41 – 6,64
S.D.	0,011	0,157	2,36	0,012	0,195	2,32	0,015	0,099	2,05
C.V.	31,4%	30,4%	23,0%	28,6%	35,8%	25,8%	26,3%	21,3%	34,2%
Intervalo	0,003 – 0,079	0,053 – 0,890	4,98 – 16,4	0,004 – 0,084	0,136 – 1,420	3,84 – 16,3	0,022 – 0,092	0,202 – 0,781	2,66 – 15,8

IG = Idade gestacional (semanas); I.C._{95%} = Intervalo de confiança de 95%; S.D. = Desvio padrão; C.V. = Coeficiente de variação.

Da análise estatística efectuada verifica-se que para: CL – existem diferenças estatisticamente significativas entre os três Grupos (I, II e Controlo) considerados;

V_d – existe diferença estatisticamente significativa apenas entre o Grupo II e o Controlo, mas não entre os restantes;

t_{1/2} - existem diferenças estatisticamente significativas entre os três Grupos (I, II e Controlo) considerados.

1.3 -AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE VARIÁVEIS CATEGÓRICAS NA CINÉTICA DA GENTAMICINA

Terminada a análise de variáveis contínuas, procurou-se ainda explicação para a variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos da gentamicina nos dois sub-grupos de doentes (Grupo I – IG < 30 semanas; Grupo II – IG de 30 a 34 semanas) em algumas variáveis categóricas, como medicação concomitante e características fisiopatológicas presentes na nossa população.

A Tabela R 10 resume as variáveis categóricas disponíveis para a nossa população de gentamicina, realçando aquelas para as quais o grau de representatividade justifica uma abordagem estatística relativamente à sua possível influência no comportamento cinético deste antibiótico (>20%).

Tabela R 10 – Resumo das variáveis categóricas analisadas.

	Grupo I (n=69)		Grupo II (n=119)	
	%	n	%	n
Medicação concomitante:				
Aminofilina	57	39	29	34
Cafeína	29	20	14	17
Cardiotónicos	22	15	9	11
Electrólitos	32	22	10	12
Surfactante	30	21	32	38
Fisiopatologia:				
Apneia	46	32	39	46
Doença Membrana Hialina / Síndrome Dificuldade Respiratória	43	30	54	64
Gemelaridade	14	10	26	31
Icterícia	43	30	44	52
Ventilação assistida	86	59	51	61

Os indicadores clínicos seleccionados como possíveis factores responsáveis de parte da variabilidade inter-individual encontrada nos parâmetros farmacocinéticos foram correlacionados com a CL e o V_d das respectivas sub-populações, através da utilização da medida de associação não simétrica Eta, sendo mencionados apenas os que apresentaram valores de associação $> 0,20$ (Tabelas R 11 e R 12).

Tabela R 11 – Avaliação da associação não simétrica Eta entre clearance (CL) e volume de distribuição (V_d) da gentamicina com algumas variáveis no Grupo I.

Grupo I (IG < 30 sem.) (n = 69)	CL (L/h/kg)	V_d (L/kg)
Medicação concomitante:		
Aminofilina	NS	0,25
Cafeína	NS	0,25
Cardiotónicos	NS	NS
Electrólitos	NS	NS
Surfactante	NS	NS
Fisiopatologia:		
Apneia	0,26	0,32
DMH/SDR	0,39	0,44
Icterícia	NS	NS
Ventilação assistida	NS	NS

DMH/SDR - Doença Membrana Hialina / Síndrome Dificuldade Respiratória; IG – idade gestacional (semanas); NS – não significativo (Eta $< 0,20$).

Tabela R 12 – Avaliação da associação não simétrica Eta entre clearance (CL) e volume de distribuição (V_d) da gentamicina com algumas variáveis no Grupo II.

Grupo II ($34 \leq IG \leq 30$ sem.) (n = 119)	CL (L/h/kg)	V_d (L/kg)
Medicação concomitante:		
Aminofilina	NS	NS
Surfactante	0,22	0,24
Fisiopatologia:		
Apneia	NS	NS
DMH/SDR	0,32	0,37
Gemelaridade	NS	NS
Icterícia	NS	NS
Ventilação assistida	NS	NS

DMH/SDR - Doença Membrana Hialina / Síndrome Dificuldade Respiratória; IG – idade gestacional (semanas); NS – não significativo ($Eta < 0,20$).

Após a verificação da normalidade (*Kolmogorov-Smirnov* ou *Shapiro-Wilk*) e da homogeneidade das variâncias (*Levene*) utilizou-se o *t-Student* (caso não existisse normalidade usou-se o teste de *Mann-Whitney*) para averiguar das diferenças estatísticas entre os doentes que fizeram um dado medicamento ou sofreram determinada patologia e os que não foram expostos a tal situação. Os resultados dos parâmetros cinéticos com diferenças estatísticas significativas podem ser visualizados nas Tabelas R 13 e R 14.

Tabela R 13 – Parâmetros farmacocinéticos da Gentamicina com diferenças significativas entre os doentes sujeitos à influência de alguns dos factores considerados no Grupo I (média \pm desvio padrão).

Grupo I (IG < 30 sem) (n = 69)		CL (L/h/kg)	V _d (L/kg)
Medicação concomitante:			
Aminofilina	S	NS	0,503 \pm 0,133
	N	NS	0,580 \pm 0,168
Cafeína	S	NS	0,597 \pm 0,172
	N	NS	0,511 \pm 0,138
Cardiotónicos	S	NS	NS
	N	NS	NS
Electrólitos	S	NS	NS
	N	NS	NS
Surfactante	S	NS	NS
	N	NS	NS
Fisiopatologia:			
Apneia	S	0,034 \pm 0,013	0,484 \pm 0,159
	N	0,040 \pm 0,009	0,582 \pm 0,133
DMH/SDR	S	0,042 \pm 0,009	0,613 \pm 0,130
	N	0,034 \pm 0,011	0,478 \pm 0,143
Icterícia	S	NS	NS
	N	NS	NS
Ventilação assistida	S	NS	NS
	N	NS	NS

NS – não significativo ($p < 0,05$); S – sim; N – não; DMH/SDR - Doença Membrana Hialina / Síndrome Dificuldade Respiratório.

Tabela R 14 – Parâmetros farmacocinéticos da Gentamicina com diferenças significativas entre os doentes sujeitos à influência de alguns dos factores considerados no Grupo II (média ± desvio padrão).

Grupo II (34 ≤ IG ≤ 30 semanas) (n = 119)		CL (L/h/kg)	V _d (L/kg)
Medicação concomitante:			
Aminofilina	S	NS	NS
	N	NS	NS
Surfactante	S	0,040 ± 0,013	0,503 ± 0,124
	N	0,045 ± 0,012	0,600 ± 0,206
Fisiopatologia:			
Apneia	S	NS	NS
	N	NS	NS
DMH/SDR	S	0,047 ± 0,013	0,631 ± 0,217
	N	0,039 ± 0,010	0,496 ± 0,113
Gemelaridade	S	NS	NS
	N	NS	NS
Icterícia	S	NS	NS
	N	NS	NS
Ventilação assistida	S	NS	NS
	N	NS	NS

NS – não significativo (p < 0,05); S – sim; N – não; DMH/SDR - Doença Membrana Hialina / Síndrome Dificuldade Respiratória.

A análise da influência da carga hídrica administrada diariamente a cada um dos recém-nascidos foi avaliada em cada um dos dois sub-grupos em estudo. Com base no volume total das soluções hidroelectrolíticas administradas a cada bebé nas 24 horas, verificou-se que o volume administrado foi de $91,0 \pm 35,8$ mL/kg/dia no Grupo I e de $63,0 \pm 27$ mL/kg/dia no Grupo II.

Os resultados do estudo de correlação entre os volumes administrados a cada recém-nascido e os respectivos parâmetros farmacocinéticos (Grupo I e Grupo II) podem ser observados na Tabela R 15.

Tabela R 15 – Correlações significativas (r) entre clearance (CL) e volume de distribuição (V_d) da gentamicina com o Volume de solução hidroelectrolítica administrada (mL/kg/dia) nos Grupos I e II.

	CL (L/h/kg)	V_d (L/kg)
Grupo I (IG < 30 sem) (n = 69)	NS	NS
Grupo II ($34 \leq$ IG \geq 30 sem.) (n = 119)	NS	0,24

NS – não significativo ($p < 0,05$); IG – idade gestacional (semanas).

Por último, relativamente à possível influência do valor de Apgar aos 1, 5 e 10 minutos, a análise estatística efectuada demonstrou que não existe nenhuma correlação entre este indicador de maturação fisiológica e os parâmetros farmacocinéticos encontrados, independentemente do sub-grupo de doentes considerado.

2 -AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA DE VANCOMICINA EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS

A população envolvida no estudo de recém-nascidos a fazer vancomicina incluiu 176 bebês internados na UCIRN, com diagnóstico ou suspeita de infecção, correspondendo a um total de 352 concentrações séricas, obtidas de acordo com os registos clínicos e analíticos do doente. Todos os doentes foram sujeitos aos critérios de selecção já mencionados e que conduziram à exclusão 25 doentes dos 201 bebês inicialmente envolvidos no estudo (Figuras R 18 – R 24).

Figura R 18 – Gráfico de distribuição de frequências da Idade Gestacional na população de recém-nascidos com vancomicina (n= 176).

Figura R 19 – Gráfico de distribuição de frequências da Idade Pós-natal na população de recém-nascidos com vancomicina (n= 176).

Figura R 20 – Gráfico de distribuição de frequências da Idade Pós-concepcional na população de recém-nascidos com vancomicina (n= 176).

Figura R 21 – Gráfico de distribuição de frequências de Peso ao Nascer na população de recém-nascidos com vancomicina (n= 176).

Figura R 22 – Gráfico de distribuição de frequências de Peso Actual na população de recém-nascidos com vancomicina (n= 176).

Figura R 23 – Gráfico de distribuição de frequências de Apgar na população de recém-nascidos com vancomicina (n= 176).

Figura R 24 – Distribuição em percentagem da Dose administrada em diferentes intervalos posológicos na população de recém-nascidos com vancomicina (n= 176).

Os valores de pico e vale sub-terapêuticos e/ou tóxicos observados na população de vancomicina podem ser analisados na Figura R 25.

Figura R 25 – Distribuição em percentagem das concentrações máximas e mínimas fora da margem terapêutica observadas na população de recém-nascidos com vancomicina (n= 176).

2.1 - DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DE VANCOMICINA

Para a determinação do perfil cinético da vancomicina na nossa população de prematuros utilizamos a informação retrospectiva proveniente de 135 doentes de vancomicina com idade pós-concepcional ≤ 34 semanas, sendo a idade pós-natal ≤ 30 dias, pelas razões já anteriormente descritas, e respectivo grupo controlo de idade pós-concepcional ≥ 38 semanas (20 doentes) (Tabelas R 16 e R 17).

Tabela R 16 - Informação cinética relativa à população de Vancomicina com IPC ≤ 34 semanas.

Doente	C _{máx} (mg/L)	C _{min} (mg/L)	CL (L/h)	Vd (L)	t _{1/2} (h)
1	54,00	16,00	0,0195	0,339	12,10
2	30,11	11,35	0,0206	0,490	16,50
3	23,40	5,84	0,0960	0,618	4,48
5	19,10	2,40	0,0589	0,596	7,01
6	22,80	1,30	0,0620	0,326	5,09
7	24,97	9,93	0,0746	0,727	6,75
8	44,76	18,73	0,0600	0,628	7,22
10	18,67	12,18	0,0450	0,986	15,20
12	14,37	3,01	0,082	1,11	9,32
13	28,00	2,20	0,0480	0,393	5,73
14	25,00	1,60	0,0630	0,485	5,30
15	35,00	7,00	0,0341	0,446	9,05
16	45,00	9,60	0,0244	0,237	6,73
17	57,00	32,00	0,0223	0,580	18,10
18	18,00	7,10	0,0254	0,645	17,6
19	25,00	4,20	0,0900	0,757	5,83
20	42,70	25,80	0,0980	0,994	7,01
21	17,14	5,02	0,1210	0,946	5,44
22	37,00	11,00	0,0429	0,531	8,58

Tabela R 16 (continuação) - Informação cinética relativa à população de Vancomicina com IPC \leq 34 semanas.

Doente	C_{máx} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	CL (L/h)	Vd (L)	t_{1/2} (h)
23	23,00	4,30	0,1040	0,934	6,20
24	20,00	3,00	0,0973	0,816	5,81
26	25,95	2,67	0,0900	0,595	4,58
31	55,00	20,00	0,0177	0,370	14,50
32	24,51	1,54	0,0508	0,386	5,27
33	7,74	3,72	0,1840	2,300	8,67
34	33,00	7,70	0,0340	0,350	7,17
35	26,00	2,80	0,0441	0,296	4,66
36	33,00	10,00	0,0279	0,354	8,78
37	25,32	9,15	0,0308	0,456	10,30
38	20,00	5,40	0,0850	0,584	4,76
40	20,00	4,50	0,0538	0,542	6,98
41	21,00	2,50	0,0621	0,437	4,88
42	18,08	0,01	0,2290	0,663	2,00
43	28,00	5,30	0,0699	0,631	6,26
44	25,00	5,00	0,0898	0,836	6,46
45	30,24	4,31	0,0862	0,665	5,35
46	37,00	16,00	0,0730	1,360	13,00
48	31,00	4,20	0,0773	0,579	5,19
49	25,00	3,50	0,1070	0,819	5,30
52	23,00	1,50	0,0486	0,373	5,32
56	27,00	2,00	0,0423	0,342	5,60
57	21,00	4,20	0,0640	0,592	6,45
58	34,81	10,64	0,0239	0,303	8,78
59	24,29	4,74	0,0443	0,406	6,36
60	28,00	5,40	0,0328	0,300	6,33

Tabela R 16 (continuação) - Informação cinética relativa à população de Vancomicina com IPC \leq 34 semanas.

Doente	C_{máx} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	CL (L/h)	Vd (L)	t_{1/2} (h)
61	27,00	5,40	0,0491	0,509	7,19
62	24,18	3,90	0,0470	0,414	6,11
63	25,85	2,53	0,0427	0,276	4,48
64	33,00	4,50	0,0727	0,549	5,23
65	34,00	5,40	0,0506	0,413	5,66
66	23,00	3,40	0,0635	0,498	5,43
67	50,00	16,00	0,0244	0,457	13,00
68	22,00	2,20	0,1190	0,767	4,45
69	23,70	3,90	0,0766	0,636	5,76
70	24,00	4,20	0,1160	1,000	5,97
71	29,69	6,90	0,0479	0,494	7,15
72	23,25	4,50	0,0749	0,616	5,70
73	24,06	2,10	0,1420	0,874	4,26
74	25,92	4,18	0,0750	0,616	5,70
75	20,57	3,96	0,2130	1,160	3,78
76	16,17	1,15	0,1690	1,340	5,51
77	26,22	7,40	0,1280	0,909	4,98
78	29,00	5,10	0,0810	0,724	6,20
79	35,00	7,20	0,1100	0,628	3,95
82	53,00	23,00	0,0096	0,246	17,80
83	16,00	4,00	0,0494	0,537	7,52
85	27,00	7,20	0,0539	0,613	7,88
86	33,00	6,06	0,0470	0,413	6,14
88	30,00	7,00	0,0508	0,524	7,16
90	23,00	5,50	0,0744	0,780	7,26

Tabela R 16 (continuação) - Informação cinética relativa à população de Vancomicina com IPC \leq 34 semanas.

Doente	C_{máx} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	CL (L/h)	Vd (L)	t_{1/2} (h)
91	41,00	17,00	0,0299	0,514	11,90
92	28,00	3,10	0,0450	0,310	4,73
93	34,75	11,41	0,0350	0,471	9,34
94	36,00	11,00	0,1210	0,921	5,27
97	23,60	2,60	0,0805	0,546	4,71
98	24,40	4,80	0,0793	0,732	6,40
102	46,00	12,00	0,0319	0,356	7,74
103	26,61	6,87	0,0564	0,626	7,69
104	37,00	14,00	0,0310	0,482	10,80
105	24,00	5,10	0,0509	0,297	4,04
106	30,00	4,10	0,0570	0,257	3,13
107	21,00	6,00	0,0901	1,010	8,31
108	40,00	6,30	0,0690	0,561	5,63
110	19,00	6,00	0,0715	0,940	9,11
111	24,00	7,50	0,0960	1,230	8,95
113	30,69	4,00	0,1030	0,759	5,11
114	30,53	3,96	0,0800	0,587	5,10
115	32,90	11,76	0,0396	0,581	10,20
119	25,00	4,10	0,1160	0,997	5,95
120	31,00	4,50	0,1040	0,835	5,54
121	20,50	2,23	0,1180	0,796	4,68
123	49,62	17,82	0,0236	0,347	10,20
124	24,25	4,50	0,0419	0,374	6,18
125	30,17	10,77	0,0409	0,641	10,90
127	26,00	5,30	0,0530	0,502	6,56

Tabela R 16 (continuação) - Informação cinética relativa à população de Vancomicina com IPC \leq 34 semanas.

Doente	C_{máx} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	CL (L/h)	Vd (L)	t_{1/2} (h)
128	31,00	4,20	0,0465	0,350	5,21
129	23,47	2,24	0,0390	0,349	6,20
132	30,00	16,00	0,0335	0,904	18,70
133	23,39	3,59	0,0890	0,712	5,54
136	33,21	4,60	0,0540	0,410	5,27
137	25,00	3,68	0,0600	0,468	5,43
140	17,50	1,50	0,1160	0,706	4,23
141	26,00	5,60	0,0601	0,589	6,79
143	24,23	7,74	0,0996	0,788	5,48
144	28,30	4,80	0,0895	0,757	5,87
145	18,00	5,70	0,0820	0,643	5,42
146	20,07	5,03	0,0640	0,693	7,47
147	28,00	8,50	0,0430	0,543	8,81
148	37,19	10,63	0,0380	0,464	8,53
149	38,00	6,80	0,0440	0,381	6,06
150	38,88	9,06	0,0310	0,323	7,15
151	24,08	2,51	0,0880	0,583	4,58
152	27,74	9,03	0,0390	0,309	5,57
153	33,00	3,50	0,0510	0,339	4,64
154	26,00	4,60	0,0980	0,852	6,01
155	38,42	9,95	0,0310	0,341	7,73
156	23,62	1,46	0,1040	0,566	3,77
157	30,00	4,60	0,1160	0,929	5,55
158	32,40	6,10	0,0610	0,544	6,23
159	33,00	11,40	0,0280	0,551	13,70

Tabela R 16 (continuação) - Informação cinética relativa à população de Vancomicina com IPC \leq 34 semanas.

Doente	C_{máx} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	CL (L/h)	Vd (L)	t_{1/2} (h)
160	24,75	3,52	0,0720	0,551	5,23
161	35,00	4,30	0,0850	0,607	4,97
162	36,91	6,30	0,0580	0,491	5,89
164	27,68	5,64	0,0850	0,795	6,52
165	30,60	8,97	0,0310	0,376	8,56
166	32,03	6,71	0,0700	0,664	6,66
167	22,58	3,54	0,1170	0,943	5,57
168	24,70	6,30	0,0440	0,482	7,64
169	34,09	12,40	0,0320	0,464	10,00
170	34,00	6,00	0,0430	0,368	6,00
171	27,60	4,60	0,0660	0,550	5,81
172	29,00	4,00	0,0540	0,412	5,27
174	44,00	21,00	0,0210	0,431	14,20
175	24,10	0,90	0,1330	0,606	3,16
176	26,48	8,17	0,0590	0,756	8,89

Tabela R 17- Informação cinética relativa à população controlo de Vancomicina com IPC \geq 38 semanas.

Doente	C_{máx} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	CL (L/h)	Vd (L)	t_{1/2} (h)
11	40,00	24,00	0,2162	2,133	6,79
25	34,83	20,96	0,3036	1,404	3,21
30	19,00	12,00	0,2498	5,468	15,3
54	24,00	3,20	0,2157	2,248	7,22

Tabela R 17 (continuação) - Informação cinética relativa à população de Vancomicina com IPC \geq 38 semanas.

Doente	C_{máx} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	CL (L/h)	Vd (L)	t_{1/2} (h)
55	16,00	6,00	0,1976	1,824	6,39
80	19,12	3,56	0,4104	2,319	3,91
81	27,00	11,50	0,2234	0,337	4,46
87	25,89	9,09	0,1771	1,608	6,28
95	27,60	13,06	0,3026	2,224	5,09
96	33,12	11,01	0,2188	1,896	6,00
100	36,00	18,00	0,1218	1,720	9,77
101	29,00	9,00	0,2579	2,178	5,86
112	27,00	9,00	0,1343	1,163	6,01
116	29,50	6,69	0,2481	1,593	4,45
117	8,35	4,93	0,2541	2,651	7,23
118	25,39	2,84	0,3570	1,544	3,00
130	21,00	8,00	0,2465	2,439	6,86
131	30,00	12,00	0,2620	1,596	4,22
139	28,00	7,50	0,2309	1,666	5,01
163	44,00	4,40	0,1913	0,792	2,87

Os resultados obtidos na avaliação dos parâmetros farmacocinéticos apresentados pelos grupos de prematuros e controlo encontram-se nas Tabelas R 18 e R 19. A comparação estatística das mesmas, foi realizada mediante a utilização do teste *t-Student*, com significância estatística para valores de $p < 0,05$.

Tabela R 18 – Estimadas finais globais para os parâmetros cinéticos de Vancomicina nos 135 doentes que constituem a população em estudo.

	IPC \leq 34 semanas (n= 135)		
	CL (L/h)	V _d (L)	t _{1/2} (horas)
Valor médio	0,068	0,610	7,2
I.C. _{95%}	0,062 – 0,074	0,563 – 0,657	6,6 – 7,7
S.D.	0,037	0,275	3,1
C.V.	54,4%	45,1%	43,1%
Intervalo	0,010 – 0,229	0,237 – 2,300	2,0 – 18,7

I.C._{95%} = Intervalo de confiança de 95%; S.D. = Desvio padrão; C.V. = Coeficiente de variação.

Tabela R 19 – Estimadas finais globais para os parâmetros cinéticos de Vancomicina nos 20 doentes que constituem a população controlo.

	Controlo (IPC \geq 38 semanas; n= 20)		
	CL (L/h)	V _d (L)	t _{1/2} (horas)
Valor médio	0,241	1,940	6,0
I.C. _{95%}	0,210 – 0,273	1,472 – 2,409	4,7 – 7,3
S.D.	0,068	1,000	2,77
C.V.	28,2%	51,5%	46,2%
Intervalo	0,122 – 0,410	0,337 – 5,468	2,9 – 15,3

I.C._{95%} = Intervalo de confiança de 95%; S.D. = Desvio padrão; C.V. = Coeficiente de variação.

2.2 -AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE VARIÁVEIS CONTÍNUAS NA CINÉTICA DA VANCOMICINA

Quando avaliamos a influência das variáveis contínuas na cinética da gentamicina, alegamos como justificação para essa análise o comportamento cinético tempo-dependente resultante da rápida evolução do recém-nascido nos primeiros dias de vida, o que conduziria a uma elevada variabilidade inter-individual e intra-individual.

Os pressupostos que estiveram na génese da análise do comportamento cinético da gentamicina são igualmente válidos quando passamos à avaliação do perfil cinético da vancomicina. Por esse motivo, decidimos adoptar uma estratégia de análise em tudo semelhante, recorrendo à análise por correlação entre parâmetros farmacocinéticos e demográficos, utilizando estes últimos como covariáveis capazes de prever o comportamento cinético do fármaco e, eventualmente, serem tidos em consideração para a programação e/ou correcção posológica.

