

RECÉM-NASCIDOS E MONITORIZAÇÃO SÉRICA DE GENTAMICINA

M. J. ROCHA, A. M. ALMEIDA, E. AFONSO, V. MARTINS, F. LEITÃO, J. SANTOS, A. C. FALCÃO
Serviços Farmacêuticos. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra.

RESUMO/SUMMARY

Os recém-nascidos internados na unidade de cuidados intensivos são maioritariamente grandes prematuros (idade gestacional inferior a 31 semanas). As técnicas utilizadas no tratamento destes doentes e os riscos obstétricos inerentes parecem estar associados com o aumento do risco infeccioso. A gentamicina é frequentemente usada no tratamento e prevenção de sépsis no recém-nascido. Devido à variabilidade inter e intra-individual o risco de concentrações inadequadas de gentamicina (níveis subterapêuticos e/ou tóxicos) são frequentes neste grupo etário. Este trabalho envolveu 49 recém-nascidos com $31,3 \pm 4,1$ (média \pm desvio padrão) semanas de idade gestacional, $1,7 \pm 0,8$ kg de peso corporal e foram tratados com uma dose padrão de $3,8 \pm 0,9$ mg/kg/dia. Todos os doentes incluídos no estudo fazem parte do protocolo de monitorização dos níveis de gentamicina, instituído no serviço de unidade de cuidados intensivos de recém-nascidos dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Da análise dos dados ficou demonstrado que 49% dos recém-nascidos apresentavam níveis tóxicos (vale superior a 2 mg/L) e 7,5% dos picos eram superiores a 10 mg/L. Potenciais concentrações subterapêuticas foram observadas em 15% dos doentes (pico < 6 mg/L).

Palavras chave: Gentamicina, Recém-nascidos prematuros, Farmacocinética Clínica.

MONITORING SERUM LEVELS OF GENTAMICIN IN NEONATES

Newborn infants in intensive care units demonstrated a higher incidence of gestational age below 31 week. Obstetrical and neonatal diseases procedures required for the management of critically ill neonates are associated with an increased risk of infections. Gentamicin is an aminoglycoside antibiotic often used to treat gram-negative bacillary infections and suspected sepsis in neonates. The risk of toxicity or poor efficacy is further increased due to the recognised wide intra and interpatient variability of the newborn. The present work involved 49 infants of 31.3 ± 4.1 (mean \pm SD) weeks of gestational age, weighing 1.7 ± 0.8 kg and were treated with standard doses of gentamicin (3.8 ± 0.9 mg/kg/day). Routine clinical care data were retrospectively collected from the medical records in the neonatal intensive-care unit at Coimbra University Hospital. Data analysis demonstrated that potentially toxic serum levels were observed in 49% of newborn infants (trough >2 mg/L). Additionally, the obtained results also showed that 7.5% of peak concentrations were found to be higher than 10 mg/L. Potentially sub-therapeutic concentrations were observed in 15% of the patients (peak < 6 mg/L).

Key words: gentamicin, neonatal intensive care unit, clinical pharmacokinetic

INTRODUÇÃO

Medidas sociais e avanços na obstetrícia e na neonatologia, reduziram drasticamente a mortalidade perinatal, confrontando-nos com uma população de características bem definidas e que apresenta diferenças significativas nos processos de disposição dos fármacos relativamente aos restantes sub-grupos pediátricos¹.

Por outro lado, os recém-nascidos internados em unidades de cuidados intensivos apresentam uma maior incidência de infecções graves, comparativamente com os internados em enfermarias convencionais. Este maior risco infeccioso está associado quer a factores de risco obstétrico quer aos próprios processos utilizados no tratamento destes doentes²⁻⁴.

