



Ana Cristina dos Santos Andrade

Impacto da Aplicação da Monitorização Farmacocinética Clínica na Utilização da Amicacina

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

Fevereiro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Cristina dos Santos Andrade

Impacto da Aplicação da Monitorização Farmacocinética Clínica na Utilização da Amicacina

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

Fevereiro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

“Eu tentei 99 vezes e falhei, mas na centésima tentativa eu consegui, nunca desista de seus objetivos mesmo que esses pareçam impossíveis, a próxima tentativa pode ser a vitoriosa.”

Albert Einstein

Agradecimentos

A presente dissertação não teria sido realizada sem o importante apoio, incentivo, carinho e ajuda de algumas pessoas as quais estarei eternamente grata.

À Professora Doutora Ana Fortuna, minha orientadora, por todo o conhecimento transmitido, pelo apoio incondicional e incansável, pela imediata disponibilidade, generosidade, afeto, dedicação, ajuda, paciência, persistência e boa disposição;

À Professora Doutora Marília João Rocha, minha orientadora, por todo o apoio, ajuda, disponibilidade, paciência e ensinamentos transmitidos;

Aos meus pais, pela oportunidade e confiança, e por todo amor e apoio;

À minha irmã, Mariana, a minha tia Agostinha, por todo carinho, apoio, paciência e perseverança;

Ao meu namorado, Daniel, pelo amor e apoio incondicional, paciência e persistência;

À Joana e à Ana Francisco, pelo apoio e paciência;

A todos aqueles que se cruzaram neste momento da minha vida e que contribuíram de alguma forma para a concretização desta dissertação;

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todos os docentes com quem tive contacto por todos os ensinamentos.

Índice

Resumo	i
Abstract	iii
Lista de Figuras	v
Lista de Tabelas	vii
Lista de Abreviaturas	xi
I. Introdução	1
1.1. Resistência Bacteriana no Contexto Atual	3
1.1.1. Razões Subjacentes ao Desenvolvimento de Resistências Bacterianas	5
1.1.1.1. Uso Excessivo e Inadequado dos Antibióticos	6
1.1.1.2. Desenvolvimento de Genes e Mutações.....	7
1.1.1.3. Globalização.....	8
1.1.1.4. Procedimentos Excessivos ou Falta de Higienização.....	9
1.1.2. Mecanismos de Resistência	10
1.1.2.1. Resistência Inata.....	10
1.1.2.2. Resistência Adquirida	11
1.1.3. Principais Bactérias Multirresistentes.....	13
1.1.3.1. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	14
1.1.3.2. <i>Acinetobacter baumannii</i>	15
1.1.3.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16
1.1.3.4. <i>Enterobacter spp</i>	16
1.1.3.5. <i>Clostridium difficile</i>	17
1.1.3.6. <i>Enterococcus faecium</i>	17
1.1.3.7. <i>Staphylococcus aureus</i>	17
1.1.4. Procedimentos e Alternativas de Minimização da Resistência Antibacteriana.	18
1.2. Amicacina.....	20
1.2.1. Propriedades Físico-químicas da Amicacina	21

1.2.2.	Farmacocinética da Amicacina.....	22
1.2.2.1.	Absorção.....	23
1.2.2.2.	Distribuição.....	23
1.2.2.3.	Eliminação.....	24
1.2.3.	Farmacodinâmica da Amicacina.....	25
1.2.3.1.	Mecanismo de Ação.....	25
1.2.3.2.	Indicações.....	26
1.2.3.3.	Reações Adversas e Interações Medicamentosas.....	27
1.2.3.4.	Posologia e Margens Terapêuticas.....	29
1.3.	Fatores que Alteram a Farmacocinética e que Justificam a Monitorização Farmacocinética Clínica dos Aminoglicosídeos.....	33
1.4.	Doente Crítico.....	37
1.5.	Outcomes Clínicos.....	42
2.	Objetivos.....	45
2.1.	Objetivo Geral.....	47
2.1.1.	Objetivos específicos.....	47
3.	Material e Métodos.....	49
3.1.	Desenho do Estudo.....	51
3.2.	Seleção da Amostra.....	51
3.3.	Recolha de Dados.....	52
3.4.	Protocolo de Monitorização Farmacocinética Clínica.....	54
3.5.	Indicadores de Avaliação Clínica.....	55
3.6.	Análise Estatística.....	58
4.	Resultados e Discussão.....	59
4.1.	Caracterização Demográfica e Clínica da População em Estudo.....	61
4.2.	Subpopulação Não Oncológica.....	74
4.2.1.	Caracterização Demográfica e Clínica.....	74
4.2.2.	Avaliação dos Outcomes Clínicos.....	78

4.2.3. Avaliação dos <i>Outcomes</i> Clínicos em Função do Tipo de Infecção dos Doentes não Oncológicos.....	87
4.3. Subpopulação Oncológica	94
4.3.1. Caracterização Demográfica e Clínica.....	94
4.3.2. Avaliação dos <i>Outcomes</i> Clínicos.....	97
4.3.3. Avaliação dos <i>Outcomes</i> Clínicos em Função do Tipo de Infecção dos Doentes Oncológicos	102
5. Conclusão.....	109
6. Referências Bibliográficas	115

Resumo

O uso indiscriminado dos antibióticos e a falta de introdução no mercado de novos fármacos com ação antibiótica tem levado a uma crescente disseminação de múltiplos microrganismos multirresistentes.

No meio hospitalar esta realidade é cada vez mais assustadora e a resistência a este grupo farmacológico é reconhecido como um grave problema de saúde pública; a nível hospitalar ainda mais significativo. Como forma de, por um lado, maximizar a eficácia terapêutica e minimizar a ocorrência de reações adversas, e por outro lado diminuir a proliferação dos microrganismos e combater o desenvolvimento de resistências bacterianas, recorre-se à monitorização farmacocinética clínica (MFC) para avaliar as concentrações séricas ou plasmáticas do fármaco e, assim, individualizar e otimizar a terapêutica de cada doente com vista a obter concentrações terapêuticas eficazes.

A amicacina é um antibiótico que apresenta um amplo espectro de ação contra bactérias Gram-negativo, efeito pós-antibiótico, e tem efeito sinérgico com os β -lactâmicos no tratamento de infeções Gram-positivo. Por estas razões, é atualmente um antibiótico de eleição para o tratamento de infeções multirresistentes a nível hospitalar. Devido às suas características farmacocinéticas e estreita margem terapêutica, é um fármaco que deve ser submetido à MFC, por forma a individualizar e otimizar o regime posológico. Apesar destes benefícios, os custos associados e o pessoal especializado necessário para a sua execução, fazem com que a utilidade da MFC da amicacina seja por vezes posta em causa. Por essa razão, surge a presente dissertação que teve como objetivo avaliar o impacto da MFC da amicacina no sucesso terapêutico e na segurança da amicacina, bem como a influência que os erros cometidos durante a execução da monitorização e a terapêutica podem ter nos *outcomes* clínicos a nível terapêutico e toxicológico.

Assim, o presente trabalho consistiu num estudo observacional de carácter retrospectivo tendo por base os doentes internados no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra entre Janeiro de 2008 e Outubro de 2016 e que estavam sujeitos ao tratamento com amicacina, apresentando pelo menos uma MFC registada. A população inicial de 576 doentes foi dividida em duas subpopulações, não oncológica e oncológica, apresentando cada uma delas 354 e 222 doentes, respetivamente. Posto isto, foram analisados vários parâmetros e indicadores clínicos (creatinina sérica, clearance da creatinina, concentrações séricas da amicacina em pico e em

vale, dose administrada, dias de internamento e tratamento, estabilização dos leucócitos) tendo em conta o número de erros apresentados no protocolo de MFC.

Da análise dos resultados concluiu-se que em ambas as subpopulações e, independentemente do local de infeção, a execução correta da monitorização farmacocinética e a administração correta da amicacina determinam os *outcomes* clínicos, verificando-se um maior tempo de internamento e de tratamento com o aumento do número de erros identificados. Consequentemente, doses mais elevadas de amicacina eram administradas a esses doentes. Para além disso é de salientar a maior percentagem de óbitos observada nos grupos de maior número de erros identificados. No que diz respeito à estabilidade dos leucócitos, verificou-se também que eram necessários mais dias para atingir essa estabilização quando o número de erros era maior. Quanto à função renal, verificou-se que à medida que o número de erros aumentou, os incrementos de CrS se dispersavam mais (afastando-se mais de 0); sendo que o decréscimo da função renal foi mais evidente no grupo que apresentou mais erros. Estes factos sugerem que uma MFC mal executada pode comprometer a função renal do doente, promovendo a acumulação da amicacina o aparecimento de efeitos tóxicos.

Em suma, uma MFC bem executada acarreta muitos benefícios para o doente, para a equipa clínica e para o próprio hospital. Ao permitir uma recuperação mais célere por parte do doente, não só reduz os custos associados ao tratamento e internamento, como também diminui o tempo de contacto com outros doentes e a possibilidade de aquisição de infeções nosocomiais por microrganismos multirresistente.

Abstract

Currently, several microorganisms are classified as resistant against different antibiotic drugs. In hospitals, this reality is even worse and ascribed as a public health problem. In order to increase the efficacy and reduce the adverse effects, it is used pharmacokinetic drug monitoring (TDM). Based on drug plasma or serum concentrations, TDM aims at individualizing and optimizing drug posology in order to achieve therapeutic drug concentrations.

Amikacin has a wide range of action against Gram positive bacteria, post antibiotic effect, and a synergic effect with β -lactamic drugs. All these characteristics make amikacin a first line treatment against infections of multiresistant bacteria in hospitals. Due to its pharmacokinetic characteristics and short therapeutic range, amikacin is often subjected to TDM. However, due to the required economic efforts and specialized personal skills, the value of amikacin TDM is not always recognized. This thesis emerges in an attempt of evaluating the influence of the errors identified throughout the TDM protocol with the efficacy and toxicity of amikacin.

The observational study herein performed, included 576 patients admitted in CHUC between January 2008 and October 2016 in CHUC, treated with amikacin and controlled within at least one TDM. Two subpopulations were created: the oncologic group and the non-oncologic group (354 and 222 patients, respectively).

After analysing the two groups, it was observed that a TDM implementation with fewer errors was associated to safer and better therapeutic response, independently of the infection site.

Furthermore, it was observed that, as the number of errors increases, higher is the treatment period and the time of patient admission, the total administered amikacin dose and the number of deaths. In addition, higher number of error causes a prolonged time to achieve leucocits stabilization and increases the values of creatinine serum concentrations.

These findings suggest that an incorrect TDM may develop renal problems, with increased risk to accumulate amikacin and develop toxicological effects. In conclusion, a correct TDM exhibit advantages to the patient and to the hospital.

Lista de Figuras

Figura 1- Fases da Implementação de "Antibiotic Stewardship"	19
Figura 2- Estrutura química da amicacina	22
Figura 3- Distribuição da frequência das idades da população em estudo.....	62
Figura 4- Frequência relativa dos diagnósticos clínicos identificados nos doentes do estudo que apresentavam apenas 1 tipo de doença (n=497).	64
Figura 5- Frequência relativa dos microrganismos identificados nos doentes em estudo que se encontravam infetados por 1 microrganismo (n=371).	65
Figura 6- Frequência relativa do local de infeção bacteriana nos doentes em estudo que apresentavam infeção em apenas 1 local (n=465).	66
Figura 7- Distribuição das subpopulações Não oncológica e Oncológica segundo a idade.	69
Figura 8- Distribuição das subpopulações Não oncológica e Oncológica segundo a CL da amicacina.....	70
Figura 9- Distribuição das subpopulações Não oncológica e Oncológica segundo a constante de eliminação (Ke) da amicacina.	71
Figura 10- Distribuição das subpopulações Não oncológica e Oncológica segundo o volume de soro administrado.	72
Figura 11- Distribuição das subpopulações Não oncológica e Oncológica segundo a clearance da creatinina inicial.....	73
Figura 12- Distribuição da frequência das idades dos doentes não oncológicos.....	75
Figura 13- Frequência dos diagnósticos clínicos dos doentes não oncológicos que apresentavam apenas 1 tipo de doença (n=275)	76
Figura 14- Frequência relativa dos microrganismos identificados nos doentes não oncológicos que se apresentavam infetados apenas por 1 microrganismo (n=213).	77
Figura 15- Frequência relativa do local de infeção nos doentes não oncológicos que apresentavam infeção num único local (n=282).	78
Figura 16- Variação da concentração plasmática máxima de amicacina no RC de acordo com a estabilização dos leucócitos.....	82

Figura 17- Variação da concentração plasmática máxima de amicacina no RIA de acordo com a estabilização dos leucócitos.....	82
Figura 18- Comportamento da CrS ao longo do tratamento de amicacina de acordo com o número de erros nos doentes não oncológicos.....	85
Figura 19- Variação da concentração plasmática mínima da amicacina no RC de acordo com a administração de furosemida.....	86
Figura 20- Variação da concentração plasmática mínima da amicacina no RIA de acordo com a administração de furosemida.....	87
Figura 21- Distribuição da frequência de idade dos doentes oncológicos.....	95
Figura 22- Frequência relativa dos microrganismos identificados nos doentes oncológicos que se apresentavam infetados por apenas 1 microrganismo (n=158).....	96
Figura 23- Frequência relativa do local de infeção nos doentes oncológicos que apresentavam infeção em apenas 1 local (n=183).....	97
Figura 24- Variação das concentrações plasmáticas máximas da amicacina no RIA de acordo com estabilização dos leucócitos.....	100
Figura 25- Comportamento da CrS ao longo do tratamento de amicacina de acordo com o número de erros nos doentes oncológicos.....	100
Figura 26- Variação da concentração plasmática mínima da amicacina no RIA de acordo com a administração de furosemida.....	101

Lista de Tabelas

Tabela 1- Microrganismos para os quais a amicacina apresenta indicação terapêutica...	27
Tabela 2- Interações medicamentosas farmacodinâmicas com a amicacina.....	29
Tabela 3- Valores de referência da dose de amicacina, e valores de referência considerados para as concentrações plasmáticas máxima ($C_{máx}$) e mínima ($C_{mín}$) da amicacina, de acordo com o regime terapêutico.	32
Tabela 4- Equações aplicadas para a estimação do Peso Corporal Ideal e da Clearance da Creatinina.	53
Tabela 5- Caracterização demográfica e antropométrica dos doentes da amostra.	53
Tabela 6- Parâmetros e indicadores clínicos utilizados para avaliar os outcomes da população em estudo.....	55
Tabela 7- Caracterização demográfica e antropométrica dos doentes da amostra	61
Tabela 8- Famílias de bactérias identificadas na população em estudo	65
Tabela 9- Comparação da caracterização demográfica e antropométrica da população total e subpopulações.	68
Tabela 10- Caracterização da subpopulação não oncológica.....	74
Tabela 11- Características clínicas e farmacológicas dos doentes não oncológicos de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.....	79
Tabela 12- Variação dos outcomes clínicos observados nos doentes não oncológicos de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.....	80
Tabela 13- Classificação da função renal de acordo com a taxa de filtração glomerular.	83
Tabela 14- Indicadores da função renal dos doentes não oncológicos de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.	86
Tabela 15- Características clínicas e farmacológicas dos doentes não oncológicos de acordo com o local de infeção.	88
Tabela 16- Variação dos outcomes clínicos observados nos doentes não oncológicos de acordo com o local de infeção.	88

Tabela 17- Avaliação da função renal dos doentes não oncológicos de acordo com o local de infeção.	89
Tabela 18- Características clínicas e farmacológicas dos doentes não oncológicos com infeção no trato respiratório de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.....	90
Tabela 19- Variação dos outcomes clínicos observados nos doentes não oncológicos com infeção no trato respiratório de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.....	91
Tabela 20- Avaliação da função renal dos doentes não oncológicos com infeção no trato respiratório de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.	91
Tabela 21- Características clínicas e farmacológicas dos doentes não oncológicos com infeção no trato urinário de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.....	92
Tabela 22- Variação dos outcomes clínicos observados nos doentes não oncológicos com infeção no trato urinário de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.....	93
Tabela 23- Avaliação da função renal dos doentes não oncológicos com infeção no trato urinário de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.	93
Tabela 24- Caracterização da subpopulação oncológica.	94
Tabela 25- Características clínicas e farmacológicas dos doentes oncológicos de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.....	98
Tabela 26- Variação dos outcomes clínicos observados nos doentes oncológicos de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.....	99
Tabela 27- Avaliação da função renal dos doentes oncológicos de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.....	101
Tabela 28- Características clínicas e farmacológicas dos doentes oncológicos de acordo com o local de infeção.....	103
Tabela 29- Variação dos outcomes clínicos observados nos doentes oncológicos de acordo com o local de infeção.	103

Tabela 30- Avaliação da função renal dos doentes oncológicos de acordo com o local de infecção.	104
Tabela 31- Características clínicas e farmacológicas dos doentes oncológicos com infecção do cateter de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.	105
Tabela 32- Variação dos outcomes clínicos observados nos doentes oncológicos com infecção de cateter de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.....	106
Tabela 33- Avaliação da função renal dos doentes oncológicos com infecção do cateter de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.....	106
Tabela 34- Características clínicas e farmacológicas dos doentes oncológicos com infecção sistêmica de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.	107
Tabela 35- Variação dos outcomes clínicos observados nos doentes oncológicos com infecção sistêmica de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.....	108
Tabela 36- Avaliação da função renal dos doentes oncológicos com infecção sistêmica de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.....	108

Lista de Abreviaturas

C_{1h}/MIC- razão entre a concentração do fármaco 1 hora após o início da infusão com a concentração mínima inibitória

CDC- Centro de Controlo e Prevenção de Doenças

CHUC, EPE- Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

CL- Clearance

CL_{cr}- Clearance da creatinina

C_{max}- Concentração máxima

C_{max}/MIC- razão entre a concentração máxima do fármaco com a concentração mínima inibitória

C_{min}- Concentração mínima

CO₂- Dióxido de carbono

CrS- Creatinina Sérica

DNA- Ácido Desoxirribonucleico

DP- Desvio Padrão

ECDC- Centro Europeu de Controlo e Prevenção de Doenças

ESKAPE- *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e espécies *Enterobacter*

HUC- Hospitais da Universidade de Coimbra

IC- Insuficiência Cardíaca

ICC- Insuficiência Cardíaca Congestiva

IMC- Índice de Massa Corporal

IRA- Insuficiência Renal Aguda

IRC- Insuficiência Renal Crônica

K_e- Constante de eliminação

Máx- Máximo

MFC- Monitorização Farmacocinética Clínica

Mín- Mínimo

mRNA- Ácido Ribonucleico mensageiro

NDH-I- Metalobetalactamase “New Delhi”

OMS- Organização Mundial de Saúde

PCI- Peso Corporal Ideal

PCR- Proteína C Reactiva

PK- Farmacocinética

PK/PD- Farmacocinética/Farmacodinâmica

RC- Regime Convencional

RIA- Regime Intervalo Alargado

SGICM- Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento

SPSS- *Statistical Package for the Social Science*

TFG- Taxa de Filtração Glomerular

UE- União Europeia

V_d- Volume de distribuição

I. Introdução

1.1. Resistência Bacteriana no Contexto Atual

Ao longo dos tempos tem existido uma batalha constante entre os seres humanos e a população de microrganismos causadores de infeções e doenças (Tenover, 2006). Por isso, em meados do século 20 grandes avanços ocorreram no desenvolvimento de fármacos antimicrobianos e outros meios de controlo de infeção, os quais mudaram drasticamente toda a situação, melhorando as condições de saúde dos seres humanos (Tenover, 2006) e reduzindo consideravelmente as doenças infecciosas (Nesme e Simonet, 2015).

Na realidade, apesar de em 1896 um estudante francês, Ernest Duchesne, ter descoberto as propriedades antimicrobianas de *Penicillium* (Cantas *et al.*, 2013), apenas em 1928 é que se iniciou a era moderna dos antibióticos, graças a Alexander Fleming (Cantas *et al.*, 2013; Nesme e Simonet, 2015; Ventola, 2015). Desde então, os antibióticos transformaram a medicina moderna e começaram a salvar milhões de vidas (Ventola, 2015), principalmente a partir do início da década de 40 (Cantas *et al.*, 2013; Tenover, 2006; Ventola, 2015), altura em que a penicilina ficou disponível para uso no tratamento de infeções graves (Ventola, 2015), juntamente com o aparecimento das sulfonamidas sintéticas (Cantas *et al.*, 2013). Para além disso, os antibióticos também têm revolucionado a agricultura e a prática industrial (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013).

Os antibióticos não só tratam infeções como também desempenham um papel fundamental na sua prevenção, contribuindo para o desenvolvimento de grandes avanços na medicina e cirurgia, como é o caso de doentes administrados com doses elevadas de quimioterapia, ou que apresentam doenças crónicas (ex. diabetes, doença renal terminal ou artrite reumatóide), ou que tenham sido submetidos a cirurgias complexas (ex. transplantes de órgãos, substituições articulares ou cirurgia cardíaca) (Rice, 2008; Ventola, 2015).

Por outro lado, os antibióticos foram responsáveis pelo aumento da esperança média de vida a nível mundial, incluindo nos países em desenvolvimento, onde, apesar do saneamento pobre, os antibióticos diminuíram a morbidade e mortalidade causada por infeções alimentares e outras relacionadas com a pobreza (Ventola, 2015).

Em paralelo a estes benefícios para a espécie humana, desenvolve-se uma luta de sobrevivência por parte dos próprios microrganismos, uma vez que estes procuram adaptar-se e evitar o efeito dos antibióticos, tornando-se resistentes a estes. No entanto, o que está a mudar é a frequência desta resistência e o seu impacto sobre o ser humano (Huttner *et al.*, 2013).

De facto, a resistência antimicrobiana é um fenómeno microbiológico natural (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013), e tem-se verificado uma progressão da complexidade dos mecanismos de resistência desenvolvidos pelas bactérias à medida que a administração dos antibióticos aumenta (Tenover, 2006). Por essa razão, pouco tempo depois da sua introdução no mercado, surgiram os primeiros fenómenos de resistência contra a penicilina, os quais se tornaram um problema clínico substancial (Cantas *et al.*, 2013; Ventola, 2015), de tal forma que, na década de 1950, muitos dos avanços da década anterior ficaram ameaçados (Ventola, 2015). Em resposta a toda esta situação, novos antibióticos β -lactâmicos foram desenvolvidos e implementados na prática clínica, restaurando a confiança neste tipo de terapêutica (Ventola, 2015). Contudo, os sinais de resistência precederam o uso clínico de antibióticos e, desde então, a introdução de cada novo antibiótico é acompanhada de perto pela emergência de resistência que pode surgir contra ele (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013).

A idade de ouro dos antibióticos perdurou entre os anos 40 e os anos 90, aquando da descoberta e introdução da maioria destas moléculas usadas atualmente (Nesme e Simonet, 2015; Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013). Mas, quatro décadas de uso exagerado de antibióticos exerceram pressão seletiva sobre os microrganismos, o que permitiu a evolução da resistência antimicrobiana e a resistência a múltiplos fármacos, tornando redundantes classes inteiras de antibióticos e anunciando o fim da “era antibiótica” (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013). Desde 1987 que não há descobertas bem-sucedidas de novas classes de antibióticos (Huttner *et al.*, 2013). Em contra partida, há cada vez mais bactérias multirresistentes, particularmente aos antibióticos de primeira linha, de baixo espectro e baixo custo (Komolafe, 2003).

Na realidade, a crescente resistência antibacteriana tem um grande impacto nos *outcomes* clínicos, aumentando já as elevadas taxas de mortalidade e morbilidade, os custos de tratamento, incertezas de diagnóstico e falta de confiança na medicina ortodoxa (Santajit e Indrawattana, 2016), podendo comprometer o tratamento ou desencadear consequências graves, especialmente em doentes em estado crítico (Tenover, 2006). De facto, estudos epidemiológicos têm demonstrado uma relação direta entre o consumo de antibióticos e o surgimento e disseminação de bactérias resistentes (Ventola, 2015).

Desta forma, a resistência bacteriana torna-se um problema crescente de saúde pública, já que as infeções causadas por bactérias resistentes ou mesmo multirresistentes são cada vez mais difíceis e dispendiosas de tratar. Como consequência deste problema temos

maior tempo de permanência hospitalar, redução da qualidade de vida, maior probabilidade de morte devido ao tratamento inadequado ou atrasado, aumento da cobertura de seguro privado e custos adicionais para os hospitais (Cantas *et al.*, 2013). Portanto, o aumento da resistência aos antibióticos apresenta um enorme custo clínico e económico a longo prazo, sendo que a ineficácia terapêutica contra infeções comuns, que eram anteriormente de caráter rotineiro, podem desenvolver outras doenças graves e/ou crónicas, comprometer a capacidade motora e psíquica do doente e até mesmo desencadear a morte; a tudo isto acresce a estimativa de gastos anual de 1,5 mil milhões de euros na União Europeia (UE) (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013).

Em suma, todos estão em risco quando os antibióticos se tornam ineficazes, no entanto, as populações mais vulneráveis são as crianças, idosos e indivíduos imunodeprimidos, como doentes oncológicos e transplantados de órgãos (Cantas *et al.*, 2013). À medida que o desenvolvimento de antibióticos diminui e a resistência aumenta, as infeções associadas à saúde continuam a ser uma ameaça constante ao bem-estar dos doentes, com uma incidência de 7,1% na Europa (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013).

1.1.1. Razões Subjacentes ao Desenvolvimento de Resistências Bacterianas

Desde o fim dos anos 60 até ao início dos anos 80, novos antibióticos foram desenvolvidos para tentar resolver o problema da resistência bacteriana aos fármacos até então disponíveis (Ventola, 2015; World Health Organization, 2014); no entanto, a cada desenvolvimento de um novo fármaco antimicrobiano e sua introdução na clínica segue-se o desenvolvimento de novas resistências (Bassetti *et al.*, 2015; Cantas *et al.*, 2013; Tenover, 2006; Ventola, 2015; World Health Organization, 2014). A maioria dos antibióticos são compostos bioativos naturais, que são sintetizados, quer por bactérias quer por fungos, sendo a maioria deles provenientes do solo (Nesme e Simonet, 2015).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a resistência aos antibióticos “ocorre quando as bactérias se alteram em resposta ao uso de antibióticos utilizados para tratar infeções bacterianas tornando-os ineficazes” (World Health Organization, 2017). Este desenvolvimento de resistência é um processo evolutivo normal desenvolvido pelos microrganismos, mas tem sido acelerado por vários fatores, como o uso generalizado e indiscriminado dos antibióticos, associado frequentemente a uma utilização incorreta e a más práticas de higienização, à falta de desenvolvimento de novos fármacos pela indústria farmacêutica, e à crescente disseminação de genes resistentes entre bactérias (Bassetti *et al.*,

2015; Ventola, 2015; World Health Organization, 2014). Este último fator tem origem no próprio genoma bacteriano que codifica a resistência bacteriana após mutações ou ativação de genes (Cantas *et al.*, 2013), podendo ser adquirido por transferência horizontal de genes quando colonizam indivíduos da mesma espécie, ou mesmo entre pessoas e o ambiente (Basseti *et al.*, 2015).

Como resultado deste desenvolvimento de multirresistências pelos microrganismos, as infecções bacterianas voltam atualmente a ser uma ameaça (Ventola, 2015) e, a resistência parece inevitável uma vez que os microrganismos patogénicos resistentes são sempre rapidamente observados no ambiente clínico quando novas moléculas com ação antibiótica são introduzidas no mercado (Nesme e Simonet, 2015).

1.1.1.1. Uso Excessivo e Inadequado dos Antibióticos

O uso de antibióticos, quer em humanos quer em animais, tem-se banalizado e generalizado, verificando-se atualmente que cerca de 20 a 50% dos antibióticos utilizados em seres humanos e 40 a 80% em animais são desnecessários e altamente questionáveis (Komolafe, 2003; World Health Organization, 2014).

A extensão do uso de antibióticos à medicina veterinária surgiu logo após a sua disponibilização para o tratamento de doenças humanas, sendo anualmente em todo o mundo administradas grandes quantidades destes fármacos a animais no setor agrícola, de forma a assegurar uma produção de alimentos em quantidades suficientes (Cantas *et al.*, 2013). Assim, tem-se, por um lado, a possibilidade de ingestão pelos seres humanos de antibióticos usados na produção de bens alimentares e, por outro lado, a transferência das próprias resistências bacterianas entre espécies que podem ocorrer através da cadeia alimentar ou por contacto direto com a indústria alimentar, ou indiretamente com ambientes contaminados, fertilização na agricultura (Cantas *et al.*, 2013; Ventola, 2015).

O facto de em alguns países a aquisição de fármacos antibióticos não ser regulamentada, estando disponíveis sem receita médica, conduz a uma acessibilidade não controlada que passa pela compra tanto em farmácias, como no mercado à beira da estrada, ou mesmo por via *online*. Esta última possibilidade também os torna acessíveis em países onde a sua utilização está regulamentada, o que leva frequentemente a um subaproveitamento dos antibióticos e conseqüente aumento da pressão seletiva e da resistência antimicrobiana (Komolafe, 2003; Ventola, 2015).

Por outro lado, globalmente a prescrição incorreta mundialmente (Komolafe, 2003; Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013; Ventola, 2015), que apresenta um benefício terapêutico questionável, expõe os doentes a possíveis complicações da antibioterapia (Ventola, 2015). Vários estudos demonstram que a indicação do tratamento, a escolha do fármaco antibacteriano ou a duração da antibioterapia é incorreta em 30 a 50% dos casos (CDC, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e Prevention, 2013; Luyt *et al.*, 2014). Assim como também se verifica que 30 a 60% dos antibióticos prescritos em unidades de cuidados intensivos são desnecessários, inadequados, ou em posologias abaixo do ideal (Luyt *et al.*, 2014).

Em suma, a utilização correta e prescrição racional dos antibióticos nem sempre é observada a nível clínico, onde se verificam falhas na prescrição (incorreta, desnecessária ou indiscriminada), nem nas práticas agrícolas em larga escala, onde os antibióticos são utilizados no tratamento e profilaxia de doenças ou promoção do crescimento na pecuária e na produção de alimentos. Em consequência, todos estes fatores têm fomentado o aparecimento de microrganismos resistentes e proporcionado um ambiente propenso à disseminação e seleção de microrganismos multirresistentes a vários antibióticos (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013).

1.1.1.2. Desenvolvimento de Genes e Mutações

A nível genético, a resistência surge de forma endógena através de mutações pontuais cromossómicas aleatórias. As concentrações de antibióticos inferiores às concentrações mínimas inibitórias (MICs) alteram a fisiologia das células bacterianas e eucariotas o que pode promover o desenvolvimento de resistências, desencadeando alterações na expressão génica, transferência horizontal de genes e mutagenese (Ventola, 2015). A resistência pode ser endógena quando ocorre através de mutações pontuais cromossómicas aleatórias ou exógena quando é através de transferência horizontal de genes e da recombinação do DNA bacteriano com material genético estranho (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013).

Assim, o seu uso indiscriminado face a uma infeção real ou apenas temida, em doses não adequadas e por tempo indeterminado, força as bactérias que não morreram a adaptar-se. Estas bactérias sobreviventes, portadoras de genes de resistência aos fármacos a que estiveram expostas, podem transferi-los para outras estirpes, dentro do seu próprio género e espécie, ou mesmo a outras espécies não relacionadas. Está-se nestas circunstâncias perante uma forma de resistência adquirida, em que a bactéria anteriormente sensível ao antibiótico

desenvolve mecanismos de resistência, muitas vezes por mutação (que pode ocorrer independentemente do antibiótico estar ou não presente) ou pela aquisição de novo DNA. No entanto, é de salientar que há mecanismos de resistência intrínsecos, ou seja, são um traço de ocorrência natural decorrente da biologia do organismo (Komolafe, 2003).

A mutação é reconhecida como o mecanismo mais comum de desenvolvimento de resistência em bactérias, mas não é o único. Elas podem desenvolver uma diversidade de sistemas bioquímicos e genéticos para garantir a evolução e disseminação da resistência aos antibióticos que inclui a modificação do próprio antibiótico, tornando-o inativo, passando pela proteção do local de ação do antibiótico, reduzindo a sua absorção e/ou promovendo um rápido efluxo (Komolafe, 2003).

A aquisição de genes de resistência a antibióticos por transferência lateral de genes, de diferentes ambientes (ex.: solo, oceanos,...) para genomas patogénicos é ainda a origem mais provável de emergência de genes de resistência em ambiente clínico. Tal facto acontece a um ritmo acelerado, levando a um aumento da resistência aos antibióticos no meio clínico, sugerindo a pré-existência no ambiente “natural” de um conjunto de genes resistentes aos antibióticos (Nesme e Simonet, 2015). Os estudos têm demonstrado que as bactérias comensais e patogénicas compartilham genes de resistência aos antibióticos com bactérias do solo (Allen *et al.*, 2009; Forsberg *et al.*, 2012; Nesme *et al.*, 2014).

1.1.1.3. Globalização

A globalização permitiu o “turismo médico”, facilitando a propagação internacional da resistência (Huttner *et al.*, 2013).

As bactérias resistentes podem propagar-se, tornando-se no problema mais vasto de controlo de infeções, não só dentro da instituição de saúde, mas também nas comunidades (Tenover, 2006). A sua propagação dentro da comunidade coloca problemas adicionais óbvios para o controlo de infeção, pois não se restringem apenas às de cuidados continuados, mas também a outros ambientes de contacto social (Tenover, 2006); neste contexto, já é hoje reconhecido que o crescente movimento transfronteiriço e transcontinental de pessoas tem um grande impacto na propagação de bactérias multirresistentes (Cantas *et al.*, 2013; Komolafe, 2003). De certa forma, a globalização económica facilitou a distribuição dos antibióticos pelo mundo através da evolução das viagens e comércio, o que contribuiu para a rápida disseminação de resistência antimicrobiana (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013).

Já foi demonstrado que a rede internacional de comércio de produtos agro-alimentares permite uma rápida disseminação mundial de potenciais contaminantes através dos alimentos, que por sua vez transportam determinantes de resistência, e que são praticamente intratáveis no local de origem (Ercsey-Ravasz *et al.*, 2012).

Tudo isto tornou a resistência aos antibióticos um problema global com variações geográficas, particularmente onde a demanda de antibióticos é impulsionada pela alta incidência de doenças infecciosas (Komolafe, 2003). Além disso, o contacto pessoa-a-pessoa é um modo importante de transmissão, tanto na comunidade, como dentro dos estabelecimentos de saúde (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013), na medida em que as pessoas são o maior veículo de transporte de microrganismos de fácil transmissão.

1.1.1.4. Procedimentos Excessivos ou Falta de Higienização

Os produtos antimicrobianos vendidos para fins higiênicos ou de limpeza podem também contribuir para o desenvolvimento de resistências a antibióticos, uma vez que podem limitar o desenvolvimento de imunidade a antigénios ambientais tanto em crianças como em adultos. Consequentemente, a versatilidade do sistema imunológico pode ser comprometida, possivelmente aumentando a morbidade e mortalidade devido a infeções que normalmente não seriam virulentas (Ventola, 2015).

Os *habitats* de águas residuais representam o reservatório mais importante de bactérias e genes de resistência antibacteriana, sendo que os tratamentos não são suficientes para eliminar os resíduos de antibióticos (Cantas *et al.*, 2013). A falta de saneamento básico, que é mais comum nos países em desenvolvimento, é a chave para o controlo de infeções, mas mesmo em hospitais e clínicas modernas, a pressão exercida pelo mau uso dos antibióticos pode levar a surtos de microrganismos resistentes que facilmente podem ser disseminadas no meio ambiente. Desta forma há uma preocupação acrescida com a filtração das águas de escoamento superficial e das redes sanitárias pois, estes contêm microrganismos resistentes e/ou resíduos de antibióticos provenientes da descarga dos grandes centros hospitalares e agro-indústrias para o meio ambiente. A contaminação de água superficial pode levar à propagação subsequente de microrganismos resistentes através da cadeia alimentar, abastecimento de águas e também através das rotas comerciais internacionais (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013).

Há ainda que ter em consideração outra fonte de má utilização de antibióticos que conduz às resistências bacterianas e que passa pelas frequentes más práticas de armazenamento/transporte (temperatura) destes fármacos que podem conduzir à sua degradação (Komolafe, 2003).

1.1.2. Mecanismos de Resistência

As bactérias tornam-se cada vez mais habilidosas na arte de contornar os mecanismos de ação dos fármacos antibióticos e de derrubar todos os esforços feitos para os combater. Após cada vantagem alcançada, pela descoberta de um novo antibiótico ou mesmo pela combinação de compostos que são capazes de contornar a resistência adquirida pelas bactérias, estas continuam a desenvolver ou combinar mecanismos de resistência que ultrapassam os recursos existentes. Facto ainda mais grave, pois as novas resistências são cada vez mais fortes e de largo espectro.

A base da evolução da resistência aos antibióticos antropogénicos são os mecanismos fisiológicos intrínsecos da bactéria, sendo que estas desenvolveram mecanismos para evitar, expulsar, negar, destruir ou suportar compostos estruturalmente semelhantes aos antibióticos que são usados atualmente na clínica (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013).

Infelizmente, a crescente incidência de microrganismos multirresistentes leva, pelo menos, a uma de duas consequências: aumento da frequência da utilização de terapia antibiótica ou maior consumo de antibióticos de largo espectro (Bassetti *et al.*, 2015). Os organismos multirresistentes têm uma resistência adquirida a múltiplas classes antibióticas não relacionadas entre si, devido à sua exposição ou aquisição de elementos genéticos mediadores de resistência (René e Arturo, 2013). No entanto, essas resistências podem manifestar-se através de uma variedade de mecanismos, os quais serão de seguida apresentados (Tenover, 2006).

1.1.2.1. Resistência Inata

Algumas espécies de bactérias são congenitamente resistentes a uma ou mais classes de agentes antimicrobianos. Neste caso, todas as estirpes dessa bactéria são igualmente resistentes a todos os membros dessas classes antibióticas (Tenover, 2006).