O resultado desta análise exploratória entre os parâmetros farmacocinéticos obtidos para a vancomicina e algumas variáveis contínuas (idade gestacional, idade pós-natal, idade pós-concepcional, peso nascer e peso actual) susceptíveis de fornecer alguma informação acerca do comportamento deste fármaco na população de prematuros em estudo ($IPC \leq 34$ semanas), pode ser observada nas Figuras R 26 a R 29.

Os *outliers* observados em qualquer uma das correlações efectuadas foram excluídos de acordo com os critérios mencionados no capítulo de “Material e métodos”.

Resultados

Ao verificarem-se correlações da mesma ordem de grandeza tanto para o “peso ao nascer” como para o “peso actual” com as variáveis farmacocinéticas, resultava óbvia a necessidade de se proceder à análise do grau de dependência entre ambas (Figura R 30).

Em virtude da forte correlação apresentada pelas variáveis “peso ao nascer” vs “peso actual”, tal como já se tinha verificado na população da gentamicina, e tendo em consideração que nas análises prévias estas duas covariáveis foram precisamente as que demonstraram possuir maior correlação com os parâmetros farmacocinéticos (CL e V_d) determinados para a esta população, a nossa opção acabou por recair sobre o “peso actual”. Na sequência desta decisão, procedeu-se à análise de correlação do “peso ao actual” com as variáveis “idade gestacional” e “idade pós-concepcional” (Figura R 31 – R 32) tendo por objectivo proceder à avaliação do seu grau de dependência.

Resultados

Uma vez normalizados os parâmetros farmacocinéticos (CL e V_d) pelo peso actual dos doentes, passou-se de imediato à avaliação da relação existente entre a capacidade depuradora para a gentamicina (CL) e a creatinina sérica vs clearance de creatinina (Figuras R 33 – R 34).

2.2.1 -ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DA IDADE GESTACIONAL (COMO VARIÁVEL CATEGÓRICA) NA CINÉTICA DA VANCOMICINA

Ao verificar-se na análise anterior a forte correlação encontrada entre o “peso actual” e a “idade pós-concepcional” ($r = 0,72$), a transformação da idade pós-concepcional de variável contínua em variável categórica foi a saída encontrada no sentido de se procurar as diferenças entre comportamentos cinéticos individuais, já que a idade não é uma variável estritamente independente.

Após uma análise cuidada da informação proveniente através da utilização de ferramentas estatísticas apropriadas (análise de correlação), a população de prematuros em estudo foi dividida em dois sub-grupos de acordo com a idade pós-concepcional (Grupo I – IPC < 30 semanas; Grupo II – IPC de 30 a 34 semanas) apresentados pelos doentes (Tabelas R 20 e R 21), mantendo como grupo controlo o conjunto de recém-nascidos a termo (IPC \geq 38 semanas) já anteriormente referido. O resumo das suas características populacionais pode ser observado na Tabela R 22.

Uma vez divididos os doentes em dois sub-grupos, de acordo com a idade gestacional, procedeu-se à caracterização do seu perfil cinético cujo os resultados podem ser observados nas Tabelas R 23 e R 24.

Tabela R 20 - Resumo da informação relativa à sub-população de Vancomicina - Grupo I (IPC < 30 semanas).

Doente	PA (g)	IG (sem)	IPC (sem)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	t_{1/2} (h)
1	780	26	26,7	0,0250	0,435	12,10
2	670	26	27,3	0,0307	0,731	16,50
5	740	28	29,1	0,0796	0,805	7,01
7	980	27	28,9	0,0761	0,742	6,75
10	900	26	27,6	0,0500	1,096	15,20
12	800	25	27,4	0,1030	1,390	9,32
13	1000	25	28,0	0,0480	0,393	5,73
15	940	28	29,3	0,0363	0,474	9,05
31	760	25	26,7	0,0233	0,487	14,50
32	780	25	26,4	0,0651	0,495	5,27

Tabela R 20 (continuação) - Resumo da informação relativa à sub-população de Vancomicina Grupo I (IPC < 30 semanas).

Doente	PA (g)	IG (sem)	IPC (sem)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	t_{1/2} (h)
33	900	25	28,3	0,2050	2,560	8,67
34	780	25	28,0	0,0430	0,448	7,17
35	540	26	26,9	0,0817	0,548	4,66
36	670	26	26,7	0,0416	0,528	8,78
37	690	26	27,1	0,0446	0,661	10,30
38	960	26	29,4	0,0890	0,608	4,76
40	710	27	28,3	0,0758	0,763	6,98
41	760	27	29,1	0,0817	0,575	4,88
52	640	24	26,0	0,0759	0,583	5,32
56	650	25	26,0	0,0651	0,526	5,60
57	834	25	27,9	0,0770	0,713	6,45
58	536	26	27,4	0,0446	0,565	8,78
59	610	26	26,6	0,0726	0,666	6,36
61	920	28	29,0	0,0534	0,553	7,19
62	690	28	29,3	0,0681	0,600	6,11
82	570	24	25,3	0,0169	0,432	17,80
83	522	28	28,6	0,0946	1,029	7,52
86	930	25	27,6	0,0500	0,444	6,14
88	960	27	27,9	0,0529	0,546	7,16
90	1070	27	29,0	0,0695	0,729	7,26
91	1000	28	28,7	0,0299	0,514	11,90
93	930	27	28,9	0,0376	0,506	9,34
97	1000	27	29,0	0,0805	0,546	4,71
104	788	26	28,0	0,0393	0,612	10,80
115	900	28	28,9	0,0440	0,646	10,20
123	1000	27	28,4	0,0236	0,347	10,20
124	621	28	29,3	0,0675	0,602	6,18
125	980	28	29,3	0,0417	0,654	10,90
127	860	27	28,9	0,0616	0,584	6,56
129	612	25	26,0	0,0637	0,570	6,20
132	949	28	29,0	0,0353	0,953	18,70
137	1400	26	28,6	0,0430	0,334	5,43

Tabela R 20 (continuação) - Resumo da informação relativa à sub-população de Vancomicina Grupo I (IPC < 30 semanas).

Doente	PA (g)	IG (sem)	IPC (sem)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	t_{1/2} (h)
145	880	26	28,9	0,0930	0,730	5,42
148	964	27	28,3	0,0360	0,443	8,53
149	980	27	28,6	0,0450	0,389	6,06
155	780	26	27,6	0,0390	0,437	7,73
159	1039	28	29,0	0,0270	0,530	13,70
162	1183	28	28,9	0,0490	0,416	5,89
165	730	27	27,9	0,0420	0,515	8,56
169	870	27	28,4	0,0370	0,534	10,00
170	941	27	28,1	0,0450	0,392	6,00
174	862	27	28,9	0,0250	0,501	14,20
176	1051	26	27,7	0,0560	0,720	8,89

Tabela R 21 - Resumo da informação relativa à sub-população de Vancomicina - Grupo II (34 ≤ IPC ≤ 30 semanas).

Doente	PA (g)	IG (sem)	IPC (sem)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	t_{1/2} (h)
3	900	27	30,4	0,1060	0,687	4,48
6	720	27	29,9	0,0440	0,453	5,09
8	1640	30	31,1	0,0370	0,382	7,22
14	1160	27	31,1	0,0550	0,418	5,30
16	630	30	30,9	0,0387	0,376	6,73
17	980	29	30,1	0,0228	0,592	18,10
18	1010	29	30,4	0,0252	0,639	17,60
19	1060	29	30,0	0,0849	0,714	5,83
20	1820	30	33,0	0,0540	0,546	7,01
21	2230	30	33,4	0,0540	0,424	5,44
22	1080	30	31,4	0,0397	0,492	8,58
23	1540	31	33,0	0,0675	0,606	6,20
24	1220	33	34,3	0,0798	0,669	5,81

Tabela R 21 (continuação) - Resumo da informação relativa à sub-população de Vancomicina Grupo II ($34 \leq \text{IPC} \leq 30$ semanas).

Doente	PA (g)	IG (sem)	IPC (sem)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	t_{1/2} (h)
26	1200	30	31,6	0,0750	0,496	4,58
42	1390	30	30,3	0,1647	0,477	2,00
43	1180	30	31,3	0,0592	0,535	6,26
44	1360	30	31,1	0,0660	0,615	6,46
45	1430	32	33,0	0,0603	0,465	5,35
46	2370	32	32,9	0,0310	0,575	13,00
48	900	33	33,4	0,0859	0,643	5,19
49	1570	33	34,3	0,0680	0,522	5,30
60	620	28	30,1	0,0529	0,484	6,33
63	590	28	29,9	0,0724	0,468	4,48
64	1080	28	29,9	0,0673	0,508	5,23
65	930	29	30,4	0,0544	0,444	5,66
66	800	29	30,0	0,0794	0,623	5,43
67	805	29	29,7	0,0303	0,568	13,00
68	1550	29	33,4	0,0770	0,495	4,45
69	1080	30	31,7	0,0709	0,589	5,76
70	1920	30	32,9	0,0610	0,521	5,97
71	810	31	31,4	0,0591	0,610	7,15
72	1080	31	34,1	0,0694	0,570	5,70
73	1690	31	34,3	0,0840	0,517	4,26
74	1110	31	32,0	0,0680	0,555	5,70
75	1915	32	33,7	0,1110	0,605	3,78
76	2100	32	33,3	0,0810	0,640	5,51
77	1700	32	32,9	0,0750	0,535	4,98
78	1420	32	33,3	0,0570	0,510	6,20
79	1580	33	34,1	0,0700	0,397	3,95
85	960	31	32,0	0,0561	0,639	7,88
92	891	27	29,9	0,0490	0,333	4,73
94	1740	32	33,0	0,0700	0,529	5,27
98	1300	29	30,7	0,0610	0,563	6,40
102	1000	30	31,0	0,0319	0,356	7,74

Tabela R 21 (continuação) - Resumo da informação relativa à sub-população de Vancomicina Grupo II ($34 \leq \text{IPC} \leq 30$ semanas).

Doente	PA (g)	IG (sem)	IPC (sem)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	t_{1/2} (h)
102	1000	30	31,0	0,0319	0,356	7,74
103	1000	30	30,9	0,0564	0,626	7,69
105	695	29	31,0	0,0732	0,427	4,04
106	626	29	30,6	0,0911	0,411	3,13
107	1400	32	33,4	0,0644	0,721	8,31
108	1590	30	31,1	0,0430	0,353	5,63
110	1042	31	31,9	0,0686	0,902	9,11
111	1700	32	33,1	0,0560	0,726	8,95
113	1600	34	31,9	0,0640	0,475	5,11
114	1395	28	31,7	0,0570	0,419	5,10
119	1790	32	33,4	0,0648	0,557	5,95
120	1920	28	32,4	0,0544	0,435	5,54
121	1276	31	31,9	0,0925	0,624	4,68
128	750	31	32,1	0,0620	0,467	5,21
133	1160	28	32,1	0,0770	0,614	5,54
136	890	30	30,6	0,0607	0,461	5,27
140	1450	30	33,7	0,0800	0,487	4,23
141	1050	29	30,0	0,0572	0,561	6,79
143	1510	32	33,4	0,0660	0,522	5,48
144	1380	32	33,0	0,0649	0,549	5,87
146	960	28	30,1	0,0670	0,721	7,47
147	845	31	33,1	0,0510	0,646	8,81
150	790	29	30,6	0,0400	0,409	7,15
151	1040	30	31,4	0,0780	0,514	4,58
152	628	28	30,1	0,0610	0,491	5,57
153	810	29	29,5	0,0630	0,419	4,64
154	1580	30	31,3	0,0620	0,539	6,01
156	1220	33	34,4	0,0850	0,464	3,77
157	1790	30	31,0	0,0650	0,519	5,55
158	1160	30	31,1	0,0520	0,469	6,23
160	1065	29	30,3	0,0680	0,520	5,23

Tabela R 21 (continuação) - Resumo da informação relativa à sub-população de Vancomicina Grupo II ($34 \leq \text{IPC} \leq 30$ semanas).

Doente	PA (g)	IG (sem)	IPC (sem)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	t_{1/2} (h)
161	1625	32	33,9	0,0520	0,375	4,97
164	1420	31	32,4	0,0600	0,560	6,52
166	1202	30	30,9	0,0580	0,553	6,66
167	1570	30	32,0	0,0750	0,601	5,57
168	707	29	29,8	0,0620	0,679	7,64
171	1020	30	30,7	0,0640	0,539	5,81
172	880	29	30,3	0,0620	0,468	5,27
175	1340	31	33,1	0,0990	0,452	3,16

Tabela R 22 - Resumo da informação relativa à sub-população de Vancomicina - Grupo Controlo ($\text{IPC} \geq 38$ semanas).

Doente	PA (g)	IG (sem)	IPC (sem)	CL (L/h/kg)	Vd (L/kg)	t_{1/2} (h)
11	3585	38	39,7	0,0603	0,595	6,79
25	3450	40	43,1	0,0880	0,407	3,21
30	3375	37	38,1	0,0740	1,620	15,30
54	3485	39	40,4	0,0619	0,645	7,22
55	3700	40	41,4	0,0534	0,493	6,39
80	3420	37	38,3	0,1200	0,678	3,91
81	2190	40	41,1	0,1020	0,154	4,46
87	2512	41	42,0	0,0705	0,640	6,28
95	3930	42	43,6	0,0770	0,566	5,09
96	3570	40	40,9	0,0613	0,531	6,00
100	2700	40	41,0	0,0451	0,637	9,77
101	3890	40	40,9	0,0663	0,560	5,86

Tabela R 22 (continuação) - Resumo da informação relativa à sub-população de Vancomicina - Grupo Controlo (IPC \geq 38 semanas).

Doente	PA	IG	IPC	CL	Vd	t_{1/2}
	(g)	(sem)	(sem)	(L/h/kg)	(L/kg)	(h)
112	1910	38	39,1	0,0703	0,609	6,01
116	3580	40	42,1	0,0693	0,445	4,45
117	3420	40	41,7	0,0743	0,775	7,23
118	3500	40	41,0	0,1020	0,441	3,00
130	2820	37	38,0	0,0874	0,865	6,86
131	3230	40	43,7	0,0811	0,494	4,22
139	3180	37	37,7	0,0726	0,524	5,01
163	3070	37	40,0	0,0623	0,258	2,87

Tabela R 23 - Características da sub-população utilizada para a determinação dos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina e controlo (média \pm desvio padrão).

	Grupo I	Grupo II	Controlo
	IPC	IPC	IPC
	24-29 sem.	30-34 sem.	\geq38 sem.
Número de doentes	53	82	20
Número de concentrações	106	164	40
Peso ao nascer (kg)	0,89 \pm 0,18	1,28 \pm 0,44	3,33 \pm 0,74
Peso actual (kg)	0,84 \pm 0,18	1,24 \pm 0,41	3,23 \pm 0,54
Idade gestacional (sem.)	26,47 \pm 1,15	30,16 \pm 1,60	39,15 \pm 1,53
Idade pós-concepcional (sem.)	28,05 \pm 1,04	31,77 \pm 1,41	40,70 \pm 1,80
Apgar 1'	5,64 \pm 2,83	6,43 \pm 2,40	6,45 \pm 2,76
Apgar 5'	8,77 \pm 1,79	9,11 \pm 1,50	8,35 \pm 1,98
Creatinina sérica (mg/dL)	0,77 \pm 0,27	0,64 \pm 0,20	0,54 \pm 0,28

IG – idade gestacional em semanas; sem. – semanas.

Tabela R 24 – Parâmetros farmacocinéticos da Vancomicina para os dois sub-grupos de doentes criados de acordo com a sua idade pós-concepcional e grupo controlo.

	Grupo I IPC < 30 semanas (n = 53)			Grupo II 30 ≤ IPC ≤ 34 semanas (n = 82)			Controlo IPC ≥ 38 semanas (n = 20)		
	CL (L/h/kg)	V _d (L/kg)	t _{1/2} (horas)	CL (L/h/kg)	V _d (L/kg)	t _{1/2} (horas)	CL (L/h/kg)	V _d (L/kg)	t _{1/2} (horas)
Valor médio	0,057	0,634	8,59	0,064	0,537	6,49	0,075	0,597	5,99
I.C. _{95%}	0,048 – 0,065	0,543 – 0,726	7,64 – 9,55	0,058 – 0,071	0,506 – 0,568	5,67 – 7,32	0,067 – 0,083	0,461 – 0,732	4,69 – 7,29
S.D.	0,030	0,332	3,47	0,023	0,112	3,01	0,018	0,289	2,77
C.V.	52,6%	52,4%	40,4%	35,9%	20,9%	46,4%	24,0%	48,4%	46,2%
Intervalo	0,017 – 0,205	0,334 – 2,560	4,66 – 18,7	0,023 – 0,165	0,333 – 0,902	2,00 – 18,1	0,045 – 0,120	0,154 – 1,620	2,87 – 15,3

IG = Idade gestacional (semanas); I.C._{95%} = Intervalo de confiança de 95%; S.D. = Desvio padrão; C.V. = Coeficiente de variação.

Da análise estatística efectuada verifica-se que para: CL – existe diferença estatisticamente significativa apenas entre o Grupo I e o Controlo, mas não entre os outros grupos;

V_d – existe diferença estatisticamente significativa apenas entre o Grupo I e II, mas não entre estes e o Controlo;

t_{1/2} -existem diferenças estatisticamente significativas entre os três Grupos (I, II e Controlo) considerados.

2.3 -AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE VARIÁVEIS CATEGÓRICAS NA CINÉTICA DA VANCOMICINA

Terminada a análise de variáveis contínuas, procurou-se ainda explicação para a variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina nos dois sub-grupos de doentes (Grupo I – IPC < 30 semanas; Grupo II – IPC de 30 a 34 semanas) em algumas variáveis categóricas, como medicação concomitante e características fisiopatológicas presentes na nossa população.

A Tabela R 25 resume as variáveis categóricas disponíveis para a nossa população de vancomicina, realçando aquelas para as quais o grau de representatividade justifica uma abordagem estatística relativamente à sua possível influência no comportamento cinético deste antibiótico (>20%).

Os indicadores clínicos seleccionados como possíveis factores responsáveis de parte da variabilidade inter-individual encontrada nos parâmetros farmacocinéticos foram correlacionados com o V_d e CL das respectivas sub-populações, através da utilização da medida de associação não simétrica Eta, sendo mencionados apenas os que apresentaram valores de associação > 0,20 (Tabelas R 26 e R 27).

Tabela R 25 – Resumo das variáveis categóricas analisadas.

	Grupo I (n=53)		Grupo II (n=82)	
	%	n	%	n
Medicação concomitante:				
Aminofilina	57	30	49	40
Aminoglicósidos	21	11	15	12
Cafeína	36	19	34	28
Cefalosporina	79	42	82	67
Electrólitos	28	15	16	13
Furosemida	28	15	6	5
Indometacina	30	16	1	1
Surfactante	55	29	38	31
Fisiopatologia:				
Alterações glicémia	25	13	16	13
Doença Membrana Hialina / Síndrome Dificuldade Respiratória	75	40	44	36
Distúrbios sanguíneos	43	23	20	16
Icterícia	32	17	40	33
Infecção tardia	75	40	80	66
Problemas cardíacos	21	11	12	10
Problemas respiratórios	74	39	60	49
Presença de ducto arterioso	30	16	12	10
Síndrome Dificuldade Respiratória	28	15	32	26
Ventilação assistida	83	44	78	64

Tabela R 26 – Avaliação da associação não simétrica E_{ta} entre clearance (CL) e volume de distribuição (V_d) da vancomicina com algumas variáveis no Grupo I.

Grupo I (IPC < 30 sem.) (n = 53)	CL (L/h/kg)	V_d (L/kg)
Medicação concomitante:		
Aminofilina	NS	NS
Aminoglicósidos	0,21	0,25
Cafeína	NS	NS
Cefalosporina	0,24	0,26
Electrólitos	NS	NS
Furosemida	0,24	NS
Indometacina	0,28	NS
Surfactante	NS	NS
Fisiopatologia:		
Alterações glicémia	NS	NS
DMH / SDR	NS	NS
Distúrbios sanguíneos	NS	NS
Icterícia	NS	NS
Infecção tardia	NS	NS
Problemas cardíacos	0,25	NS
Problemas respiratórios	0,27	NS
Presença de ducto arterioso	NS	NS
SDR	NS	NS
Ventilação assistida	NS	NS

DMH/SDR - Doença Membrana Hialina / Síndrome Dificuldade Respiratória; IG – idade gestacional (semanas); NS – não significativo ($E_{ta} < 0,20$).

Tabela R 27 – Avaliação da associação não simétrica Eta entre clearance (CL) e volume de distribuição (V_d) da vancomicina com algumas variáveis no Grupo II.

Grupo II ($34 \leq IG \leq 30$ sem.) (n = 82)	CL (L/h/kg)	V_d (L/kg)
Medicação concomitante:		
Aminofilina	NS	NS
Cafeína	NS	NS
Cefalosporina	NS	NS
Surfactante	0,21	NS
Fisiopatologia:		
DMH/SDR	NS	NS
Distúrbios sanguíneos	NS	NS
Icterícia	NS	NS
Infecção tardia	NS	NS
Problemas respiratórios	0,23	NS
SDR	NS	NS
Ventilação assistida	NS	NS

DMH/SDR - Doença Membrana Hialina / Síndrome Dificuldade Respiratória; IG – idade gestacional (semanas); NS – não significativo (Eta < 0,20).

Após a verificação da normalidade (*Kolmogorov-Smirnov* ou *Shapiro-Wilk*) e da homogeneidade das variâncias (*Levene*) utilizou-se o *t-Student* (caso não existisse normalidade usou-se o teste de *Mann-Whitney*) para averiguar das diferenças estatísticas entre os doentes que fizeram um dado medicamento ou sofreram determinada patologia e os que não foram expostos a tal situação.

A análise da influência da carga hídrica administrada diariamente a cada um dos recém-nascidos foi avaliada em cada um dos dois sub-grupos em estudo. Com base no volume total das soluções hidroelectrolíticas administradas a cada bebé nas 24 horas, verificou-se que o volume administrado foi de $100,0 \pm 55,1$ mL/kg/dia no Grupo I e de $88,8 \pm 52,6$ mL/kg/dia no Grupo II.

Os resultados do estudo de correlação entre os volumes administrados a cada recém-nascido e os respectivos parâmetros farmacocinéticos (Grupo I e Grupo II) podem ser observados na Tabela R 28.

Tabela R 28 – Correlações significativas (r) entre clearance (CL) e volume de distribuição (V_d) da vancomicina com o Volume de solução hidroelectrolítica administrada (mL/kg/dia) nos Grupos I e II.

	CL (L/h/kg)	V_d (L/kg)
Grupo I (IG < 30 sem.) (n = 53)	NS	NS
Grupo II ($34 \leq$ IG \geq 30 sem.) (n = 82)	NS	NS

NS – não significativo ($p < 0,05$); IG – idade gestacional (semanas).

Como referência final, convirá realçar o facto de não ter sido encontrada nenhuma correlação estatisticamente significativa entre o valor de Apgar aos 1, 5 e 10 minutos e os parâmetros farmacocinéticos determinados, independentemente do sub-grupo de doentes considerado, podendo concluir-se pela ausência de influência deste indicador de maturação fisiológica no comportamento cinético da vancomicina.

Como previamente comentado na introdução desta dissertação, é importante considerar que os fenómenos de incorporação e disposição dos fármacos no organismo humano são influenciados por diferentes factores, entre os quais se encontram determinadas características fisiopatológicas do doente, que acabam por ter repercussões mais ou menos significativas em alguns dos processos cinéticos do fármaco, alterando os seus níveis no organismo e, conseqüentemente a resposta farmacológica e clínica ao tratamento. Esta problemática torna-se mais pertinente em fármacos com estreita margem terapêutica, e cujo a utilização visa populações de difícil caracterização farmacocinética como ocorre com os antibióticos aminoglicósidos e vancomicina em recém-nascidos.

