

# MONITORIZAÇÃO INDIVIDUALIZADA DA TERAPÊUTICA COM GENTAMICINA POR MÉTODOS FARMACOCINÉTICOS

## Que Método escolher?

ANTÓNIO CARVALHO, CÂNDIDA FONSECA, FÁTIMA FALCÃO, TERESA AIRES PEREIRA, OLGA FREITAS, ANA PARRINHA, MÓNICA COSTA, MARIA JOSÉ RODRIGUES, FÁTIMA CEIA, A. SALES LUIS

Serviço de Medicina, Serviços Farmacêuticos. Hospital de S. Francisco Xavier. Lisboa

### RESUMO

A gentamicina apresenta uma excelente relação custo/benefício no tratamento das infecções por bactérias aeróbias Gram negativas. O seu uso na prática clínica pode ser limitado pela estreita margem terapêutica, que condiciona uma elevada incidência de efeitos tóxicos, nomeadamente de nefrotoxicidade, sobretudo em doentes com outros potenciais factores de risco. À semelhança de outros Autores, encontramos, em estudo retrospectivo realizado em 1992 no nosso Serviço de Medicina, uma incidência de 22,5% de nefrotoxicidade relacionada com a gentamicina, em doentes tratados com este antibiótico segundo regime posológico empiricamente ajustado. Os vários nomogramas propostos, baseados na clearance da creatinina, mostraram taxas de erro significativas na previsão de regimes posológicos individualizados. Os métodos farmacocinéticos têm permitido uma individualização da terapêutica com gentamicina garantindo maior segurança e eficácia. Este estudo prospectivo, iniciado em Março de 1993 e com a duração de um ano, teve como objectivo a individualização da terapêutica com gentamicina por métodos farmacocinéticos, em doentes com um ou mais factores de risco associados de nefrotoxicidade. Pretende-se, com a monitorização farmacocinética atingir em 24 a 48 horas níveis séricos terapêuticos – concentrações mínimas de gentamicina (CMG) entre 0,5 e 2 µg/ml e mantê-los no decurso da terapêutica, evitando quer os níveis tóxicos quer os sub-terapêuticos. Avaliamos ainda a incidência de nefrotoxicidade relacionada com o fármaco nesta população. Estudámos 20 doentes, 18 homens e 2 mulheres com idade média de 59,6 anos (19 a 85). Todos os doentes apresentavam um ou mais factores de risco potencial para nefrotoxicidade, idade superior a 65 anos: 13, insuficiência renal: 6, fármacos potencialmente nefrotóxicos: 10, terapêutica com diuréticos: 4, desidratação: 5, insuficiência cardíaca congestiva: 3, diabetes mellitus: 3, hipertensão arterial: 3. Nos primeiros 10 doentes utilizámos o método de Sawchuk-Zaske e nos outros 10 doentes o método Bayesiano, sendo os regimes posológicos ajustados de acordo com os parâmetros farmacocinéticos de cada doente: volume de distribuição, constante de eliminação e semi-vida do fármaco. Não havia diferenças significativas entre as duas subpopulações quanto a idade média, sexo e potenciais factores de risco para nefrotoxicidade. Nos doentes monitorizados com o método de Sawchuk-Zaske obtiveram-se 53 determinações da CMG: 86,8% em níveis terapêuticos, 7,5% em níveis tóxicos e 5,7% subterapêuticos. Com o método Bayesiano, das 44 determinações da CMG 86,3% estavam em níveis terapêuticos, 2,4% tóxicos e 11,3% subterapêuticos. Verificámos uma grande variabilidade dos valores dos parâmetros farmacocinéticos, quer intra-individual, quer inter-individual, o que explica a ampla variação das doses totais diárias administradas a estes doentes (30 a 320 mg/dia). Não se registou qualquer caso de nefrotoxicidade relacionada com a gentamicina. Ambos os métodos permitiram utilizar gentamicina com segurança e eficácia, com resultados sobreponíveis, em doentes com insuficiência renal e outros factores de risco potencial para nefrotoxicidade.

## SUMMARY

**Individualized Dosage Regimens of Gentamicin by Pharmacokinetic Methods.  
What Method to use?**

Gentamicin has an excellent cost/efficacy ratio for gram negative infections treatment. Its use is often limited in clinical practice by its narrow safety margins and a high incidence of toxicity. Gentamicin related nephrotoxicity is a major adverse effect, mostly in patients with other concomitant potential risk factors. As many other Authors we have found in our Internal Medicine Service during 1992 a gentamicin related nephrotoxicity incidence of 22,5%. Various empiric methods and nomograms have shown a significant incidence of error in predicting individualized gentamicin dosage regimens. Pharmacokinetics methods have demonstrated much better results regarding efficacy and toxicity. The aim of this prospective study carried out during 1993-1994 was to individualise by pharmacokinetics methods dosage regimens of gentamicin in patients with one or more concomitant risk factors of nephrotoxicity. The purpose of pharmacokinetics dosage regimens has been to achieve trough serum concentrations of gentamicin in therapeutics range – 0,5 to 2µg/ml – on the first 24 to 48 hours of treatment, and the maintenance in this range during all the treatment, avoiding both toxic and under therapeutic levels. The incidence of gentamicin related nephrotoxicity has been evaluated in this population. Twenty patients were studied: 18 males and 2 females aged 59,6 years (19 to 85). All had one or more potential risk factors for nephrotoxicity – 65 years or more: 13, previous renal failure: 6, other nephrotoxic drugs: 10, diuretics: 4, dehydration: 5, congestive heart failure: 5, diabetes: 3, hypertension: 3. For the first 10 patients gentamicin dosage regimens have been determined by Sawchuk-Zaske pharmacokinetics method and for the subsequent 10 patients by Bayesian method. The two subpopulations had no significant differences regarding mean age, sex and potential risk factors for nephrotoxicity. Results of Sawchuk-Zaske method: 53 trough gentamicin serum concentration were obtained; 86,8% were within the therapeutic range, 7,5% were toxic and 5,7% were under therapeutic. Results of Bayesian method: 44 determinations of gentamicin through concentrations were obtained; 86,3% within therapeutic range, 2,4% were toxic and 11,3% were under therapeutic. A great variability in pharmacokinetic patient's profile has been found and explains the great variability of individualized dosage regimens of gentamicin (30 to 320mg/day). No patients had gentamicin related nephrotoxicity. Both pharmacokinetics methods lead to a efficient and save employment of gentamicin in patients with previous renal failure and other potential risk factors for nephrotoxicity.