1.1.2.2. Resistência Adquirida

De maior preocupação são os casos de resistência adquirida, onde inicialmente as populações de bactérias sensíveis aos antibióticos se tornam resistentes a um agente antimicrobiano, proliferam e disseminam-se sob a pressão seletiva do uso desse agente (Tenover, 2006).

Esta aquisição de resistência pode ocorrer espontaneamente por (a) mutação, ou por (b) transferência através de plasmídeo de novo material genético de um organismo resistente para uma dada bactéria. Esta última é a designada de evolução horizontal e, pode ocorrer entre estirpes da mesma espécie ou entre diferentes espécies ou gêneros bacterianos, por transformação, conjugação ou transdução (Tenover, 2006; Ventola, 2015). Assim:

- a) As **mutações** podem ocorrer num único gene bacteriano e apenas reduzir ligeiramente a suscetibilidade da bactéria a esse agente antibacteriano, mas isso pode ser o suficiente para permitir a sua sobrevivência inicial até que adquira mutações adicionais ou informação genética adicional, resultando em resistência total ao fármaco. Contudo, apesar de raramente, uma única mutação pode ser suficiente para conferir resistência de alto nível, clinicamente significativa a um organismo. Porém, através de várias mutações espontâneas é possível a bactéria desenvolver de imediato resistências aos antibióticos. Estas estirpes vão ser selecionadas por utilização de um dado antimicrobiano, que elimina as estirpes suscetíveis, mas permite que as estirpes resistentes sobrevivam e cresçam. Esta é a dominada de **evolução vertical** da resistência adquirida que se desenvolve devido a mutações cromossômicas e seleção bacteriana (Tenover, 2006).
- b) A **transferência horizontal** de genes é um importante mecanismo que permite que as bactérias se adaptem às concentrações inicialmente terapêuticas de antibiótico, quer através da aquisição de gene, quer através da modulação da expressão dos mecanismos de resistência que as mesmas já apresentam. Posto isto, o fluxo de genes entre diferentes hospedeiros permite que a população microbiana desenvolva uma estrutura forte, o que acarreta consideráveis efeitos nocivos na ecologia dos microrganismos em geral, na adaptação ao meio e na diversificação genética (Nesme e Simonet, 2015).

Independentemente da forma de aquisição da resistência, constata-se que muitas bactérias se tornam resistentes a múltiplas classes de agentes antimicrobianos, sendo comumente designadas por multirresistentes (com resistência ≥ 3 classes de antimicrobianos);

estas são motivo de forte preocupação, particularmente a nível hospitalar ou noutras instituições de saúde similares, onde ocorrem frequentemente (Tenover, 2006). Estas resistências manifestam-se por diferentes formas, que são facilmente detetadas numa variedade de géneros bacterianos e que passa por:

- **Inativação/alteração do fármaco:** aquisição de genes que codificam enzimas, tais como acetiltransferases e β -lactamases, enzimas modificadoras de aminoglicosídeos ou cloranfenicol, que destroem o agente antibacteriano antes que ele possa exercer o seu efeito (Santajit e Indrawattana, 2016).
- **Modificação dos locais alvo de ligação dos fármacos:** passa por mutações que limitam o acesso de agentes antimicrobianos ao local alvo intracelular (Santajit e Indrawattana, 2016; Tenover, 2006).
- **Alterações na permeabilidade celular:** adquirem genes capazes de alterar o equilíbrio da absorção e eliminação do fármaco. Assim, as bactérias usam como estratégia de resistência a redução da quantidade de fármaco que é capaz de atravessar a membrana celular bacteriana, levando a que o antimicrobiano seja menos eficaz (e ajuda a desenvolver maior resistência). Este processo pode desenvolver-se através da (Santajit e Indrawattana, 2016):
 - ✓ Diminuição dos canais de proteína na membrana externa bacteriana, de forma a diminuir a entrada de fármaco e/ou a perda de porina que impede a passagem de substâncias hidrofílicas (por exemplo antibióticos aminoglicosídeos).
 - ✓ Aumento da expressão de proteínas de efluxo que bombeiam o fármaco acumulado dentro das células ou no espaço inter-membranar para fora das células, diminuindo as concentrações de fármaco dentro da bactéria de tal forma que não são atingidos valores suficientemente elevados para provocar o efeito antibiótico.
- **Formação de biofilmes:** os biofilmes são comunidades microbianas complexas que vivem como uma camada fina em superfícies bióticas ou abióticas, inseridas numa matriz de substâncias poliméricas extracelulares criadas pelas próprias bactérias dos biofilmes. Dentro do biofilme, os microrganismos podem interagir uns com os outros, assim como com o meio ambiente. É possível que a matriz do biofilme se comporte como um escudo mecânico e bioquímico que forneça as condições necessárias para moderar a atividade dos fármacos (níveis baixos de O_2 , pH baixo, níveis de CO_2 altos e baixa disponibilidade de água). Nestas condições é

difícil eliminar as bactérias usando antibióticos convencionais e, além disso, as bactérias podem tornar-se tolerantes quando experienciam escassez de nutrientes. Os microrganismos mais comumente encontrados em biofilmes, em ambientes de saúde, são *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* (Santajit e Indrawattana, 2016).

1.1.3. Principais Bactérias Multirresistentes

Segundo o Centro Europeu de Controlo e Prevenção de Doenças (ECDC) e o Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC), as bactérias multirresistentes são caracterizadas por (Nicolau *et al.*, 2016):

- Multirresistência: resistência adquirida não suscetível a pelo menos um antibiótico em três ou mais classes antimicrobianas;
- Resistência extensa a fármacos: não é sensível a, pelos menos, um antibiótico em todas as classes antimicrobianas, sendo que as bactérias permanecem suscetíveis a apenas uma ou duas classes (normalmente colistina + tigeciclina);
- Resistência “pandrug”: não suscetível a todos os antibióticos em todas as classes antimicrobianas.

Quanto às bactérias Gram-positivo, há uma pandemia global de espécies resistentes de *Staphylococcus* e *Enterococcus* que atualmente representam a maior ameaça. São bactérias particularmente preocupantes, porque tornam-se resistentes a quase todas as opções de antibióticos clinicamente disponíveis, criando situações reminiscentes da era pré-antibiótica. As infeções por bactérias Gram-negativo mais graves ocorrem em ambientes de cuidados de saúde e são comumente causadas por *Enterobacteriaceae* (principalmente *Klebsiella*), *Pseudomonas* e *Acinetobacter*. Já os Gram-positivo multirresistentes também são cada vez mais prevalentes na comunidade, e incluem a *Escherichia coli* produtora de β -lactamases de largo espectro e *Neisseria gonorrhoeae* (Ventola, 2015).

De uma forma geral, salientam-se atualmente seis bactérias multirresistentes, as quais são identificadas pelo acrónimo ESKAPE e englobam espécies Gram-positivo e Gram-negativo. Este grupo é constituído pelas bactérias nosocomiais *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e espécies *Enterobacter* (Nesme e Simonet, 2015; Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013; René e Arturo, 2013; Rice, 2008; Santajit e Indrawattana, 2016). Na prática clínica correspondem de facto aos

microrganismos que causam a maioria das infecções nosocomiais, onde se inclui a pneumonia, infecção da ferida cirúrgica, infecções do trato urinário e sistêmicas e são também elas que apresentam os padrões mais graves de patogenicidade, transmissão e resistência (Du *et al.*, 2017; Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013; Rice, 2008; Santajit e Indrawattana, 2016).

Na realidade, os ESKAPE tornaram-se uma grande ameaça para os sistemas de saúde pública de todo o mundo (Du *et al.*, 2017; Santajit e Indrawattana, 2016), representando dois terços de todas as infecções associadas aos cuidados de saúde, sendo que muitas delas utilizam múltiplos mecanismos de resistência aos fármacos antimicrobianos, convencionas e mais recentes (Du *et al.*, 2017). O desenvolvimento de resistências foi gradual e lento, o que permitiu que adquirissem resistência e determinantes de virulência capazes de influenciar dramaticamente a prática clínica (Rice, 2008). No entanto, Peterson sugere o acrónimo ESCAPE, substituindo a *Klebsiella pneumoniae* pelo *Clostridium difficile*, mas na realidade a primeira continua a ser um grave problema de saúde pública e apenas temos a adição da segunda (Peterson, 2009).

Os antibióticos aminoglicosídeos têm indicação terapêutica para a maior parte destas bactérias. No que diz respeito à amicacina, o foco da presente dissertação, aquela está indicada no tratamento de 1ª linha de infecções desencadeadas por *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp* e *Clostridium difficile*, e de 2ª linha com efeito sinérgico para *Enterococcus faecium* e *Staphylococcus aureus*. Uma vez que estas fazem parte da população microbiológica encontrada na população em estudo, passamos então a descrever cada uma delas nas secções seguintes.

1.1.3.1. *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae pertence a família Enterobacteriaceae e é um bacilo Gram-negativo, normalmente encapsulado. Esta espécie está mais associada a infecções em ambientes de cuidados de saúde as quais podem ser endógenas ou adquiridas através do contato direto com o indivíduo infetado (Santajit e Indrawattana, 2016). As infecções causadas por este microrganismo são comumente observadas em jovens, idosos ou doentes imunodeprimidos, sendo a sua virulência intrínseca e capaz de provocar infecções invasivas (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013).

K. pneumoniae é conhecida pela acumulação e disseminação rápida de determinantes de resistência a múltiplos fármacos e, ao longo da última década, adquiriu a capacidade de

expressar uma extensa e versátil gama de enzimas β -lactamases (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013). Em consequência disso, muitas estirpes *K. pneumoniae* adquiriram uma grande variedade de enzimas β -lactamases, que destroem a estrutura química dos antibióticos β -lactâmicos, demonstrando também uma prevalência crescente de resistência aos antibióticos carbapenêmicos. O aparecimento da “super” enzima metalobetalactamase “New Delhi” (NDM-1) aumentou a proporção de resistência ao carbapenem e pode representar uma ameaça para outros antibióticos, tais como, β -lactâmicos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas (Santajit e Indrawattana, 2016).

1.1.3.2. *Acinetobacter baumannii*

A. baumannii é um cocobacilo Gram-negativo não fermentativo, causador de infecções em diversos locais, incluindo trato urinário e respiratório (Santajit e Indrawattana, 2016). Também é conhecida pela persistência ambiental, podendo sobreviver até 5 meses numa superfície inanimada (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013).

As espécies *Acinetobacter* estão amplamente distribuídas no ambiente e contaminam facilmente o ambiente hospitalar. *A. baumannii* é o microrganismo humano mais importante, pois exibe um tempo de sobrevivência relativamente extenso nas mãos, o que pode conduzir a elevadas taxas de contaminação cruzada em infecções nosocomiais (Santajit e Indrawattana, 2016). Recentemente, têm sido identificadas estirpes resistentes aos antibióticos, o que levanta problemas em algumas unidades, particularmente nas unidades de cuidados intensivos e cirúrgicos (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013; Santajit e Indrawattana, 2016).

A. baumannii pode crescer através de uma ampla gama de temperaturas, valores de pH e níveis nutricionais, o que a torna altamente adaptada à sobrevivência, tanto no meio ambiente como no humano. É intrinsecamente resistente aos antibióticos devido à proteção proporcionada pela membrana externa de Gram-negativo, aos sistemas de bombas de efluxo e à baixa quantidade de porinas de membrana externa de pequena abertura, que sinergicamente reduzem muito a permeabilidade dos antibióticos (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013).

O desenvolvimento de novas resistências conduziu ao aparecimento de estirpes produtoras de carbapenemases, que conduzem à ineficácia da maioria dos compostos antimicrobianos tradicionais e até mesmo à colistina (Santajit e Indrawattana, 2016).

1.1.3.3. *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa é um anaeróbio facultativo Gram-negativo que faz parte da flora intestinal normal. Sobrevive em condições microaeróbias, como no muco espesso ao nível do trato respiratório dos doentes com fibrose cística (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013; Santajit e Indrawattana, 2016).

É conhecida como um microrganismo oportunista, sendo comumente associado a doentes que apresentam fibrose cística, cancro ou queimaduras graves. Tem facilidade de propagar-se em hospitais, especialmente em indivíduos imunodeprimidos e é uma das principais causas de infeções nosocomiais por Gram-negativo (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013; Santajit e Indrawattana, 2016). Os doentes podem ser infetados através de uma fonte exógena ou endógena.

Muitas estirpes da *Pseudomonas spp* exibem uma suscetibilidade intrínseca reduzida a vários fármacos antimicrobianos, bem como uma tendência para desenvolver resistências terapêutica a múltiplos fármacos antibióticos, nomeadamente aos antibióticos carbapenémicos. Aquela suscetibilidade intrínseca reduzida promove a ocorrência de mutações cromossómicas pontuais que conferem resistência, fazendo com que a bactéria possa apresentar várias enzimas que degradam os antibióticos, aumentando as taxas de resistência (Santajit e Indrawattana, 2016). No entanto, a amicacina apresenta, por enquanto, uma boa atividade contra a *P. aeruginosa*, exibindo maior resistência à atividade das enzimas bacterianas (Sousa, 2006).

1.1.3.4. *Enterobacter spp.*

Enterobacter spp são bacilos Gram-negativo que por vezes se apresentam encapsuladas. Podem causar infeções oportunistas em doentes imunodeprimidos, por norma hospitalizados, e contém uma extensa gama de mecanismos de resistência a antibióticos. Estas estirpes multirresistentes são resistentes a quase todos os antibióticos disponíveis, exceto tigeciclina e colistina (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013; Santajit e Indrawattana, 2016).

Normalmente causam infeção no trato urinário e respiratório, mas são conhecidos por causar infeções ao nível da corrente sanguínea e estão a tornar-se cada vez mais responsáveis por infeções nosocomiais graves (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013).

1.1.3.5. *Clostridium difficile*

O *Clostridium difficile* é um bacilo anaeróbio Gram-positivo formador de esporos e produtor de toxinas que coloniza o intestino grosso humano e é responsável por algumas patologias gastrointestinais causadas pela utilização de antibióticos. A sua transmissão ocorre por via oro-fecal. Os esporos formados são difíceis de eliminar, permanecendo num local durante vários meses (Correia et al., 2012).

Os doentes com idade superior a 65 anos, hospitalizados e com exposição recente a antibióticos são os que apresentam maior risco de serem infetados por esta bactéria. A maioria das infeções ocorre no ambiente hospitalar e nas instalações de cuidados continuados. Em Portugal, as infeções causadas por esta bactéria são frequentes no meio hospitalar, sendo que a sua incidência tem vindo a aumentar, não só no hospital, mas também em instituições sociais e lares (Correia et al., 2012).

1.1.3.6. *Enterococcus faecium*

As espécies *Enterococcus* são anaeróbios facultativos Gram-positivo, que se encontram agrupadas em pares ou cadeias. O seu *habitat* natural é o intestino, tanto de seres humanos como de animais. A maioria das infeções causadas por *Enterococcus* é endógena mas, podem ocorrer infeções cruzadas em doentes hospitalizados. Estes agentes estão frequentemente envolvidos em infeções associadas à saúde, especialmente em doentes imunodeprimidos. Dentro da espécie *Enterococcus*, os *E. faecium* e *E. faecalis* são os mais relevantes clinicamente (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013; Santajit e Indrawattana, 2016).

As taxas de resistência antimicrobianas causadas por estes microrganismos são particularmente preocupantes (Santajit e Indrawattana, 2016). A nível hospitalar, os *Enterococcus* foram descritos como microrganismos de “ameaça tripla” exibindo colonização considerável no intestino e pele e persistência no ambiente. A resistência aos antibióticos β -lactâmicos é quase garantida na presença de *E. faecium* e *faecalis* (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013).

1.1.3.7. *Staphylococcus aureus*

O *S. aureus* é um coco Gram-positivo. Este faz parte da flora normal, especialmente do nariz e períneo dos seres humanos e dos animais (Santajit e Indrawattana, 2016). É um

representante comum da microbiota da pele e é mais frequentemente isolado em áreas húmidas, como a porção externa das narinas e axilas (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013).

Trata-se de um microrganismo colonizador de feridas, apresentando a capacidade de provocar tanto infeções agudas como crónicas, formando, inclusivamente, biofilmes. Na história clínica, este foi o microrganismo que em primeiro lugar apresentou crescimento em biofilme, sendo uma das principais causas de infeções crónicas após a implantação de dispositivos médicos (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013).

Em mais de um terço dos países da UE, o *S. aureus* resistente à meticilina representa cerca de 25% dos seus isolamentos, com países a atingirem uma prevalência superior a 50% (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013). Na população em geral, as taxas de propagação são elevadas e a sua transmissão pode ocorrer por contacto direto ou por via aérea.

Tradicionalmente as infeções causadas por *Staphylococcus* respondem bem ao tratamento com penicilina mas o seu uso excessivo conduziu ao aparecimento de *Staphylococcus* produtores de β -lactamases, tendo-se verificado um aumento de 80% de resistências, tanto em infeções da comunidade como hospitalares (Santajit e Indrawattana, 2016). O facto de este microrganismo apresentar numerosos fatores de virulência, em conjunto com a tendência para desenvolver resistências inter e intra-espécies, fazem dele um agente patogénico humano altamente bem-sucedido e adaptável às circunstâncias ambientais (Pendleton, Gorman e Gilmore, 2013).

1.1.4. Procedimentos e Alternativas de Minimização da Resistência Antibacteriana

É evidente que as bactérias continuarão a desenvolver resistência aos fármacos antimicrobianos atualmente disponíveis, por novas mutações ou pela troca de informação genética. Estes microrganismos que expressarão múltiplos mecanismos de resistência passarão a constituir a flora normal, complicando o tratamento e aumentando a morbidade humana e os custos financeiros associados ao tratamento e à prevenção de infeções (Tenover, 2006).

O problema da evolução e disseminação da resistência antibacteriana é multifacetado e envolve sistemas clínicos, agrícolas, técnicos e ambientais, sendo que as estratégias para lidar com a iminente crise de resistência antibacteriana têm de ter em conta esta complexidade (Cantas *et al.*, 2013). Assim, o uso excessivo de antimicrobianos precisa de ser limitado ou reduzido. Devem ser implementados programas intensivos de gestão de uso de antibióticos, como por exemplo o “*Antibiotic Stewardship*” (**Figura 1**, (Instituto de Higiene e Medicina

Tropical, 2016)), para educar doentes e equipa clínica na redução do uso excessivo de antibióticos, e otimizar esta terapêutica, assegurando o uso apropriado, minimizando efeitos secundários, e reduzindo significativamente as taxas de resistência e custos de tratamento (Cantas *et al.*, 2013; Instituto de Higiene e Medicina Tropical, 2016).

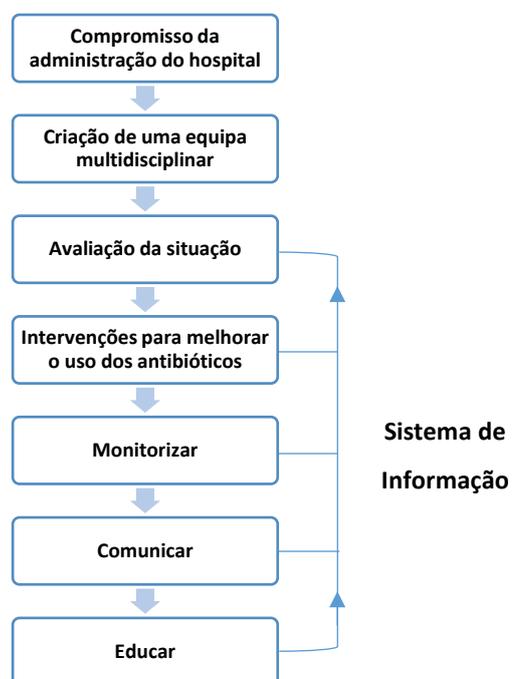


Figura I- Fases da Implementação de "Antibiotic Stewardship"

Estes programas geralmente concentram-se na racionalização da terapia antibiótica, desenvolvendo e direcionando os antibióticos com base em dados microbiológicos, minimizando a duração do tratamento e, otimizando a eficácia dos mesmos através da otimização das características farmacocinéticas/farmacodinâmicas (PK/PD) dos fármacos antibióticos (Lux *et al.*, 2014).

Com base nesta realidade, surge a presente dissertação com a qual se pretende avaliar de que forma uma adequada execução da monitorização sérica e farmacocinética da amicacina contribui para uma maior eficácia clínica e, conseqüentemente, diminuição do desenvolvimento de mecanismos de resistências pelos microrganismos.

1.2. Amicacina

A amicacina é um antibiótico do grupo dos aminoglicosídeos.

Desenvolvidos pela primeira vez na década de 1940, os aminoglicosídeos são derivados de substâncias antimicrobianas produzidas pelas espécies *Streptomyces* e *Micromonospora* (Avent *et al.*, 2011). O sucesso dos aminoglicosídeos está relacionado com o facto de possuírem uma ampla atividade antibacteriana, sinergia com outros antibióticos, efeito pós-antibiótico, uma atividade imediata dependente da concentração, elevada eficácia clínica, baixo custo e a baixa taxa de desenvolvimento de resistências. Apresentam estabilidade metabólica e raros fenómenos de hipersensibilidade (Venisse e Boulamery, 2011; Wong *et al.*, 2014), o que os torna especialmente úteis no tratamento de infeções nosocomiais graves (Jana e Deb, 2006; Sousa, 2006).

Todavia possuem uma margem terapêutica estreita com risco elevado de nefrotoxicidade e ototoxicidade, e não são absorvidos oralmente devido à sua natureza catiónica (Jana e Deb, 2006; Venisse e Boulamery, 2011). As principais desvantagens dos aminoglicosídeos em geral incluem (Sousa, 2006):

- Potencial nefrotóxico e ototóxico;
- Estreita margem terapêutica;
- Sem atividade contra bactérias anaeróbias estritas;
- Baixa concentração no líquido cefalorraquidiano e biliar;
- Ausência de correlação linear entre a dose administrada e a concentração sérica;
- Inativação a baixo pH, anaerobiose, e em presença de outros antagonistas (penicilinas);
- Ligação reversível aos granulócitos lisados.

O primeiro aminoglicosídeo, a estreptomicina, foi descoberto por Waksman, Scharz e Bugie em 1944 e foi isolada do *Streptomyces griseus* (Jana e Deb, 2006). Após a sua introdução na clínica em 1950 (Venisse e Boulamery, 2011), os aminoglicosídeos tornaram-se uma classe importante de antibióticos (Schiffelers, Storm e Bakker-Woudenberg, 2001) no tratamento de infeções graves desenvolvidas particularmente por bacilos Gram-negativo (Venisse e Boulamery, 2011).

Mais tarde, face à resistência bacteriana desenvolvida pela estreptomicina, bem como a sua toxicidade renal e cocleovestibular, Waksman e Lechevalier isolaram a neomicina, através da fermentação do *Streptomyces fradiae*, na tentativa de suprimir estas limitações, mas sem sucesso (Begg e Barclay, 1995; Bryskier, 2005).

Neste âmbito, foram várias as tentativas de desenvolvimento de novos fármacos que resultaram em vários insucessos. Em 1957, Umezawa isolou a canamicina a partir de *Streptomyces kanamyceticus*, fármaco que veio revolucionar a classe dos aminoglicosídeos, uma vez que a partir deste foi possível obter outros, nomeadamente a gentamicina (em 1963) através da *Micronospora purpúrea*, a tobramicina (em 1968) através do *Streptomyces tenebraeus*, a lividomicina (em 1971) e a verdomicina (em 1972) (Bryskier, 2005; Trabulsi e Soares, 2010).

Uma vez que o desenvolvimento de resistências bacterianas era indubitável nos aminoglicosídeos, Umezawa dedicou-se à identificação de grupos funcionais presentes nos aminoglicosídeos, suscetíveis de serem metabolizados por enzimas, com o intuito de impedir a ocorrência de resistência. Desta forma, por semi-síntese da canamicina A, surgiu a amicacina, um antibiótico bastante ativo e resistente à inibição da maioria das enzimas, nomeadamente as que inativam a gentamicina (Bryskier, 2005; Trabulsi e Soares, 2010).

Na atualidade, a amicacina é um dos aminoglicosídeos que tem revelado maior eficácia contra bactérias Gram-negativo, mesmo quando multirresistentes, como a *P. aeruginosa* e, apesar da introdução de novos agentes antimicrobianos, a amicacina tem mantido um papel importante no tratamento de infeções bacterianas graves (Kato *et al.*, 2017). Sendo uma alternativa terapêutica na existência de resistência à gentamicina e tobramicina, a amicacina continua a ser um dos aminoglicosídeos mais frequentemente prescritos em doentes em estado crítico (Duszynska *et al.*, 2013).

1.2.1. Propriedades Físico-químicas da Amicacina

Como a generalidade dos aminoglicosídeos, a amicacina é constituída por um anel aminociclitol, ligado a um ou mais açúcares aminados através de ligações glicosídeas. A amicacina é obtida através da acetilação do grupo C₁-amino, da fração 2-desoxiestreptamina da canamicina com o ácido 2-hidroxi-4-aminobutírico (**Figura 2**) (Jana e Deb, 2006; Sousa, 2006; Venisse e Boulamery, 2011).

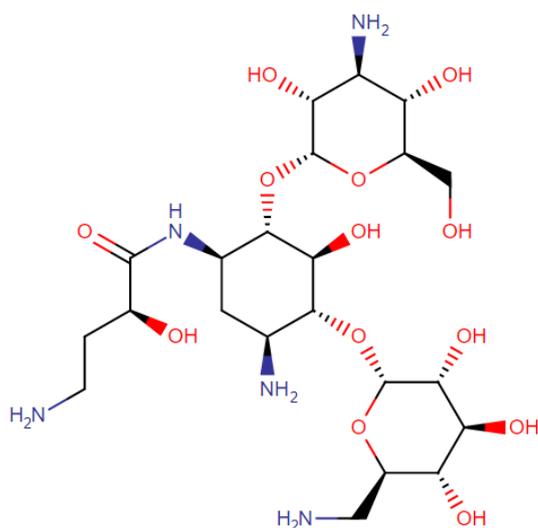


Figura 2- Estrutura química da amicacina (Drugbank, 2005)

Com uma massa molecular de 585,608 g/mol, a amicacina apresenta uma estrutura básica fortemente polar, positivamente carregada e, devido a essa carga positiva, é capaz de se ligar ao lipopolissacarídeo carregado negativamente da parede celular bacteriana. A pH fisiológico, aquela carga positiva também contribui para a sua toxicidade (oto-, nefrotoxicidade e bloqueio neuromuscular). Devido à presença de vários grupos hidroxilo e amina, a amicacina é extremamente solúvel em água (solubilidade 185 g/L a 25 °C) e relativamente insolúvel nos lípidos (logP de -7,4), sendo a sua atividade antimicrobiana mais extensa em ambiente alcalino (Jana e Deb, 2006).

1.2.2. Farmacocinética da Amicacina

O conhecimento das características farmacocinéticas do fármaco permite-nos compreender e adaptar o seu uso, com o objetivo de potenciar o seu sucesso clínico e, minimizar ou eliminar possíveis efeitos adversos que lhe são inerentes. Uma vez que a amicacina desempenha um papel especial nos hospitais onde prevalecem microrganismos resistentes à gentamicina e tobramicina, é de suma importância conhecer a suas características farmacocinéticas.

1.2.2.1. Absorção

Devido às características físico-químicas da amicacina já referidas anteriormente, esta é fracamente absorvida no trato gastrointestinal e a sua passagem pela barreira hematoencefálica é quase inexistente (Jana e Deb, 2006; Oliveira, Cipullo e Burdmann, 2006; Sousa, 2006; Venisse e Boulamery, 2011). No entanto, é rapidamente absorvida por via intramuscular, com uma concentração máxima atingida entre 30 e 90 min após a sua administração, dependendo do tecido adiposo existente (Oliveira, Cipullo e Burdmann, 2006; Venisse e Boulamery, 2011). Contudo, esta não é a melhor via de administração para a amicacina, sendo apenas uma via alternativa para doentes que apresentam um acesso venoso difícil, já que esta depende do fluxo sanguíneo local, massa muscular existente e atividade muscular (Burton *et al.*, 2006). Posto isto, é indiscutível que a via intravenosa (IV) é a mais adequada e a mais frequentemente utilizada para a administração da amicacina, além de que é a única que garante, como a qualquer outro fármaco, uma biodisponibilidade de 100%, permitindo atingir concentrações máximas 30 minutos após a infusão (Oliveira, Cipullo e Burdmann, 2006).

1.2.2.2. Distribuição

Uma vez na circulação sistémica, o fármaco precisa alcançar o órgão ou tecido alvo em concentrações terapêuticas, de forma a exercer o efeito desejado sobre determinado processo fisiopatológico. No entanto, a capacidade que os órgãos e tecidos apresentam para captar o fármaco é variável e depende do fluxo sanguíneo, da necessidade ou não de transporte ativo. De facto, se o fármaco não atingir o local da infeção não desencadeará a sua ação terapêutica. Assim, a velocidade e extensão da distribuição depende do fluxo sanguíneo no tecido, das propriedades físico-químicas dos fármacos, das características da membrana através da qual o fármaco será transportado e a sua ligação às proteínas plasmáticas e tecidulares.

Tratando-se a amicacina de uma molécula polar, esta é extremamente solúvel em água e fracamente solúvel nos lípidos, pelo que a sua capacidade de atravessar as membranas celulares é reduzida se não recorrer a transportadores. Estes fenómenos traduzem-se em concentrações extremamente baixas nos tecidos e secreções, (Oliveira, Cipullo e Burdmann, 2006), nomeadamente no tecido ocular, sistema nervoso central, líquido cefalorraquidiano, biliar, e tecido adiposo, secreções brônquicas, saliva e fluido prostático (Sousa, 2006; Turnidge,

2003). Além disso, a ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável (aproximadamente 11%), pelo que o volume de distribuição desta molécula corresponde, aproximadamente, ao volume extracelular do indivíduo (Venisse e Boulamery, 2011).

Tendo em conta todas estas características, a amicacina acaba por penetrar extensamente no líquido pleural, ascítico, peritoneal, sinovial e nos abscessos. No tecido adiposo a sua distribuição é quase inexistente, o que deve ser tido em conta aquando da administração de amicacina em doentes obesos, uma vez que terá de ser tido em conta o peso ideal do doente de modo a que não sejam administradas doses excessivas, que levam a concentrações tóxicas. Já no córtex renal as concentrações podem atingir valores 20-100 vezes superiores a concentração plasmática, o que inevitavelmente contribui para a sua elevada nefrotoxicidade (Sousa, 2006).

1.2.2.3. Eliminação

A fase de eliminação de um fármaco compreende duas etapas distintas: metabolismo e excreção. O metabolismo caracteriza-se por um conjunto de reações químicas causadas por enzimas que modificam e degradam o fármaco, tornando-o em metabolitos mais facilmente excretados. A excreção não é nada mais do que a eliminação irreversível do fármaco ou seu metabolito do organismo.

A amicacina não sofre qualquer tipo de metabolização, sendo a sua eliminação quase exclusivamente (90%) por via renal, através de filtração glomerular (Ackerman, Bailie e Zaske, 1984; Venisse e Boulamery, 2011). Sendo a sua eliminação cerca de 66% da depuração simultânea da creatinina, dependendo da reabsorção tubular que sofre (Oliveira, Cipullo e Burdmann, 2006). A sua recuperação urinária é na ordem dos 65-85% da dose administrada (Sousa, 2006). Na realidade, a eliminação da amicacina correlaciona-se fortemente com a depuração da creatinina, entre outras co-variáveis como o género e o peso (Garzón *et al.*, 2011). Em doentes adultos que apresentam uma função renal normal, o tempo de semivida varia entre 2-3h, passando a concentração para metade ao fim desse tempo (Oliveira, Cipullo e Burdmann, 2006). Como nem todos os doentes apresentam uma função renal normal, deve-se ter em atenção a função renal daqueles que apresentam qualquer tipo alteração. Na insuficiência renal (aguda ou crónica) há uma diminuição da filtração glomerular, aumentando o tempo de semivida do fármaco e reduzindo a clearance do fármaco. Interessante também o facto de nos doentes oncológicos devido à patologia subjacente, à fluidoterapia instituída e à formação de edemas, ocorre um aumento da filtração glomerular e, conseqüentemente,

aumento da clearance do fármaco. Assim sendo, é essencial uma monitorização renal e o ajuste da dose de fármaco a ser administrada, de forma a evitar acumulação ou eliminação excessiva do antibiótico.

1.2.3. Farmacodinâmica da Amicacina

A farmacodinâmica, na sua essência, inclui os mecanismos subjacentes aos efeitos farmacológicos que o fármaco provoca nos organismos vivos, e perceber os efeitos terapêuticos e laterias (tóxicos).

1.2.3.1. Mecanismo de Ação

Os aminoglicosídeos são considerados como antibióticos inibidores da síntese proteica o que implica que o antibiótico tem de penetrar através dos invólucros bacterianos, de forma que aquele efeito seja exercido ao nível ribossomático.

Como a amicacina é um fármaco extensivamente hidrossolúvel não consegue passar a parede celular bacteriana. Deste modo, para que esta exerça o seu efeito terapêutico no citoplasma da bactéria, tem de passar por dois processos de transporte distintos. O primeiro acontece logo após a administração do fármaco, no momento em que este entra em contacto com as bactérias Gram-negativo, tendo que se difundir através de canais aquosos formados por porinas da membrana exterior da bactéria, entrando no espaço periplasmático. Já neste compartimento, o transporte transmembranar do fármaco está acoplado ao fluxo de eletrões da cadeia respiratória, dependente de oxigénio, causando um efluxo de protões para o periplasma, o que permite que a amicacina alcance o citoplasma bacteriano. Dentro do citoplasma bacteriano, a amicacina liga-se irreversivelmente à subunidade ribossomal 30S, que desempenha um papel crucial na tradução de “elevada fidelidade” do material genético. Isto provoca interferência com o complexo de iniciação da tradução e a leitura incorreta do mRNA, tornando o ribossoma indisponível para tradução, resultando na morte celular e, interrupção da integridade da membrana celular bacteriana, possivelmente causada pela ligação das proteínas anómalas à membrana citoplasmática bacteriana. Por sua vez, a alteração da permeabilidade da membrana citoplasmática poderá beneficiar a entrada do antibiótico no citoplasma bacteriano (Avent *et al.*, 2011; Jana e Deb, 2006; Poulidakos e Falagas, 2013).

1.2.3.2. Indicações

A amicacina, além de ser o antibiótico aminoglicosídeo que apresenta o mais vasto espectro de ação, também apresenta a capacidade de ser resistente a inativação enzimática, à qual a maioria dos fármacos está sujeita, incluindo alguns fármacos do seu grupo farmacoterapêutico, nomeadamente, gentamicina e tobramicina. O que lhe permite na prática clínica atuar em diversas situações patológicas. Assim, a amicacina está, atualmente, indicada no tratamento das seguintes patologias (Labesfal, 2004; Pagkalis *et al.*, 2011):

- Sépsis bacteriana, incluindo a sépsis neonatal;
- Infecções ósseas e articulares;
- Infecções do Sistema Nervoso Central;
- Endoftalmite;
- Exacerbação pulmonar infecciosa da fibrose cística;
- Infecções intra-abdominais, incluído a peritonite bacteriana;
- Meningite bacteriana;
- Infecção complexa de *Mycobacterium avium*;
- Infecções pós-operatório;
- Infecção bacteriana do trato respiratório;
- Infecção bacteriana do tecido cutâneo e subcutâneo, incluindo pequenas queimaduras;
- Tuberculose;
- Pneumonia adquirida no hospital;
- Infecções bacterianas graves;
- Infecções graves do trato urinário.

Devido ao seu amplo espectro de ação, são inúmeras as bactérias que estão abrangidas pela ação bactericida deste fármaco, não só bactérias Gram-negativo, mas também algumas Gram-positivo, quando usado em sinergia com outros antibióticos. Na **Tabela I** encontram-se algumas bactérias para as quais a amicacina apresenta indicação terapêutica.

Tabela I - Microrganismos para os quais a amicacina apresenta indicação terapêutica (Braun, 2011).

Bactérias Gram-negativo		Bactérias Gram-positivo
<ul style="list-style-type: none">▪ <i>Aeromonas spp</i>▪ <i>Campylobacter spp</i>▪ <i>Citrobacter freundii</i>▪ <i>Citrobacter koseri</i>▪ <i>Enterobacter cloacae</i>▪ <i>Haemophilus influenza</i>▪ <i>Francisella tuçarensis</i>▪ <i>Klebsiella oxytoca</i>▪ <i>Morganella morganii</i>▪ <i>Proteus mirabilis</i>▪ <i>Proteus vulgaris</i>▪ <i>Providencia rettgeri</i>▪ <i>Providencia stuartii</i>▪ <i>Salmonela entérica</i>▪ <i>Serratia liquefaciens</i>	<ul style="list-style-type: none">▪ <i>Shigella spp</i>▪ <i>Yersinia enterocolitica</i>▪ <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>▪ <i>Mycobacterium spp</i>▪ <i>Acinetobacter baumannii</i>▪ <i>Enterobacter aerogenes</i>▪ <i>Escherichia coli</i>▪ <i>Klebsiella pneumoniae</i>▪ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>▪ <i>Serratia marcescens</i>▪ <i>Burkholderia cepacia</i>▪ <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>▪ <i>Clostridium perfringens</i>▪ <i>Clostridium difficile</i>	<ul style="list-style-type: none">▪ <i>Staphylococcus aureus</i>▪ <i>Staphylococcus epidermidis</i>▪ <i>Staphylococci coagulase-negativo</i>

1.2.3.3. Reações Adversas e Interações Medicamentosas

Como todos os fármacos, também a amicacina apresenta **reações adversas** para além do efeito terapêutico desejado. Muitas vezes as reações adversas manifestadas estão associadas ao tempo de tratamento prolongado, doses não apropriadas administradas ao doente e administração concomitante ou subsequente de outros fármacos que têm a capacidade de potenciar os seus efeitos adversos. Verifica-se que, doentes que apresentam uma função renal normal, duração de tratamento adequada e uma dose administrada individualizada, os efeitos indesejáveis da amicacina são raros (Avent *et al.*, 2011).