Na prática clínica a monitorização farmacocinética torna-se assim um meio auxiliar na optimização dos cuidados de saúde prestados ao doente, sempre que sejam confrontados com uma grande variabilidade inter-individual e/ou intra-individual dos parâmetros farmacocinéticos associados a uma estreita janela terapêutica (Bauer et al., 1983; Matzke et al., 1990; Dominguez-Gil, 1987; Mahmood, 2003). Nos últimos anos deu-se um enorme desenvolvimento neste capítulo, facilitando sobremaneira a individualização posológica a partir dos dados provenientes da monitorização farmacoterapêutica.

No entanto, a informação farmacocinética populacional associada a determinados grupos específicos (pediatria, geriatria, cuidados intensivos, hemodialisados) é de difícil caracterização devido aos problemas éticos e logísticos inerentes aos aspectos metodológicos inerentes à determinação de parâmetros farmacocinéticos populacionais (Kauffman et al., 1992; Murphy, 2005).

Independentemente dos detalhes relacionados com a metodologia utilizada para a determinação de parâmetros farmacocinéticos populacionais, a sua caracterização revela-se fundamental para uma correcta dosificação “a priori”, permitindo ainda um reajuste posológico de maior qualidade para aquelas situações em que a informação farmacocinética individual se mostra insuficiente (Ajuste Bayesiano).

Na realidade, a monitorização de fármacos na prática clínica, constitui uma actividade que se impôs no meio hospitalar e que tem como finalidade a optimização da resposta terapêutica dos tratamentos farmacológicos em determinadas circunstâncias (selecção apropriada de fármacos e doentes).

A informação bibliográfica disponível demonstra inequivocamente que o intervalo de concentrações séricas eficazes no recém-nascido é muitas vezes diferente do estabelecido para o adulto, devido a um conjunto de factores que vão desde as características dos receptores, produção ou não de metabolitos, ligação às proteínas plasmáticas, capacidade de excreção, etc. (Gilman, 1990; Koren et al., 2003). Simultaneamente, os indivíduos pertencentes a este escalão etário apresentam uma grande variabilidade inter e intra-individual nos processos de disposição, o que aumenta e favorece o interesse do estudo da cinética populacional com vista à optimização posológica.

Na verdade, o controlo de alterações farmacocinéticas atribuídas à idade é uma das vantagens mais importantes quando se procede à monitorização de fármacos em pediatria (com destaque para a neonatologia). Caracterizando-se esta população pela contínua evolução do seu grau de maturação fisiológica, com especial rapidez nos primeiros tempos de vida, variáveis como a idade (gestacional, pós-natal e pós-concepcional) e o peso (actual e ao nascer) apresentam-se determinantes na elaboração de regimes posológicos (Fonseca et al., 1990; Soldin et al., 2002). Estas alterações farmacocinéticas são tanto mais acentuadas quanto mais grave for a situação patológica do recém-nascido, com consequências directas no volume de distribuição e na capacidade de eliminação dos fármacos.

Assim sendo, facilmente se percebe a importância do contributo da farmacocinética clínica para o conhecimento das características fisiológicas e comportamento cinético dos medicamentos nesta sub-população, sendo certo que a monitorização de fármacos na prática clínica corresponderá à aplicação destes conceitos com vista à criação de pautas posológicas apropriadas à condição fisiopatológica dos doentes.

A análise retrospectiva da informação gerada a partir da monitorização sistemática dos níveis séricos dos fármacos na prática clínica, quando devidamente trabalhada, permite a caracterização do seu comportamento cinético para um determinado grupo de doentes. Os parâmetros farmacocinéticos assim obtidos poderão ser especialmente úteis na individualização dos regimes posológicos uma vez que são gerados directamente a partir da “população alvo”. Para além disso, estes dados ao serem gerados como parte integrante dos cuidados assistenciais a prestar ao doente, não levantam os problemas éticos que muitas vezes inviabilizam a caracterização do perfil cinético dos fármacos justamente para

a população que mais deles necessita (Long et al., 1987; Walson et al., 1989; Soldin et al., 2002).

O PKS (Pharmacokinetic Systems; Abbott Diagnostics) é um programa de farmacocinética clínica cuja aplicação a alguns fármacos ou sub-populações se encontra limitada pelo facto da informação correspondente não constar na base de dados implementada pelo fornecedor. O programa dispõe da possibilidade de introduzir informação específica correspondente ao fármaco e/ou sub-população requerida para este tipo de análise computacional, o que implica a correcta selecção dos valores a inserir, sob pena de se cometerem incorrecções graves na utilização do programa por falta de validação do mesmo relativamente às novas condições de trabalho.

A informação introduzida no programa vai ser utilizada nos cálculos dos regimes posológicos, quer “a priori” (dosificação inicial), quer “a posteriori” (reajustes posológicos), através da aplicação do teorema de Bayes, sendo evidente a necessidade destes parâmetros representarem tão correctamente quanto possível a população a que se destinam (Sawchuck et al., 1977; Matzke et al., 1990).

1 -AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA DE GENTAMICINA E VANCOMICINA EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS

A introdução de conceitos farmacocinéticos-farmacodinâmicos na optimização dos regimes farmacoterapêuticos permite, com base científica, individualizar posologias, promovendo dessa forma uma correcta utilização dos fármacos na prática clínica. E foi seguindo esta filosofia que os regimes terapêuticos em neonatologia evoluíram enormemente nestes últimos anos (Buck, 2003).

A existência de especificidades individuais (variabilidade inter e/ou intra-individual) na utilização dos medicamentos dificulta consideravelmente a optimização do binómio eficácia/segurança associado a qualquer regime farmacoterapêutico, originando com frequência desequilíbrios entre a eficácia clínica pretendida e a presença de toxicidade indesejável. Por este motivo, o uso racional dos medicamentos na prática clínica passa, necessariamente, por uma adequada monitorização farmacoterapêutica.

O conhecimento dos processos cinéticos associados à utilização de um determinado fármaco, num grupo mais ou menos homogéneo de doentes, permite-nos proceder à caracterização dos seus parâmetros farmacocinéticos que, por sua vez, adquirirão a designação de populacionais sempre e quando se pretenda inferir acerca do perfil cinético relativo a um doente cujas características demográficas, analíticas e clínicas se assemelhem às da população estudada. Desta forma, os parâmetros farmacocinéticos assim determinados podem contribuir para implementar com maior rigor tanto a dosificação “a priori” como “a posteriori”. Por outro lado, a obtenção de informação adicional proveniente da rotina clínica permite que se gere um ciclo em relação ao qual os dados da rotina clínica fornecem meios para individualizar a terapêutica, ao mesmo tempo que a individualização da terapêutica fornece informação adicional para a promoção de posteriores regimes posológicos (Sheiner et al., 1979).

Assim sendo, com o presente trabalho, pretendeu-se caracterizar o comportamento cinético da gentamicina e vancomicina em recém-nascidos prematuros, dois antibióticos cuja monitorização através do PKS (Abbottbase Pharmacokinetics System) se encontra dificultada pelo facto de este programa não incluir na sua configuração de origem informação respeitante aos parâmetros farmacocinéticos populacionais para ambos os

fármacos na sub-população em causa. No entanto, para que esta estratégia funcione, a selecção da informação cinética a inserir deverá ser tão fidedigna quanto possível, sob pena de se cometerem incorrecções graves na utilização do programa por falta de validação do mesmo relativamente às novas condições de trabalho. O PKS permite, como já tivemos oportunidade de referir, a introdução dos dados relativos a um fármaco e/ou sub-população específica. Assim sendo, limitações actualmente existentes para a utilização do PKS na nossa rotina de trabalho poderão vir a ser ultrapassadas através de estudos conducentes à determinação e respectiva validação dos parâmetros farmacocinéticos da gentamicina e vancomicina para a população em questão. Estes estudos têm como objectivo contribuir para um maior usufruto das potencialidades desta ferramenta informática no sentido de melhorar a qualidade de vida dos doentes através de uma adequada individualização posológica.

A aplicação de um conjunto de parâmetros farmacocinéticos populacionais recolhidos a partir da literatura internacional, directamente à nossa população necessita de garantias de exactidão e precisão que estão dependentes de factores como: (1) protocolo de regime posológico e de recolha de amostras; (2) número de doentes envolvidos no estudo; (3) características demográficas e clínicas da população em estudo que, no seu conjunto, devem ser tanto quanto possível sobreponíveis à da população alvo.

Por outro lado, a capacidade de excreção do recém-nascido transformou-se num dos principais aspectos da disposição de fármacos a ser objecto de avaliação do presente estudo, integrada num conjunto de factores fisiopatológicos capazes de a influenciar. Pretendeu-se, portanto, proceder à caracterização do comportamento cinético da gentamicina e vancomicina em recém-nascidos internados na unidade de Cuidados Intensivos de Recém-Nascidos (UCIRN) dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC). Desta forma, foi utilizada informação retrospectiva procedente da rotina clínica desenvolvida durante os anos de 1997 e 2004, tendo sido incluídas 634 e 325 concentrações séricas de gentamicina e vancomicina, respectivamente, num total de 493 doentes sujeitos à administração destes antibióticos. Todos os doentes apresentavam duas concentrações séricas (pico e vale) resultantes da aplicação do protocolo de monitorização de antibióticos implementado na UCIRN no final do ano de 1996.

2 -GENTAMICINA

2.1 -DETERMINAÇÃO DOS SEUS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS

Informação detalhada sobre a população em estudo (total) pode ser consultada nas Tabelas MM 1-2 e Figuras R 1-3, onde é visível uma distribuição bimodal da população em relação à idade gestacional e pós-concepcional para a gentamicina, com um número mais elevado de doentes situados entre as 25 e as 34 semanas, voltando a acumular-se mais tarde entre as 35 e as 42 semanas, sendo bastante mais reduzido o número de doentes nesta segunda faixa etária. Adicionalmente, nesta população verifica-se uma distribuição de frequências da idade pós-natal unimodal (Figura R 2), com uma idade pós-natal máxima de 8 dias de vida.

Assim, a população de gentamicina é constituída por 317 doentes recém-nascidos com idade pós-natal ≤ 8 dias, cujas características demográficas e clínicas podem ser observadas na Tabela MM 7 e nas Figuras MM 11 e MM 12.

As Figuras R 4-5 permitem visualizar, respectivamente, a distribuição de frequência das variáveis “peso ao nascer” e “peso actual” (no momento da monitorização), sendo de destacar a homogeneidade e normalidade apresentadas. Outra variável que despertou o nosso interesse foi o valor de Apgar aos 1, 5 e 10 minutos, já que informação prévia (Thomson et al., 1988; Grimsley et al., 1999; Capparelli et al., 2001) fazia supor que se tratava de um parâmetro suficientemente importante para que fosse incluído num estudo populacional deste tipo (Figura R 6).

Na análise até agora efectuada é possível verificar que estamos perante bebés que na sua maioria são grandes prematuros e com baixo peso ao nascer. Na realidade, na população de gentamicina temos 31% de grandes prematuros (IG < 30 semanas), dos quais 29% apresentam extrema prematuridade (IG < 27 semanas). No que diz respeito ao peso ao nascer também os números são sugestivos, com 62% dos recém-nascidos com muito baixo peso ($\leq 1,5\text{kg}$), sendo 44% destes de muitíssimo baixo peso ($\leq 1,0\text{kg}$).

As doses de gentamicina oscilam entre 1,79 e 7,46 mg/kg/dia, com uma duração média de tratamento de $6,73 \pm 2,48$ dias. Como pode ser comprovado através da Figura R 7, o principal intervalo posológico utilizado correspondeu a 18 horas.

Inicialmente todos os regimes terapêuticos foram da inteira responsabilidade dos clínicos, segundo o esquema posológico descrito na Tabela MM 5. A análise dos picos e vales

observados na população de gentamicina pode ser efectuada na Figura R 8, onde é possível constatar que 27% das concentrações de gentamicina se situam fora da margem terapêutica, sendo o principal problema a toxicidade ligada ao vale. Os reajustes posológicos resultantes da intervenção dos Serviços Farmacêuticos podem ser observados na Tabela MM 8, sendo que os valores obtidos se apresentam concordantes com aqueles que podem ser encontrados nas referências bibliográficas relativas à gentamicina (Mulhall et al., 1983; Delgado et al., 1997; El-Desoky et al., 2003).

De acordo com a estratégia que nos propusemos seguir, e tendo presente que a utilização do PKS nos permitiria proceder à determinação dos parâmetros farmacocinéticos na nossa população, foram então seleccionados 221 doentes internados na UCIRN a fazer gentamicina de acordo com os critérios mencionados no capítulo de “Material e métodos” desta dissertação (Tabela MM 11). Como grupo controlo foram seleccionados 45 recém-nascidos a termo (≥ 38 semanas de idade gestacional) do grupo inicial de gentamicina (Tabela MM 11). O perfil cinético de cada um destes doentes (Tabelas R 1 e R 2) foi determinado por regressão não-linear e assumindo a utilização de um modelo monocompartimental com eliminação de primeira ordem, podendo os resultados globais ser observados nas Tabelas R 3 e R 4.

Uma vez identificado o perfil cinético global da gentamicina para o grupo de doentes previamente seleccionado devido à sua baixa idade gestacional, passou-se em seguida à análise da influência que variáveis independentes de reconhecido interesse pela informação intrínseca que possuem relativamente à maturação fisiológica do recém-nascido poderiam ter na tentativa de explicar a variabilidade e o próprio comportamento das nossas variáveis dependentes que seriam, neste caso, os parâmetros farmacocinéticos entretanto determinados.

2.2 -AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE VARIÁVEIS CONTÍNUAS NA SUA CINÉTICA

Nesse sentido procedeu-se a uma análise de regressão linear cujos resultados apresentados nas Figuras R 9-12 demonstram uma clara dependência da clearance (L/h) e do volume de distribuição (L) relativamente ao peso, quer actual quer ao nascer. Verificou-se igualmente uma forte dependência, embora menor que a anterior, em relação à idade gestacional ($r = 0,75$ para a CL e $r = 0,70$ para o V_d) e à idade pós-concepcional ($r = 0,75$ para CL e $r = 0,69$ para o V_d) quando efectuamos este mesmo tipo de análise. Não esquecendo que a idade pós-concepcional não é mais do que a soma da idade pós-natal à idade gestacional do recém-nascido, temos a explicação para obtenção do mesmo nível de correlação quer para a idade gestacional quer para a idade pós-concepcional na gentamicina, uma vez que neste grupo os bebés têm ≤ 8 dias de vida.

Estas variáveis independentes (peso e idade) estão relacionadas com o grau de maturação do recém-nascido e, por esse motivo, é de supor que possam influenciar de forma determinante os parâmetros farmacocinéticos. Na realidade, nos primeiros dias de vida o comportamento cinético dos fármacos é tempo-dependente, sendo esta a causa de muita da variabilidade inter e intra-individual. A idade e o peso do recém-nascido são os parâmetros demográficos que, indirectamente, melhor reflectem o grau de maturação e desenvolvimento do bebé, razão pela qual a sua utilização tanto para a caracterização como para a predição do comportamento cinético dos fármacos neste escalão etário seja bastante comum.

Convirá igualmente salientar que a composição corporal (água corporal e percentagem de gordura) pode afectar de forma significativa a disposição dos fármacos (dependendo naturalmente das propriedades físico-químicas das moléculas consideradas). Por este motivo, não admira que o peso do doente (ainda por cima tratando-se de recém-nascidos prematuros), constitua uma variável fisiológica capaz de condicionar o perfil cinético da gentamicina. No nosso caso, para além da influência do peso no comportamento cinético da gentamicina, será importante referir que a correlação entre “peso ao nascer” e “peso actual” demonstrou ser bastante forte, a que não será alheio o facto de se tratarem de pesos determinados num intervalo de tempo muito estreito (Figura R 13). Importa referir que nos bebés de termo (grupo controlo) os resultados indiciam que quer o volume de distribuição quer a clearance se encontram menos afectados pelo peso e pela idade por comparação com o grupo dos prematuros (a interpretação desta tendência deverá ser feita com alguma cautela pelo facto de estarmos perante um número de indivíduos bastante mais reduzido e

cujo intervalo de observações é bastante mais estreito, diminuindo a capacidade discriminatória quando se procede à aplicação de ferramentas estatísticas).

Assim, neste estudo, tanto para a clearance como para o volume de distribuição dos recém-nascidos prematuros, o “peso actual” provou ser a variável que maior correlação apresentava oferecer, sendo no entanto de destacar que estas variáveis (peso e idade) não podem ser consideradas independentes entre si ($r > 0,80$) (Figuras R 14 e R 15), razão pela qual esta observação exclui as idades gestacional e pós-concepcional enquanto variáveis contínuas para qualquer futura explicação do comportamento cinético da gentamicina nos nossos doentes.

Embora se saiba que a creatinina sérica não é um marcador fiável da função renal no caso dos prematuros, sobretudo de tão baixa idade pós-natal (Gordjani et al., 1988; Reighley et al., 1995), não quisemos deixar de tentar explorar essa possibilidade (Figura R 16), tendo ficado demonstrado que o coeficiente de correlação para a clearance após normalização pelo peso actual (L/h/kg), é relativamente modesto ($r = 0,44$). Do mesmo modo, quando estudamos a relação da clearance da gentamicina com a clearance da creatinina ($\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$), obtida pela fórmula de Schwartz (Bauer, 2001), o valor da correlação obtido não apresenta um aumento significativo ($r = 0,50$) (Figura R 17). Relativamente ao grupo controlo, os resultados foram semelhantes, ficando portanto descartada a hipótese da creatinina séria (ou sua clearance) poderem ser utilizadas como factor de prognóstico. A utilização da creatinina sérica ou da sua clearance como forma de avaliação da função renal em recém-nascidos prematuros tem sido estudada por diversos autores, sendo justo destacar que as opiniões sobre esta matéria se dividem, o que sempre confere alguma controvérsia ao assunto (Thomson et al., 1988; Bafalluy et al., 2001; Stolk et al., 2002).

2.2.1 -Análise da influência da idade gestacional (como variável categórica) na cinética da gentamicina

Metodologicamente procuraram-se relações entre variáveis, sendo por exemplo evidente que, devido ao período de tempo pós-natal que esteve na base da selecção dos doentes para este estudo (≤ 8 dias de vida), a utilização da idade gestacional ou da idade pós-concepcional mostrou-se irrelevante, dada a forte correlação existente entre estas duas variáveis ($r = 0,99$); por outro lado, e dentro da mesma linha de raciocínio, a idade pós-natal, pela pequena amplitude que apresenta, não manifestou qualquer capacidade discriminativa com significado estatístico entre perfis cinéticos individuais, sendo portanto uma variável de interesse muito reduzido nestas circunstâncias.

A transformação de variáveis foi uma alternativa encontrada no sentido de se procurarem diferenças entre comportamentos cinéticos individuais através da transformação da idade gestacional de variável contínua em variável categórica. Esta transformação era absolutamente fundamental para que se pudesse experimentar o efeito da idade gestacional no comportamento cinético da nossa população, isto devido à sua forte correlação com o peso actual ($r = 0,83$), mas uma vez normalizados os parâmetros cinéticos pelo peso corrente, a introdução da idade gestacional no modelo não só seria difícil como estatisticamente forçada por não se tratar de uma variável estritamente independente. A utilização da idade gestacional como variável categórica acabou por resolver esse problema, ao mesmo tempo que nos permitiu explorar várias possibilidades no desenvolvimento de novos modelos através do recurso à utilização da análise de correlação e variância. A optimização desta metodologia conduziu-nos à criação de dois sub-grupos de doentes, divididos de acordo com a sua idade gestacional, e cujo equilíbrio, homogeneidade e representatividade nos dão garantias relativamente à caracterização cinética efectuada (mantendo-se como grupo controlo o anteriormente referido constituído por recém-nascidos com ≥ 38 semanas de idade gestacional). A informação individualizada relativa às sub-populações em apreço pode ser observada nas Tabelas R 5-7. Um resumo das características mais marcantes das diferentes sub-populações pode ser encontrada na Tabela R 8, enquanto que o perfil cinético correspondente pode ser apreciado na Tabela R 9.

Uma análise mais detalhada da Tabela R 9 permite-nos tecer algumas considerações relativamente aos resultados obtidos. Desde logo é visível na análise desta tabela que o coeficiente de variação nos sub-grupos de doentes melhorou significativamente em relação à análise conjunta dos prematuros (Tabelas R 3 *versus* R 9).

Fisiologicamente, considerando que a distribuição da gentamicina é preferencialmente extracelular e tendo presente as considerações prévias sobre a variação da proporção da água corporal total nos recém-nascidos (capítulo introdutório da presente dissertação), não é de estranhar que a variabilidade associada ao volume de distribuição afecte sobretudo os recém-nascidos com idade gestacional ≤ 34 semanas, onde as variações da água corporal são mais significativas (C.V. = 49,8% nos prematuros por contraste com 25,8% nos de termo) (Tabelas R 3 e R 4). Ao mesmo tempo, verificamos que ao dividir os bebés por idades gestacionais (Grupo I < 30 semanas e Grupo II entre 30 e 34 semanas) e ao normalizar os parâmetros cinéticos pelo peso aumentamos a sua homogeneidade, descendo os seus C.V. da ordem dos 50% para os 30-35% (Tabela R 9).

Sabendo que os aminoglicósidos pela sua elevada polaridade vêm a sua distribuição depender da percentagem de água corporal, seria de esperar uma ligeira diminuição no volume de distribuição deste antibiótico de acordo com os sub-grupos formados ($V_d = 0,517$ L/kg para IG < 30 semanas; $V_d = 0,544$ L/kg para $30 \leq IG \leq 34$ semanas; $V_d = 0,465$ L/kg para ≥ 38 semanas), o que de todo não se verifica. Apesar de existir alguma falta de coerência à luz da evolução sofrida na composição corporal em função da idade, são no entanto resultados já constatados por outros autores, tal como se encontra assinalado na Tabela I 29 (Semchuk et al. 1993; Delgado et al. 1997; DiCenzo et al. 2003). Após análise estatísticas, foram detectadas diferenças significativas apenas entre o Grupo II e o Controlo, não se verificando essa diferença entre o Grupo I e o Controlo, nem entre os dois sub-grupos (Grupo I e II).

A clearance constitui um parâmetro farmacocinético fundamental para a avaliação da disposição dos fármacos no organismo humano, em especial no que se refere à sua capacidade de eliminação, sendo de realçar a sua sensibilidade quando se encontram instaladas determinadas situações fisiopatológicas. Paralelamente ao que ocorreu com o volume de distribuição, a clearance da gentamicina também pode vir afectada pelo grau de maturação fisiológica desta população (quantificável pelo peso e/ou idade). Na verdade, os resultados obtidos sugerem que a variação da clearance da gentamicina nestes bebés segue um padrão semelhante ao verificado para o volume de distribuição, tal como descrito no parágrafo anterior. Efectivamente, verifica-se também para a clearance uma redução significativa no coeficiente de variação após se dividir os prematuros nos dois sub-grupos

anteriormente mencionados e se normaliza a sua clearance pelo peso do recém-nascido (Tabelas R 3, R 4 e R 9).

Ainda no que diz respeito à clearance, verifica-se um aumento no seu valor associado ao aumento da idade gestacional (CL = 0,035 L/h/kg para IG < 30 semanas; CL = 0,042 L/h/kg para $30 \leq IG \leq 34$ semanas; CL = 0,057 L/h/kg para ≥ 38 semanas), estando estes valores bastante próximos dos resultados obtidos por Vervelde et al. (1999), Touw et al. (2001) e DiCenzo et al. (2003) (Tabela I 30). Após análise estatística dos resultados obtidos verificou-se que os valores são significativamente diferentes entre os Grupo I e II, e entre estes e o grupo Controlo.