## INTRODUÇÃO

A gentamicina é considerado o aminoglicosido de escolha para uso corrente nas infecções por bactérias aeróbias Gram negativas, utilizado em monoterapia ou em associação com outros antibióticos. Apresenta uma estreita margem terapêutica e está associada a efeitos tóxicos bem conhecidos e documentados: nefrotoxicidade, ototoxicidade, bloqueio neuromuscular, reacções de hipersensibilidade, alterações do Sistema Nervoso Central e gasto-intestinais que tal como o efeito terapêutico são dependentes dos níveis séricos do antibiótico<sup>1</sup>.

Dos efeitos secundários relacionados com a terapêutica com gentamicina, a nefrotoxicidade é o mais frequente, sobretudo quando este fármaco é administrado a grupos de risco: doentes idosos, febris, com alterações da volémia, insuficiência renal prévia ou terapêutica concomitante com outros fármacos potencialmente nefrotóxicos. Nestes doentes, ainda que o regime posológico instituído seja empíricamente corrigido, situação que se verifica habitualmente, o risco de nefrotoxicidade mantém-se<sup>1-3</sup>.

Todos os nomogramas e tabelas de dosagem baseados na clearance da creatinina, propostos para ajustamento da terapêutica com aminoglicosidos, mostraram taxas de erro significativas na previsão de regimes posológicos adequadamente individualizados. A existência de uma baixa correlação entre a eliminação da gentamicina e a

função renal, bem como a variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos (volume de distribuição, constante de eliminação, semivida) e factores de ordem clínica não incluídos nos nomogramas, justificam as taxas de erro acima mencionadas<sup>4,5</sup>.

Vários estudos demonstraram que a incidência da nefrotoxicidade associada à terapêutica com gentamicina, é constante e varia entre 2% e 55,5% de acordo com as características da população estudada (*Quadro 1*). Em estudo retrospectivo efectuado no Serviço de Medicina do Hospital de S. Francisco Xavier, avaliámos a nefrotoxicidade associada ao uso de gentamicina administrada segundo regimes posológicos empíricamente ajustados, em 49 doentes durante o ano de 1992, encontramos uma incidência de nefrotoxicidade de 22,5%.

A aplicação dos diferentes métodos farmacocinéticos à prática clínica tem permitido obter um máximo de eficácia terapêutica com uma incidência mínima de efeitos adversos, dado que a resposta farmacológica à maioria dos fármacos se correlaciona melhor com os níveis séricos atingidos do que com a dose administrada. O grau de precisão dos diferentes métodos farmacocinéticos tem sido comparado e, apesar de diferentes, todos eles apresentam vantagens em relação a métodos empíricos e nomogramas<sup>8-11</sup>.

Através de protocolo de colaboração dos Serviços Farmacêuticos e do Serviço de Medicina do Hospital de S.

Quadro 1 – Incidência da nefrotoxicidade da gentamicina

Estudos	Incidência %	N.º doentes
Lane AZ et al 1977	9,8	97
Love LJ et al 1977	2	58
Schentag JJ et al 1979	23	47
Plut ME et al 1979	36	121
Matzke GR et al 1980	10,2	49
Smith CR et al 1980	26	72
Kumin GD 1980	55,2	29
Schentag JJ et al 1981	24	120
Cimino et al 1987	18	148
Rybak et al 1990	11	103
Sayers J et al 1993	12	67

Adaptado de Zask D E et al<sup>1</sup> e de Sayers J et al<sup>6</sup>

Francisco Xavier teve início em Março de 1993, a monitorização individualizada da terapêutica com gentamicina, de acordo com as concentrações séricas e parâmetros farmacocinéticos do doente.

Apresentam-se os resultados dos primeiros doze meses de monitorização individualizada da terapêutica com gentamicina por dois métodos farmacocinéticos, que comparamos.

## OBJECTIVOS

A necessidade de diminuir a incidência de nefrotoxicidade relacionada com a gentamicina, os dados promissores da literatura mundial quanto à eficácia e segurança deste antibiótico quando monitorizado por métodos farmacocinéticos e a recente e por vezes controversa experiência de utilização dos vários métodos de monitorização farmacocinética, conduziram a este estudo prospectivo. Decorreu no Serviço de Medicina Interna do Hospital de S. Francisco Xavier e incidiu sobre doentes adultos, do foro da Medicina Interna, com potenciais factores de risco para nefrotoxicidade.

Foi objectivo principal deste estudo avaliar a eficácia e segurança da terapêutica com gentamicina instituída de modo individualizado, de acordo com os parâmetros farmacocinéticos do doente e a sua evolução clínica. Procurámos instituir regimes posológicos que conduzissem à obtenção de níveis terapêuticos de gentamicina nas primeiras 24-48 horas adequados ao tipo, local, e gravidade da infecção, bem como a sua manutenção, evitando-se quer níveis tóxicos, quer sub-terapêuticos.

Avaliamos a eficácia da antibioterapia instituída e a incidência de nefrotoxicidade relacionada com a gentamicina na população estudada.

O estudo envolveu ainda a comparação dos métodos farmacocinéticos de Sawchuk-Zaske e Bayesiano.

## METODOLOGIA

Os dez primeiros doentes foram monitorizados segundo o método farmacocinético de Sawchuk-Zaske<sup>12</sup>. Este método pressupõe que a gentamicina é um fármaco que

obedece ao modelo aberto de um compartimento com eliminação segundo cinética linear.