A gentamicina é um antibiótico aminoglicósido frequentemente usado em recém-nascidos para o tratamento de infecções por gram-negativos⁴⁻⁶. Com os esquemas posológicos de gentamicina utilizados pretende-se obter níveis séricos apropriados. No entanto, há um elevado risco de ineficácia terapêutica devido à grande variabilidade inter-individual dos parâmetros farmacocinéticos da gentamicina, dependente do grau de maturidade do recém-nascido, o que torna comum o aparecimento de concentrações séricas consideradas tóxicas e/ou sub-terapêuticas neste grupo etário^{7,8}. Este facto tem conduzido ao desenvolvimento de regimes posológicos baseados na informação proveniente da monitorização e respectiva determinação de parâmetros cinéticos populacionais para o fármaco em questão⁹.

Por monitorização sérica de fármacos entende-se, então, a utilização conjunta de concentrações séricas e critérios farmacocinético-farmacodinâmicos, com o objectivo de otimizar os regimes farmacoterapêuticos com vista à individualização posológica.

No recém-nascido, a monitorização de fármacos, embora promissora e de reconhecida utilidade para o clínico, é especialmente complicada devido ao facto de se tratar de um escalão etário onde os indivíduos apresentam uma enorme instabilidade e complexidade, diminuindo dessa forma, consideravelmente, a capacidade preditiva dos regimes posológicos entretanto sugeridos. Os motivos que podem estar subjacentes a um programa de monitorização de fármacos em neonatologia encontram-se reunidos no Quadro I.

Pretende-se com este trabalho sensibilizar os profissionais da área da saúde para a farmacocinética clínica e, em particular para a monitorização na população pediátrica, através da análise do impacto da monitorização terapêutica da gentamicina em recém-nascidos prematuros.

Quadro I - Monitorização de fármacos em recém-nascidos.

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

(Adaptado a partir de Giacoia, 1990)

MATERIAL E MÉTODOS

Doentes

Este trabalho incluiu 49 doentes internados na Unidade de Cuidados Intensivos de Recém-Nascidos (UCIRN), dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), correspondendo a um total de 98 concentrações séricas de gentamicina. É um estudo de carácter retrospectivo, que envolveu a recolha de pares de níveis séricos, correspondentes a concentrações máximas (picos) e concentrações mínimas (vales), associados aos respectivos dados demográficos e clínicos constantes do arquivo, constituído a partir das solicitações de monitorização dessas concentrações durante o último trimestre do ano de 1996 até ao final do mês de Julho de 1998.

Este grupo de recém-nascidos com diagnóstico ou suspeita de infecção, apresentou $31,3 \pm 4,1$ (média \pm desvio padrão) semanas de idade gestacional, $1,7 \pm 0,8$ kg de peso corporal, tendo sido tratados com doses padrão de gentamicina ($3,8 \pm 0,9$ mg / kg / dia). A idade pós-natal em nenhum caso superou os oito dias de vida extra-uterina. Todos os doentes apresentaram duas concentrações séricas obtidas em pleno estado de equilíbrio estacionário de acordo com os registos clínicos e analíticos do doente. As características da população utilizada para o estudo podem ser observadas resumidamente na Quadro II.

Quadro II - Características da população utilizada no presente estudo (média \pm desvio padrão).

Número de doentes recém-nascidos	49
Peso ao nascer (kg)	$1,79 \pm 0,80$
Peso actual (kg)	$1,71 \pm 0,82$
Idade gestacional (semanas)	$31,3 \pm 4,1$
Idade pós-concepcional (semanas)	$31,6 \pm 4,1$
Creatinina sérica (mg/dL)	$0,96 \pm 0,30$
Número de concentrações	98
Concentrações séricas mínimas (mg/L)	$2,3 \pm 0,97$
Concentrações séricas máximas (mg/L)	$8,0 \pm 1,56$

Monitorização do Fármaco

A gentamicina foi administrada por via intravascular em doses que oscilaram entre 2,14 a 7,14 mg/kg/dia. A monitorização foi efectuada após a colheita de amostras de acordo com o protocolo estabelecido, ou seja, após a administração da terceira dose de tratamento, com o pico e o vale a serem colhidas uma hora depois de completa a perfusão e 30 minutos antes da toma seguinte, respectivamente.

