

Universidade do algarve

Faculdade de ciências e tecnologias

**Impacto clínico da monitorização farmacocinética de gentamicina,
amicacina e vancomicina e a sua relação com a função renal**

Mariana Domingues Gonçalves

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre
em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob orientação da
Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

2019

Universidade do algarve
Faculdade de ciências e tecnologias

**Impacto clínico da monitorização farmacocinética de gentamicina,
amicacina e vancomicina e a sua relação com a função renal**

Mariana Domingues Gonçalves

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre
em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob orientação da
Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

2019

DECLARAÇÃO DE AUTORIA DE TRABALHO

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito.

Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Mariana Domingues Gonçalves

(assinatura)

Copyright© Mariana Domingues Gonçalves

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Quero em primeiro lugar agradecer à Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro, pela orientação prestada, pelo rigor, disponibilidade e apoio que sempre demonstrou.

A todos os professores que fizeram parte de todo o meu percurso académico. A eles agradeço-lhes por todos os conhecimentos transmitidos.

Os agradecimentos são igualmente indicados ao Hospital Garcia De Orta pela cedência de dados imprescindíveis para o estudo em causa.

Não poderia deixar de agradecer aos meus pais por todo o apoio incondicional, pela força e pelo carinho que sempre me prestaram ao longo de toda a minha vida académica, assim como na elaboração da presente monografia. Sem eles nada disto teria sido possível. Obrigada por tudo!

À Nádía, minha irmã, um obrigada muito especial! Muita sorte para ti também.

Quero ainda agradecer a todos os meus amigos.

A todos aqueles que, de um modo ou de outro, estiveram presentes em todo o percurso académico.

A todos o meu muito sincero e profundo,
Obrigada!

“Aos doentes tenha por hábito duas coisas – ajudar, ou pelo menos não produzir danos.”

Hipócrates

Resumo	7
Abstract	8
Índice de figuras	9
Introdução	12
1. Características da célula bacteriana	14
2. Propriedades gerais dos agentes antimicrobianos	16
2.1. Propriedades físicas e químicas	16
2.2. Mecanismos de ação dos antibióticos	17
2.3. Mecanismo de resistência microbiana	21
3. Fatores que podem alterar a farmacocinética	24
3.1. Aminoglicosídeos	24
3.2. Vancomicina	26
4. Indicações Clínicas	28
4.1. Aminoglicosídeos	28
4.2. Vancomicina	29
5. Efeitos adversos/Toxicidade	30
5.1. Aminoglicosídeos	30
5.2. Vancomicina	32
6. Farmacodinamia/Farmacocinética da gentamicina, amicacina e vancomicina	35
6.1. Absorção	37
6.2. Distribuição	39
6.3. Excreção	41
7. Importância da monitorização de fármacos de estreita margem terapêutica	43

8. Monitorização das concentrações séricas	47
8.1. Vancomicina	49
8.2. Aminoglicosídeos	54
8.2.1. Amicacina	54
8.2.2. Gentamicina.....	57
9. Estruturação do estudo no Hospital Garcia de Orta.....	61
9.1. Local do estudo	61
9.2. Período de estudo.....	61
9.3. Base de dados.....	61
9.4. Objetivos do estudo	61
9.4.1. Objetivo geral	61
9.4.2. Objetivos específicos	62
9.5. Metodologia aplicada	62
9.6. Critérios de seleção/inclusão.....	62
9.7. Valores de referência.....	63
9.8. Características da amostra dos doentes a realizar amicacina	64
9.9. Características da amostra dos doentes a realizar gentamicina	69
9.10. Características da amostra dos doentes a realizar vancomicina	72
Discussão	75
Conclusão	77
Bibliografia	78

Resumo

Com o desenvolvimento dos campos de atuação do farmacêutico, surgiu uma crescente necessidade da existência de um serviço de farmacocinética clínica nos hospitais.

A monitorização da terapêutica farmacológica foi uma das principais funções atribuídas ao farmacêutico, permitindo a otimização da terapêutica, a diminuição dos efeitos adversos a ela associados, assim como a diminuição de resistências bacterianas.

Esta monografia aborda de uma forma geral, os mecanismos de ação, de resistência, as indicações clínicas, possíveis efeitos adversos, assim como a importância de considerar os dois aspetos fundamentais desde que o fármaco é administrado até exercer o seu efeito terapêutico: farmacodinamia e farmacocinética. Um dos objetivos consiste na análise do perfil farmacocinético da vancomicina, gentamicina e amicacina e os diferentes fatores que os influenciam, tais como fatores patológicos.

Para além disso, são discutidos alguns casos clínicos reais provenientes do Hospital Garcia de Orta (HGO) com o intuito de avaliar o contributo clínico que a monitorização farmacocinética de gentamicina, amicacina e vancomicina terá para o sucesso terapêutico de doentes sob antibioterapia, tendo igualmente em vista a caracterização do impacto que fármacos nefrotóxicos ou com mecanismos sinérgicos, administrados concomitantemente, poderá exercer a nível da função renal.

Neste âmbito, também foi necessário caracterizar a necessidade de administrações em regime de doses múltiplas diárias assim como doses únicas diárias e, aparentemente este último regime revela-se mais vantajoso.

Tendo em vista todos estes aspetos, é imprescindível a presença de um farmacêutico no campo da farmacocinética clínica tanto na monitorização da terapêutica com estes agentes antimicrobianos, como no auxílio médico para a definição das respetivas posologias.

Palavras-chave: Farmacocinética clínica, monitorização farmacocinética, nefrotoxicidade, aminoglicosídeos/vancomicina, função renal, monitorização terapêutica de fármacos (MTF).

Abstract

With the development of the fields of pharmaceutical activity emerged a growing need for the existence of a clinical pharmacokinetic service in hospitals.

The therapeutic drug monitoring was one of the main duties assigned to the pharmacist, allowing the therapy optimization, adverse effects reduction, as well as the decrease of bacterial resistance.

This monography broadly approaches the mechanisms of action and resistance, clinical indications and possible adverse effects, focusing on the two fundamental issues since the drug is administered until it exerts its therapeutic effect: the pharmacodynamics and the pharmacokinetics. One of its goals consists on analyzing the vancomycin, gentamicin and amikacin pharmacokinetic profile and the different factors that influence them, such as pathological factors.

Moreover, some real clinical cases from Hospital Garcia de Orta (HGO) are also discussed in order to evaluate the clinical contribution of therapeutic drug monitoring of gentamicin, amikacin and vancomycin will have for the therapeutic success of patients on antibiotic therapy, in addition to characterize the impact of concomitantly administered nephrotoxic drugs or with synergistic mechanisms may have on renal function.

In this context, it was also necessary to characterize the need for administrations in a multiple and once-daily dose regimens and apparently, the latter is more advantageous.

In view of all these aspects, the presence of a pharmacist in the field of clinical pharmacokinetics is essential not only for the therapeutic monitoring of these antimicrobial agents, but also for the medical assistance to define their dosages

Key words: clinical pharmacokinetics, pharmacokinetic monitoring, nephrotoxicity, aminoglycosides/vancomycin, renal function, therapeutic drug monitoring (TDM).

Índice de figuras

Figura 1.1: Representação da constituição de uma Bactéria Gram-positivo e Gram-negativo (Adaptado de ¹⁵).	14
Figura 2.1: Representação simplificada de uma bactéria Gram-negativa e respectivas camadas celulares (Adaptado de ²⁸).	18
Figura 2.2: Efeitos dos aminoglicosídeos sobre a síntese de proteínas. (A) O aminoglicosídeo liga-se à subunidade ribossômica 30S impedindo a correta ligação da subunidade 50S e como tal ocorre um bloqueio da formação do complexo de iniciação. (B) Erro na transcrição do RNAm com a consequente interrupção prematura da tradução. (C) Incorporação de aminoácidos incorretos originando proteínas anormais e/ou não funcionais (Adaptado de ²⁰).	19
Figura 2.3: Mecanismo de ação dos glicopeptídeos, nomeadamente a vancomicina. (A) Inibição da síntese da parede celular bacteriana, por ligação da vancomicina (a azul) à extremidade terminal D-alanil-D-alanina da unidade básica NAMA precursora do peptidoglicano. (B) Mecanismo de resistência à vancomicina: alteração do péptido terminal de D-alanil-D-alanina para D-alanil-D-lactato, formando igualmente, a parede celular bacteriana (Adaptado de ²⁹).	20
Figura 2.4: Mecanismo de resistência por sensibilidade reduzida da vancomicina. (A) Acesso da vancomicina aos locais de síntese da parede celular. (B) Mecanismo de resistência em que há a formação de uma barreira de difusão que limita a quantidade de vancomicina que pode atingir o seu alvo bacteriano (Adaptado de ⁴⁴).	23
Figura 6.1: Perfil de concentração vs tempo (Adaptado de ⁸²).	36
Figura 7.1: Representação da janela terapêutica tendo em conta o efeito subterapêutico/inefetividade obtido abaixo do limite inferior, o risco de toxicidade acima do limite superior e a resposta terapêutica esperada após o controlo da concentração plasmática do fármaco (Adaptado de ¹¹).	45
Figura 8.1: Representação gráfica da concentração sérica de fármaco ($\mu\text{g/ml}$) em função do tempo (horas) após administração intravenosa em bólus de um aminoglicosídeo, tendo em conta as concentrações do pico ($C_{\text{máx.}}$), a CMI, o efeito pós-antibiótico (PAE) (Adaptado de ⁴⁰).	48
Figura 8.2: Representação do gráfico das concentrações de vancomicina em função do tempo, tendo em conta as várias doses administradas e o momento certo para a medição do vale no steady-state antes da administração da quarta dose (Adaptado de ¹¹¹).	50

Índice de tabelas

Tabela 1.1: Diferenças químicas entre a parede celular de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas ¹⁴	15
Tabela 6.1: Concentrações máximas e mínimas, 30 minutos após o fim de uma perfusão IV ou 30-90 minutos após administração IM (Adaptado de ^{78, 86, 87, 88, 89, 90})	38
Tabela 8.1: Determinação das doses de manutenção de vancomicina (Adaptado de ^{78, 90, 100})	51
Tabela 8.2: Determinação das doses de manutenção para a vancomicina. Estes valores aplicam-se a doentes com peso entre os 50 e 120Kg (Adaptado de ⁷⁸)	52
Tabela 8.3: Determinação das doses de manutenção em regime de dose múltipla diária e em regime de dose única diária de amicacina, assim como também os respetivos intervalos terapêuticos alvo (adaptado de ^{107, 115})	54
Tabela 8.4: Determinação das doses de manutenção em regime de dose múltipla diária ou dose única de amicacina, consoante a disfunção que os doentes apresentem a nível renal (Adaptado de ^{87, 116})	56
Tabela 8.5: Determinação das doses de manutenção em regime de dose única diária de gentamicina, consoante a disfunção que os doentes apresentem a nível renal (Adaptado de ⁸⁹)	58
Tabela 8.6: Determinação das doses de manutenção em regime de dose múltipla diária e em regime de dose única diária de gentamicina, assim como também os respetivos intervalos terapêuticos alvo (adaptado de ^{89, 107})	59
Tabela 8.7: Determinação das doses de manutenção em regime de doses múltiplas de gentamicina, consoante a disfunção que os doentes apresentem a nível renal (Adaptado de ⁸⁹)	59
Tabela 9.1: Valores de referência das concentrações plasmáticas no pico e vale estabelecidos pelas guidelines	63
Tabela 9.2: Valores de referência da creatinina sérica, clearance da creatinina e PCR ^{119, 120}	64
Tabela 9.3: Valores da concentração plasmática da amicacina no vale, valores de creatinina séricos e respetiva clearance ao longo da terapêutica com amicacina	65
Tabela 9.4: Valores das concentrações plasmáticas mínimas de amicacina (vale) obtidas durante a monitorização do doente do caso 2, assim como níveis de creatinina sérica e respetiva clearance, da terapêutica com amicacina	67
Tabela 9.5: Valores das concentrações mínimas plasmáticas (vale), concentrações plasmáticas máximas (pico) de gentamicina, valores de creatinina sérica e respetiva clearance, obtidos durante a monitorização de gentamicina relativamente ao doente do caso 3	70
Tabela 9.6: Valores das concentrações mínimas (vale) e das concentrações máximas (pico) assim como níveis de creatinina sérica e respetiva clearance, obtidas durante a monitorização do doente do caso 4	72

Lista de abreviaturas

AUC – Área sob a curva (Area Under the Curve)

CMI – Concentração Mínima Inibitória

IM – Intramuscular

ITU – Infecção do Trato Urinário

IV – Intravenosa

LRA – Lesão Renal Aguda

ME – Membrana externa

MRSA – *Staphylococcus aureus* metilino-resistente (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*)

MSSA – *Staphylococcus aureus* metilino-sensível (*Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*)

PAE – Persistência do efeito pós-antibiótico (postantibiotic effect)

PD – Farmacodinamia

PK – Farmacocinética (Pharmacokinetics)

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

Vd – Volume de distribuição

Introdução

A partir de meados da década de 60 houve uma evolução significativa da profissão farmacêutica e, desta forma, a atividade farmacêutica passou a ser mais direcionada para o doente e para as suas necessidades conduzindo a uma expansão e integração de funções profissionais ao farmacêutico clínico ¹ na qual lhe foram atribuídas funções de avaliação e monitorização da terapêutica farmacológica ².

Surgiu então a necessidade da existência de um serviço de farmacocinética clínica, nos hospitais ². Um dos fatores que também contribuiu para a construção de serviços de farmacocinética clínica, foi o crescente reconhecimento de resistências bacterianas ².

Um dos grandes campos de aplicação da farmacocinética clínica é a utilização terapêutica dos medicamentos, sendo a otimização dos tratamentos farmacológicos, isto é, a monitorização terapêutica de fármacos (MTF), responsável pelo que podemos designar como uso seguro e racional do medicamento ³.

O principal objetivo da MTF é individualizar concentrações séricas que sejam apropriadas, às diversas situações clínicas e, otimizar os resultados clínicos em pacientes tendo em conta medicamentos com estreita margem terapêutica e com variabilidade inter e intra-individual, sendo muitas vezes necessária a monitorização terapêutica regular, com base na relação farmacocinética/farmacodinâmica, isto é, a relação que existe entre dose, concentração e efeito⁴.

A MTF é uma de entre as várias intervenções clínicas que tem vindo a ser desenvolvida pelo farmacêutico hospitalar, no âmbito dos cuidados farmacêuticos prestados ao doente⁵. É realizada em fármacos com elevada variabilidade farmacocinética e, tem como objetivo a otimização da terapêutica farmacológica, tendo em conta a monitorização de fármacos e individualização da terapêutica mantendo as concentrações plasmáticas do fármaco dentro das margens terapêuticas⁶.

Os antibióticos estão entre os agentes terapêuticos mais administrados aos doentes em estado grave⁷.

A monitorização destes agentes é realizada de forma a assegurar que as concentrações antimicrobianas alcançadas são suficientes para atingir eficácia terapêutica ideal, para minimizar os riscos de toxicidade e em alguns casos, para garantir a adesão à terapêutica ^{8, 9}.

Este processo de monitorização envolve a determinação de um regime posológico inicial apropriado, consoante a situação clínica, características do paciente e, parâmetros relacionados com o fármaco^{10,11}.

Os princípios farmacocinéticos envolvem diversos processos fundamentais tais como absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do fármaco. Alguma alteração num destes processos, pode conduzir a modificações do efeito terapêutico.

Numerosas características farmacocinéticas de um fármaco podem resultar em variabilidade na concentração plasmática quando administrado a diferentes pacientes¹². Essa variabilidade inter-individual é devida a variações na absorção dos fármacos, na sua distribuição, nas diferentes capacidades de metabolização e eliminação do fármaco, assim como situações clínicas (insuficiência hepática ou renal) e interações medicamentosas¹².

Um fármaco é proposto à realização de MTF, quando não é seguro estabelecer uma relação dose-resposta, mas no entanto existe uma relação entre a concentração plasmática e a resposta farmacológica que permite o ajuste posológico¹¹. Como exemplo, os aminoglicosídeos e vancomicina utilizados no tratamento de infeções hospitalares graves.

A nível hospitalar, nomeadamente no Hospital Garcia de Orta (HGO), os antimicrobianos mais comumente utilizados são os aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina) e a vancomicina e, como tal, é necessária uma correta monitorização destes fármacos, já que a sua incorreta utilização pode manifestar-se principalmente a nível renal (nefrotoxicidade) ou na complicação de outras patologias já existentes.

1. Características da célula bacteriana

As bactérias são microrganismos procariotas unicelulares, delimitadas por uma parede celular que confere proteção mecânica eficaz contra a ruptura osmótica da célula bacteriana em ambientes hipotônicos. Tal como representado na Figura 1.1, essa proteção é estabelecida através de uma camada de espessura variável, fundamentalmente constituída por peptidoglicano, um heteropolissacarídeo composto por cadeias lineares de açúcares aminados, nomeadamente de N-acetil-D-glucosamina (NAG) e de ácido N-acetil-murâmico (NAMA), dispostas alternadamente e unidas entre si através de ligações peptídicas cruzadas, formando uma “malha”¹³¹⁴.

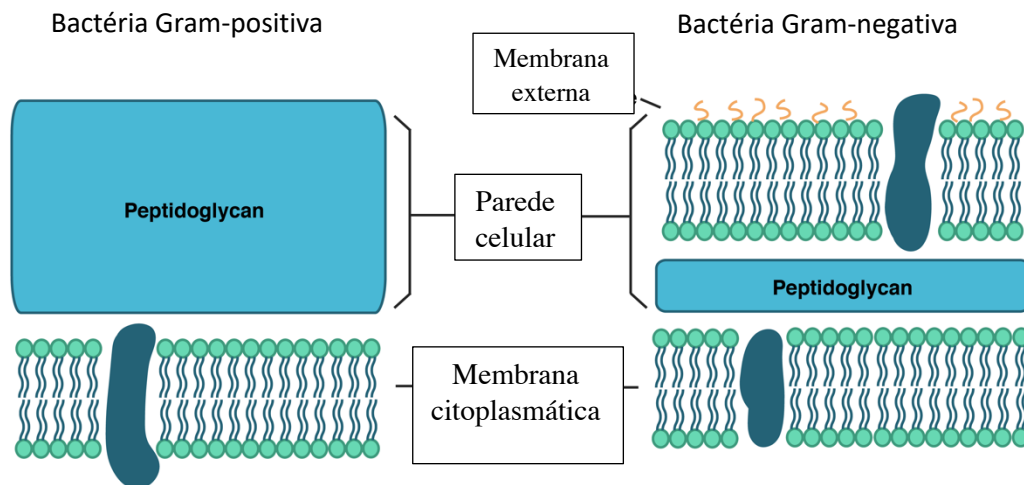


Figura 1.1: Representação da constituição de uma Bactéria Gram-positivo e Gram-negativo (Adaptado de¹⁵).

A estrutura e composição da parede bacteriana é complexa e constitui um fator de diferenciação determinante para a classificação das bactérias. Assim, de acordo com a sua arquitetura e respetiva constituição química, as bactérias são tipificadas em Gram-positivas ou Gram-negativas, por reagirem de forma positiva ou negativa à coloração de Gram.

Tabela 1.1: Diferenças químicas entre a parede celular de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas¹⁴

Composição	Gram-positiva	Gram-negativa
Peptidoglicano	++	+
Ácidos teicóicos	+++	-
Ácidos lipoteicóicos	+	-
Lípidos (fosfolípidos, lipoproteínas e lipopolissacarídeos)	-	+
Proteínas – porinas	-	+

As bactérias Gram-positivas exibem uma parede celular composta por uma monocamada não estratificada e espessura compreendida entre 20-80 nm, sendo que cerca de 70% da sua constituição é peptidoglicano associado a moléculas de ácido teicóico, responsáveis por conferir um suporte estrutural adicional. A parede celular é maioritariamente permeável a macromoléculas, pelo que não oferece resistência à difusão dos antibióticos para o seu interior¹⁴¹⁶.

As bactérias Gram-negativas apresentam uma parede celular muito mais complexa, diferindo tanto sob o ponto de vista da composição química como estrutural. Apesar de apresentar igualmente peptidoglicano na sua composição, este encontra-se disposto numa monocamada fina de aproximadamente 2-3 nm de espessura coberta por uma membrana externa (ME). Por sua vez, a ME é formada por uma bicamada assimétrica de fosfolípidos e lipopolissacarídeos, que contribuem para a resistência mecânica deste tipo de bactérias, na qual estão incorporadas porinas não específicas e canais de captação específicos¹⁷¹⁸.