É de salientar que a estreita margem terapêutica da amicacina aumenta o risco de desenvolvimento de toxicidade inerente. O risco crescente de ocorrer toxicidade varia com várias características do doente, incluindo alterações fisiológicas presentes, comorbilidades, fármacos concomitantemente administrados e predisposição genética.

Clinicamente, os efeitos tóxicos mais significativos da amicacina são a ototoxicidade, nefrotoxicidade e, menos frequentemente, a toxicidade neuromuscular (Avent *et al.*, 2011; Oliveira, Cipullo e Burdman, 2006). A oto e nefrotoxicidade estão associadas, respetivamente, a concentrações máximas ($C_{máx}$, em pico) e mínimas ($C_{mín}$, em vale) superiores

às de referência (Ackerman, Bailie e Zasko, 1984) manifestando-se por acumulação do fármaco em estruturas específicas (ouvido e rim), ocorrendo alguns dias após o início da terapêutica com grau de gravidade variável, podendo ser de caráter reversível ou não.

A nefrotoxicidade ocorre geralmente entre o 5º e 7º dia da terapêutica, dependendo do esquema posológico usado. Esta está estreitamente relacionada com a reabsorção da amicacina no lúmen tubular renal por endocitose, a qual leva ao armazenamento do fármaco nos lisossomas das células tubulares renais proximais. Contudo, a disfunção renal é quase sempre reversível, particularmente se a terapêutica for descontinuada uma vez que as células tubulares proximais têm a capacidade de se regenerarem, apesar da exposição contínua do fármaco (Buffé, Araújo e Costa, 2001; Oliveira, Cipullo e Burdmann, 2006). Alterações na taxa de filtração glomerular e a presença de lesão renal aguda são evidenciadas por concentrações elevadas de creatinina sérica (CrS) e pela redução da produção de urina (Roberts *et al.*, 2014). Apesar de não haver consenso entre os valores de incremento de CrS e o grau de lesão renal, alguns autores consideram que ocorre toxicidade quando os incrementos dos valores de CrS em fase de equilíbrio (ou seja, colhido com pelo menos 24 h de diferença) são iguais ou superiores a 0,3 mg/dL (Duszynska *et al.*, 2013; Iwamoto, Kagawa e Kojima, 2003), enquanto outros consideram 0,5 mg/dL (Ye, Tang e Zhai, 2013).

Dados experimentais sugerem que o aumento do intervalo entre as doses, nomeadamente a utilização de uma dose única, parece assegurar melhor eficácia e limitar o desenvolvimento de nefrotoxicidade (Bates e Nahata, 1994; Braak, *ter et al.*, 1990; Rybak *et al.*, 1999). A eficácia está estreitamente relacionada com a dose inicialmente administrada, e por isso $C_{máx}$, e com a duração da terapêutica, enquanto a nefrotoxicidade se relaciona com o aumento da $C_{mín}$. A nefrotoxicidade torna-se ainda mais grave no caso da amicacina pois compromete a sua excreção, que, por sua vez, agrava a possibilidade de desenvolvimento de ototoxicidade que, ao contrário da nefrotoxicidade, é irreversível. Esta tem maior probabilidade de acontecer em doentes com concentrações de fármaco constantemente elevadas (Gilman, 1987).

Esta toxicidade resulta da destruição progressiva das células ciliadas sensitivas destes órgãos, altamente sensíveis ao dano causado pela acumulação do fármaco na endolinfa e perilinfa do ouvido interno, não ocorrendo regeneração das mesmas. Consequentemente, pode levar a degeneração retrograda do 8º nervo craniano (vestíbulo coclear), e ocorre perda auditiva irreversível (Avent *et al.*, 2011; Buffé, Araújo e Costa, 2001). A ototoxicidade pode

ser de início tardio, nomeadamente em tratamentos prolongados (> 10-14 dias) e agrava-se mesmo após a suspensão do fármaco.

A neurotoxicidade também é um efeito adverso da amicacina, mas ocorre com muito menos frequência que as anteriormente descritas. Doses elevadas do fármaco podem ocasionar bloqueios neuromusculares, causando após administração IM ou IV paragens respiratórias, nomeadamente quando co-administrado com anestésicos e fármacos que atuam a nível neuromuscular.

As **interações medicamentosas** podem ser classificadas em interações farmacocinéticas, que são aquelas em que um fármaco altera a velocidade ou extensão da absorção, distribuição, metabolismo e/ou excreção de outro fármaco, alterando os seu parâmetros cinéticos; ou em interações farmacodinâmicas que são as que ocorrem nos locais de ação do fármaco, envolvendo os mecanismos pelos quais os efeitos desejados se processam, o que resulta em alterações da resposta clínica do doente (aumento ou atenuação da eficácia ou efeitos adversos) e encontram-se inumeradas na **Tabela 2**.

Tabela 2- Interações medicamentosas farmacodinâmicas com a amicacina (Labesfal, 2004; Braun, 2011).

Fármaco	Consequência da Interação
<i>Anestésicos e Fármacos neuromusculares</i> (tubocurarina, succinilcolina, decametónico)	↑ Neurotoxicidade (bloqueio neuromuscular e paralisia respiratória)
<i>Fármacos neuro e nefrotóxicos</i> (aminoglicosídeos, citostáticos, anfotericina B, cefalosporinas, polimixina B, colistina, vancomicina, cidofovir, imunossuppressores)	↑ Nefrotoxicidade e Neurotoxicidade (nervo vestibulococlear)
<i>Diuréticos potentes</i> (ácido etacrínico, bumetadina, furosemida)	↑ Ototoxicidade (pode resultar em surdez irreversível)
β-lactâmicos	Efeito antibacteriano sinérgico
Penicilinas	Risco de inativação

1.2.3.4. Posologia e Margens Terapêuticas

Uma dose adequada de antibiótico é a chave para a erradicação de bactérias causadoras de infeção e um fator importante no surgimento e propagação de estirpes resistentes aos antibióticos. A dose ótima depende do entendimento da atividade microbiológica do

antibiótico em questão, da suscetibilidade das bactérias a esse antibiótico e da farmacocinética do antibiótico que, por sua vez, é afetada por fatores relacionados com o doente. A interação destes fatores vai permitir determinar as propriedades farmacodinâmicas do antibiótico, ou seja, a sua capacidade de erradicar a bactéria no local de infecção. Desta forma, para que haja eficácia clínica é necessário que o antibiótico atinja o local da infecção em concentrações suficientemente altas para produzir a erradicação da bactéria com base na sua suscetibilidade ao fármaco (Rybak, 2006).

No caso dos aminoglicosídeos, a morte dos microrganismos é concentração-dependente, sendo que a dose ideal de aminoglicosídeos é difícil de alcançar devido à janela terapêutica estreita, exigindo desta forma precisão na previsão da exposição ao fármaco quando se tenta reduzir o risco de nefrotoxicidade (Duszynska *et al.*, 2013; Kato *et al.*, 2017; Monogue, Kuti e Nicolau, 2015; Roberts *et al.*, 2014).

Os aminoglicosídeos apresentam uma rápida ação bactericida, mas esta depende da dose administrada, ou seja, quanto maior a dose mais rapidamente é exercido o efeito bactericida e maior é a sua duração de ação. Uma outra característica destes antibióticos é o efeito pós-antibiótico, que consiste na manutenção de uma atividade antibacteriana residual mesmo depois de atingirem concentrações plasmáticas inferiores às concentrações inibitórias mínimas dos microrganismos (Bauer, 2008).

Estas propriedades farmacodinâmicas sugerem uma maior eficácia em toma única diária, apesar de a sua semivida plasmática ser curta. Assim, a administração de doses mais elevadas poderá maximizar o efeito bactericida do fármaco, e como este tem efeito pós-antibiótico, a atividade mantém-se mesmo quando as concentrações diminuem abaixo da mínima inibitória. Desta forma, aumentar os intervalos de administração é, atualmente, uma estratégia terapêutica cada vez mais empregue nesta classe de antibióticos. O raciocínio para uma dose diária de aminoglicosídeos foi estabelecido, e vários estudos recentes documentaram as eficiências clínicas e microbiológicas da dose diária de amicacina (Duszynska *et al.*, 2013; Kato *et al.*, 2017; Monogue, Kuti e Nicolau, 2015; Roberts *et al.*, 2014).

Ao iniciar a terapêutica com aminoglicosídeos é necessária uma dose de carga para atingir níveis terapêuticos rapidamente, sendo isto muito importante nesta classe de antibióticos, uma vez que uma dose inicial elevada é necessária para maximizar o seu efeito antimicrobiano e minimizar a mortalidade. Além disso, vários estudos têm demonstrado que na dose de manutenção os regimes de dose única diária têm um efeito igual ou superior aos

regimes de dose múltipla, no que diz respeito à eficácia clínica, bacteriológica e nefrotoxicidade (Monogue, Kuti e Nicolau, 2015; Velissaris *et al.*, 2014).

Para além disso, a posologia inicial de amicacina é muito variável e depende também do local e da gravidade da infeção, bem como da suscetibilidade do microrganismo (Marsot *et al.*, 2016). Em geral a amicacina é utilizada em esquemas de associação antibiótica, pretendendo-se “picos” altos, por isso doses maiores para proporcionarem maior eficácia, recomendando-se uma dose inicial de 15-30 mg/kg (Kato *et al.*, 2017). Vários estudos demonstraram eficácia clínica e microbiológica da dose diária de amicacina quando combinada com antibióticos β -lactâmicos durante a neutropenia febril (Cometta *et al.*, 1995; Kato *et al.*, 2017).

Burdet *et al.* recomenda que uma dose empírica de 25 mg/kg para alcançar eficácia clínica máxima em infeções por bacilos Gram-negativo (Burdet *et al.*, 2015). Por sua vez, Gálvez *et al.* demonstrou que uma dose diária de 30 mg/kg de amicacina apresenta valores de $C_{\text{máx}}$ significativamente mais elevados em comparação com as obtidas após a dose diária de 15 ou 25 mg/kg; por sua vez não estão associadas a maior nefrotoxicidade e sugerem que o regime padrão (15 mg/kg/dia) pode ser insuficiente para atingir o pico recomendado em doentes críticos (Gálvez *et al.*, 2011). Para estes doentes é de suma importância estabelecer rapidamente um regime terapêutico eficaz e que origine concentrações plasmáticas ótimas desde o início do tratamento, de modo a maximizar as taxas de resposta microbiológica e clínica. Outros autores sugerem que doses de amicacina mais elevadas devem ser administradas a doentes que apresentam pneumonia nosocomial para otimizar as concentrações nos fluidos do revestimento epitelial (Marsot *et al.*, 2016).

A dose de amicacina deve ser ajustada individualmente, de acordo com a situação clínica de cada doente, com o peso corporal ideal, e a função renal, e a situação hemodinâmica do momento. No entanto, tendo sempre em vista alcançar certas concentrações plasmáticas, máxima e mínima para pico e vale, de forma que se consiga ter ação bactericida, já que esta é proporcional à concentração plasmática de fármaco administrado (**Tabela 3**) sem risco de acumulação de fármaco nem de toxicidade.

Tabela 3- Valores de referência da dose de amicacina, e valores de referência considerados para as concentrações plasmáticas máxima ($C_{m\acute{a}x}$) e mínima ($C_{m\acute{i}n}$) da amicacina, de acordo com o regime terapêutico.

		Regime Convencional	Regime Intervalo Alargado
Dose		7,5 mg/kg (12/12h)	15 mg/kg (24/24h)
$C_{m\acute{a}x}$	Standford Health Care (Standford Medicine, 2017)	25-35 $\mu\text{g/mL}$ para infeções sérias 15-20 $\mu\text{g/mL}$ para ITU	35-60 $\mu\text{g/mL}$
	CHUC, EPE	30-40 $\mu\text{g/mL}$	50-64 $\mu\text{g/mL}$
$C_{m\acute{i}n}$	Standford Health Care (Standford Medicine, 2017)	< 4-8 $\mu\text{g/mL}$	< 4 $\mu\text{g/mL}$
	CHUC, EPE	7-10 $\mu\text{g/mL}$	< 3 $\mu\text{g/mL}$

$C_{m\acute{a}x}$, Concentração Plasmática Máxima; $C_{m\acute{i}n}$, Concentração Plasmática Mínima; CHUC, EPE, Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, EPE; ITU, Infecção Trato Urinário.

1.3. Fatores que Alteram a Farmacocinética e que Justificam a Monitorização Farmacocinética Clínica dos Aminoglicosídeos

A apropriada dosificação dos antibióticos é a chave para a erradicação das bactérias responsáveis pela infeção e um fator importante no controlo da emergência e proliferação de estirpes resistentes. Esta otimização da terapêutica depende do entendimento da atividade microbiológica do antibiótico em questão, da suscetibilidade da bactéria e da farmacocinética do antibiótico num doente em particular. Todos estes fatores juntos determinarão as propriedades farmacodinâmicas do antibiótico utilizado num determinado doente (Garzón *et al.*, 2011).

Uma grande variabilidade intra e interindividual na relação entre a dose e a resposta farmacológica dificultam a definição da dose individual de um determinado fármaco, particularmente se perante um fármaco de margem terapêutica estreita. Nestas situações, o efeito farmacológico é mais dependente da concentração plasmática do fármaco do que com a dose administrada. Por outro lado, há fármacos para os quais é difícil distinguir entre o progresso da doença e o efeito farmacológico do fármaco, ou a adesão à terapêutica (ou falta dela) (Gross, 1998). Estes são os principais fatores que estão na base da necessidade de monitorização dos fármacos.

Assim, a Monitorização Farmacocinética Clínica (MFC) é definida como a medição laboratorial da concentração de fármaco no soro ou plasma concomitantemente com uma interpretação clínica apropriada para a individualização e otimização da terapêutica medicamentosa nos doentes. Esta visa individualizar/ajustar a posologia de um fármaco de forma a manter a sua concentração sérica dentro da margem terapêutica estabelecida, permitindo a avaliação da segurança e eficácia de determinado fármaco em diversas condições clínicas, com o propósito de obter benefícios terapêuticos ideais para o doente (Kang e Lee, 2009; Kovacevic *et al.*, 2016). O processo de MFC baseia-se no pressuposto que existe uma relação definível entre a dose e a concentração no plasma ou soro do fármaco e os efeitos farmacológicos deste (Gross, 1998; Kang e Lee, 2009). Além disso, as concentrações de fármaco são incitadas para auxiliar o ajuste do regime de administração atual do doente ou para detetar um medicamento ou substância que possa estar a contribuir para a presença de toxicidade (Gross, 1998).

Espera-se por isso que a MFC apresente um grande impacto na melhoria dos resultados clínicos do doente e seja extremamente importante em fármacos com índice terapêutico

estreito, fármacos com elevada variabilidade farmacocinética e/ou em doentes que apresentam insuficiência gastrointestinal, hepática ou renal (Kovacevic *et al.*, 2016). Assim sendo, a aplicação dos princípios de MFC na prática clínica carece sempre da interpretação da concentração medida tendo em consideração a resposta clínica que o doente apresenta, a demografia e o estado clínico do mesmo, o regime de dosagem em uso, e as características farmacocinéticas do fármaco, bem como o protocolo de amostragem e os objetivos clínicos desejados (Gross, 1998; Kang e Lee, 2009).

Relativamente ao aminoglicosídeo em estudo na presente dissertação, a amicacina, trata-se, como referido na secção 1.2, de um fármaco que apresenta um índice terapêutico estreito, eventos adversos capazes de provocar toxicidade e importante variabilidade individual, o que reforça o papel da MFC deste fármaco. Na realidade, o benefício da MFC dos aminoglicosídeos já foi demonstrado por diversos estudos, sendo que a terapêutica ajustada ao doente tem de ser iniciada o mais rápido possível (Bootman, Wertheimer e Rowland, 1979; Destache *et al.*, 1989; Destache, Meyer e Rowley, 1990; Duszynska *et al.*, 2013). De facto, a concretização de uma C_{1h}/MIC ideal (razão entre a concentração do fármaco 1 hora após o início da infusão com a concentração mínima inibitória) pode afetar as respostas clínica e microbiológica (Marsot *et al.*, 2016).

Tendo presente que os parâmetros farmacocinéticos mais relevantes de qualquer fármaco são o volume de distribuição e a clearance sistémica, e que estes vão definir o comportamento farmacocinético da amicacina em cada doente, é preciso ter consciência que aqueles podem variar muito em função do estado da doença e dos fatores fisiopatológicos do indivíduo (Elbers *et al.*, 2014).

A variabilidade inter e intraindividual observadas na farmacocinética dos fármacos podem dever-se a fatores como (Ali *et al.*, 2013; Buclin *et al.*, 2012; Carrondo, 2010; Gross, 1998; Kang e Lee, 2009):

- Fatores demográficos como, género, idade, peso, e fatores genéticos;
- Alterações na disposição do fármaco resultantes da presença de interações farmacológicas, da ligação às proteínas plasmáticas, de patologias, como queimaduras graves, fibrose cística, doentes cirúrgicos, politraumatizados, ou ainda devido à gravidez ou alterações na permeabilidade da barreira hematoencefálica;

- Alterações na eliminação que podem relacionar-se com o efeito circadiano e aspetos ambientais [sociais (alcooolismos, tabagismo), poluição, ou patologias como Insuficiência Renal ou Insuficiência Hepática].

Estas variações são ainda mais importantes em populações consideradas especiais como as crianças, idosos, doentes polimedicados e/ou com farmacocinética alterada como resultado de fatores fisiopatológicos, genéticos ou fisiológicos.

Alterações na função renal afetam as concentrações da amicacina uma vez que esta é depurada exclusivamente por via renal (Marsot *et al.*, 2016). A este nível, a idade é um fator determinante, pois com o envelhecimento observa-se um declínio na taxa de filtração glomerular, alterações na massa muscular e tecido adiposo em relação ao peso corporal e alterações na função hepática nomeadamente ao nível do metabolismo mediado pelas enzimas do complexo citocromo P450 (CYP) da sub-família CYP3A (Fernández *et al.*, 2010). Pela sua eliminação renal, a amicacina não apresenta uma farmacocinética alterada devido às modificações ao nível do metabolismo.

Por outro lado, doentes obesos apresentam alterações fisiológicas que influenciam significativamente as características farmacocinéticas dos antibióticos, incluindo distribuição e excreção da amicacina; alteram a estrutura e função cardíaca com aumento do débito cardíaco, alteração do fluxo sanguíneo tecidual e aumento da perfusão tecidual (Velissaris *et al.*, 2014). Assim, podem ter um impacto significativo na disposição do fármaco com importantes implicações na PK e devem ser tidos em consideração (Fernández *et al.*, 2010). O volume de distribuição (V_d) dos aminoglicosídeos está ligeiramente aumentado devido ao espaço extracelular. Para além disto, os doentes obesos apresentam uma hiperfiltração glomerular sem alterações significativas sobre a secreção tubular (Velissaris *et al.*, 2014).

Várias patologias parecem influenciar a farmacocinética da amicacina. Por exemplo, doentes que apresentam peritonite ou Insuficiência Cardíaca Congestiva têm um maior volume de distribuição, enquanto os doentes desidratados têm um menor volume de distribuição. Além disso, o volume de distribuição dos doentes com queimaduras extensas também apresenta alterações relacionadas com a desidratação ou hiperhidratação (Venisse e Boulamery, 2011). Em doentes com neoplasias hematológicas foi observado um aumento do volume de distribuição da amicacina quando comparado com pessoas saudáveis (Garzón *et al.*, 2011).

Em doentes com fibrose cística ou que apresentam sépsis as propriedades farmacocinéticas da amicacina estão significativamente alteradas, ocorrendo alterações do volume de distribuição e da clearance. Em ambos os casos ocorre aumento do volume de distribuição e, na fibrose cística, embora sejam desconhecidas as suas causas, ocorre um aumento da depuração total e do tempo de semivida (Duszynska *et al.*, 2013; Venisse e Boulamery, 2011).

Alterações no volume de distribuição determinam as concentrações plasmáticas da amicacina. Por exemplo, o aumento do volume de distribuição pode reduzir as concentrações máximas do fármaco, o que pode ser problemático uma vez que a amicacina apresenta efeitos terapêuticos dependentes da concentração (Marsot *et al.*, 2016).

É de salientar que muitas vezes os doentes apresentam mais do que um fator enumerado, o que culmina em situações muito difíceis de prever a resposta clínica do doente, sendo, portanto, de extrema importância o acompanhamento farmacocinético clínico e o conhecimento do estado clínico do doente. Por esta razão serão abordados de seguida as várias situações e alterações farmacocinéticas observadas em doentes em estado crítico.

1.4. Doente Crítico

No contexto de uma doença crítica existem vários estudos observacionais que demonstram que os regimes posológicos padrão, frequentemente aplicados em muitos antibióticos, não conseguem proporcionar uma exposição e disposição ótima do fármaco no doente crítico, comprometendo, conseqüentemente, a farmacodinâmica e efeito farmacológico. De facto, estes doentes apresentam grandes variações no volume extracelular que podem causar alterações nas concentrações séricas tecidulares dos medicamentos, ao mesmo tempo que podem ocorrer alterações significativas na capacidade de eliminação de muitos dos fármacos usados. Como consequência direta às alterações farmacocinéticas decorrentes dos complexos processos fisiopatológicos associados à infeção grave, produz-se uma exposição inadequada aos fármacos com falha do tratamento antibiótico, quando usados os regimes posológicos derivados de doentes não críticos (Wong *et al.*, 2014).

As alterações fisiopatológicas que ocorrem no doente crítico com impacto na farmacocinética e farmacodinâmica dos antibióticos incluem alterações da perfusão sanguínea de órgãos vitais (coração, fígado, rins, pulmões), a ocorrência de disfunção endotelial e o extravasamento capilar devido a marcada perturbação homeostática e alterações funcionais dos órgãos, provocadas pela síndrome de resposta inflamatória. A síndrome de resposta inflamatória provoca extravasamento de fluido para o espaço intersticial através dos danos endoteliais e do extravasamento capilar que, associadas ao aporte de grandes volumes de fluidos por via endovenosa (ex. doentes a fazer quimioterapia), medicação vasoconstritora (por exemplo doente em estado de choque), aumentam consideravelmente o volume de distribuição dos fármacos hidrofílicos. Em alguns doentes críticos pode ocorrer aumento da clearance renal, a qual é definida por um valor de clearance da creatinina ≥ 130 mL/min. Este aumento é derivado da resposta patofisiológica à infeção e da intervenção terapêutica (fluidoterapia e administração de vasoconstritores), associada ao aumento rápido do output cardíaco e a alterações da perfusão dos órgãos vitais. O aumento da perfusão renal aumenta substancialmente a filtração glomerular e, conseqüentemente, a clearance dos antibióticos eliminados por esta via. O aumento da clearance renal é frequentemente vista nos doentes críticos com concentrações de creatinina sérica normais, e tipicamente acontece em adultos jovens (menos de 55 anos) com trauma, sépsis, queimaduras, doenças malignas hematológicas ou pancreatite. No entanto, uma redução na perfusão renal, incluindo disfunção microcirculatória, pode conduzir à insuficiência renal aguda e reduzir a clearance dos antibióticos eliminados por esta via. Também a baixa concentração de proteínas plasmáticas

(por exemplo queimaduras graves e extensas), associadas à presença de interações fármaco-fármaco e à circulação extracorpórea (substituição temporária das funções de órgãos vitais), levam a uma alteração da clearance e ao aumento do V_d para fármacos hidrofílicos. Todo este desencadear de situações reduz a exposição de fármaco no local de ação, o que culmina em falha do tratamento antibiótico e/ou desenvolvimento de resistência por parte dos microrganismos (Udy, Roberts e Lipman, 2013).

Um aumento da clearance do fármaco corresponde a um tempo de semivida mais curto, enquanto o aumento do volume de distribuição o aumenta. O desenvolvimento da doença crítica pode afetar tanto a clearance como o volume de distribuição. Na ausência de disfunção orgânica significativa há frequentemente um aumento da perfusão renal e, conseqüentemente, o aumento da clearance da creatinina e da eliminação dos antibióticos hidrofílicos. Uma vez que estes doentes apresentam um estado de saúde mais deteriorado, pode ocorrer depressão significativa da função cardíaca e conseqüentemente uma diminuição da perfusão dos órgãos e falha na circulação microvascular, podendo ocorrer disfunções orgânicas, nomeadamente disfunção renal e/ou hepática. Já o volume de distribuição dos aminoglicosídeos encontra-se aumentado nos doentes críticos, sendo, inclusivamente, proporcional ao estado de gravidade da doença. O aumento do volume de distribuição contribui para a diminuição das concentrações plasmáticas máximas. O aumento do volume de distribuição advém da síndrome de hiperpermeabilidade capilar, provocada pela alteração da permeabilidade do endotélio vascular. Esta resulta no deslocamento de fluídos do compartimento intravascular para o espaço intersticial o que, no caso dos fármacos hidrofílicos, leva ao aumento do seu volume de distribuição, diminuindo a sua concentração plasmática. Também pode ocorrer o aumento do volume de distribuição na presença de ventilação mecânica, hipoalbuminémia, circuito extracorporeal, drenagem pós-cirúrgica ou em doentes com queimaduras significativas (Roberts *et al.*, 2014; Roberts e Lipman, 2009).

Uma vez que os aminoglicosídeos são fármacos com efeito pós-antibiótico significativo que se caracteriza por limitar a proliferação bacteriana por períodos prolongados mesmo na ausência de antibiótico e apresentam atividade bactericida dependente da concentração, o objetivo da monitorização farmacocinética e relação PK/PD é sobretudo alcançar $C_{máx}/MIC$ muito altas, por forma a atingir efeito máximo e toxicidade mínima, principalmente neste tipo de doentes. Desta forma recomenda-se manter uma relação $C_{máx}/MIC$ superior a 10, para uma eficácia ótima com dosificação uma vez ao dia, idealmente monitorizando a $C_{máx}$ nos doentes críticos, buscando uma C_{min} muito baixa para minimizar a toxicidade (Beltrán B, 2004; Garzón *et al.*, 2011). O efeito pós-antibiótico da amicacina é bastante marcado, isto é, mesmo após a

sua descontinuação, continua a exercer ação bactericida por mais 8 a 10 horas, mesmo quando as concentrações plasmáticas caem abaixo da concentração mínima inibitório (MIC), impedindo o crescimento bacteriano e o desenvolvimento de resistências.

Acredita-se que uma terapêutica antibiótica apropriada, tendo em atenção as concentrações plasmáticas desejadas, as resistências existentes, e sem atrasos no início do tratamento, é de importância vital para melhorar os resultados clínicos do tratamento de qualquer doente, incluído o crítico (Garzón *et al.*, 2011; Wong *et al.*, 2014).

Assim, devido à elevada taxa de mortalidade por infeções graves em doentes críticos, à elevada variabilidade farmacocinética dos antibióticos, a MFC tende a ser cada vez mais utilizada para otimizar a dose e regime posológico do fármaco, na tentativa de melhorar a obtenção de objetivos e resultados positivos no tratamento de infeções graves nestes doentes, evitando a ocorrência de níveis subterapêuticos ou tóxicos (Wong *et al.*, 2014).

Entre os doentes críticos temos muitas vezes os doentes oncológicos submetidos a quimioterapia que desenvolvem neutropenia febril. Os estudos revelam que metade apresenta uma infeção estabelecida ou oculta com mortalidade até 60%, razão pela qual, desde os anos 60, se estabeleceu a terapia empírica com antibióticos de amplo espectro, com o objetivo de erradicar, principalmente, bactérias Gram-negativo. Os estudos disponíveis na literatura demonstram que o doente neutropénico tem menores concentrações séricas, tecidulares e nos líquidos corporais de antibióticos, o qual se pode associar aos inadequados níveis terapêuticos, podendo causar falhas e originar estirpes resistentes. Assim sendo, a adequada dosificação da terapêutica antimicrobiana pode levar a melhoria dos resultados dos doentes com neutropenia febril (Garzón *et al.*, 2011).

Mediante as alterações que ocorrem nos idosos, estes podem ser considerados doentes críticos. Como já mencionado na secção 1.3, os doentes idosos sofrem alterações fisiológicas típicas do processo de envelhecimento que os tornam mais suscetíveis a eventos adversos durante a hospitalização, o que pode resultar em uma série de complicações não relacionadas à causa inicial de admissão. Essas complicações podem levar a um aumento da duração de internamento hospitalar, declínio funcional e maior mortalidade (Avelino-Silva *et al.*, 2014), sendo que os danos fisiopatológicos são uma importante causa de instabilidade clínica e estão relacionados principalmente com o aumento do tempo de internamento e risco de infeção. Os idosos apresentam um maior risco de contrair agentes patogénicos infecciosos devido à diminuição da funcionalidade do sistema imunitário, além de outras mudanças em todos os sistemas funcionais, relacionadas à idade, bem como muitas comorbilidades comuns

nos idosos como Insuficiência Cardíaca Congestiva, Insuficiência Renal Crônica, Diabetes Mellitus, Insuficiência Hepática Crônica, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, cancro e infecções crônicas (Clifford *et al.*, 2016). A idade afeta o sistema imunológico humano, nomeadamente a resposta imune adaptativa – imunidade mediada por células (responsável pelo aumento da incidência e/ou gravidade da infecção por agentes patogénicos intracelulares) e resposta imune humoral (combate agentes patogénicos extracelulares através de anticorpos) – diminuindo a sua capacidade para responder rapidamente em uma defesa do hospedeiro específica e efetiva contra novos agentes patogénicos. Mudanças na resposta imune adaptativa colocam os doentes idosos com maior risco de infecção, tornando-os cada vez mais suscetíveis a uma ampla gama de agentes patogénicos microbianos que induzem infecções sistémicas e choque séptico. A sépsis é uma questão crítica na velhice, uma vez que a incidência da mesma e o risco de mortalidade associado aumentam significativamente com o avançar da idade. O envelhecimento por si só não é marcante no aumento do risco de mortalidade por sépsis, devendo ser tido em conta as comorbilidades, processos subjacentes à doença e outras complicações (Opal, Girard e Ely, 2005).

A nível do sistema respiratório ocorrem algumas alterações que proporcionam um ambiente propenso ao desenvolvimento de infecções respiratórias, nomeadamente a pneumonia, que é fatal à medida que a idade avança. Ocorre uma diminuição da capacidade pulmonar de reserva, o reflexo da tosse é também reduzido, o que dificulta a expulsão das bactérias através da expetoração, e há redução da resistência muscular respiratória (Clifford *et al.*, 2016). As pneumonias adquiridas a nível hospitalar são as consideradas mais graves, uma vez que neste ambiente existe uma grande variedade de microrganismos, que por vezes são resistentes à maioria dos antibióticos, e que podem causar pneumonia nos doentes que se encontram internados por outros motivos. No entanto, como já mencionado anteriormente, os doentes idosos apresentam um declínio do sistema imunitário e da função respiratória, o que associado a outras doenças existentes ou ao facto de estes estarem sujeitos a medicações que diminuem a sua capacidade de defesa, agrava a situação tornando-a, por vezes, crítica. Por vezes a pneumonia dá lugar a sépsis. Há evidências indubitáveis de que os doentes idosos experimentam uma incidência marcadamente aumentada de infecção grave e sépsis grave com o avançar da idade (Opal, Girard e Ely, 2005).

Todas estas circunstâncias corroboram a importância de realizar a monitorização das concentrações plasmáticas e farmacocinética da amicacina para individualizar o regime posológico do fármaco. No entanto este procedimento implica gastos financeiros e recursos humanos para poder ser aplicado na prática clínica com precisão e exatidão. Mesmo assim, é

fundamental demonstrar que estes procedimentos trazem benefícios para o doente no que respeita o seu estado de saúde e também para o hospital no que respeita à quantidade de fármaco gasta e ao tempo de internamento. Assim, é importante relacionar a ocorrência de falhas na terapêutica da amicacina com os resultados clínicos. A ocorrência de falhas no protocolo da MFC não prejudica apenas o hospital, mas, acima de tudo pode colocar a vida do doente em risco. Quando estamos perante doentes críticos, qualquer erro pode colocar em causa o sucesso da terapêutica pois, como mencionado anteriormente, estes apresentam grandes variações farmacocinéticas além de que, como são doentes instáveis, o seu estado de saúde altera-se com facilidade e com ele a farmacocinética do fármaco. Desta forma, é importante avaliar o impacto que uma MFC realizada de forma correta (ou não) tem sobre o quadro clínico do doente, e por isso é necessário conhecer os “*outcomes*” clínicos indicadores da eficiência da amicacina, os quais serão focados no capítulo seguinte.

1.5. Outcomes Clínicos

Ao longo de um internamento são muitas as alterações farmacocinéticas que ocorrem num doente, sendo muitas delas difíceis de avaliar. No dia-a-dia hospitalar é mais recorrente o tratamento de doentes que apresentam patologias e estados clínicos complexos sendo, desta forma, difícil de avaliar o seu quadro/estado clínico sem o auxílio de alguns meios complementares (exames, análises). Os meios complementares são importantes para perceber as alterações fisiológicas que ocorrem no doente, permitindo o conhecimento dos fatores que são capazes de alterar a farmacocinética do fármaco. Assim, estes devem ser tidos em consideração na monitorização das concentrações séricas do fármaco com o intuito de realizar um ajuste posológico adequado as necessidades individuais do doente. Tal só acontece se os procedimentos que fazem parte do protocolo da monitorização forem realizados corretamente. Desta forma, para avaliar o impacto da MFC na eficácia do tratamento e nos resultados clínicos obtidos é necessário recorrer a *outcomes* clínicos que reflitam a eficácia e segurança do tratamento.

Os *outcomes* na prática clínica consistem em indicadores clínicos de eficácia com os quais os profissionais de saúde, os doentes, o público e o pagador podem avaliar os resultados finais dos cuidados e seus efeitos sobre a saúde do doente e da sociedade. Os *outcomes*, em geral, continuam a ser a última validação da eficácia e qualidade dos cuidados médicos. São vários os *outcomes* que podem interferir nos resultados clínicos obtidos e que vão determinar se a MFC é um instrumento que traz benefícios à prática clínica.

Desta forma, deve-se recorrer a vários indicadores para perceber a sua utilidade (Banerjee, Narayanan e Gould, 2012; Cardile *et al.*, 2015; Chong *et al.*, 2015; Duszynska *et al.*, 2013; Ensom *et al.*, 1998; Iwamoto, Kagawa e Kojima, 2003; Kato *et al.*, 2017; Roberts *et al.*, 2014; Ye, Tang e Zhai, 2013):

- ✓ Duração do internamento
- ✓ Duração do tratamento
- ✓ Tempo para estabilidade clínica
- ✓ Tempo para estabilizar os leucócitos
- ✓ Eficácia clínica
- ✓ Nefrotoxicidade
- ✓ Proteína C reativa (PCR)
- ✓ Dose total cumulativa do fármaco

- ✓ Dose total administrada dia
- ✓ Concentrações séricas do fármaco
- ✓ Número de erros cometidos durante a terapêutica
- ✓ Desfecho clínico

Duração de internamento e tratamento (dias): estas duas variáveis são úteis para comparar os diferentes doentes, procurando identificar os que necessitaram de mais tempo de internamento e tratamento. O tempo de tratamento pode ser influenciado pela realização de uma MFC menos correta o que, conseqüentemente, altera o tempo de internamento necessário. Sendo, portanto, importantes para avaliar a influência que a monitorização farmacocinética tem nos resultados obtidos (eficácia e toxicidade).

Tempo para estabilização clínica (dias): para avaliação da estabilidade clínica podemos considerar 5 parâmetros: frequência cardíaca inferior a 100 batimentos/min, pressão arterial igual ou inferior a 120/80 mmHg, frequência respiratória inferior a 24 batimentos/min, saturação de oxigênio superior a 90% e a temperatura corporal inferior a 37,2°C (Cardile et al., 2015).

Tempo para estabilização dos leucócitos (dias): os leucócitos são um indicador da capacidade de defesa que o organismo do doente apresenta, quando estes se encontram abaixo dos valores considerados normais significa que o doente apresenta um sistema imunitário debilitado, não tendo capacidade para combater e eliminar os microrganismos infecciosos. Os valores de referência dos leucócitos totais considerados normais variam entre 4.500 e 10.000 células/mL.

Eficácia clínica: definida pela ausência de sinais e sintomas e pela erradicação bem-sucedida do microrganismo causador da infeção. É baseada nos sinais clínicos e regressão radiológica.

Nefrotoxicidade: a nefrotoxicidade pode ser avaliada através da CrS, clearance da creatinina (Cl_{cr}) ou diminuição do volume urinário. No presente estudo apenas foram consideradas as duas primeiras. A CrS é um indicador da taxa de filtração glomerular e, quando esta se encontra aumentada indica que há um decréscimo na função renal. Não há um consenso no valor de incremento que deve ser considerado como indicador de IRA, sendo que alguns estudos consideram 0,3 mg/dL e outros 0,5 mg/dL, sobre o valor base do doente. A Cl_{cr} é estimada através da equação de Cockcroft-Gault e é indicador da taxa de filtração

glomerular, sendo este considerado um bom índice da função renal. Os valores de Cl_{cr} considerados normais variam entre 90 e 120 mL/min (National Kidney Foundation, 2002).

Proteína C reativa (PCR): é uma proteína produzida no fígado e a sua concentração é muito baixa nos indivíduos saudáveis, no entanto, nos idosos, devido à idade, o seu valor pode subir ligeiramente. Quando há um processo inflamatório, independentemente da sua causa, o fígado aumenta a produção de PCR. Uma elevação da mesma indica que existe uma inflamação orgânica, mas não nos permite conhecer qual o local ou a causa dessa inflamação. Assim, a PCR é usada para ajudar no diagnóstico e para acompanhar a eficácia do tratamento. Os valores normais de PCR devem estar abaixo de 0,5 mg/dL.