Por último, uma apreciação da evolução da semi-vida de eliminação entre os dois sub-grupos e o controlo de gentamicina permite-nos concluir que o valor obtido pelo Grupo I da gentamicina ($t_{1/2} = 10,28$ horas) é significativamente diferente do apresentado pelo Grupo II ($t_{1/2} = 8,99$ horas), e que são os dois significativamente diferentes do grupo Controlo ($t_{1/2} = 6,02$ horas). Esta observação merece-nos dois tipos de comentários: (1) a evolução sofrida pela semi-vida de eliminação em função da idade gestacional é bastante importante em valor absoluto, condicionando decisivamente os regimes posológicos a instituir, para além ser coerente pela similitude demonstrada por comparação com trabalhos realizados por outros autores (Shemchuk et al., 1993; Rocha et al., 2000; DiCenzo et al., 2003; Ariano et al. 2003); (2) a semi-vida de eliminação, por corresponder a uma representação conjunta da clearance e do volume de distribuição, deverá funcionar como um barómetro do comportamento cinético global dos doentes pertencentes a cada um dos sub-grupos constituídos.

Ainda no que respeita à apreciação dos resultados obtidos, para além dos comentários que os seus valores médios nos merecem, importa igualmente destacar a dispersão demonstrada em torno desses mesmos valores, sendo de realçar a homogeneidade e a precisão obtidas, com coeficientes de variação à volta dos 30% para a clearance e para o volume de distribuição da gentamicina (Tabela R 9).

2.3 -AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE VARIÁVEIS CATEGÓRICAS NA SUA CINÉTICA

Como já foi comentado anteriormente, uma adequada caracterização fisiopatológica e terapêutica dos doentes é fundamental para que se possam compreender e interpretar os níveis séricos e, conseqüentemente, a resposta farmacológica/terapêutica associada a um determinado fármaco. Esta constatação ganha maior peso quando os fármacos em questão apresentam uma estreita margem terapêutica, tal como, acontece com os aminoglicósidos, com conseqüências potencialmente gravosas originadas por infradosificação e/ou toxicidade.

Efectivamente, são vários os estudos que avançam com recomendações sobre esquemas terapêuticos a adoptar para a administração de gentamicina neste grupo etário. Na sua maioria, verifica-se o recurso frequente ao estudo das correlações existentes entre as características demográficas dos doentes (peso, idade gestacional, pós-natal, pós-concepcional, creatinina sérica ou a sua clearance, patologias e terapêuticas associadas) e os parâmetros farmacocinéticos (clearance e volume de distribuição) da população considerada (Tabela I 3). O volume de distribuição e a clearance de eliminação são os parâmetros farmacocinéticos mais importantes, pois vão determinar a dose de carga e de manutenção necessárias para se obter concentrações adequadas no estado de equilíbrio (Bauer, 2001). Contudo, muitos dos estudos publicados sobre gentamicina em recém-nascidos fundamentam-se na análise de grupos heterogêneos de doentes no que diz respeito a variáveis como: idades gestacional e/ou pós-natal, tipo e gravidade da(s) patologia(s) associada(s), regimes terapêuticos instituídos e associações medicamentosas usadas, protocolo de monitorização escolhido e até diferentes escolhas na técnica de análise dos dados (Tabela I 2).

Desta forma, a análise de diferentes variáveis categóricas nesta frágil população de doentes revela-se extremamente importante. Não nos devemos esquecer que estamos perante um grupo de prematuros com uma percentagem elevada de bebés com grande prematuridade (31%), extrema prematuridade (9%), muito baixo peso (62%) e mesmo muitíssimo baixo peso (28%), internados numa unidade de cuidados intensivos (o que pressupõe situações fisiopatológicas graves), e sujeitos a um alargado uso de medicamentos e demais terapêuticas adjuvantes.

Todos estes factores contribuem para explicar a variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos das populações em estudo, tese corroborada por muitos outros trabalhos, mas nem sempre concordante nos resultados obtidos (Seay et al., 1994; Silva et al., 1998;

Discussão

Gimsley et al., 1999; Trélury et al., 2000; Touw et al., 2001; Hoog et al., 2002; Stolk et al., 2002; DiCenzo et al., 2003).

Em face dos argumentos supracitados e do seu impacto na qualidade de vida dos doentes, não é de estranhar que a antibioterapia desempenhe um importante papel tanto de um ponto de vista profilático (ex. recém-nascido com insuficiência respiratória, com cateteres), como no tratamento efectivo de infecções documentadas (Lesko et al., 1990; Paap et al., 1990; Semchuk et al., 1993; Semchuk et al., 1995).

Conscientes desta problemática e sendo este um estudo retrospectivo, houve o cuidado de proceder a uma recolha exaustiva de informação para além daquela que se afigurava como óbvia: demografia (idade gestacional, pós-natal, pós-concepcional, altura, peso ao nascer e actual), patologias associadas (Figura MM 11) e terapêutica concomitante (Figuras MM 13 e MM 14).

Com estes dados procedeu-se à análise da influência que eventualmente alguma destas variáveis categóricas poderia ter sobre a variabilidade encontrada nos parâmetros farmacocinéticos determinados nas sub-populações de prematuros já anteriormente referidas (Grupo I: < 30 semanas de IG; Grupo II: entre 30 e 34 semanas de IG) (Tabela MM 2).

A partir da informação disponível, procederam-se a alguns mecanismos de filtragem no sentido da optimização do processo de análise estatística. Assim, de um total de 23 medicamentos e 23 situações patológicas inicialmente identificadas, apenas foram incluídos para análise os que estavam presentes em pelo menos 20% da população (Seay et al., 1994). Em alguns casos os medicamentos foram agrupados dentro de um mesmo grupo farmacoterapêutico (exemplo de dopamina / dobutamina), o mesmo sucedendo a algumas situações patológicas (problemas cardíacos, respiratórios, etc.) (Tabela R 10).

Após o nascimento, uma cascata de acontecimentos vai contribuir para o passo essencial que é a redução da resistência vascular, com uma estabilização hemodinâmica capaz de levar à formação de diurese nas primeiras 24 horas de vida. No prematuro de uma unidade de cuidados intensivos, esta primeira fase de adaptação à vida extra-uterina vai depender de um equilíbrio que se vai estabelecer entre diferentes factores fisiopatológicos e

medicamentosos. Assim, da análise dos indicadores clínicos seleccionados como possíveis factores responsáveis por parte da variabilidade inter-individual encontrada nos parâmetros farmacocinéticos, só alguns mostraram correlação (valor de associação $> 0,20$) com a CL e o V_d , das respectivas sub-populações (Tabelas R 11-12). Nas Tabelas R 13-14 podemos observar as situações em que se observaram diferenças estatisticamente significativas no comportamento cinético relativamente aos doentes que apresentavam um determinado indicador clínico.

Foi possível verificar uma redução significativa nos valores da CL e do V_d nos recém-nascidos do Grupo I quando se encontrava instalada uma situação de apneia, o mesmo acontecendo aos bebés do Grupo II quando medicados com surfactantes. Efectivamente, alguns autores (Seri et al., 1984; Tulassay et al., 1986; Morselli, 1989; Galiana et al., 1996) defendem que a presença de apneia produz alterações nos reflexos hemodinâmicos (obstrução pulmonar, isquémia intestinal e renal e alterações da microcirculação, redução do fluxo sanguíneo cerebral e tecidual, hipotensão sistémica e acidose), o que a curto prazo conduz a mudanças na cinética do medicamento, e a médio e longo prazo alterações da maturação renal e do crescimento do bebé. Relativamente ao uso de surfactantes, apesar de poder não ser lógica a sua influência pela negativa no perfil cinético da gentamicina, não nos podemos alhear do facto de haver uma estreita correlação entre os problemas respiratórios, a maturação funcional e o seu uso na clínica. Significa isto que a presença de surfactantes funciona como um indicador de problemas respiratórios, e a sua influência no comportamento cinético será explicada por esse facto e não pela sua intervenção directa. Curiosamente, a presença de síndrome de dificuldade respiratória ou doença da membrana hialina (SDR/DMH) parece conduzir ao aumento dos valores da CL e do V_d dos bebés em ambos os Grupos (I e II). Provavelmente neste caso, sucede precisamente o inverso do argumentado em relação ao uso de surfactantes. Quer isto dizer que, pelo facto de existir uma patologia subjacente, a intervenção clínica subsequente (que não necessariamente farmacológica) acaba por contrariar a tendência normal que seria a falência orgânica com efeitos imediatos no comportamento cinético da gentamicina.

Relativamente à utilização de xantinas (aminofilina e cafeína), é curioso verificar que a utilização de aminofilina reduz o V_d dos bebés do Grupos I, enquanto que a utilização de cafeína se encontra associada precisamente a um aumento do V_d nos recém-nascidos do mesmo grupo etário. Este aspecto, embora curioso e aparentemente contraditório, pode

estar associado à eficácia terapêutica reconhecidamente diferente em relação a estas duas xantinas no combate à apneia da prematuridade (a favor da cafeína). Na verdade, somos levados a pensar que a utilização da cafeína, pela sua eficácia, ao combater os episódios apneicos, contribui para uma maior estabilização do perfil cinético da gentamicina, revertendo a influência da situação fisiopatológica com resultados objectivos ao nível do V_d .

Devido ao facto de alguns autores (Thomson et al., 1988; Grimsley et al., 1999; Capparelli et al., 2001) mencionarem a eventualidade de o valor de Apgar poder funcionar como um indicador da maturação fisiológica e, nesse sentido, poder influenciar o comportamento cinético da gentamicina, foi possível verificar que no nosso caso isso não acontecia, ficando portanto por comprovar a sua influência nos parâmetros cinéticos deste antibiótico em recém-nascidos prematuros.

Um factor importante por afectar de sobremaneira a composição e volume de água corporal são os regimes posológicos de fluidoterapia e nutrição utilizados no recém-nascido. Situações de hipernatrémia, fototerapia (aumento das perdas insensíveis de água), e ventilação mecânica (convém humidificar o tubo do ventilador) conduzem à necessidade de reposição das necessidades basais de fluídos do recém-nascido (Rice et al., 2004). Por outro lado, a presença de hipoglicémia, hiponatrémia, icterícia e desnutrição destes bebés acarreta a necessidade de restrição de fluídos (Kavvaia et al., 2000; Gaylord et al., 2001; Hartnoll et al., 2003; Modi, 2003; Lorenz, 2004, Puthoff, 2004)

De um ponto de vista cinético, seria suposto que o V_d dos fármacos em doentes sujeitos a fluidoterapia se pudesse encontrar alterado, o que conduziria a níveis subterapêuticos ou tóxicos (dependendo das características físico-químicas das moléculas) após a implementação de regimes posológicos padronizados (Ronchera-Oms et al., 1995; Bezirtzoglou et al., 1996).

No nosso caso, ao analisarmos a carga hídrica administrada diariamente a cada um dos recém-nascidos das duas sub-populações em estudo (Tabela MM 2) verificamos que a sua influência no perfil cinético da gentamicina nas sub-populações consideradas não é significativo, não obstante ter sido detectada uma correlação positiva ($r = 0,24$) para o V_d no caso do Grupo II. Embora surpreendente à primeira vista, esta observação apresentava-se coerente com o facto de os valores médios do volume de solução hidroelectrolítica

administrada a cada um dos sub-grupos considerados (Grupo I = $91,0 \pm 35,8$ mL/kg/dia; Grupo II = $63,0 \pm 27,0$ mL/kg/dia) corresponder ao preconizado por diferentes autores (Kavvadia et al., 2000; Puthoff, 2004) para administração em recém-nascidos com baixa idade pós-natal (60-90 mL/kg/dia), sem que tal induza alterações hemodinâmicas no bebê.

Importa realçar que a interpretação dos resultados obtidos até ao momento confirmam o pressuposto de que quando procedemos a uma comparação com o trabalho desenvolvido por outros investigadores, os valores populacionais que mais se assemelham aos nossos são precisamente aqueles cujas características demográficas mais se aproximam das apresentadas pela nossa população. Adicionalmente, confirmando-se a baixa capacidade depuradora dos nossos doentes mais prematuros, somos claramente alertados para o perigo potencial decorrente da utilização de parâmetros farmacocinéticos não validados e da problemática que pode envolver uma inadvertida extrapolação de resultados obtidos por diferentes autores em populações cujas características demográficas, analíticas e clínicas não se adaptem à nossa realidade, não obstante todos esses estudos serem realizados em recém-nascidos, confirmando precisamente a enorme variabilidade inter e intra-individual associada a este escalão etário e que tantos problemas originam quando se pretende proceder à optimização dos regimes farmacoterapêuticos.

Por último, como os resultados o demonstram, o peso e a idade gestacional não podem ser ignorados enquanto fonte de variabilidade em relação ao comportamento cinético da gentamicina em neonatologia.

3 - VANCOMICINA

3.1 - DETERMINAÇÃO DOS SEUS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS

Informação relevante sobre a população em estudo pode ser consultada na Tabelas MM 3-4 e Figuras R 18-20, onde se observa uma distribuição bimodal da população em relação à idade gestacional e pós-concepcional para a vancomicina, com uma concentração de doentes entre as 25 e as 35 semanas, voltando a acumular-se mais tarde entre as 36 e as 42 semanas, sendo bastante mais reduzido o número de doentes nesta segunda faixa etária, por comparação com o grupo equivalente no caso da gentamicina. Da análise da figura correspondente à distribuição de frequências da idade pós-natal (Figura R 19), observa-se uma curva de distribuição bimodal, com um primeiro grupo entre os 5 - 12 dias de idade e outro muito menor entre os 15 - 30 dias de vida.

Assim, no grupo da vancomicina existem 176 doentes com menos de 31 dias de vida extra-uterina, e cujas características demográficas podem ser observadas com detalhe na Tabela MM 9 e Figuras MM 15 e MM 16.

O “peso ao nascer” e o “peso actual” apresentam nesta população uma distribuição homogênea e normal (Figuras R 21-22). A Figura R 23 mostra-nos os valores de Apgar ao 1, 5 e 10 minutos de vida dos recém-nascidos em estudo, uma vez que segundo alguns autores é outra variável a ter em atenção pela influência que poderá exercer no comportamento cinético do fármaco (Thomson et al., 1988; Grimsley et al., 1999; Capparelli et al., 2001).

Relativamente à prematuridade e peso da população estudada, é possível e importante destacar algumas características significativas. Assim, estamos perante 47% de grandes prematuros, em que 55% destes têm extrema prematuridade. Quanto ao peso, 76% dos bebés têm menos de 1500g, sendo que 64% deles têm entre 500g e 1000g (Tabela MM 9 e Figuras R 21 e R 22). É também interessante verificar que esta população de vancomicina tem na sua maioria um início de terapêutica antibiótica tardia (65% com idade pós-natal \geq 8 dias) (Tabela MM 9), ao contrário do padrão encontrado para com a população de gentamicina.

As doses de vancomicina utilizadas variam entre 7,92 e 49,45 mg/kg/dia, com um tempo médio de tratamento de $9,77 \pm 3,61$ dias. Como pode ser observado através da Figura R 24, o intervalo posológico mais frequente correspondeu a 18 horas (idêntico ao verificado para a população de gentamicina).

Os regimes terapêuticos iniciais seguiram o esquema posológico descrito na Tabela MM 5, sendo a sua implementação da inteira responsabilidade dos clínicos. Na Figura R 25 é possível analisar os picos e vales observados na população de vancomicina, onde se constata que a percentagem de concentrações fora da margem terapêutica é de 43%, maioritariamente constituídas por situações de infradosificação e toxicidade associadas às concentrações mínimas. Os reajustes posológicos resultantes da intervenção dos Serviços Farmacêuticos podem ser observados na Tabela MM 10, não diferindo significativamente dos descritos por outros autores para este antibiótico (Schakley et al., 1998; Tan et al., 2002; Nandi-Lozano et al., 2003).

Com base nos princípios anteriormente mencionados relativamente ao PKS enquanto ferramenta para monitorização de fármacos na prática clínica, parece razoável que a evolução da análise cinética que nos propomos realizar relativamente à vancomicina para a nossa população de prematuros nos leve à determinação dos nossos próprios parâmetros farmacocinéticos, tendo para o efeito sido seleccionados 135 doentes internados na UCIRN a fazer vancomicina de acordo com os critérios mencionados para esta população no capítulo de “Material e métodos” desta dissertação (Tabela MM 12). Como grupo controlo foram seleccionados 20 recém-nascidos de termo do grupo inicial de vancomicina (Tabela MM 12). O perfil cinético de cada um destes doentes (Tabelas R 16-17) foi determinado por regressão não-linear e assumindo a utilização de um modelo monocompartimental com eliminação de primeira ordem, podendo os resultados obtidos ser observados nas Tabelas R 18–19.

Após a identificação do perfil cinético global da vancomicina para o grupo de doentes previamente seleccionado, passou-se em seguida à análise da influência que variáveis independentes poderiam apresentar nos parâmetros farmacocinéticos entretanto determinados, tendo sempre presente a rápida evolução que ocorre nos sistemas fisiológicos do recém-nascido nos primeiros dias de vida e a forma significativa como isso pode afectar o comportamento cinético dos fármacos.

3.2 -AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE VARIÁVEIS CONTÍNUAS NA SUA CINÉTICA

Numa primeira etapa procedeu-se a uma análise de regressão linear cujos resultados apresentados nas Figuras R 26–29 demonstram uma clara dependência da clearance (L/h) e do volume de distribuição (L) relativamente ao “peso actual” e “peso ao nascer”; dependências menos consistentes foram igualmente avaliadas em relação à idade gestacional ($r = 0,60$ para a CL e $r = 0,53$ para o V_d) e idade pós-concepcional ($r = 0,73$ para a CL e $r = 0,57$ para o V_d). Como já foi referido anteriormente, nos primeiros dias de vida o comportamento cinético dos fármacos é tempo-dependente, pelo que, estando estas variáveis independentes intimamente relacionadas com o grau de maturação do recém-nascido, podem por esse motivo influenciar decisivamente o comportamento cinético dos fármacos, surgindo como uma importante fonte de informação para que se possa compreender muita da variabilidade inter e intra-individual observada na rotina clínica.

Atendendo às consideráveis alterações na água corporal total e na percentagem de gordura no recém-nascido, sobretudo do prematuro, o peso do doente constitui uma variável fisiológica que condiciona o volume de distribuição e a clearance total do fármaco, o que mais uma vez fica demonstrado nos nossos resultados, ao apresentar-se como a variável para a qual os parâmetros farmacocinéticos maior dependência demonstram. Por outro lado, apesar de não existir uma grande diferença entre o grau de dependência encontrado para o peso actual e para o peso ao nascer, o que é facilmente explicado pela forte relação existente entre ambos (Figura R 30), ainda assim, tanto para a clearance (Figura R 27) como para o volume de distribuição (Figura R 29), o “peso actual” provou ser a variável que maior correlação apresentou para com os parâmetros cinéticos citados. Já nos bebés de termo (grupo controlo) os resultados mostram uma menor dependência dos parâmetros farmacocinéticos quer com a idade quer com o peso.

Quando analisamos e comparamos a correlação do peso (actual e ao nascer) com a clearance nas duas populações em estudo (gentamicina e vancomicina), constatamos que esta variável apresenta um grau de correlação idêntico ou superior para os recém-nascidos que fizeram gentamicina (Figuras R 9-10 e R 26-27). No entanto, se nos reportarmos ao volume de distribuição, verificamos precisamente o inverso, ocorrendo agora uma correlação mais forte para a relação “peso actual” *versus* volume de distribuição no caso da vancomicina (Figuras R 11-12 e R 28-29). A este fenómeno não

será alheio o facto de existirem diferenças significativas na idade pós-natal entre os dois grupos considerados.

Uma vez seleccionado o “peso actual” como variável mais relevante para a explicação do comportamento cinético da vancomicina na população em estudo, importa destacar que as variáveis “peso” e “idade” não podem ser consideradas independentes entre si ($r = 0,63$ para a idade gestacional e $r = 0,72$ para a idade pós-concepcional) (Figuras R 31-32), o que levou à exclusão da idade enquanto variável contínua relativamente à explicação do comportamento cinético da vancomicina nos nossos doentes.

Reconhecendo-se que a creatinina sérica não é um marcador fiável da função renal no caso dos prematuros (Gordjani et al., 1988; Reighley et al., 1995), mas tendo em consideração o facto de nesta população de vancomicina o início da terapia ocorrer numa idade pós-natal em que os valores de creatinina sérica já não estão seguramente dependentes dos valores maternos (ao contrário do que sucedia com a gentamicina), tudo faria supor que existisse uma maior correlação entre a creatinina sérica (ou a sua clearance) e a clearance de vancomicina ($r = 0,56$ em ambos os casos), havendo inclusivamente trabalhos publicados que apontavam nesse sentido (Kildoo et al., 1990; Grimsley et al., 1999; Capparelli et al., 2001; Hoog et al., 2004; Frattarelli et al., 2005) (Figuras R 33-34). Já no que diz respeito ao grupo controlo a correlação obtida foi bastante superior ($r = 0,73$), o que está de acordo com o que seria de esperar tendo em consideração a evolução e respectiva maturação da função renal neste grupo de doentes por comparação com os prematuros.

3.2.1 -Análise da influência da idade pós-concepcional (como variável categórica) na cinética da vancomicina

Confirmada a introdução do “peso actual” enquanto variável contínua no modelo estrutural dos parâmetros cinéticos da vancomicina para a população em estudo, também neste caso e à semelhança do que aconteceu para com a análise da gentamicina, houve uma tentativa de se procurar recorrer à transformação de variável (passagem de variável contínua para variável categórica), tendo a opção recaído sobre a idade pós-concepcional. Na verdade, para além de uma questão meramente técnica ($r = 0,63$ para a idade gestacional é inferior a

Discussão

$r = 0,72$ para a idade pós-concepcional), importa perceber que a amplitude da idade pós-natal neste estudo (≤ 30 dias de vida extra-uterina) em nada é comparável com a verificada para a análise da gentamicina (≤ 8 dias de vida extra-uterina), sendo portanto evidente que ao somar as idades gestacional e pós-natal (resultando na idade pós-concepcional) estamos naturalmente a criar uma variável derivada cujo interesse prático é claramente superior às que lhe dão origem.

A utilização da idade pós-concepcional como variável categórica acabou também por nos permitir explorar várias possibilidades no desenvolvimento de novos modelos através do recurso à utilização da análise de correlação e de variância. A optimização desta metodologia conduziu-nos à criação de dois sub-grupos de doentes divididos de acordo com a sua idade pós-concepcional, e cujo equilíbrio, homogeneidade e representatividade nos dão garantias relativamente à caracterização cinética efectuada (mantendo-se como grupo controlo o anteriormente referido, formado pelos recém-nascidos com ≥ 38 semanas de idade pós-concepcional). A informação individualizada relativa às sub-populações em apreço pode ser observada nas Tabelas R 20-22. O resumo das características mais marcantes destas sub-populações encontra-se na Tabela R 23, enquanto que o perfil cinético correspondente pode ser apreciado na Tabela R 24.

Considerando que a distribuição da vancomicina é preferencialmente extracelular e recordando as considerações já efectuadas sobre a variação da proporção da água corporal total no recém-nascido, podemos constatar neste grupo populacional uma grande variabilidade no volume de distribuição da vancomicina para qualquer um dos sub-grupos considerados, com apresentação de valores de coeficientes de variação de 45,1% para os prematuros e 51,5% nos bebés de termo (Tabelas R 18-19). Ao criarmos sub-grupos de acordo com a idade pós-concepcional (Grupo I < 30 semanas e Grupo II entre 30 e 34 semanas) e ao proceder à normalização dos parâmetros cinéticos pelo peso actual, não se conseguiu aumentar de forma semelhante a homogeneidade nos dois sub-grupos. De facto, uma análise mais detalhada da Tabela R 24 permite-nos verificar que o coeficiente de variação no Grupo II melhorou significativamente (20,9%) em relação à análise conjunta da população total de recém-nascidos prematuros (Tabelas R 18), o mesmo não se podendo dizer em relação ao Grupo I (52,6%), podendo este facto ser explicado pela maior imprevisibilidade no comportamento cinético dos fármacos quando administrados a grandes prematuros.