As concentrações séricas de gentamicina foram determinadas através da utilização de um imunoensaio de polarização fluorescente (AxSYM e TDx; Divisão de Diagnósticos) no Laboratório de Hormonologia e Monitorização Terapêutica de Fármacos dos Hospitais da Universidade de Coimbra. A técnica analítica apresentou um coeficiente de variação inferior a 6% e uma sensibilidade de 0.27 mg/L. A margem terapêutica da gentamicina foi estabelecida tanto para os vales (0.5 - 2 mg/L) como para os picos (6 - 10 mg/L). Valores de vale acima de 2 mg/L e valores de pico superiores a 10 mg/L foram considerados como sendo potencialmente tóxicos¹¹.

Modelo Farmacocinético

O modelo monocompartimental aberto parece ser a melhor aproximação matemática do comportamento da gentamicina no corpo humano, assumindo-se que a sua distribuição é instantânea e que a eliminação se processa através de uma cinética de primeira ordem (Figura 1).

No esquema (Figura 1), D representa a dose administrada, k_e representa a constante de velocidade de eliminação, C a concentração resultante da distribuição do fármaco no compartimento, Vd é o volume de distribuição e CL (clearance) representa a quantidade de sangue depurada de fármaco por unidade de tempo.

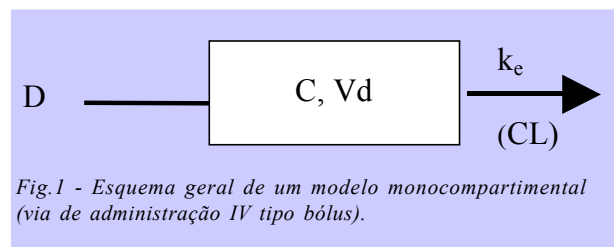


Fig.1 - Esquema geral de um modelo monocompartimental (via de administração IV tipo bólus).

Análise Farmacocinética

A determinação de todos os parâmetros farmacocinéticos envolvidos na caracterização do modelo monocompartimental foi feita através da análise de regressão não-linear, utilizando para isso o software designado por P.K.S., englobando todas as variáveis independentes disponíveis por forma a permitir uma caracterização tão correcta quanto possível dos parâmetros a estimar.

RESULTADOS

O estudo incluiu 49 recém-nascidos internados na UCIRN, com diagnóstico ou suspeita de infecção, correspondendo a um total de 98 concentrações séricas obtidas de acordo com os registos clínicos do doente. Todos os doentes apresentaram regimes de politerapia, ou seja, para além da gentamicina o doente tomava concomitantemente outros antibióticos (ampicilina, ceftazidima, ceftriaxone, metronidazol, vancomicina), entre outros fármacos (aminofilina, cafeína, cisapride, dobutamina, dopamina, fenobarbital, fenitoína, furosemida, gliconato de cálcio, indometacina, midazolam, morfina, pancurónio), enquanto alguns também faziam nutrição parenteral (Figura 2).

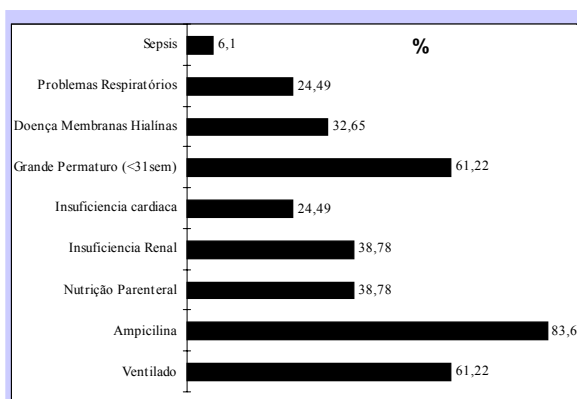


Fig. 2 – Distribuição de algumas das características da população estudada.

Tendo os regimes terapêuticos iniciais sido da inteira responsabilidade dos clínicos, alguns reajustes posológicos foram posteriormente efectuados de acordo com as necessidades dos doentes, quando as concentrações séricas obtidas se situavam fora do intervalo recomendado, sendo essa proposta de alteração do regime posológico efectuada pelos Serviços Farmacêuticos (Figura 3).