Nestes primeiros doentes as doses de carga e manutenção foram determinadas por Nomograma de Sarussi - Hull de modo a obter níveis terapêuticos de gentamicina em 24-48 horas<sup>13</sup>. O estado clínico do doente, tipo e local de infecção e o agente etiológico conhecido ou suspeito, bem como a idade, sexo, peso, altura e creatinina sérica foram factores determinantes nesta primeira opção terapêutica.

Após a obtenção dos primeiros níveis séricos (concentrações mínima e máxima) calcularam-se os parâmetros farmacocinéticos do doente: volume de distribuição (Vd), constante de eliminação (Ke) e semi-vida (t 1/2), que permitiram o ajustamento do regime posológico inicialmente instituído.

A gentamicina foi administrada por via endovenosa durante meia hora. A primeira colheita de sangue para determinação de gentamicinémia foi efectuada 3 a 4 semividas após o estabelecimento do regime posológico. Sempre que houve necessidade clínica ou laboratorial de proceder a ajustamento do mesmo, efectuaram-se novas colheitas de sangue para confirmação de que os níveis séricos agora obtidos se situavam dentro da janela terapêutica.

Definiram-se como concentrações séricas de gentamicina máxima (C<sub>máx</sub> = pico) e mínima (C<sub>mín</sub> = vale) as obtidas respectivamente 1/2 hora após o final da perfusão e uma hora antes da administração seguinte.

Uma vez atingidos os níveis desejados de pico e vale, novas determinações séricas de gentamicina foram efectuadas com intervalos de 48 a 72 horas, a menos que se tenha verificado alteração da função renal, da volémia ou do estado hemodinâmico do doente, situações que obrigaram a uma monitorização mais frequente da gentamicinémia.

Nos restantes 10 doentes, utilizou-se o método Bayesiano, método farmacocinético baseado no teorema de Bayes, que insere inicialmente o doente em estudo, numa população tipo com dados demográficos e características clínicas idênticas, cujos parâmetros farmacocinéticos foram estatisticamente determinados, permitindo instituir doses de carga e de manutenção, bem como o intervalo de administração<sup>14</sup>.

Após a obtenção das primeiras determinações séricas de gentamicina, os parâmetros farmacocinéticos calculados por este método substituem progressivamente os da população tipo na qual foi previamente inserido o nosso doente, individualizando-o. Assim, determinações subsequentes permitem definir um perfil farmacocinético que vai depender cada vez menos do modelo populacional.

A semelhança do que aconteceu quando se utilizou o método de Sawchuk-Zaske, os primeiros níveis séricos de gentamicina foram obtidos 3 a 4 semi-vidas após a instituição da terapêutica. Sempre que estes corresponderam aos desejados, concentrações adicionais só foram determinadas cada 48 a 72 horas, desde que a situação clínica e os parâmetros hemodinâmicos do doente se mantivessem estáveis.

As amostras de sangue foram colhidas para tubos heparinizados o método utilizado no Laboratório de Patologia Clínica do nosso Hospital para determinação das concentrações séricas de gentamicina é o FPIA (fluorescence polarization on immunoassay) Tdx, Abott Diagnostics.

Foram aceites como valores terapêuticos de gentamicinemia concentrações mínimas entre 0.5 e 2 µg / ml e concentrações máximas entre 6 e 8 µg/ml.

Comparamos a percentagem de determinações séricas dentro dos limites terapêuticos, em níveis tóxicos e sub-terapêuticos obtidas pelos dois métodos.

Determinamos a incidência de nefrotoxicidade relacionada com a gentamicina, quando administrada segundo os dois métodos farmacocinéticos descritos, na população estudada.

Constituiu critério de insuficiência renal valores de creatinina sérica superiores a 1.1 mg /dl, valor de referência do nosso laboratório. Definimos nefrotoxicidade desencadeada ou potenciada pela gentamicina quando se verificou uma subida da creatinémia para valores superiores a 1,1 mg/dl em doentes com creatinémia normal, ou um agravamento de uma insuficiência renal prévia durante ou após a antibioterapia.

Avaliamos a eficácia terapêutica da antibioterapia instituída, com base nos seguintes critérios: resolução do quadro infeccioso por regressão da sintomatologia clínica, da febre e dos parâmetros laboratoriais de infeção.

## POPULAÇÃO

A população a que se refere este estudo foi constituída por 20 doentes, 18 do sexo masculino e 2 do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 19 e os 85 anos, sendo a idade média de  $59,6 \pm 23,5$  anos.

Na impossibilidade de monitorizar todos os doentes do foro médico medicados com gentamicina, na fase inicial de introdução e avaliação deste novo método, constituiu critério de selecção dos doentes a existência de um ou mais factores de risco de potencial nefrotoxicidade.

Os factores de risco de maior incidência nesta população foram: idade superior a 65 anos (65 %) e terapêutica concomitante com fármacos potencialmente nefrotóxicos ou que potenciem a nefrotoxicidade da gentamicina (60 %). De salientar que 30 % dos doentes apresentavam insuficiência renal prévia. Os restantes factores de risco relacionavam-se com outras situações clínicas ou doenças associadas: desidratação, insuficiência cardíaca congestiva, sepsis, diabetes mellitus e terapêutica com diuréticos (Fig. 1). Todos estes factores de risco, ao condicionarem a função renal, alterarem a volémia ou o estado hemodinâmico do doente, conduzem a modificações dos parâmetros farmacocinéticos que podem levar à acumulação tóxica de gentamicina no organismo.

A maioria dos doentes (60 %) apresentavam três ou mais factores de risco de potencial nefrotoxicidade associados (Fig.2).

Todos os doentes apresentaram febre superior a  $37,5^{\circ}$  C e o quadro infeccioso que predominou foi a infeção respiratória baixa (Fig.3).