Sabendo que a vancomicina apresenta um volume de distribuição muito próximo do volume extracelular, seria de esperar uma ligeira diminuição no volume de distribuição deste antibiótico de acordo com os sub-grupos formados ($V_d = 0,634$ L/kg para $IPC < 30$ semanas; $V_d = 0,537$ L/kg para $30 \leq IPC \leq 34$ semanas; $V_d = 0,597$ L/kg para $IPC \geq 38$ semanas), o que não é o caso. No entanto, a abordagem estatística efectuada permite-nos concluir que existe uma diferença estatisticamente significativa entre os Grupos I e II, mas o mesmo não se conseguiu provar entre estes e o Grupo Controlo. Apesar de tudo, importa referir que resultados semelhantes foram já descritos por outros autores, tal como pode ser observado através da Tabela I 38 (Silva et al., 1992; Rodvold et al., 1995; McDoug et al., 1995; Hoog et al. 2000; Frattarelli et al., 2005).

Observando a clearance nos três sub-grupos em estudo, verifica-se um aumento do seu valor associado ao aumento da idade pós-concepcional ($CL = 0,057$ L/h/kg para $IPC < 30$ semanas; $CL = 0,064$ L/h/kg para $30 \leq IPC \leq 34$ semanas; $CL = 0,075$ L/h/kg para $IPC \geq 38$ semanas), estando estes valores bastante próximos dos resultados obtidos por Rodvold et al. (1995), McDougal et al. (1995) e Hoog et al. (2000) para a vancomicina (Tabela I 39). No entanto, neste estudo só foi encontrada diferença com significado estatístico entre o Grupo I e o Grupo Controlo, não se verificando qualquer diferença estatisticamente significativa entre os demais.

Por último, uma apreciação da evolução da semi-vida de eliminação entre os dois sub-grupos e o controlo na população de vancomicina permite-nos concluir que o valor obtido pelo Grupo I ($t_{1/2} = 8,59$ horas) é significativamente diferente do apresentado pelo Grupo II ($t_{1/2} = 6,49$ horas), e são os dois significativamente diferente do grupo Controlo ($t_{1/2} = 5,99$ horas). Esta observação merece-nos comentários semelhantes aos efectuados a propósito da gentamicina: (1) a evolução sofrida pela semi-vida de eliminação em função da idade pós-concepcional é bastante importante em valor absoluto, condicionando decisivamente os regimes posológicos a instituir nos bebés prematuros, para além ser coerente pela similitude demonstrada por comparação com trabalhos realizados por outros autores (Reed et al., 1987; McDougal et al., 1995; Buck et al., 1998; Fofah et al. 1999); (2) a semi-vida de eliminação deverá funcionar como um barómetro do comportamento cinético global dos doentes pertencentes a cada um dos dois sub-grupos constituídos.

Para além do comentário que os seus valores médios nos merecem, importa igualmente destacar a dispersão demonstrada em torno desses mesmos valores, sendo de realçar que no caso da população de vancomicina obteve-se uma menor homogeneidade e precisão quando comparadas com os resultados da população de gentamicina, com coeficientes de variação a variar entre os 20% e os 50% para a clearance e volume de distribuição (Tabela R 24), dependendo do sub-grupo considerado.

3.3 -AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE VARIÁVEIS CATEGÓRICAS NA SUA CINÉTICA

Não obstante a introdução do “peso actual” e da “idade pós-concepcional” no modelo estrutural correspondente ao comportamento cinético da vancomicina ter funcionado de forma eficaz no sentido de explicar muita da variabilidade associada à utilização de vancomicina em recém-nascidos prematuros, é sempre desejável ir tão longe quanto possível na busca de covariáveis capazes de diminuir o grau de imprevisibilidade associado à utilização de fármacos em populações de risco. Esta constatação é tanto mais importante quando estamos perante uma população formada por recém-nascidos prematuros, onde o grau de instabilidade e variabilidade fisiopatológica compromete sobremaneira a compreensão e interpretação dos níveis séricos e, conseqüentemente, a resposta farmacológica/terapêutica associada a um determinado fármaco.

Na realidade, a percepção do problema que constitui a necessidade de se proceder a uma individualização posológica de acordo com as características fisiopatológicas deste grupo etário, tem levado ao desenvolvimento por parte de vários autores de recomendações sobre esquemas terapêuticos para a vancomicina suportados na existência de correlações entre as características demográficas dos doentes (peso, idade gestacional, pós-natal, pós-concepcional, creatinina sérica ou a sua clearance, patologias e terapêuticas associadas) e os parâmetros farmacocinéticos básicos (volume de distribuição e clearance) (Tabela I 3). Acontece, no entanto, que muitos dos trabalhos publicados sobre vancomicina na população em apreço fundamentam-se na análise de grupos heterogêneos de doentes no que diz respeito a variáveis como: idades gestacional e/ou pós-natal, tipo e gravidade da(s) patologia(s) associada(s), regimes terapêuticos instituídos e associações medicamentosas

usadas, protocolo de monitorização escolhido e até diferentes escolhas na técnica de análise dos dados (Tabela I 2).

Decorre do parágrafo anterior que a análise da eventual influência que diferentes variáveis categóricas possam ter nesta delicada população de doentes torna-se de extrema importância. Convirá ter presente que estamos perante um grupo de prematuros com uma percentagem elevada de bebés com grande prematuridade (47%), extrema prematuridade (26%), muito baixo peso (76%) e mesmo muitíssimo baixo peso (49%), e internados numa unidade de cuidados intensivos o que implica situações fisiopatológicas graves, com um alargado uso de medicamentos e de outras terapêuticas adjuvantes.

Tendo em consideração as características da população estudada e tratando-se de uma análise retrospectiva, houve o cuidado de proceder a uma recolha exaustiva de toda a informação susceptível de poder constituir um valor acrescentado relativamente à caracterização do perfil cinético da vancomicina. Por esse motivo, para além da demografia (idade gestacional, pós-natal, pós-concepcional, altura, peso ao nascer e actual), também patologias associadas (Figura MM 15) e terapêutica concomitante (Figuras MM 17 e MM 18) foram devidamente incorporadas na base de dados especificamente criada para o efeito.

Com estes dados procedeu-se à análise da influência que eventualmente alguma destas variáveis categóricas poderia ter sobre a variabilidade encontrada nos parâmetros farmacocinéticos determinados nas sub-populações de prematuros já anteriormente referidas (Grupo I: <30 semanas de IPC; Grupo II: entre 30 e 34 semanas de IPC) (Tabelas MM 4).

Com base na informação existente, procedeu-se a um processo de filtragem com vista à optimização da análise estatística, processo em tudo semelhante ao desenvolvido para com a gentamicina, sendo que de um total de 36 medicamentos e 23 situações patológicas inicialmente identificadas, apenas aquelas cuja representatividade estava assegurada (>20%) foram incluídas na análise (Seay et al., 1994), sendo de destacar que houve situações em que o agrupamento de variáveis foi a solução encontrada (Tabela R 25).

Analisando os indicadores clínicos passíveis de explicar, ainda que parcialmente, alguma da variabilidade inter-individual encontrada nos parâmetros farmacocinéticos, só alguns

mostraram correlação (valor de associação > 20%) com a CL e o V_d , das respectivas sub-populações (Tabelas R 26-27). No entanto, quando se procedeu à avaliação entre as diferenças nos parâmetros farmacocinéticos de acordo com as correlações que demonstraram possuir algum significado, chegou-se à conclusão que no Grupo I apenas a utilização concomitante de indometacina exercia influência sobre a clearance da vancomicina, enquanto que no Grupo II o mesmo se passava em relação à presença/ausência de problemas respiratórios.

A influência da indometacina na clearance da vancomicina detectada no Grupo I revela-se através de uma diminuição do seu valor que passa de $0,061 \pm 0,031$ (L/h/kg) para $0,043 \pm 0,017$ (L/h/kg) como resultado desta associação medicamentosa. Esta diminuição na capacidade de eliminação da vancomicina na presença de administração concomitante de indometacina encontra-se já descrita na bibliografia (Silva et al., 1998), tendo sido observado que a presença de indometacina se encontra associada a uma deterioração da clearance da vancomicina. Não obstante esta constatação, importa referir que, para situação idêntica, Hoog et al. (2002) não encontrou qualquer tipo de correlação.

Relativamente à existência de problemas respiratórios, no Grupo II foi igualmente detectada uma diminuição na capacidade depuradora da vancomicina, passando o valor de clearance de $0,070 \pm 0,024$ (L/h/kg) para $0,061 \pm 0,017$ (L/h/kg). Pelas complicações hemodinâmicas que necessariamente se encontram associadas à existência de problemas respiratórios, este resultado nada tem de surpreendente, tendo sido inclusivamente já descrito por outros autores em situações similares (Silva et al., 1998; Hoog et al., 2004).

Embora alguns autores (Thomson et al., 1988; Grimsley et al., 1999; Capparelli et al., 2001) mencionem a eventualidade de o valor de Apgar poder funcionar como um indicador da maturação fisiológica e, nesse sentido, poder condicionar o comportamento cinético da vancomicina, a análise estatística por nós efectuada não demonstrou a existência de qualquer influência do valor de Apgar nos parâmetros cinéticos deste antibiótico em recém-nascidos prematuros.

Como já foi referido, aquando do estudo da população de gentamicina, um factor importante, por afectar de sobremaneira a composição e volume de água corporal, é o regime posológico de fluidoterapia e nutrição utilizado no recém-nascido, por vezes relacionado com a reposição dos fluídos basais do recém-nascido (Rice et al., 2004) ou,

eventualmente, com a obrigatoriedade de restrição de líquidos (Kavvaia et al., 2000; Gaylord et al., 2001; Hartnoll et al., 2003; Modi, 2003; Lorenz, 2004, Puthoff, 2004)

Em termos farmacocinéticos parece claro que o V_d da vancomicina em doentes com fluidoterapia poderia encontrar-se alterado, o que poderia dar origem a níveis subterapêuticos ou tóxicos (Ronchera-Oms et al., 1995; Bezirtzoglou et al., 1996). No entanto, pela análise da Tabela R 28 facilmente verificamos que a correlação entre a carga hídrica e os parâmetros cinéticos para a vancomicina é irrelevante para ambas as sub-populações em estudo (Grupos I e II). Apesar desta constatação, e ao contrário do sucedido para com a gentamicina, se analisarmos o valor médio do volume de solução hidroelectrolítica administrada, verificamos que para o Grupo I esse valor foi de $100,0 \pm 55,1$ mL/kg/dia, ligeiramente superior ao preconizado por diferentes autores (60-90 mL/kg/dia) para a administração em recém-nascidos com baixa idade pós-natal, sem que tal induza alterações hemodinâmicas no bebé (Kavvadia et al., 2000; Puthoff, 2004). Relativamente ao Grupo II, o valor encontrado foi de $82,8 \pm 52,6$ mL/kg/dia, perfeitamente compatível ao recomendado nestas situações. Importa aqui referir que a interpretação desta situação não deve ser feita com ligeireza, na medida em que, por um lado, não estamos perante uma população equivalente à da gentamicina (a idade pós-natal já não é assim tão baixa) e, por outro, a variabilidade verificada em função da tendência central permite-nos pensar em mecanismos de compensação que estatisticamente acabem o por se contrabalançar e, nessa medida, anular-se de tal forma que a significância estatística não seja possível de obter.

4 - APLICAÇÃO DOS RESULTADOS NA PRÁTICA CLÍNICA

Por último, importa salientar que o culminar de todo o trabalho por nós desenvolvido passará, inevitavelmente, pela incorporação dos resultados obtidos e discriminados nas Tabelas R 9 e R 24, num programa de farmacocinética clínica como o PKS, o que possibilitará uma optimização do estabelecimento dos regimes posológicos “a priori”

(estabelecimento de pautas posológicas iniciais) e “a posteriori” (reajustes posológicos) para a nossa população, promovendo-se dessa forma uma maior racionalização da farmacoterapia através de uma individualização da posologia de acordo com as necessidades e as características dos nossos doentes. Nesse sentido, recorrendo à possibilidade que o PKS nos dá de configurarmos novos fármacos e/ou populações de uma forma autónoma, procedemos à criação através da sub-rotina SETUP (Figura MM 8) de duas configurações distintas de acordo com os parâmetros farmacocinéticos por nós determinados e respectivas populações e sub-grupos considerados (Anexos A, B, C e D).

A utilização dos resultados por nós obtidos na optimização de regimes posológicos para a nossa população passa pela possibilidade que o PKS apresenta de se proceder aos cálculos dos parâmetros farmacocinéticos individuais através do Ajuste Bayesiano (RNLB).

O Ajuste Bayesiano surge na sequência da adopção do teorema de Bayes para a determinação de parâmetros farmacocinéticos individuais através de uma análise de regressão não-linear onde simultaneamente é utilizada informação proveniente do doente e da população na qual ele se deverá inserir de acordo com as suas características demográficas e clínicas.

Thomas Bayes, matemático do século XVIII (1702-1761), introduziu o seguinte teorema de probabilidade condicional capaz de influenciar a capacidade decisória de qualquer processo, tudo se resumindo a uma questão probabilística assente no seguinte:

$$\text{Prob}(P/C) = \text{Prob}(P) \cdot \text{Prob}(C/P) / \text{Prob}(C) \quad (\text{equação D 1})$$

onde Prob (P/C) é a probabilidade de distribuição dos parâmetros farmacocinéticos individuais (P) tendo em consideração as concentrações séricas disponíveis (C), a probabilidade dos parâmetros individuais assumindo a existência de uma distribuição de parâmetros farmacocinéticos populacionais [Prob(P)], e a probabilidade das concentrações determinadas [Prob(C/P)], no contexto do modelo determinístico (farmacocinético) adoptado, dos erros aleatórios existentes nas concentrações observadas e probabilidade da sua própria distribuição incondicional [Prob(C)].

Quando a distribuição dos parâmetros populacionais é aproximadamente normal, a aplicação do método de máxima verosimilhança relativamente à expressão do teorema de Bayes resulta na seguinte função objectivo:

$$\text{OBJ}_{\text{Bayes}} = \sum_{j=1}^p (P_j - P'_j)^2 / \sigma^2_{P_j} + \sum_{i=1}^n (C_i - C'_i)^2 / \sigma^2_i \quad (\text{equação D 2})$$

onde P_j e P'_j correspondem, respectivamente, aos parâmetros farmacocinéticos populacional e individual (com $j=1$ até p), $\sigma^2_{P_j}$ é a variância do parâmetro populacional, C_i e C'_i correspondem respectivamente às concentrações observadas e previstas, sendo σ^2_i a variância do modelo de erro para as concentrações disponíveis (com $i = 1$ até n).

A minimização da função objectivo resulta na estimação dos parâmetros farmacocinéticos individuais obtidos a partir da integração da informação proveniente das concentrações observadas e previstas, do modelo de erro da técnica analítica e dos valores médios e correspondente dispersão relativa aos parâmetros farmacocinéticos populacionais considerados.

Quando não existe qualquer concentração sérica do doente (o que acontece no início da terapêutica), os parâmetros farmacocinéticos individuais tomam valor assumido para os valores médios da população. Uma vez que não existem concentrações, o teorema de Bayes reduz-se a $\text{Prob}(P)$ e a função objectivo ao primeiro termo da função. Se, por oposição, apenas existir informação relativa ao doente (concentrações séricas), o teorema de Bayes reduz-se a $\text{Prob}(C/P)$ que constitui o conjunto de parâmetros farmacocinéticos do doente que minimiza a função dos mínimos quadrados (Peck et al., 1992).

1. A população em estudo a quem foi administrada gentamicina incluía uma percentagem elevada de bebés com grande prematuridade (40%), extrema prematuridade (11%), muito baixo peso (62%) e mesmo muitíssimo baixo peso (28%), internados na unidade de cuidados intensivos e sujeitos a um alargado uso de medicamentos e demais terapêuticas adjuvantes. A administração de gentamicina de acordo com as pautas posológicas em vigor resultou na existência de 18,2% de concentrações mínimas superiores a 2 mg/L, existindo portanto um claro problema de segurança associada à sua utilização na prática clínica (i.e. oto e nefrotoxicidade).
2. A caracterização do perfil cinético da nossa população de gentamicina permitiu a divisão dos nossos doentes prematuros em dois sub-grupos de acordo com a sua idade gestacional (Grupo I: IG < 30 semanas; Grupo II: $30 \leq \text{IG} \leq 34$ semanas), tendo os parâmetros farmacocinéticos obtidos sido os seguintes: Grupo I (CL = 0,035 L/h/kg; $V_d = 0,517$ L/kg; $t_{1/2} = 10,28$ h); Grupo II (CL = 0,042 L/h/kg; $V_d = 0,544$ L/kg; $t_{1/2} = 8,99$ h). No Grupo Controlo (IG ≥ 38 semanas) os parâmetros farmacocinéticos obtidos foram: CL = 0,057 L/h/kg; $V_d = 0,465$ L/kg; $t_{1/2} = 6,02$ h.
3. Ficou demonstrada a influência que o “peso actual” e a “idade gestacional” apresentam no perfil cinético da gentamicina, o que pode ser comprovado pela sua intervenção no modelo estrutural e na diminuição da variabilidade global associada à utilização da gentamicina em recém-nascidos prematuros. Covariáveis como a presença de apneia, síndrome de dificuldade respiratória ou doença da membrana hialina (SDR/DMH), surfactantes e xantinas (aminofilina e cafeína), demonstraram tratar-se de factores de risco que deverão ser alvo de avaliação caso a caso.
4. A população em estudo a quem foi administrada vancomicina incluía uma percentagem elevada de bebés com grande prematuridade (55%), extrema prematuridade (30%), muito baixo peso (76%) e mesmo muitíssimo baixo peso (64%), internados na unidade de cuidados intensivos e sujeitos a um alargado uso de medicamentos e demais terapêuticas adjuvantes. A administração de vancomicina de acordo com as pautas posológicas em vigor resultou na existência de 43,0% de concentrações fora da margem terapêutica, maioritariamente constituídas por situações de infradosificação e toxicidade associadas às concentrações mínimas.
5. A caracterização do perfil cinético na população de vancomicina também permitiu a divisão dos doentes prematuros em dois sub-grupos de acordo com a sua idade pós-concepcional (Grupo I: IPC < 30 semanas; Grupo II: $30 \leq \text{IPC} \leq 34$ semanas), tendo os parâmetros farmacocinéticos obtidos sido os seguintes: Grupo I (CL = 0,057 L/h/kg;

Conclusões

$V_d = 0,634$ L/kg; $t_{1/2} = 8,59$ h); Grupo II (CL = 0,064 L/h/kg; $V_d = 0,537$ L/kg; $t_{1/2} = 6,49$ h). No Grupo Controlo (IPC ≥ 38 semanas) os parâmetros farmacocinéticos obtidos foram: CL = 0,075 L/h/kg; $V_d = 0,597$ L/kg; $t_{1/2} = 5,99$ h.

6. Ficou demonstrada a influência que o “peso actual” e a “idade pós-concepcional” apresentam no perfil cinético da vancomicina, o que pode ser comprovado pela sua intervenção no modelo estrutural e na diminuição da variabilidade global associada à utilização da vancomicina em recém-nascidos prematuros. Covariáveis como a presença de problemas respiratórios e a utilização concomitante de indometacina demonstraram tratar-se de factores de risco que deverão ser alvo de avaliação caso a caso.
7. Os resultados obtidos no presente trabalho permitiram a configuração do PKS (Abbottbase Pharmacokinetics System) para a gentamicina e a vancomicina adaptadas às características demográficas e clínicas apresentadas pela nossa população (Anexos A, B, C e D).

- Ambrose, P.J.;** Smith, W.E.; Palarea, E.R. A decade of experience with a clinical pharmacokinetics service. *Am J Hosp Pharm.* **1988**; 45: 1879-86.
- Ambrose, P.J.;** Nitake, M.; Kildoo, C.W. Impact of pharmacist scheduling of blood-sampling times for therapeutic drug monitoring. *Am J Hosp Pharm.* **1988a**; 45: 380-2.
- Aranda, J.V.;** Turmen, T.; Cote-Boileau, T. Drug monitoring in the perinatal. Uses and abuse. *Ther. Drug Monitor.* **1980**; 2: 39-49.
- Arant-Jr, B.S.** Developmental patterns of renal functional maturation compared in the neonate. *J Pediatr.* **1978**; 92: 705-12.
- Arant-Jr, B.S.** Fluid therapy in neonate - concepts in transition. *J Pediatr.* **1982**; 101: 387-89.
- Arant-Jr, B.S.** Nonrenal factors influencing renal function during the perinatal period. *Clin Perinatol.* **1981**; 8(2): 225-40.
- Ariano, R.E.;** Sitar, D.S.; Davi, M.; Zelenitsky, S.A. Bayesian pharmacokinetic analysis of a gentamicin nomogram in neonates: a retrospective study. *Curr Ther Res.* **2003**; 64(3): 178-88.
- Aronson, J.K.;** Reynolds, D.J.M. Aminoglycoside antibiotics. *Br Med J.* **1992**; 305: 1421-24.
- Asbury, W.H.;** Darsey, E.H.; Rose, W.B.; Murphy, J.E.; Buffington, D.E.; Capers, C.C.. Vancomycin pharmacokinetics in neonates and infants: a retrospective evaluation. *Ann Pharmacother.* **1993**; 27: 490-6.
- Assael, B.M.;** Cavanna, G.; Jusko, W.J.; Marini, A.; Sereni, F. Multiexponential elimination of gentamicin. A kinetic study during development. *Dev Pharmacol Ther.* **1980**; 1: 171-81.
- Avent, M.L.;** Kinney, J.S.; Istre, G.R.; Whitfield, J.M. Gentamicin and tobramycin in neonates: comparison of a new extended dosing interval regimen with a traditional multiple daily dosing regimen. *Am J Perinatol.* **2002**; 19(8): 413-19.

Bibliografia

Bafalluy, M.A.M.; Trocóniz, I.F.; Muner, D.S.; Silva, R.M.; Aranda, G.A.; Galiana, G.G. Análisis farmacocinético poblacional de gentamicina en neonatos. *Farmácia Hosp.* **2001**; 25(5): 284-92.

Bhatt-Mehta, V.; Scumacher, R.E.; Faix, R.G.; Leady, M.; Brenner, T.. Lack of vancomycin-associated nephrotoxicity in newborn infants: a case-control study. *Pediatr.* **1999**; 103 (4): 1-4.

Baier, R.J.; Way, S.; Bocchini, J.A.; Brown, E.G. Selective use of vancomycin to prevent coagulase-negative staphylococcal nosocomial bacteremia in high risk very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J.* **1998**; 17: 179-83.

Baillie, G.R.; Eisele, G.; Venezia, R.A.; Yocum, D.; Hollister, A.. Prediction of serum vancomycin concentrations following intraperitoneal loading doses in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with peritonitis. *Clin Pharmacokinet.* **1992**; 22 (4): 298-307.

Bajaj, M.; Palmer, K. Gentamicin usage in newborn – a simple end practical regime. *Pharm World Sci.* **2004**; 26(4):242-4.

Bantar, C.; Sartori, B.; Vesco, E.; Helft, C.; Saúl, M.; Salamone, F.; Oliva, M.E.. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis.* **2003**; 37: 180-6.

Barefield, E.S.; Philips III, J.B. Vancomycin prophylaxis for coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *J. Pediatr.* **1994**; 125: 230-2.