Ao contrário das bactérias Gram-positivas, a parede celular das bactérias Gram-negativas é estratificada, e a existência de uma ME aliada a um espaço periplasmático rico em enzimas constitui um fator condicionante de permeabilidade, funcionando como uma barreira à entrada de antibióticos. Na tabela 1.1 estão registadas algumas das diferenças entre as bactérias gram-positivas e gram-negativas.

2. Propriedades gerais dos agentes antimicrobianos

2.1. Propriedades físicas e químicas

Na sua gênese, os antibióticos constituem substâncias químicas derivadas de microrganismos, normalmente fungos e leveduras, utilizados para inibir outros microrganismos.

Os aminoglicosídeos são produtos naturais ou derivados semissintéticos obtidos através de uma variedade de actinomicetos de solo. Possuem um anel de hexose, ao qual diversos aminoácidos se conectam através de ligações glicosídicas. São hidrossolúveis, estáveis em solução e mais ativos em pH alcalino^{19, 20}.

A atividade bacteriana dos aminoglicosídeos é dirigida principalmente no tratamento de infecções causadas por bacilos aeróbicos gram-negativos (*Enterobacteraceae*, *Pseudomonas spp* e *Acinetobacter spp*). A gentamicina exibe atividade semelhante contra a maioria dos bacilos gram-negativos enquanto que a amicacina é utilizada em muitos casos de estirpes resistentes à gentamicina, uma vez que é um substrato inadequado para as enzimas inativadoras de aminoglicosídeos²⁰.

Os aminoglicosídeos podem ainda ser utilizados em combinação com antibióticos beta-lactâmicos no caso de infecções graves por bactérias Gram-negativas ou com vancomicina no caso de infecções por estirpes Gram-positivas²⁰.

A vancomicina, hidrossolúvel e muito estável, é um antibiótico glicopeptídeo tricíclico produzido por *Streptococcus orientalis* e *Amycolatopsis orientalis*, sendo principalmente ativa contra bactérias Gram-positivas: *Staphylococcus spp*, *Streptococcus* e *Enterococcus* (*E. faecium* e *E. faecalis*). Praticamente todas as espécies de bacilos Gram-negativos e micobactérias são resistentes à vancomicina^{21, 22, 23}.

2.2.Mecanismos de ação dos antibióticos

Os antimicrobianos afetam a viabilidade de microrganismos por vários processos distintos, sendo classificados com base no seu mecanismo de ação ²⁴.

Neste trabalho são abordados apenas aminoglicosídeos e glicopeptídeos, pelo que apenas serão descritos os mecanismos de ação destes.

No caso dos aminoglicosídeos, como qualquer outro antibiótico inibidor da síntese proteica, é necessário atravessar a parede celular e a membrana citoplasmática para garantir a entrada no citoplasma bacteriano e conseqüentemente alcançar as respectivas unidades ribossomais ²⁵.

Os aminoglicosídeos não são capazes de permear com facilidade as estruturas membranosas, nomeadamente a ME e a membrana citoplasmática, tipicamente presentes em bactérias Gram-negativas. Como tal, a suscetibilidade das bactérias Gram-negativas aos aminoglicosídeos é definida pela incorporação destes agentes em três etapas:

i. Ligação iónica dos aminoglicosídeos à parede celular bacteriana

Tendo em conta a sua natureza catiónica, contendo moléculas carregadas positivamente que se ligam à ME das bactérias (carregada negativamente), ocorre a formação de poros transmembranares, também designados por porinas (Fig.2.1), com o intuito de permitir a penetração do antibiótico no interior da bactéria, limitando a entrada de fármacos hidrofílicos consoante o tamanho ^{13, 26, 27}.

O influxo lento de fármacos através da ME é adicionalmente oposto pelo efluxo ativo mediado por transportadores de efluxo de múltiplos fármacos, tal como será abordado no subcapítulo dos mecanismos de resistência.

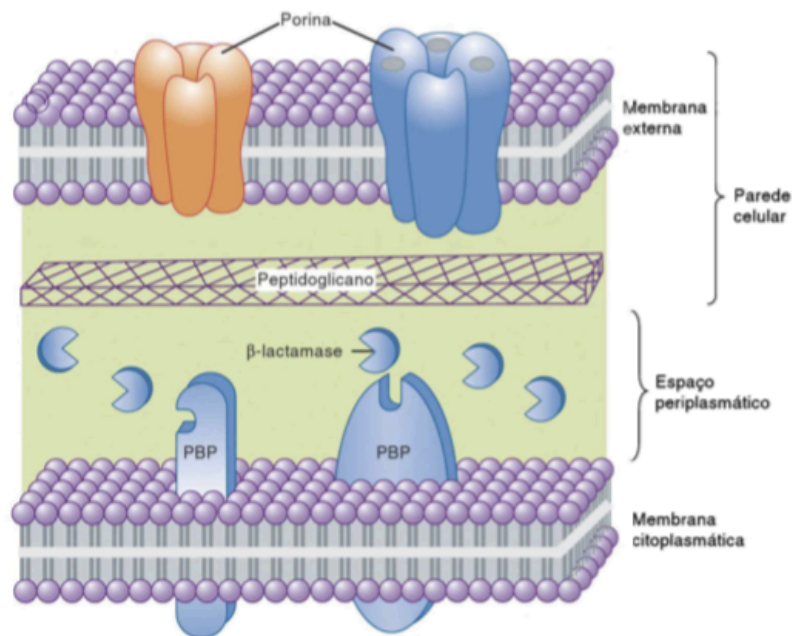


Figura 2.1: Representação simplificada de uma bactéria Gram-negativa e respectivas camadas celulares (Adaptado de ²⁸).

ii. Difusão através da membrana citoplasmática bacteriana

Devido às características polares e à sua bicamada lipídica contendo lipopolissacarídeos fortemente ligados entre si, que conferem uma estrutura bacteriana mais rígida, a difusão passiva dos compostos hidrofóbicos é realizada com maior impedimento e, portanto, de forma mais lenta ^{17, 29}.

Desta forma, os aminoglicosídeos apresentam uma certa dificuldade na sua passagem para o interior da célula bacteriana. Como tal, torna-se necessário que esta passagem seja feita por transporte ativo, isto é, através da energia obtida durante a respiração bacteriana, sendo esta a energia que impulsiona a penetração dos aminoglicosídeos no citoplasma bacteriano. Por este motivo, é possível constatar que as bactérias estritamente anaeróbias não apresentam este mecanismo e por isso são resistentes aos aminoglicosídeos ^{19, 26, 30}.

iii. Ligação ao alvo ribossomal

Uma vez no citoplasma bacteriano, o efeito antimicrobiano dos aminoglicosídeos é exercido a nível intracelular através do estabelecimento de ligações químicas com a subunidade 30S do ribossoma. Daí pode resultar tanto uma produção de proteínas anormais que ao se integrarem na membrana citoplasmática da bactéria, são capazes de alterar a sua permeabilidade, como

também um bloqueio da síntese proteica ribossômica, exibindo um efeito bactericida por inibir o crescimento celular bacteriano (Fig. 2.2) ^{13, 25, 26}.

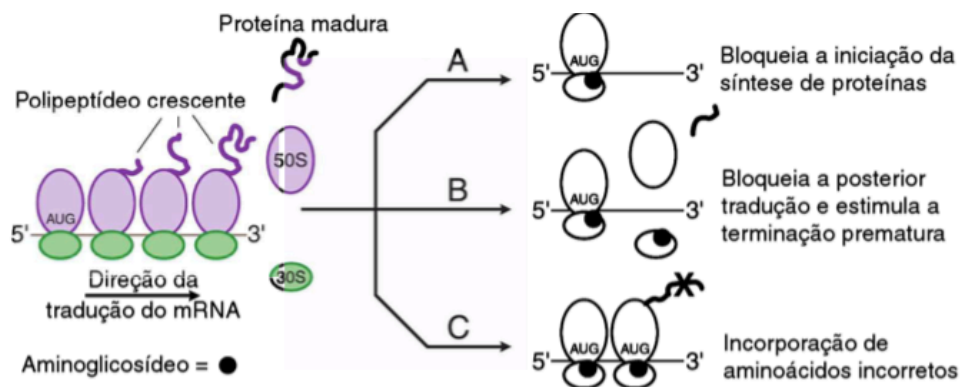


Figura 2.2: Efeitos dos aminoglicosídeos sobre a síntese de proteínas. (A) O aminoglicosídeo liga-se à subunidade ribossômica 30S impedindo a correta ligação da subunidade 50S e como tal ocorre um bloqueio da formação do complexo de iniciação. (B) Erro na transcrição do rRNA com a consequente interrupção prematura da tradução. (C) Incorporação de aminoácidos incorretos originando proteínas anormais e/ou não funcionais (Adaptado de ²⁰).

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo tricíclico ativo contra estirpes de bactérias Gram-positivas constituídas por membrana e parede celulares³¹. O seu mecanismo de ação consiste na ligação à subunidade precursora do peptidoglicano, interferindo com o seu processo de biossíntese³².

Em condições normais, a sequência D-alanil-D-alanina da cadeia peptídica, é reticulada por resíduos de glicina na presença de enzimas transpeptidases (também conhecidas por proteínas de ligação à penicilina) que catalisam a formação das ligações cruzadas através de uma reação de transglicosidação, contribuindo assim para a obtenção de uma parede celular estabilizada^{13, 23}. Para exercer efeito, a vancomicina estabelece ligação com a porção terminal D-alanil-D-alanina do péptido, impedindo a sua interação com a transpeptidase. Como consequência, assiste-se à inibição da síntese da parede celular de bactérias Gram-positivas exibindo deste modo um efeito bactericida ao provocar a morte celular (Fig. 2.3) ^{13, 33, 34}.

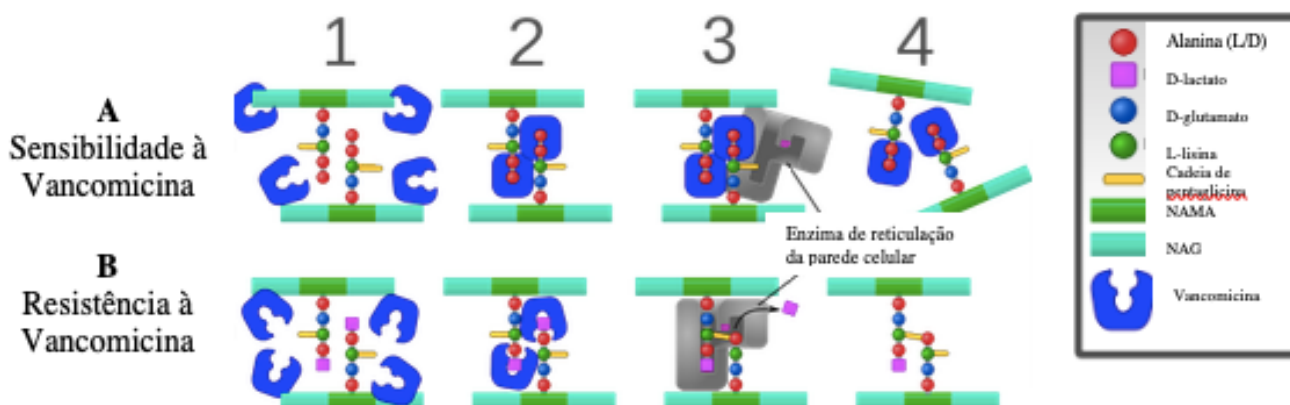


Figura 2.3: Mecanismo de ação dos glicopeptídeos, nomeadamente a vancomicina. (A) Inibição da síntese da parede celular bacteriana, por ligação da vancomicina (a azul) à extremidade terminal D-alanil-D-alanina da unidade básica NAMA precursora do peptidoglicano. (B) Mecanismo de resistência à vancomicina: alteração do péptido terminal de D-alanil-D-alanina para D-alanil-D-lactato, formando igualmente, a parede celular bacteriana (Adaptado de ²⁹).

De uma forma geral, os aminoglicosídeos não são recomendados em monoterapia nas infeções graves, uma vez que um único agente antimicrobiano pode não ser capaz de cobrir todo o espectro de atividade dos microrganismos envolvidos ^{35,36}.

Nesses casos a sua utilização deverá ser combinada com outro agente antimicrobiano, preferencialmente ativo contra a parede celular. Quando utilizados em combinação, vancomicina e aminoglicosídeos, apresentam um efeito sinérgico¹³ na medida em que os inibidores da síntese da parede celular podem aumentar a permeabilidade dos aminoglicosídeos através da camada de peptidoglicano, promovendo assim o aumento da sua captação celular e consequentemente, a morte efetiva de bactérias sensíveis. No entanto, esta sinergia depende da concentração plasmática de ambos os fármacos, isto é, afigura-se necessário que, neste caso, as concentrações da vancomicina sejam superiores à concentração mínima inibitória (CMI) e a concentração do aminoglicosídeo abaixo da respetiva CMI ^{35 37}.

A utilização concomitante de um fármaco que atua sobre a parede celular facilita o acesso do aminoglicosídeo ao alvo ribossómico, exibindo uma atividade bactericida sinérgica ³⁸.

2.3.Mecanismo de resistência microbiana

Em teoria, o fármaco de primeira escolha deverá ser sempre um antimicrobiano eficaz de menor espectro de atividade, adotando uma atitude restritiva relativamente aos vários grupos de antimicrobianos eficazes (um ou dois fármacos de cada grupo) ³⁹.

Em doentes com situações clínicas graves, a associação de antimicrobianos é considerada uma opção terapêutica válida, com o objetivo de tratar infecções polimicrobianas, em que um único antibiótico não é suscetível de cobrir todos os microrganismos infecciosos, aumentando por um lado a atividade bactericida e por outro, minimizando o desenvolvimento de estirpes resistentes ^{39,40}.

O desenvolvimento de resistências a vários microrganismos bacterianos é atualmente reconhecido como uma grande ameaça à saúde pública, afetando seres humanos em todo o mundo⁴¹.

Desta forma, considera-se necessário compreender as bases bioquímicas subjacentes aos vários mecanismos de resistência, tendo em vista não só a implementação de estratégias eficazes para reduzir o surgimento e disseminação destas resistências, como também o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras contra organismos resistentes a múltiplos fármacos ⁴¹.

Tendo em conta que os aminoglicosídeos necessitam da cadeia de transporte de eletrões para serem capazes de penetrar numa bactéria, as bactérias anaeróbicas são intrinsecamente resistentes, sendo este o principal mecanismo de resistência natural a estes antibióticos ³⁸.

Por outro lado, são conhecidos ainda outros mecanismos de resistência adquirida, considerando-se atualmente três mecanismos fundamentais para os agentes antimicrobianos em causa:

i. Modificação/inativação enzimática:

A principal causa do rápido aumento e disseminação de resistências, deve-se precisamente à produção de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (EMA), tais como fosfotransferases, nucleotidiltransferases e acetiltransferases, encontradas frequentemente em espécies de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Streptococcus pneumoniae* ¹³.

Essas enzimas induzem alterações estruturais nos aminoglicosídeos reduzindo a afinidade da molécula de antimicrobiano modificada à subunidade ribossômica 30S, assegurando assim a continuidade da síntese proteica celular ^{42, 43}.

ii. Diminuição da permeabilidade da membrana externa:

Um dos mecanismos de resistência mais frequentemente associado aos aminoglicosídeos é a alteração na ME devido à diminuição do número de canais de porina, que ao interferir com a permeabilidade da membrana limita a quantidade de antibiótico que atinge o interior do microrganismo ⁴³.

iii. Redução da acumulação intracelular devido ao efluxo ativo:

A resistência de algumas espécies bacterianas a um antibiótico específico pode ser explicada através da sobre-expressão de genes que codificam para as bombas efluxo que podem estar localizados em elementos genéticos móveis ou no cromossoma da célula bacteriana ⁴¹.

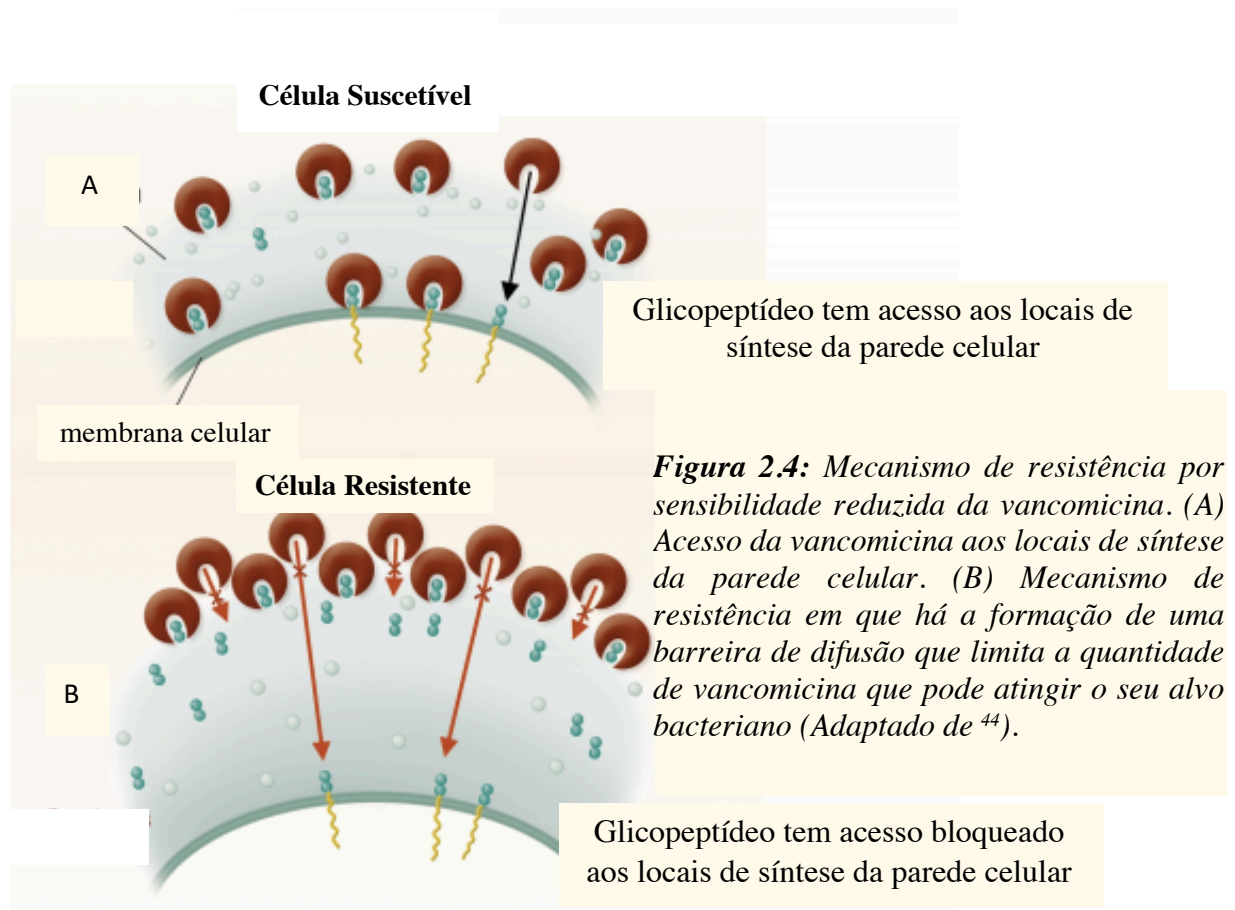
Este mecanismo de ação ocorre menos frequentemente, no entanto, também tem impacto no desenvolvimento de resistências ⁴³.

Todas as bactérias Gram-negativas analisadas até ao momento, contêm pelo menos um transportador de efluxo de múltiplos fármacos, responsável pela proteção bacteriana contra alguns agentes antimicrobianos, podendo deste modo surgir as tais resistências bacterianas ²⁷.

Relativamente à vancomicina, o principal mecanismo de resistência subjacente a este antibiótico pertencente à classe dos glicopeptídeos consiste na alteração do aminoácido D-alanina por D-lactato na extremidade terminal da cadeia peptídica (como representado na Fig.2.3), constituindo deste modo uma modificação estrutural do alvo terapêutico com o consequente bloqueio da ligação do fármaco ao seu local de ação¹³.

A síntese de D-alanil-D-lactato só ocorre após a exposição bacteriana a baixas concentrações de vancomicina. Este mecanismo de resistência resulta da transferência de um plasmídeo contendo um precursor da parede celular que termina no dipéptido D-alanil-D-lactato em vez de D-alanil-D-alanina ⁴⁴.

Outra forma de resistência à vancomicina consiste na promoção de uma sensibilidade reduzida em resultado da alteração da síntese do peptidoglicano. Bactérias com este tipo de resistência, apresentam paredes celulares irregulares e espessadas, levando à diminuição da reticulação das cadeias peptídicas do peptidoglicano. Como resultado, haverá mais resíduos de D-alanil-D-alanina disponíveis para efetivar a ligação à vancomicina. Uma elevada quantidade de vancomicina na parede celular espessada atua como uma barreira de difusão impedindo que a vancomicina não ligada atinja o seu alvo na membrana celular, tal como podemos observar na Fig. 2.4 ⁴⁴.