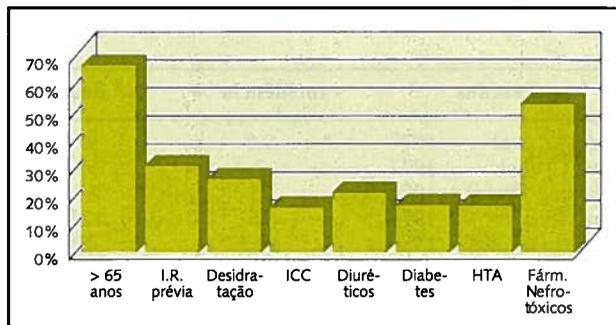


Fig. 1 – Factores de risco de potencial nefrotoxicidade

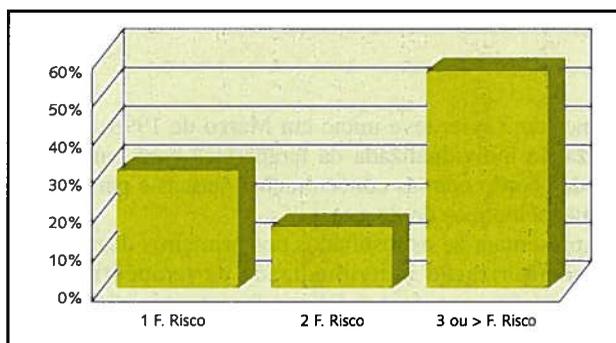


Fig. 2 – Associação de factores de risco de potencial nefrotoxicidade

## RESULTADOS

A duração média da antibioterapia foi de 8,6 dias, com um mínimo de 4 e um máximo de 14 dias. A dose total diária de gentamicina administrada a estes doentes variou entre os 30 e os 320 mg /dia (Fig.4), com intervalos de administração que variaram entre as 6 horas e as 48 horas (Quadro 3).

Se nalguns doentes foi possível instituir um regime posológico que se manteve estável desde o primeiro dia, noutros a alteração dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da modificação da função renal ou da volémia, conduziu à necessidade de proceder a alteração qua-

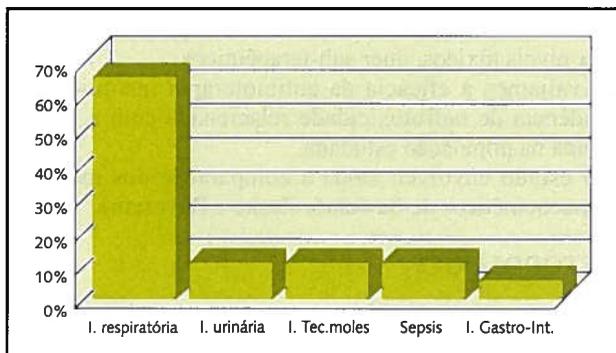


Fig. 3 – Etiologia da febre

Quadro 2 – Comparação das subpopulações estudadas pelos dois métodos farmacocinéticos

	Sawchuk-Zaske	Bayesiano	P
Nº Doentes	10	10	NS
Idade	m=59+23,5 (9-80)	m=60,4+17,9 (26-85)	NS
M	8	10	
F	2	0	NS
I.Renal Prévia	3	3	NS
1. F.Risco	3	4	
2 F.Risco	1	1	NS
3 ou>F.Risco	6	5	

se diária da dose e/ou do intervalo de administração (Fig. 4). A maioria dos doentes com função renal normal requereram intervalos de administração iguais ou menores que 12 horas; raros foram os doentes que necessitaram de intervalos terapêuticos maiores. Os doentes com insuficiência renal prévia requereram sempre intervalos de administração iguais ou superiores às 12 horas (Quadro 3).

Apesar da grande variabilidade nas doses utilizadas foi possível obter níveis terapêuticos de gentamicinemia nas

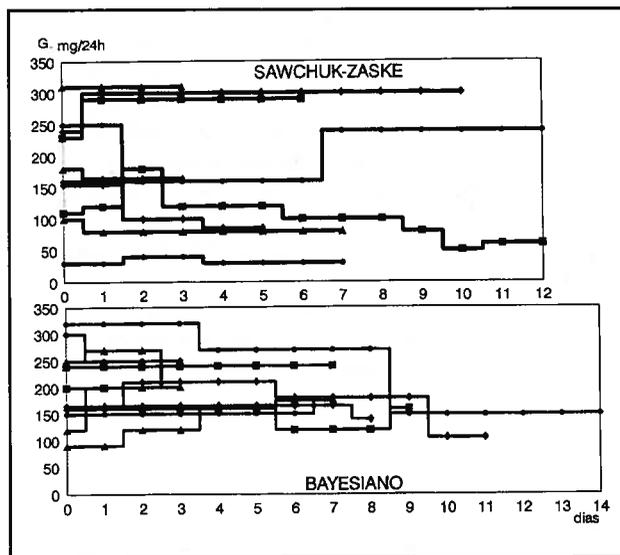


Fig. 4 – Doses de manutenção totais diárias determinadas pelos dois métodos farmacocinéticos

primeiras vinte e quatro a quarenta e oito horas em todos os doentes estudados.

Nos doentes monitorizados pelo método farmacocinético de Sawchuk-Zaske foram efectuadas 53 determinações de concentração mínima, 86,8% das quais se encontravam dentro dos limites terapêuticos (0,5 a 2 µg / ml),

Quadro 3 – Intervalos de administração da gentamicina

Intervalo (horas)	Nº Doentes	
	Função renal normal	I. renal prévia
6	1	0
8	13	0
12	9	5
18	3	0
24	1	2
48	0	1

7,5% em níveis tóxicos (> 2 µg / ml) e os restantes 5,7% foram subterapêuticos (< 0,5 µg/ ml).

Das 44 determinações de concentração mínima efectuadas nos doentes monitorizados pelo método Bayesiano, 86,3% situaram-se em níveis terapêuticos, 11,3% subterapêuticos e apenas 2,4% em níveis tóxicos, resultados sobreponíveis aos encontrados no grupo anterior.