Dose total cumulativa do fármaco (dose total administrada durante o período de tratamento) e **Dose total administrada dia:** permite-nos saber a dose que cada doente foi sujeito durante 24h. Ambos os *outcomes* permitem avaliar a relação com o tipo de infeção e com ocorrência de falhas na terapêutica.

Concentrações séricas: na MFC da amicacina, tanto a $C_{máx}$ como a $C_{mín}$ são importantes como já mencionado. A obtenção de concentrações terapêuticas de antibióticos desde as primeiras horas de terapêutica é de suma importância para alcançar um desfecho clínico favorável para doentes críticos com sépsis grave ou choque séptico (Pea *et al.*, 2012). Vários estudos estabeleceram claramente a relação entre a concentração sérica de aminoglicosídeos e o sucesso terapêutico, estando este associado à manutenção de $C_{mín}$.

Número de erros cometidos durante a terapêutica: no número de erros são consideradas todas as falhas no ajuste das doses, falhas de doseamento, falhas nas tomas e falhas de registo. De acordo com o número de erros cometidos iremos perceber se a correta aplicação da MFC e o seguimento correto da terapêutica têm impacto nos resultados clínicos.

Desfecho clínico: no final do internamento, pode ocorrer 1 de 3 situações: alta, transferência ou óbito do doente. O facto de o doente ter alta ou morrido não significa que houve ou não sucesso da terapêutica. No momento da alta o doente pode não apresentar estabilidade clínica e continuar com infeção assim como a causa de morte pode ser relacionada com a situação clínica do doente e não com a infeção que este veio a contrair.

2. **Objetivos**

2.1. Objetivo Geral

A elaboração do trabalho subjacente à presente dissertação de Mestrado em Farmacologia Aplicada teve como objetivo geral a avaliação do impacto da monitorização farmacocinética da amicacina na sua terapia, bem como a influência que os erros cometidos durante MFC podem ter na eficácia e segurança da amicacina, avaliando para isso diversos *outcomes* clínicos, em doentes internados nos serviços clínicos dos Hospitais da Universidade de Coimbra, no período de Janeiro de 2008 a Outubro de 2016.

2.1.1. Objetivos específicos

Com o pressuposto de alcançar o objetivo principal proposto para o desenvolvimento deste estudo, foram instituídas as seguintes etapas essenciais:

- Revisão bibliográfica sobre resistência antimicrobiana, influência da MFC nos *outcomes* clínicos, a utilização da amicacina e as alterações clínicas do doente crítico;
- Levantamento dos indicadores dos *outcomes* clínicos capazes de demonstrar a importância da monitorização e a influência do (não) cumprimento da mesma na eficácia e segurança terapêutica;
- Caracterização da amostra em estudo em relação aos seus dados demográficos (género, idade, peso, altura, IMC), clínicos (patologia que levou ao internamento, comorbilidades, fármacos concomitantes) e laboratoriais (tipo de infeção, creatinina, Cl_{cr} , PCR);
- Avaliar a relação entre as concentrações séricas obtidas nos doseamentos efetuados e os resultados clínicos obtidos;
- Avaliar a influência das falhas de ajuste e individualização do regime posológico da amicacina durante o protocolo de MFC da amicacina nas concentrações plasmáticas e nos *outcomes* clínicos da amicacina;
- Identificar as vantagens de uma adequada MFC na prática clínica com o objetivo de melhorar os *outcomes* clínicos.

3. *Material e Métodos*

3.1. Desenho do Estudo

O trabalho realizado no âmbito da presente dissertação consistiu num estudo observacional de carácter retrospectivo, uma vez que os dados utilizados são de um período precedente ao momento da investigação compreendido entre 2008 e 2016, não tendo o investigador qualquer influência nos mesmos, sendo por isso cego relativamente a quaisquer dados referentes aos doentes e aos processos clínicos consultados.

Devido ao carácter retrospectivo do estudo e ao facto de não ter havido contacto direto com o doente, demarca-se a dispensabilidade do “Consentimento Informado”. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra para consulta dos processos clínicos dos doentes, tendo estes sido sempre abordados de forma ética e confidencial.

Os dados recolhidos foram inseridos numa base de dados em *Excel* já pré-preenchida com algumas informações referentes ao tratamento com amicacina e à intervenção farmacêutica associada, e que é resultado da prática diária de monitorização farmacocinética clínica do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CHUC, EPE). Os dados adicionados por serem necessários para a realização deste estudo, tiveram como fonte o Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM). Os doentes foram identificados através de um número de estudo e da intervenção terapêutica a que foram sujeitos, assegurando-se, deste modo, o anonimato dos mesmos.

3.2. Seleção da Amostra

De forma a garantir a homogeneidade da amostra utilizada é necessária uma seleção criteriosa de doentes pois, só assim os resultados obtidos poderão ser posteriormente aplicados na prática clínica com eficácia e segurança.

O presente estudo teve por base os doentes com pelo menos 18 anos de idade, internados nos diferentes serviços dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) do CHUC, EPE, no período compreendido entre Janeiro de 2008 e Outubro de 2016, submetidos à terapêutica com amicacina e com pelo menos uma monitorização farmacocinética registada. Apenas foram incluídos no estudo os doentes cuja presença de infeção se encontrava confirmada pela análise microbiológica e, nos doentes que apresentavam mais do que um ciclo

de tratamento com amicacina para a mesma infeção durante o mesmo episódio clínico apenas foi considerado um ciclo de tratamento.

3.3. Recolha de Dados

Os dados dos doentes foram recolhidos e registados durante o período de estudo, numa base de dados, em *Excel*, resultante do trabalho diário dos farmacêuticos dos Serviços Farmacêuticos do CHUC, EPE. O protocolo de MFC está já bem implementado nos serviços deste hospital, sendo as determinações séricas realizadas pelo Laboratório de Patologia Clínica dos HUC. Posteriormente, e após selecionada a amostra de doentes, a informação contida na base de dados de *Excel* foi completada com dados referentes a cada doente, através da consulta do processo clínico e das análises clínica de cada um deles no SGICM, com vista a obter as seguintes informações:

- Dados demográficos - género, idade, peso real, altura, tendo-se determinado o índice de massa corporal (IMC);
- Dados clínicos – patologia que leva ao internamento, patologias concomitantes, sinais vitais (temperatura corporal, pressão arterial, frequência cardíaca), leucocitemia, sendo que nos sinais vitais e leucócitos apenas é indicado a data em que estes estabilizaram;
- Dados microbiológicos – microrganismo(s) subjacente(s) à infeção, local da infeção;
- Dados bioquímicos – creatinina sérica (CrS), proteína C reativa (PCR);
- Dados posológicos – dose administrada, intervalo posológico, data de início e término da terapêutica com amicacina;
- Dados das $C_{\text{máx}}$ e $C_{\text{mín}}$ da amicacina;
- Dados farmacológicos: medicamentos co-administrados;
- Data de início e fim do tratamento, e o desfecho clínico do doente;
- Erros cometidos durante a terapêutica com amicacina: falhas de ajuste, falhas de doseamento, falhas de toma, falhas de registo de administração.

Após a recolha destes dados foi estimado o peso corporal ideal que, juntamente com outros dados (idade e CrS), possibilitou o cálculo da clearance da creatinina (Cl_{cr}), através das equações apresentadas na **Tabela 4**.

Tabela 4- Equações aplicadas para a estimação do Peso Corporal Ideal e da Clearance da Creatinina.

Referência	Parâmetro	Equação
Devine (Pai e Paloucek, 2000)	PCI (Kg)	Homem $50 + 2,3 \times \frac{\text{altura (m)}}{0,0254 - 60}$
		Mulher $45,5 + 2,3 \times \frac{\text{altura (m)}}{0,0254 - 60}$
Cockcroft and Gaul (Cockcroft e Gault, 1976)	Cl _{cr} (mL/min)	Homem $\frac{(140 - \text{idade}) \times PCI}{CrS \times 72}$
		Mulher $\frac{(140 - \text{idade}) \times PCI}{CrS \times 72} \times 0,85$

Altura expressa em metros (m); Peso expresso em quilogramas (kg); idade expressa em anos; Creatinina sérica (CrS) expressa em mg/dL; PCI, Peso Corporal Ideal; Cl_{cr}, Clearance da Creatinina.

Foram incluídos 576 doentes neste estudo, cujas características de acordo com os dados supracitados, e a sua caracterização demográfica e antropométrica se encontram resumidas na **Tabela 5**.

Tabela 5- Caracterização demográfica e antropométrica dos doentes da amostra.

Género, n (%)	Masculino	347 (60,24%)
	Feminino	229 (39,76%)
Serviço de Internamento, n (%)	Médica	573 (99,48%)
	Cirúrgica	3 (0,52%)
Idade (anos)	Média ± DP	67,76 ± 17,25
	Mín-Máx	20-98
Peso (kg)	Média ± DP	69,23 ± 11,52
	Mín-Máx	40-120
Altura (cm)	Média ± DP	166,39 ± 8,73
	Mín-Máx	100-200
IMC (kg/m²)	Média ± DP	25,04 ± 4,11
	Mín-Máx	14,69-50,0
Dose total administrada (mg/kg)	Média ± DP	188,72 ± 149,40
	Mín-Máx	21,43-2102,68
Dose total (g)	Média ± DP	12,76 ± 9,14
	Mín-Máx	1,5-117,75
	Mín-Máx	2-28
Nº de pares de concentrações séricas de amicacina por doente	Média ± DP	2,14 ± 1,34
	Mín-Máx	1-14
Nº de Fármacos Concomitantes	Média ± DP	4,26 ± 2,29
	Mín-Máx	0-13

IMC, Índice de Massa Corporal; Max, Máximo; Mín, Mínimo; DP, Desvio Padrão.

3.4. Protocolo de Monitorização Farmacocinética Clínica

O protocolo de MFC permite efetuar o seguimento farmacocinético de qualquer fármaco que seja sujeito a monitorização farmacocinética, sendo que cada fármaco apresenta um protocolo específico, o qual envolve os serviços clínicos, o serviço de patologia clínica e os serviços farmacêuticos. Na prática clínica, mediante a aplicação do protocolo de colheitas, o médico faz o pedido de monitorização (por iniciativa própria ou perante um pedido do farmacêutico), o enfermeiro efetua a colheita da amostra, seguidamente o laboratório realiza a determinação sérica e por fim o farmacêutico procede à avaliação do resultado e propõe o ajuste posológico, comunicando-o ao médico, de modo que este possa prescrever a possível alteração do regime posológico. Salienta-se que a decisão de monitorização terapêutica não foi influenciada pelo investigador.

Os tempos de amostragem são de extrema importância para a realização de qualquer estudo na área da farmacocinética clínica pois, estes apresentam características relevantes que podem por em causa a eficácia do tratamento bem como o possível aparecimento de complicações, nomeadamente em indivíduos que apresentam patologia renal, no caso da amicacina. No CHUC, EPE a colheita das amostras para quantificar a amicacina no plasma é realizada após se ter atingido o estado de equilíbrio estacionário (3^a toma), garantindo assim que as concentrações constituem um índice válido para as concentrações de fármaco no local de ação. As amostras de sangue são recolhidas 1 hora após o término da administração da amicacina e 30 minutos antes da administração para determinar as C_{\max} e C_{\min} , respetivamente.

Face aos resultados obtidos são efetuados os reajustes posológicos, de acordo com as necessidades dos doentes, e um novo doseamento é agendado pelos serviços farmacêuticos.

Para o presente estudo consideram-se as seguintes margens terapêuticas:

- Regime Convencional:
 - ✓ Concentração máxima (pico): 30-40 $\mu\text{g/mL}$
 - ✓ Concentração mínima (vale): 7-10 $\mu\text{g/mL}$
- Regime Intervalo Alargado:
 - ✓ Concentração máxima (pico): 50-64 $\mu\text{g/mL}$
 - ✓ Concentração mínima (vale): < 3 $\mu\text{g/mL}$

3.5. Indicadores de Avaliação Clínica

Tendo em conta o objetivo desta dissertação e os dados que se encontravam disponíveis, foi possível analisar os seguintes parâmetros e indicadores clínicos, presentes na **Tabela 6**.

Tabela 6- Parâmetros e indicadores clínicos utilizados para avaliar os *outcomes* da população em estudo.

Dados demográficos	Dados bioquímicos	Dados microbiológicos	Esquema posológico da amicacina	Dados Clínicos	Outros
Género	PCR	Microrganismo	Dose	Nº dias para estabilização dos leucócitos	Nº dias de internamento
Idade	CrS	Sensibilidade do microrganismo	Intervalo posológico	Nº dias para estabilização dos sinais vitais	Nº dias de tratamento com amicacina
Peso	CL _{cr}	Local da infeção	Concentrações séricas (pico e vale)		Falhas de ajuste e doseamento
Altura	Vale e Pico		Dose total administrada por dia		Falhas de toma e registo
			Dose total cumulativa		Desfecho

PCR, Proteína C Reativa; CrS, Creatinina Sérica; CL_{cr}, Clearance da Creatinina;

Para além dos dados demográficos referentes aos doentes, nomeadamente o género, idade, peso e altura, que são importantes para o cálculo de alguns indicadores utilizados, foram também recolhidos dados bioquímicos com os objetivos de perceber a evolução do estado inflamatório provocado pela infeção, avaliar a condição da função renal e se os doentes apresentavam valores de concentrações em vale e pico dentro da margem terapêutica. Para isso recolheram-se os seguintes parâmetros bioquímicos:

- **PCR:** a proteína C reativa é um indicador do processo inflamatório. Considerou-se que existia inflamação quando os seus valores se encontravam a cima dos valores considerados normais, > 0,5 mg/dL. Foram anotados os valores de PCR no primeiro dia da terapêutica com amicacina e no final do tratamento, como uma tolerância de 3 dias, e junto ao doseamento.

- CrS e Cl_{cr}: A creatina sérica e a clearance da creatinina são indicadores da função renal. Neste estudo, foi considerado como indicador de insuficiência renal incrementos de CrS $\geq 0,3$ mg/dL, tendo-se considerado três intervalos: $0,3 \leq \text{CrS} \leq 0,5$ mg/dL, $0,5 < \text{CrS} < 1,0$ mg/dL e $\text{CrS} \geq 1,0$ mg/dL, de acordo com o estudo de *Iwamoto et al. (2003)*. Quanto a Cl_{cr}, considerou-se que existia algum grau de insuficiência renal quando esta se encontrava abaixo do valor mínimo considerado normal (< 90 mL/min) (National Kidney Foundation, 2002). Foi anotado o valor de CrS no dia antes ou, quando não possível, até 3 dias antes ou no primeiro dia da terapêutica com amicacina, junto ao doseamento e no fim do tratamento, com uma tolerância de 3 dias.
- C_{máx} e C_{mín}: pretende-se que as concentrações vale e pico se encontrem dentro da margem terapêutica considerada no CHUC, EPE, uma vez que estes são indicadores de toxicidade e eficácia. Valores de vale superiores ao recomendado indicam que está ocorrendo acumulação do fármaco, indicado o possível surgimento de toxicidade renal, o que posteriormente, devido ao aumento consecutivo do pico leva ao aparecimento de ototoxicidade.

Por sua vez, os dados microbiológicos tiveram como objetivo identificar os microrganismos causadores de infeção, o local onde se encontrava e verificar se estes eram ou não sensíveis à amicacina, de forma a serem eliminados com a mesma.

A informação recolhida sobre o esquema posológico da amicacina incluiu a dose administrada por dia e o intervalo em que a mesma é administrada. Através da dose e do intervalo foi possível obter os seguintes indicadores:

- Dose total administrada por dia: dose total de amicacina administrada num dia por kg;
- Dose total cumulativa: dose total de amicacina administrada durante o tempo de tratamento.

Os dados clínicos recolhidos tiveram como objetivo avaliar o estado clínico do doente e a eficácia da terapêutica. A estabilidade é importante para o sucesso da terapêutica instituída pois, um doente que se encontra instável apresenta mais alterações na PK/PD da amicacina. Devido a falta de registos de informação não foi possível avaliar a estabilização dos sinais vitais e, conseqüentemente a eficácia clínica. Desta forma, apenas foi possível avaliar a estabilização dos leucócitos:

- Nº dias até estabilização dos leucócitos: o número de dias até estabilização dos leucócitos foi considerado a partir do dia em que o doente iniciou a terapêutica com amicacina,

tendo os leucócitos sido considerados como estáveis quando apresentavam valores entre 4.000 e 10.000 células/mL (Direção-Geral da Saúde, 2013). Para avaliar a influência da estabilidade dos leucócitos nas concentrações plasmáticas máximas considerando-se “não estabilidade dos leucócitos” quando o doseamento foi efetuado antes do dia em que os leucócitos estabilizaram.

Além de todos os dados mencionados, existem outros que podem ajudar a compreender a influência do não cumprimento da terapêutica e do protocolo de MFC nos resultados clínicos obtidos, nomeadamente:

- Número de dias de tratamento e de internamento: permite perceber quais os doentes que necessitam de maior tempo de tratamento e internamento, sendo que o tempo de tratamento pode ser influenciado pela má execução da monitorização farmacocinética que, conseqüentemente, influencia o tempo de internamento e a eficácia do tratamento (quanto maior o tempo de tratamento, maior a probabilidade de ocorrerem reações adversas);
- Erros: os erros consistiram na contabilização de todas as falhas que ocorreram durante a MFC registada para cada doente, incluindo falhas de ajuste, falhas de doseamento, falhas na toma e falha de registo. Considerou-se falhas de ajuste o não cumprimento das alterações da dose e intervalo posológico; falhas de doseamento quando a colheita das concentrações plasmáticas não eram realizadas no dia ordenado; falhas de toma, todas as vezes em que não houve registo da administração da amicacina ao doente ou quando apresentava registo de administração a mais, de acordo com o regime posológico estipulado; e falha de registo quando não houve qualquer registo de informação de administração durante todo o ciclo de tratamento ou em vários dias (não se verificando também registo de administração da restante medicação nesses dias), sendo considerada apenas como uma falha em ambas as situações;
- Desfecho: considerou-se 3 possíveis desfechos clínicos: alta (quando o doente saiu para o seu domicílio), transferência (quando o doente foi encaminhado para outra unidade hospitalar) e óbito.

Após a obtenção de todos os dados e parâmetros necessários procedeu-se à avaliação da possível influência que os erros cometidos durante a terapêutica e MFC (falhas de administração, doseamento, ajuste de dose e de registo) exercem sobre os *outcomes* clínicos, parâmetros bioquímicos, bem como de algumas variáveis.

3.6. Análise Estatística

Para executar a análise dos dados recorreu-se ao programa estatístico *Statistical Package for the Social Science (SPSS)* versão 24.0 e ao programa *Microsoft Office Excel 2016*. No *Excel* foram inseridos todos os dados recolhidos referentes a cada doente, que depois foram transcritos para o *SPSS*, de forma a possibilitar a realização dos testes estatísticos.

Com o propósito de caracterizar a distribuição dos dados da população em estudo, foram aplicadas medidas amostrais tais como a média, os valores máximos e mínimos e medidas de dispersão, nomeadamente o desvio padrão (DP).

Face à dimensão da população perspetiva-se que siga uma distribuição normal das variáveis dependentes quantitativas, sendo que a análise estatística foi realizada com o auxílio dos testes paramétricos, teste t-Student para duas amostras independentes ou ANOVA para mais de duas amostras independentes. Quando utilizado o último teste referido anteriormente, sempre que existiram diferenças significativas na comparação múltipla, procede-se à comparação aos pares através do teste de *Tukey*. Quando comparadas populações com número de indivíduos muito diferentes a homogeneidade da variância foi verificada através do teste de *Levene*. Em todos os testes realizados foi considerado como existência de diferenças estatisticamente significativas os resultados que apresentavam significância estatística de $p < 0,05$. Estudos de correlação simples também foram aplicados, nomeadamente através de diagramas de dispersão.

4. Resultados e Discussão

4.1. Caracterização Demográfica e Clínica da População em Estudo

A amostra em estudo incluiu 576 doentes que estiveram internados nos CHUC, EPE entre Janeiro de 2008 e Outubro de 2016 e que foram sujeitos a pelo menos uma monitorização farmacocinética de amicacina. A grande maioria dos doentes esteve internada nos Serviços Médicos (99,48%), com apenas uma percentagem residual nos Serviços Cirúrgicos (0,52%). A caracterização demográfica e antropométrica da população encontra-se resumida na **Tabela 7** e, é notável que a maioria dos doentes é do sexo masculino (60,24%). A idade média dos doentes foi de 67,76 anos, tendo variado entre os 20 anos e os 98 anos.

Tabela 7- Caracterização demográfica e antropométrica dos doentes da amostra.

N	576
Género, n (%)	Masculino 347 (60,24%)
	Feminino 229 (39,76%)
Serviço de Internamento, n (%)	Médico 573 (99,48%)
	Cirúrgico 3 (0,52%)
Idade (anos)	Média ± DP 67,76 ± 17,25
	Mín-Máx 20-98
Peso (kg)	Média ± DP 69,23 ± 11,52
	Mín-Máx 40-120
Altura (cm)	Média ± DP 166,44 ± 8,73
	Mín-Máx 120-200
IMC (kg/m²)	Média ± DP 25,01 ± 3,98
	Mín-Máx 14,69-44,36
Dose total (mg/kg)	Média ± DP 188,72 ± 149,40
	Mín-Máx 21,43-2102,68
Dose total (g)	Média ± DP 12,76 ± 9,14
	Mín-Máx 1,50-117,75
Nº de pares de concentrações séricas de amicacina por doente	Média ± DP 2,14 ± 1,34
	Mín-Máx 1-14
Nº de Fármacos Concomitantes	Média ± DP 4,26 ± 2,29
	Mín-Máx 0-13

IMC, Índice de Massa Corporal; Max, Máximo; Mín, Mínimo; DP, Desvio Padrão.

Em conformidade com a **Figura 3**, relativa à distribuição da frequência da idade da amostra, constata-se que a maioria dos doentes do estudo pertence à faixa etária compreendida entre os 65 e os 79 anos e que, dos 576 doentes incluídos, 62,85% tinha pelo menos 65 anos, tratando-se, assim, de uma população envelhecida.

Com o envelhecimento, o organismo sofre uma série de alterações fisiológicas que levam a alterações na composição corporal e do equilíbrio homeostático, onde se incluem o decréscimo de várias funções orgânicas e a uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de nefro e ototoxicidade (Burton *et al.*, 2006), afetando a disposição do fármaco e, conseqüentemente, a sua ação farmacológica (Morike, Schwab e Klotz, 1997). Como resultado há uma maior variabilidade inter e intraindividual nos parâmetros farmacocinéticos que, aliados à presença de várias patologias no indivíduo idoso e à polimedicação, aumentam a probabilidade de se desenvolverem interações medicamentosas e possíveis reações adversas ao medicamento (Roberts *et al.*, 2011; Uhart *et al.*, 2013). Uma vez que todos estes fatores podem interferir com os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos da amicacina, a monitorização farmacocinética e a individualização posológica tornam-se de grande interesse, visando a otimização posológica (Burton *et al.*, 2006; Roberts *et al.*, 2011; Uhart *et al.*, 2013).

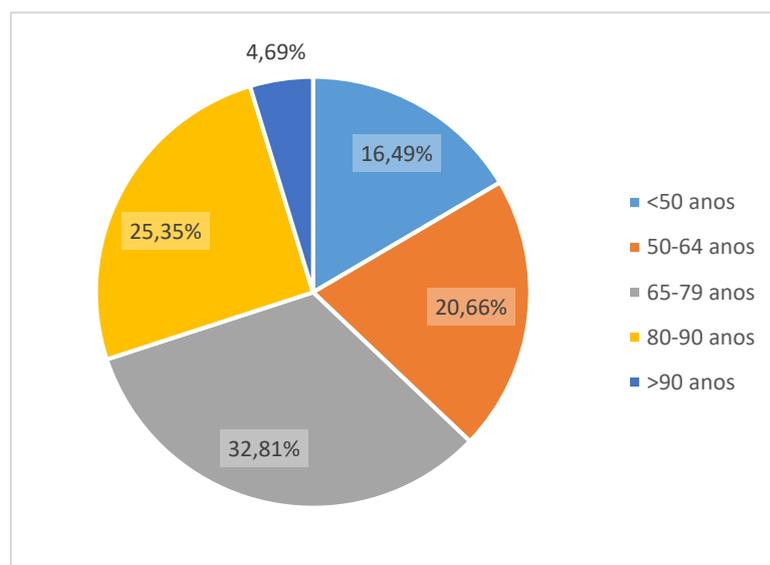


Figura 3- Distribuição da frequência das idades da população em estudo.

O IMC da população variou entre 14,69 kg/m² e 44,36 kg/m² (**Tabela 7**) e o seu valor médio \pm desvio padrão foram de 25,01 \pm 3,98 kg/m², pertencendo 29,86% da população ao limiar inferior dos valores preconizados pela OMS como estado de pré-obesidade (25-29,9 kg/m²). Todavia, uma considerável percentagem de doentes (57,81%) encontrava-se dentro da janela de valores considerados normais (18,5-29,9 kg/m²), enquanto 9,20% se encontravam divididos pelos diferentes patamares de obesidade. Este é um parâmetro importante, pois, devido ao caráter hidrofílico da amicacina, a sua distribuição pelo tecido adiposo é quase

insignificante. Assim, em doentes que apresentam algum grau de obesidade, o ajuste posológico deve ter por base o peso ideal do indivíduo para que o volume de distribuição seja o mais próximo do real e que a dose estimada seja adequada, uma vez que ao ser utilizado o peso real o volume de distribuição seria sobrestimado.

Em relação aos diagnósticos clínicos apresentados pelos doentes da população em estudo, 86,28% dos doentes apresentava apenas um grupo de doenças como motivo de internamento e os restantes 13,73% apresentavam entre dois a quatro patologias, sendo que 9,90% apresentavam apenas duas. As neoplasias e as doenças do sistema respiratório sobressaíram como as mais prevalentes (**Figura 4**), correspondendo a 44,67% e 26,16%, respetivamente. Estas elevadas incidências estão de acordo com as observadas a nível internacional e nacional (Direção-Geral da Saúde, 2014, 2016). Em particular, as doenças respiratórias, excluindo o cancro do pulmão, são a terceira principal causa de morte em Portugal e no Mundo. Em Portugal, são a quinta principal causa de internamento e a primeira causa de letalidade intra-hospitalar, afetando sobretudo as faixas etárias acima dos 65 anos, tal como se sucede na população investigada no presente estudo (Direção-Geral da Saúde, 2016). Por sua vez, o cancro é uma das doenças do presente e também do futuro, sendo as neoplasias malignas uma das mais importantes causas de mortalidade e morbidade a nível mundial e em Portugal, observando-se atualmente uma tendência crescente em termos de prevalência e incidência (Ferreira, 2016).

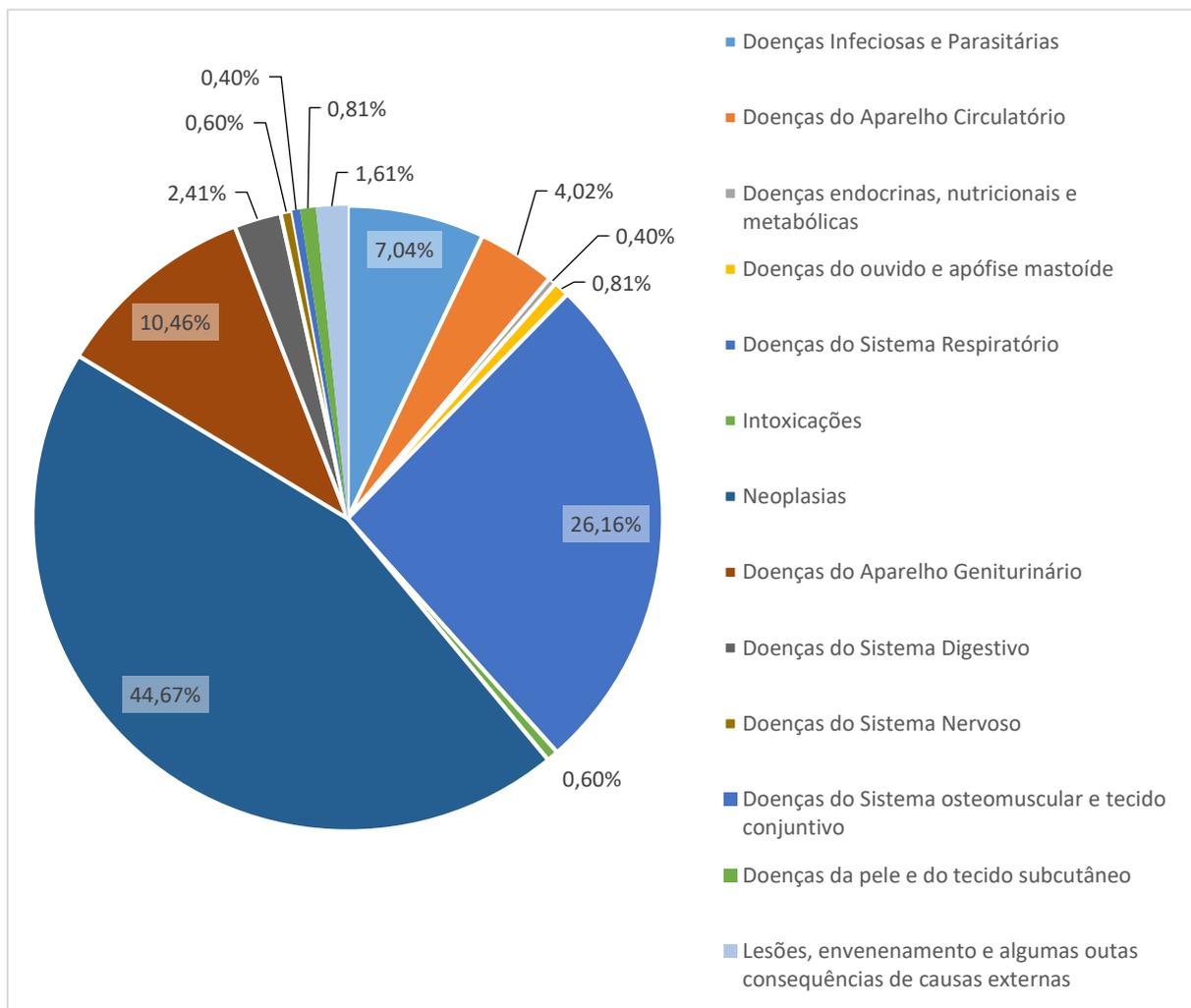


Figura 4- Frequência relativa dos diagnósticos clínicos identificados nos doentes do estudo que apresentavam apenas 1 tipo de doença (n=497).

No que diz respeito aos microrganismos infecciosos identificados nos doentes em estudo, observaram-se 45 géneros de microrganismos diferentes, pertencentes a 18 famílias de bactérias (**Tabela 8**). As infeções observadas nos doentes foram causadas por um a cinco microrganismos, sendo que a maioria dos doentes se apresentavam infetados com apenas um microrganismo (64,41%).

O mais prevalente de todos foi o *A. baumannii* (33,69%) seguido de *K. pneumoniae* (18,87%) e *P. aeruginosa* (16,44%) (**Figura 5**). Importa aqui salientar o facto de 28,30% dos doentes se encontrarem infetados com duas bactérias, destacando-se, dentro destes, as conjugações *A. baumannii* e *S. aureus* (23,93%), *P. aeruginosa* e *A. baumannii* (10,43%) e *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae* (7,98%).

Tabela 8- Famílias de bactérias identificadas na população em estudo.

Psudomonadaceae	Enterococcaceae	Corynebacteriaceae
Moraxelaceae	Alcalinogenoaceae	Micrococcaceae
Enterobacteriaceae	Fusobacteriaceae	Streptococcaceae
Mycobacteriaceae	Clostridiaceae	Campylobacteraceae
Xanthomonadaceae	Leuconostocaceae	Burkholderiaceae
Staphylococcaceae	Actinomycetaceae	Flavobacteriaceae

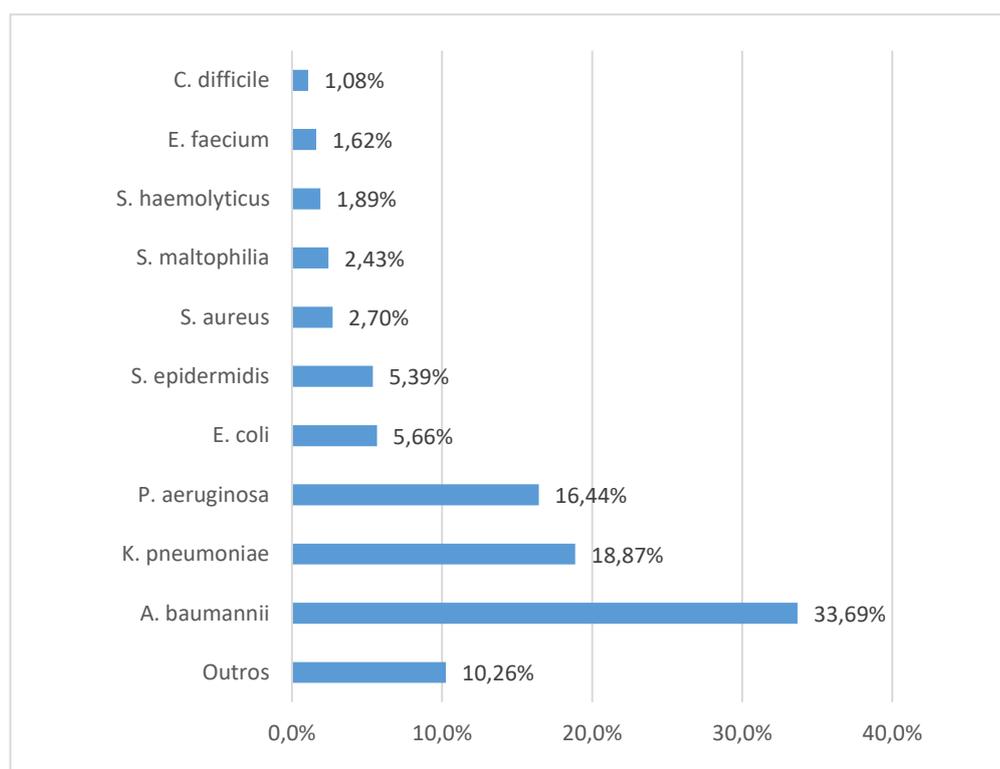


Figura 5- Frequência relativa dos microrganismos identificados nos doentes em estudo que se encontravam infectados por 1 microrganismo (n=371).

Quanto ao local onde se encontrava a infecção, os doentes apresentaram entre um e três locais com infecção. Do total de doentes do estudo, 80,73% apresentavam infecção em apenas um local (**Figura 6**), sendo que essas infecções se localizavam maioritariamente no trato respiratório com 38,28%, seguido pelo trato urinário, cateter e circulação sistêmica, com 24,09%, 16,99% e 14,41%, respectivamente. Dos restantes doentes, 16,67% apresentavam infecção em dois locais destacando-se as combinações trato respiratório e urinário (33,33%), trato respiratório e circulação sanguínea (11,46%) e trato urinário e circulação sanguínea (11,46%). De certa forma este tipo de prevalência seria já expectável, uma vez que as principais

indicações terapêuticas da amicacina são bacteriemia e septicemia, infecções graves do trato respiratório, infecções graves do trato urinário, infecções da pele e dos tecidos moles, ossos e articulações, sistema nervoso central, queimaduras, infecções pós-operatórias e infecções intrabdominais (Labesfal, 2004).

Por outro lado, a prevalência observada na **Figura 6** alerta para a possibilidade de infecções nosocomiais que implicaram o uso de amicacina. Isso é indubitável nas infecções ao nível do cateter, as quais, seguramente, não foram a razão de internamento do doente. Por outro lado, alguns doentes apresentaram como patologia principal para o seu internamento, situações clínicas que não implicavam a administração de amicacina, o que é sugestivo do uso de aminoglicosídeos como resultado de infecções hospitalares. De facto, de acordo com Gasink *et al*, cerca de 80% das infecções adquiridas a nível hospitalar são infecções do trato urinário, associadas a cateterização vesical, pneumonias associadas a cuidados de saúde, nomeadamente associadas ao uso de ventilador, infecções do local da cirurgia e infecções sanguíneas relacionadas e associadas a dispositivos intravasculares, principalmente ao uso de cateteres centrais (Gasink e Lautenbach, 2008).

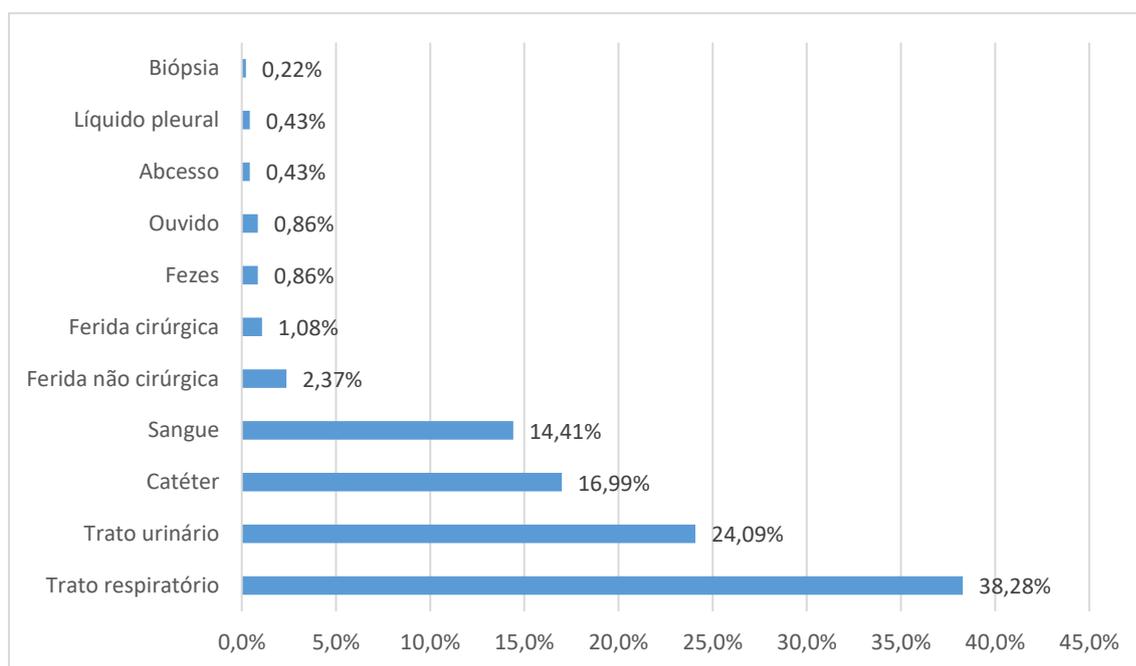


Figura 6- Frequência relativa do local de infecção bacteriana nos doentes em estudo que apresentavam infecção em apenas 1 local (n=465).