Um exemplo muito presente na clínica é a resistência à vancomicina pelos microrganismos *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis*. No caso da resistência à vancomicina pelo *Enterococcus faecalis*, existe a opção de uma terapêutica dupla com vancomicina e gentamicina tendo em vista a obtenção de um efeito antimicrobiano sinérgico ²⁴.

3. Fatores que podem alterar a farmacocinética

A farmacocinética destes agentes antimicrobianos pode ser descrita pelos seus parâmetros farmacocinéticos principais, nomeadamente o volume de distribuição (Vd), a CL e o tempo de semivida, podendo sofrer alterações na presença de determinados fatores.

3.1. Aminoglicosídeos

i. Idade

Em relação à idade, verificam-se alterações na distribuição dos aminoglicosídeos, nomeadamente nos idosos e crianças.

Em crianças com menos de 1 ano de idade, o valor do Vd é ligeiramente superior ao de um adulto, enquanto que em crianças com mais de 1 ano de idade, o parâmetro assume valores semelhantes aos dos adultos. Portanto, crianças <1 ano carecem de uma dose maior do que aquelas com idade >1 ano ³⁸.

No caso dos idosos, como há alterações na função renal e na composição corporal, tal como também o aumento da polimedicação, haverá variação dos parâmetros farmacocinéticos, nomeadamente, na diminuição da *clearance*, aumento do Vd e, conseqüentemente, o aumento do tempo de semivida ^{45,46}.

ii. Queimados

Nas lesões por queimaduras graves, como resultado da formação de edema intersticial e do extravasamento capilar generalizado, as concentrações de fármacos são altamente variáveis e imprevisíveis, induzindo alterações em vários parâmetros farmacocinéticos, tal como o aumento do Vd e do tempo de semivida ⁴⁷.

Vários estudos constataram que doentes com queimaduras graves evidenciam um Vd mais elevado e, portanto, são necessárias doses mais elevadas de fármaco de forma a atingir um pico de concentração adequado ⁴⁸. Além disso, esses doentes apresentam uma *clearance* renal mais rápida, podendo colocar em risco doentes que estão a receber tratamento em regime de dose única diária, uma vez que as concentrações plasmáticas de aminoglicosídeos podem descer abaixo da CMI alvo ⁴⁸.

iii. Obesidade

A obesidade refere-se a um aumento do tecido adiposo e, como tal, o Vd em obesos demonstrou aumentar entre 9 a 58% quando comparado com não obesos ⁴⁹. Para além disso, em doentes em estado grave, o Vd aumentará ainda mais se estiver na presença de edema ⁵⁰.

Em indivíduos obesos com função renal normal foi observado um aumento médio da CL na ordem de 15 a 91% relativamente a indivíduos com peso normal ⁴⁹, provavelmente devido ao aumento do tamanho dos rins e do fluxo sanguíneo renal derivado da obesidade ⁵⁰.

iv. Insuficiência Renal

Nesta população de doentes, uma vez que existe uma disfunção a nível renal, existe uma menor capacidade de eliminar o fármaco. Como tal, há uma diminuição da CL dos aminoglicosídeos.

Para além disso, foi descrito um menor Vd em doentes com insuficiência renal ⁵¹.

As meta-análises, comparando doses diárias múltiplas e únicas, mostraram eficácia antibacteriana semelhante e o potencial de menor nefrotoxicidade com doses diárias únicas atualmente recomendadas ⁵¹. Como os aminoglicosídeos têm uma margem terapêutica estreita, a otimização da terapia para minimizar o risco de toxicidade para a função renal residual é importante para doentes com insuficiência renal submetidos a uma exposição prolongada ao medicamento ⁵¹.

3.2. Vancomicina

i. Idade

Após alguns estudos, foi demonstrado que a vancomicina tem um tempo de semivida superior em doentes idosos em comparação com doentes mais jovens⁵². Além disso, os idosos apresentam um maior Vd e uma diminuição da CL, podendo todos estes fatores contribuir para a acumulação de vancomicina ⁵².

Desta forma, o valor da concentração mínima (vale) não deve ser > 15 mg/L, de modo a não atingir um nível de concentração supratrapêutica, dado que podem surgir efeitos adversos relacionados com a nefrotoxicidade.

ii. Sexo

Em relação ao sexo, estudos indicam que a maioria das mulheres atinge concentrações mínimas de vancomicina (vale) acima dos 20 mg/L, apresentando concentrações supratrapêuticas e, como tal, aumento da possibilidade de ocorrência de reações adversas ⁵³.

Estas concentrações mínimas elevadas devem-se tanto à reduzida *clearance* renal do fármaco inalterado devido à menor filtração glomerular, como também a Vd superiores ⁵⁴.

iii. Obesidade

Vários estudos consideram que o peso é um fator que influencia vários parâmetros farmacocinéticos.

Devido ao aumento do tecido adiposo, doentes obesos apresentam pequenos aumentos do Vd de 13-16% quando comparados com doentes de peso normal ⁴⁹. A CL e o tempo de semivida também são parâmetros com alterações significativas nesta condição fisiológica ⁴⁹.

Doentes obesos, têm uma grande probabilidade de alteração da fisiologia renal, o que pode afetar a CL da vancomicina. Embora essa alteração não tenha sido consistentemente demonstrada, a maioria dos estudos descreve níveis mais altos da CL da vancomicina em doentes obesos ⁵⁵.

Noutros estudos, é referido que o peso corporal deve ser utilizado para o cálculo inicial da dose da vancomicina. Nestes doentes, os níveis terapêuticos são menos frequentemente

alcançados, proporcionando concentrações subterapêuticas, o que se traduz num aumento da resistência bacteriana e ineficácia terapêutica ⁵⁶.

iv. Insuficiência Renal

Com o intuito de conhecer a influência da taxa de filtração glomerular (TFG) nas concentrações plasmáticas de vancomicina foram realizados vários estudos. Os resultados revelaram que por um lado o aumento da TFG diminui as concentrações supratrapêuticas e por outro, aumenta as concentrações mínimas para surgir efeito farmacológico ⁵³.

Para reduzir o risco de nefrotoxicidade, nesta situação clínica, as doses são administradas a cada 24 h ou num intervalo posológico superior ⁵⁶.

A nefrotoxicidade associada à monoterapia com vancomicina é inferior à nefrotoxicidade da administração concomitante desta com aminoglicosídeos ⁵⁷.

v. Outras comorbilidades

Doentes transplantados, com neutropenia, a realizar sessões de hemodiálise, requerem outras dosagens de vancomicina, uma vez que os seus parâmetros farmacocinéticos diferem consoante a sua situação clínica.

4. Indicações Clínicas

4.1. Aminoglicosídeos

O espectro de atividade, a atividade bactericida rápida e as propriedades químicas e farmacocinéticas favoráveis dos aminoglicosídeos, fazem deles uma importante classe terapêutica na prática clínica. Estes fármacos são utilizados em monoterapia ou em combinação com outros antibióticos na terapêutica empírica e definitiva para uma ampla gama de indicações clínicas ⁵⁸.

Esta classe de fármacos é especialmente indicada em doentes com infeções graves causadas por microrganismos Gram-negativos, nomeadamente a sepse grave e certas infeções nosocomiais, pneumonia, endocardite bacteriana, meningite, peritonite associada à diálise, infeções renais, intra-abdominais, do trato urinário, da pele e do trato respiratório, requerendo uma terapêutica combinada empírica contendo pelo menos um aminoglicosídeo e um beta-lactâmico, cujo efeito sinérgico previne o aparecimento de possíveis resistências ³⁰. Esta associação estratégica baseia-se em vários princípios, nomeadamente, o aumento do espectro de ação, de forma a assegurar pelo menos um fármaco ativo contra o microrganismo suspeito, um efeito sinérgico na morte do microrganismo e a prevenção de possíveis resistências ²⁰. Constitui uma opção terapêutica para doentes com alto risco de mortalidade ou em situações em que existe a preocupação de que o microrganismo possa ser resistente a outros agentes antimicrobianos mais comumente utilizados ³⁵.

A gentamicina pode ainda ser utilizada na profilaxia cirúrgica apenas como prevenção e em dose única ^{30, 59}.

A amicacina é o principal fármaco utilizado a nível hospitalar para o tratamento de infeções graves por microrganismos Gram-negativos resistentes à gentamicina ²⁰. Esta é ativa contra a maioria dos bacilos Gram-negativos aeróbicos, nomeadamente, *Serratia*, *Proteus*, *P.aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter* e *E.coli* ²⁰. No entanto, a amicacina é menos ativa contra enterococcus do que a gentamicina ²⁰.

Relativamente à gentamicina, ela é utilizada sob a forma de injeção IM única em infeção do trato urinário (ITU) não complicada. No caso de uma ITU grave (pielonefrite), pode-se recorrer a uma terapêutica combinada de aminoglicosídeos com um antibiótico beta-lactâmico, de forma a aumentar a cobertura do espectro de ação ²⁰. No entanto, se após exame microbiológico, o microrganismo for sensível a antibióticos menos tóxicos, deve-se suspender a terapêutica com os aminoglicosídeos ²⁰.

Por outro lado, a gentamicina em combinação com um antibiótico ativo contra a parede células, também está indicado na endocardite por estirpes Gram-positivas ²¹.

Outras utilizações frequentes da gentamicina são a meningite, endocardite bacteriana e os casos de pneumonia em que o agente etiológico seja aeróbio Gram-negativo resistente a múltiplos fármacos ²⁰.

Regularmente, a gentamicina é ativa contra a maioria dos microrganismos Gram-negativos. No entanto, a amicacina é mais firmemente ativa contra as estirpes resistentes ⁶⁰.

4.2. Vancomicina

A utilização de vancomicina aumentou dramaticamente nos últimos 10 anos devido ao aumento do número de infecções causadas por estafilococos resistentes à meticilina ⁶¹.

A vancomicina está indicada no tratamento de infecções graves, potencialmente fatais, por microrganismos Gram-positivos ⁶². Esta deve ser uma opção terapêutica apenas no caso de outros agentes antimicrobianos não responderem ⁶².

Pode ser administrada por perfusão ou por via oral para tratar uma infecção do revestimento do intestino (enterocolite pseudomembranosa) causada por uma bactéria denominada *Clostridium difficile* ⁶³.

Está indicada a administração de solução para perfusão em infecções causadas por *Streptococcus*, *enterococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyrogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans* e espécies de *Bacillus*, *Actinomyces*, *Corynebacterium*, em doentes alérgicos a beta-lactâmicos ou cefalosporinas, em situações de infecções ósseas e articulares, pneumonia, meningite bacteriana, endocardite infecciosa, infecções nos tecidos moles e bacteriemia ^{63, 64, 65}.

A vancomicina está em amplo uso clínico em situações de *Staphylococcus aureus metilino-resistente* (MRSA). Em situações de *Staphylococcus aureus metilino-sensível* (MSSA), a aplicação de vancomicina tem sido associada a uma evolução terapêutica não tão favorável quanto a que ocorre com a utilização de outros agentes antimicrobianos ⁶².

5. Efeitos adversos/Toxicidade

5.1. Aminoglicosídeos

O risco de toxicidade varia consoante determinados fatores fisiológicos do doente, designadamente, alguma doença preexistente, gravidade da doença, uso concomitante de fármacos nefrotóxicos, predisposição genética e tecidual ⁵⁹.

Os principais efeitos adversos da administração de aminoglicosídeos são a lesão renal (nefrotoxicidade) e a ototoxicidade. A perda auditiva irreversível é dependente da dose; enquanto que a nefrotoxicidade e ototoxicidade, provocadas pelos aminoglicosídeos, relaciona-se principalmente com os seus níveis de concentração na corrente sanguínea ⁶⁶.

i. Ototoxicidade

A perda auditiva neurossensorial irreversível incluindo toxicidade vestibular e coclear, é dependente da dose de fármaco⁶⁶ e ocorre por penetração dos aminoglicosídeos no tecido vestibular e coclear, danificando as células ciliadas sensoriais (cóclea e labirinto) do ouvido ⁵⁹.

Tem sido relatado que a ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos ocorre em doentes que recebem longos ciclos de antibioterapia ou exibem altas concentrações séricas desta classe farmacoterapêutica⁶⁷. A presença de insuficiência renal também aumenta a probabilidade de desenvolver ototoxicidade ⁶⁸.

Atualmente, as concentrações máximas e mínimas são utilizadas de forma a ajustar a dose e minimizar os possíveis efeitos adversos que possam surgir, baseado no pressuposto de que a toxicidade depende da concentração ⁶⁹. No entanto, alguns estudos garantem que a ototoxicidade se correlaciona melhor com a duração da terapêutica do que propriamente com as concentrações máximas e mínimas, afirmando que o sucesso terapêutico é tão comum quanto a ototoxicidade ⁶⁶.

Portanto, apesar das concentrações plasmáticas estarem dentro da janela terapêutica ainda assim pode ocorrer ototoxicidade ⁶⁶.

ii. Nefrotoxicidade

A nefrotoxicidade ocorre após a filtração glomerular do fármaco no túbulo contornado proximal ⁵⁹.

A dose única diária não apresenta apenas vantagens farmacodinâmicas, mas também reduz a capacidade nefrotóxica destes fármacos ⁷⁰.

Várias complicações frequentemente encontradas em doentes graves (como choque séptico ou pneumonia), que necessitam de uma terapêutica com aminoglicosídeos, estão associadas à toxicidade renal ⁷¹.

A duração da terapêutica apresenta um risco acrescido na nefrotoxicidade ²⁶. Para além disso, a dose total administrada do fármaco aumenta o risco de lesão renal aguda ²⁶. Intervalos posológicos maiores estão associados com menores taxas de nefrotoxicidade ²⁶.

iii. Outros

O uso prolongado de aminoglicosídeos mostrou ainda ser um fator de risco independente para a toxicidade ⁵⁹.

O bloqueio neuromuscular após a administração é reportado, geralmente em conjunto com outras doenças ou fármacos que afetam a junção neuromuscular (bloqueadores neuromusculares). Por esse motivo, pode ser contraindicada a administração de aminoglicosídeos em doentes com doenças neuromusculares (por exemplo, com miastenia *gravis*) ^{59,26}.

O bloqueio neuromuscular também é várias vezes relatado associado a casos de insuficiência renal ou a concentrações tóxicas ²⁶.

5.2. Vancomicina

A vancomicina é um fármaco frequentemente utilizado a nível hospitalar.

Este, tal como todos os outros fármacos, apresenta algumas desvantagens relativamente aos efeitos adversos ao qual se encontra associado. Os efeitos adversos surgem, normalmente, de doses inadequadas ou de uma terapêutica prolongada, que se pode traduzir no aumento da toxicidade do fármaco ⁶⁵.

Devido à crescente prevalência de infeções por MRSA, a prescrição de vancomicina tem vindo a aumentar e, com ela, o aumento da preocupação em monitorizar os níveis tóxicos que a mesma pode atingir ⁷².

Os principais efeitos adversos à vancomicina que se encontram descritos são:

i. Ototoxicidade

Embora seja considerada menos grave, porque, diferentemente da insuficiência renal, a ototoxicidade não tem sido associada a resultados clínicos inferiores, no entanto, tem algumas implicações na qualidade de vida do doente ⁷³.

Os primeiros sinais de ototoxicidade provocados pela terapêutica com vancomicina incluem zumbido, vertigens e a perda de audição, que ocorrem secundariamente à destruição do nervo auditivo⁶⁵.

Na maioria dos casos, os doentes já apresentavam alguma disfunção renal, perda de audição ou estavam sob tratamento concomitante com outros fármacos ototóxicos ⁶⁵.

A literatura revela uma grande quantidade de casos de perda auditiva associados ao uso de vancomicina, em que curiosamente, não parece haver uma relação direta com as elevadas concentrações do fármaco no plasma ⁶⁵.

Portanto, o uso de vancomicina deve ser evitado em doentes com perda auditiva diagnosticada previamente e também nos idosos, que constituem uma população particularmente suscetível às lesões auditivas ⁶⁵.

ii. Nefrotoxicidade

A vancomicina, quando utilizada em doentes com infeções menos graves e na ausência de fatores de risco que contribuam para o desenvolvimento da lesão renal aguda, é minimamente nefrotóxica se as doses administradas forem aquelas que se encontram atualmente recomendadas ⁷⁴.

Anteriormente, os primeiros casos relatados de nefrotoxicidade por vancomicina estavam associados às impurezas encontradas na produção dos fármacos. Com a melhoria das condições de produção e conseqüentemente, otimização do grau de pureza das formulações farmacêuticas, as lesões renais têm sido atribuídas a outros mecanismos ⁶⁵.

Um doente deve ser considerado portador de nefrotoxicidade induzida por vancomicina se a medição de várias concentrações elevadas (pelo menos 2 ou 3 consecutivas) de creatinina sérica (aumento > 0,5 mg/dL) for documentada após vários dias de terapêutica com vancomicina na ausência de uma explicação alternativa ⁷⁵.

Estudos indicam que a vancomicina está relacionada com um aumento nos níveis de creatinina apenas com concentrações mínimas de fármaco (vale) > 20mg/L ⁷⁶. Para além disso, em concentrações mínimas > 30mg/L e terapêutica > 7dias, pode-se associar um certo comprometimento da função renal ^{61,76}.

A duração do tratamento é sugerido como o principal determinante no aparecimento de toxicidade renal e, conseqüentemente, lesão renal aguda ⁷⁷.

A administração concomitante de vancomicina com outros agentes nefrotóxicos, como por exemplo os aminoglicosídeos, está associada a uma maior tendência para o desenvolvimento de lesão renal aguda e menor probabilidade de recuperação renal ⁷⁷.

iii. Outros efeitos adversos

A “síndrome do homem vermelho” é uma reação de hipersensibilidade não-imunológica, mediada pela libertação de histamina, que pode ocorrer durante ou imediatamente depois da perfusão com vancomicina e está relacionada com a taxa de perfusão. associada à rápida perfusão intravenosa (duração da administração < 1 hora), cujas formas mais graves ocorrem frequentemente em crianças e doentes com menos de 40 anos ^{78, 31}. Os sintomas incluem

hipotensão, rubor, prurido e erupção cutânea, pescoço e parte superior do tronco, que aparecem geralmente 4 a 10 minutos após o início ou logo após a conclusão da perfusão ³¹. A incidência do síndrome do homem vermelho varia entre 3,7 a 47%, existindo uma correlação direta entre o aumento do número de novos casos com taxas mais rápidas de administração de vancomicina ³¹. O prolongamento do tempo de perfusão constitui a principal estratégia para ultrapassar este possível efeito adverso ³¹.

As principais reações adversas causadas pelos aminoglicosídeos abordados e vancomicina estão apresentadas na tabela 5.1, assim como a sua periodicidade.

Tabela 5.1: *Frequência estimada, em percentagem, de reações adversas graves após a administração de antibióticos aminoglicosídeos e de vancomicina* ^{38, 31, 79} .

Fármaco	Reação Adversa	Frequência estimada (%)
Aminoglicosídeos (Amicacina, Gentamicina)	Nefrotoxicidade	5-15
	Ototoxicidade coclear	2-10
	Ototoxicidade vestibular	3-14
	Bloqueio Neuromuscular	Raro
Vancomicina	Nefrotoxicidade	Raro
	Ototoxicidade	Raro
	Síndrome Homem Vermelho	3,7-47%

6. Farmacodinamia/Farmacocinética da gentamicina, ampicacina e vancomicina

Para que seja possível a atuação do agente antimicrobiano nas estruturas celulares anteriormente descritas, é necessário a implementação de uma terapêutica antibiótica segura e eficaz que implica a monitorização da dose com o objetivo de atingir uma concentração terapêutica ideal do fármaco.

O uso de um fármaco por via sistêmica, neste caso um antimicrobiano, envolve dois aspetos distintos e ao mesmo tempo complementares que permitem alcançar determinadas metas ⁸⁰:

i. Farmacodinamia (PD)

A farmacodinamia refere-se ao efeito que um fármaco exerce sobre o organismo após a sua administração, não só no que diz respeito à resposta terapêutica, mas também nos efeitos adversos que provoca, nomeadamente a toxicidade ⁸⁰.

As três propriedades farmacodinâmicas dos antibióticos que melhor descrevem a sua atividade são: tempo-dependência, concentração-dependência e o efeito pós-antibiótico (persistência do efeito do antibiótico - PAE) ⁸¹.