Sempre que as determinações séricas de gentamicina revelaram valores tóxicos ou subterapêuticos, as doses e / ou os intervalos de administração foram corrigidos na administração seguinte, sem consequências para o doente, nomeadamente um agravamento da função renal ou do quadro clínico.

Quanto aos parâmetros farmacocinéticos determinados, nomeadamente no que se refere à semi-vida, que será talvez o parâmetro mais representativo do comportamento da um fármaco no organismo, verificaram-se, independentemente do método farmacocinético utilizado, grandes variações nos seus valores quer entre doentes, quer no mesmo doente no decurso da terapêutica (Fig. 5).

Nenhum dos doentes estudados, com função renal inicialmente normal ou insuficiência renal prévia, apresentou agravamento da função renal durante ou após a anti-bioterapia (Quadro 4).

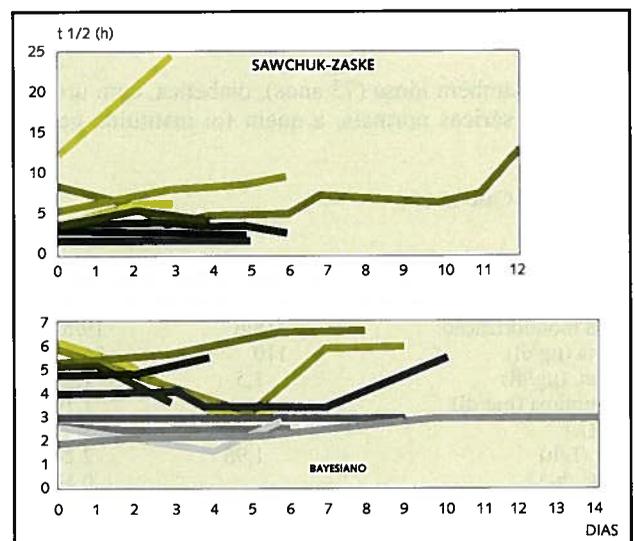


Fig. 5 – Parâmetro farmacocinético - Semi-vida - determinado pelos dois métodos farmacocinéticos

## Quadro 4 – Resultados: Função Renal

SAWCHUK-ZASKE		
Creatininémia (mg/dl)	Pré-G	Pós-G
Com I. R. Prévia	m=3,46±2,78	m=3,1±2,47
Sem I.R. Prévia	m=0,82±0,11	m=0,84±0,11

BAYESIANO		
Creatininémia (mg/dl)	Pré-G	Pós-G
Com I. R. Prévia	m=1,7±0,47	m=1,36±0,09
Sem I.R. Prévia	m=0,88±0,11	m=0,84±0,13

Obtivemos resolução clínica e laboratorial do quadro infeccioso em 18 doentes. Um dos doentes faleceu por coma anóxico e empiema pleural; ao outro doente foi efectuado diagnóstico definitivo de tuberculose pleuropulmonar, tendo sido suspensa a terapêutica com gentamicina ao 11º dia.

A título de exemplo e para mais fácil compreensão desta metodologia e das suas vantagens, analisemos dois casos:

**Caso nº 1**

Doente do sexo masculino, 80 anos, com insuficiência renal prévia ligeira (creatinina sérica de 1,5 mg/dl). Iniciou antibioterapia com gentamicina associada a  $\beta$ -lactâmico por infecção respiratória baixa. Foi prescrito regime posológico empírico de gentamicina de 80 mg IV de 12h em 12h, e foi proposto para monitorização individualizada de gentamicina ao segundo dia de tratamento. Foi necessário proceder a ajustamento posológico para doses mais reduzidas: 50 mg de 12/12 h e posteriormente 60 mg de 12/12 h, para manter as concentrações mínimas de gentamicina dentro do intervalo terapêutico. Não se verificou qualquer agravamento dos parâmetros de função renal (Quadro 5).

**Caso nº 2**

Doente também idosa (73 anos), diabética, com ureia e creatinina séricas normais, a quem foi instituída gentamicina associada a ceftazidime, por colecistite aguda, na evolução de enfarte agudo do miocárdio. A gentamicina foi prescrita em doses empíricas supostamente corrigidas para os factores de risco descritos; fez 80 mg de 12/12 h e foi proposta para monitorização no segundo dia de terapêutica.

Verificou-se que a gentamicina sérica antes do início da monitorização era indetectável, tendo sido necessário uma dose de carga de 120 mg e posteriormente doses de manutenção de 100 mg de 8/8 h para manter níveis adequados de concentração mínima de gentamicina. Houve resolução do quadro infeccioso sem qualquer agravamento dos parâmetros de função renal, apesar da dose de gentamicina prescrita parecer alta no contexto dos factores de risco descritos (Quadro 6).

Verificou-se que a gentamicina sérica antes do início da monitorização era indetectável, tendo sido necessário uma dose de carga de 120 mg e posteriormente doses de manutenção de 100 mg de 8/8 h para manter níveis adequados de concentração mínima de gentamicina. Houve resolução do quadro infeccioso sem qualquer agravamento dos parâmetros de função renal, apesar da dose de gentamicina prescrita parecer alta no contexto dos factores de risco descritos (Quadro 6).

**DISCUSSÃO**

É de todos conhecida a incidência crescente de infecções por bactérias gram negativas relacionada com o meio hospitalar, as terapêuticas progressivamente mais agressivas e o facto de que, cada vez mais, os doentes assistidos pertencem a uma faixa etária mais elevada e são mais pluridisciplinares.

A gentamicina tem sido utilizada desde há longos anos na terapêutica das infecções por gram negativos pela sua eficácia e custos reduzidos, apresentando no entanto, como desvantagens, uma estreita margem terapêutica e efeitos tóxicos, dos quais a nefrotoxicidade é o mais frequentemente descrito.

Assim, poderá ser discutível a nossa política de utilização de gentamicina no tratamento de infecções graves a gram negativos. Especial controvérsia podemos esperar ao optar pela gentamicina no tratamento das infecções a gram negativos em doentes idosos e com outros factores de risco, nomeadamente insuficiência renal prévia.