Barger, A.; Fuhst, C.; Wiedemann, B. Pharmacological indices in antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother.* **2003**; 52: 893-98.

Barrington, K.; Brion, L.P. Dopamine vs no treatment to prevent renal dysfunction in indomethacin-treated preterm newborn infants. *The Cochrane Library, Issue 3*, **2002**; Oxford: Update software.

Barza, M.; Sheife, R.T. Drug therapy reviews: antimicrobial spectrum, pharmacology and therapeutic use for antibiotics. Part 4: aminoglycosides. *Am J Hosp Pharm.* **1977**; 34: 723-37.

Bauer, L.A. Primer on clinical pharmacokinetics. *Am J Hosp Pharm.* **1983**; 40: 1637-41.

Bauer, L.A. Applied clinical pharmacokinetics. 1th edition. McCraw-Hill, Medical Publishing Division (eds). New York. **2001**; 135-41.

Begg, E.J.; Barclay, M.L.; Kirkpatrick, C.J.M. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin Pharmacol.* **1999**; 47: 23-30.

Bell, E.F.; Acarregui, M.J.. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants (Cochrane Review). The Cochrane Library 2004, 2: Update Software, Oxford.

Besunder, J.B.; Reed, M.D.; Blumer, J.L. Principles of drug biodisposition in the neonate. A critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface (Part I). *Clin. Pharmacokinet.* **1988a**; 14: 189-216.

Besunder, J.B.; Reed, M.D.; Blumer, J.L. Principles of drug biodisposition in the neonate. A critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface (Part II). *Clin Pharmacokinet.* **1988b**; 14: 261-86.

Bezirtzoglou, E.; Golegou, S.; Savvaidis, I.; Bezirtzoglou; C.; Beris, A.; Xanakis, T. A relationship between serum gentamicin concentrations and minimal inhibitory concentration. *Drugs Exp Clin. Res.* **1996**; XXII: 57-60.

Bjornson, D.C.; Hiner, W.O.; Potyk, R.P.; Nelson, B.A.; Lombardo, F.A.; Morton, T.A.; Larson, L.V.; Martin, B.P.; Sikora, R.G.; Cammarata, F.A. Effect of pharmacists on health care outcomes in hospitalized patients. *Am J Hosp Pharm.* **1993**; 50: 1875-84.

Blackbourn, J.; Sunderland, V.B. Impact of pharmacist intervention on oral theophylline therapy in adult inpatients. *Drug Intell Clin Pharm.* **1987**; 21: 811-6.

Bleyer, V.A. Principles of drug therapy in infants and children. Em: *Introduction to Clin Pediatrics*. Smith, Philadelphia. **1977**; 37-42.

Bibliografia

Bleyzac, N.; Varnier, V.; Labaune, J.M.; Corvaisier, S.; Maire, P.; Jelliffe, R.W.; Putet, G.; Aulagner, G. Population pharmacokinetics of amikacin at birth and intraindividual variability in renal maturation. *Eur J Pharmacol.* **2001**; 57: 499-504.

Bond, C.A.; Raehl, C.L.; Pitterle, M.E.; Franke, T. Health care professional staffing, hospital characteristics, and hospital mortality rates. *Pharmacotherapy.* **1999**; 19(2): 130-8.

Brown, R.D.; Campoli-Richards, D.M. Antimicrobial therapy in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinet.* **1989**; 17: S105-15.

Brown, G. Assessing the clinical impact of pharmacists' interventions. *Am J Hosp Pharm.* **1991**; 48: 2644-7.

Brown, G.R.; Miyata, M.; McCormack, P. Drug concentration monitoring: an approach to rational use. *Clin Pharmacokinet.* **1993**; 24(3): 187-194.

Bryan, L.E.; Kwan, S. Roles of ribosomal binding membrane potential and electron transport in bacterial uptake of streptomycin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* **1983**; 23 (6): 835-45.

Buck, M.L. Vancomycin pharmacokinetics in neonates receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Pharmacoth.* **1998**; 18 (5): 1082-86.

Buck, M.L. Recent advances in pediatric pharmacokinetics. *Pediatr Pharmacoth.* **2003**; 9 (12): 1-4.

Buck, M.L. Pharmacotherapy self-assessment program (PSAP) – Module 9, Pediatrics. 3th edition. American college of clinical pharmacy. (eds). Kansas City. **2003a**; 179-202.

Bueva, A.; Guignard, J.P. Renal function in preterm neonates. *Pediatr Res.* **1994**; 36: 572-7.

Buffington, D.E.; Lampasona, V.; Chandler, M.H.H. Computers in pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* **1993**; 25(3): 205-16.

Burkle, S.W. Development and implementation of clinical pharmacokinetic services. *Am J Hosp Pharm.* **1990**; 47: 391-4.

Burstein, A.H.; Gal, P.; Forrest, A.. Evaluation of sparse sampling strategy for determining vancomycin pharmacokinetics in preterm neonates: application of optimal sampling theory. *Ann Pharmacother.* **1997**; 31: 980-3.

Burton, M.E.; Barter, D.C.; Chen, P.S.; Day, R.B.; Huber, P.J.; Vasko, M.R. A bayesian feedback method of aminoglycoside dosing. *Clin Pharmacol Ther.* **1985**; 37: 349-57.

Burton, M.E.; Gentle, D.L.; Vasko, M.R.. evaluation of a Bayesian method for predicting vancomycin dosing. DICP, *Ann Pharmacolther.* **1989**; 23: 294-300.

Calvo, M.V.; Garcia, M.J.; Lanao, J.M.. Farmacocinética clínica. Em: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) eds. *Farmacia Hospitalaria.* 2ª edición. Madrid. Editorial Médica Internacional S.A. **1992**: 436-70.

Campbell, H. Single or multiple daily doses of aminoglycosides. *Br Med. J.* **1996**; 313: 490-91.

Capparelli, E.V.; Lane, J.R.; Romanowski, G.L.; McFeely, E.J.; Murray, W.; Sousa, P.; Kildoo, C.; Connor, J.D.. The influences of renal function and maturation on vancomycin elimination in newborns and infants. *J Clin Pharmacol.* **2001**; 41: 927-34.

Carling, P.; Fung, T.; Killion, A.; Terrin, N.; Barza, M.. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol.* **2003**; 24: 699-706.

Carroll, D.J.; Austin, G.E.; Stajich, G.V.; Miyahara, R.K.; Murphy, J.E.; Ward, E.S. Effect of education on appropriateness of serum drug concentration determination. *Ther Drug Monit.* **1992**; 14: 81-4.

Carvalho, A.; Fonseca, C.; Falcão, F.; Pereira, T.A.; Freitas, O.; Parrinha, A.; Costa, M.; Rodrigues, M.J.; Ceia, F.; Luís, A.S.. Monitorização individualizada da terapêutica com gentamicina por métodos farmacocinéticos. *Acta Médica Portuguesa.* **1996**; 9: 187-95.

Centers for disease control and prevention. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance recommendations of the hospital infection control practices advisory committee (HICPAC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* **1995**; 44 (RR12): 1-13.

Bibliografía

Chan, G.L.C. Alternative dosing strategy for aminoglycosides: impact on efficacy, nephrotoxicity, and ototoxicity. *Drug Intell Clin Pharm.* **1989**; 23: 788-94.

Chattopadhyay, B. Newborns and gentamicin – how much and how often? *J Antimicrob Chemother.* **2002**; 49: 13-16.

Clopés, E.; Cells, I.C.; Esteban, M.L.S.; Riba, R.F.; Lechuga, M.G.; Ramos, J. Intervenciones farmacéuticas (parte II): validación de la metodología utilizada para medir el impacto. *Farm Hosp.* **2000**; 24 (4): 215-20.

Cockcroft, D.W.; Gault, M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* **1976**; 16: 31-41.

Cone-Jr, T. Historical review and recent advances in neonatal and perinatal medicine. Chapter 2 – Perspectives in neonatology. Smith, GF; Vidyasager, D. (eds). Mead Johnson Nutritional Division. **1980**.

Cordero, L.; Timan; C.J.; Waters, H.H.; Sachs, L.A. Mean arterial pressures during the first 24 hours of life in \leq 600- gram birth weight infants. *J Perinatol.* **2002**; 22: 348-53.

Cos, M.A.; Gomez-Ullate, J.; Gomez, F.; Armijo, J.A. Time course of trough serum gentamicin concentrations in preterm and term neonates. *Clin Pharmacokinet.* **1992**; 23: 391-401.

Costarino, A.T.; Baumgart, S.; Norman, M.E.; Polin, R.A. Renal adaptation to extrauterine life in patients with respiratory distress syndrome. *AJDC.* **1985**; 139: 1060-63.

Craft, A.P.; Finer, N.N.; Barrington, K.J.. Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. *The Cochrane Library, Volume (1),* **2003**; Oxford: Update software.

Craig, W.A.; Vogelman, B. The postantibiotic effect. *Annals of Internal Medicine.* **1987**; 106: 900-2.

Cunha, B. Aminoglycosides: Current role in antimicrobial therapy. *Pharmacotherapy.* **1988**; 8: 334-350.

Dancer, S.J. The problem with cephalosporins. *J Antimicrob Chemother.* **2001**; 48: 463-78.

Dauber, I.M.; Krauss, A.N.; Symchych, P.S.; Auld, P.A.M. Renal failure following perinatal anoxia. *J Pediatr.* **1976**; 88 (5): 851-55.

Delgado, R.G.; Romero, A.S.; Gil, R.T.; Macián, A.M. Monitorización de niveles séricos de gentamicina en neonatos. Utilidade para el ajuste de dosis. *Anales Españoles de Pediatra.* **1997**; 46: 47-52.

Destache, C.J.; Meyer, S.K.; Padomek, M.T.; Ortemeier, B.G. Impact of a clinical pharmacokinetic service on patients treated with aminoglycosides for gram-negative infections. *Drug Intell. Clin. Pharm.* **1989**; 23: 33-8.

DiCenzo, R.; Forrest, A.; Sligh, J.C.; Cole, C.; Guillet, R. A gentamicin pharmacokinetic population model and once-daily dosing algorithm for neonates. *Pharmacoth.* **2003**; 23(5): 585-91.

Dominguez-Gil, A. Clinical pharmacokinetics. *J. Pharm.Clin.* **1987**; 6: 91-100.

Donato, M.T.; Castell, J.V. Strategies and molecular probes to investigate the role of cytochrome P450 in drug metabolism. *Clin Pharmacokinet.* **2003**; 42 (2): 153-78.

Drug Information. *American Hospital Formulary Service (AHFS).* American Society of Hospital Pharmacists. Bethesda (USA). **2005**: 462-9.

Drukker, A.; Guignard, J-P. Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. *Curr Opin Pediatr.* **2002**; 14: 175-82.

Echeverria, P.; Siber, G.R.; Paisley, J.; Smith, A.L.; Smith, D.H.; Jaffe, N. Age-dependent dose response to gentamicin. *J Pediatr.* **1975**; 87(5): 805-8.

Edwards, C.; Low, D.C.; Bissenden, J.G. Gentamicin dosage for newborn. *The Lancet.* **1986**; 3: 508-09.

El-Desoky, E.S.; Sheikh, A.A.; Al Hammadi, A.Y. aminoglycoside and vancomycin serum concentration monitoring and mortality due to neonatal sepsis in Saudi Arabia. *J Clin Pharm Ther.* **2003**; 28: 479-83.

Elhanan, K.; Siplovich, L.; Raz, R. Gentamicin once-daily versus thrice-daily in children. *J Antimicrob Chemother.* **1995**; 35: 327-32.

Bibliografia

El-Sayed, Y.M. Correlation between nephrotoxicity and pharmacokinetic parameters of gentamicin. *J Clin Pharm. Ther.* **1994**; 19: 267-71.

EMEA. Discussion paper on the impact of renal immaturity when investigating medicinal products intended for paediatric use. London, 16 December **2004**; *CPMP/PEG/35132/03*.

Evans, N. Volume expansion during neonatal intensive care: do we know what we are doing? *Sem Neonat.* **2003**; 8: 315-23.

Evans, N.J.; Rutter, N.; Hadgraft, J.; Phil, D.; Parr, G. Percutaneous administration of theophylline in the preterm infant. *J Pediatr.* **1985**; 107: 307-11.

Fann, B.D'A. Fluid and electrolyte balance in the pediatric patient. *J Inf Nurs.* **1998**; 21 (3): 153-59.

Fattinger, K.; Vozeh, S.; Olafsson, A.; Vlcek, J.; Wenk, M.; Follath, F.. Netilmicin in the neonate: population pharmacokinetic analysis and dosing recommendations. *Clin Pharmacol Ther.* **1991**; 50: 55-65.

Faura, C. C.; Feret, M.A.; Horga, J.F. Monitoring serum levels of gentamicin to develop a regimen for gentamicin dosage in newborns. *Ther. Drug Monitor.* **1991a**; 13: 268-76.

Faura, C. C.; Garcia, M.R.; Horga, J.F. Changes in gentamicin serum levels and pharmacokinetic parameters in the newborn in the course of treatment with aminoglycoside. *Ther Drug Monitor.* **1991b**; 13: 277-80.

Fofah, O.O.; Karmen, A.; Piscitelli, J.; Brion, L. Failure of prediction of peak serum vancomycin concentrations from trough values in neonates. *Pediatr Infect Dis J.* **1999**; 18(3): 299-301.

Fonseca, H.; Durão, V. Importância da farmacocinética em pediatria. *Rev Port Pediatr,* **1990**; 21: 349-53.

Frattarelli, D.A.C.; Ergun, H.; Lulic-Botica, M.; Lehr, V.T.; Aranda, J.V. Vancomycin elimination in human infants with intrauterine growth retardation. *Pediatr Infect Dis J.* **2005**; 24: 979-83.

- Friis-Hansen, B.** Body water compartments in children: changes during growth and related changes in body composition. *Pediatrics*. **1961**; 28: 169-81.
- Gabriel, M.H.**; Kildoo III, C.W.; Gennrich, J.L.; Modanlou, H.D.; Collins, S.R. Prospective evaluation of a vancomycin dosage guideline for neonates. *Clin Pharm*. **1991**; 10: 129-32.
- Gagliardi, L.** Possible indomethacin-aminoglycoside interaction in preterm infants. *J Pediatr*. **1985**; 107 (6): 991-992.
- Gal, P.** Therapeutic drug monitoring in neonates: problems and issues. *Drug Intell Clin Pharm*. **1988**; 22: 317-323.
- Gal, P.** Pharmacotherapy self-assessment program (PSAP) – Module 9, Pediatrics. 3th edition. American college of clinical pharmacy. (eds). Kansas City. **2003**; 1-37.
- Galiana, G.G.**; Bafalluy, M.A.M.; Guasch, X.D.; Riba, R.F.; Santos, A.P.L.; Valls, O.A.. Comportamiento farmacocinético de la vancomicina en neonatos de edad postconcepcional ≤ 32 semanas. Propuesta de una pauta de dosificación. *An Esp Pediatr*. **1996**; 45: 167-71.
- Gallini, F.**; Romagnoli, L. M.C.; Tortorolo, G.M.G. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age ≤ 32 weeks. *Pediatr Nephrol.* **2000**; 15: 119-24.
- Gatta, M.M.F.**; Fruns, I.; Hernández, J.M.; Caballero, D.; Miguel, J.F.S.; Lanao, J.M.; Hurlé, A. D-G.. Vancomycin pharmacokinetics and dosage requirements in hematologic malignancies. *Clin Pharm*. **1993**; 12: 515-20.
- Gatta, M.M.F.**; Calvo, M.V.; Fruns, I.; Domínguez-Gil, A. Normalization de un servicio de farmacocinetica clinica. *Rev SEFH XIII*. **1989**; 5: 357-61.
- Gaylord, M.S.**; Wright, K.; Lorch, K.L.V; Walker, E. Improved fluid management utilizing humidified incubators in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. **2001**; 21: 438-43.
- Giacoaia, G.P.** The future of neonatal therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monitor*. **1990**; 12: 311-15.

Bibliografía

Giacoa, G.P.; Schentag, J.J. Pharmacokinetics and nephrotoxicity of continuous intravenous infusion of gentamicin in low birth weight infants. *J Pediatr.* **1986;** 109: 715-19.

Gilman, J.T. Therapeutic drug monitoring in the neonate and pediatric age group. *Clin Pharmacokinet.* **1990;** 19: 1-10.

Gilman, J.T.; Gal, P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data collection in children and neonates. *Clin Pharmacokinet.* **1992;** 23: 1-9.

Goodman, L.S.; Gilman, A.G. Agentes antimicrobianos. Los aminoglucósidos. Em: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* 7ª Ed. Panamericana, Madrid. **1989.**

Gordjani, N.; Burghard, R.; Leititis, J.U.; Brandis, M. Serum creatinine and creatinine clearance in healthy neonates and prematures during the first 10 days of life. *Eur J Pediatr.* **1988;** 148: 143-45.

Gortner, L.; Bensau, U.; Brand, M.; Hellwege, H.H.; Hieronimi, G.; Jorch, G.; Reiter, H.L.; Versmold, H. Drug utilisation in very preterm infants in neonatal intensive care units. *Dev Pharmacol Ther.* **1991;** 17: 167-71.

Gortner, L. Drug utilisation in preterm and term neonates. *Pharmacoeconomics.* **1993;** 4: 437-45.

Griffith, R.S. Vancomycin use and historical review. *J Antimicrob Chemother.* **1984;** 14: 1-5.

Grimsley, C.; Thomson, A.H. Pharmacokinetics and dose requirements of vancomycin in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* **1999;** 81: F221-7.

Gross, J.R.; Kaplan, S.L.; Kramer, W.G.; Mason Jr., E.O.. Vancomycin pharmacokinetics in premature infants. *Pediatr Pharmacol.* **1985;** 5: 17-22.

Guignard, J-P.; Jonh, E.G. Renal function in the tiny, premature infant. *Clin Perinatol.* **1986;** 13(2): 377-401.

Guignard, J-P.; Torrado, A.; Mazouni, S.M.; Gautier, E. Renal function in respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* **1976;** 88 (5): 845-50.

- Hammett-Stabler, C.A.;** Jonhs, T.. Laboratory guidelinefor monitoring of antimicrobial drugs. *Clin Chem.* **1998**; 44 (5): 1129-40.
- Hartnoll, G.** Basic principles and practical steps in the management of fluid balance in the newborn. *Sem Neonat.* **2003**; 8: 307-13.
- Hartnoll, G.;** Bétrémieux, P.; Modi, N. Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation on body composition in 25 to 30 week gestational age infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* **2000**; 82: F24-8.
- Hawkey, C.J.;** Hodgson, S.; Norman, A.; Daneshmend, T.K.; Garner, S.T. Effect of reactive pharmacy intervention on quality of hospital prescribing. *Br Med J* **1990**; 300: 986-90.
- Hayani, K.C.;** Hatzopoulos, F.K.; Frank, A.L.; Thummala, M.R.; Hantsch, M.J.; Schitz, B.M.; John, E.G.; Vidyasagar, D. Pharmacokinetics of once-daily dosing of gentamicin in neonates. *J Pediatr.* **1997**; 131: 76-80.
- Haycock, G.B.** Management of acute and chronic renal failure in the newborn. *Sem Neonat.* **2003**; 8: 325-34.
- Hoog, M.;** Schoemaker, R.C.; Mounon, J.W.; van den Hanker, J.N. Vancomycin population pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacol Ther.* **2000**; 67: 360-7.
- Hoog, M.;** Mounon, J.W.; Schoemaker, R.C.; Verduin, C.M.; van den Hanker, J.N. Extended-interval dosing of tobramycin in neonates: implications for therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacol Ther.* **2002**; 71: 349-58.
- Hoog, M.;** Mounon, J.W.; van den Hanker, J.N. Vancomycin. Pharmacokinetics and administration regimens in neonates. *Clin. Pharmacokinet.* **2004**; 43(7): 417-40.
- Hoy, C.M.;** Wood, C.M.; Hawkey, P.M.; Puntis, J.W. Duodenal microflora in very-low-weight neonates and relation to necrotizing enterocolitis. *J Clin Microbiol.* **2000**; 68 (12): 4539-47.
- Huntress, J.D.;** Possidente, C.J.; Harry, D.J. Documenting pharmacists' interventions on a hospital's mainframe computer system. *Am J Hosp Pharm.* **1990**; 47: 2711-5.

Bibliografia

Isaacs, D. Rationing antibiotic use in neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* **2000**; 82: F1-2.

Ismail, R.; Haq, A.H.; Azman M.; Rahman, A.F. Therapeutic drug monitoring of gentamicin: a 6-year follow-up audit. *J Clin Pharm Therap.* **1997**; 22: 21-5.

Izquierdo, M.; Lanao, J.M.; Cervero, L.; Jimenez, N.V.; Dominguez-Gil, A. Population pharmacokinetics of gentamicin in premature infants. *Ther Drug Monitor.* **1992**; 14: 177-83.

Jackson, G.G.; Lolans, V.T.; Daikos, G.L. The inductive role of ionic binding in the bactericidal and postexposure effects of aminoglycoside antibiotics with implications for dosing. *J Infect Dis.* **1990**; 162: 408-13.

James, A.; Koren, G.; Mlliken, J.; Soldin, S.; Prober, C.. Vancomycin pharmacokinetics and dose recommendations for preterm infants. *Antimicrob Agents Chemother.* **1987**; 31 (1): 52-4.

Jarret, R.V.; Marinkovich, G.A.; Gayle, E.L.; Bass, J.W.. Individualized pharmacokinetic profiles to compute vancomycin dosage and dosing interval in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J.* **1993**; 12 (2): 156-7.

Johnson, A.P.; Uttley, A.H.C.; Woodford, N.; George, R.C. Resistance to vancomycin and teicoplanin: an emerging clinical problem. *Clin Microbiol Rev.* **1990**; 3(3): 280-91.

Kahmeter, G.; Dahlager, J.L. Aminoglycoside toxicity: a review of clinical studies published between 1975 and 1982. *J Antimicrob Chemother.* **1984**; 13 (Suppl. A): 9-22.

Kauffman, R.E.; Kearns, G.L. Pharmacokinetics studies in paedriatic patients: clinical and ethical considerations. *Clin Pharmacokinet.* **1992**; 23(1): 10-29.

Kasik, J.W.; Jenkins, S.; Leuschen, M.P.; Nelson, R.M. Post conceptional age and gentamicin elimination half-life. *J Pediatr.* **1985**; 106: 502-5.

Kasperek, M.M.; Wetmore, R.W. Pharmacist clarification of medication orders as a pharmacy management tool. *Am J Hosp Pharm.* **1991**; 48: 2649-51.