Para os aminoglicosídeos, podem-se aplicar duas propriedades: a eficácia concentração-dependente, isto é, a eficácia determinada pelo efeito de concentrações elevadas momentâneas; e o PAE prolongado, que consiste na supressão bacteriana persistente, correspondendo aos efeitos antimicrobianos após as concentrações do fármaco no local da infeção descenderem abaixo da CMI.

Os fármacos cujo efeito é dependente da concentração são mais ativos quando a concentração máxima ou a área sob a curva (AUC) no plasma excede a CMI, tal como se encontra representado na Fig. 6.1. ⁸². Para esta categoria, o regime de administração ideal deve maximizar a concentração plasmática alcançada, uma vez que a níveis elevados de concentração corresponderá uma maior eficácia antimicrobiana, sendo desta forma preferível administrar uma dose única a cada 24h em detrimento de doses mais reduzidas e com menor intervalo posológico ^{81,82}.

No caso da vancomicina, o efeito terapêutico assume um caráter tempo-dependente, em que a eficácia é determinada pela extensão do tempo de concentração do antibiótico acima da CMI necessária para a morte das bactérias (Fig.6.1); e o PAE é moderado a prolongado.

Considerando as suas propriedades mistas no que à PD diz respeito, o objetivo terapêutico consiste em maximizar a quantidade total de antibiótico administrado ⁸¹, sendo a eficácia terapêutica independente da concentração (mas dependente do tempo) existindo alguns fatores que influenciam a sua ação terapêutica, nomeadamente a distribuição tecidual variável, o tamanho do inóculo e a alta probabilidade de resistência ⁸³.

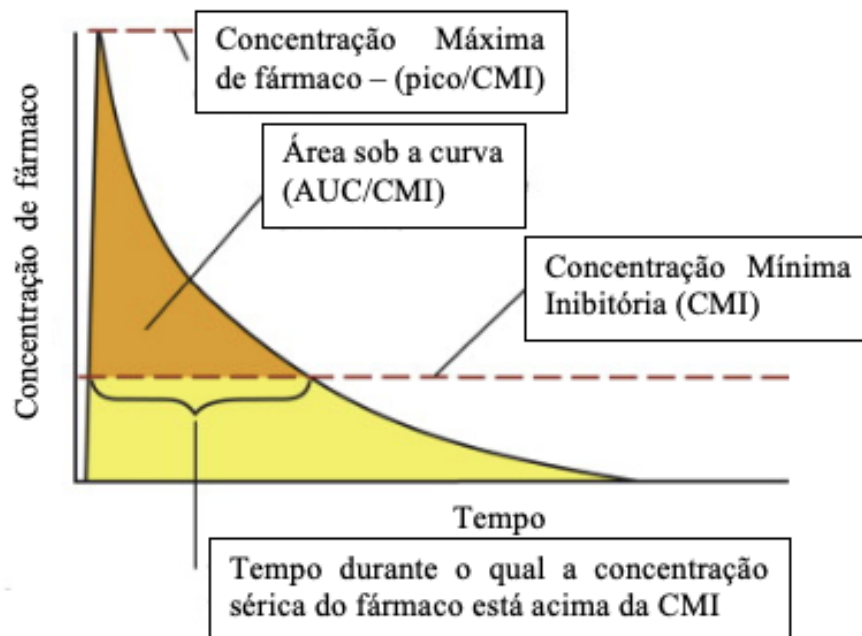


Figura 6.1: Perfil de concentração vs tempo (Adaptado de ⁸²).

ii. Farmacocinética (PK)

A farmacocinética descreve o movimento de um fármaco através do organismo e compreende quatro principais processos: absorção, distribuição, metabolização e excreção ⁸⁰.

A farmacocinética é a relação da concentração de fármaco em função do tempo enquanto que a farmacodinamia corresponde ao perfil de concentração do fármaco em função da sua resposta farmacológica ⁸⁴.

Através da análise da farmacocinética e farmacodinamia é possível, então, otimizar e individualizar a terapêutica, mantendo os níveis séricos do fármaco acima da concentração mínima para inibir o crescimento do microrganismo e abaixo da concentração mínima para desencadear toxicidade ⁸⁵.

6.1. Absorção

A absorção de um fármaco refere-se à quantidade desse mesmo fármaco que se desloca do local de administração para a corrente sanguínea. Essa fração de fármaco que atinge a corrente sanguínea na forma inalterada, designa-se por biodisponibilidade, equivalendo a um valor de 100% quando a administração é intravenosa ⁸⁰.

Os aminoglicosídeos são catiões altamente polares, sendo pouco absorvidos após administração oral, no entanto, podem atuar dentro do trato gastrointestinal, evitando problemas de toxicidade sistémica. Considerando uma formulação oral ou retal, apenas 1% da dose administrada sofre absorção ²⁰. Isto acontece porque os fármacos são rapidamente inativados no intestino e eliminados através das fezes, sendo que uma parte do fármaco é retida a nível renal, podendo atingir concentrações tóxicas para, por exemplo, doentes com comprometimento renal ^{20, 40}.

Devido ao grau reduzido de absorção quando administrados por via oral, os aminoglicosídeos requerem uma administração de forma injetável, quer por via intravenosa (IV) quer por via intramuscular (IM). Todos os aminoglicosídeos são rapidamente absorvidos nos locais de injeção IM. Passados 30 minutos do fim de uma perfusão intravenosa contínua (de 60 minutos), atingem-se concentrações séricas idênticas àquelas que sucedem 30 a 90 minutos após administração IM ²⁰.

As concentrações máximas e mínimas entre as quais devem estar situados os valores de concentrações dos agentes antimicrobianos considerados estão apresentadas na Tabela 6.1.

As doses e precauções recomendadas para a administração IV são iguais à da administração IM ²⁰.

Tabela 6.1: Concentrações máximas e mínimas, 30 minutos após o fim de uma perfusão IV ou 30-90 minutos após administração IM (Adaptado de^{78, 86, 87, 88, 89, 90}).

Fármaco	Dose IV/IM	Concentração plasmática máxima (pico)	Concentração plasmática mínima (vale)
Amicacina	15 a 20 mg/kg/dia	> 35 mg/L	< 5 mg/L
Gentamicina	3 a 6 mg/kg/dia	5-10 mg/L	< 2 mg/L
Vancomicina	15 a 30 mg/kg/dia	_____	15-20 mg/L

Devido às suas propriedades físico-químicas, a vancomicina é pouco absorvida pelo trato gastrointestinal, apresentando uma biodisponibilidade de apenas 9% ²⁰. Na administração oral, a vancomicina é excretada maioritariamente nas fezes, no entanto, são encontradas concentrações vestigiais de vancomicina na urina, cerca de 0,76%, sugerindo a existência de uma absorção mínima de fármaco quando administrado *per os* ⁹¹. Deste modo, é indiscutível que o fármaco apresenta uma melhor eficácia terapêutica quando administrado por via IV através de perfusão intermitente ou contínua, no entanto é frequente recorrer à via oral para o tratamento da colite por *Clostridium difficile* e da enterocolite estafilocócica ^{83,20}.

Nos adultos, assumindo uma posologia de 15 a 30 mg/kg/dia tal como apresentam as *guidelines* (Tabela 6.1.), a administração de uma dose única de 1g de vancomicina por via IV, com um tempo de perfusão de cerca de 1h, atinge concentrações plasmáticas na ordem de 15-30 mg/L durante 1 a 2 h ²¹.

É importante que a perfusão não seja inferior a 60 min por cada grama de fármaco administrado, de forma a evitar alguns dos efeitos adversos comuns da vancomicina ⁸³.

6.2.Distribuição

Depois da absorção ou administração direta na corrente sanguínea, o fármaco distribui-se para os líquidos intersticiais e intracelulares.

O Vd é uma variável farmacocinética que descreve a relação entre a dose total administrada de um fármaco e a sua concentração sérica, isto é, corresponde ao volume de fluido no qual o fármaco terá de ser diluído para atingir concentrações idênticas às detetadas no plasma, constituindo um indicador da extensão da sua distribuição nos fluidos e tecidos corporais. Supõe-se que a totalidade do fármaco administrado é absorvido e uniformemente distribuído por todo o organismo ^{80, 92}.

Um fator importante a ser considerado na avaliação da terapêutica farmacológica é a capacidade individual do fármaco de penetrar e distribuir-se nos tecidos, ou seja, a extensão em que o fármaco está presente no(s) compartimento(s) extravasculares. Geralmente, os fármacos hidrofílicos permanecem no volume de água contido no plasma, resultando num Vd baixo pelo facto do fármaco estar maioritariamente presente no espaço intravascular. Já os fármacos lipofílicos apresentam, frequentemente, um Vd elevado o que significa que o fármaco se encontra preferencialmente localizado nos tecidos ^{93, 94}.

O aumento do Vd está frequentemente associado a situações críticas, nomeadamente, extravasamento de líquidos, edemas e hipoalbuminémia. Outras causas para alterações do Vd incluem doentes com síndrome de resposta inflamatória sistémica, como são exemplo a sépsis e a pancreatite. A nutrição parenteral também contribui para a expansão do volume de água extracelular sendo responsável pela diluição dos níveis de aminoglicosídeos no compartimento extracelular de muitos doentes graves ⁴⁰.

Assim sendo, um Vd aumentado associado a qualquer uma das condições acima descritas pode resultar em níveis séricos subterapêuticos de aminoglicosídeos, sobretudo em doentes em estado séptico ⁴⁰.

Devido à polaridade dos aminoglicosídeos, estes são altamente solúveis em água e não atravessam as membranas biológicas com facilidade, exibindo uma permeabilidade celular bastante limitada ²⁰. Como tal, eles estão amplamente restringidos ao fluido extracelular pelo que se distribuem de forma muito reduzida pelo tecido adiposo, correspondendo a pequenos Vd com uma ordem de grandeza de apenas 0,27 e 0,31 L/Kg, para a amicacina e gentamicina, respetivamente ²⁰. Este é um fator necessário a ter em consideração quando se pretendem

implementar esquemas posológicos baseados no peso a doentes obesos, sendo nestes casos recomendado estratégias de ajuste utilizando o peso corporal ideal em conjunto com a monitorização dos níveis do fármaco, de modo a evitar concentrações séricas excessivas²⁰. No caso de doentes renais, o Vd é tratado da mesma forma como em doentes normais^{20, 40}.

A extensão de ligação dos aminoglicosídeos às proteínas plasmáticas assume valores significativamente reduzidos, correspondendo a uma percentagem de 10% e 4% para a gentamicina e a ampicacina, respetivamente²⁰.

Em relação à vancomicina, esta distribui-se amplamente nos tecidos e fluidos corporais, atingindo nesses locais, concentrações elevadas; incluindo o líquido cefalorraquidiano, quando há presença de meninges inflamadas⁹⁵.

O Vd da vancomicina é aproximadamente de 0,39 L/Kg sendo equivalente em doentes com insuficiência renal crónica e, significativamente inferior em doentes obesos, quando comparado com doentes normais²³.

A ligação da vancomicina às proteínas plasmáticas é de cerca de 30%, sendo que na presença de doença renal, este parâmetro permanece inalterado²³.

O tratamento com fármacos como aminoglicosídeos e glicopeptídeos deve ser sempre iniciado com doses de carga. Os ajustes à função renal, apenas são aplicados nas doses de manutenção subsequentes⁹⁶.

6.3.Excreção

Os aminoglicosídeos são excretados quase totalmente inalterados pela urina, maioritariamente por filtração glomerular ²⁰.

A *clearance* é uma medida de eliminação do fármaco do organismo, sendo que a *clearance* total corresponde à soma das *clearances* individuais que contribuem para a eliminação do fármaco. A *clearance* é um parâmetro importante uma vez que poderá constituir um indicador do tempo que o fármaco permanece no organismo tal como da sua duração de ação e dose necessária para manter as concentrações plasmáticas desejadas no organismo ³.

A *clearance* renal dos aminoglicosídeos corresponde a aproximadamente dois terços da *clearance* simultânea da creatinina, sugerindo que uma fração destes fármacos sofre reabsorção tubular ⁴⁰²⁰.

Os tempos de semivida (tempo necessário para que a concentração de fármaco se reduza a metade do seu valor inicial ³) dos aminoglicosídeos no plasma são relativamente semelhantes, equivalendo a 3 h para a gentamicina e 2,3 h para a amicacina, em doentes com função renal normal e igualmente para doentes obesos ²⁰. Na presença de doença renal, o tempo de semivida da amicacina aumenta, sendo que no caso da gentamicina, este parâmetro mantém-se constante ²⁰.

Após a administração de uma dose única de aminoglicosídeo, a distribuição do fármaco é mais rápida do que a sua excreção renal, em cerca de 10-20 %. Após 1-2 dias de terapêutica, quase 100% das doses subsequentes são encontradas na urina. Esse período de latência provavelmente representa a saturação dos locais de ligação nos tecidos ²⁰.

Após perfusão intravenosa, a vancomicina sendo fracamente metabolizada, aproximadamente 90% da dose injetada é excretada por filtração glomerular sob a forma inalterada ²³.

No entanto, a *clearance* renal da vancomicina excede a *clearance* da creatinina, propondo desta forma, que outros mecanismos para além da filtração glomerular contribuem para a eliminação da vancomicina, tal como a secreção tubular ⁹⁷.

O fármaco tem um tempo de semivida de eliminação de aproximadamente 5,6 h, para doentes com a função renal normal ²³. Caso haja um comprometimento da função renal, o tempo de semivida de eliminação é superior uma vez que ocorre a acumulação do fármaco e, como

tal, deve-se efetuar um ajuste de dose nestas situações. Em doentes obesos, o tempo de semivida de eliminação é inferior pelo que também poderá ser necessário ajustes das doses terapêuticas^{23, 98}.

Com a idade, o fluxo renal sanguíneo e a TFG diminuem e, conseqüentemente, a diminuição da depuração de fármacos eliminados por via renal, tais como os aminoglicosídeos e a vancomicina. Especificamente, doentes com mais de 80 anos têm um declínio de 40% da função renal em comparação com adultos de meia idade⁹⁶.

Sendo que a redução da depuração renal dos antimicrobianos é diretamente proporcional ao aumento do seu tempo de semivida, é importante realçar que o aumento do tempo de semivida não requer apenas a redução da dose diária para evitar toxicidade mas também prolonga o tempo necessário para alcançar concentrações séricas em *steady-state*, o que é de extrema importância para fármacos com índices terapêuticos estreitos (relação entre concentrações séricas eficazes e tóxicas) que requerem monitorização da concentração sérica⁹⁶.

7. Importância da monitorização de fármacos de estreita margem terapêutica

Existem vários fármacos na qual os efeitos desejados ou tóxicos, não são fáceis de avaliar clinicamente ou em que os ensaios com esses fármacos são caros ^{99, 100}.

Contudo, os efeitos provocados por esses fármacos estão diretamente relacionados com a sua quantidade no organismo. Nesses casos, a MTF para alguns fármacos, contribui para o aumento da eficácia (por exemplo, no tratamento com vancomicina) mas também tem como objetivo secundário, a recolha de informações adicionais que devem ser cuidadosamente consideradas de forma a controlar o efeito do fármaco e por outro lado limitar a quantidade/dose que o doente administra ^{99, 100}.

A MTF é um instrumento importante para ajustar doses, de forma a compensar a variabilidade farmacocinética entre doentes, para monitorizar a adesão do doente à terapêutica e, particularmente, para evitar efeitos adversos relacionados com a sobredosagem e interações medicamentosas¹⁰¹.

Nem todos os doentes têm indicação para realizar a MTF. As características dos medicamentos que os tornam adequados ou exigem a sua monitorização são:

- (1) fármacos com estreita margem terapêutica (no início da terapêutica pode ser útil a medição das concentrações plasmáticas com o objetivo de ajustar o esquema posológico)¹⁰²;
- (2) para avaliar a *compliance* ⁹⁹;
- (3) fármacos cuja eficácia clínica é difícil de estabelecer ¹⁰²;
- (4) evitar toxicidade (disfunções renais por exemplo) ou quando há a necessidade de identificação de uma situação de toxicidade⁹⁹;
- (5) diagnóstico de níveis subterapêuticos que levam tanto à ineficácia terapêutica quanto à falha terapêutica ¹¹;
- (6) indicações para a suspensão da terapêutica ¹¹;
- (7) alterações fisiopatológicas decorrentes de determinadas condições patológicas ¹¹, estados fisiológicos que alteram a capacidade de absorção (por exemplo obesidade), de metabolização ou excreção do fármaco (urémia e doença hepática) ¹²;

(8) quando os efeitos farmacológicos do fármaco não podem ser avaliados através de outros métodos mais simples (por exemplo, medição da pressão arterial no caso dos anti-hipertensivos);

(9) influência de medicação concomitante, prevenindo eventuais interações medicamentosas¹²;

(10) fármacos associados a uma ampla variabilidade farmacocinética interindividual, isto é, em que a relação entre dose e concentração plasmática é imprevisível, designadamente, doentes em estado crítico¹⁰³;

(11) em situações de tratamentos de profilaxia, em que é difícil monitorizar a resposta¹⁰³;

(12) doentes idosos, crianças e mulheres grávidas necessitam de ajustes posológicos consoante a sua situação fisiopatológica ¹⁰⁴.

No entanto, a MTF é limitada pelo facto de não refletir as interações toxicodinâmicas, como aquelas causadas por fatores individuais, importantes para a obtenção de eficácia e segurança da terapêutica implementada¹⁰¹.

Para além disso, a sensibilidade interindividual a um medicamento específico, efeitos farmacológicos de outros fármacos coadministrados e, as potenciais doenças já existentes aquando do início da terapêutica com o novo fármaco ¹⁰¹, também constituem fatores que deveriam ser considerados no processo de monitorização da terapêutica.

Por norma, o objetivo da MTF é otimizar a relação risco-benefício e obter um resultado terapêutico ideal. Por exemplo, numa situação de sépsis, os efeitos adversos associados a um tratamento com uma elevada dose de fármaco são menos importantes do que o risco de uma dose insuficiente de medicamento poder levar à morte ¹⁰⁵.

A monitorização dos níveis plasmáticos do fármaco na qual o doente se encontra a fazer tratamento é uma parte importante do processo racional de prescrição e da avaliação clínica do doente ¹⁰⁶.

Na maioria dos casos, a avaliação clínica fornece informações sobre a evolução do doente e possíveis reações adversas a medicamentos ¹⁰⁶. Para alguns medicamentos, a medição da concentração plasmática é um indicador útil da exposição ao fármaco, principalmente se não houver uma medida simples ou sensível do efeito ⁹⁹.

Para muitos medicamentos, o principal objetivo da resposta à terapêutica é a concentração que pode ser alcançada no local de ação e não a dose que é administrada. A MTF envolve a medição das concentrações do fármaco e a sua evolução temporal no plasma, soro, sangue ou outros fluidos biológicos. Esta informação é utilizada tanto para individualizar a terapêutica, como para manter as concentrações do fármaco dentro de uma determinada janela terapêutica 99, 84.

No entanto, a dose individualizada do fármaco é difícil, principalmente quando há uma grande variação interindividual entre dose e efeito, isto é, quando há grande variação farmacocinética, o qual acontece principalmente em fármacos de estreita margem terapêutica ou na qual a farmacocinética depende da concentração⁹⁹. Fora desta janela terapêutica, observa-se toxicidade acima do limite superior e inefetividade abaixo do limite inferior de concentrações plasmáticas, tal como representado na Figura 7.1.

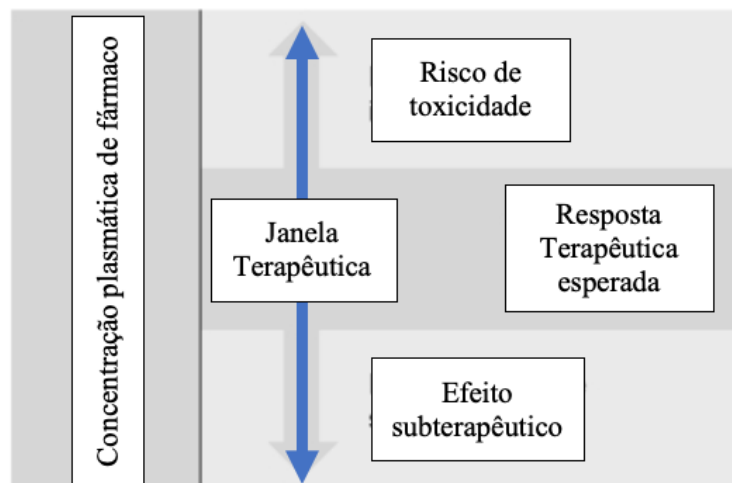


Figura 7.1: Representação da janela terapêutica tendo em conta o efeito subterapêutico/inefetividade obtido abaixo do limite inferior, o risco de toxicidade acima do limite superior e a resposta terapêutica esperada após o controlo da concentração plasmática do fármaco (Adaptado de¹¹).