O desenvolvimento e a progressão das infeções nosocomiais, assim como, o sucesso da terapia com antibacteriano, são influenciados por vários fatores, desde logo, pelas características do microrganismo (conforme mencionado na Introdução da presente dissertação: resistência aos antimicrobianos, virulência intrínseca e quantidade de material infeccioso), local da infeção, suscetibilidade do doente (idade, estado imunitário, doença de base e intervenções diagnósticas e terapêuticas), fatores ambientes (fontes de contaminação: dispositivos e materiais contaminados) (Direção Geral da Saúde, 2002). Desta forma, todos estes fatores vão determinar o tipo de antibiótico a usar, e esquema posológico a adotar, o tempo de tratamento e, conseqüentemente, a eficácia clínica e a segurança.

Com o presente trabalho, pretendeu-se perceber de que forma a monitorização farmacocinética da amicacina favorece o sucesso clínico deste antibiótico, em detrimento dos seus efeitos tóxicos e, contribui para um menor período de tratamento. Assim, é natural que, de acordo com as condições fisiopatológicas e o sistema imunitário do doente, bem como, com o tipo do agente infeccioso (gravidade e virulência) e do local de infeção, o regime posológico sofra variações. Assim sendo, por forma a conseguir comparar doentes com um perfil clínico o mais similar possível, reduzindo a variabilidade interindividual, foram criadas subpopulações. Assim, uma vez que cerca de 45% dos doentes apresentaram patologias oncológicas e, em termos bibliográficos (Aliberti *et al.*, 2009; Davis *et al.*, 1991; Safdar, Crnich e Maki, 2006; Zeitany *et al.*, 1990) está documentado que estes doentes apresentam características fisiopatológicas muito distintas dos doentes sem este tipo de patologia, procedeu-se à divisão da população inicial em duas subpopulações: uma que inclui os doentes não oncológicos e a outra com oncológicos (**Tabela 9**).

Tabela 9- Comparação da caracterização demográfica e antropométrica da população total e subpopulações.

n		População Total	Subpopulação Não Oncológica	Subpopulação Oncológica
		576	354	222
Género, n (%)	Masculino	347 (60,24%)	225 (63,56%)	122 (54,95%)
	Feminino	229 (39,76%)	129 (36,44%)	100 (45,05%)
Serviço de Internamento, n (%)	Médico	573 (99,48%)	354 (100%)	219 (98,65%)
	Cirúrgico	3 (0,52%)	0 (0%)	3 (1,35%)
Idade (anos)	Média ± DP	67,76 ± 17,25	75,70 ± 13,73	55,09 ± 14,51
	Mín-Máx	20-98	25-98	20-85
Peso (kg)	Média ± DP	69,23 ± 11,52	67,67 ± 11,46	71,71 ± 11,21
	Mín-Máx	40-120	40-120	45-108
Altura (cm)	Média ± DP	166,44 ± 8,73	166,27 ± 8,64	166,72 ± 8,06
	Mín-Máx	120-200	120-200	149-189
IMC (kg/m²)	Média ± DP	25,01 ± 3,98	24,46 ± 3,70	25,87 ± 4,24
	Mín-Máx	14,69-44,36	14,69-42,97	17,01-44,36
Dose total (mg/kg)	Média ± DP	188,72 ± 149,40	183,26 ± 161,84	197,42 ± 117,49
	Mín-Máx	21,43-2102,68	25-2102,68	21,43-1010,71
Dose total cumulativa (g)	Média ± DP	12,76 ± 9,14	12,00 ± 9,59	13,98 ± 8,25
	Mín-Máx	1,50-117,75	2-117,75	1,50-70,75
Nº de pares de concentrações séricas de amicacina por doente	Média ± DP	2,14 ± 1,34	2,44 ± 1,48	1,66 ± 0,90
	Mín-Máx	1-14	1-14	1-6
Nº de Fármacos Concomitantes	Média ± DP	4,26 ± 2,29	3,40 ± 1,90	5,63 ± 2,18
	Mín-Máx	0-13	0-13	1-12

IMC, Índice de Massa Corporal; Max, Máximo; Mín, Mínimo; DP, Desvio Padrão.

Da **Tabela 9**, desde logo se destaca a diferença entre as idades médias da subpopulação oncológica e não oncológica (55,09 e 75,70 anos, respetivamente). Pormenorizando a frequência das faixas etárias nas duas subpopulações (**Figura 7**), é notório que a grande maioria dos doentes não oncológicos são doentes idosos, uma vez que a grande maioria destes se concentra entre os 70 anos e os 90 anos, denotando-se um aumento gradual do número de doentes entres os 70 anos e os 80 e poucos anos, havendo depois um decréscimo gradual. A idade destes doentes variou entre os 25 anos e os 98 anos, sendo que cerca de 83,33% dos doentes desta subpopulação apresenta 65 ou mais anos. Já a subpopulação de doentes oncológicos é mais heterogénea e é representada, maioritariamente, por doentes adultos não idosos, sendo que 69,82% destes doentes apresentam idade inferior a 65 anos, e as suas idades variaram entre os 20 e os 85 anos.

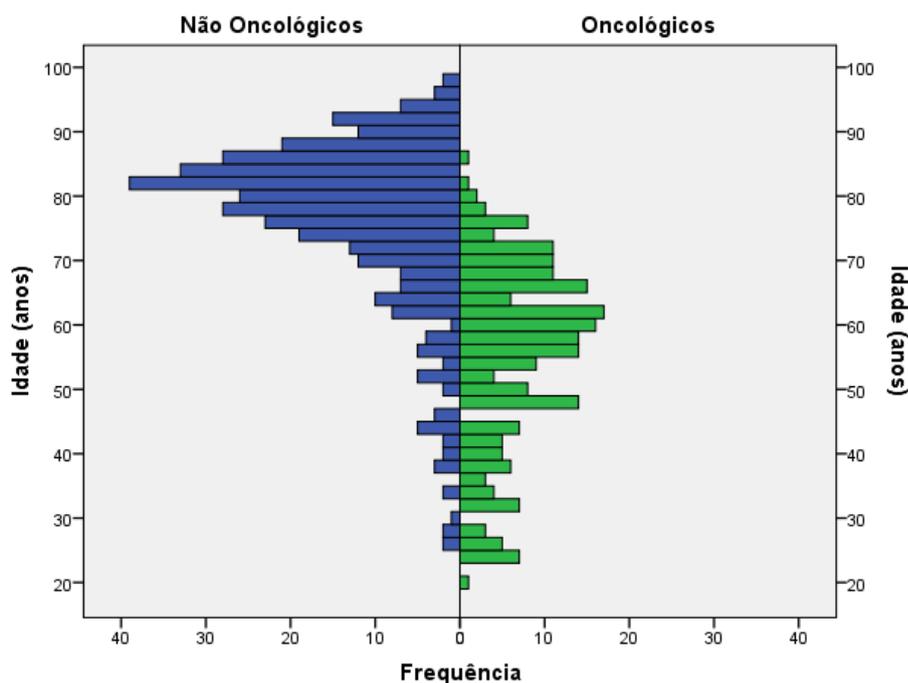


Figura 7- Distribuição das subpopulações Não oncológica e Oncológica segundo a idade.

Não foi apenas pelas diferenças das idades que se criaram estas duas subpopulações. Efetivamente, os doentes oncológicos são doentes que, devido a patologia em causa e à terapêutica específica à qual estão sujeitos, apresentam um défice de imunidade humoral e celular, perda de peso e desnutrição, sendo que a própria doença e respetivos tratamentos citotóxicos provocam alterações metabólicas e funcionais que comprometem a farmacocinética e farmacodinâmica da amicacina. A presença de um sistema imunitário debilitado aumenta o risco de infeção, enquanto a desnutrição leva a depleção da massa muscular e adiposa, sendo um fator relevante que afeta o comportamento de muitos fármacos e, conseqüentemente, a resposta ao tratamento. Uma vez que estes doentes apresentam uma redução dos glóbulos brancos, estudos referem que estes exibem uma diminuição das concentrações séricas, tecidulares e nos líquidos corporais de alguns fármacos, dependendo das suas características farmacocinéticas (hidro e lipossolúveis; ligação às proteínas plasmáticas, etc.). Conseqüentemente, essas alterações das concentrações séricas dos fármacos podem estar associadas a inadequados níveis terapêuticos e, por sua vez, podem causar falhas e originar estirpes resistentes, ou toxicidade do tratamento (Aliberti *et al.*, 2009; Coronha, Camilo e Ravasco, 2011; Safdar, Crnich e Maki, 2006). Desta forma, perspetivam-se comportamentos distintos no que diz respeito ao regime posológico e às características

farmacocinéticas da amicacina, corroborando a necessidade de dividir a população inicial em doentes oncológicos e não oncológicos. Assim, avaliaram-se os parâmetros farmacocinéticos da amicacina, nomeadamente a sua clearance (CL) sistémica e constante de eliminação, nas duas subpopulações (**Figuras 8 e 9**).

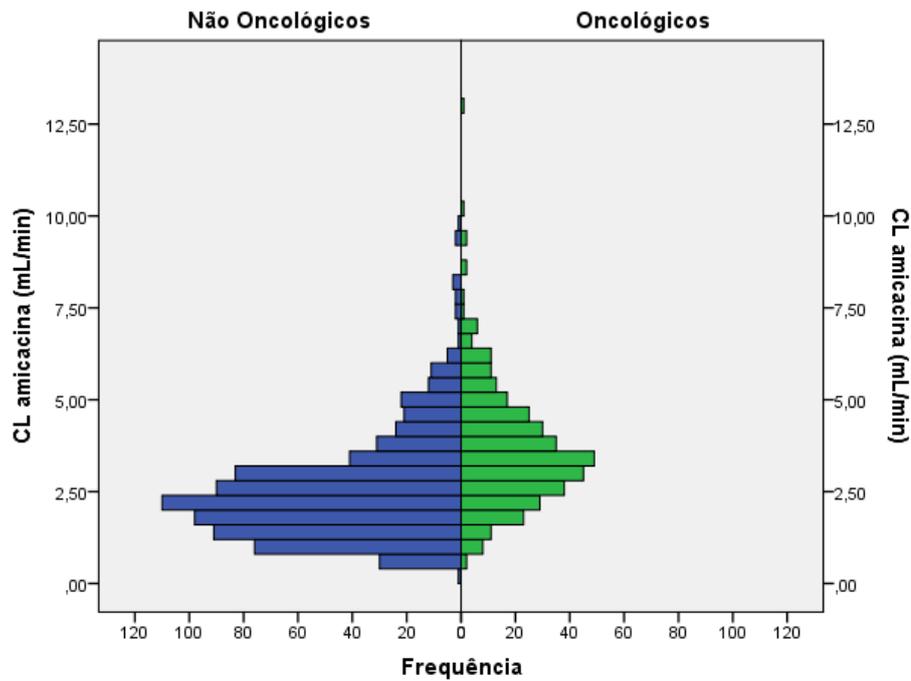


Figura 8- Distribuição das subpopulações Não oncológica e Oncológica segundo a CL da amicacina.

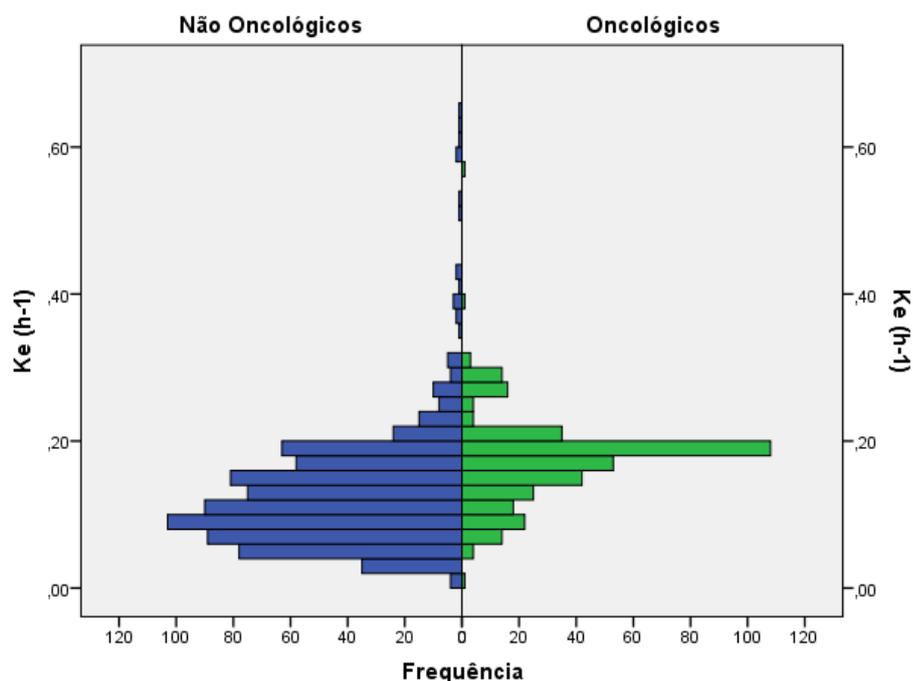


Figura 9- Distribuição das subpopulações Não oncológica e Oncológica segundo a constante de eliminação (K_e) da amicacina.

Assim, verificou-se que os doentes oncológicos apresentavam valores de CL da amicacina superiores aos dos não oncológicos, assim como os valores da constante de eliminação da amicacina, revelando uma eliminação do fármaco muito mais rápida nos doentes oncológicos. Estes resultados vão ao encontro dos resultados obtidos no estudo de Zeitany *et al.* e no estudo de Davis *et al.*. Zeitany *et al.* compararam um grupo de 27 doentes com doença hematológica maligna e neutropenia febril com um grupo de 18 doentes que não apresentavam doença oncológica, tendo concluído que o primeiro grupo apresentava uma CL e constante de eliminação da amicacina significativamente maior (Zeitany *et al.*, 1990). Davis *et al.* realizaram uma análise retrospectiva em 28 doentes que estavam a ser tratados com doses elevadas de quimioterapia durante episódios de neutropenia febril e, constaram que nesses doentes a CL da amicacina estava significativamente aumentada, em relação aos valores previstos (Davis *et al.*, 1991).

Neste sentido, e porque doentes oncológicos sujeitos a quimioterapia, são doentes hiperhidratados e edemaciados, é expectável que o volume de fluidoterapia administrado seja diferente podendo também influenciar a distribuição e eliminação da amicacina no doente oncológico. Assim, o volume de soro administrado a ambas as subpopulações foi analisado

(Figura 10), não se tendo verificado grandes diferenças. No entanto, é de salientar que praticamente toda a subpopulação oncológica foi sujeita a fluidoterapia, sendo que apenas um doente em 222 (0,45%) não foi sujeito a fluidoterapia, enquanto 69 doentes não oncológicos em 354 (19,49%) não foram sujeitos a qualquer tipo de fluidoterapia. A administração de um grande volume de soro fisiológico pode ter um impacto significativo na farmacocinética do fármaco ao longo do tempo (Duszynska *et al.*, 2013), nomeadamente na CL dos fármacos que são maioritariamente eliminados por via renal, que é o caso da amicacina, uma vez que o aporte de fluidos aumenta a clearance renal e o fluxo sanguíneo (Roberts *et al.*, 2014).

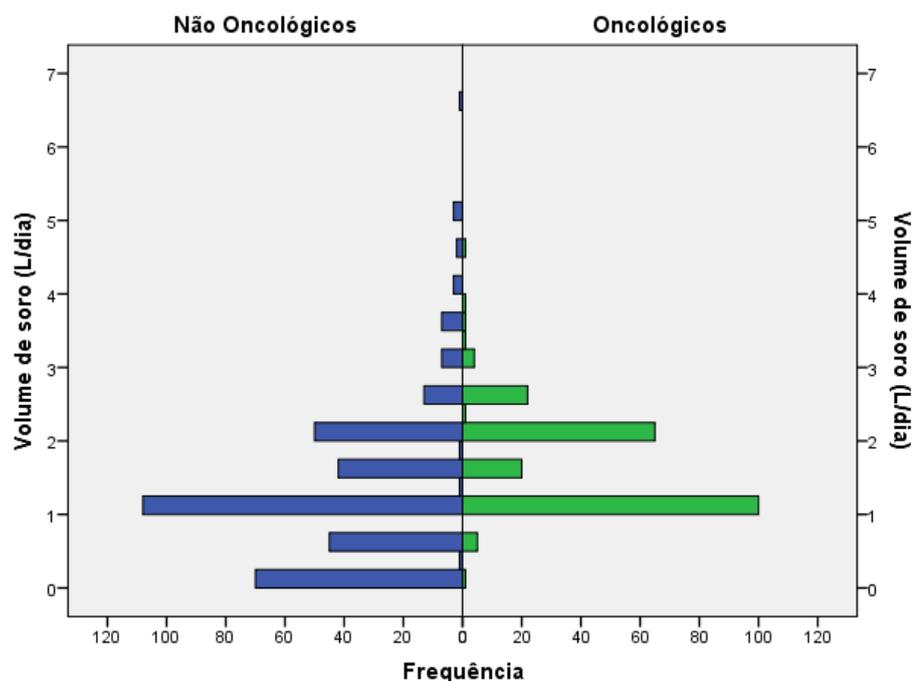


Figura 10- Distribuição das subpopulações Não oncológica e Oncológica segundo o volume de soro administrado.

Tratando-se a amicacina de um fármaco de eliminação exclusivamente renal, a sua clearance pode inevitavelmente estar alterada de acordo com a função renal do doente. Por esta razão, a clearance da creatinina inicial dos doentes das duas subpopulações foi também avaliada (Figura 11), verificando-se que a subpopulação oncológica apresenta valores de clearance superiores a não oncológica com um valor médio de Cl_{cr} de 99,91 mL/min *vesus* 78,47 mL/min. Este resultado vai ao encontro do que está documentado e já referido na introdução desta dissertação, onde é afirmado que existe um aumento da clearance renal em doentes jovens com doença maligna hematológica e com concentrações de creatinina sérica

normal (Roberts *et al.*, 2014). De facto, no presente estudo, 147 doentes oncológicos (em 222) apresentaram concentrações de CrS dentro do intervalo de valores normais ($0,5 \geq \text{CrS} \leq 1,0 \text{ mg/dL}$ para mulheres e $0,7 \geq \text{CrS} \leq 1,2 \text{ mg/dL}$ para homens (BMJ Best Practice, 2016).

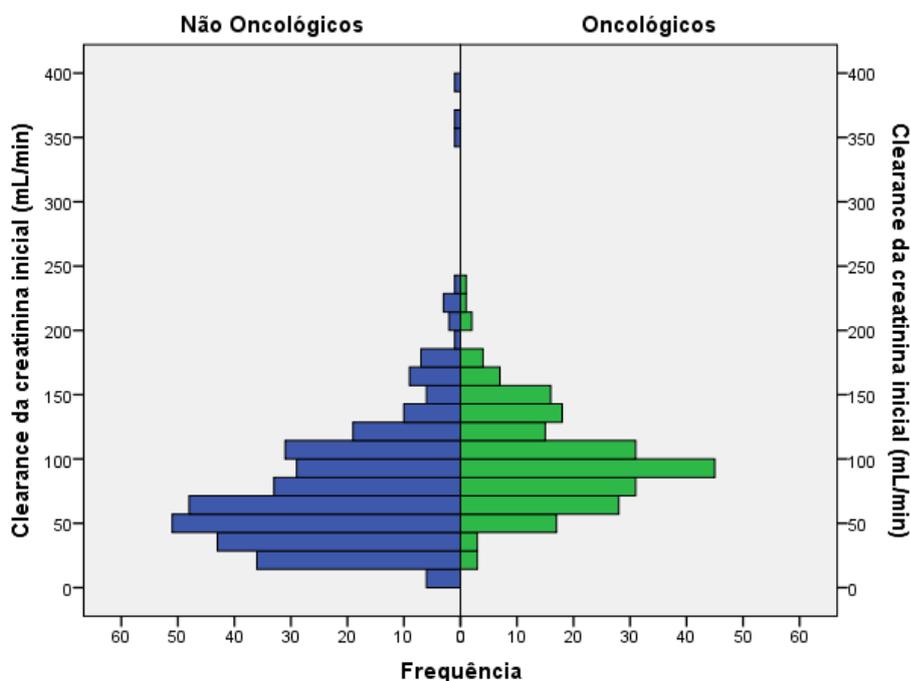


Figura II- Distribuição das subpopulações Não oncológica e Oncológica segundo a clearance da creatinina inicial.

Tendo em conta todas as diferenças descritas anteriormente, torna-se evidente a necessidade de tratar estes dois grupos de doentes separadamente. No entanto, é plausível que ambos os grupos são constituídos por doentes que, devido as características que apresentam, necessitam da realização de monitorização farmacocinética à amicacina, uma vez que fatores, como a idade e alterações inter e intraindividuais, que afetam a farmacocinética deste tipo de fármaco estão presentes nestes doentes. Assim, a caracterização e comparação destas subpopulações encontram-se descritas nas secções seguintes da presente dissertação.

4.2. Subpopulação Não Oncológica

4.2.1. Caracterização Demográfica e Clínica

A subpopulação de doentes não oncológicos incluiu 354 doentes, todos internados nos Serviços Médicos. As suas características demográficas e antropométricas encontram-se resumidas na **Tabela 10**, verificando-se que mais de metade dos doentes é do sexo masculino (63,56%). A idade média dos doentes foi de 75,70 anos com idades compreendidas entre os 25 anos e os 98 anos.

Tabela 10- Caracterização da subpopulação não oncológica.

n		354
Género, n (%)	Masculino	225 (63,56%)
	Feminino	129 (36,44%)
Serviço de Internamento, n (%)	Médico	354 (100%)
	Cirúrgico	0 (0%)
Idade (anos)	Média ± DP	75,70 ± 13,73
	Mín-Máx	25-98
Peso (kg)	Média ± DP	67,67 ± 11,46
	Mín-Máx	40-120
Altura (cm)	Média ± DP	166,27 ± 8,64
	Mín-Máx	120-200
IMC (kg/m²)	Média ± DP	24,46 ± 3,70
	Mín-Máx	14,69-42,97
Dose total (mg/kg)	Média ± DP	183,26 ± 161,84
	Mín-Máx	25-2102,68
Dose total cumulativa (g)	Média ± DP	12,00 ± 9,59
	Mín-Máx	2-117,75
Nº de pares de concentrações séricas de amicacina por doente	Média ± DP	2,44 ± 1,48
	Mín-Máx	1-14
Nº de Fármacos Concomitantes	Média ± DP	3,40 ± 1,90
	Mín-Máx	0-13

IMC, Índice de Massa Corporal; Max, Máximo; Mín, Mínimo; DP, Desvio Padrão.

De acordo com a **Figura 12**, relativa à distribuição da frequência de idades, a maioria dos doentes encontra-se na faixa etária dos 80 a 90 anos, tal como esperado tendo por base a **Figura 7** apresentada na secção anterior. Efetivamente, 83,33% dos doentes desta subpopulação apresentam idade superior ou igual a 65 anos, tratando-se de uma população idosa, de acordo com a classificação da OMS. Dentro dos idosos, estes podem ainda ser classificados em idoso jovem (65-74 anos), idoso idoso (75-84 anos) e idoso sénior (≥85 anos)

(Botelho, 2007; Schneider e Irigaray, 2008). Nesta subpopulação, 16,38% dos doentes são idosos jovens, 42,09% idosos e 24,86% idosos sénior.

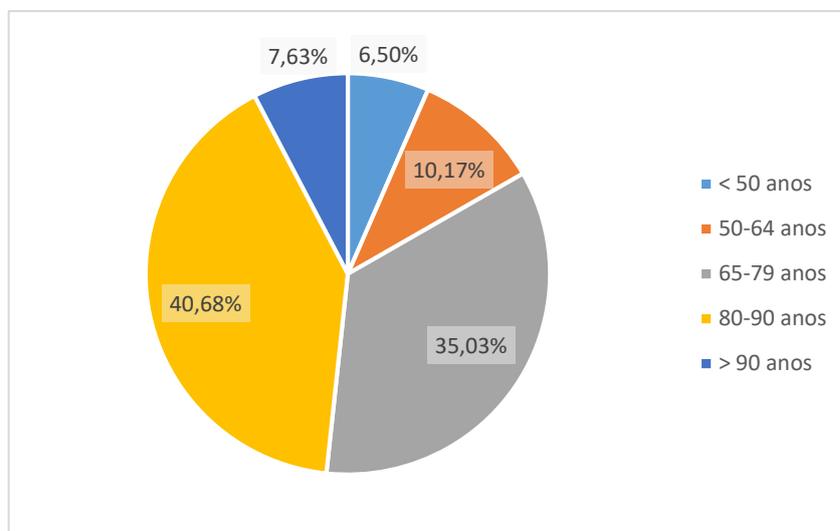


Figura 12- Distribuição da frequência das idades dos doentes não oncológicos.

O IMC desta subpopulação variou entre 14,69 e 42,97 kg/m² e o seu valor médio \pm desvio padrão foi de 24,46 \pm 3,70 kg/m², encontrando-se no limiar superior dos valores preconizados pela OMS como normais, correspondendo a 60,73% dos doentes. Além disso, 29,10% dos doentes encontra-se no estado de pré-obesidade e, apenas uma pequena percentagem já se encontrava com algum grau de obesidade (5,93%).

De acordo com a **Figura 13**, ao qual descreve o diagnóstico clínico dos doentes em estudo, verifica-se que nos que apresentam apenas uma doença, prevalecem as doenças do sistema respiratório (47,27%), seguida pelas doenças do aparelho geniturinário (18,91%), doenças infecciosas e parasitárias (12,73%), e as do aparelho circulatório (7,27%). Dos restantes 22,32% doentes, 16,10% (n=57) apresentaram 2 doenças destacando-se, com 47,37%, a associação das doenças respiratórias e doenças do aparelho geniturinário. Na realidade, apesar deste grupo de doentes apresentar uma grande variedade de condições patológicas, quase metade apresentou um diagnóstico de pneumonia (27,68%) e/ou infeções do trato urinário (17,51%), que por vezes conduziam ao desenvolvimento de septicémia ou bacteriémia.

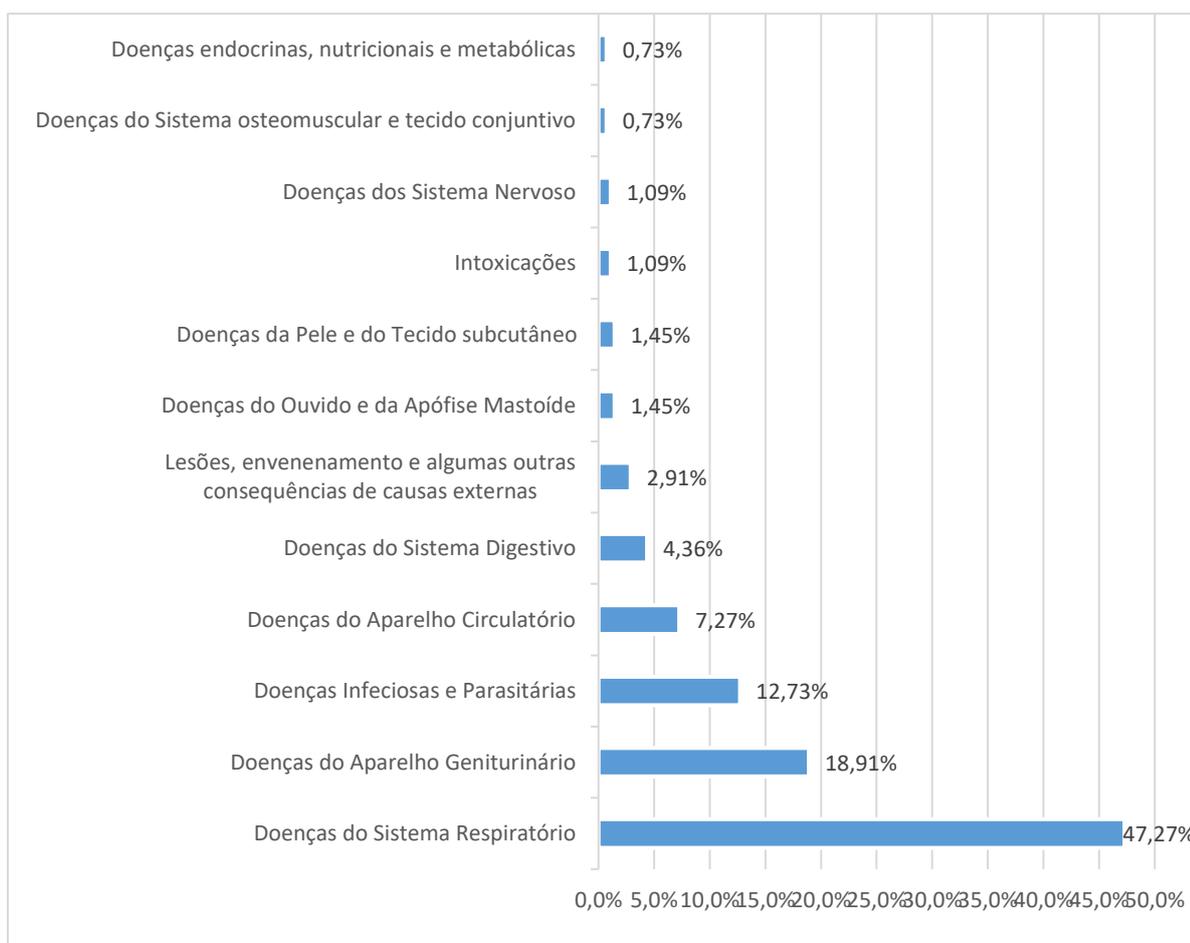


Figura 13- Frequência dos diagnósticos clínicos dos doentes não oncológicos que apresentavam apenas 1 tipo de doença (n=275).

Em conformidade com a **Figura 14**, as espécies de microrganismos mais frequentemente identificadas nos doentes que apresentavam apenas um microrganismo infeccioso incluíram o *A. baumannii* (57,28%), *P. aeruginosa* (16,43%) e *K. pneumoniae* (16,43%). Já nos doentes que apresentam dois ou mais microrganismos infecciosos (39,83%) praticamente todas as infecções foram causadas por dois microrganismos (31,07%) destacando-se dentro destes a conjugação das espécies *A. baumannii* e *S. aureus* (35,45%) e das *P. aeruginosa* e *A. baumannii* (15,45%). Ao todo, nesta subpopulação estão presentes 23 espécies de bactérias diferentes, pertencentes a 9 famílias de bactérias.

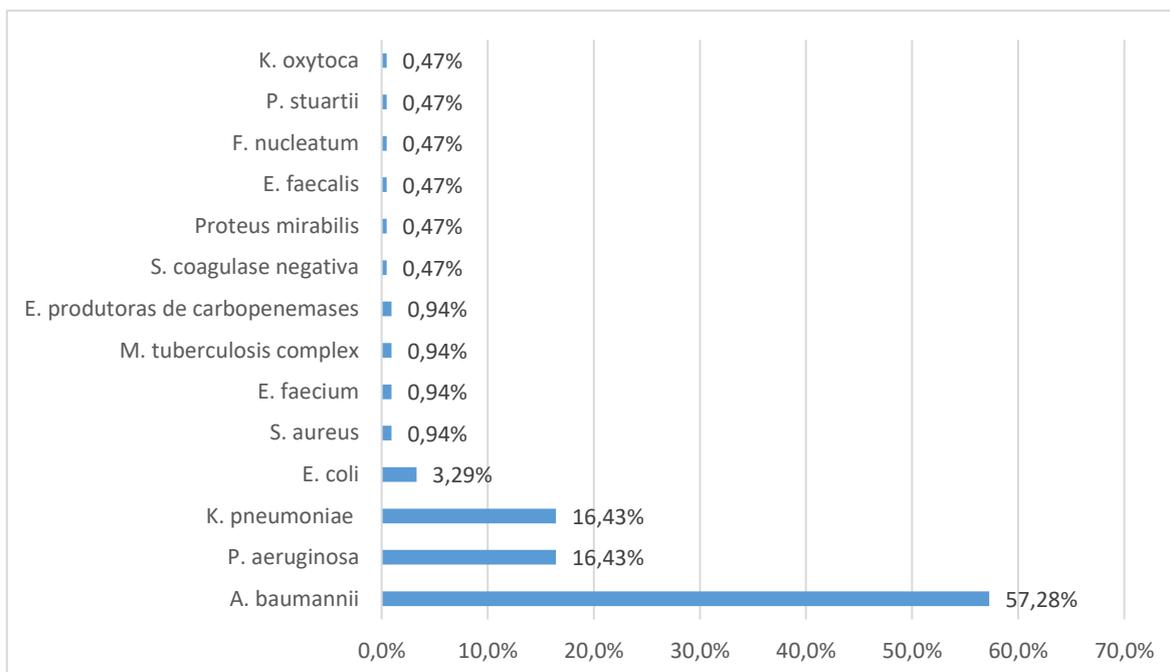


Figura 14- Frequência relativa dos microrganismos identificados nos doentes não oncológicos que se apresentavam infectados apenas por 1 microrganismo (n=213).

Como se pode observar na **Figura 15**, as infecções do trato respiratório e urinário são as que mais se destacam com, 53,55% e 34,75% respectivamente, nos doentes que apresentavam infecção num único local. Dos doentes que apresentavam dois ou mais locais de infecção (20,34%), a sua grande parte apresentava dois locais (17,51%) destacando-se as combinações trato respiratório e urinário (48,39%), trato respiratório e circulação sanguínea (14,52%), e trato urinário e circulação sanguínea (12,90%). Estes valores vão ao encontro das doenças prevalentes nos diagnósticos clínicos que os doentes totais apresentavam. Nas infecções do trato respiratório e urinário o microrganismo mais prevalente é *A. baumannii*, sendo no respiratório seguindo de *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae* e, no urinário por *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*.

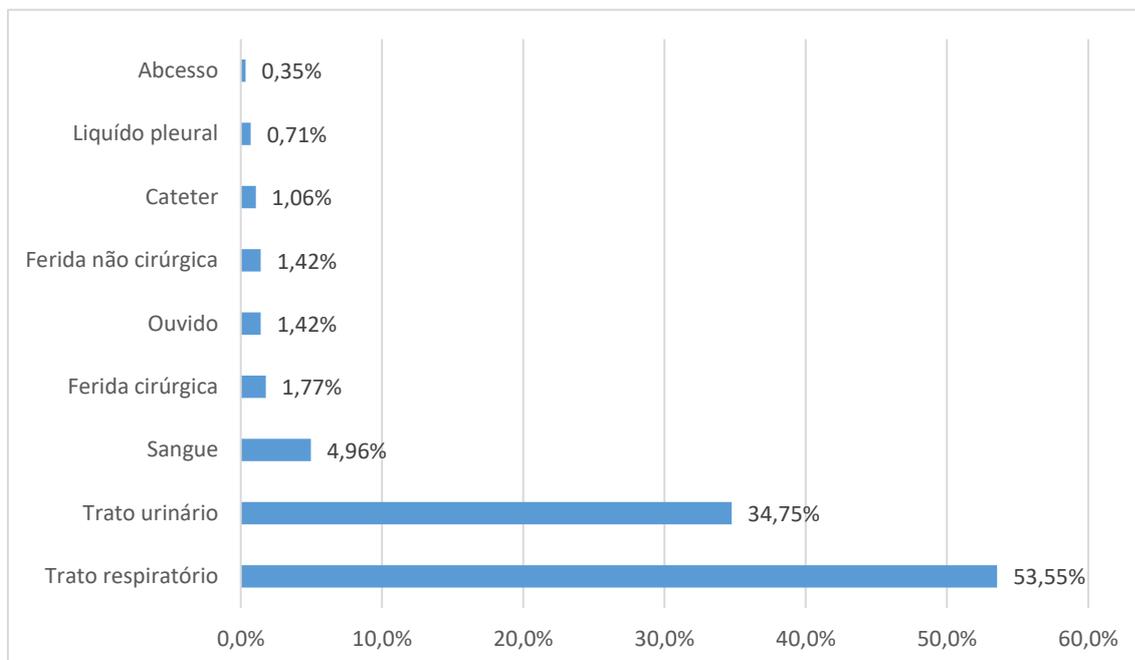


Figura 15- Frequência relativa do local de infecção nos doentes não oncológicos que apresentavam infecção num único local (n=282).

4.2.2. Avaliação dos *Outcomes* Clínicos

Muito se fala acerca da MFC e dos benefícios que esta traz para a prática clínica nomeadamente, a monitorização das concentrações séricas dos fármacos com a pretensão de adequar o regime posológico a cada doente, de forma a obter concentrações séricas eficazes e com o menor grau de toxicidade possível. No entanto, apesar de estarem disponíveis na literatura alguns estudos que comprovam os benefícios da MFC no tratamento com aminoglicosídeos, não existe ainda muita informação que comprove o seu benefício na terapêutica com amicacina, nem a influência que os erros cometidos ao longo do protocolo da monitorização têm nos resultados clínicos.

Assim, por forma a colmatar esta falta de informação e com o objetivo de perceber se a monitorização farmacocinética da amicacina é vantajosa em termos de resposta clínica, avaliou-se a influência do número de erros observados durante a monitorização sérica da amicacina nos *outcomes* clínicos dos doentes tratados com amicacina.