- Kavvadia, V.;** greenough, A.; Dimitriou, G.; Forsling, M.L. Randomized trial of two levels of fluid in the perinatal period – effect of fluid balance, electrolyte and metabolic disturbances in ventilated VLBW infants. *Acta Paediatr.* **2000**; 89: 237-41.
- Kelly, H.W.** Pharmacotherapy of pediatric lung disease: differences between children and adults. *Clin Chest Med.* **1987**; 8 (4): 681-94.
- Kelman, A.W.;** Thomson, A.H.; Whiting, B.; Bryson, S.M.; Steedman, D.A.; Mawer, G.E.; Samba-Donga, L.A. Estimation of gentamicin and volume of distribution in neonates and young children. *Br J Clin Pharmacol.* **1984**; 18: 685-92.
- Kenyon, C.F.;** Knoppert, D.C.; Lee, S.K.; Vandenberghe, H.M.; Chance, G.W. Amikacin Pharmacokinetics and suggested dosage Modifications for the preterm infant. *Antimicrob Agents Chemother.* **1990**; 34(2): 265-8.
- Kildoo, C.W.;** Lin, L-M.; Gabriel, M.H.; Folli, H.L.; Mondanlou, H.D. Vancomycin pharmacokinetics in infants: relationship to postconceptional age and serum creatinine. *Dev Pharmacol Ther.* **1990**; 14: 77-83.
- Kimelblatt, B.J.;** Bradbury, K.; Chodoff, L.; Aggour, T.; Mehl, B. Cost-benefit analysis of on aminoglycoside monitoring service. *Am J Hosp Pharm.* **1986**; 43: 1205-9.
- Klingenberg, C.;** Smabrekke, L.; Lier, T.; Flaegstad, T. Validation of a simplified netilmicin dosage regimen in infants. *Scand J Infect Dis.* **2004**; 36: 474-9.
- Knight, J.A.;** Davis, E.; Manouilov, K.; Hoie, E.B. The effect of postnatal age on gentamicin pharmacokinetics in neonates. *Pharmacoth.* **2003**; 23(8): 992-996.
- Koren, G.;** Leeder, S.; Harding, E.; Jacques, D.; McLeod, S.M. Optimization of gentamicin therapy in very low birth weight infants. *Pediatr Pharmacol.* **1985**; 5: 79-87.
- Koren, G.;** Barzilay, Z.; Greenwald, M. Tenfold errors in administration of drugs doses: a neglected iatrogenic disease in pediatrics. *Pediatrics.* **1986**; 77(6): 848-849.
- Koren, G.;** James, A.. Vancomycin dosing in preterm infants: prospective verification of new recommendations. *J Pediatr.* **1987**; 110 (5): 797-8.

Bibliografia

Koren, G. Therapeutic drug monitoring principles in the neonate. *Clin Chemistry*. **1997**; 43 (1): 222-7.

Koren, G.; Kearns, G.L.; Reed, M.; Pons, G. Use of healthy children as volunteers in drug studies: the ethical debate. *Clin Pharmacol Ther*. **2003**; 73: 147-52.

Koup, J.R. Single-point prediction methods: a critical review. *Drug Intell Clin Pharm*. **1982**; 16: 855-62.

Krauss, D.M. Pediatrics. Developmental pharmacotherapeutics.

<http://www.uic.edu/classes/pmpr/pmpr652/Final/krauss/pedsdev.html> (12-8-04)

Langhendries, J.P.; Battisti, O.; Bertrand, J.M.; François, A.; Darimont, J.; Ibrahim, S.; Tulkens, P.M.; Bernard, A.; Buchet, J.P.; Scalais, E.. Once-a-day administration of amikacin in neonates: assessment of nephrotoxicity and ototoxicity. *Dev Pharmacol Ther*. **1993**; 20: 220-30.

Langlass, T.M.; Mickle, T.R. Standard gentamicin dosage regimen in neonates. *Am J Health-Syst Pharm*. **1999**; 56: 440-3.

Lanao, J.M.; Calvo, M.V.; Mesa, J.A.; Martín-Suárez, A.; Carbajosa, M.T.; Miguelez, F.; Dominguez-Gil, A. Pharmacokinetics basis for the use of extended interval dosage regimens of gentamicin in neonates. *J Antimicrob Chemother*. **2004**; 54: 193-8.

Leader, W.G.; Chandler, M.H.H.; Castiglia, M.. Pharmacokinetic optimisation of vancomycin therapy. *Clin Pharmacokinet*. **1995**; 28 (4): 327-42.

Leake, R.D.; Trygstad, C.W. Glomerular filtration rate during the period of adaptation to extrauterine life. *Pediat Res*. **1977**; 11: 959-62.

Leape, L.L.; Cullen, D.J.; Clapp, M.D.; Burdick, E.; Demonaco, H.J.; Erickson, J.I.; Bates, D.W. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* **1999**; 282: 267-70.

Leititis, J.U.; Zimmerhackl, L.B.; Burghard, R.; Gordjani, N.; Brandis, M.. Evaluation of local renal function in newborn infants under tobramycin therapy. *Dev Pharmacol Ther*. **1991**; 17: 154-60.

- Leonard, A.E.**; Koren, G.; Stevenson, D.K.; Prober, C.G.. Vancomycin pharmacokinetics in very low birth weight neonates. *Pediatr Infect Dis J.* **1989**; 8 (5): 282-6.
- Lesko, S.M.**; Epstein, M.F.; Mitchell, A.A. Recent patterns of drug use in newborn intensive care. *J Pediatr.* **1990**; 116: 985-90.
- Levin, B.**; Cohen, S.S.; Birmingham, P.H. Effect of pharmacist intervention on the use of serum drug assays. *Am J Hosp Pharm.* **1981**; 38: 845-51.
- Linder, N.**; Edwards, R.; McClead, R.; Mortensen, M.E.; Walson, P.; Koren, G.. Safetu of vancomycin with or without gentamicin in neonates. *Neonatal Network.* **1993**; 1 2 (8): 27-30.
- Lingvall, M.**; Reight, D.; Broadbent, R. The effect of sepsis upon gentamicin pharmacokinetics in neonates. *Br J Clin Pharmacol.* **2005**; 59 (1): 54-61.
- Lingwood, B.E.**; Coghlan, J.P.; Ward, L.C.; Charles, B.G.; Colditz, P.B. Prediction of aminoglycoside distribution space in neonates by multiple frequency bioelectrical impedance analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* **1999**; 55: 671-6.
- Litovitz, T.** Implication of dispensing cups in dosing errors and pediatric poisonings: a report from the American Association of Poison Control Centers. *Ann Pharmacother.* **1992**; 26: 917-8.
- Long, D.**; Koren, G.; James, A.. Ethics of drug studies in infants: how many samples are required for accurate estimation of pharmacokinetic parameters in neonates?. *J Pediatr.* **1987**; 111: 918-21.
- Lopez-Samblas, A.M.**, Torres, C.L.; Wang, H.; Fener, W.J.; Golberg, R.N. Effectiveness of a gentamicin dosing prot *Ann Pharmacother.* **1992**; 26: 534-7.
- Lorenz, J.M.**; Kleinman, L.I.; Kotagal, U.R.; Reller, M.D. Water balance in very low-birth-weight infants: relationship to water and sodium intake and effect on outcome. *J Pediatr.* **1982**; 101(3): 423-32.
- Lorenz, J.M.**; Kleinman, L.I.; Ahmed, G.; Markarian, K. Phases of fluid and electrolyte homeostasis in the extremely low birth weight infant. *Pediatrics* **1995**; 96(3): 484-9.

Bibliografia

Lorenz, J.M. Assessing fluid and electrolyte status in the newborn. *Clin Chim.* **1997**; 43(1): 205-10.

Lorenz, J.M. The outcom of extreme prematurity. *Sem Perinatol.* **2001**; 25(5): 348-59.

Lorenz, J.M. Fluid and electrolyte therapy and chronic lung disease. *Curr Opin Pediatr.* **2004**; 16: 152-6.

Lott, R.S.; Hayton, W.L. Estimation of creatinine clearance from serum creatinine concentration – a review. *Drug Intell Clin Pharm.* **1978**; 12: 140-150.

Lui, K.; Bryson, S.M.; Irwin, D.B.; costello, S.. Evaluation of bayesian forecasting for individualized gentamicin dosage in infants weighing 1000g or less. *AJDC.* **1991**; 145: 463-7.

Machado, J.K.K.; Feferbaum, R.; Dinis, E.M.A.; Okay, T.S.; Ceccon, M.E.J.; Vaz, F.A.C. Monitoring the treatment of sepsis with vancomycin in term newborn infants. *Rev Hosp Clin Med S. Paulo.* **2001**; 56(1): 17-24.

MacDoug, A.; Ling, E.W.; Levine, M. Vancomycin pharmacokinetics and dosing in premature neonates. *Ther Drug Monit.* **1995**; 17: 319-26.

MaClaurin, J.C. Changes in body water distribution the first two weeks of life. *Arch Dis Childh.* **1966**; 41: 286-91.

McLeod, D.C.; Taylor, W.J. Therapeutic drug monitoring as a standard of care. *Drug Intell Clin Pharm.* **1985**; 19: 473-4.

Madaras-Kelly, K.. Optimizing antibiotic use in hospitals: the role of population-based antibiotic surveillance in limiting antibiotic resistance. *Pharmacotherapy.* **2003**; 23 (12): 1627-33.

Maddox, R.R. Reimbursement for pharmacokinetic services. *Drug Intell Clin Pharm.* **1987**; 21: 289-92.

Mahmood, I. A Bayesian approach for the estimation of pharmacokinetic parameters in children. *Am J Ther.* **2003**; 10: 88-92.

- Mancini, A.J.;** Sookdeo-Drost, S.; Madison, K.C.; Smoller, B.R.; Lane, A.T. Semipermeable dressings improve epidermal barrier function in premature infants. *PediatrRes.* **1994**; 36: 306-14.
- Marra, F.;** Partovi, N.; Jewesson, P.. Aminoglycoside administration as a single daily dose. *Drugs.* **1996**; 52 (3): 344-70.
- Martindale, The Extra Pharmacopeia.** 29th edition. Reynolds, J.E.F.; Parfitt, K. (eds).London; The Pharmaceutical Press. **1990**.
- Mathews, A.;** Bailie, G.R. Clinical pharmacokinetics, toxicity and cost effectiveness analysis of aminoglycosides and aminoglycoside dosing services. *J Clin Pharm Ther.* **1987**; 12: 273-91.
- Matrai-Kovalskis, Y.;** Greenberg, D.; Shinwell, E.S.; Fraser, D.; Dagan, R. Positive blood cultures for coagulase-negative staphylococci in neonates: does highly selective vancomycin usage affect outcome? *Infection.* **1998**; 26(2): 85-92.
- Mattie, H.;** Craig, W.A.; Pechère, J.C. Determinants of efficacy and toxicity of aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother.* **1989**; 24: 281-93.
- Matzke, G.R.;** Burkle, w.S.; Lucarotti, R.L.. Gentamicin and tobramycin dosing guidelines: an evaluation. *Drug Intell Clin Pharm.* **1983**; 17: 425-32.
- Matzke, G.R.;** St Peter, W.L. Clinical Pharmacokinetics 1990. *Clin Pharmacokinet.* **1990**; 18: 1-19.
- McCraken, G.H.;** Nelson, J.D. Aminoglycosides. In: McCracken, GD; Nelson, JD, eds. Antimicrobial therapy for newborn. *New York: Grune & Stratton, Inc.* **1977**.
- McCraken, G.H.;** Mize, S.D.; Threlkeld, N. Intraventricular gentamicin therapy in gram-negative bacillary meningitis in infancy. *Lancet.* **1980**; 1: 787-791.
- McMullin, S.T.;** Hennenfent, J.A.; Ritchie, D.J.; Huey, W.Y.; Lonergan, T.P.; schaff, R.A.; Tonn, M.E.; Bailey, T.C. A prospective, randomized trial to assess the cost impact of pharmacist-initiated interventions. *Arch Intern Med.* **1999**; 159: 2306-9.

Bibliografia

Meunier, F.; Van der Auwera, P.; Schmitt, H.; Maertelaer, V.; Klastersky, J. Pharmacokinetics of gentamicin after IV infusion or IV bolus. *J Antimicrob Chemother.* **1987**; 19: 225-31.

Micali, G.; Bhatt, R.H.; Distefano, G.; Caltabiano, L.; Cook, B.; Fischer, J.H.; Solomon, L.M.; West, D.P. Evaluations of transdermal theophylline pharmacokinetics in neonates. *Pharmacotherapy.* **1993**; 13(4): 386-90.

Millar, M.; Wilks, M.; Costeloe, K. Probiotics for preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* **2003**; 88: F354-8.

Milsap, R.L.; Hill, M.R.; Szeffler, S.J. Special pharmacokinetic considerations in children. Em: Evans, W.E.; Schentag, J.G.; Jusko, W.J. eds. *Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring.* 3th edition. Vancouver WA; Applied Therapeutics, Inc. **1992**; 10.1–32.

Miranda, J.C.; Schimmel, M.M.; James, L.S.; Spinelli, W.; Rosen, T.S. Gentamicin kinetics in the neonate. *Pediatr Pharmacol.* **1985**; 5: 5761.

Miron, D. Once daily dosing of gentamicin in infants and children. *Pediatr Infect Dis J.* **2001**; 20: 1169-73.

Modi, N. Clinical implications of postnatal alterations in body water distribution. *Sem Neonat.* **2003**; 8: 301-6.

Modi, N. Management of fluid balance in the very immature neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* **2004**; 89: F108-11.

Moller, J.C.; Nelskamp, I.; Jensen, R.; Reiss, I.; Kohl, M.; Gatermann, S.; Iven, H.; Gortner, L.. Comparison of vancomycin and teicoplanin for prophylaxis of sepsis with coagulase negative staphylococci (CONS) in very low birth weight (VLBW) infants. *J Perinat Med.* **1997**; 25: 361-7.

Moore, R.D.; Smith, C.R.; Lipsky, J.J.; Mellits, D.; Lietman, P.S.. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med.* **1984**; 100: 352-7.

Morgan, D.J.; Bray, K.M. Lean body mass as a predictor of drug dosage. *Clin Pharmacokinet.* **1994**; 26 (4): 292-307.

- Morselli, P.L.** Clinical pharmacology of the perinatal period and early infancy. *Clin Pharmacokinet.* **1989**; 17 (Suppl. 1): 13-28.
- Mulhall, A.**; Louvois, J.; Hurley, R. Incidence of potentially toxic concentrations of gentamicin in the neonate. *Arch Dis Childhood.* **1983**; 58: 897-900.
- Murphy, J.E.** Evaluation of gentamicin pharmacokinetics and dosing protocols in 195 neonates. *Am J Health-Syst Pharm.* **1998**; 55: 2280-8.
- Murphy, J.E.** Prediction of gentamicin peak and trough concentrations from six extended-interval dosing protocols for neonates. *Am J Health-Syst Pharm.* **2005**; 62 (15): 823-7.
- Murray, D.J.**; Forbes, R. Neonatal physiology and pharmacology. *Hosp Formul.* **1989**; 24: 140-52.
- Nahata, M.C.**; Powell, D.A.; Durrell, D.E.; Miller, M.A.; Glazer, J.P. Inpatient variation in tobramycin kinetics in low birth weight infants during first postnatal week. *Eur J Clin Pharmacol.* **1984**; 26: 647-49.
- Nahata, M.C.** Lack of nephrotoxicity in pediatric patients receiving concurrent vancomycin and aminoglycoside therapy. *Chemother.* **1987**; 33: 302-4.
- Nakea, R.**; Nakea, T. Diffusion of aminoglycoside antibiotics across the outer membrane of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* **1982**; 22: 554-9.
- Nandi-Lozano, E.**; Ramirez-Lopez, E.; Ávila-Figueroa, C.. Monitoreo clínico farmacológico de los niveles séricos de vancomicina en pacientes pediátricos. *Rev Invest Clin.* **2003**; 55 (3): 276-80.
- Naqvi, S.H.**; Keenan, W.J.; Reichley, R.M. Vancomycin pharmacokinetics in small, seriously ill infants. *Am J Dis Child.* **1986**; 140: 107-10.
- Nelson, J.D.** *Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy* **2000-2001**.
- Nelson, M.N.** Historical review and recent advances in neonatal and perinatal medicine (Ch. 1). Smith, G.F.; Vidyasagar, D. (eds). Mead Johnson nutritional division. **1980**. URL: <http://www.neonatology.org/classics/mj1980/ch01.html>.

Bibliografía

Neofax, A manual of drugs used in neonatal care. 13th edition. Raleigh, North Carolina; Acorn Publishing, USA. **2002**.

Nicolau, D.P.; Freeman, C.D.; Belliveau, P.P.; Nightingale, C.H.; Ross, J.W.; Quintiliani. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother.* **1995**; 139 (3): 650-5.

Noone, P.; Parsons, T.M.C.; Pattison, J.R.; Slack, R.C.B.; Garfield-Davies, D. Experience in monitoring gentamicin therapy during treatment of serious gram-negative sepsis. *British Med J.* **1974**; 1: 477-81.

Notarianni, L.J. Plasma protein binding of drugs in pregnancy and in neonates. *Clin Pharmacokinet.* **1990**; 18: 20-36.

Ordovás, J.P.; Ronchera, C.L.; Poveda, J.L.; Jiménez, N.V.; López, R.. J. Selection of optimal prophylactic aminoglycoside dosage in cancer patients: population pharmacokinetic approaches. *J Clin Pharm Ther.* **1994**; 19: 47-56.

Owens Jr, R.C.; Fraser, G.L.; Stogsdill, P. Antimicrobial stewardship programs as a means to optimize antimicrobial use. *Pharmacother.* **2004**; 24 (7): 896-908.

Paap, C.M.; Nahata, M.C. Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in neonates. *Clin Pharmacokinet.* **1990**; 19: 280-318.

Paap, C.M.; Sharpe, G.L.. Overestimation of serum vancomycin concentrations using a fluorescence polarization immunoassay (TDx) in preterm neonates. *Dev Pharmacol Ther.* **1993**; 20: 174-9.

Paap, C.M.; Nahata, M.C. Prospective evaluation of ten methods for estimating creatinine clearance in children with varying degrees of renal dysfunction. *J Clin Pharm Ther.* **1995**; 20: 67-73.

Pabst, R.C.; Starr, K.P.; Qaiyumi, S.; Schwalbe, R.S.; Gewolb, I.H. The effect of application of aquaphor on skin condition, fluid requirements, and bacterial colonization in very low birth weight infants. *J Perinatol.* **1999**; 19(4): 278-83.

- Pawlotsky, F.;** Thomas, A.; Kergueris, M.F.; Debillon, T.; Roze, J.C. Constant rate infusion of vancomycin in premature neonates: a new dosage schedule. *Br J Clin Pharmacol.* **1998**; 46: 163-67.
- Peck, C.C.;** D'Argenio, D.Z.; Rodman, J.H. Analysis of pharmacokinetic data for individualizing drug dosage regimens. Em: Evans, W.E.; Schentag, J.G.; Jusko, W.J. eds. *Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring.* 3th edition. Vancouver WA; Applied Therapeutics, Inc. **1992**; 3.1-3.31.
- Pestana, M.H.;** Gageiro, J.N. *Análise de dados para ciências sociais. A complementaridade do SPSS.* 1ª edição. Lisboa. Edições Sílabo, Lda. **1998**
- Polsderfer, R.** Therapeutic drug monitoring in neonates. *ACPE American Council Pharmaceutical Education.* **2002**; ##056-999-02-030-H01: 1-14.
- Puthoff, T.D.** Fluids and electrolytes manegement. *NBIN.* **2004**; 4(2): 98-105.
- Rajchgot, P.;** Prober, C.G.; Soldin, S.; Perlman, M.; Good, F.; Harding, E.; Klein, J.; MacLeod, S. Aminoglycoside-related nephrotoxicity in the premature newborn. *Clin Pharmacol Ther.* **1984**; 35(1): 394-401.
- Rastogi, A.;** Agarwal, G.; Pyati, S.; Pildes, R.S... Comparasion of two gentamicin dosing schedules in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J.* **2002**; 21: 234-40.
- Reed, M.D.;** Kliegman, R.M.; Weiner, J.S. The clinical pharmacology of vancomycin in seriously ill preterm infants. *Pediatr Res.* **1987**; 22: 360-3.
- Reed, M.D.** Developmental pharmacology: relationship to drug use. *Drug Intell Clin Pharm.* **1989**; 23: S 21-6.
- Reighley, R.M.;** Ritchie, D.J.; Bailey, T.C. Analysis of various creatinine clearence formulas in predicting gentamicin elimination in patients with low serum creatinine. *Pharmacotherapy.* **1995**; 15: 625-30.
- Riba, R.F.;** Estela, A.C.; esteban, M.L.S.; Cels, I.C.; Lechuga, M.G.; Sánchez, S.L.; Sanz, R.T.; Aranda, G.A.; Álvarez, F.C.; Peláez, M.G.; Arcusa, O.M.; Soler, G.S.; Mazó, M.S. Intervenciones farmacéuticas (parte I): metodologia y evaluacion. *Farm Hosp.* **2000**; 24 (3): 136-44.

Bibliografia

Rice, H.E.; Caty, M.G.; Glick, P.L.. Fluid therapy for the pediatric surgical patient. <http://www.emedicine.com/ped/topic2954.html> (14-01-2005)

Rocha, M.J.; Almeida, A.M.; Afonso, E.; Martins, V.; Santos, J.; Leitão, F.; Falcão, A.C. The kinetic profile of gentamicin in premature neonates. *J Pharm Pharmacol.* **2000**, 52: 1091-7.

Rodvold, K.A.; Blum, R.A.; Fischer, J.H.; Zokufa, H.Z.; Rotschafer, J.C.; Crossley, K.B.; Riff, L.J.. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* **1988**; 32 (6): 848-52.

Rodvold, K.A.; Gentry, C.A.; Plank, G.; Kraus, D.M. Bayesian forecasting of serum vancomycin concentrations in neonates and infants. *Ther Drug Monit.* **1995**; 17: 239-46.

Rodvold, K.A.; Everett, J.A.; Pryka, R.D.; Kraus, D.M.. Pharmacokinetics and administration regimens of vancomycin in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinet.* **1997**; 33 (1): 32-51.

Romano, S.; Gatta, M.M.F.; Calvo, M.V.; Caballero, D.; Dominguez-Gil, A.; Lanao, J.M. Population pharmacokinetics of amikacin in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother.* **1999**; 44: 235-42.

Romano, S.; González, P.; Tejada, P.; Antón, J.; Aguado, J.M.; Lanao, J.M. Influence of diagnostic and treatment factors in the population pharmacokinetics of gentamicin. *J Clin Pharm Therap.* **1998**; 23: 141-8.

Ronchera-Oms, C.L.; Tormo, C.; Ordovás, J.P.; Abad, J.; Jiménez, N.V. Expanded gentamicin volume of distribution in critically ill adult patients receiving total parenteral nutrition. *J Clin Pharm Therap.* **1995**; 20: 253-8.

Rowland, M.; Tozer, T.N. Age and weight. Em: Rowland, M.; Tozer, T.N, eds. *Clinical Pharmacokinetics: concepts and applications*. 2nd edition. Lea & Febiger; Philadelphia. **1989**: 218-37.

Rowe, P.C. *The Harriet Lane Handbook*; ed. 11. Chicago; Year Book Medical. **1987**.

Rudd, P.T.; Hughes, E.A.; Placzek, M.M.; Hodes, D.T. Reference ranges for plasma creatinine during the first month of life. *Arch. Dis. Childhood.* **1983**; 58: 212-5.

- Rylance, G.W.** Neonatal pharmacology. *Textbook of Neonatology*. Robertson, N.R.C. 2nd edition. Corchill Livingston. **1992**; 1193-211.
- Sawchuk, R.J.**; Zaske, D.E.; Cipolle, R.J.; Wargin, W.A.; Strate, R.G. Kinetic model for gentamicin dosing with the use of individual patient parameters. *Clin Pharm Ther.* **1977**; 21: 362-9.
- Schaad, U.B.**; McCracken Jr, G.H.; Nelson, J.D.. Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients. *J Pediatr.* **1980**; 96 (1): 116-26.
- Schaad, U.B.**; Nelson, J.D.; McCracken Jr, G.H.. Pharmacology and efficacy of vancomycin for staphylococcal infections in children. *Rev Infect Dis.* **1981**; 3 (Suppl.): S282-8.
- Schackley, F.**; Roberts, P.; Heath, P.; Bowler, I.; Saunders, N.. Trough-only monitoring of serum vancomycin concentrations in neonates. *J Antimicrob Chemother.* **1998**; 41: 141-2.
- Schaible, D.H.**; Rocci Jr, M.L.; Alpert, G. A.; Campos, J.M.; Paul, M.H.; Polin, R.A.; Plotkin, S.A. Vancomycin pharmacokinetics in infants: relationships to indices of maturation. *Pediatr Inf Dis.* **1986**; 5(3): 304-8.
- Schentag, J.J.**; Adelman, M.H.. A microcomputer program for tobramycin consult services, based on the two-compartment pharmacokinetic model. *Drug Intell Clin Pharm.* **1983**; 17: 528-31.
- Schumacher, G.E.** Practical pharmacokinetic techniques for drug consultation and evaluation. IV: gentamicin blood level versus time profiles of various dosage regimens recommended for renal impairment. *Am J Hosp Pharm.* **1975**; 32: 299-308.
- Schumacher, G.E.** Using pharmacokinetics in drug therapy VII: pharmacokinetic factors influencing drug therapy in the aged. *Am J Hosp Pharm.* **1980**; 37: 559-62.
- Schwalbe, R.S.**; Ritz, W.J.; Verma, P.R.; Barranco, E.A.; Gilligan, P.H. Selection for vancomycin resistance in clinical isolates of *Staphylococcus haemolyticus*. *J Hosp Infect Dis.* **1990**; 161: 45-51.
- Scroccaro, G.**; Alminana, M.A.; Floor-Schreudering, A.; Hekster, Y.A.; Huon, Y. The need for clinical pharmacy. *Pharm World Sci.* **2000**; 21(1): 27-9.