Portanto, a farmacocinética na prática clínica consiste no acompanhamento terapêutico tendo em vista a individualização da dose, instituição de intervalos posológicos adequados e a avaliação da função renal sendo estas ações primordiais no início do tratamento farmacológico⁶⁵. O principal objetivo é a administração de doses adequadas com o intuito de atingir as concentrações plasmáticas que se desejam alcançar otimizando os efeitos terapêuticos e minimizando a toxicidade⁶⁵.

Pelo contrário, o uso de doses inadequadas e uma terapêutica por um longo período de tempo, aumentam o risco de níveis subterapêuticos e de níveis tóxicos do fármaco (Figura.1), que favorecem o desenvolvimento de microrganismos resistentes e o desencadeamento de efeitos adversos, respetivamente ⁶⁵.

A MTF envolve não apenas a medição das concentrações do fármaco, mas também a interpretação clínica do resultado. Isso requer conhecimentos no campo da farmacocinética clínica, tempo de amostragem, histórico do medicamento e da condição clínica do doente ⁹⁹.

A MTF é um processo que inclui três etapas: (1) a medição da concentração plasmática do fármaco; (2) a interpretação dos resultados obtidos de acordo com o conhecimento sobre o efeito da concentração e (3) ajuste individual da dose e intervalo posológico para esse doente em específico ¹⁰⁶.

A determinação das concentrações de fármaco é um fator complementar e não substitui a avaliação clínica do doente, pelo que é importante considerar o doente como um todo e não apenas os valores laboratoriais que dele se obtêm ¹⁰⁶.

É importante referir que os intervalos terapêuticos são meras recomendações baseadas na resposta clínica de um pequeno grupo de doentes que administraram o fármaco. Desta forma, haverá indivíduos para os quais são adequadas menores concentrações e outros nas quais experimentam efeitos adversos, mesmo dentro da janela terapêutica referida nas *guidelines*. Por isso, é importante interpretar as concentrações dos fármacos no contexto clínico individual do doente ¹⁰⁵.

Para a maioria dos fármacos antimicrobianos, a MTF não é necessária. No entanto, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), existem fármacos na qual a MTF é relevante, nomeadamente, os antibióticos aminoglicosídeos como a amicacina e gentamicina, e a vancomicina ¹⁰⁶.

Evidências mais recentes sugerem que no caso da vancomicina, a toxicidade é improvável em doses convencionais, principalmente quando usada como um agente único. Assim, a necessidade de medir as concentrações de vancomicina existe, principalmente, para garantir que a CMI seja atingida, como também para evitar toxicidade ¹⁰⁷.

8. Monitorização das concentrações séricas

Embora a vancomicina seja considerada menos nefrotóxica que os aminoglicosídeos é necessário recorrer-se igualmente à MTF¹¹. A MTF é essencial para evitar a toxicidade destes fármacos, pois parece existir uma relação entre as concentrações séricas e a toxicidade/eficácia, especialmente nefrotoxicidade e ototoxicidade irreversível¹⁰⁶. Há definitivamente um protocolo para a monitorização em doentes com insuficiência renal para obter o efeito máximo com o mínimo de toxicidade possível¹⁰⁶.

De forma a otimizar a terapêutica seriam necessários resultados das concentrações plasmáticas o mais atempadamente possível. No entanto, nem todos os laboratórios têm capacidade para dar uma resposta num curto espaço de tempo. Esta constitui uma limitação, uma vez que o tempo de resposta rápido é crucial para que sejam feitas alterações no regime terapêutico antes da administração da próxima dose^{106, 40}.

Um critério extremamente importante na colheita das amostras é estas serem recolhidas no *steady-state*, a menos que a MTF seja utilizada para prever uma dose ou exista a necessidade de prevenir possíveis efeitos tóxicos⁹⁹.

As condições do *steady-state*, com níveis plasmáticos estáveis de fármaco, não ocorrem até que pelo menos 4,5 semividas de eliminação tenham decorrido após o início da terapêutica ou uma alteração na dose¹⁰⁸. Não é correto interpretar os níveis plasmáticos após um período mais curto uma vez que o fármaco ainda se encontra em fase de distribuição por todo o organismo¹⁰⁸.

Desta forma, o momento da recolha da amostra é importante, pois a concentração do fármaco sofre oscilações durante o intervalo terapêutico⁹⁹. O momento na qual o intervalo terapêutico é menos variável é no *steady-state* imediatamente antes da administração da próxima dose, momento ideal para a recolha da amostra de forma a analisar a concentração mínima (vale)⁹⁹.

Do ponto de vista da monitorização em si, todos os agentes antimicrobianos abordados, quando administrados sistemicamente têm uma janela terapêutica estreita. Existe também uma grande variabilidade na relação entre a dose e o nível sérico medido¹⁰⁹. Nem toda essa variabilidade pode ser explicada por fatores clínicos, como a função renal ou outras alterações fisiológicas¹⁰⁹.

Como tal, a MTF permite, desta forma, identificar regimes posológicos consistentes com bons resultados e determinar concentrações de exposição a fármacos relacionadas com efeitos adversos de nefrotoxicidade, ototoxicidade e, outros menos comuns, em adultos ¹⁰⁹.

Tendo como base os valores de concentração detetados, o V_d , a *clearance* e o tempo de semivida podem ser calculados para determinar e definir o regime posológico mais adequado para um determinado doente ⁴⁰.

Relativamente ao número de administrações diárias, vários estudos demonstraram que uma única administração diária é tão eficaz e tem um risco significativamente menor de nefrotoxicidade do que múltiplas administrações diárias. O objetivo da administração diária única é obter uma $C_{máx}$ com intervalos posológicos maiores (Fig.8.1.), explicando-se pelo facto de este regime permitir a obtenção de concentrações máximas ótimas com um PAE protetor ⁴⁰.

67.

Para além do PAE protetor, maiores intervalos posológicos traduzem-se num aumento significativo do tempo necessário para atingir a nefrotoxicidade ²⁶.

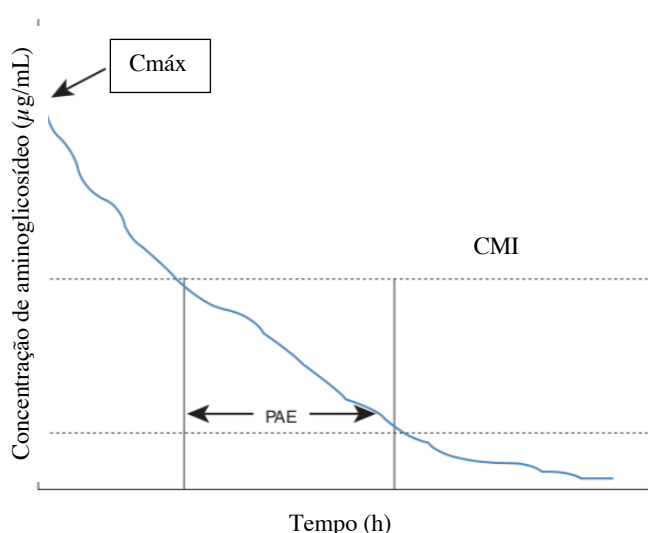


Figura 8.1: Representação gráfica da concentração sérica de fármaco ($\mu\text{g/ml}$ ou mg/L) em função do tempo (horas) após administração intravenosa em bólus de um aminoglicosídeo, tendo em conta as concentrações do pico ($C_{máx}$), a CMI, o efeito pós-antibiótico (PAE) (Adaptado de ⁴⁰).

Tanto os aminoglicosídeos como a vancomicina, têm a vantagem de apresentar um PAE, o que significa que a replicação bacteriana é impedida mesmo após as concentrações séricas do

fármaco estarem abaixo da CMI do organismo em questão (Fig. 8.1). Isso revela a possibilidade da administração do antibiótico em intervalos posológicos superiores ⁴⁰.

8.1. Vancomicina

O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da EMA, reconheceu que as atuais diretrizes terapêuticas salientam a importância da monitorização da terapêutica farmacológica de fármacos de estreita margem terapêutica e da importância da obtenção da concentração do vale de vancomicina em vez da AUC alvo ¹¹⁰.

A MTF também é útil quando há a necessidade de recomendações específicas especialmente nos doentes com perfil farmacocinético alterado, por risco de toxicidade: por exemplo em alguns doentes hemodinamicamente instáveis, crianças, idosos e doentes com algum tipo de disfunção renal ^{110,90}.

De uma forma geral, a recolha das amostras deve ser feita após o steady-state (pelo menos 4,32 semividas) e imediatamente antes da administração da próxima dose de forma a determinar os níveis plasmáticos do vale ¹⁰⁸.

Com a administração de uma dose de 15-30mg/kg/dia de vancomicina, o tempo necessário para alcançar o *steady-state* é de pelo menos 4,32 semividas, o que significa entre 16 e 24h ¹⁰⁰, pelo que a C_{vale} no *steady-state* deve ser medida imediatamente antes da quarta administração (1h antes) ou no terceiro dia de administração do fármaco ^{75,78}, tal como representado na Fig. 8.2.

A medição das concentrações séricas do vale no *steady-state* (Fig.8.2.) constitui um parâmetro para verificar se a exposição à vancomicina foi ou não eficaz ¹¹⁰.

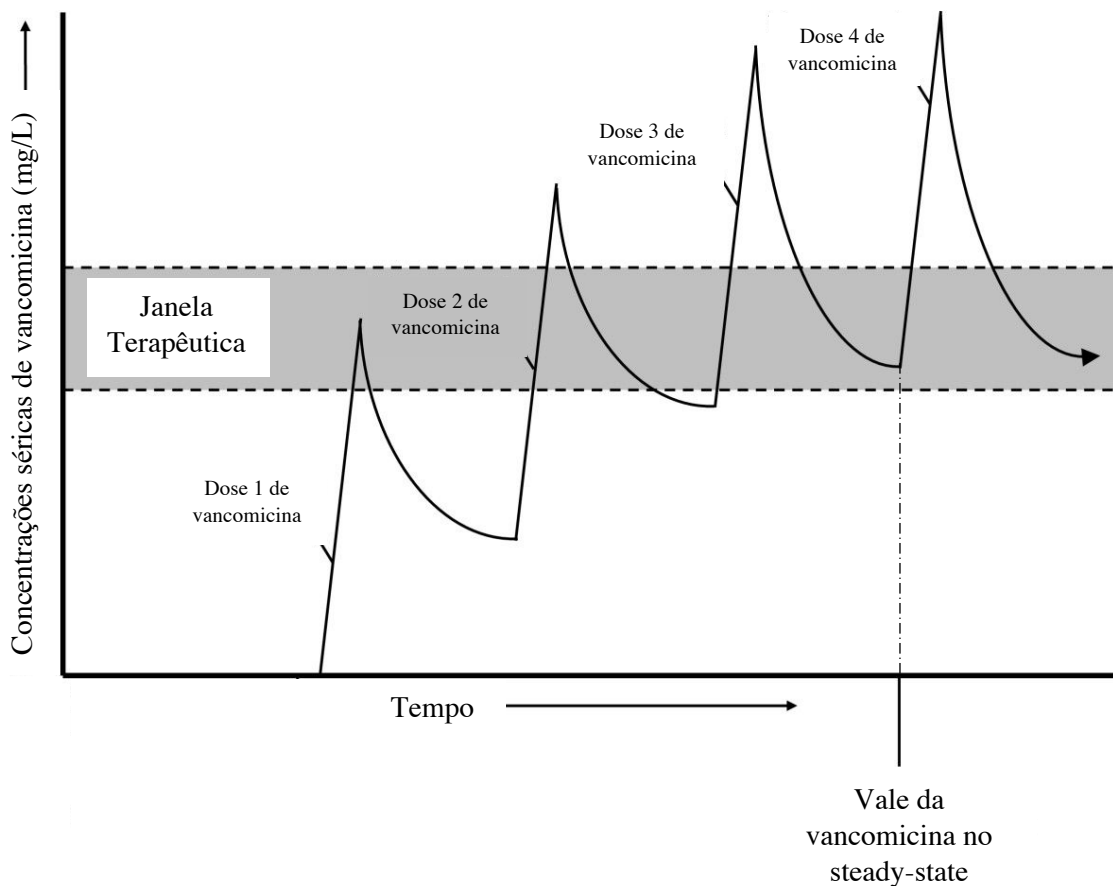


Figura 8.2: Representação do gráfico das concentrações de vancomicina em função do tempo, tendo em conta as várias doses administradas e o momento certo para a medição do vale no steady-state antes da administração da quarta dose (Adaptado de ¹¹¹).

Após esta recolha, dependendo do estado e evolução clínica do doente, pode ser necessário monitorizar apenas de 2 em 2 dias e, posteriormente, semanalmente¹¹². Em doentes hemodinamicamente instáveis, recomenda-se monitorizações diárias^{75,78}. Em doentes estáveis e com boa resposta ao tratamento, deve ser feita pelo menos uma vez por semana, se assim se justificar^{75,78}.

De acordo com as diretrizes de 2009, é recomendado que as concentrações mínimas de vancomicina sejam superiores a 10mg/L de forma a reduzir o desenvolvimento de resistências⁷⁵. As concentrações ideais de vancomicina, dependem tanto do microrganismo como do local da infeção⁷². Para infeções complicadas causadas por *Staphylococcus aureus* as diretrizes recomendam que a concentração mínima de vancomicina seja de 15-20mg/L¹⁰⁷, no entanto, esta prática clínica pode estar associada a um risco acrescido de nefrotoxicidade em função da intensidade e duração da terapêutica⁷².

É de extrema importância o ajuste da dose, garantindo níveis plasmáticos mínimos não superiores a 20 mg/L, tendo em conta a monitorização das concentrações plasmáticas mínimas, com base no peso corporal e dependendo da função renal do doente, dos medicamentos nefrotóxicos concomitantes, como também de fatores de risco significativos que contribuam para a nefrotoxicidade⁷². Para além disso, deve-se ter em atenção possíveis sinais precoces de lesão renal, provocados por estes agentes antimicrobianos^{75,72, 98}.

Estudos consideram que a monitorização apenas do vale poderá não ser suficiente para indicar a posologia de vancomicina, pois os níveis do pico máximo de concentração ($C_{máx}$) são influenciados principalmente pelo V_d ¹¹⁰. Desta forma, as *guidelines* recomendam níveis plasmáticos do pico entre 25-50 mg/L¹⁰⁰, tal como apresentado na tabela 8.1.

Tabela 8.1: Determinação das doses de manutenção de vancomicina (Adaptado de^{78, 90, 100}).

Fármaco	Posologia	Intervalo posológico	Concentração máxima (pico)	Concentração mínima (vale)
Vancomicina	15 a 30 mg/kg/dia*	8 em 8 h ou 12 em 12 h	25-50 mg/L	15-20 mg/L
			1h após a administração da	30 minutos antes da próxima dose

*A dose recomendada de vancomicina é de 15 a 20mg/kg/dia a cada 8/8h ou 12/12h. No entanto, em situações graves, recomenda-se uma dose de carga entre 25 e 30mg/kg/dia de modo a atingir-se uma concentração sérica elevada rapidamente⁹⁰.

Consoante as *guidelines* relativamente à vancomicina publicadas, doentes em estado crítico exibem um aumento na permeabilidade vascular, resultando numa deslocação de fluidos do compartimento intravascular para o espaço intersticial, afetando diretamente a farmacocinética dos fármacos hidrofílicos, tal como a vancomicina¹¹³. Essas situações aumentam o V_d e produzem concentrações mais baixas do que aquelas alcançadas com a mesma dose em doentes não críticos. Além disso, a diminuição da *clearance* e como tal da TFG, provoca um aumento no tempo de semivida, sendo necessários intervalos de administração prolongados¹¹³.

Sendo que a vancomicina apresenta 80% da sua eliminação por via renal, a TFG é um bom indicador da função renal do doente¹⁰⁰.

Em doentes com insuficiência renal deve ser tida em conta alguma precaução. Nestes casos, as doses devem ser ajustadas e, portanto, monitorizadas, minimizando principalmente os riscos de nefrotoxicidade ⁶⁵.

Na tabela 8.2. estão sugeridos regimes posológicos consoante a TFG, sendo este o melhor parâmetro para avaliar a função renal, principalmente quando a eliminação do fármaco se faz maioritariamente por via renal¹⁰⁵.

Tabela 8.2: Determinação das doses de manutenção para a vancomicina. Estes valores aplicam-se a doentes com peso entre os 50 e 120Kg (Adaptado de ⁷⁸).

TFG (mL/min)		TFG >90	TFG 60-90	TFG 40-59	TFG 20-39	TFG <20
Dose de manutenção		1,5g 12/12h	1g 12/12h	750mg 12/12h	1g 24/24h	1g de 2/2dias ou 7/7dias
Dose ajustada (perfusões intermitentes)	Vale < 10mg/L	1g 6/6h	1,5g 12/12h	1g 12/12h	750mg 12/12h	Monitorizar durante 48h.
	Vale 10- 14,9mg/L	1,25g 8/8h	1,25g 12/12h			
	Vale 15-20mg/L	Objetivo terapêutico*				
	Vale 21-25mg/L	1,25g 12/12h	750mg 12/12h	500mg 12/12h	750mg 24/24h	Monitorizar durante 48h. Nova administração quando vale<20mg/L
	Vale 26-30mg/L	1g 12/12h				
Vale >30mg/L	Suspender a dose por 24h[#]					

**Após atingir o objetivo terapêutico, caso a função renal seja estável, é aconselhado repetir a monitorização duas vezes por semana. Caso haja instabilidade da função renal, é sugerido uma monitorização mais frequente ⁷⁸. Caso a concentração no vale >30mg/L, é necessário verificar novamente o nível de vancomicina e recomeçar com dose reduzida quando a concentração no vale for <20mg/L. A função renal também deve ser revista ⁷⁸.*

Para doentes com TFG $<20\text{mL}/\text{min}$ deve-se repetir a medição da C_{vale} a cada 2/3 dias até que os níveis atinjam o objetivo terapêutico (janela terapêutica). Após este período, a sua monitorização deve ser efetuada semanalmente⁷⁸.

Relativamente à administração, a vancomicina é administrada por via intravenosa, com um tempo de perfusão de pelo menos 1h, de forma a minimizar os efeitos adversos associados à perfusão⁷⁵.

Para doses superiores a 1g, a duração da perfusão deve ser aumentada em 30 minutos por cada 500mg adicionais. Estas são recomendações para evitar a síndrome do homem vermelho⁷⁸.

Embora o risco de ototoxicidade e nefrotoxicidade devido à terapêutica com vancomicina seja baixo, a monitorização periódica das concentrações séricas de vancomicina em doentes a receber terapêutica oral é recomendado¹¹⁴.

8.2. Aminoglicosídeos

Para antibióticos cujo efeito terapêutico é dependente da concentração, como é o caso dos aminoglicosídeos, o uso da mesma dose e o aumento do intervalo posológico aumenta a eficácia e reduz o risco de toxicidade⁹⁶. Como tal, há uma necessidade combinada de obter uma concentração mínima de fármaco e evitar a toxicidade, que requer a medição das concentrações mínimas (vale) e máximas (pico)¹⁰⁷.

8.2.1. Amicacina

Geralmente, as recomendações para concentrações séricas de amicacina variam quando se trata de um regime de doses múltiplas diárias ou regime de dose única diária. Assim sendo, as concentrações plasmáticas alvo encontram-se na tabela 8.3¹⁰⁷.

Tabela 8.3: Determinação das doses de manutenção em regime de dose múltipla diária e em regime de dose única diária de amicacina, assim como também os respetivos intervalos terapêuticos alvo (adaptado de^{107,115}).

Fármaco	Intervalo posológico	Concentração máxima (pico)	Concentração mínima (vale)
Amicacina	Dose única diária	15 mg/kg	35-45 mg/L
		24 em 24 h	<5 mg/L
	Dose múltipla diária	7,5 mg/kg	Medição de pico 30 minutos após a 2ª administração
		12 em 12 h	Medição de vale antes da 2ª administração
Dose múltipla diária	7,5 mg/kg	20-40 mg/L ¹⁰⁷	
	12 em 12 h	Medição de pico 1 h após a 2ª administração	
			Medição de vale antes da 3ª administração

8.2.1.1.Dose única diária

Relativamente à amicacina, numa única administração diária é necessário a sua monitorização tendo em conta a concentração plasmática mínima antes da 2ª administração do fármaco⁸⁷. Para além disso, também é necessário uma $C_{máx}$ medida 1h após o término da 2ª dose⁸⁷. Só é necessário uma nova monitorização dos níveis da $C_{máx}$, se os valores da concentração mínima (vale) estiverem fora do intervalo 1-10mg/L^{107, 87}.