Porque não escolher outros antibióticos também eficazes no tratamento destas infecções, como as cefalosporinas de 3ª geração, os carbapenemes, os monobactâmicos, ou ainda as quinolonas que não apresentam o potencial nefrotóxico da gentamicina?

De entre os aminoglicosídeos, porque não utilizar preferencialmente a netilmicina, referida em vários estudos como menos agressiva para o rim<sup>1</sup> ou a dose única diária

## Quadro 5 – Caso nº 1

Nome: JSM; Início AB 80mg 12/12h; Idade: 80 Peso: 59kg; Altura: 1,61m; Sexo M

	18/6	19/6	20/6	21/6	22/6	23/6
Data monitorização:						
Ureia ( $\mu$ g/dl)	110	86	55	52	39	50
Creat. ( $\mu$ g/dl)	1,5	1,3	1,1		1,1	1,3
C. mínima (mg/dl)		1,1	0,6	2	1	1,1
Vd (L)	14,75					
Cl <sub>r</sub> (L/h)	1,96	2,27	2,68	2,69	2,68	2,27
Ke (L/h-1)		0,1129	0,1954	0,16	0,147	0,1474
t <sub>1/2</sub> (h)	8,4	6,1	3,5	4,4	4,69	4,7
C. min. prevista ( $\mu$ g/dl)		1,4	0,97	0,6	0,8	0,77
Dose corrigida ( $\mu$ g)	50	60	60	60	60	60
Intervalo (h)	12	12	8	12	12	12

## Quadro 6 – Caso nº 2

Nome: AS; Idade: 73 anos; Início AB 5/5/93 80mg 12/12h; Peso: 92kg; Altura: 1,65m; Sexo F

Data monitorização:	6/5	7/5	8/5	10/5	11/5	12/5	13/5
Ureia(mg/dl)	29	29	25	23		36	39
Creat. (mg/dl)	0,8	0,8	0,8	0,8		0,8	0,8
C. max				5,5			
C. min (µg/dl)	0	0,7	0,8	1,1	1,5	1,6	1,2
Vd (L)	23,3						
Cl r(L/H)	5,46	3,856	5,457				
Ke (L/h <sup>-1</sup> )		0,282	0,1973	0,228	0,194	0,1953	
t <sub>1/2</sub> (h)	3,1	2,46	3,5	3,03	3,56	3,5	3,1
C.max prev.			4,4	5,55	5	5,04	4,8
C.min prev.		0,54	0,9	0,89	1,06	1,1	0,8
Dose corrigida (mg)	120	80	100	100	100	100	100
Interv.(h)	80 8/8h	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

de gentamicina mais recentemente apontada como igualmente eficaz e menos nefrotóxica?<sup>15-17</sup>.

Em relação aos antibióticos alternativos à gentamicina, também não são isentos de efeitos tóxicos, apresentam custos elevados e não são passíveis de determinação sérica e monitorização. A indução e progressão de resistências a estes antibióticos, nomeadamente cefalosporinas de 3ª geração e quinolonas, devem-se ao facto da sua utilização generalizada como antibióticos de primeira escolha, no tratamento de infecções a gram negativos.

A netilmicina não nos parece constituir alternativa à gentamicina monitorizada, uma vez que, sem recurso à monitorização, não é isenta de riscos e é mais dispendiosa.

Os estudos com a dose única diária de gentamicina, são suportados pela argumentação de que a taxa de captação de aminoglicosidos pelo rim é saturável e de que a nefrotoxicidade estaria mais relacionada com a duração da exposição ao fármaco do que com o pico da concentração. Por outro lado, o efeito pós-antibiótico dos aminoglicosidos protegeria o doente durante o período de concentrações subterapêuticas.

Outras vantagens atribuídas a este tipo de regime posológico seriam: a existência de picos séricos de gentamicina mais elevados, já que a actividade bactericida dos aminoglicosidos é dose dependente e que o efeito pós-antibiótico é mais dependente do pico; e uma maior economia de meios humanos e materiais.

Contudo, tem sido referidos vários problemas relacionados com a administração única diária de aminoglicosido; as elevadas concentrações do pico podem ser tóxicas e os vales sub-terapêuticos demasiado prolongados.

Importantes contra-indicações a este tipo de posologia são os doentes com insuficiência renal, doentes imunodeprimidos e doentes com endocardite infecciosa em que a eficácia e segurança deste regime permanece controversa<sup>15-17</sup>.

O bem conhecido e amplamente explorado sinergismo dos aminoglicosidos administrados em doses diárias fraccionadas com os β-lactamicos ou a vancomicina também tem sido posto em causa quando a gentamicina é administrada em dose única diária<sup>15-17</sup>.

Por outro lado nos estudos que compararam os regimes múltiplos versus dose única diária, a posologia dos aminoglicosidos foi estabelecida segundo tabelas de dosagem e nomogramas que, como vimos, comportam taxas de erro significativas na previsão de regimes posológicos adequadamente individualizados<sup>18</sup>.

Estão documentadas grandes variações nas concentrações séricas de aminoglicosidos após a administração de uma dose estandardizada deste tipo de antibióticos, quer num mesmo doente em momentos distintos da sua evolução clínica, quer entre doentes, devido às amplas variações dos parâmetros farmacocinéticos.

Pensamos que, com a possibilidade de monitorizar e individualizar a terapêutica com gentamicina segundo métodos farmacocinéticos, que permitem obter níveis séricos dentro da estreita margem terapêutica durante todo o tratamento e evitar níveis tóxicos, conseguimos minimizar e até prevenir o aparecimento de efeitos adversos, como o demonstramos neste estudo.

A nefrotoxicidade relacionada com a gentamicina foi nula na população estudada.

A incidência de nefrotoxicidade referida na literatura quando analisados estes métodos farmacocinéticos varia entre 0 e 5%, valores bem inferiores aos referidos quando usados nomogramas e tabelas empíricas de dosagem<sup>1</sup>.