Bibliografia

Seay, R.E.; Brundage, R.C.; Jensen, P.D.; Schilling, C.G.; Edgren, B.E. Population pharmacokinetics of vancomycin in neonates. *Clin Pharm Ther.* **1994**; 56: 169-75.

Semchuk, W.; Borgmann, J.; Bowman, L. Determination of a gentamicin loading dose in neonates and infants. *Ther Drug Monitor.* **1993**; 15: 47-51.

Semchuk, W.; Shevchuk, Y.M.; Sankaran, K.; Wallace, S.M. Prospective, randomized, controlled evaluation of a gentamicin loading dose in neonates. *Biol Neonate* **1995**; 67: 13-20.

Seri, I.; Tulassay, T.; Kizsel, J.; Machay, T.; Csomor, S. Cardiovascular response to dopamine in hypotensive preterm neonates with severe hyaline membrane disease. *Eur J Pediatr.* **1984**; 142: 3-9.

Sheiner, L.B.; Rosenberg, B.; Marathe, V.V. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm.* **1977**; 5: 445-79.

Sheiner, L.B.; Beal, S.L.; Rosenberg, B.; Marathe, V.V. Forecasting individual pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* **1979**; 28(3): 294-305.

Shirkey, H.C. Editorial comment: therapeutic orphans. *J Pediatr.* **1968**; 72(1): 119-20.

Shirkey, H.C. Farmacologia clínica e terapêutica pediátrica. Em: Avery, G.S. *Farmacologia Clínica y Terapêutica.* Ed. Salvat. Barcelona. **1983**.

Siegenthaler, W.; Bonetti, A.; Luthy, R. Aminoglycoside antibiotics in infectious diseases. An overview. *Am J Med.* **1986**; 80 (Suppl. 6B): 2-14.

Silva, R.; Reis, E.; Bispo, M.A.; Almeida, A.M.; Costa, I.M.; Falcão, F.; Palminha, J.M.; Falcão, A.C. The kinetic profile of vancomycin in neonates. *J Pharm Pharmacol.* **1998**; 50: 1255-60.

Skopnik, H.; Wallraf, R.; Wallraf, R.; Niers, B.; Troster, K.; Heimann, G. Pharmacokinetics and antibacterial activity of daily gentamicin. *Arch Dis Childhood.* **1992**; 67: 57-61.

- Smythe, M.A.;** Baumann, T.J.; Zarowitz, B.J.; Peterson, E.; Dumler, F. Relationship between values of bioelectrical impedance and creatinine clearance. *Pharmacoth.* **1990**; 10 (1): 42-6.
- Smith, C.R.;** Baughman, K.L.; Edwards, C.Q.; Rogers, F.J.; Lietman, P.S. Controlled comparison of amikacin and gentamicin. *N Engl J Med.* **1977**; 296: 349-53.
- Soldin, O.P.;** Soldin, S.J.. Review: therapeutic drug monitoring in pediatrics. *Ther Drug Monit.* **2002**; 24: 1-8.
- Spafford, P.S.;** Sinkin, R.A.; Cox, C.; Reubens, L.; Powell, R. Prevention of central venous catheter-related coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates. *J Pediatr.* **1994**; 125: 259-63.
- Spector, R.;** Park, G.D.; Johnson, G.F.; Vesell, E.S. Therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacol Ther.* **1988**; 43 (4): 345-53.
- Spivey, J.M.;** Gal, P. Vancomycin pharmacokinetics in neonates [letter]. *Am J Dis Child.* **1986**; 140: 856.
- Stamp, R.J.;** Mould, G.P. Muller, C.; Beulina, A. Performance of fluorescence polarization immunoassay reagents for carbamazepine, phenytoin, phenobarbitone, primidone, and valproic acid on a Cobas Fara II Analyser. *Ther Drug Monitor.* **1991**; 13: 518-522.
- Stewart, C.F.;** Hampton, E.M. Effect of maturation on drug disposition in pediatric patients. *Clin Pharm.* **1987**; 6: 548-64.
- Stolk, L.M.L.;** Degraeuwe, P.L.J.; Nieman, F.H.M.; Wolf, M.C.; de Boer, A. Population pharmacokinetics and relationship between demographic and clinical variables and pharmacokinetics of gentamicin in neonates. *Ther Drug Monitor.* **2002**; 24: 527-31.
- Strand, L.M.;** Cipolle, R.J.; Morley, P.C. Documenting the clinical pharmacist's activities: back to basics. *Drug Intell Clin Pharm.* **1988**; 22: 63-7.

Bibliografia

Szefler, J.S.; Ralph, J.W.; Clarke, D.F.; Buckwald, S.; Shen, D.; Schentag, J. Relationship of gentamicin concentrations to gestational age in preterm and term neonates. *J Pediatr.* **1980**; 97: 312-15.

Tambyah, P.A.; Marx, J.A.; Maki, D.G. Nosocomial infection with vancomycin-dependent enterococci. *Emerging Infectious Diseases.* **2004**; 10 (7): 1277-81.

Tan, W-H.; Brown, N.; Kelsall, A.W.; McClure, R.J.. Dose regimen for vancomycin not needing serum peak levels? *Arch Dis Chil Fetal Neonatal Ed.* **2002**; 87: F214-16.

Tange, S.M.; Grey, V.L.; Senecal, P.E. Therapeutic drug monitoring in pediatrics: a need for improvement. *J Clin Pharmacol.* **1994**; 34: 200-14.

Taylor, W.J.; Robinson, J.D.; Slaughter, R.L. Establishing a pharmacy-based therapeutic drug monitoring service. *Drug Intell Clin Pharm.* **1985**; 19: 818-24.

Tenover, F.C.; Weigel, L.M.; Appelbaum, P.C.; McDougal, L.K.; Chaitram, J.; McAllister, S.; Clark, N.; Killgore, G.; O'Hara, C.M.; Jevitt, L.; Patel, J.B.; Bozdogan, B.. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother.* **2004**; 48 (1): 275-80.

Thompson, P.J.; Greenough, A.; Hird, M.F.; Philpott-Howard, J.; Gamsu, H.R. Nosocomial bacterial infections in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr.* **1992**; 151: 451-4.

Thomson, A.H.; Way, S.; Bryson, S.M.; McGovern, E.M.; Kelman, A.W.; Whiting, B. Population pharmacokinetics of gentamicin in neonates. *Dev Pharmacol Ther.* **1988**; 11: 173-9.

Tobin, C.M.; Darville, J.M.; Thomson, A.H.; Sweeney, G.; Wilson, J.F.; MacGowan, A.P.; White, L.O. Vancomycin therapeutic drug monitoring: is there a consensus view? The results of a UK national external quality assessment scheme (UK NEQAS) for antibiotic assays questionnaire. *J Antimicrob Chemother.* **2002**; 50: 713-18.

Touw, J.D.; Proost, J.H.; Stevens, R.; Lafeber, H.N.; van Weissenbruch, M.M. Gentamicin pharmacokinetics in preterm infants with a patent and closed ductus arteriosus. *Pharm World Sci.* **2001**; 23(5): 200-4.

- Traud, S.L.;** Johnson, C.E. Comparison of methods of estimating creatinine clearance in children. *Am J Hosp Pharm.* **1980**; 37: 195-201.
- Tréluyer, J-M.;** Merlé, Y.; Semlali, A.; Pons, G. Population pharmacokinetic analysis of netilmicin in neonates and infants with use of a nonparametric method. *Clin Pharmacol Ther.* **2000**; 67(6): 600-9.
- Trissel, L.A.** *Handbook on Injectable Drugs.* 8th edition. American Society of Hospital Pharmacists **1994**: 484-97.
- Tulassay, T.;** Seri, I. Acute oliguria in preterm infants with hyaline membrane disease: interaction of dopamine and furosemide. *Acta Paediatr Scand.* **1986**; 75: 420-4.
- Uges, D.R.A.;** Schootstra, R. Changed pharmacokinetics under the influence of age. *Pharm Weekblad Sci Edit.* **1987**; 9: 50-5.
- Vanpée, M.;** Blennow, M.; Linné, T.; Herin, P.; Aperia, A. Renal function in very low birth weight infants: normal maturity reached during early childhood. *J Pediatr.* **1992**; 121: 784-88.
- Vervelde, M.L.;** Rademaker, C.M.A.; Krediet, T.G.; Flier, A.; van Asten, P.; van Dijk, A. Population pharmacokinetics of gentamicin in preterm neonates: evaluation of a once-daily dosage regimen. *Ther Drug Monitor.* **1999**; 21(5): 514-20.
- Walson, P.D.;** Edwards, R.; Cox, S. Neonatal therapeutic drug monitoring - its clinical relevance. *Ther Drug Monitor.* **1989**; 11: 425-30.
- Weber, W.;** Kewitz, G.; Rost, K.L.; Lobby, M.; Nitz, M.; Harnisch, L. Population kinetics of gentamicin in neonates. *Eur J Clin Pharmacol.* **1993**; 44 (Suppl. 4): S23-5.
- Whelton, A.** Therapeutic initiatives for the avoidance of aminoglycoside toxicity. *J Clin Pharmacol.* **1987**; 25: 67-81.
- Wilhelm, M.P.** Vancomycin. *Mayo Clin Proc.* **1991**; 66: 1165-70.
- Wilson, C.B.** Immunologic basis for increased susceptibility of the neonate to infection. *J Pediatr.* **1986**; 108 (1): 1-12.

Bibliografia

Wrishko, R.; Levine, M.; Khoo, D.; Abbott, P.; Harnilton, D. Vancomycin pharmacokinetics and Bayesian estimation in pediatric patients. *Ther Drug Monitor.* **2000**; 22: 522-31.

Zaritsky, A.; Chernow, B. Use of catecholamines in pediatrics. *J Pediatr.* **1984**; 105 (3): 341-350.

Zaske, D.E.; Sawchuk, R.J.; Gerding, D.N.; Strate, R.G. Increased dosage requirements of gentamicin in burn patients. *J Trauma.* **1976**; 16: 824-8.

Zokufa, Z.H.; Rodvold, K.A.; Blum, R.A.; Riff, L.J.; Fischer, J.H.; Crossley, K.B.; Rotschafer, J.C. Simulation of vancomycin peak and trough concentrations using five dosing methods in 37 patients. *Pharmacother.* **1989**; 9(1): 10-16.

Configured Drugs
 ABBOTT DIAGNOSTICS PRODUCTS GMBH
 MAX PLANCK RING 2
 6200 WIESBADEN-DELKENHEIM
 GERMANY

Drug: Gentamicina

Population: IG<30 semanas

Page: 1

Drug Basics

Molecular weight :	463.6	SDC units :	mcg/mL
Minimum trough :	0.5	Maximum trough :	2.0
Minimum peak :	6.0	Maximum peak :	10.0
Daily dose units :	mg/kg/dy	Maximum daily dose :	10.0
Peak sampling time :	0.5 hr	Display confidence intervals :	Yes
		Max drug concentration graphed :	15.0
Default model :	One compartment linear		
Adipose factor :			
CrCl formula :	Schwartz		

Dosage Forms

Intravenous :	Salt	Available dose
Name	factor	amounts (mg)
Gentamicin	1.0	

†

Input Limits

	Lower	Upper	Units
Age :			years
			months
	1	15	days
Infusion rate :	1.0	2000.0	mg/hr
Infusion duration :	5	30	minutes
Intravenous dose :	1.0	2000.0	mg
Oral dose :			mg
Intramuscular dose :			mg
Total drug concentration :	0.1	30.0	mcg/mL
Free drug concentration :			mcg/mL

Regimen Defaults:

Default calculator : Intermittent IV

Oral dose simulation	Interval :	hr
	[Mean] :	mcg/mL
	Doses :	

IM dose simulation	Interval :	hr
	[Mean] :	mcg/mL
	Doses :	

Bolus	[Max] :	mcg/mL
Continuous IV	Hours post bolus :	
	[ss] :	mcg/mL

Intermittent IV	Duration :	hr
	Interval :	hr
	[Peak] :	mcg/mL
	[Mean] :	mcg/mL
	[Trough] :	mcg/mL
	Doses :	

Drug: Gentamicina

Population: IG<30 semanas

Page: 2

Kinetic Parameters - One Compartment Linear Model

	Parameter	Units	Weight	Normalization exponent
	Vd	0.517	L/kg	dosing 1.0
	Cl	0.035	L/hr/kg	lean 1.0

†

Protein Binding Effects

Consider free fraction : No
 Average free fraction :
 Calculated/observed separation : 72.0 hr
 Restrictive hepatic elimination : No
 Restrictive renal elimination : No
 Adjust volume of distribution : No
 Free Fraction Formula:

Analysis Parameters

Implement dynamic parameter model : Yes
 Assay coefficient of variation : 0.15
 Assay sensitivity : 0.25
 Free assay sensitivity : 0.015
 Time weight drug concentrations : No
 Time weighting factor : 1.005
 Drug concentrations analyzed : total
 Convergence criteria : 0.001
 Default minimization technique : Marquardt-Levenberg
 Iterations (Marquardt-Levenberg) : 25
 Iterations (Nelder-Mead) : 5000
 Default oral absorption model : First-order
 Default IM absorption model : First-order
 Default integration technique : none (Beal)
 Maximum integration step size : 10.0
 Initial integration step size : 4.0
 Minimum integration step size : 0.01
 Maximum integration step error : 0.0005

Configured Drugs
 ABBOTT DIAGNOSTICS PRODUCTS GMBH
 MAX PLANCK RING 2
 6200 WIESBADEN-DELKENHEIM
 GERMANY

Drug: Gentamicina Population: 30<=IG<=34 semanas Page: 1

Drug Basics

Molecular weight :	463.6	SDC units :	mcg/mL
Minimum trough :	0.5	Maximum trough :	2.0
Minimum peak :	6.0	Maximum peak :	10.0
Daily dose units :	mg/kg/dy	Maximum daily dose :	10.0
Peak sampling time :	0.5 hr	Display confidence intervals :	Yes
		Max drug concentration graphed :	15.0
Default model : One compartment linear			
Adipose factor :			
CrCl formula : Schwartz			

Dosage Forms

Intravenous :	Salt factor	Available dose amounts (mg)
Name		
Gentamicin	1.0	

Input Limits

	Lower	Upper	Units
Age :			years
:			months
:	1	15	days
Infusion rate :	1.0	2000.0	mg/hr
Infusion duration :	5	30	minutes
Intravenous dose :	1.0	2000.0	mg
Oral dose :			mg
Intramuscular dose :			mg
Total drug concentration :	0.1	30.0	mcg/mL
Free drug concentration :			mcg/mL

Regimen Defaults:

Default calculator : Intermittent IV

Oral dose simulation	Interval :	hr
	[Mean] :	mcg/mL
	Doses :	

IM dose simulation	Interval :	hr
	[Mean] :	mcg/mL
	Doses :	

Bolus	[Max] :	mcg/mL
Continuous IV	Hours post bolus :	
	[ss] :	mcg/mL

Intermittent IV	Duration :	hr
	Interval :	hr
	[Peak] :	mcg/mL
	[Mean] :	mcg/mL
	[Trough] :	mcg/mL
	Doses :	

Drug: Gentamicina

Population: 30<=IG<=34 semanas

Page: 2

Kinetic Parameters - One Compartment Linear Model

	Parameter	Units	Weight	Normalization
	Vd	0.544	L/kg	dosing 1.0
	Cl	0.042	L/hr/kg	lean 1.0

†

Protein Binding Effects

Consider free fraction : No
 Average free fraction :
 Calculated/observed separation : 72.0 hr
 Restrictive hepatic elimination : No
 Restrictive renal elimination : No
 Adjust volume of distribution : No
 Free Fraction Formula:

Analysis Parameters

Implement dynamic parameter model : Yes
 Assay coefficient of variation : 0.15
 Assay sensitivity : 0.25
 Free assay sensitivity : 0.015
 Time weight drug concentrations : No
 Time weighting factor : 1.005
 Drug concentrations analyzed : total
 Convergence criteria : 0.001
 Default minimization technique : Marquardt-Levenberg
 Iterations (Marquardt-Levenberg) : 25
 Iterations (Nelder-Mead) : 5000
 Default oral absorption model : First-order
 Default IM absorption model : First-order
 Default integration technique : none (Beal)
 Maximum integration step size : 10.0
 Initial integration step size : 4.0
 Minimum integration step size : 0.01
 Maximum integration step error : 0.0005

Configured Drugs
 ABBOTT DIAGNOSTICS PRODUCTS GMBH
 MAX PLANCK RING 2
 6200 WIESBADEN-DELKENHEIM
 GERMANY

Drug: Vancomicina

Population: IPC<30 semanas

Page: 1

Drug Basics

Molecular weight :	1448.0	SDC units :	mcg/mL
Minimum trough :	5.0	Maximum trough :	10.0
Minimum peak :	20.0	Maximum peak :	40.0
Daily dose units :	mg/kg/dy	Maximum daily dose :	30.0
Peak sampling time :	1.0 hr	Display confidence intervals :	Yes
		Max drug concentration graphed :	80.0
Default model :	One compartment linear		
Adipose factor :	100.0		
CrCl formula :	Schwartz		

Dosage Forms

Intravenous :	Salt	Available dose
Name	factor	amounts (mg)
Vancomycin	1.0	

Input Limits

	Lower	Upper	Units
Age :			years
:		2	months
:	1		days
Infusion rate :	1.0	2000.0	mg/hr
Infusion duration :	30	60	minutes
Intravenous dose :	1.0	2000.0	mg
Oral dose :			mg
Intramuscular dose :			mg
Total drug concentration :	0.1	80.0	mcg/mL
Free drug concentration :			mcg/mL

Regimen Defaults:

Default calculator : Intermittent IV

Oral dose simulation	Interval :	hr
	[Mean] :	mcg/mL
	Doses :	

IM dose simulation	Interval :	hr
	[Mean] :	mcg/mL
	Doses :	

Bolus	[Max] :	mcg/mL
Continuous IV	Hours post bolus :	
	[ss] :	mcg/mL

Intermittent IV	Duration :	hr
	Interval :	hr
	[Peak] :	mcg/mL
	[Mean] :	mcg/mL
	[Trough] :	mcg/mL
	Doses :	

Drug: Vancomicina

Population: IPC<30 semanas

Page: 2

Kinetic Parameters - One Compartment Linear Model

	Parameter	Units	Weight	Normalization exponent
Vd	0.634	L/kg	dosing	1.0
Cl	0.057	L/hr/kg	lean	1.0

†

Protein Binding Effects

Consider free fraction : No
 Average free fraction :
 Calculated/observed separation : 72.0 hr
 Restrictive hepatic elimination : No
 Restrictive renal elimination : No
 Adjust volume of distribution : No
 Free Fraction Formula:

Analysis Parameters

Implement dynamic parameter model : No
 Assay coefficient of variation : 0.15
 Assay sensitivity : 0.25
 Free assay sensitivity : 0.15
 Time weight drug concentrations : No
 Time weighting factor : 1.005
 Drug concentrations analyzed : total
 Convergence criteria : 0.001
 Default minimization technique : Marquardt-Levenberg
 Iterations (Marquardt-Levenberg) : 25
 Iterations (Nelder-Mead) : 5000
 Default oral absorption model : First-order
 Default IM absorption model : First-order
 Default integration technique : none (Beal)
 Maximum integration step size : 10.0
 Initial integration step size : 4.0
 Minimum integration step size : 0.01
 Maximum integration step error : 0.0005

Configured Drugs
 ABBOTT DIAGNOSTICS PRODUCTS GMBH
 MAX PLANCK RING 2
 6200 WIESBADEN-DELKENHEIM
 GERMANY

Drug: Vancomicina

Population: 30<=IPC<=34 semanas

Page: 1

Drug Basics

Molecular weight :	1448.0	SDC units :	mcg/mL
Minimum trough :	5.0	Maximum trough :	10.0
Minimum peak :	20.0	Maximum peak :	40.0
Daily dose units :	mg/kg/dy	Maximum daily dose :	30.0
Peak sampling time :	1.0 hr	Display confidence intervals :	Yes
		Max drug concentration graphed :	80.0
Default model :	One compartment linear		
Adipose factor :	100.0		
CrCl formula :	Schwartz		

Dosage Forms

Intravenous :	Salt	Available dose
Name	factor	amounts (mg)
Vancomycin	1.0	

Input Limits

	Lower	Upper	Units
Age :			years
:		2	months
:	1		days
Infusion rate :	1.0	2000.0	mg/hr
Infusion duration :	30	60	minutes
Intravenous dose :	1.0	2000.0	mg
Oral dose :			mg
Intramuscular dose :			mg
Total drug concentration :	0.1	80.0	mcg/mL
Free drug concentration :			mcg/mL

Regimen Defaults:

Default calculator : Intermittent IV

Oral dose simulation	Interval :	hr
	[Mean] :	mcg/mL
	Doses :	

IM dose simulation	Interval :	hr
	[Mean] :	mcg/mL
	Doses :	

Bolus	[Max] :	mcg/mL
Continuous IV	Hours post bolus :	
	[ss] :	mcg/mL

Intermittent IV	Duration :	hr
	Interval :	hr
	[Peak] :	mcg/mL
	[Mean] :	mcg/mL
	[Trough] :	mcg/mL
	Doses :	

Drug: Vancomicina

Population: 30<=IPC<=34 semanas

Page: 2

Kinetic Parameters - One Compartment Linear Model

	Parameter	Units	Weight	Normalization exponent
	Vd	0.537	L/kg	dosing 1.0
	Cl	0.064	L/hr/kg	lean 1.0
Outpatient factor		1.0		
ka multiplier		1.0		
Bioavailability mult		1.0		

‡

Protein Binding Effects

Consider free fraction : No
 Average free fraction :
 Calculated/observed separation : 72.0 hr
 Restrictive hepatic elimination : No
 Restrictive renal elimination : No
 Adjust volume of distribution : No
 Free Fraction Formula:

Analysis Parameters

Implement dynamic parameter model : No
 Assay coefficient of variation : 0.15
 Assay sensitivity : 0.25
 Free assay sensitivity : 0.15
 Time weight drug concentrations : No
 Time weighting factor : 1.005
 Drug concentrations analyzed : total
 Convergence criteria : 0.001
 Default minimization technique : Marquardt-Levenberg
 Iterations (Marquardt-Levenberg) : 25
 Iterations (Nelder-Mead) : 5000
 Default oral absorption model : First-order
 Default IM absorption model : First-order
 Default integration technique : none (Beal)
 Maximum integration step size : 10.0
 Initial integration step size : 4.0
 Minimum integration step size : 0.01
 Maximum integration step error : 0.0005