Os intervalos de referência das concentrações plasmáticas do vale e do pico encontram-se na tabela 8.3.

A amicacina exibe uma atividade bactericida dependente da concentração e um PAE. De tal forma que, a administração de uma dose elevada numa única toma diária, é vantajoso, uma vez que maximiza a taxa de atividade bactericida enquanto o PAE impede o crescimento de novas bactérias, limitando a toxicidade e aumentando a eficácia^{100, 116}. Desta forma, a dose recomendada será de 15-20mg/kg/dia¹¹⁶.

No entanto, em doentes com *clearance* da creatinina <50mL/min, a administração de amicacina em regime de dose única diária, não é recomendada, dado que estes doentes terão uma maior exposição ao fármaco⁸⁷.

8.2.1.2.Dose múltipla diária

Nas situações de doses múltiplas diárias, para avaliar a MTF é necessário um nível mínimo (vale) antes da administração e um nível máximo (pico) 1h após terminar a perfusão⁸⁷. A primeira medição dos níveis plasmáticos do pico e do vale devem ser efetuados entre a 2ª e a 4ª administração, momento em que a amicacina atinge o *steady-state* (10-15h após a sua administração)^{100, 87}.

A administração em doses múltiplas diárias aplica-se, essencialmente, em situações mais críticas, designadamente, endocardites, gravidez, queimaduras graves, neutropenia febril, meningite, volume anormal de distribuição e *clearance* da creatinina <50mL/min⁸⁷.

Na Tabela 8.4, estão representadas as doses de manutenção em doses múltiplas diárias de amicacina em doentes com disfunção renal.

Tabela 8.4: Determinação das doses de manutenção em regime de dose múltipla diária ou dose única de amicacina, consoante a disfunção que os doentes apresentem a nível renal (Adaptado de ^{87,116}).

CrCl (mL/min)	CrCl >50	CrCl 20-50	CrCl 10-20	CrCl <10
Dose de manutenção	7,5mg/kg 12/12h	5-6mg/kg 12/12h	3-4mg/kg 24/24h	2mg/kg 24/24h ou 48/48h

Em geral, as *guidelines* recomendam uma dose total diária máxima de 1,5g, tanto para regime de administração em dose única como para regime de administração em doses múltiplas ⁸⁷. Caso seja necessário ultrapassar esse limite, por exemplo em situação de tuberculose, sugere-se monitorização a nível auditivo ⁸⁷.

No caso da administração da amicacina, deve-se continuar a administração das doses subsequentes, mesmo que ainda não existam resultados dos níveis das concentrações plasmáticas do vale e pico, isto se a função renal permanecer estável ⁸⁷.

8.2.2. Gentamicina

8.2.2.1. Dose única diária

Em regime de dose única, a recolha do vale apenas é necessário 18-24 h após a 1ª administração (*steady-state*) ou antes da administração seguinte⁸⁹. Relativamente ao pico, em regime de dose única diária não é necessário a sua medição⁸⁹. De acordo com estas monitorizações, sugere-se, ainda, que a terapêutica seja monitorizada pelo menos a cada dois dias¹¹⁵.

Após recolha da amostra e análise da mesma, os intervalos de referência das concentrações plasmáticas do vale e do pico pretendidas, encontram-se na tabela 8.5.

Caso a concentração plasmática esteja alta, haja alteração na função renal do doente ou a terapêutica instituída tenha um intervalo posológico de 36 em 36 h, é necessário a sua monitorização após cada administração¹¹⁵. Outra situação em que também é necessário recorrer a ajuste da dose, nomeadamente, à sua redução, é quando os níveis plasmáticos no vale são superiores a 1 mg/L⁸⁹.

Por norma, caso se verifique seguro a administração da próxima dose, não é necessário aguardar pelos resultados das concentrações plasmáticas das amostras⁸⁹. Por exemplo um doente com idade <65 anos, se a creatinina sérica e o débito urinário forem normais, pode ser administrada a 2ª dose⁸⁹. Contudo, estas concentrações devem ser verificadas no 3º dia de tratamento ou antes da administração da 4ª dose⁷⁸. Quando os parâmetros de avaliação da função renal ou do débito urinário exibem valores distintos daqueles que são considerados normais, é aconselhado aguardar pelo resultado das concentrações plasmáticas antes de administrar a 2ª dose⁸⁹.

Os valores correspondentes às concentrações mínimas (vale) devem ser monitorizados duas vezes por semana, desde que a função renal seja estável. Caso haja alguma discrepância daqueles que são os valores do intervalo terapêutico considerado ou alteração da função renal, é necessário proceder a um ajuste: para um vale entre 2-3 mg/L e função renal estável, deve aumentar-se o intervalo posológico; para um vale > 3 mg/L ou alteração da função renal, devem ser revistas as doses de gentamicina aplicada e considerar necessidade da implementação dessa terapêutica⁸⁹.

Relativamente aos doentes com alguma disfunção a nível renal, estes devem seguir outras posologias consoante a *clearance* da creatinina, sobretudo, aquelas indicadas na tabela 8.5.

Tabela 8.5: Determinação das doses de manutenção em regime de dose única diária de gentamicina, consoante a disfunção que os doentes apresentem a nível renal (Adaptado de ⁸⁹)

CrCl (mL/min)	CrCl 10-40	CrCl < 10
Dose de manutenção	3mg/kg de 24 em 24h	2mg/kg de 24 em 24h

8.2.2.2.Dose múltipla diária

Quando a administração da gentamicina é efetuada em regime de doses múltiplas diárias, para além da recolha de uma amostra da concentração mínima (vale) 18-24 h após a administração, também se afigura necessário a determinação dos níveis de fármaco correspondentes ao pico que ocorre aproximadamente 30 a 60 minutos após o término da perfusão ^{89, 117}.

Para a gentamicina, com a dose convencional, as concentrações plasmáticas mínimas (vale) devem apresentar valores <2 mg/L (tabela 8.5.) Para concentrações máximas, estas devem ter valores de 4-6 mg/L para infeções do trato urinário ou pielonefrite ^{107, 89}. Para infeções graves, as concentração alvo aumentam para 6-10 mg/L. Outros alvos específicos da doença também foram recomendados, como são exemplo os valores de concentração plasmática mínima <1 mg/L e concentração plasmática máxima entre 3-5mg/L¹⁰⁰, na terapêutica combinada no caso da endocardite infecciosa ^{107, 89}.

Caso os níveis das concentrações plasmáticas no vale estejam acima daquele que é o objetivo terapêutico, a sugestão é a diminuição da dose, mantendo-se o mesmo intervalo terapêutico ⁸⁹.

Na tabela 8.5. estão representadas as doses a serem administradas consoante o peso corporal do doente, assim como os valores das concentrações plasmáticas de referência.

Tabela 8.6: Determinação das doses de manutenção em regime de dose múltipla diária e em regime de dose única diária de gentamicina, assim como também os respetivos intervalos terapêuticos alvo (adaptado de^{89, 107}).

Fármaco		Intervalo posológico	Concentração máxima (pico)	Concentração mínima (vale)
Gentamicina	Dose única diária	5-7 mg/kg 24 em 24 h	Não é necessário a medição do pico em regime de dose única diária	<1 mg/L
				Medição de vale 18-24 h após a administração da 1ª dose
	Dose múltipla diária	3-5 mg/kg 12 em 12 h	5-12 mg/L	<2 mg/L
			Medição de pico 1 h após a 2ª administração	Medição de vale antes da 3ª administração

Para um doente com algum tipo de disfunção renal, consoante a *clearance* da creatinina, assim será estabelecido o intervalo posológico a cumprir, tal como representado na Tabela 8.6.

Tabela 8.7: Determinação das doses de manutenção em regime de doses múltiplas de gentamicina, consoante a disfunção que os doentes apresentem a nível renal (Adaptado de⁸⁹).

CrCl (mL/min)	CrCl 20-50	CrCl 10-20	CrCl < 10
Dose de manutenção	80mg de 12 em 12h	80mg de 24 em 24h	80mg de 48 em 48h

Nota: se o peso do doente for inferior a 60kg, a dose administrada em vez de 80mg, passará a ser 60mg⁸⁹.

Estudos relativos à farmacocinética sugerem que uma dose mais elevada é adequada para alguns doentes com sépsis grave ou choque séptico. A dose mais elevada para a gentamicina seria de 7mg/kg por dia e para a ampicacina de 28mg/kg por dia¹¹⁸.

Genericamente, em contextos clínicos, uma das abordagens para estimar a exposição à vancomicina e aos aminoglicosídeos é o método Bayesiano, uma alternativa adequada pois permite prever vários parâmetros farmacocinéticos individuais, minimiza o número de medições de um dado doente e desenvolve estratégias ideais para a intervenção terapêutica ¹¹⁰.

A MTF, recorrendo à extrapolação Bayesiana, é uma ferramenta amplamente aplicada e útil para prever doses mais rigorosas, geralmente, monitorizando as concentrações para a obtenção do alvo, tendo em consideração tanto a concentração plasmática máxima (C_{pico}) como a concentração plasmática mínima (C_{vale}) ⁹⁸. A monitorização pode ser ainda mais importante quando outros agentes ototóxicos são administrados concomitantemente ⁷⁵.

Está atualmente bem claro que é necessário individualizar a terapêutica com base na situação clínica e na resposta ao tratamento.

Idealmente, para todos os antibióticos, a função renal deve ser verificada no mínimo três vezes por semana ^{87,89}. Relativamente às concentrações plasmáticas, durante o tratamento, estas devem ser verificadas pelo menos duas vezes por semana ^{87,89}. Pode ser necessário um maior controlo, caso a função renal e a produção de urina estejam comprometidas ⁸⁹.

9. Estruturação do estudo no Hospital Garcia de Orta

9.1.Local do estudo

O estudo realizou-se no Hospital Garcia de Orta, em Almada. Este deu parecer positivo para o tratamento dos dados sem qualquer forma de identificação do doente em questão.

9.2.Período de estudo

A recolha dos dados utilizados para o estudo é relativa ao último trimestre do ano de 2018. Refere-se aos doentes que realizaram terapêutica IV com amicacina, gentamicina ou vancomicina nesse período.

Doentes que iniciaram o tratamento antes do início do mês de outubro ou em que a terapêutica se prolongou após o período inicialmente considerado no estudo, apenas são considerados se o restante tempo da realização da terapêutica foi maioritariamente dentro do período definido.

9.3.Base de dados

Para a recolha de dados dos doentes foi utilizada a plataforma eletrónica Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM) e o S-Clinic. Com ambos os programas, é possível obter toda a informação necessária para analisar a situação clínica do doente e a terapêutica instituída, tal como também as análises bioquímicas necessárias para avaliar a MTF.

9.4.Objetivos do estudo

9.4.1. Objetivo geral

Com este pequeno estudo pretende-se compreender qual o impacto dos agentes antimicrobianos na relação entre a sua eficácia e toxicidade, nomeadamente, amicacina, gentamicina e vancomicina, em ambiente hospitalar, assim como o interesse da sua monitorização clínica como ferramenta de prevenção de situações clínicas não favoráveis tais como o agravamento ou desenvolvimento de outras patologias.

9.4.2. Objetivos específicos

De forma a atingir o objetivo geral que foi proposto, é necessário determinar certas etapas essenciais:

- Revisão bibliográfica relativa a parâmetros farmacocinéticos específicos dos antibióticos em questão assim como a necessidade da realização da sua monitorização terapêutica;
- Caracterização da amostra em estudo considerando os dados clínicos, demográficos e laboratoriais dos respetivos doentes.

9.5. Metodologia aplicada

A metodologia baseia-se numa análise retrospectiva de todas as prescrições médicas dos antibióticos em questão, apenas no período definido. Após o conhecimento destas prescrições, a realização de uma análise mais completa dos processos clínicos dos doentes, serviu de suporte para compreender quais as possíveis consequências da monitorização inadequada ou a não monitorização das terapêuticas implementadas tal como também dos possíveis agravamentos da função renal do doente, tendo em conta fatores inerentes à própria terapêutica.

9.6. Critérios de seleção/inclusão

De forma a limitar uma amostra, foram definidos como critérios de exclusão:

- Idade <18 anos;
- Doentes a realizar hemodiálise;
- Ausência de análises de creatinina sérica (Cr) no primeiro ou último dia de antibioterapia;
- Duração da terapêutica <72h;
- Doentes que realizaram o tratamento maioritariamente fora do período definido.

Critérios de inclusão:

- Doentes que realizaram tratamento farmacológico com amicacina, gentamicina ou vancomicina no último trimestre de 2018.

9.7. Valores de referência

Tendo em conta os parâmetros monitorizados, estão representados na tabela 9.1. e 9.2, os respetivos valores de referência.

Relativamente aos valores de referência utilizados nas concentrações plasmáticas mínimas (vale) e máximas (pico), estes não são concordantes entre o laboratório onde as amostras foram analisadas e as *guidelines* consultadas.

No laboratório do HGO, não existe divergência entre os valores estabelecidos como intervalo de referência de uma amostra proveniente de um regime de administração em doses múltiplas e em regime de administração em dose única diária.

Desta forma, foram considerados os valores obtidos das *guidelines*, uma vez que dependendo dos regimes de administração, a distribuição do fármaco é afetada e como tal as concentrações plasmáticas obtidas são distintas, pelo que não podem ser comparadas tendo em conta o mesmo intervalo de referência.

Tabela 9.1: Valores de referência das concentrações plasmáticas no pico e vale estabelecidos pelas *guidelines*.

Fármaco		Concentração máxima (pico)	Concentração mínima (vale)
Amicacina	Doses múltiplas diárias	15-25mg/L	<10mg/L
	Dose única diária	35-45mg/L	<5mg/L
Gentamicina	Doses múltiplas diárias	5-12mg/L	<2mg/L
	Dose única diária	-	<1mg/L
Vancomicina	Doses múltiplas diárias e Dose única diária	25-50mg/L	15-20mg/L

Tabela 9.2: Valores de referência da creatinina sérica, clearance da creatinina e PCR ^{119, 120}

	Creatinina sérica (mg/dL)	Clearance da creatinina (mL/min)	PCR (mg/dL)
Mulher	0,5 – 1,0	>60	<0,2
Homem	0,7 – 1,2		

9.8. Características da amostra dos doentes a realizar amicacina

Dos 20 doentes que administraram amicacina no período definido do estudo, apenas 13 reúnem os critérios de seleção e desses, em apenas 4 doentes houve ajuste posológico, isto é, monitorização da terapêutica.

Os doentes a efetuar terapêutica com amicacina apresentam uma média de idades de 76,73 ± 12,03, encontrando-se a maioria dos doentes internado nos serviços de medicina interna.

Dos doentes que realizaram terapêutica com a amicacina, 25% apresentavam infeção respiratória, outros 25% exibiam infeção do local cirúrgico e os restantes 50% correspondiam a ITU, sendo que a principal bactéria isolada foi a *Klebsiella pneumoniae*.

Caso 1:

Doente do sexo feminino, 73 anos, 70kg, em internamento no serviço de nefrologia, iniciou medicação no dia 16 de dezembro com amicacina devido a ITU positiva para *Klebsiella pneumoniae*.

Foi instituída uma terapêutica inicial de 7,5mg/kg=500mg de amicacina e doses de manutenção de 250mg 12/12h durante 2 dias (até dia 18 de dezembro), seguida de uma terapêutica de 400mg 24/24h até finalização do tratamento (23 de dezembro).

Apresentava à data do início da terapêutica, uma creatinina sérica de 1,2 mg/dL, a qual se agravou ao longo da terapêutica tal como representado na tabela 9.3.

Para além disso, a doente apresentava algumas comorbilidades nomeadamente, hipertensão arterial (HTA) e diabetes *mellitus* tipo II, encontrando-se sob terapêutica com atenolol, espironolactona, furosemida e insulina.

Em resultado das doses elevadas de amicacina a que a doente foi sujeita, assim como à medicação concomitante, desenvolveu-se uma lesão renal aguda (LRA), a qual poderia provavelmente ter sido evitada se a monitorização farmacocinética de antimicrobiano tivesse sido mais rigorosa ou se tivesse sido implementado um ajuste na terapêutica relativamente às suas outras patologias.

A sugestão seria manter o intervalo posológico de 12 em 12 h e diminuir a dose a ser administrada de 250 mg para 200 mg, em vez da terapêutica instituída de 400 mg de 24 em 24 h.

Tabela 9.3: Valores da concentração plasmática da amicacina no vale, valores de creatinina séricos e respetiva clearance ao longo da terapêutica com amicacina

	Concentração no Vale (mg/L)	Creatinina sérica (mg/dL)	CrCl (mL/min)
16dez	<5*	1,2	46,1
18dez	-	1,2	46,1
23dez	-	2,5	22,1

Nota: Os valores de referência para a concentração plasmática de amicacina no vale (*em regime de doses múltiplas), creatinina sérica e clearance da creatinina são <10mg/L, 0,5-1,0mg/dL e 60ml/min, respetivamente.

A literatura descreve que antibióticos aminoglicosídeos combinados com diuréticos da ança, como por exemplo a furosemida, contribuem significativamente para a ocorrência de ototoxicidade permanente, aumentando deste modo o potencial ototóxico da amicacina ¹²¹, por sinergismo farmacodinâmico ¹²².

Há estudos que revelam que a administração concomitante de ácido ascórbico (vitamina C) pode ser eficaz na redução dos efeitos ototóxicos que estes dois fármacos, quando administrados em simultâneo, podem provocar ¹²¹.

Para além do potencial ototóxico que esta combinação entre amicacina e furosemida pode desenvolver, a LRA é outra patologia bastante comum, a ser desenvolvida, nestes doentes.

A LRA, é uma condição médica séria, com mortalidade e morbidade significativas¹²³. É definida como a diminuição abrupta da função renal, que engloba tanto lesão, isto é, dano estrutural, quanto comprometimento (perda de função)¹²⁴. As causas de LRA incluem infecção, insuficiência cardíaca e nefrotoxinas, como por exemplo os antibióticos aminoglicosídeos¹²³.

Todos os agentes nefrotóxicos (por exemplo antibióticos com potencial nefrotóxico) devem ser utilizados com especial cuidado ou devem até mesmo ser evitados, particularmente, em doentes com LRA ou que já tenham desenvolvido a mesma no passado. Da mesma forma, todos os medicamentos eliminados pela excreção renal devem ser evitados, ou as doses devem ser ajustadas rigorosamente¹²⁵.

Muitos doentes com LRA têm uma etiologia mista, onde a presença de sepse, isquemia e nefrotoxicidade geralmente coexistem e complicam o reconhecimento e o tratamento¹²⁴.

Alguns estudos afirmam que a diabetes *mellitus*, a HTA e o uso concomitante de fármacos nefrotóxicos, são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de nefrotoxicidade por aminoglicosídeos, também sendo considerados fatores de predisposição de LRA induzida por antibióticos¹²⁶.

Relativamente à proteína C reativa (PCR), esta apresentava valores de 6,18mg/dL no início e de 4,25mg/dL no fim da terapêutica com amicacina, o que revela que a infecção não ficou de facto resolvida, no entanto, houve evolução clínica positiva.

Caso 2:

Doente do sexo masculino, 75 anos, 75 kg, em internamento na unidade de cuidados intermédios, iniciou medicação no dia 26 de dezembro com amicacina devido a contacto com doente com *Klebsiella pneumoniae*.

Apresentava à data do início da terapêutica (tabela 9.8.2), uma creatinina sérica de 1,3 mg/dL, a qual se agravou ao longo da terapêutica, terminando o tratamento com uma creatinina sérica de 3,4 mg/dL, correspondendo a valores de clearance da creatinina de 55,6 e 21,2 mL/min, respetivamente.

Sendo que a *clearance* da creatinina era de 55,6 mL/min, a dose calculada foi 7,5mg/kg de 12 em 12 h e, como tal, iniciou a terapêutica com 500mg de amicacina de 12 em 12 h no dia 26 de dezembro.

A partir daí, foram monitorizadas as concentrações séricas de amicacina no vale, creatinina sérica e a *clearance*, na qual se obtiveram os valores representados na tabela 9.4.

Tabela 9.4: Valores das concentrações plasmáticas mínimas de amicacina (vale) obtidas durante a monitorização do doente do caso 2, assim como níveis de creatinina sérica e respetiva *clearance*, da terapêutica com amicacina.

	Concentração no Vale (mg/L)	Creatinina sérica (mg/dL)	CrCl (mL/min)
26dez	<0,8*	1,3	55,6
28dez	14,0	2,7	26,7
31dez	7,2	-	-
01jan	5,1	3,4	21,2

Nota: Os valores de referência para a concentração plasmática de amicacina no vale *em regime de doses múltiplas diárias e em regime de dose única diária, creatinina sérica e *clearance* da creatinina são <10mg/L, <5mg/L, 0,7-1,2mg/dL e >60ml/min, respetivamente.