Para avaliar a influência que os erros têm nos *outcomes* clínicos foram tidos em conta os indicadores do estado clínico do doente mencionados na secção “Métodos” da presente dissertação, os quais incluíram a duração de internamento e tratamento, tempo para estabilização dos leucócitos, nefrotoxicidade (estimadas a partir da Cl_{cr} e incrementos na CrS

durante internamento), proteína C reativa, dose total cumulativa, dose total administrada por dia, concentrações séricas e desfecho final. Considerou-se como erro qualquer falha de administração, atraso nos doseamentos, falhas no ajuste do regime posológico e falhas de registo.

Posto isto, os doentes foram classificados de acordo com o número de erros identificados no protocolo de monitorização da amicacina conforme indicados nas **Tabelas II e 12**, onde se sumaria as características e os indicadores dos *outcomes* clínicos de cada grupo.

Tabela II- Características clínicas e farmacológicas dos doentes não oncológicos de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.

	População Total	0 Erros	1-2 Erros	3-5 Erros	≥ 6 Erros
n	354	51	132	121	50
Nº erros (média ± DP)	3,26 ± 4,00	0	1,49 ± 0,50	3,73 ± 0,76	10,12 ± 6,71
Nº comorbilidades (média ± DP)	2,26 ± 1,73	1,95 ± 1,72	2,28 ± 1,69	2,56 ± 1,74	1,88 ± 1,77
Nº microrganismos (média ± DP)	1,49 ± 0,68	1,39 ± 0,57	1,51 ± 0,69	1,46 ± 0,68	1,64 ± 0,75
Nº fármacos concomitantes (média ± DP)	3,39 ± 1,90	3,12 ± 1,81	3,41 ± 1,70	3,22 ± 2,04	4,04 ± 2,07
Idade (anos, média ± DP)	75,70 ± 13,73	77,80 ± 10,92	75,98 ± 14,64	75,45 ± 13,74	73,42 ± 13,82
Dose total amicacina administrada (mg/kg/dia, média ± DP)	14,18 ± 4,66	14,47 ± 4,08	13,90 ± 4,56	14,00 ± 4,45	15,03 ± 5,87
Dose total cumulativa de amicacina (g, média ± DP)	12,00 ± 9,59	8,84 ± 4,59 ^a	10,21 ± 6,84 ^a	12,33 ± 7,34 ^a	19,11 ± 17,69

^a p < 0,0001 em relação ao grupo ≥ 6 Erros. DP, Desvio Padrão.

Tabela 12- Variação dos *outcomes* clínicos observados nos doentes não oncológicos de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.

		População Total	0 Erros	1-2 Erros	3-5 Erros	≥ 6 Erros
n		354	51	132	121	50
Duração do tratamento (dias, média ± DP)		12,93 ± 10,12	9,27 ± 4,20 ^a	11,11 ± 6,50 ^a	13,28 ± 7,78 ^a	20,60 ± 19,39
Duração do internamento (dias, média ± DP)		43,78 ± 32,20	34,22 ± 20,34 ^a	38,53 ± 27,38 ^a	45,11 ± 26,80 ^a	64,18 ± 51,82
Tempo estabilização do n° de leucócitos (dias, média ± DP)		3,96 ± 5,49	4,46 ± 4,83	3,43 ± 4,43 ^b	3,51 ± 5,34 ^b	6,08 ± 8,26
Desfecho (%)	Alta	69,21	74,51	68,94	70,25	62,00
	Transferência	3,67	1,96	3,03	4,96	4,00
	Morte	27,12	23,53	28,03	24,79	34,00
Valor PCR inicial (mg/dL, média ± DP)		9,16 ± 7,36	8,94 ± 7,72	9,43 ± 7,51	8,75 ± 6,87	9,71 ± 7,96
Valor PCR mínima (mg/dL, média ± DP)		4,72 ± 5,21	5,69 ± 7,74	4,63 ± 4,92	4,31 ± 4,21	4,95 ± 4,99

^a p < 0,0001 em relação ao grupo ≥ 6 Erros; ^b p < 0,05 em relação ao grupo ≥ 6 Erros. PCR, Proteína C Reativa; DP, Desvio Padrão.

Analisando as características e os *outcomes* clínicos dos doentes nos diferentes grupos (**Tabela 11 e 12**), verifica-se que apresentam homogeneidade (sem diferenças estatisticamente significativas) no que respeita ao número de comorbilidades, número de microrganismos causadores de infeção e número de fármacos concomitantes. Também não se verificam diferenças em relação à idade, entre os diferentes grupos considerados. Por outro lado, os valores de PCR no início do tratamento são semelhantes, sugerindo um estado inflamatório geral equiparável nos diversos grupos. Assim, esta similaridade observada nas características basais e fisiológicas dos diversos grupos permite-nos inferir que alterações observadas nos *outcomes* clínicos decorrerão do número de erros e não do doente/doença.

A dose total diária de amicacina administrada (mg/kg/dia) foi praticamente constante, todavia é importante salientar que o período de tratamento com amicacina aumentou consideravelmente com o número de erros identificados durante a monitorização farmacocinética do fármaco (de 9,27 até 20,60 dias), estimando-se, conseqüentemente, o consumo de maiores quantidades de amicacina. Na duração de internamento, verificou-se ainda que o grupo com 6 ou mais erros apresentava diferenças estatisticamente significativas em relação aos restantes grupos, apresentando o maior valor médio (64,18 ± 51,82 dias).

O tempo de estabilização dos leucócitos foi um dos parâmetros considerados para avaliar a eficácia da terapêutica, sendo o grupo com maior número de erros aquele que demorou mais tempo para conseguir valores estáveis de leucócitos na circulação sanguínea. Neste seguimento, avaliou-se se as $C_{m\acute{a}x}$ variaram com a observação ou não da estabilidade leucocitária (**Figuras 16 e 17**). Assim, verificou-se que, independentemente de ser administração em regime convencional (RC) ou em regime de intervalo alargado (RIA), doentes com estabilização leucocitária apresentaram $C_{m\acute{a}x}$ maioritariamente dentro do intervalo terapêutico ou acima deste quando os valores dos leucócitos se encontravam dentro dos valores considerados normais. Por sua vez, doentes sem estabilização dos leucócitos tinham $C_{m\acute{a}x}$ inferiores à margem terapêutica. Estas observações sugerem que conhecer as concentrações plasmáticas de amicacina e individualizar a sua dose para obter concentrações dentro da margem terapêutica permitirão aumentar o sucesso clínico.

Salienta-se ainda que o grupo com menos erros apresentou a percentagem de mortes mais baixa de todas (23,53%), e a maior percentagem de indivíduos que tiveram alta (74,51%). O incremento da percentagem de mortes à medida que o número de erros aumenta durante a monitorização farmacocinética da amicacina evidencia a importância da realização adequada do protocolo de monitorização farmacocinética da amicacina.

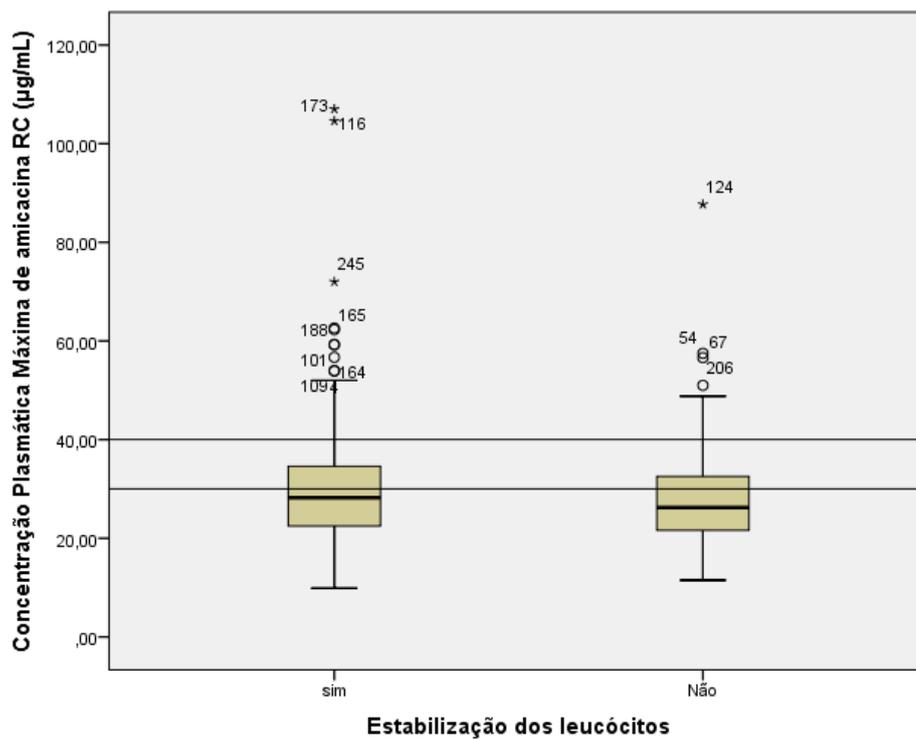


Figura 16- Variação da concentração plasmática máxima de amicacina no RC de acordo com a estabilização dos leucócitos.

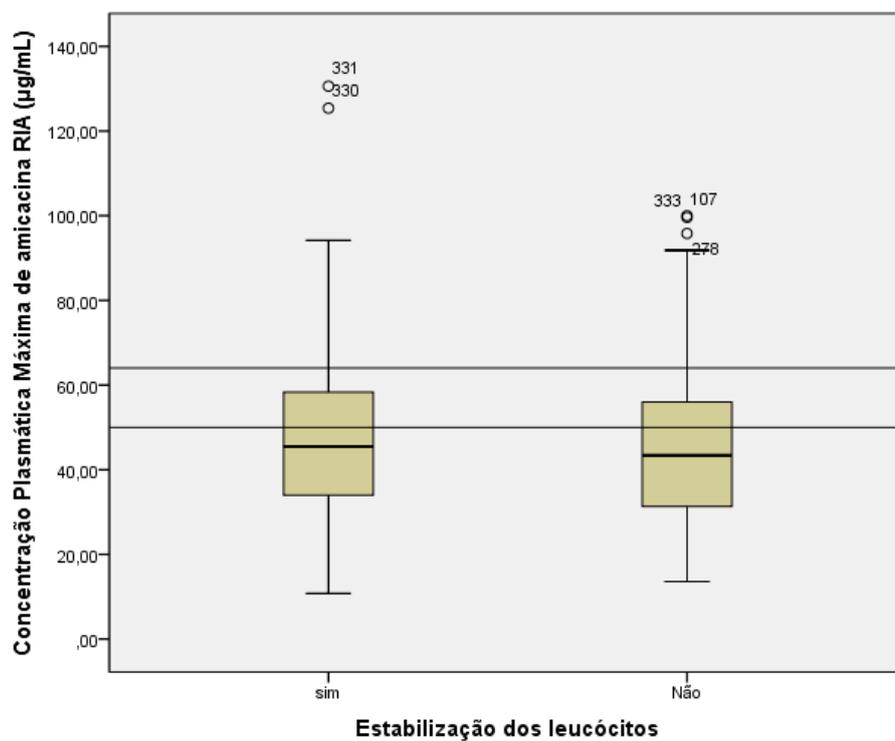


Figura 17- Variação da concentração plasmática máxima de amicacina no RIA de acordo com a estabilização dos leucócitos.

Com o objetivo de perceber se o número de erros ocorridos no protocolo de MFC da amicacina determina não só a eficácia clínica como anteriormente demonstrado, mas também os efeitos nefrotóxicos do fármaco, avaliou-se a CrS e a Cl_{cr} dos doentes ao longo do tratamento. A monitorização da CrS é um indicador da função renal e assim a sua evolução pode detetar o aparecimento da nefrotoxicidade. A sua concentração basal deve ser colhida antes do início da terapêutica antibiótica, de forma a avaliar se houve um aumento da CrS durante a terapêutica (Bauer, 2008) e a Cl_{cr} pode ser estimada a partir da equação de Cockcroft-Gault.

Uma vez que a excreção de creatinina é exclusivamente conseguida por filtração renal, os seus níveis plasmáticos refletem a taxa de filtração glomerular, de forma que níveis elevados de creatinina no plasma indicam um défice da função renal. A nefrotoxicidade é caracterizada por um aumento de CrS basal superior ou igual a 0,3 mg/dL durante a terapêutica, baseada no estudo de Iwamoto *et al.* (2003), o qual avaliou a eficácia clínica da monitorização farmacocinética da vancomicina. Quanto menor for a taxa de filtração glomerular, maior é o comprometimento da função renal, menor quantidade de fármaco é depurado o que, por sua vez, aumenta a acumulação de fármaco, levando ao agravamento da disfunção renal (**Tabela 13**).

Tabela 13- Classificação da função renal de acordo com a taxa de filtração glomerular (Direção Geral da Saúde, 2011; National Kidney Foundation, 2002).

Estádio	Cl_{cr} (mL/min/1,73m ²)	Função renal
1- Lesão renal com função renal normal	≥ 90	TFG normal ou aumentada
2- IR leve	60-89	TFG ligeiramente diminuída
3- IRC moderada	30-59	TFG moderadamente diminuída
4- IRC severa	15-29	TFG severamente diminuída
5- IRC terminal	< 15 ou diálise ou transplante renal	Insuficiência renal

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

Assim, foram, para cada doente, calculados os valores de variações de creatinina entre duas monitorizações consecutivas. Os resultados estão apresentados na **Figura 18**¹ em

¹ No número de erros 6 estão incluídos todos aqueles que apresentaram 6 erros ou mais.

função do número de erros. De imediato se verifica que as variações não foram homogêneas, mas nota-se que, à medida que aumenta o número de erros, aumenta a dispersão dos incrementos na CrS. Ou seja, nos doentes que apresentam 0 erros os incrementos são mínimos enquanto nos restantes tendem a afastar-se de 0. Da subpopulação não oncológica em geral, foram registadas 1086 variações de CrS sendo que apenas 130 eram superior ou iguais a 0,3 mg/dL (53 entre 0,3-0,5 mg/dL; 35 entre 0,5-1 mg/dL; e 42 igual ou superior a 1 mg/dL). Ao avaliar a administração concomitante de furosemida e fluidoterapia (**Tabela 14**), verifica-se que o grupo que apresenta mais erros é aquele que apresenta maior percentagem de doentes a fazer furosemida e maior volume de fluidoterapia administrado; por outro lado, o grupo que não teve erros na MFC é o que apresenta menor percentagem de doentes com fluidoterapia ou administração de furosemida. Estas observações sugerem que as oscilações de CrS encontradas podem decorrer daquelas administrações, normalmente feitas quando a função renal está mais comprometida.

As **Figuras 19 e 20** refletem a variação da C_{\min} da amicacina de acordo com administração concomitante de furosemida, evidenciando que doentes medicados com furosemida apresentam frequentemente C_{\min} acima do intervalo desejado, enquanto na maioria dos doentes que não toma furosemida (75%) apresenta valores de C_{\min} aceitáveis.

Nesta subpopulação foram reportados 6 casos de nefrotoxicidade:

- IRA secundária à amicacina: o doente fez furosemida e apresentou 8 erros no protocolo MFC; Cl_{cr} inicial: 100,06 mL/min; Cl_{cr} final: 50,03 mL/min;
- Nefrotoxicidade à amicacina: o doente fez furosemida, apresentou 0 erros no protocolo MFC e uma das comorbilidades que apresentava era IRA; Cl_{cr} inicial: 64,58 mL/min; Cl_{cr} final: 12,11 mL/min;
- Nefrotoxicidade: o doente fez furosemida e fluidoterapia, apresentou 1 erro no protocolo MFC e uma das comorbilidades era IRA; Cl_{cr} inicial: 16,11 mL/min; Cl_{cr} final: 12,17 mL/min;
- IRA iatrogénica (amicacina): o doente fez furosemida e fluidoterapia, apresentou 2 erros no protocolo MFC e apresentava quistos renais e infeção urinária; Cl_{cr} inicial: 48,19 mL/min; Cl_{cr} final: 19,22 mL/min;
- Necrose tubular aguda com IRA por amicacina: o doente fez furosemida e fluidoterapia, apresentou 2 erros no protocolo MFC e tinha ICC; Cl_{cr} inicial: 120,68 mL/min; Cl_{cr} final: 16,42 mL/min;

- Intoxicação medicamentosa (níveis tóxicos de amicacina): o doente fez furosemida e fluidoterapia, apresentou 0 erros e tinha doença renal estágio V, IC e infeção urinária; Cl_{cr} inicial: 23,00 mL/min; Cl_{cr} final: 3,82 mL/min.

Destes doentes que apresentaram nefrotoxicidade, é notável que todos eles apresentavam administração concomitante de furosemida, sendo que 4 deles apresentavam doença renal prévia e que os outros 2 apresentavam erros na execução do protocolo de MFC. Além disso, todos eles tiveram um decréscimo da função renal tendo, em alguns casos, sido acentuado. De acordo com os valores de Cl_{cr} final, o primeiro apresenta uma IRA leve, o último IRC terminal e os restantes IRC severa. Como estes doentes são idosos, apresentando idades entre os 76 anos e os 87 anos, qualquer erro pode alterar a sua situação clínica e agravar a sua função renal que, por norma, já está debilitada em consequência do envelhecimento orgânico e das comorbilidades que lhe estão associadas.

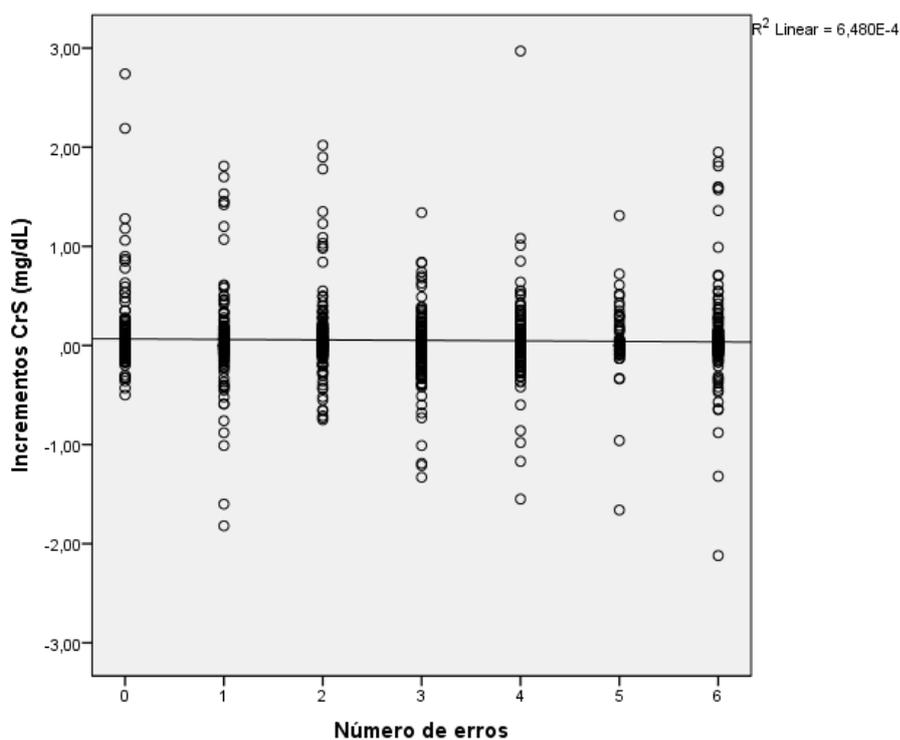


Figura 18- Comportamento da CrS ao longo do tratamento de amicacina de acordo com o número de erros nos doentes não oncológicos (O 6 corresponde a 6 ou mais erros).

Tabela 14- Indicadores da função renal dos doentes não oncológicos de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.

	População Total	0 Erros	1-2 Erros	3-5 Erros	≥ 6 Erros
n	354	51	132	121	50
Clcr inicial (mL/min, média ± DP)	78,46 ± 52,28	78,31 ± 39,21	79,45 ± 59,60	71,33 ± 42,38	92,29 ± 61,48
Clcr final (mL/min, média ± DP)	68,69 ± 48,91	66,40 ± 40,99	69,20 ± 56,48	68,12 ± 45,38	71,00 ± 42,21
CLcr final – CLcr inicial (mL/min)	-9,77	-11,91	-10,25	-3,21	-21,29
Administração concomitante de furosemida (%)	68,36	54,90	72,73	63,64	82,00
Fluidoterapia (L/dia, média ± DP)	1,18 ± 1,01	1,02 ± 0,82	1,17 ± 1,04	1,14 ± 0,96	1,45 ± 1,23

CLcr, Clearance da Creatinina; DP, Desvio Padrão.

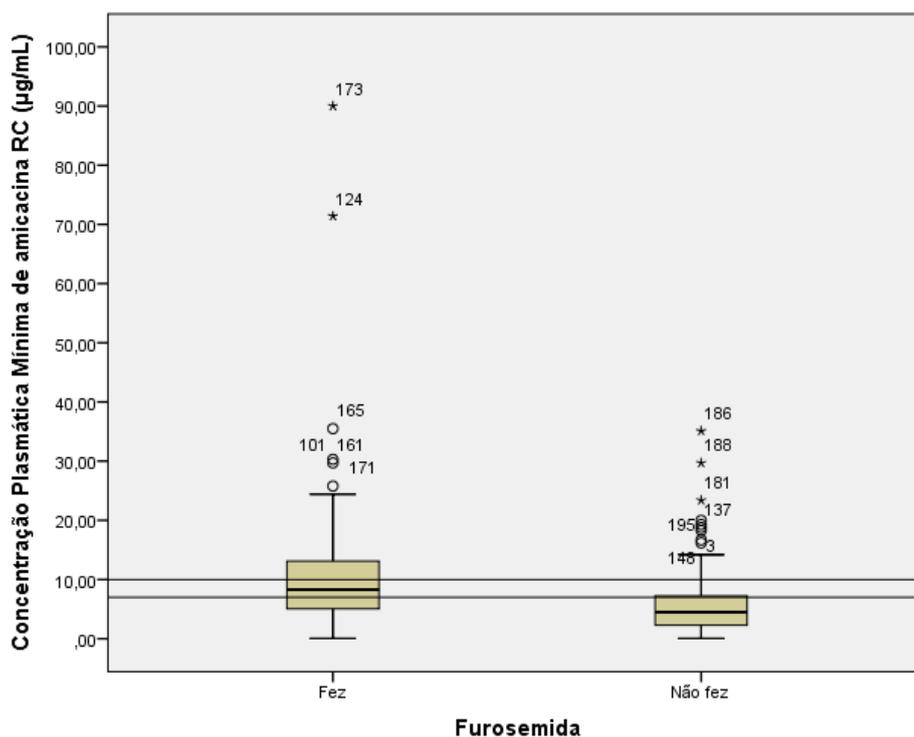


Figura 19- Variação da concentração plasmática mínima da amicacina no RC de acordo com a administração de furosemida.

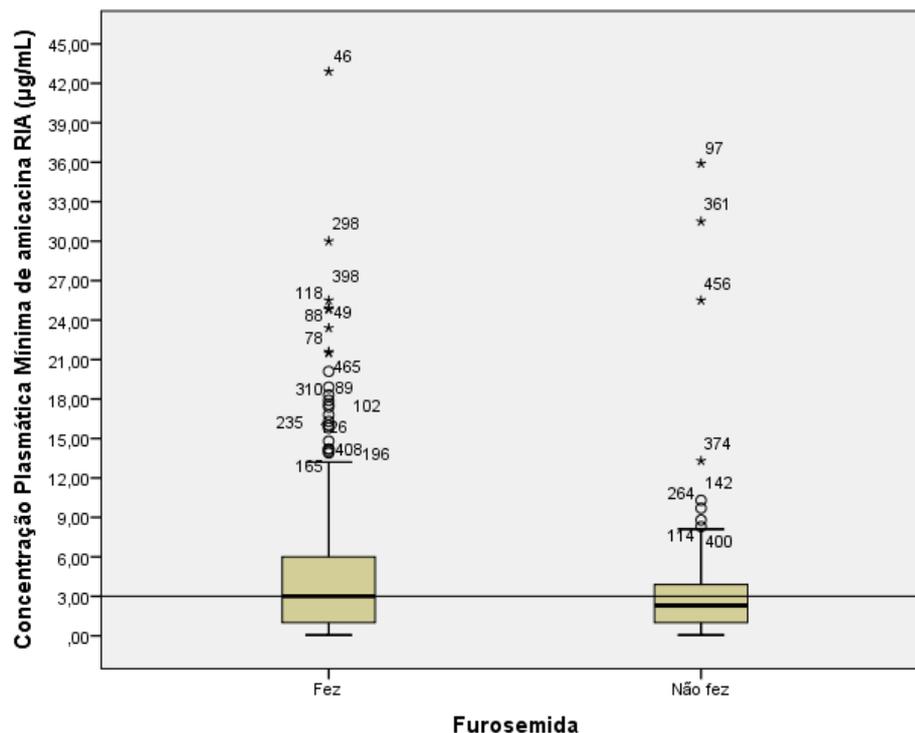


Figura 20- Variação da concentração plasmática mínima da amicacina no RIA de acordo com a administração de furosemida.

4.2.3. Avaliação dos *Outcomes* Clínicos em Função do Tipo de Infecção dos Doentes não Oncológicos

Face ao exposto na secção 4.2.2, doentes com função renal comprometida e doentes com infeções urinárias podem ter comportamentos muito distintos dos restantes. Assim, procedeu-se ao mesmo estudo tendo em conta o local da infeção (**Tabela 15, 16 e 17**). No entanto, por serem as mais prevalentes, foram apenas considerados os doentes com infeções do trato respiratório, urinário e sanguíneas (**Figura 15**). O local da infeção teve por base as análises microbiológicas disponíveis, e este não é nada mais do que o local onde os microrganismos foram identificados.

Tabela 15- Características clínicas e farmacológicas dos doentes não oncológicos de acordo com o local de infeção.

	População Total	Trato respiratório	Trato urinário	Sistémica
n	354	151	98	14
Nº erros (média ± DP)	3,26 ± 4,00	3,55 ± 4,44 ^a	2,47 ± 2,26 ^b	6,50 ± 10,14
Nº microrganismos (média ± DP)	1,49 ± 0,68	1,48 ± 0,64	1,18 ± 0,41	1,71 ± 0,91
Nº fármacos concomitantes (média ± DP)	3,39 ± 1,90	3,82 ± 2,02	2,60 ± 1,62	3,71 ± 1,49
Idade (anos, média ± DP)	75,70 ± 13,73	77,42 ± 13,26	75,40 ± 12,56	70,71 ± 16,73
Dose total amicacina administrada (mg/kg/dia, média ± DP)	14,18 ± 4,66	14,87 ± 4,69	13,38 ± 4,19	15,02 ± 2,18
Dose total cumulativa de amicacina (g, média ± DP)	12,00 ± 9,59	13,70 ± 11,46 ^c	9,16 ± 4,79	11,80 ± 6,96

^a p < 0.05 em relação as infeções sistémicas; ^b p < 0.001 em relação as infeções sistémicas; ^c p < 0.0001 em relação as infeções renais. DP, Desvio Padrão.

Tabela 16- Variação dos *outcomes* clínicos observados nos doentes não oncológicos de acordo com o local de infeção.

		População Total	Trato respiratório	Trato urinário	Sistémica
n		354	151	98	14
Duração do tratamento (dias, média ± DP)		12,93 ± 10,12	14,54 ± 13,48 ^b	10,30 ± 4,44	10,93 ± 6,88
Duração do internamento (dias, média ± DP)		43,78 ± 32,20	44,70 ± 30,90 ^c	34,88 ± 26,49	41,57 ± 30,02
Tempo estabilização dos leucócitos (dias, média ± DP)		3,96 ± 5,49	4,42 ± 6,07	3,15 ± 4,23	2,55 ± 2,46
Desfecho (%)	Alta	69,21	66,89	75,51	64,29
	Transferência	3,67	3,97	4,08	0
	Morte	27,12	29,14	20,41	35,71
Concentração de PCR inicial (mg/dL, média ± DP)		9,16 ± 7,36	8,73 ± 6,95	7,75 ± 6,29 ^a	12,89 ± 10,26
Concentração de PCR mínima (mg/dL, média ± DP)		4,72 ± 5,21	4,00 ± 4,36 ^d	3,88 ± 3,74 ^d	8,87 ± 10,57

^a p < 0.05 em relação as infeções sistémicas; ^b p < 0.001 em relação as infeções renais; ^c p < 0.001 em relação as infeções renais; ^d p < 0.0001 em relação as infeções sistémicas. PCR, Proteína C Reativa; DP, Desvio Padrão.

Tabela 17- Avaliação da função renal dos doentes não oncológicos de acordo com o local de infeção.

	População Total	Trato respiratório	Trato urinário	Sistémica
n	354	151	98	14
CLcr inicial (mL/min, média ± DP)	78,46 ± 52,28	81,48 ± 48,89	71,46 ± 52,68	85,35 ± 38,39
CLcr final (mL/min, média ± DP)	68,69 ± 48,91	71,23 ± 50,19	69,78 ± 52,40	62,60 ± 38,26
CLcr final – CLcr inicial (mL/min)	-9,77	-10,25	-1,68	-22,75
Administração concomitante de furosemida (%)	68,36	66,23	66,33	78,57
Fluidoterapia (L/dia, média ± DP)	1,18 ± 1,01	1,13 ± 0,94	1,14 ± 1,02	1,43 ± 1,17

CLcr, Clearance da Creatinina; DP, Desvio Padrão.

De acordo com as **Tabelas 15, 16 e 17**, não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre os vários grupos definidos de acordo com o local da infeção no que diz respeito à idade, ao número de microrganismos causadores de infeção, ao número de fármacos administrados concomitantemente com a amicacina, fluidoterapia, nem na CL_{cr} no início do tratamento. Por outro lado, a dose total de amicacina administrada e o tempo de estabilização do número de leucócitos foram também independentes do local de infeção. Desta forma, perspectiva-se que eventuais diferenças observadas nos outcomes clínicos decorrerão do número de erros identificados durante o protocolo de monitorização da amicacina.

De facto, no que respeita ao número de erros, verificou-se uma amplitude muito maior nos doentes com infeção sistémica em relação aos outros dois grupos, assim como, o seu valor inicial e mínimo de PCR, o qual foi quase o dobro (12,89 *versus* 8,87). Também foi nas infeções sistémicas que se observou a maior % de administração de furosemida, sendo que nos outros é idêntica. Por sua vez, as infeções respiratórias foram as que requereram um maior número de dias de tratamento e internamento, bem como uma maior dose acumulada administrada, em oposição às infeções urinárias. De certa forma, estas observações são expectáveis pois, na prática clínica, as doses são preconizadas de acordo com o local de infeção, a severidade da infeção e os microrganismos infecciosos (Bauer, 2008), sendo as infeções do trato urinário a que requerem, habitualmente, doses inferiores de antibiótico quando comparada com, por exemplo, pneumonias e septicémia. Outro fator a ter em conta é que as infeções urinárias podem reduzir a função renal o que, conseqüentemente, reduz a capacidade do rim para eliminar a amicacina e pode provocar a sua acumulação.

Face ao exposto, torna-se evidente que os *outcomes* clínicos deverão ser avaliados de acordo com o local de infeção e, conseqüentemente, a influência do número de erros da monitorização farmacocinética nos mesmo. Assim, as **Tabelas 18, 19 e 20** resumem as características e os *outcomes* clínicos de acordo com o número de erros decorrentes da monitorização farmacocinética de doentes com infeções respiratórias e as **Tabelas 21, 22 e 23** dos doentes com infeções urinárias. O mesmo raciocínio não foi possível de ser aplicado aos doentes com infeções sistémicas pois cada subgrupo seria constituído por um número demasiado reduzido de doentes, já que este só apresenta 14 doentes.

Tabela 18- Características clínicas e farmacológicas dos doentes não oncológicos com infeção no trato respiratório de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.

	Trato respiratório	0 Erros	1-2 Erros	3-5 Erros	≥ 6 Erros
n	151	24	48	59	20
Nº erros (média ± DP)	3,55 ± 4,44	0	1,52 ± 0,50	3,73 ± 0,76	12,15 ± 6,99
Nº microrganismos (média ± DP)	1,48 ± 0,64	1,38 ± 0,58	1,44 ± 0,54	1,44 ± 0,57	1,65 ± 0,67
Nº fármacos concomitantes (média ± DP)	3,82 ± 2,02	3,63 ± 1,64	4,10 ± 1,55	3,58 ± 2,34	4,05 ± 2,42
Idade (anos, média ± DP)	77,42 ± 13,26	78,04 ± 10,82	78,13 ± 14,39	76,37 ± 13,90	78,10 ± 11,79
Dose total amicacina administrada (mg/kg/dia, média ± DP)	14,87 ± 4,69	14,70 ± 3,97	14,20 ± 4,11	15,28 ± 4,56	15,49 ± 6,94
Dose total cumulativa de amicacina (g, média ± DP)	13,70 ± 11,46	9,08 ± 4,90 ^a	11,02 ± 7,05 ^a	14,78 ± 8,02 ^a	22,48 ± 23,64

^a p < 0.0001 em relação ao grupo ≥ 6 Erros. DP, Desvio Padrão.

Tabela 19- Variação dos *outcomes* clínicos observados nos doentes não oncológicos com infeção no trato respiratório de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.

		Trato respiratório	0 Erros	1-2 Erros	3-5 Erros	≥ 6 Erros
n		151	24	48	59	20
Duração do tratamento (dias, média ± DP)		14,54 ± 13,48	9,54 ± 4,40 ^a	12,33 ± 8,65 ^a	15,15 ± 9,74 ^a	24,00 ± 28,21
Duração do internamento (dias, média ± DP)		44,70 ± 30,90	30,54 ± 15,73 ^a	36,23 ± 18,57 ^a	48,12 ± 24,77 ^a	71,95 ± 57,11
Tempo estabilização do n° leucócitos (dias, média ± DP)		4,42 ± 6,07	5,24 ± 5,09	3,88 ± 5,16 ^b	3,24 ± 4,24 ^b	7,90 ± 10,36
Desfecho (%)	Alta	66,89	75,00	66,67	66,10	60,00
	Transferência	3,97	0	2,08	5,08	10,00
	Morte	29,14	25,00	31,25	28,81	30,00
Concentração de PCR inicial (mg/mL, média ± DP)		8,73 ± 6,95	8,88 ± 7,03	8,79 ± 6,03	9,08 ± 7,63	7,39 ± 7,19
Concentração de PCR mínima (mg/mL, média ± DP)		4,00 ± 4,36	5,51 ± 7,67	3,53 ± 2,90	3,47 ± 2,96	4,83 ± 5,16

^a p < 0,0001 em relação ao grupo ≥ 6 Erros; ^b p < 0,05 em relação ao grupo ≥ 6 Erros. PCR, Proteína C Reativa; DP, Desvio Padrão.

Tabela 20- Avaliação da função renal dos doentes não oncológicos com infeção no trato respiratório de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.

		Trato respiratório	0 Erros	1-2 Erros	3-5 Erros	≥ 6 Erros
n		151	24	48	59	20
Clcr inicial (mL/min, média ± DP)		81,48 ± 48,89	82,63 ± 38,92	81,01 ± 61,62	80,81 ± 43,41	83,12 ± 42,40
Clcr final (mL/min, média ± DP)		71,23 ± 50,19	67,07 ± 43,39	68,46 ± 55,67	77,48 ± 52,04	64,45 ± 39,15
CLcr final – CLcr inicial (mL/min)		-10,25	-15,56	-12,55	-3,33	-18,67

CLcr, Clearance da Creatinina; DP, Desvio Padrão.

Tendo em conta as características e os *outcomes* clínicos observados nos vários subgrupos dos doentes com infeções respiratórias (**Tabelas 18, 19 e 20**), não existem diferenças estatisticamente significativas no número de microrganismos causadores de infeção, no número de fármacos concomitantes, na idade, CL_{cr}, PCR, nem na dose total de amicacina administrada, sugerindo quadros clínicos similares em todos os doentes.

Todavia, são evidentes as diferenças registadas para o grupo com 6 ou mais erros em relação aos restantes, no que diz respeito à duração do tratamento e de internamento, denotando-se um aumento tanto dos dias de internamento como de tratamento e, conseqüentemente, da dose cumulativa à medida que o número de erros aumenta. Por outro lado, o grupo de doentes com maior número de erros identificados demonstrou requerer quase o dobro dos dias para o número de leucócitos estabilizar. Também é notável que este grupo é o que tem um maior decréscimo da função renal, apresentando também o valor mais baixo de CL_{cr} final, corroborando que a função renal fica mais comprometida quando a monitorização farmacocinética da amicacina está associada a 6 erros ou mais. O grupo 0 erros é o que apresenta a maior percentagem de altas, destacando-se dos outros.

Tabela 21- Características clínicas e farmacológicas dos doentes não oncológicos com infeção no trato urinário de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.

	Trato urinário	0 Erros	1-2 Erros	3-5 Erros	≥ 6 Erros
n	98	17	44	27	10
Nº erros (média ± DP)	2,47 ± 2,26	0	1,52 ± 0,51	3,70 ± 0,82	7,50 ± 1,78
Nº de microrganismos (média ± DP)	1,18 ± 0,41	1,18 ± 0,39	1,20 ± 0,46	1,15 ± 0,36	1,20 ± 0,42
Nº de fármacos concomitantes (média ± DP)	2,60 ± 1,62	2,65 ± 1,37	2,48 ± 1,73	2,59 ± 1,78	3,10 ± 1,10
Idade (anos, média ± DP)	75,40 ± 12,56	76,65 ± 8,43	74,84 ± 12,91	74,52 ± 12,67	73,00 ± 16,38
Dose total amicacina administrada (mg/kg/dia, média ± DP)	13,38 ± 4,19	13,76 ± 4,27	14,00 ± 4,03	12,15 ± 4,09	13,27 ± 4,90
Dose total cumulativa de amicacina (g, média ± DP)	9,16 ± 4,79	8,75 ± 4,07	8,48 ± 4,40	9,36 ± 5,65	12,31 ± 4,35

DP, Desvio Padrão.