Assim, a gentamicina poderá ser o antibiótico de escolha mesmo em doentes com insuficiência renal, dada a segurança conferida pela monitorização, acrescida da vantagem de ser um antibiótico que envolve menores custos hospitalares.

Com este método garante-se não só a segurança no tratamento com gentamicina, mas também a sua eficácia; permite evitar níveis subterapêuticos, tantas vezes mencionados como potencial causa de insucesso terapêutico<sup>19,20</sup>. Demonstramos claramente neste estudo a necessidade de administrar a alguns doentes, doses totais diárias de gentamicina mais elevadas do que o habitual para atingir níveis terapêuticos doses que sem monitorização, não nos atreveríamos a instituir.

Pelo facto de termos a possibilidade de atingir níveis terapêuticos em 24-48 horas e adequar esses níveis ao tipo e gravidade da infecção pensamos contribuir para

uma maior eficácia do tratamento<sup>19-24</sup>. O ideal seria ajustar os níveis séricos de gentamicina tendo em conta a concentração inibitória mínima deste antibiótico, técnica de que ainda não dispomos no nosso hospital<sup>21</sup>.

Vários estudos relatam uma diminuição da mortalidade,<sup>22-24</sup> uma redução do período de tratamento com gentamicina e um menor tempo de internamento hospitalar com a consequente optimização da relação custo/eficácia conseguidos com a implementação desta metodologia<sup>9,10,25-27</sup>. Não avilámos estes aspectos no presente estudo por a nossa população ser constituída por doentes do foro da Medicina Interna, frequentemente com doença multiorgão. A doença infecciosa nem sempre constituiu o único motivo de internamento, sendo o tempo de internamento e os seus custos por vezes mais dependentes da patologia de base do que da intercorrência infecciosa só por si.

Uma das dificuldades que enfrentámos com a monitorização individualizada de gentamicina foi a de conseguir a participação e a coordenação de uma equipa assistencial multidisciplinar, repartida por diversos departamentos: Médicos, Farmacêuticos, Enfermeiros e Patologistas Clínicos, o que foi ultrapassado com uma correcta motivação de cada grupo profissional.

Como é referido por vários autores, é necessário haver um diálogo estreito entre o Médico e o Farmacêutico para o estabelecimento de um regime posológico adequado à situação clínica de cada doente. O momento da colheita de sangue para determinação de gentamicinémia é essencial a uma boa interpretação dos resultados<sup>28,29</sup>. É imprescindível que a equipe de enfermagem faça as colheitas séricas rigorosamente nos tempos determinados, que o laboratório forneça as determinações de gentamicinémia prontamente e que a Gentamicina seja administrada durante o período necessário e nos horários estabelecidos<sup>30</sup>.

As colheitas de sangue e sua análise representam ainda gastos que devem ser geridos correctamente para uma optimização da relação custo/eficácia.

Nestes primeiros doze meses da implementação da monitorização individualizada de gentamicina e devido a esta complexa cadeia de interdependências e ao esforço necessário para a sua correcta execução, optámos por incluir apenas os doentes com um ou mais factores de risco para nefrotoxicidade.

Dos diversos métodos farmacocinéticos utilizados para a individualização da terapêutica com gentamicina, o método de regressão linear – Sawchuk-Zaske – e o método Bayesiano são considerados de grande precisão na previsão das concentrações séricas de gentamicina. Estudos de Jelliffe R.W. (1991) e Chyrtyn (1988), demonstraram maior precisão do método Bayesiano em relação ao de Sawchuk-Zaske, enquanto Burtun Eat (1980), Hurst et al (1987) e Gilman et al (1988) não encontraram diferenças significativas entre os dois métodos<sup>9,10</sup>.

Neste estudo compararam-se as percentagens de concentrações mínimas de gentamicina dentro do limite terapêutico e obtiveram-se resultados idênticos com os dois métodos utilizados – Sawchuk-Zaske 86,8% e Bayesiano 86,3%. Verificamos que eram resultados sobreponíveis aos obtidos por outros autores, que realizaram estudos

com o método de Sawchuk-Zaske - Derrano e Ravens Corft (1987) que obtiveram 82% e El-Sayed e Islam (1990) que obtiveram 85%<sup>9,10</sup>.

Com base nestes resultados optámos por monitorizar os nossos doentes pelo método Bayesiano por apresentar, em relação ao método de Sawchuk-Zaske as vantagens de combinar a informação estatística (média e variância dos parâmetros farmacocinéticos de uma população tipo) com dados e níveis séricos do doente; por permitir instituir inicialmente um regime posológico com maior segurança; por iniciar a individualização dos parâmetros farmacocinéticos do próprio doente com o primeiro doseamento sérico de gentamicina; por se basear apenas na determinação da concentração mínima de gentamicina, o que conduz a um menor número de determinações séricas e de punções venosas no doente, diminuindo também a intervenção da enfermagem e dos restantes elementos da equipe.

Por dispormos para o método Bayesiano, de um programa computadorizado, a execução prática deste método também se tornou mais fácil e rápida do que a do método de Sawchuk-Zaske.

## CONCLUSÃO

A monitorização individualizada da terapêutica com gentamicina pelos métodos de Sawchuk-Zaske e Bayesiano permitiu utilizar gentamicina com segurança e eficácia numa população hospitalar que incluía doentes idosos, com insuficiência renal prévia e/ou outros factores de risco que potenciam a nefrotoxicidade associada a este antibiótico.

A nefrotoxicidade associada à terapêutica com gentamicina, foi nula na população estudada.

Foram atingidos níveis terapêuticos de gentamicina nas primeiras 24/48 horas em todos os doentes, minimizando quer concentrações séricas tóxicas, quer concentrações subterapêuticas do antibiótico.

Identificaram-se casos em que foi necessário a administração de doses mais elevadas de gentamicina do que o habitual, para garantir níveis terapêuticos.