Após um vale de 14µg/ml (no dia 28 de dezembro) e uma creatinina sérica de 2,7mg/dL e, tendo em consideração este dois fatores, foi necessário a alteração da terapêutica para 3-4mg/kg de 24 em 24 h, isto é, cerca de 250 mg de 24 em 24 h ou 500 mg de 48 em 48h, até à estabilização dos níveis séricos correspondentes ao vale.

O doente apresentava comorbilidades que aumentavam o risco cardiovascular, nomeadamente, HTA, diabetes *mellitus* tipo II e hiperuricemia. Para além disso, apresentava igualmente hipotireoidismo e adenocarcinoma da próstata.

Como medicação concomitante, o doente tomava cianocobalamina, alopurinol, pantoprazol, rivaroxabano, rosuvastatina, prednisolona, sulodexida, nebivolol, tansulosina, levotiroxina, sitagliptina/cloridrato de metformina, insulina, domperidona, perindopril/indapamida e ferro/ácido fólico.

Durante o internamento na unidade de cuidados intermédios, o doente evoluiu desfavoravelmente, tendo sido isolado MSSA e como estando em contacto com doente com *Klebsiella pneumoniae*, foi necessário iniciar terapêutica com amicacina, como profilaxia.

Para além disso, desenvolveu também choque hipovolémico e hemorragia digestiva durante o internamento.

Neste caso, o aumento dos níveis de creatinina sérica não conduziram a nenhum efeito adverso mais grave, no entanto, o seu aumento deve ser investigado. Na literatura é referido que qualquer causa de choque hipovolémico, situação que o doente desenvolveu durante o internamento devido a uma hemorragia digestiva, pode produzir uma diminuição na perfusão renal e consequentemente, um aumento nos níveis de creatinina sérica ¹¹⁹.

Esta foi uma situação em que não se desenvolveu qualquer tipo de toxicidade, no entanto, a mesma situação de toxicidade do caso 1, poder-se-ia ter desenvolvido, uma vez que o doente internado se encontrava sob terapêutica concomitante de amicacina e furosemida, dois potenciais fármacos para o desenvolvimento de toxicidade renal e auditiva.

No que diz respeito à evolução clínica do doente, este apresentava ao início do tratamento um PCR de 26,9mg/dL e no final do mesmo 3,99mg/dL. Tendo em conta estes valores podemos afirmar que, relativamente à condição na qual iniciou o tratamento (contacto com doente com *Klebsiella pneumoniae*), esta melhorou substancialmente.

9.9.Características da amostra dos doentes a realizar gentamicina

Dos 60 doentes que administraram gentamicina no período definido do estudo, apenas 18 reúnem os critérios de seleção e desses, em apenas 6 doentes houve ajuste posológico, isto é, monitorização da terapêutica.

Os doentes a efetuar terapêutica com gentamicina apresentam uma média de idades de $65,61 \pm 16,49$, encontrando-se a maioria dos doentes, internados nos serviços de medicina interna.

Dos doentes que realizaram terapêutica com a gentamicina, 50% correspondiam a indivíduos com uma infeção do local cirúrgico, 33% apresentava ITU e os restantes 17% apresentavam outras infeções, sendo que as percentagens de bactérias isoladas, designadamente, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e *Escherichia coli*, são equivalentes.

Caso 3:

Doente do sexo masculino, 85 anos, 80kg, em internamento no serviço de Medicina III, por ITU e endocardite infecciosa. Iniciou medicação no dia 16 de outubro com gentamicina devido a choque séptico com ponto de partida numa ITU positiva para *Escherichia coli metilino-sensível*.

Foi instituída terapêutica inicial de 3mg/kg/dia, isto é, 240mg de gentamicina por dia.

No início da terapêutica, apresentava uma creatinina sérica de 0,6 mg/dL, no entanto, não sendo considerado este valor, um valor crítico, recorreu-se à monitorização devido à recorrência de ITU por *Escherichia coli metilino-sensível*, neste doente.

O doente apresentava algumas comorbilidades nomeadamente, HTA, dislipidemia e insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Como tal, encontrava-se sob terapêutica com bisoprolol, furosemida, lisinopril, pantoprazol, atorvastatina e ácido acetilsalicílico. Para além disso, o doente desenvolveu anteriormente uma LRA, a qual se encontrava, aquando do início da terapêutica com gentamicina, resolvida.

Tabela 9.5: Valores das concentrações mínimas plasmáticas (vale), concentrações plasmáticas máximas (pico) de gentamicina, valores de creatinina sérica e respetiva clearance, obtidos durante a monitorização de gentamicina relativamente ao doente do caso 3

	Concentração no Pico (mg/L)	Concentração no Vale (mg/L)	Creatinina sérica (mg/dL)	CrCl (mL/min)
16out	-	-	0,6	101,9
1nov	7,5	1,4	-	-
16nov	6,3	3,2	1,4	43,5
22nov	7,1	0,7	1,7	35,5
30nov	8,0	4,5	3,0	20,4

Nota: Os valores de referência para a concentração plasmática de gentamicina em regime de dose única diária no pico, no vale, creatinina sérica e clearance da creatinina são 5-12mg/L, <1mg/L, 0,7-1,2mg/dL e >60ml/min, respetivamente.

Tal como representado na tabela 9.5, no dia 16 de novembro, considerando o valor de concentração de gentamicina no vale de 3,2 $\mu\text{g/ml}$, decidiu-se aumentar o intervalo posológico da terapêutica, de forma a obter a estabilização dos níveis plasmáticos. Desta forma, manteve-se a dose de 240 mg de 36 em 36 h, sendo que as administrações seguintes corresponderiam aos dias 17, 19 e 21 de novembro, respetivamente, sugerindo a necessidade de doseamento da gentamicina no dia 22 de novembro. No dia 22 de novembro, estabeleceu-se um novo regime terapêutico de 160 mg de 36 em 36 h.

A justificação para a diminuição da dose de gentamicina administrada ao doente no dia 22 de novembro, mesmo com a concentração plasmática do vale dentro dos valores de referência, pode estar relacionada com o aumento dos níveis de creatinina sérica para valores acima dos definidos como referência. Como tal e, no dia 30 de novembro, verifica-se um aumento tanto da concentração plasmática de gentamicina no vale como dos níveis de creatinina sérica, o que pode possivelmente indiciar o desenvolvimento inicial de uma disfunção a nível renal.

Relativamente ao PCR, comparando os valores do início (4,76mg/dL) e do fim (1,19mg/dL) da terapêutica com gentamicina, este indica-nos que houve uma melhoria da infeção em questão, apesar dos valores crescentes relativos à creatinina sérica.

Durante o internamento, o doente já se encontrava a fazer cefuroxima quando iniciou terapêutica com gentamicina. Esta é uma situação, em que se verifica a administração de dois fármacos com propriedades nefrotóxicas, podendo induzir toxicidade a nível renal.

Por outro lado, a ICC leva a uma inadequada perfusão renal (e possível LRA) e inadequada ativação do sistema nervoso simpático e do eixo renina-angiotensina-aldosterona ¹¹⁹, podendo conduzir a HTA ¹²⁷.

A HTA equivale a um aumento da pressão que o sangue exerce sobre os vasos sanguíneos durante a sua circulação, representando um fator de risco importante no desenvolvimento de disfunção renal¹²⁸.

Como tal, a pressão arterial alta pode deteriorar os vasos sanguíneos a nível dos rins, reduzindo a sua capacidade de funcionar adequadamente. Quando a pressão do fluxo sanguíneo é elevada, os vasos sanguíneos distendem-se de forma a que o sangue circule mais facilmente¹²⁸. Eventualmente, essa distensão arterial irá enfraquecer os vasos sanguíneos por todo o organismo, incluindo os rins¹²⁸.

Caso os vasos sanguíneos dos rins se encontrem danificados, há a possibilidade de deixarem de efetuar a depuração renal, isto é, remover resíduos e líquidos do organismo. Estes resíduos podem sobretudo, ficar acumulados nos vasos sanguíneos e aumentar ainda mais a pressão sanguínea, levando a um ciclo vicioso entre o aumento da pressão arterial sanguínea e a eventual possibilidade de voltar a desenvolver uma LRA ou na pior das hipóteses, doença renal crónica

¹²⁸.

9.10. Características da amostra dos doentes a realizar vancomicina

Dos 125 doentes sob terapêutica com vancomicina no período definido do estudo, apenas 56 reúnem os critérios de seleção e desses, em apenas 26 doentes houve ajuste posológico, isto é, monitorização da terapêutica.

Os doentes a efetuar terapêutica com gentamicina apresentam uma média de idades de $66,04 \pm 16,87$, encontrando-se a maioria dos doentes, internados nos serviços de medicina interna, maioritariamente devido a infeções respiratórias, sendo que a principal bactéria isolada é a *Staphylococcus aureus*.

Caso 4:

Doente do sexo masculino, 90 anos, 60kg, em internamento no serviço de ortotraumatologia, por MRSA, devido a complicações numa prótese interna.

Os níveis séricos de vancomicina foram sendo acompanhados e monitorizados ao longo de toda a terapêutica do doente que à data, já apresentava um historial clínico de LRA.

Iniciou no dia 12 de novembro, 1000 mg de vancomicina de 12 em 12 h. Após medição dos níveis séricos do vale no dia 14 de novembro, apresentados na tabela 9.10.1, recorreu-se à alteração da terapêutica para 500 mg de 12 em 12 h.

Tabela 9.6: Valores das concentrações mínimas (vale) e das concentrações máximas (pico) assim como níveis de creatinina sérica e respetiva clearance, obtidas durante a monitorização do doente do caso 4.

	Concentração no Pico (mg/L)	Concentração no Vale (mg/L)	Creatinina sérica (mg/dL)	CrCl (mL/min)
12nov	-	-	0,7	59,5
14nov	-	24,0	-	-
19nov	21,5	14,7	-	-
22nov	19,6	11,1	-	-
7dez	-	16,5	-	-
		11,2 (amicacina)		
18dez	-	> 21,2	1,9	21,9

Nota: Os valores de referência para a vancomicina são entre [25-50] mg/L para o pico e entre [15-20] mg/L para o vale. Para a amicacina, o valor de referência para a concentração plasmática no vale em regime de dose única diária é [<5]mg/L.

Dia 16 de novembro, mesmo desconhecendo pico e vale, o médico sugere alteração da dose de vancomicina para 500mg por dia.

No dia 22 de novembro, dados os valores de pico e vale, fora do intervalo de referência, foi necessário proceder a um ajuste terapêutico que consistiu na alteração do regime terapêutico para 750 mg de vancomicina por dia.

No dia 26 de novembro realizaram-se novamente monitorizações de pico e vale, sendo que estes se encontravam dentro dos valores de referência, no entanto, não consta na história clínica quais os valores.

Após 2 dias (dia 28 novembro), o vale apresenta níveis dentro dos valores de referência, no entanto, o valor do pico encontra-se baixo pelo que houve necessidade de aumentar a dose de vancomicina para 850mg por dia.

Devido à presença de um microrganismo multirresistente, no dia 4 de dezembro foi necessário a associação de amicacina, 500 mg de 24 em 24h, à terapêutica já instituída com vancomicina. Ambos os níveis destes fármacos foram monitorizados.

Uma vez instituída terapêutica com amicacina e vancomicina, decidiu-se diminuir a dose de vancomicina administrada para 500 mg por dia.

De forma a estabilizar os níveis de amicacina, tendo em conta as concentrações determinadas para o vale de 11,2 mg/L (tabela 9.10.1), no dia 7 de dezembro, foi suspensa a terapêutica durante 1 dia e novamente reiniciada com 500 mg de 36 em 36 h.

No dia 12 de dezembro, manteve-se a mesma dose de amicacina, no entanto, diminuiu-se o intervalo posológico para administração de 48 em 48 h.

Após 36 dias de terapêutica, a deteção de um vale de vancomicina de 21,2 mg/L (tabela 9.6) associado à ocorrência de sinais de *rash* cutâneo, foi suspensa a terapêutica com vancomicina. De facto, o doente começou a apresentar sinais de *rash* cutâneo ao nível do tronco, a meio da terapêutica que lhe foi instituída, o qual é relacionado com a toma de vancomicina, uma vez que o *rash* piora após a administração do referido fármaco. Este *rash* cutâneo é considerado em várias situações de administração de vancomicina, como uma reação adversa sendo que apresenta uma prevalência de aproximadamente 47% nos casos em que realmente ocorre alguma reação adversa ao antibiótico ¹²⁹.

A vancomicina quando administrada sistemicamente tem sido associada a reações adversas cutâneas. Uma terapêutica com duração prolongada constitui um dos fatores de risco para o desenvolvimento de reações adversas¹³⁰.

Por outro lado, a possibilidade de nefrotoxicidade e ototoxicidade desta terapêutica é elevada, visto que o doente está sob terapêutica de dois agentes com elevado potencial de toxicidade. A amicacina e a vancomicina, quando administradas em conjunto, apresentam um efeito sinérgico e como tal um aumento da nefrotoxicidade e ototoxicidade podendo mesmo levar à diminuição da função renal ou perda auditiva, respetivamente ^{74,131}.

Neste caso em concreto, no último dia de terapêutica, os níveis de creatinina sérica (1,9 mg/dL) e da *clearance* de creatinina (21,9 mL/min), apresentados na tabela 9.10.1, encontravam-se fora dos valores de referência. Estes valores são possíveis indicadores de desenvolvimento de uma nova LRA, dada a história clínica do doente. As LRAs recorrentes, pequenas perdas da função renal e de forma aguda, podem contribuir para o desenvolvimento futuro de insuficiência renal crónica.

Dada a idade do doente, este é por si só um fator de risco agravante para o desenvolvimento de reações adversas, nomeadamente, nefrotoxicidade.

Para além da situação clínica, o progresso da infeção revela-se positivo dados os valores de PCR obtidos no início (9,64mg/dL), comparativamente aos valores obtidos no final (5,0mg/dL) do tratamento.

Discussão

Relativamente a todos os casos clínicos apresentados, não sendo esta uma amostra representativa da generalidade dos casos, é possível observar uma grande influência de patologias já existentes, como são exemplo a HTA e a dislipidémia no desenvolvimento de algum tipo de disfunção a nível da função renal.

Muitas vezes, algumas variáveis clínicas não são consideradas no processo de prescrição de novos fármacos, particularmente, neste caso dos antibióticos ¹⁰.

A identificação de doentes com múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento potencial de nefrotoxicidade e a determinação da duração da terapia auxiliarão também no uso apropriado desses antimicrobianos potentes⁷⁰.

Assim, a função renal é uma variável fisiológica importante que afeta previsivelmente a farmacocinética e, portanto, a eficácia clínica de alguns medicamentos. Para a definição da terapêutica e respetiva posologia a aplicar num doente com função renal diminuída, as características fisiopatológicas do doente e dos fármacos devem ser notavelmente consideradas¹⁰.

Por exemplo, a utilização concomitante de fármacos nefrotóxicos aumenta a probabilidade de desenvolvimento de uma disfunção renal tal como também da toxicidade auditiva, sendo, portanto, extremamente importante a monitorização terapêutica nestes doentes.

Para além disso, a associação entre diuréticos da ança e qualquer um dos antibióticos aqui descritos, pode provocar efeitos adversos a nível do rim, nomeadamente, LRA. Em casos mais graves pode mesmo evoluir para doença renal crónica e limitar de alguma forma a qualidade de vida do utente.

A par da avaliação da função renal, afigura-se igualmente importante o controlo dos efeitos secundários associados à medicação (neste caso com vancomicina) , nomeadamente, reações adversas a nível dermatológico¹²⁹.

De uma forma geral, a monitorização da função renal foi importante, uma vez que em todos os casos abordados existem fatores que podem condicioná-la determinadamente. A MTF nestes casos, foi essencial de forma a não comprometer estados fisiológicos que por si só, já eram complexos e que, um evoluir destes estados fisiológicos poderia limitar muito mais a função renal.

Relativamente ao PCR, o parâmetro avaliado na evolução da inflamação/infeção, evoluiu de forma positiva em todos os casos apresentados, manifestando resultados favoráveis relativamente à situação para o qual foi prescrito o antibiótico em questão.

Conclusão

O CHMP da EMA, reconheceu que as atuais diretrizes terapêuticas salientam a importância da monitorização da terapêutica farmacológica de fármacos de estreita margem terapêutica⁶.

Como tal, a farmacocinética na prática clínica é uma ferramenta essencial, que consiste no acompanhamento terapêutico tendo por vista a individualização da dose, instituição de intervalos posológicos adequados, considerando a variabilidade farmacocinética entre doentes e, auxiliando, particularmente, na prevenção de possíveis efeitos adversos (toxicidade renal e auditiva) relacionados com a sobredosagem e interações medicamentosas¹⁰¹.

Relativamente ao número de administrações diárias, vários estudos demonstraram que uma única administração é tão eficaz quanto o regime de doses múltiplas e não apresenta apenas vantagens farmacodinâmicas como também se encontra associado a um risco significativamente menor de nefrotoxicidade^{40,67}.

Tanto em regime de doses múltiplas diárias ou em regime de dose única diária, a monitorização da terapêutica é certamente bastante importante, considerando para tal, o ajuste das amostras relativas às concentrações plasmáticas máximas e mínimas do fármaco em circulação assim como os níveis de creatinina sérica e a respetiva *clearance*. Portanto, a monitorização da terapêutica é importante do ponto de vista da otimização da eficácia e da minimização da toxicidade⁷⁰.

Assim, o papel do farmacêutico clínico neste campo da farmácia hospitalar revela-se extremamente necessário e indispensável, no que diz respeito à capacidade de monitorizar a terapêutica com estes agentes antimicrobianos e auxiliar o médico na definição das respetivas de posologias⁷⁰. A maioria dos médicos valoriza o papel do farmacêutico clínico na monitorização da terapêutica e no fornecimento de recomendações clínicas.

Bibliografia

1. Pearson, G. J. Evolution in the practice of pharmacy--not a revolution! *CMAJ* **176**, 1295–6 (2007).
2. Abramowitz, P. W. The evolution and metamorphosis of the pharmacy practice model. *Am. J. Heal. Pharm.* **66**, 1437–1446 (2009).
3. Doménech Berrozpe, J., Martínez Lanao, J. & Peraire Guitart, C. Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética. em *Vol. I* (ed. Editorial Síntesis) (Eds) cap.7, 215-235 (2013).
4. Kovacevic, T., Avram, S., Milakovic, D., Spiric, N. & Kovacevic, P. Therapeutic monitoring of amikacin and gentamicin in critically and noncritically ill patients. *J. Basic Clin. Pharm.* **7**, 65 (2016).
5. Cairns, K. A., O'Brien, D. J., Corallo, C. E., Guidone, D. M. & Dooley, M. J. Pharmacist-led therapeutic drug monitoring: implementation of a successful credentialing model. *J. Pharm. Pract. Res.* **47**, 477–482 (2017).
6. CHMP. *EMA_Vancomycin Article 31-1440 Annex II_17-Nov-2017*. (2017).
7. Boucher, H. W. *et al.* Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **48**, 1–12 (2009).
8. Jang, S., Yan, Z. & Lazor, J. Therapeutic drug monitoring: A patient management tool for precision medicine. *Clin. Pharmacol. Ther.* **99**, 148–150 (2016).
9. Balakrishnan, I. & Shorten, R. J. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Ann. Clin. Biochem.* **53**, 333–346 (2015).
10. Doogue, M. P. & Polasek, T. M. Drug dosing in renal disease. *Clin. Biochem. Rev.* **32**, 69–73 (2011).
11. Kang, J.-S. & Lee, M.-H. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *Korean J. Intern. Med.* **24**, 1 (2009).
12. Lesson 1: Introduction to Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Disponível em: https://www.ashp.org/-/media/store_files/p2418-sample-chapter-1.pdf. (Acedido: 2.^a Setembro 2019)
13. Kapoor, G., Saigal, S. & Elongavan, A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* **33**, 300–305 (2017).
14. Ferreira, Wanda; Sousa, João Carlos; Lima, N. Microbiologia. em (ed. LIDEL - edições técnicas lda) 454–469 (2010).
15. Karki, G. Parede celular bacteriana: estrutura, composição e tipos - Notas biológicas online. Disponível em: <https://www.onlinebiologynotes.com/bacterial-cell-wall-structure-composition-types/>. (Acedido: 29.^a Agosto 2019)
16. Sizar, O. & Unakal, C. G. *Gram Positive Bacteria. StatPearls* (StatPearls Publishing, 2019).
17. Zgurskaya, H. I., López, C. A. & Gnanakaran, S. Permeability Barrier of Gram-Negative Cell Envelopes and Approaches to Bypass It. *ACS Infect. Dis.* **1**, 512–522 (2016).