Tabela 22- Variação dos *outcomes* clínicos observados nos doentes não oncológicos com infeção no trato urinário de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.

	Trato urinário	0 Erros	1-2 Erros	3-5 Erros	≥ 6 Erros	
n	98	17	44	27	10	
Duração do tratamento (dias, média ± DP)	10,30 ± 4,44	9,65 ± 4,15 ^a	8,86 ± 3,45 ^a	11,19 ± 4,42 ^a	15,30 ± 5,21	
Duração do internamento (dias, média ± DP)	34,88 ± 26,49	36,12 ± 22,29	30,91 ± 25,38	39,89 ± 31,01	36,70 ± 25,79	
Tempo estabilização do n° leucócitos (dias, média ± DP)	3,15 ± 4,23	3,00 ± 2,73	2,65 ± 3,85 ^b	2,91 ± 4,16	6,86 ± 7,38	
Desfecho (%)	Alta	75,51	76,47	70,45	85,19	70,00
	Transferência	4,08	0	4,55	7,41	0
	Morte	20,41	23,53	25,00	7,41	30,00
Concentração de PCR inicial (mg/dL, média ± DP)	7,75 ± 6,29	6,44 ± 4,43	8,08 ± 6,48	7,18 ± 5,19	10,40 ± 10,45	
Concentração de PCR mínima (mg/dL, média ± DP)	3,88 ± 3,74	4,04 ± 3,90	4,33 ± 4,40	3,59 ± 2,93	2,41 ± 1,59	

^a p < 0.001 em relação ao grupo ≥ 6 Erros; ^b p < 0.05 em relação ao grupo ≥ 6 Erros. PCR, Proteína C Reativa; DP, Desvio Padrão.

Tabela 23- Avaliação da função renal dos doentes não oncológicos com infeção no trato urinário de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.

	Trato urinário	0 Erros	1-2 Erros	3-5 Erros	≥ 6 Erros
n	98	17	44	27	10
Clcr inicial (mL/min, média ± DP)	71,46 ± 52,68	71,14 ± 38,49	76,56 ± 61,38	62,36 ± 47,81	74,92 ± 48,25
Clcr final (mL/min, média ± DP)	69,78 ± 52,40	67,61 ± 44,10	74,21 ± 63,66	62,43 ± 40,29	73,81 ± 43,47
CLcr final – CLcr inicial (mL/min)	-1,68	-3,53	-2,35	0,07	-1,11

CLcr, Clearance da Creatinina; DP, Desvio Padrão.

Os resultados resumidos na **Tabelas 21, 22 e 23** referentes aos doentes não oncológicos com infeções urinárias revelam mais uma vez que os grupos definidos são similares a nível clínico (número de microrganismos causadores de infeção, número de fármacos concomitantes, na duração de internamento, Cl_{cr} inicial e final, concentração de PCR inicial e mínima). Não se observaram diferenças estatisticamente significativas na dose total cumulativa, todavia é evidente que o valor médio das mesmas aumenta à medida que o número de erros aumenta. Assim, apenas se verificaram diferenças estatisticamente significativas na duração do tratamento e no tempo de estabilização do número de leucócitos para o grupo com 6 ou mais erros relativamente aos outros grupos. Verificou-se que o grupo “≥ 6 Erros” apresenta a maior percentagem de mortes.

4.3. Subpopulação Oncológica

4.3.1. Caracterização Demográfica e Clínica

A subpopulação de doentes oncológicos incluiu 222 doentes, apresentando-se 98,65% dos mesmos internados nos Serviços Médicos, sendo que apenas 3 doentes se encontravam nos Serviços Cirúrgicos. A caracterização desta subpopulação encontra-se resumida na **Tabela 24** e é perceptível que a amostra é equilibrada quanto ao género, sendo 54,95% do sexo masculino e 45,05% do sexo feminino. A idade média dos doentes é de 55,09 anos, variando entre os 20 anos e os 85 anos.

Tabela 24- Caracterização da subpopulação oncológica.

n		222
Género, n (%)	Masculino	122 (54,95%)
	Feminino	100 (45,05%)
Serviço de Internamento, n (%)	Médico	219 (98,65%)
	Cirúrgico	3 (1,35%)
Idade (anos)	Média ± DP	55,09 ± 14,51
	Mín-Máx	20-85
Peso (kg)	Média ± DP	71,71 ± 11,21
	Mín-Máx	45-108
Altura (cm)	Média ± DP	166,72 ± 8,06
	Mín-Máx	149-189
IMC (kg/m²)	Média ± DP	25,87 ± 4,24
	Mín-Máx	17,01-44,36
Dose total (mg/kg)	Média ± DP	197,42 ± 117,49
	Mín-Máx	21,43-1010,71
Dose total cumulativa (g)	Média ± DP	13,98 ± 8,25
	Mín-Máx	1,50-70,75
Nº de pares de concentrações séricas de amicacina por doente	Média ± DP	2-12
	Mín-Máx	1-6
Nº de Fármacos Concomitantes	Média ± DP	1,66 ± 0,90
	Mín-Máx	1-6
	Média ± DP	5,63 ± 2,18
	Mín-Máx	1-12

IMC, Índice de Massa Corporal; Max, Máximo; Mín, Mínimo; DP, Desvio Padrão.

De acordo com a **Figura 21**, relativa a frequência de idades dos doentes oncológicos, verifica-se que os doentes desta subpopulação apresentam, maioritariamente, idade inferior a 79 anos, sendo um pouco menos idosa que os não oncológicos. Tendo em conta a média das idades e o facto de apenas 30,18% dos doentes apresentarem idade igual ou superior a 65

anos, podemos concluir que estamos perante uma população maioritariamente adulta não idosa, segundo OMS.

A este nível, torna-se importante salientar a diferença observada entre a subpopulação de doentes oncológicos e não oncológicos quanto à idade e à sua distribuição pelas diferentes faixas etárias (**Tabela 9**) tal como foi destacado na secção 4.1. É evidente que os doentes oncológicos são mais jovens do que os não oncológicos. Como já foi discutido anteriormente, esta é uma evidência que corrobora a necessidade de se ter dividido inicialmente a população nestas duas subpopulações.

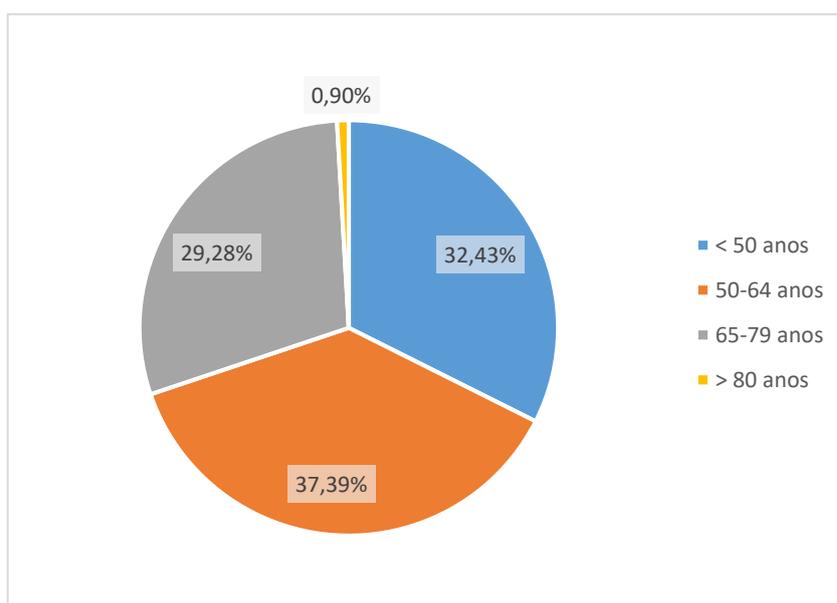


Figura 21- Distribuição da frequência de idade dos doentes oncológicos.

O IMC desta subpopulação variou entre 17,01 e 44,36 kg/m² com uma média \pm desvio padrão de 25,87 \pm 4,24 kg/m², estando no limiar inferior dos valores preconizados pela OMS como estado de pré-obesidade, correspondente a 31,08% dos doentes. No entanto, 53,15% da população encontrava-se com um IMC dentro dos valores considerados normais e 14,41% já apresentava algum grau de obesidade, destacando-se 9,01% no grau I e 4,50% no grau II. O que constitui uma diferença em relação ao outro grupo, estando os outros em melhor forma física, apesar de serem mais idosos.

Em relação à frequência de diagnóstico clínico encontrado nesta população, todos os doentes apresentavam neoplasias, sendo esta a principal causa de internamento dos doentes oncológicos.

Quanto as espécies de microrganismos presentes nestes doentes, em conformidade com a **Figura 22**, destacam-se as espécies *K. pneumoniae* (22,15%), *P. aeruginosa* (16,46%) e *S. epidermidis* (12,66%), naqueles que apresentavam apenas um microrganismo infeccioso. Dos restantes 28,83% de doentes, 23,87% destes se apresentavam infetados por dois microrganismos mas, nenhuma conjugação se destaca, devido a grande variabilidade de microrganismos. Ao todo, foram encontradas 38 espécies de bactérias diferentes, pertencentes a 15 famílias. Muitos das bactérias apresentam uma prevalência muito reduzida, estando por vezes presentes em apenas 1 doente, verificando-se nesta população a perda do domínio da *A. baumannii*.

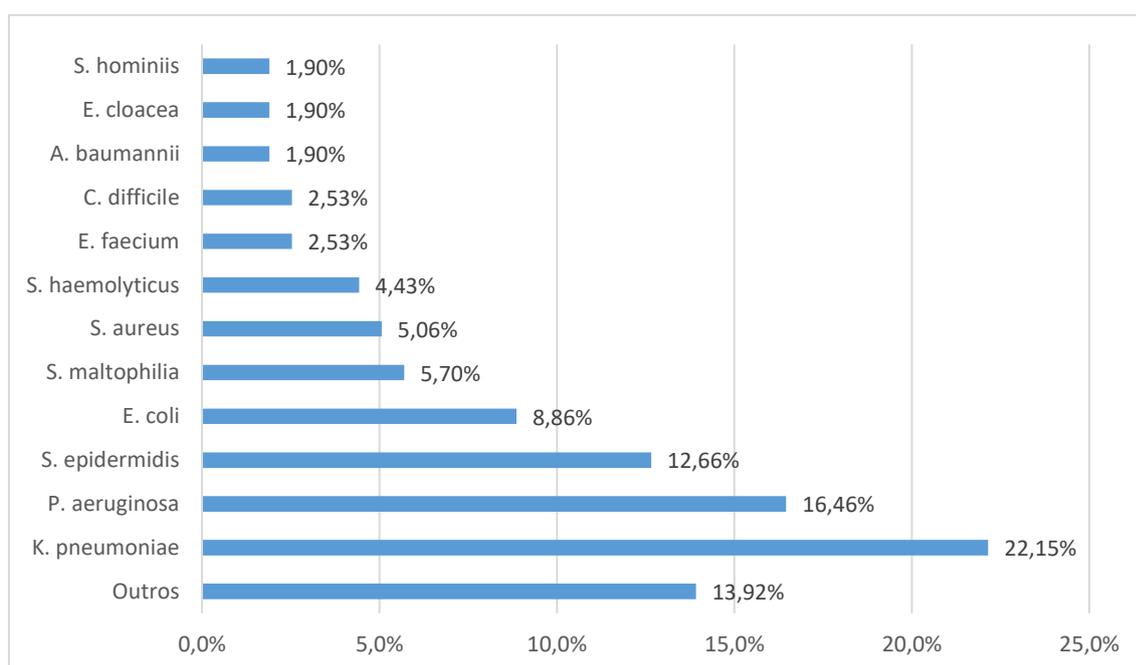


Figura 22- Frequência relativa dos microrganismos identificados nos doentes oncológicos que se apresentavam infetados por apenas 1 microrganismo (n=158).

Quando se analisa a **Figura 23**, que se refere ao local de infeção dos doentes que apresentavam infeção em apenas 1 local, verifica-se que estas são adquiridas a nível hospitalar (cateter – 41,53%), seguidas por sistémicas (28,96%) e trato respiratório (14,75%). Dos restantes 17,57% dos doentes, 15,32% apresentavam infeção em dois locais destacando-se a conjugação cateter e sistémica com 26,47%. No cateter o microrganismo mais prevalente é o *S. epidermidis* seguido de *K. pneumoniae*, nas sistémicas é a *K. pneumoniae* seguida de *A. baumannii* e, no trato respiratório é a *P. aeruginosa* seguida de *K. pneumoniae*. Os locais de infeção e os microrganismos que mais os colonizam nesta subpopulação são relativamente diferentes, principalmente no que diz respeito aos microrganismos mais prevalentes.

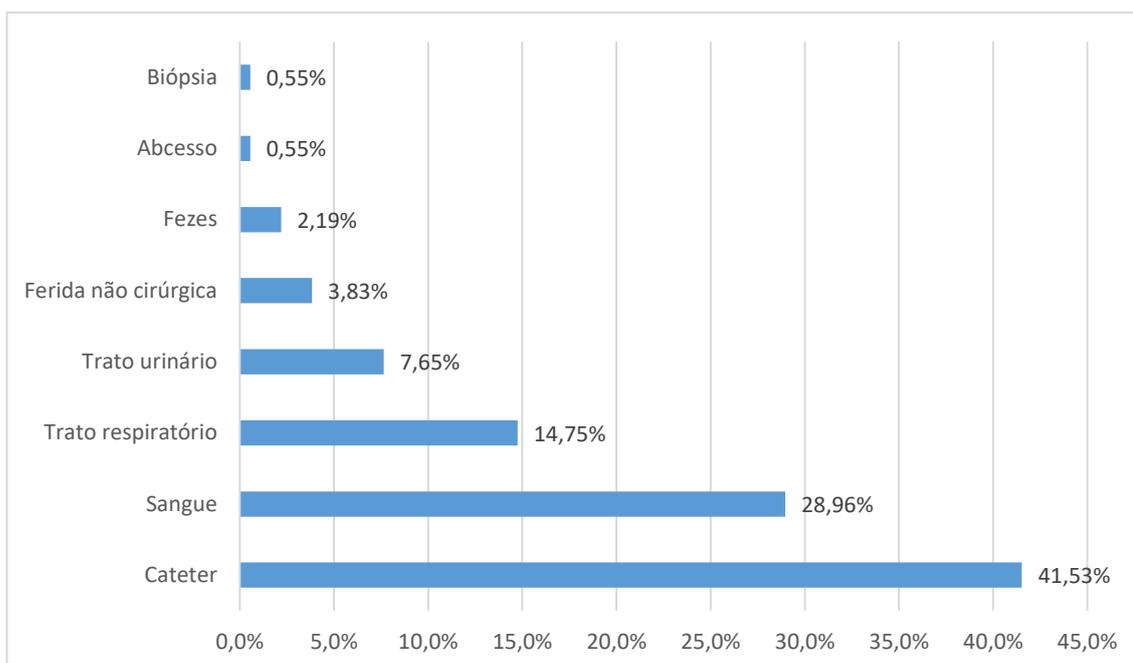


Figura 23- Frequência relativa do local de infecção nos doentes oncológicos que apresentavam infecção em apenas 1 local (n=183).

4.3.2. Avaliação dos *Outcomes* Clínicos

Após a caracterização da subpopulação oncológica procedeu-se à avaliação da influência do número de erros observados durante a monitorização sérica da amicacina e os *outcomes* clínicos do doente. Para tal, os doentes oncológicos foram classificados da mesma forma que os doentes não oncológicos, isto é, de acordo com o número de erros identificados no protocolo de monitorização da amicacina. Como a variação do número de erros nestes doentes é diferente dos doentes não oncológicos, procedeu-se ao reajuste dos intervalos de erros, de forma a obter grupos mais homogêneos, uma vez que 24,32% (54 em 222) destes apresentam 3 ou mais erros e apenas 7 doentes apresentam 6 erros ou mais, enquanto na subpopulação de não oncológicos, 48,31% (171 em 354) apresentam 3 ou mais erro. Na **Tabela 25, 26 e 27** encontram-se resumidas as características e os *outcomes* clínicos de cada grupo. De acordo com as mesmas é possível verificar que não existem diferenças estatisticamente significativas na idade, número de microrganismos, número de comorbilidades, duração de internamento, CL_{cr} inicial e final, PCR inicial e mínima, fluidoterapia e na dose total de amicacina administradas entre os diferentes grupos considerados. Os grupos sem erros ou com 1-2 erros apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo ≥ 3 erros no número de fármacos coadministrados com a amicacina, tendo aos

doentes destes grupos sido administrado menos fármacos, bem como na duração do tratamento, em que o grupo que não apresenta erros necessitou de menos 4 dias de tratamento e o grupo 1-2 erros de menos 3 dias, quando comparados com o grupo ≥ 3 erros.

É fundamental salientar que o tempo de tratamento aumentou quase 50% (de 10,07 até 14,54 dias) à medida que o número de erros aumentou. Para além disso, e mesmo mantendo-se a dose total de amicacina administrada (mg/kg/dia) praticamente constante, a dose total administrada durante todo o tratamento inevitavelmente foi maior no grupo com mais de 3 erros. Também se verificou um aumento do número de dias necessários para estabilizar os leucócitos à medida que o número de erros aumentou, tendo aumentado 5,23 dias. De facto, de acordo com a **Figura 24**, as $C_{m\acute{a}x}$ de amicacina são muito mais frequentemente inferiores à margem terapêutica quando a estabilização dos leucócitos não se conseguiu atingir. Assim, espera-se que, à semelhança dos doentes não oncológicos, a MFC e a individualização da dose com o intuito de atingir $C_{m\acute{a}x}$ terapêuticas o mais cedo possível aumente a probabilidade de eficácia da amicacina e consequentemente a estabilização do número de leucócitos.

Tabela 25- Características clínicas e farmacológicas dos doentes oncológicos de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.

	População Total	0 Erros	1-2 Erros	≥ 3 Erros
n	222	67	101	54
Nº erros (média \pm DP)	1,64 \pm 1,84	0	1,42 \pm 0,50	4,07 \pm 2,02
Nº comorbilidades (média \pm DP)	0,55 \pm 0,76	0,52 \pm 0,70	0,57 \pm 0,82	0,57 \pm 0,77
Nº microrganismos (média \pm DP)	1,35 \pm 0,60	1,27 \pm 0,59	1,39 \pm 0,60	1,39 \pm 0,63
Nº fármacos concomitantes (média \pm DP)	5,63 \pm 2,18	5,33 \pm 2,29 ^a	5,41 \pm 1,97 ^a	6,41 \pm 2,28
Idade (anos, média \pm DP)	55,09 \pm 14,51	54,01 \pm 15,25	56,65 \pm 13,63	53,5 \pm 15,11
Dose total amicacina administrada (mg/kg/dia, média \pm DP)	16,44 \pm 3,65	16,40 \pm 3,03	16,47 \pm 3,70	16,46 \pm 4,28
Dose total cumulativa de amicacina (g, média \pm DP)	13,98 \pm 8,25	11,87 \pm 6,99 ^b	13,72 \pm 8,33 ^a	17,07 \pm 8,77

^a $p < 0,05$ em relação ao grupo ≥ 3 Erros; ^b $p < 0,01$ em relação ao grupo ≥ 3 Erros; DP, Desvio Padrão.

Tabela 26- Variação dos *outcomes* clínicos observados nos doentes oncológicos de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.

		População Total	0 Erros	1-2 Erros	≥ 3 Erros
n		222	67	101	54
Duração do tratamento (dias, média ± DP)		11,75 ± 5,61	10,07 ± 4,98 ^b	11,37 ± 5,48 ^a	14,54 ± 5,66
Duração do internamento (dias, média ± DP)		52,12 ± 55,58	49,12 ± 52,48	46,50 ± 36,02	66,37 ± 90,30
Tempo estabilização dos leucócitos (dias, média ± DP)		9,2 ± 7,70	6,97 ± 4,00 ^b	9,36 ± 8,31	12,2 ± 9,56
Desfecho (%)	Alta	73,87	79,10	73,27	68,52
	Transferência	1,80	1,49	1,98	1,85
	Morte	24,32	19,40	24,75	29,63
Concentração de PCR inicial (mg/dL, média ± DP)		16,09 ± 10,11	15,68 ± 10,74	16,71 ± 9,90	15,30 ± 9,85
Concentração de PCR mínima (mg/dL, média ± DP)		8,84 ± 8,79	9,27 ± 9,88	8,58 ± 8,11	8,82 ± 8,81

^a p<0,01 em relação ao grupo ≥ 3 Erros; ^b p<0,001 em relação ao grupo ≥ 3 Erros; PCR, Proteína C Reativa; DP, Desvio Padrão.

No que toca as variações da CrS (**Figura 25²**), à medida que aumenta o número de erros os incrementos vão se afastando de 0, tal como na subpopulação não oncológica. Nesta subpopulação registaram-se 587 variações de CrS, sendo que apenas 49 eram maiores ou iguais a 0,3 mg/dL (24 entre 0,3-0,5 mg/dL; 12 entre 0,5-1 mg/dL; e 13 maior ou igual a 1 mg/dL), sendo valores semelhantes a subpopulação não oncológica. Quanto a administração concomitante de furosemida (**Figura 26**), verifica-se que nos que fazem há uma maior acumulação de amicacina em relação aos restantes, sendo que, de acordo com a **Tabela 27**, o grupo com mais erros é o que apresenta maior percentagem de doentes a fazer furosemida. Desta forma, aumento da CrS e a administração concomitante de furosemida aumenta a probabilidade de ocorrer nefrotoxicidade. Outro fator preocupante foi o facto de a percentagem de mortes ter aumentado à medida que o número de erros aumenta, passando de 19,40% para 29,63%, o que demonstra que nesta subpopulação a realização adequada do protocolo de MFC da amicacina é de extrema importância.

² No número de erros 3 estão incluídos todos aqueles que apresentaram 3 erros ou mais.

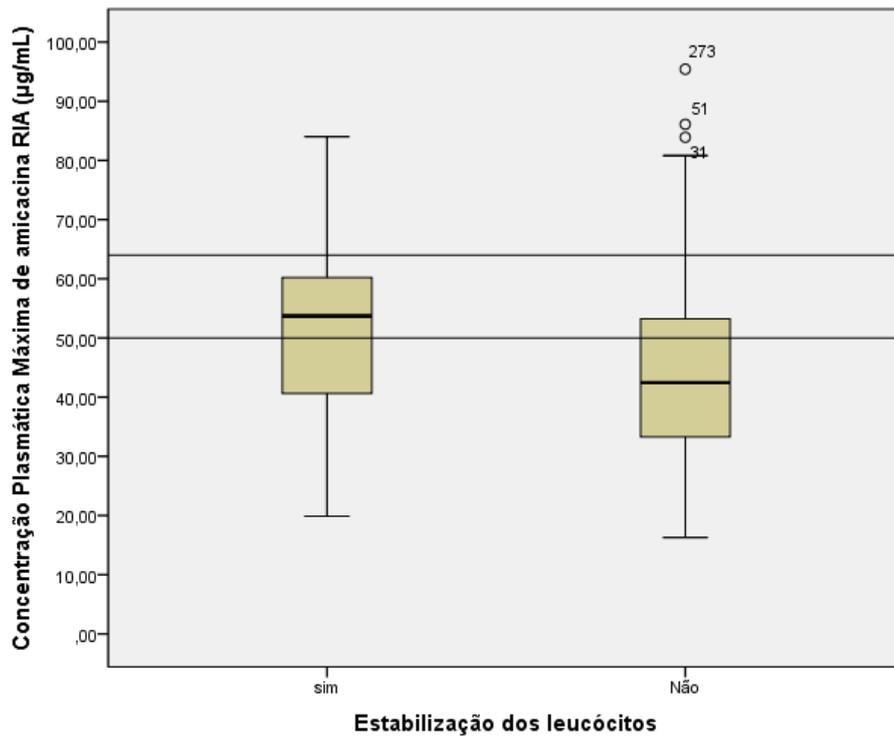


Figura 24- Variação das concentrações plasmáticas máximas da amicacina no RIA de acordo com estabilização dos leucócitos.

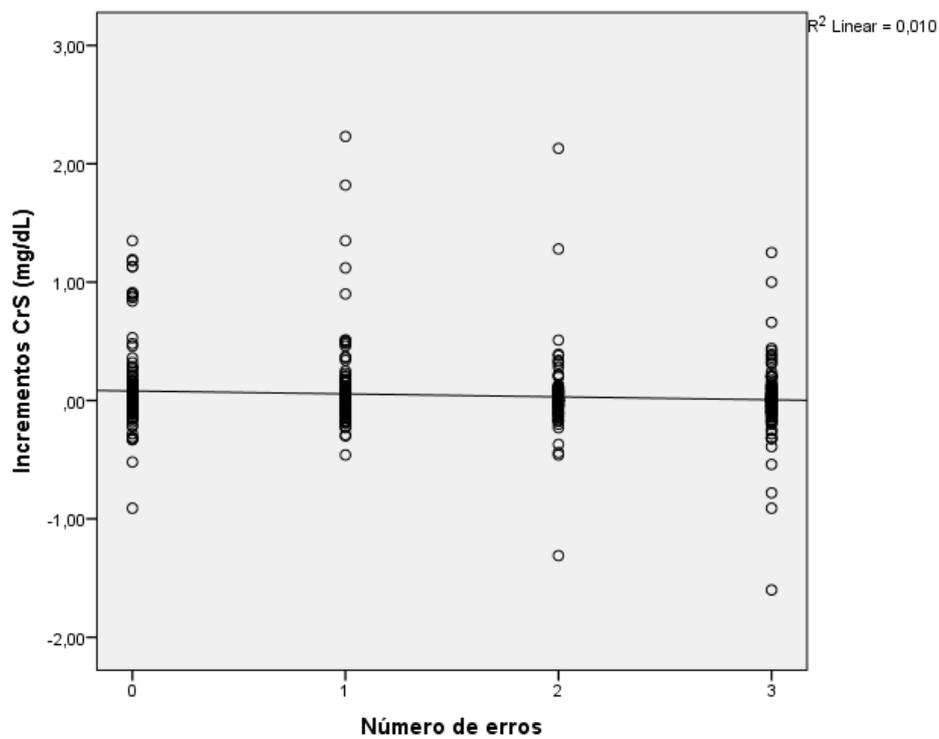


Figura 25- Comportamento da CrS ao longo do tratamento de amicacina de acordo com o número de erros nos doentes oncológicos (○ 3 corresponde a 3 ou mais erros).

Tabela 27- Avaliação da função renal dos doentes oncológicos de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.

	População Total	0 Erros	1-2 Erros	≥ 3 Erros
n	222	67	101	54
Clcr inicial (mL/min, média ± DP)	99,63 ± 37,98	100,47 ± 38,70	101,65 ± 38,69	94,80 ± 35,97
Clcr final (mL/min, média ± DP)	92,64 ± 40,21	89,40 ± 38,94	94,73 ± 40,55	92,76 ± 41,57
CLcr final – CLcr inicial (mL/min)	-6,99	-11,07	-6,92	-2,04
Administração concomitante de furosemida (%)	70,27	70,15	68,32	74,07
Fluidoterapia (L/dia, média ± DP)	1,56 ± 0,67	1,60 ± 0,70	1,53 ± 0,65	1,58 ± 0,69

CLcr, Clearance da Creatinina; DP, Desvio Padrão.

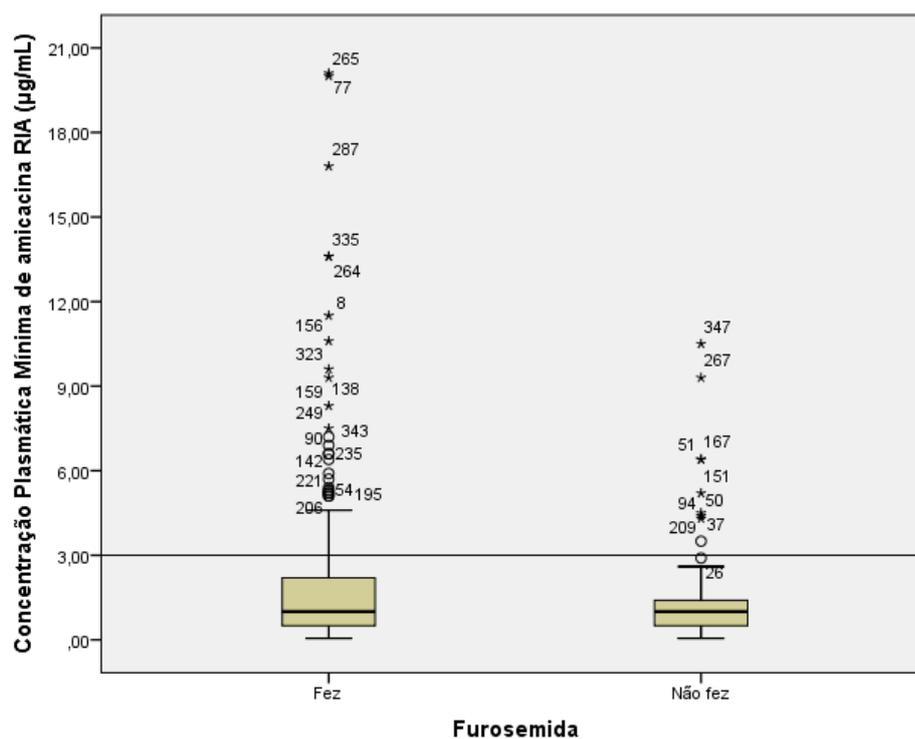


Figura 26- Variação da concentração plasmática mínima da amicacina no RIA de acordo com a administração de furosemida.

4.3.3. Avaliação dos *Outcomes* Clínicos em Função do Tipo de Infecção dos Doentes Oncológicos

Como já referido anteriormente, os doentes oncológicos apresentam características clínicas distintas dos demais doentes e, além disso, podem necessitar da utilização de dispositivos médicos, nomeadamente cateteres, por um maior período de tempo. Denota-se, assim, que os locais mais prevalentes de ocorrer infecção nos doentes oncológicos (**Figura 23**) são ligeiramente diferentes dos locais identificados nos doentes não oncológicos (**Figura 15**). Nos doentes oncológicos houve uma maior prevalência de infeções no cateter e sistémicas, seguidas pelas do trato respiratório e trato urinário.

De acordo com as **Tabelas 28, 29 e 30**, não existem diferença estatisticamente significativas entre os diferentes locais de infeção no que respeita o número de erros, microrganismos e fármacos concomitantes, idade, duração do tratamento e internamento, dose total cumulativa de amicacina, CL_{cr} final e na PCR inicial e mínima. Em relação ao número de erros, é notório que em todos os locais de infeção a maior percentagem de erros cometidos se encontra no intervalo 1-2 erros, variando entre os 40% e os 50%, sendo que a percentagem do grupo ≥ 3 erros não ultrapassa os 29%. Estes valores sugerem que nos doentes oncológicos o cumprimento do protocolo de MFC da amicacina é mais frequente em relação aos doentes não oncológicos. Relativamente à dose total de amicacina administrada verificaram-se diferenças estatisticamente significativas das infeções do trato urinário em relação às do cateter, tendo as infeções do cateter necessitado de uma dose superior às do trato urinário, aproximadamente de 3 mg/kg/dia. No tempo de estabilização dos leucócitos salienta-se o facto de os doentes com infeções respiratórias necessitaram de mais dias (aproximadamente 6 dias) que os doentes com infeções localizadas no cateter. Nas infeções urinárias ocorreram menos mortes, apenas 14% dos doentes, sendo que o maior número de mortes ocorreu nas infeções do trato respiratório, cerca de 33% dos doentes. Nos doentes com infeção no trato urinário não ocorreu deterioração da função renal, no entanto, este grupo apresenta a maior percentagem de administração concomitante de furosemida e maior volume de fluidoterapia. No que diz respeito ao estado inflamatório, as concentrações de PCR são semelhantes entre os diferentes locais de infeção, o que demonstra que se encontram aos mesmos níveis.

Tabela 28- Características clínicas e farmacológicas dos doentes oncológicos de acordo com o local de infeção.

		População total	Cateter	Sistémicas	Trato respiratório	Trato urinário
n		222	76	53	27	14
Nº erros (média ± DP)		1,64 ± 1,84	1,49 ± 1,53	1,58 ± 2,07	1,30 ± 1,17	1,79 ± 1,53
Erros (n, %)	0 Erros	67 (30,18%)	26 (34,21%)	19 (35,85%)	9 (33,33%)	3 (21,43%)
	1-2 Erros	101 (45,50%)	31 (40,79%)	22 (41,51%)	14 (51,85%)	7 (50%)
	≥ 3 Erros	54 (24,32%)	19 (25%)	12 (22,64%)	4 (14,81%)	4 (28,57%)
Nº comorbilidades (média ± DP)		0,55 ± 0,76	0,53 ± 0,72	0,53 ± 0,75	0,63 ± 0,84	0,57 ± 0,85
Nº microrganismos (média ± DP)		1,35 ± 0,60	1,30 ± 0,59	1,15 ± 0,46	1,04 ± 0,19	1,14 ± 0,36
Nº fármacos concomitantes (média ± DP)		5,63 ± 2,18	5,82 ± 2,06	5,75 ± 2,42	5,70 ± 2,48	4,71 ± 2,23
Idade (anos, média ± DP)		55,09 ± 14,51	50,26 ± 13,45	57,43 ± 14,54	63,11 ± 13,40	60,07 ± 11,69
Dose total amicacina administrada (mg/kg/dia, média ± DP)		16,44 ± 3,65	17,26 ± 3,64	15,95 ± 2,90	16,41 ± 4,56	14,45 ± 4,08 ^a
Dose total cumulativa de amicacina (g, média ± DP)		13,98 ± 8,25	13,52 ± 9,33	14,15 ± 8,89	13,67 ± 6,67	12,59 ± 7,57

^a p < 0,05 em relação ao grupo com infeções no cateter. DP, Desvio Padrão.

Tabela 29- Variação dos *outcomes* clínicos observados nos doentes oncológicos de acordo com o local de infeção.

		População total	Cateter	Sistémica	Trato respiratório	Trato urinário
n		222	76	53	27	14
Duração do tratamento (dias, média ± DP)		11,75 ± 5,61	10,82 ± 5,96	11,55 ± 5,72	12,19 ± 4,71	11,57 ± 5,29
Duração do internamento (dias, média ± DP)		52,12 ± 55,58	48,06 ± 35,39	54,22 ± 90,13	59,56 ± 43,95	74,79 ± 102,20
Tempo estabilização dos leucócitos (dias, média ± DP)		9,2 ± 7,70	7,64 ± 5,59 ^a	8,14 ± 5,36 ^a	13,69 ± 12,01	11,1 ± 9,19
Desfecho (%)	Alta	73,87	73,68	72,73	62,96	78,57
	Transferência	1,80	2,63	0	3,70	7,14
	Morte	24,32	23,68	23,64	33,33	14,29
Concentração de PCR inicial (mg/dL/ml, média ± DP)		16,09 ± 10,11	15,47 ± 10,83	18,31 ± 9,21	16,49 ± 11,26	16,36 ± 11,15
Concentração de PCR mínima (mg/dL, média ± DP)		8,84 ± 8,79	9,05 ± 9,03	8,92 ± 9,09	8,55 ± 9,05	9,85 ± 8,30

^a p < 0,01 em relação ao grupo com infeções respiratória. PCR, Proteína C Reativa; DP, Desvio Padrão.

Tabela 30- Avaliação da função renal dos doentes oncológicos de acordo com o local de infeção.

	População total	Cateter	Sistémica	Trato respiratório	Trato urinário
n	222	76	53	27	14
CLcr inicial (mL/min, média ± DP)	99,63 ± 37,98	108,83 ± 39,35 ^a	89,93 ± 33,65	90,43 ± 29,67	89,06 ± 36,90
CLcr final (mL/min, média ± DP)	92,64 ± 40,21	98,66 ± 38,72	85,75 ± 35,95	81,82 ± 32,25	89,86 ± 22,91
CLcr final – CLcr inicial (mL/min)	-6,99	-10,17	-4,18	-8,61	0,8
Administração concomitante de furosemida (%)	70,27	68,42	73,58	66,67	85,71
Fluidoterapia (L/dia, média ± DP)	1,56 ± 0,67	1,65 ± 0,69	1,43 ± 0,63	1,56 ± 0,54	1,68 ± 0,58

^a p < 0,05 em relação ao grupo com infeções sistémicas. CL_{cr}, Clearance da Creatinina; DP, Desvio Padrão.

Posto isto, tal como nos doentes não oncológicos, tornou-se evidente que os *outcomes* clínicos teriam de ser avaliados tendo em conta o local de infeção bacteriana e, subsequentemente, a influência do número de erros da monitorização farmacocinética nos mesmos. No entanto, devido ao número de doentes representativos de cada local de infeção e por cada subgrupo ser constituído por um número demasiado reduzido de doentes, apenas serão consideradas para análise mais aprofundada as infeções do cateter e sistémicas (**Tabela 28**). Desta forma, as **Tabelas 31, 32 e 33** resumem as características e os *outcomes* clínicos de acordo com o número de erros decorrentes da monitorização farmacocinética da amicacina em doentes com infeções no cateter e as **Tabelas 34, 35 e 36** em doentes com infeções sistémicas.