Dada a variabilidade inter-individual e intra-individual dos parâmetros farmacocinéticos, seria desejável monitorizar todos os doentes sujeitos a terapêutica com gentamicina, de forma a garantir eficácia e segurança na anti-bioterapia e consequentemente optimizar a relação custo/eficácia, na utilização dos antibióticos.

Os métodos farmacocinéticos utilizados – Sawchuk-Zaske e Bayesiano – apresentam resultados sobreponíveis, muito embora este último apresente vantagens significativas quanto à facilidade de execução, sem compromisso dos resultados obtidos.

No sentido de rentabilizar os meios técnicos e humanos, optou-se por aplicar o método Bayesiano a todos os doentes medicados com gentamicina no nosso Serviço.

## BIBLIOGRAFIA

1. ZASKE D E, SHIKUMA L R, THOLL D A: A textbook for the Clinical Application of Therapeutic Drug Monitoring. Abbott Laboratories 1986; 285-320
2. MOORE R D et al: Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *An Int Medi* 1984; 100: 352-337
3. SAWERS C C, MOORE R O, LERNER S A, SMITH C R: A model

- for predicting nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *J Infe Dis* 1986; 153: 1062-1068
4. CESAR T S, RTSCHFER J C, STRAND L M et al: Gentamicin dosing errors with four commonly used nomograms. *JAMA* 1982; 248: 1190-1193
  5. THOMSON A H, CAMPBELL K C, KELMAN A W: Evaluation of six gentamicin nomograms using a Bayesian parameter estimation program. *Therapeutics Drug Monitoring* 1990; 12: 258-263
  6. SAYERS, BIBWELL M: Nephrotoxicity of vancomycin and aminoglycoside therapy separately and in combination. *J Antimicrobial and Chemotherapy* 1993; 32: 325-334
  7. FONSECA C et al: Avaliação da nefrotoxicidade relacionada com a gentamicina num serviço de medicina interna. *Anais Portugueses de Medicina (aceite para publicação)*
  8. SHARGEL L, ANDREW B C Y: *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. Appleton and Lange 1993; 399-434
  9. JELLIFE R W, IGLESIAS T, HUREST A K, KIMBERLY A F, RODRIGUEZ J: Individualising gentamicin dosage regimens. A comparative review of selected models, *Data Fitting Methods and Monitoring strategies*. *Clinical Pharmacokinetic Concepts* 1991; 21: 461-471
  10. ENDMAN S M, et al: An updated comparison of Drug Dosing Methods Part III: Aminoglycoside Antibiotics. *Clinical Pharmacokinetic Concepts* 1991; 20: 374-388
  11. BONAL J, et al: *Farmacia Hospitalaria*. Editorial Medica Internacional 1992: 436-470
  12. SAWCHUK R, ZASKE D: Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions: Gentamicin in burn patients. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1976; 4: 183-195
  13. SARUBBI F A, HULL JH: Amikacin serum concentrations: prediction of levels and dosage guidelines. *An Int Med* 1978; 89: 612-618
  14. SHEINER L B et al: Forecasting individual Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1979; 31: 294-305
  15. PRINS J M, Buler H R, Kuijper E D, Tange R A, Speelman P: Once versus twice daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet* 1993, 341: 335-339
  16. Parker S E, Davey P G: Once daily aminoglycoside dosing. *Lancet* 1993; 341: 346-347
  17. Cumana C R, Yen K Y: Parenteral Aminoglycoside Therapy, Selection, Administration and Monitoring. *Drugs* 1994, 47: 902-913
  18. RJKUMAR S V: Once-daily aminoglycoside dosing. *Lancet* 1993; 341 (letter): 894
  19. ANDERSON E T, YOUNG L S, HEWITT W L: Simultaneous antibiotic levels in breakthrough gram negative rod bacteremia. *Am J Med* 1976; 61: 493-497
  20. MOORE R D, SMITH C R, LIETMAN P S: Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. *Am J Med* 1984; 77: 657-662
  21. MOORE R D, LIETMAN P S, SMITH C R: Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infe Dis* 1987; 155: 93-99
  22. ZASKE D E, BOOTMAN J L, SOLENL D et al: Increased burn patients survival with individualized dosages of gentamicin. *Surgery* 1982; 91: 142-149
  23. FRANSON T R, QUEBBEMAN E J, WHIPPLE J, THOMSON R, BUBRIK J, ROSENBERG S L, et al: Prospective comparison of traditional and pharmacokinetic aminoglycoside dosing methods. *Critical Care of Medicine* 1988; 16: 840-843
  24. WHIPPLE J R, AUSMAN R K, FRANSON T, QUEBBEMAN E J: Effect of individualized pharmacokinetic dosing on patients outcome. *Critical Care of Medicine* 1991; 19: 1480-1485
  25. SVESCA K J, ROOF B D, SOLOMON D K, HOFFMANN R P: Outcome of patients treated by an aminoglycoside pharmacokinetic dosing service. *Am J Hospital Pharmacy* 1985; 42: 2472-2478
  26. BOOTMAN J L, WERTHEIMER A I, ZASKE D, ROWLAND C: Individual gentamicin dosage regimens in burn patients with gram negative septicemia: costbenefit analysis. *J Pharm Sci* 1979; 6: 267-272
  27. KIMELBLAT B J, BRADBURY K, CHODOFF L, AGGOUR T, MEHL B: Costbenefit analysis of an aminoglycoside monitoring service. *Am J Hosp Pharm* 1986; 43: 1205-1209
  28. WINTER M E, HERFINDAL E T, BERNSTEIN L R: Impact of decentralized pharmacokinetics consultation service. *Am J Hosp Pharm* 1986; 43: 2178-2184
  29. AMBROSE P J, SMITH W E, PALAREA E R: A decade of experience with a clinical pharmacokinetics service. *Am J Hosp Pharm* 1986; 45: 1879-1886
  30. CARROL D J, AUSTIN G E, STAJICH G V, MIYAHARA R K, MURPHY J E, WARD E S: Effect of education on the appropriateness of serum drug concentration determination. *Therapy Drug Monit.* 1992; 14: 81-84