18. Delcour, A. H. Outer membrane permeability and antibiotic resistance. *Biochim. Biophys. Acta - Proteins Proteomics* **1794**, 808–816 (2009).
19. Deck, D. H. & Winston, L. G. «Farmacologia Básica Clínica», T. A. Katzung, A. J. Trevor (Eds.); McGraw-Hill, em *12ª Edição*, *Capítulo 45 pp.* 821–829 (2014).
20. MacDougall, C. & Chambers, H. F. «Goodman & Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica» ". L. L. Brunton, B. A. Chabner, B. C. Knollmann (Eds.); McGraw-Hill Medical, em *12ª Edição*, *Capítulo 54 pp.* 1505–1520 (2012).
21. Deck, D. H. & Winston, L. G. «Farmacologia Básica Clínica», T. A. Katzung, A. J. Trevor (Eds.); McGraw-Hill, em *2ª Edição*, *Capítulo 43 pp.* 802–803 (2014).
22. Therapeutics, P. A. PRACTICAL ANTIMICROBIAL THERAPEUTICS. *Aust. Vet. J.* **76**, 662–663 (1998).
23. MacDougall, C. & Chambers, H. F. «Goodman & Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica» ". L. L. Brunton, B. A. Chabner, B. C. Knollmann (Eds.); McGraw-Hill Medical, em *12ª Edição*, *Capítulo 55 pp.* 1539–1542, 1987 (2012).
24. Kumar, P. *Pharmacology of Specific Drug Groups: Antibiotic Therapy. Pharmacology and Therapeutics for Dentistry: Seventh Edition* (Elsevier, 2016). doi:10.1016/B978-0-323-39307-2.00033-3
25. Sousa, J. C. Manual de Antibióticos Antibacterianos. em (2006).
26. De Waele, J. J. & De Neve, N. Aminoglycosides for life-threatening infections: A plea for an individualized approach using intensive therapeutic drug monitoring. *Minerva Anesthesiol.* **80**, 1135–1142 (2014).
27. Pagès, J.-M. & Amaral, L. Mechanisms of drug efflux and strategies to combat them: Challenging the efflux pump of Gram-negative bacteria. *Biochim. Biophys. Acta - Proteins Proteomics* **1794**, 826–833 (2009).
28. Deck, D. H. & Winston, L. G. «Farmacologia Básica Clínica», T. A. Katzung, A. J. Trevor (Eds.); McGraw-Hill, em *12ª Edição*, *Capítulo 43 pp.* 792 (2014).
29. Li, X.-Z., Plésiat, P. & Nikaido, H. The Challenge of Efflux-Mediated Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacteria. *Clin. Microbiol. Rev.* **28**, 337–418 (2015).
30. Krause, K. M., Serio, A. W., Kane, T. R. & Connolly, L. E. Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **6**, a027029 (2016).
31. Patel, S., Preuss, C. V. & Bernice, F. *Vancomycin. StatPearls* (StatPearls Publishing, 2019).
32. Kang, H. K. & Park, Y. Glycopeptide antibiotics: Structure and mechanisms of action. *J. Bacteriol. Virol.* **45**, 67–78 (2015).
33. Zeng, D. *et al.* Approved Glycopeptide Antibacterial Drugs: Mechanism of Action and Resistance. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **6**, (2016).
34. Bartlett, J. G., Auwaerter, P. G., Pham, P. A., Johns Hopkins Medicine. & Johns Hopkins POC-IT Center. *The Johns Hopkins ABX guide : diagnosis and treatment of infectious diseases.* (Jones and Bartlett Publishers, 2010).
35. Tamma, P. D., Cosgrove, S. E. & Maragakis, L. L. Combination Therapy for Treatment

- of Infections with Gram-Negative Bacteria. *Clin. Microbiol. Rev.* **25**, 450–470 (2012).
36. Tulane University. Antimicrobials [TUSOM | Pharmwiki]. *revision at 2019* Disponível em: <http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/antimicrobials>. (Acedido: 30.^a Julho 2019)
 37. Hirzel, C., Hirzberger, L., Furrer, H. & Endimiani, A. Bactericidal activity of penicillin, ceftriaxone, gentamicin and daptomycin alone and in combination against *Aerococcus urinae*. *Int. J. Antimicrob. Agents* **48**, 271–276 (2016).
 38. Leggett, J. E. Aminoglycosides. *Infectious Diseases (Fourth Edition)*. em 1233–1238 (2017).
 39. Recomendação para a utilização de fármacos rede nacional de cuidados continuados integrados recomendação para a utilização de fármacos Unidade de Missão para os Cuidados Continuados Integrados. *Direção Geral de Saúde* (2010). Disponível em: <http://www.acss.min-saude.pt/wp-content/uploads/2016/10/Prontuario-RNCCI.pdf>. (Acedido: 21.^a Agosto 2019)
 40. Groman, R. P. Aminoglycosides. em *Small Animal Critical Care Medicine* 830–834 (Elsevier, 2009). doi:10.1016/B978-1-4160-2591-7.10196-1
 41. Munita, J. M. & Arias, C. A. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol. Spectr.* **4**, (2016).
 42. Scientific Advisory Group on Antimi. Reflection paper on the use of third and fourth generation cephalosporins in food producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **32**, 515–533 (2009).
 43. Strateva, T. & Yordanov, D. *Pseudomonas aeruginosa* - A phenomenon of bacterial resistance. *J. Med. Microbiol.* **58**, 1133–1148 (2009).
 44. Lowy, F. D. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Invest.* **111**, 1265–73 (2003).
 45. Hilmer, S. N. *et al.* Gentamicin pharmacokinetics in old age and frailty. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **71**, 224–31 (2011).
 46. Mangoni, A. A. & Jackson, S. H. D. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **57**, 6–14 (2004).
 47. Udy, A. A., Roberts, J. A., Lipman, J. & Blot, S. The effects of major burn related pathophysiological changes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug use: An appraisal utilizing antibiotics. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **123**, 65–74 (2018).
 48. Cota, J. M. *et al.* Intravenous Antibiotic and Antifungal Agent Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Dosing in Adults with Severe Burn Injury. *Clin. Ther.* **38**, 2016–31 (2016).
 49. Pai, M. P. & Bearden, D. T. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients: Insights from the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy* **27**, 1081–1091 (2007).
 50. Alobaid, A. S., Hites, M., Lipman, J., Taccone, F. S. & Roberts, J. A. Effect of obesity

- on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: A structured review. *Int. J. Antimicrob. Agents* **47**, 259–268 (2016).
51. Nayak-Rao, S. Aminoglycoside use in renal failure. *Indian J. Nephrol.* **20**, 121–4 (2010).
 52. Barber, K. E., Bell, A. M., Stover, K. R. & Wagner, J. L. «Intravenous Vancomycin Dosing in the Elderly: A Focus on Clinical Issues and Practical Application». *Drugs Aging* **33**, 845–854 (2016).
 53. Qian, X., Du, G., Weng, C., Zhou, H. & Zhou, X. Evaluation of the variability and safety of serum trough concentrations of vancomycin in patients admitted to the intensive care unit. *Int. J. Infect. Dis.* **60**, 17–22 (2017).
 54. Anderson, G. D. Chapter 1 Gender Differences in Pharmacological Response. *Int. Rev. Neurobiol.* **83**, 1–10 (2008).
 55. Durand, C., Bylo, M., Howard, B. & Belliveau, P. Vancomycin Dosing in Obese Patients: Special Considerations and Novel Dosing Strategies. *Ann. Pharmacother.* **52**, 580–590 (2018).
 56. Monteiro, J. F., Hahn, S. R., Gonçalves, J. & Fresco, P. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. *Pharmacol. Res. Perspect.* **6**, e00420 (2018).
 57. Rybak, M. *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am. J. Heal. Pharm.* **66**, 82–98 (2009).
 58. Jackson, J., Chen, C. & Buising, K. Aminoglycosides: how should we use them in the 21st century? *Curr. Opin. Infect. Dis.* **26**, 516–25 (2013).
 59. Avent, M. L., Rogers, B. A., Cheng, A. C. & Paterson, D. L. Current use of aminoglycosides: Indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. *Intern. Med. J.* **41**, 441–449 (2011).
 60. Papich, M. G. Gentamicin Sulfate. *Saunders Handb. Vet. Drugs* 353–355 (2016). doi:10.1016/B978-0-323-24485-5.00280-1
 61. Matzke, G. R., Zhanel, G. G. & Guay, D. R. P. Clinical Pharmacokinetics of Vancomycin. *Clin. Pharmacokinet.* **11**, 257–282 (1986).
 62. Rubinstein, E. & Keynan, Y. «Vancomycin Revisited - 60 Years Later». *Front. Public Heal.* **2**, 217 (2014).
 63. A EMA recomenda mudanças na prescrição de informações sobre antibióticos com vancomicina | Agência Europeia de Medicamentos. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-changes-prescribing-information-vancomycin-antibiotics>. (Acedido: 26.^a Agosto 2019)
 64. Bartlett, J. G., Auwaerter, P. G., Pham, P. A., Johns Hopkins Medicine. & Johns Hopkins POC-IT Center. *The Johns Hopkins ABX guide : diagnosis and treatment of infectious diseases*. (Jones and Bartlett Publishers, 2010).
 65. Bruniera, F. R. *et al.* The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: A review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **19**, 694–700 (2015).

66. O'Sullivan, M. E. *et al.* Towards the Prevention of Aminoglycoside-Related Hearing Loss. *Front. Cell. Neurosci.* **11**, 325 (2017).
67. Ben Romdhane, H. *et al.* Interest of therapeutic drug monitoring of aminoglycosides administered by a monodose regimen. *Néphrologie & Thérapeutique* **15**, 110–114 (2019).
68. Banerjee, S., Narayanan, M. & Gould, K. Monitoring aminoglycoside level. *BMJ* **345**, 1–5 (2012).
69. Modongo, C. *et al.* Amikacin Concentrations Predictive of Ototoxicity in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* **59**, 6337–43 (2015).
70. Destache, C. J. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity - A focus on monitoring: A review of literature. *J. Pharm. Pract.* **27**, 562–566 (2014).
71. Godin, M., Murray, P. & Mehta, R. L. Clinical approach to the patient with AKI and sepsis. *Semin. Nephrol.* **35**, 12–22 (2015).
72. Wong-Beringer, A. & T. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int. J. Antimicrob. Agents* **37**, 95–101 (2011).
73. Forouzesh, A., Moise, P. A. & Sakoulas, G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob. Agents Chemother.* **53**, 483–6 (2009).
74. Filippone, E. J., Kraft, W. K. & Farber, J. L. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin. Pharmacol. Ther.* **102**, 459–469 (2017).
75. Rybak, M. J. *et al.* Vancomycin Therapeutic Guidelines: A Summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin. Infect. Dis.* **49**, 325–327 (2009).
76. Álvarez, R., López Cortés, L. E., Molina, J., Cisneros, J. M. & Pachón, J. Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **60**, 2601–9 (2016).
77. Bamgbola, O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* **7**, 136–47 (2016).
78. Version control and change history Clinical Guideline Clinical Practice Guideline for Dosing and Monitoring of Vancomycin in Adults. em *South Australian expert Advisory Group on Antibiotic Resistance (SAAGAR)* 2016
79. Bartlett, J. G., Auwaerter, P. G. & Pham, P. A. «Vancomycin». 856 (2010). Disponível em: <http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/vancomycin>.
80. Molina, F., González, M., Guerra, A., Muñoz, F. & Mendoza, R. Farmacocinética y farmacodinamia de los antibióticos en el paciente críticamente enfermo. Primera parte. *Acta Colomb. Cuid. Intensivo* **16**, 95–101 (2016).
81. Portuguesa, R., Saúde, S. N. de & Infarmed. Orientações: Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Nº7 **Setemb**, (2018).
82. Sykes, J. E. & Papich, M. G. Principles of Antiinfective Therapy. em *Canine and Feline Infectious Diseases* 46–53 (Elsevier, 2013). doi:10.1016/B978-1-4377-0795-3.00006-5
83. Rybak, M. J. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin.

- Clin. Infect. Dis.* **42**, S35–S39 (2006).
84. Doménech Berrozpe, J., Martínez Lanao, J. & Peraire Guitart, C. Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética. em *Vol. I* (ed. Editorial Síntesis) (Eds) cap.11, 297-366 (2013).
 85. Dong, O. M. *et al.* Pharmacy in the Era of Precision Medicine: Challenges and Solutions for Future Pharmacy Practice. *Am. J. Pharm. Educ.* **82**, ajpe6652 (2017).
 86. Infarmed. *Resuma das Características do Medicamento - Amicacina*.
 87. Lizlerova, K. Amikacin Prescribing Guideline for Adult Patients. Disponível em: <https://www.nuh.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93jjm4n6141.pdf&ver=12896>. (Acedido: 27.^a Agosto 2019)
 88. Infarmed. *Resumo das Características do Medicamento - Gentamicina*. (2018).
 89. Clarkson, A. ONCE DAILY GENTAMICIN PRESCRIBING GUIDELINES FOR ADULT PATIENTS Contents Page. Disponível em: <https://www.nuh.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93jjm4n637>. (Acedido: 22.^a Agosto 2019)
 90. Infarmed. *Resumo das Características do Medicamento - Vancomicina*.
 91. Summary of product characteristics - Oral Vancomycin. 68–102 Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/vancomycin-article-31-referral-annex-iii_en.pdf. (Acedido: 1.^a Setembro 2019)
 92. Pirmohamed, M. Pharmacokinetics for the prescriber. *Med. (United Kingdom)* **44**, 412–415 (2016).
 93. Tawanda, G. «Goodman & Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica» ". L. L. Brunton, B. A. Chabner, B. C. Knollmann (Eds.); McGraw-Hill Medical., em *12^a Edição*, Capítulo 48 pp. 1365–1383 (2012).
 94. Smith, B. S., Yogaratnam, D., Levasseur-Franklin, K. E., Forni, A. & Fong, J. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest* **141**, 1327–1336 (2012).
 95. Dosagem de Vancocin (vancomicina), indicações, interações, efeitos adversos. *Drugs & Neutraceuticals* Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/firvanq-vancocin-vancomycin-342573>. (Acedido: 17.^a Agosto 2019)
 96. Benson, J. M. Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Older Adults. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **31**, 609–617 (2017).
 97. Golper, T. A. *et al.* Vancomycin pharmacokinetics, renal handling, and nonrenal clearances in normal human subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* **43**, 565–570 (1988).
 98. Bae, S. H. *et al.* Application of pharmacometrics in pharmacotherapy: Open-source software for vancomycin therapeutic drug management. *Pharmaceutics* **11**, (2019).
 99. Ghiculesco, R. Abnormal laboratory results: Therapeutic drug monitoring: which drugs, why, when and how to do it. *Aust. Prescr.* **31**, 42–44 (2008).
 100. Bayer, W. H. Therapeutic drug monitoring Clinical Guide. *West. J. Med.* **1**, 47–48 (2008).

101. Shipkova, M. & Christians, U. Improving Therapeutic Decisions. *Ther. Drug Monit.* **41**, 111–114 (2019).
102. Birkett, D. J. Pharmacokinetics made easy: Therapeutic drug monitoring. *Aust. Prescr.* **20**, 9–11 (1997).
103. Jager, N. G. L., van Hest, R. M., Lipman, J., Taccone, F. S. & Roberts, J. A. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **9**, 961–979 (2016).
104. Dasgupta, A. Introduction to Therapeutic Drug Monitoring. em *Therapeutic Drug Monitoring* 1–29 (Elsevier, 2012). doi:10.1016/B978-0-12-385467-4.00001-4
105. Eppenga, W. L. *et al.* Drug therapy management in patients with renal impairment: how to use creatinine-based formulas in clinical practice. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **72**, 1433–1439 (2016).
106. Figueras, A. *Review of the evidence to include TDM in the Essential in vitro Diagnostics List and prioritization of medicines to be monitored REPORT.* (2019).
107. McCudden, C. R. Quality, origins and limitations of common therapeutic drug reference intervals. *Diagnosis (Berlin, Ger.)* **5**, 47–61 (2018).
108. Therapeutic Drug Monitoring. *NHS Foundation Trust* Disponível em: <http://www.pathology.leedsth.nhs.uk/pathology/ClinicalInfo/Biochemistry/TherapeuticDrugMonitoring.aspx>. (Acedido: 2.^a Setembro 2019)
109. Jenkins, A. *et al.* Amikacin use and therapeutic drug monitoring in adults: do dose regimens and drug exposures affect either outcome or adverse events? A systematic review. *J. Antimicrob. Chemother.* **71**, 2754–2759 (2016).
110. Agência Europeia de Medicamentos I. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en>. (Acedido: 20.^a Agosto 2019)
111. Frazee, E. N. *et al.* Serum cystatin C predicts vancomycin trough levels better than serum creatinine in hospitalized patients: a cohort study. *Crit. Care* **18**, R110 (2014).
112. Hughes, D. & Malson, G. Therapeutic drug monitoring — Medicines Formulary. *NHS Found. Trust* **Version 8**, (2015).
113. Roberts, J. A. & Lipman, J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit. Care Med.* **37**, 840–851 (2009).
114. Matzke, G. R., Zhanel, G. G. & Guay, D. R. P. Clinical Pharmacokinetics of Vancomycin. *Clin. Pharmacokinet.* **11**, 257–282 (1986).
115. Pharmacists, S. A. & Policy, P. NHS Grampian Acute Sector Summary Guideline for Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in Adults. *NSH Guidel.* (2015).
116. Group, A. S. Amikacin Amikacin. 1–7 (2013). Disponível em: <https://www.surreyandsussex.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/Amikacin-Therapeutic-drug-monitoring.pdf>. (Acedido: 10.^a Agosto 2019)
117. Garraghan, F. & Rachael Fallon. Gentamicin: dose regimens and monitoring. *Pharm. J.* (2015). doi:10.1211/PJ.2015.20069096
118. Csteen. Clinical Guideline Aminoglycoside: recommendations for use, dosing and

- monitoring. (2017). Disponível em: https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/e4c8cb004877c5c3a295f67675638bd8/Clinical_Guideline_Aminoglycosides_v2.1_06.06.2019.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-e4c8cb004877c5c3a295f67675638bd8-mN5T8GR. (Acedido: 1.^a Setembro 2019)
119. Shimada, M., Dass, B. & Ejaz, A. A. Evaluation of elevated creatinine. *BMJ Best Pract. January*, (2018).
 120. Jhee, J. H., Hwang, S. D., Song, J. H. & Lee, S. W. Upper Normal Serum Creatinine Concentrations as a Predictor for Chronic Kidney Disease: Analysis of 14 Years' Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES). *J. Clin. Med.* **7**, (2018).
 121. Zadrozniak, M., Szymanski, M. & Luszczki, J. J. Vitamin C alleviates ototoxic effect caused by coadministration of amikacin and furosemide. *Pharmacol. Reports* **71**, 351–356 (2019).
 122. Das, S., Behera, S. K., Xavier, A. S., Dharanipragada, S. & Selvarajan, S. Are drug-drug interactions a real clinical concern? *Perspect. Clin. Res.* **10**, 62–66 (2019).
 123. Ho, K. M. & Power, B. M. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia* **65**, 283–293 (2010).
 124. Makris, K. & Spanou, L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin. Biochem. Rev.* **37**, 85–98 (2016).
 125. Yang, B. *et al.* Intravascular Administration of Mannitol for Acute Kidney Injury Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* **9**, e85029 (2014).
 126. Khalili, H., Bairami, S. & Kargar, M. Antibiotics induced acute kidney injury: Incidence, risk factors, onset time and outcome. *Acta Med. Iran.* **51**, 871–878 (2013).
 127. Yang, T. & Xu, C. Physiology and Pathophysiology of the Intrarenal Renin-Angiotensin System: An Update. *J. Am. Soc. Nephrol.* **28**, 1040–1049 (2017).
 128. High Blood Pressure & Kidney Disease | NIDDK. Disponível em: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/high-blood-pressure>. (Acedido: 2.^a Setembro 2019)
 129. An, S.-Y. *et al.* Vancomycin-associated spontaneous cutaneous adverse drug reactions. *Allergy. Asthma Immunol. Res.* **3**, 194–8 (2011).
 130. Barron, J., Lattes, A. & Marcus, E.-L. Rash induced by enteral vancomycin therapy in an older patient in a long-term care ventilator unit: case report and review of the literature. *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* **14**, 73 (2018).
 131. Jiang, M., Karasawa, T. & Steyger, P. S. Aminoglycoside-Induced Cochleotoxicity: A Review. *Front. Cell. Neurosci.* **11**, 308 (2017).