De acordo com as **Tabelas 31, 32 e 22**, referentes as infeções do cateter, e à semelhança dos grupos anteriormente já apresentados, a idade, o número de microrganismos, o número de fármacos coadministrados, a duração do internamento, a dose total de amicacina administrada, a CL_{cr} inicial e ambos os valores de PCR foram independentes do número de erros contabilizados. No que diz respeito à duração do tratamento, observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre o grupo com pelo menos 3 erros e o grupo sem erros de monitorização. De facto, a duração do tratamento aumenta à medida que o número de erros aumenta, verificando-se uma diferença de 5,36 dias entre os dois grupos extremos. Essa diferença reflete-se também na dose total cumulativa, a qual aumenta com o número de erros, sendo mais perceptível e estatisticamente significativo quando se compara o grupo com zero erros com os restantes. Quanto ao tempo de estabilização dos leucócitos, não se identificou

qualquer relação direta com o aumento do número de erros, tendo esta sido heterogénea uma vez que o grupo com 1-2 erros apresentou um incremento de 4,11 dias em relação ao grupo sem erros, enquanto o grupo com pelo menos 3 erros teve uma redução de 3,69 dias em relação ao grupo de 1-2 erros. No que diz respeito à possibilidade de ocorrência de nefrotoxicidade, a função renal sofreu um declínio em todos os grupos, tendo por base os valores de CL_{cr} , tendo-se observado diferenças estatisticamente significativas entre o grupo com 3 ou mais erros em relação ao grupo com apenas 1-2 erros; adicionalmente, a CL_{cr} final do grupo com pelo menos 3 erros foi a que decresceu mais durante o tratamento (de 109,10 para 82,19 ml/min), sugerindo que o funcionamento renal decresce com o incremento do número de erros.

Tabela 31- Características clínicas e farmacológicas dos doentes oncológicos com infeção do cateter de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.

	Cateter	0 Erros	1-2 Erros	≥ 3 Erros
n	76	26	31	19
Nº erros (média ± DP)	1,49 ± 1,53	0	1,39 ± 0,50	3,68 ± 1,00
Nº microrganismos (média ± DP)	1,30 ± 0,59	1,46 ± 0,58	1,48 ± 0,68	1,21 ± 0,54
Nº fármacos concomitantes (média ± DP)	5,82 ± 2,06	5,42 ± 1,92	5,68 ± 2,09	6,58 ± 2,09
Idade (anos, média ± DP)	50,26 ± 13,45	47,42 ± 15,35	51,16 ± 11,93	52,68 ± 13,04
Dose total amicacina administrada (mg/kg/dia, média ± DP)	17,26 ± 3,64	16,64 ± 2,68	17,52 ± 3,83	17,66 ± 4,48
Dose total cumulativa de amicacina (g, média ± DP)	13,52 ± 9,33	9,41 ± 4,16 ^{a,b}	15,16 ± 12,18	16,51 ± 7,28

^a p < 0,05 em relação ao grupo com 1-2 Erros; ^b p < 0,05 em relação ao grupo com ≥ 3 Erros; DP, Desvio Padrão.

Tabela 32- Variação dos *outcomes* clínicos observados nos doentes oncológicos com infecção de cateter de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.

		Cateter	0 Erros	1-2 Erros	≥ 3 Erros
n		76	26	31	19
Duração do tratamento (dias, média ± DP)		10,82 ± 5,96	8,27 ± 3,37	11,26 ± 7,51	13,63 ± 4,52 ^a
Duração do internamento (dias, média ± DP)		48,06 ± 35,39	41,81 ± 24,37	48,87 ± 44,99	55,32 ± 30,13
Tempo estabilização dos leucócitos (dias, média ± DP)		7,64 ± 5,59	5,58 ± 4,32	9,69 ± 6,48 ^a	6,00 ± 2,92 ^b
Desfecho (%)	Alta	73,68	84,62	77,42	52,63
	Transferência	2,63	3,84	0	5,26
	Morte	23,68	11,54	22,58	42,11
Concentração de PCR inicial (mg/dL, média ± DP)		15,47 ± 10,83	15,52 ± 11,31	16,26 ± 10,94	13,91 ± 10,46
Concentração de PCR mínima (mg/dL, média ± DP)		9,05 ± 9,03	9,44 ± 9,76	8,29 ± 7,80	9,88 ± 10,47

^a p < 0,01 em relação ao grupo com 0 Erros; ^b p < 0,05 em relação ao grupo com 1-2 Erros. PCR, Proteína C Reativa; DP, Desvio Padrão.

Tabela 33- Avaliação da função renal dos doentes oncológicos com infecção do cateter de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.

		Cateter	0 Erros	1-2 Erros	≥ 3 Erros
n		76	26	31	19
CLcr inicial (mL/min, média ± DP)		108,83 ± 39,35	113,61 ± 44,49	114,69 ± 39,94	92,74 ± 26,09
CLcr final (mL/min, média ± DP)		98,66 ± 38,72	98,23 ± 46,35	109,10 ± 35,26	82,19 ± 26,75 ^a
CLcr final – CLcr inicial (mL/min)		-10,17	-15,38	-5,59	-10,55

^a p < 0,05 em relação ao grupo com 1-2 Erros. CLcr, Clearance da Creatinina; DP, Desvio Padrão.

No que respeita à subpopulação oncológica com septicémia (**Tabela 34, 35 e 36**), não existiram, novamente, diferenças estatisticamente significativas na idade, duração de internamento, CL_{cr} inicial e final, PCR inicial e mínima, e na dose total de amicacina administrada. A duração do tratamento não aumentou com o incremento do número de erros, mas, estatisticamente, os grupos 0 e 1-2 apresentam diferenças em relação ao grupo com mais 3 erros, tendo este sido aquele que apresentou maior duração de tratamento, necessitando de mais 4,83 e 6,15 dias de tratamento do que os grupos 0 e 1-2, respetivamente. Apesar de

a dose total de amicacina administrada (mg/kg/dia) ser idêntica em todos os grupos, a dose total cumulativa é proporcional a duração do tratamento, havendo estatisticamente diferença do grupo 1-2, em relação ao grupo ≥ 3 , tendo este último necessitado de mais 8,34g de amicacina. O tempo de estabilização dos leucócitos também foi variável, no entanto, o grupo ≥ 3 foi o que demorou mais dias para estabilizar com uma diferença de 5,4 dias em relação ao grupo 1-2. A % de mortes é semelhante entre os grupos, não se observado qualquer relação da eficácia com o número de mortes. Quanto a função renal, houve um declínio da mesma no grupo 0 e 1-2 mas no grupo ≥ 3 ocorreu um melhoramento da mesma. Todos os grupos apresentam concentrações de PCR iniciais semelhantes, logo, encontravam-se com um estado inflamatório comparável. No entanto, a concentração de PCR mínima variou inversamente ao aumento do número de erros, encontrando-se o valor mais alto no grupo 0 e o mais baixo no grupo ≥ 3 , uma diferença de 5,83 mg/dL.

Tabela 34- Características clínicas e farmacológicas dos doentes oncológicos com infeção sistémica de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.

	Sistémica	0 Erros	1-2 Erros	≥ 3 Erros
n	53	19	22	12
Nº erros (média \pm DP)	1,58 \pm 2,07	0	1,18 \pm 0,39	4,83 \pm 1,95
Nº microrganismos (média \pm DP)	1,15 \pm 0,46	1,05 \pm 0,23 ^a	1,05 \pm 0,21 ^a	1,42 \pm 0,67
Nº fármacos concomitantes (média \pm DP)	5,75 \pm 2,42	5,79 \pm 2,68	4,95 \pm 1,62 ^a	7,17 \pm 2,72
Idade (anos, média \pm DP)	57,43 \pm 14,54	56,16 \pm 13,43	58,73 \pm 13,75	57,08 \pm 18,35
Dose total amicacina administrada (mg/kg/dia, média \pm DP)	15,95 \pm 2,90	15,91 \pm 2,95	15,71 \pm 3,05	16,79 \pm 2,73
Dose total cumulativa de amicacina (g, média \pm DP)	14,15 \pm 8,89	13,71 \pm 9,68	11,45 \pm 5,25 ^a	19,79 \pm 10,87

^a p < 0,05 em relação ao grupo com ≥ 3 erros. DP, Desvio Padrão.

Tabela 35- Variação dos *outcomes* clínicos observados nos doentes oncológicos com infecção sistêmica de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.

		Sistêmica	0 Erros	1-2 Erros	≥ 3 Erros
n		53	19	22	12
Duração do tratamento (dias, média ± DP)		11,55 ± 5,72	11 ± 6,45 ^a	9,68 ± 3,00 ^b	15,83 ± 6,31
Duração do internamento (dias, média ± DP)		54,22 ± 90,13	56,53 ± 81,85	33,23 ± 14,03	89,08 ± 157,62
Tempo estabilização dos leucócitos (dias, média ± DP)		8,14 ± 5,36	7,33 ± 3,74	5,6 ± 2,88 ^b	11,00 ± 7,46
Desfecho (%)	Alta	72,73	73,68	77,27	75,00
	Transferência	0	0	0	0
	Morte	23,64	26,32	27,73	25,00
Concentração de PCR inicial (mg/dL, média ± DP)		18,31 ± 9,21	17,39 ± 9,6	19,40 ± 9,37	17,93 ± 9,14
Concentração de PCR mínima (mg/dL, média ± DP)		8,92 ± 9,09	11,56 ± 11,38	8,02 ± 7,54	5,73 ± 5,99

^a p < 0,05 em relação ao grupo com ≥ 3 Erros; ^b p < 0,01 em relação ao grupo com ≥ 3 Erros. PCR, Proteína C Reativa; DP, Desvio Padrão.

Tabela 36- Avaliação da função renal dos doentes oncológicos com infecção sistêmica de acordo com o número de erros observados durante a terapêutica de amicacina.

		Sistêmica	0 Erros	1-2 Erros	≥ 3 Erros
n		53	19	22	12
Clcr inicial (mL/min, média ± DP)		89,93 ± 33,65	84,32 ± 31,37	94,99 ± 33,59	89,53 ± 38,51
Clcr final (mL/min, média ± DP)		85,75 ± 35,95	79,92 ± 27,77	87,59 ± 41,17	91,60 ± 38,84
CLcr final – CLcr inicial (mL/min)		-4,18	-4,4	-7,4	2,07

CLcr, Clearance da Creatinina; DP, Desvio Padrão.

5. Conclusão

Após muitos anos de uso abusivo de fármacos antibióticos, a preocupação com a crescente disseminação de microrganismos resistentes a estes e a falta de desenvolvimento de novos antibióticos desencadearam a necessidade de controlar mais rigorosamente a utilização desta classe farmacológica. Uma vez que os microrganismos estão cada vez mais aptos para o desenvolvimento de novos mecanismos de resistência, uma das estratégias implementadas consiste em determinar as concentrações séricas do fármaco de forma que sejam suficientes para eliminar os microrganismos e evitar um estado de “latência” que permita o desenvolvimento de mecanismos de adaptação.

Assim, é essencial a aplicação de um protocolo de monitorização farmacocinética que avalie as concentrações séricas ou plasmáticas do fármaco e que, tendo em conta a história clínica do doente, permita estimar o regime posológico mais eficaz para alcançar concentrações séricas terapêuticas no doente em questão, maximizando a sua eficácia e minimizando a ocorrência de reações adversas que poderiam ocorrer e a proliferação dos microrganismos. Uma adequada dosificação dos fármacos é a chave para a erradicação dos microrganismos responsáveis pela infeção e um fator importante no surgimento e propagação de estirpes resistentes.

A monitorização farmacocinética é um procedimento que necessita da colaboração de vários serviços e, para que este seja executado na perfeição é necessário que conheçam o protocolo na íntegra. A não execução correta de qualquer procedimento do protocolo de monitorização faz com que ocorra erros na análise posterior dos resultados e na terapêutica instituída.

O facto de a amicacina ser um dos fármacos de amplo espectro de ação, e com capacidade de erradicar microrganismos Gram-negativo resistentes a outros fármacos e efeito sinérgico para Gram-positivo, tornam-no um fármaco de eleição em variadíssimas situações a nível hospitalar. Face às suas características farmacocinéticas e estreita margem terapêutica, é um fármaco que deve ser submetido a uma MFC para individualização e otimização do regime posológico.

Sendo assim, o principal objetivo deste trabalho consistiu em avaliar o impacto da MFC na terapêutica da amicacina, bem como a influência que os erros cometidos durante a execução da monitorização e a terapêutica podem ter nos *outcomes* clínicos.

Uma vez que a população em estudo apresentava quase 50% de doentes oncológicos e, face às diferentes características demográficas, clínicas e farmacocinéticas que apresentam em relação aos indivíduos não oncológicos, optou-se por, logo de início, dividir a população

em duas subpopulações, uma de doentes não oncológicos e outra de doentes oncológicos. Após a divisão, procedeu-se ao estudo dos diferentes indicadores clínicos de acordo com o número de erros encontrados no protocolo de MFC da amicacina e na terapêutica instituída nas subpopulações em geral e por local de infeção (os mais prevalentes) dentro de cada subpopulação.

Apesar das diferenças clínicas e farmacocinéticas das duas subpopulações, ambas apresentaram comportamentos semelhantes no que diz respeito a importância da MFC. A única diferença que se verificou foi no número máximo de erros ocorridos, tendo ocorrido menos erros na monitorização nos doentes oncológicos (15 contra 40) e a percentagem de doentes com 3 erros ou mais é praticamente o dobro nos doentes não oncológicos (48,31% versus 24,32%).

Após analisados todos os indicadores, podemos concluir que em ambas as subpopulações e nos diferentes locais de infeção a execução correta da monitorização farmacocinética e administração correta da amicacina têm impacto nos *outcomes* clínicos. Quanto mais erros são cometidos ao longo do tratamento com amicacina maior foi o tempo de internamento e de tratamento e, conseqüentemente, maiores doses de amicacina são administradas. Inclusivamente, a percentagem de óbitos foi aumentando com o aumento do número de erros identificados. Estas observações demonstram claramente que uma MFC adequada apresenta melhorias ao nível da saúde do doente, mas também a nível económico pois o período de internamento é menor e a quantidade de fármaco administrada também.

Foram ainda analisados outros *outcomes* clínicos, nomeadamente a estabilidade dos leucócitos e a função renal e a influência do número de erros da MFC sobre eles. Assim, no que diz respeito à estabilidade dos leucócitos, verificou-se que eram necessários mais dias para atingir essa estabilização quando o número de erros era maior. Interessante de salientar que as $C_{m\acute{a}x}$ se encontravam maioritariamente abaixo do intervalo terapêutico preconizado nos doentes sem estabilização dos leucócitos. Esta observação corrobora a relação entre concentrações plasmáticas de amicacina e o seu efeito farmacológico. Quanto à função renal, analisou-se a variação da CrS ao longo do tratamento e a Cl_{cr} e, verificou-se que à medida que o número de erros aumentou, os incrementos de CrS se dispersavam mais (afastando-se mais de 0); para além disso, o decréscimo da função renal foi mais evidente no grupo que apresentou mais erros, o que demonstra que uma MFC mal executada compromete a função renal do doente, podendo levar a acumulação mais rápida de amicacina e o aparecimento de toxicidade.

Em suma, uma MFC bem executada acarreta muitos benefícios para o doente, para a equipa clínica e para o próprio hospital. Para além disso, permite que o doente recupere mais rápido e, conseqüentemente, não só reduz os custos associados ao tratamento e internamento, como também diminui o tempo de contacto com outros doentes e a possibilidade de aquisição de infeções nosocomiais por microrganismos multirresistente.

6. Referências Bibliográficas

ACKERMAN, Bruce H.; BAILIE, George R.; ZASKE, Darwin E. - Aminoglycoside therapy. **Postgraduate Medicine**. . ISSN 0032-5481. 75:2 (1984) 177–185. doi: 10.1080/00325481.1984.11697941.

ALI, Ahmed *et al.* - Basic Principles of Therapeutic Drug Monitoring. **Journal of Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics**. . ISSN 23094435. 1 (2013) 87–95. doi: 10.14205/2309-4435.2013.01.02.5.

ALIBERTI, S. *et al.* - O papel da neutropenia no prognóstico do doente oncológico com pneumonia adquirida na comunidade. **Revista Portuguesa de Pneumologia**. XV:4 (2009) 736–739.

ALLEN, Heather K. *et al.* - Functional metagenomics reveals diverse β -lactamases in a remote Alaskan soil. **The ISME Journal**. . ISSN 1751-7362. 3 (2009) 243–251. doi: 10.1038/ismej.2008.86.

AVELINO-SILVA, Thiago J. *et al.* - Comprehensive geriatric assessment predicts mortality and adverse outcomes in hospitalized older adults. **BMC Geriatrics**. . ISSN 1471-2318. 14:1 (2014) 129. doi: 10.1186/1471-2318-14-129.

AVENT, M. L. *et al.* - Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. **Internal Medicine Journal**. . ISSN 14440903. 41:6 (2011) 441–449. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02452.x.

BANERJEE, Suryabrata; NARAYANAN, Manjusha; GOULD, Kate - Monitoring aminoglycoside level. **BMJ**. . ISSN 1756-1833. 345:sep27 1 (2012). doi: 10.1136/bmj.e6354.

BASSETTI, Matteo *et al.* - Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. **Intensive Care Medicine**. . ISSN 0342-4642. 41 (2015) 776–795. doi: 10.1007/s00134-015-3719-z.

BATES, Richard D.; NAHATA, Milap C. - Once-Daily Administration of Aminoglycosides. **Annals of Pharmacotherapy**. . ISSN 1060-0280. 28:6 (1994) 757–766. doi: 10.1177/106002809402800614.

BAUER, Larry A. - The aminoglycosides antibiotics. Em **Applied clinical pharmacokinetics**. 2. ed. [S.l.] : Mc Graw Hill Medical, 2008. p. 97–207.

BEGG, E. J.; BARCLAY, M. L. - Aminoglycosides--50 years on. **British journal of clinical pharmacology**. . ISSN 0306-5251. 39:6 (1995) 597–603.

BELTRÁN B, CARLOS - Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: Utilidad práctica. **Revista chilena de infectología**. . ISSN 0716-1018. 21:1 (2004) 39–44. doi: 10.4067/S0716-10182004021100008.

BMJ BEST PRACTICE - **Avaliação da creatinina elevada** [Em linha], atual. 2016. [Consult. 10 jan. 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://portugal.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/935.html>>.

BOOTMAN, JL; WERTHEIMER, AL; ROWLAND, C. - Individualizing gentamicin regimens in burn patients with gram-negative septicemia: a cost-benefit analysis. **J Pharm Sci**. 68:3 (1979) 267–72.

BOTELHO, M. Amália - Idade avançada - Características biológicas e multimorbilidade. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**. . ISSN 2182-5173. 23 (2007) 191–5.

BRAAK, Edith W. TER *et al.* - Once-daily dosing regimen for aminoglycoside plus β -Lactam combination therapy of serious bacterial infections: Comparative trial with netilmicin plus ceftriaxone. **The American Journal of Medicine**. . ISSN 00029343. 89:1 (1990) 58–66. doi: 10.1016/0002-9343(90)90099-Y.

BRAUN, B. - Resumo das características do medicamento: amicacina Infarmed, , 2011. [Consult. 23 nov. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=47996&tipo_doc=rcm>.

BRYSKIER, A. - **Antimicrobial Agents: Antimicrobials an Antifungals**. 1ª ed. Washington : AMS Press, 2005. ISBN 978-1555812379.

BUCLIN, Thierry *et al.* - An agenda for UK clinical pharmacology: Monitoring drug therapy. **British Journal of Clinical Pharmacology**. . ISSN 03065251. 73:6 (2012) 917–923. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04237.x.

BUFFÉ, C.; ARAÚJO, B. V. De; COSTA, T. Dalla - Parâmetros Farmacocinéticos e Farmacodinâmicos na otimização de terapias antimicrobianas. **Caderno de Farmácia**. 17:2 (2001) 97–109.

BURDET, C. *et al.* - Population pharmacokinetics of single-dose amikacin in critically ill patients with suspected ventilator-associated pneumonia. **European Journal of Clinical Pharmacology**. . ISSN 0031-6970. 71:1 (2015) 75–83. doi: 10.1007/s00228-014-1766-y.

BURTON, M. E. *et al.* - **Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Principles of Therapeutic Drug Monitoring**. 4ª ed. [S.l.] : Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins, 2006

CANTAS, L. *et al.* - A brief multi-disciplinary review on antimicrobial resistance in medicine and its linkage to the global environmental microbiota. **Frontiers in Microbiology**. . ISSN 1664-302X. 4 (2013) 1–14. doi: 10.3389/fmicb.2013.00096.

CARDILE, Anthony P. *et al.* - Optimization of time to initial vancomycin target trough improves clinical outcomes. **SpringerPlus**. . ISSN 2193-1801. 4 (2015) 364. doi: 10.1186/s40064-015-1146-9.

CARRONDO, Ana Paula - Monitorização terapêutica de fármacos. **Revista Ordem dos Farmacêuticos**. ROF 95:2010) 1–2.

CDC; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC); PREVENTION, US Centre For Disease Control And - **Antibiotic resistance threats in the United States, 2013** [Em linha], atual. 2013. Disponível em WWW:<URL:http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013%0Ahttp://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html%0Ahttps://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html>.

CHONG, Yong Pil *et al.* - Clinical and Economic Consequences of Failure of Initial Antibiotic Therapy for Patients with Community-Onset Complicated Intra-Abdominal Infections. **PLOS ONE**. . ISSN 1932-6203. 10:4 (2015). doi: 10.1371/journal.pone.0119956.

CLIFFORD, Kalin M. *et al.* - Challenges with Diagnosing and Managing Sepsis in Older Adults. **Expert Review of Anti-infective Therapy**. . ISSN 1478-7210. 14:2 (2016) 231–241. doi: 10.1586/14787210.2016.1135052.

COCKCROFT, Donald; GAULT, M. - Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron** 16. (1976). 31–41.

COMETTA, A. *et al.* - Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. . ISSN 0066-4804. 39:2 (1995) 445–452. doi: 10.1128/AAC.39.2.445.

CORONHA, Ana Lúcia; CAMILO, Maria Ermelinda; RAVASCO, Paula - A importância da composição corporal no doente oncológico: Qual a evidência? **Acta Medica Portuguesa**. . ISSN 16460758. 24:SUPPL.4 (2011) 769–778.

CORREIA, Lurdes *et al.* - Doença associada ao Clostridium difficile – aumento dramático da incidência em doentes internados. **Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna**. 19:2 (2012) 61–68.

DAVIS, Robin L. *et al.* - Amikacin Pharmacokinetics in Patients Receiving High-Dose Cancer Chemotherapy. **Antimicrobial agents and chemotherapy**. 35:5 (1991) 944–947. doi: 10.1128/AAC.35.5.944.

DESTACHE, CJ *et al.* - Impact of clinical pharmacokinetic service on patients treated with aminoglycosides for gram-negative infections. **DICP**. 23:1 (1989) 33–8.

DESTACHE, CJ; MEYER, SK; ROWLEY, KM - Does accepting pharmacokinetic recommendations impact hospitalization? A cost-benefit analysis. **Ther Drug Monit**. 12:5 (1990) 427–33.

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **Prescrição e determinação do hemograma**, atual. 2013.

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - Programa nacional para as doenças oncológicas. Em **Portugal: Doenças Oncológicas em números – 2014**. Lisboa.

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - Programa nacional para as doenças respiratórias. Em **Portugal: Doenças respiratórias em números-2015**. Lisboa.

DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE - **Prevenção de infecções Adquiridas no hospital: um guia prático**. 2. ed. Lisboa.

DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE - Prevenção e Avaliação da Nefropatia Diabética. **Orientação da Direção-Geral da Saúde**. 005/2011 (2011).

DRUGBANK - **Amikacin** [Em linha], atual. 2005. [Consult. 23 nov. 2017]. Disponível em WWW:<URL:https://www.drugbank.ca/drugs/DB00479>.

DU, Han *et al.* - Human Salivary Protein Histatin 5 Has Potent Bactericidal Activity against ESKAPE Pathogens. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. . ISSN 2235-2988. 7 (2017) 1–12. doi: 10.3389/fcimb.2017.00041.

DUSZYNSKA, Wieslawa *et al.* - Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. **Critical Care**. . ISSN 1364-8535. 17 (2013) R165. doi: 10.1186/cc12844.

ELBERS, Paul W. G. *et al.* - Right dose, right now: using big data to optimize antibiotic dosing in the critically ill. **Anestezjologia Intensywna Terapia**. . ISSN 1731-2515. 47:5 (2014) 457–463. doi: 10.5603/AIT.a2015.0061.

ENSOM, H. *et al.* - Clinical Pharmacokinetics in the 21st Century: does the evidence support definitive outcomes? **Clinical Pharmacokinetics**. . ISSN 0312-5963. 34:4 (1998) 265–279. doi: 10.2165/00003088-199834040-00001.

ERCSEY-RAVASZ, Mária *et al.* - Complexity of the International Agro-Food Trade Network and Its Impact on Food Safety. **PLoS ONE**. . ISSN 1932-6203. 7:5 (2012). doi: 10.1371/journal.pone.0037810.

FERNÁNDEZ, Elena Llorente *et al.* - State of the art in therapeutic drug monitoring. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**. . ISSN 1437-4331. 48:4 (2010) 437–446. doi: 10.1515/CCLM.2010.111.

FERREIRA, Marco - Prevalência das neoplasias malignas. Em **Somos HFF** [Em linha]. [S.l.] : Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, 2016 Disponível em WWW:<URL:http://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/16111/1/News_HFF_ISSUU_24.pdf>.v. 24. p. 3.

FORSBERG, K. J. *et al.* - The Shared Antibiotic Resistome of Soil Bacteria and Human Pathogens. **Science**. . ISSN 0036-8075. 337 (2012) 1107–1111. doi: 10.1126/science.1220761.

GÁLVEZ, Ricardo *et al.* - Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity. **International Journal of Antimicrobial Agents**. . ISSN 09248579. 38:2 (2011) 146–151. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.03.022.

GARZÓN, Javier R. *et al.* - Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: a propósito de pacientes con neutropenia y fiebre. **Revista chilena de infectología.** . ISSN 0716-1018. 28:6 (2011) 537–545. doi: 10.4067/S0716-10182011000700005.

GASINK, Leanne B.; LAUTENBACH, Ebbing - Prevention and Treatment of Health Care–Acquired Infections. **Medical Clinics of North America.** . ISSN 00257125. 92:2 (2008) 295–313. doi: 10.1016/j.mcna.2007.10.002.

GILMAN, GA *Et.al.* - **Goodman & Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica.** [S.l.] : Guanabara, 1987

GROSS, Annette S. - Best practice in therapeutic drug monitoring. **British Journal of Clinical Pharmacology.** . ISSN 03065251. 46:2 (1998) 95–99. doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.00770.x.

HUTTNER, Angela *et al.* - Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. **Antimicrobial Resistance and Infection Control.** . ISSN 2047-2994. 2:1 (2013) 31. doi: 10.1186/2047-2994-2-31.

INSTITUTO DE HIGIENE E MEDICINA TROPICAL - **Boas Práticas para a Implementação de «Antibiotic Stewardship»** [Em linha]. Lisboa : Instituto de Higiene e Medicina Tropical da Universidade Nova de Lisboa, 2016 Disponível em WWW:<URL:http://haitool.ihmt.unl.pt/supporting material/HAITool_Book.pdf>.

IWAMOTO, Takuya; KAGAWA, Yoshiyuki; KOJIMA, Michio - Clinical Efficacy of Therapeutic Drug Monitoring in Patients Receiving Vancomycin. **Biological & Pharmaceutical Bulletin.** . ISSN 0918-6158. 26:6 (2003) 876–879. doi: 10.1248/bpb.26.876.

JANA, S.; DEB, J. K. - Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. **Applied Microbiology and Biotechnology.** . ISSN 0175-7598. 70:2006) 140–150. doi: 10.1007/s00253-005-0279-0.

KANG, Ju-Seop; LEE, Min-Ho - Overview of Therapeutic Drug Monitoring. **The Korean journal of internal medicine.** . ISSN 1226-3303. 24:1 (2009). doi: 10.3904/kjim.2009.24.1.1.

KATO, Hideo *et al.* - Evaluation of Amikacin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics for Optimal Initial Dosing Regimen. **Drugs in R&D.** . ISSN 1174-5886. 17:1 (2017) 177–187. doi: 10.1007/s40268-016-0165-5.

KOMOLAFE, OO - Antibiotic resistance in bacteria - an emerging public health problem. **Malawi Medical Journal**. . ISSN 1995-7262. 15:2 (2003) 63–67. doi: 10.4314/mmj.v15i2.10780.

KOVACEVIC, Tijana *et al.* - Therapeutic monitoring of amikacin and gentamicin in critically and noncritically ill patients. **Journal of Basic and Clinical Pharmacy**. . ISSN 0976-0105. 7:3 (2016) 65–69. doi: 10.4103/0976-0105.183260.

LABESFAL - Resumo das Características do Medicamento: amicacina Informed, , 2004. [Consult. 23 nov. 2017]. Disponível em WWW:<URL: http://app7.informed.pt/informed/download_ficheiro.php?med_id=36951&tipo_doc=fi>.

LUX, LJ *et al.* - Effective Health Care Program: pharmacokinetic/pharmacodynamic measures for guiding antibiotic treatment for hospital-acquired pneumonia. Comparative effectiveness review No. 136. **AHRQ**. 14(15)-EHC (2014).

LUYT, Charles-Edouard *et al.* - Antibiotic stewardship in the intensive care unit. **Critical Care**. . ISSN 1364-8535. 18:5 (2014) 480. doi: 10.1186/s13054-014-0480-6.

MARSOT, Amélie *et al.* - Amikacin in Critically Ill Patients: A Review of Population Pharmacokinetic Studies. **Clinical Pharmacokinetics**. . ISSN 0312-5963. 56:2 (2016) 127–138. doi: 10.1007/s40262-016-0428-x.

MONOGUE, Marguerite L.; KUTI, Joseph L.; NICOLAU, David P. - Optimizing Antibiotic Dosing Strategies for the Treatment of Gram-negative Infections in the Era of Resistance. **Expert Review of Clinical Pharmacology**. . ISSN 1751-2433. 9:3 (2015) 459–476. doi: 10.1586/17512433.2016.1133286.

MORIKE, K.; SCHWAB, M.; KLOTZ, U. - Use of aminoglycosides in elderly patients. Pharmacokinetic and clinical considerations. **Drugs Aging**. 10:4 (1997) 259–77.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION - **K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification** [Em linha]. New York, NY : [s.n.] Disponível em WWW:<URL: www.kdoqi.org>. ISBN 1-931472-10-6.

NESME, Joseph *et al.* - Large-Scale Metagenomic-Based Study of Antibiotic Resistance in the Environment. **Current Biology**. . ISSN 09609822. 24 (2014) 1096–1100. doi: 10.1016/j.cub.2014.03.036.

NESME, Joseph; SIMONET, Pascal - The soil resistome: a critical review on antibiotic resistance origins, ecology and dissemination potential in telluric bacteria. **Environmental Microbiology**. . ISSN 14622912. 17:4 (2015) 913–930. doi: 10.1111/1462-2920.12631.

NICOLAU, David P. *et al.* - Can we improve clinical outcomes in patients with pneumonia treated with antibiotics in the intensive care unit? **Expert Review of Respiratory Medicine**. . ISSN 1747-6348. 10:8 (2016) 907–918. doi: 10.1080/17476348.2016.1190277.

OLIVEIRA, João Fernando P.; CIPULLO, José Paulo; BURDMANN, Emmanuel A. - Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**. . ISSN 0102-7638. 21:4 (2006) 444–452. doi: 10.1590/S0102-76382006000400015.

OPAL, Steven M.; GIRARD, Timothy D.; ELY, E.Wesley - The Immunopathogenesis of Sepsis in Elderly Patients. **Clinical Infectious Diseases**. . ISSN 1058-4838. 41:Supplement 7 (2005) S504–S512. doi: 10.1086/432007.

PAGKALIS, Spyridon *et al.* - Pharmacological Considerations for the Proper Clinical Use of Aminoglycosides. **Drugs**. 71:17 (2011) 2277–2294.

PAI, Manjunath P.; PALOUCZEK, Frank P. - The Origin of the «Ideal» Body Weight Equations. **Annals of Pharmacotherapy**. . ISSN 1060-0280. 34:9 (2000) 1066–1069. doi: 10.1345/aph.19381.

PEA, F. *et al.* - Personalization of antimicrobial dosing regimens: Indicators of performance. **Italian Journal of Public Health**. . ISSN 17237815. 9:4 (2012) e8668.1-e8668.7. doi: 10.2427/8668.

PENDLETON, Jack N.; GORMAN, Sean P.; GILMORE, Brendan F. - Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. **Expert Review of Anti-infective Therapy**. . ISSN 1478-7210. 11:3 (2013) 297–308. doi: 10.1586/eri.13.12.

PETERSON, Lance R. - Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE Revisited. **Clinical Infectious Diseases**. . ISSN 1058-4838. 49:6 (2009) 992–993. doi: 10.1086/605539.

POULIKAKOS, Panagiotis; FALAGAS, Matthew E. - Aminoglycoside therapy in infectious diseases. **Expert Opin. Pharmacother.** 14:12 (2013) 1–13.

RENÉ, Cornejo; ARTURO, Ramírez - Resistencia antimicrobiana de bacterias cultivadas en la unidade de cuidados intensivos de adultos. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología.** 32:4 (2013) 127–133.

RICE, Louis B. - Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. **The Journal of Infectious Diseases.** . ISSN 0022-1899. 197 (2008) 1079–1081. doi: 10.1086/533452.

ROBERTS, Jason A. *et al.* - Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. **British Journal of Clinical Pharmacology.** 73:1 (2011) 27–36. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04080.x.

ROBERTS, Jason A. *et al.* - Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. **The Lancet Infectious Diseases.** . ISSN 14733099. 14 (2014) 498–509. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2.

ROBERTS, Jason A.; LIPMAN, Jeffrey - Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. **Critical Care Medicine.** . ISSN 0090-3493. 37:3 (2009) 840–851. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181961bff.

RYBAK, Michael J. *et al.* - Prospective Evaluation of the Effect of an Aminoglycoside Dosing Regimen on Rates of Observed Nephrotoxicity and Ototoxicity. **Antimicrobial agents and chemotherapy.** . ISSN 00664804. 43:7 (1999) 1549–1555.

RYBAK, Michael J. - Pharmacodynamics: Relation to Antimicrobial Resistance. **The American Journal of Medicine.** . ISSN 00029343. 119:6 (2006) S37–S44. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.04.001.

SAFDAR, Nasia; CRNICH, Christopher J.; MAKI, Dennis G. - Infectious Complications of Cancer Therapy. Em CHANG, AE *et al.* (Eds.) - **Oncology** [Em linha]. New York, NY : Springer New York, 2006 Disponível em WWW:<URL:http://link.springer.com/10.1007/0-387-31056-8_76>. ISBN 978-0-387-31056-5. p. 1372–1409.

SANTAJIT, Sirijan; INDRAWATTANA, Nitaya - Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. **BioMed Research International.** . ISSN 2314-6133. 2016 (2016) 1–8. doi: 10.1155/2016/2475067.

SCHIFFELERS, Raymond; STORM, Gert; BAKKER-WOUDENBERG, Irma - Liposome-encapsulated aminoglycosides in pre-clinical and clinical studies. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 48 (2001) 333–344.

SCHNEIDER, Rodolfo Herberto; IRIGARAY, Tatiana Quarti - O envelhecimento na atualidade: aspectos cronológicos, biológicos, psicológicos e sociais. **Estudos de Psicologia (Campinas)**. . ISSN 0103-166X. 25:4 (2008) 585–593. doi: 10.1590/S0103-166X2008000400013.

SOUSA, João - Antibióticos inibidores da síntese proteica. Em **Manual de Antibióticos Antibacterianos**. 2ª ed. Porto : Fundação Fernando Pessoa, 2006. ISBN 972-8830-49-1

STANDFORD MEDICINE - Stanford Health Care Antimicrobial Dosing Reference Guide. **Stanford Antimicrobial Dosing**. March (2017).

TENOVER, Fred C. - Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. **The American Journal of Medicine**. . ISSN 00029343. 119:6A (2006) S3–S10. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.03.011.

TRABULSL, L. R.; SOARES, L. A. - Antibióticos Aminoglicosídeos. Em SILVA, PENILDON (Ed.) - **Farmacologia**. 6ª ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2010

TURNIDGE, J. - Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. **Infect Dis North Am**. 17:3 (2003) 503–28.

UDY, Andrew A.; ROBERTS, Jason A.; LIPMAN, Jeffrey - Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. **Intensive Care Medicine**. . ISSN 0342-4642. 39:12 (2013) 2070–2082. doi: 10.1007/s00134-013-3088-4.

UHART, M. *et al.* - Guidelines for aminoglycoside use and applicability to geriatric patients. **Medecine et Maladies Infectieuses**. . ISSN 0399-077X. 43:3 (2013) 118–122. doi: 10.1016/j.medmal.2012.12.006.

VELISSARIS, D. *et al.* - Pharmacokinetic Changes and Dosing Modification of Aminoglycosides in Critically Ill Obese Patients: A Literature Review. **Journal of Clinical Medicine Research**. . ISSN 19183003. 6:4 (2014) 227–233. doi: 10.14740/jocmr1858w.

VENISSE, Nicolas; BOULAMERY, Audrey - Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique des aminosides. **Thérapie**. . ISSN 00405957. 66:1 (2011) 39–44. doi: 10.2515/therapie/2011001.

VENTOLA, C.Lee - The antibiotic resistance crisis: part I: causes and threats. **P & T**. . ISSN 1052-1372. 40:4 (2015) 277–83. doi: Article.

WONG, Gloria *et al.* - How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? **BMC Infectious Diseases**. . ISSN 1471-2334. 14:1 (2014) 288. doi: 10.1186/1471-2334-14-288.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Antimicrobial resistance:global report on surveillance**. Geneva : World Health Organization, 2014. ISBN 978-92-4-156474-8.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **What is antimicrobial resistance?** [Em linha], atual. 2017. [Consult. 20 nov. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://www.who.int/features/qa/75/en/>.

YE, Zhi-Kang; TANG, Hui-Lin; ZHAI, Suo-Di - Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS ONE**. . ISSN 1932-6203. 8:10 (2013) e77169. doi: 10.1371/journal.pone.0077169.

ZEITANY, Raja G. *et al.* - Increased Aminoglycoside Dosage Requirements in Hematologic Malignancy. **Antimicrobial agents and chemotherapy**. 34:5 (1990) 702–708.