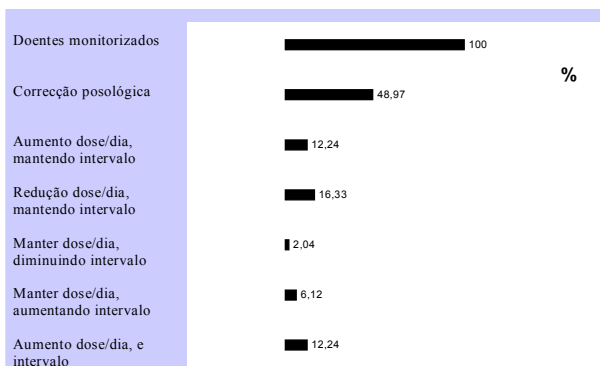


Fig. 3 - Resultados da correcção posológica da gentamicina em doentes recém-nascidos monitorizados.

Desta forma, nas Figs. 4 a 11 é possível visualizar a distribuição das diferentes características demográficas relativas ao período de obtenção das amostras para a esmagadora maioria da população.

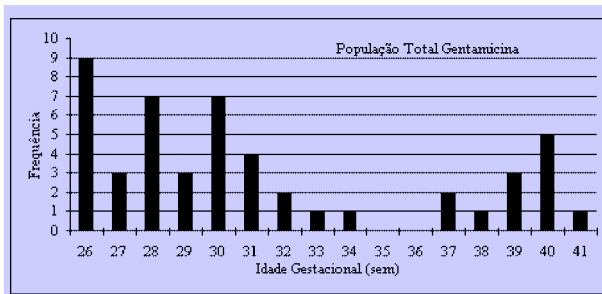


Fig. 4 - Gráfico de distribuição da Idade Gestacional (semanas) na população de recém-nascidos (n=49) com gentamicina.

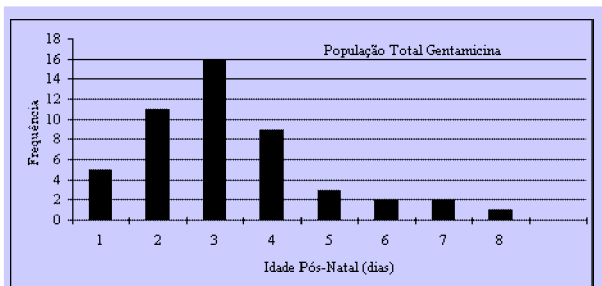


Fig. 5 - Gráfico de distribuição da Idade Pós-natal (dias) na população de recém-nascidos (n=49) com gentamicina.

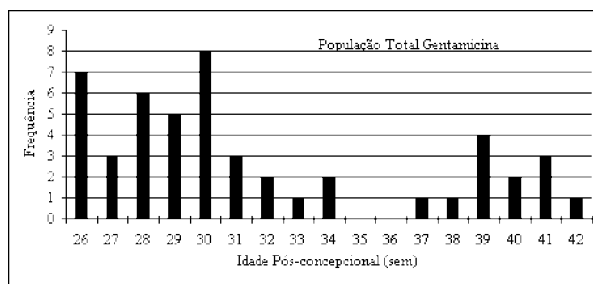


Fig. 6 - Gráfico de distribuição da Idade Pós-concepcional (semanas) na população de recém-nascidos (n=49) com gentamicina.

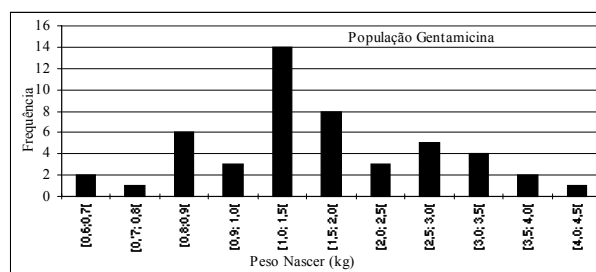


Fig. 7 - Gráfico de distribuição de Peso ao Nascer (kg) na população de recém-nascidos (n=49) com gentamicina.

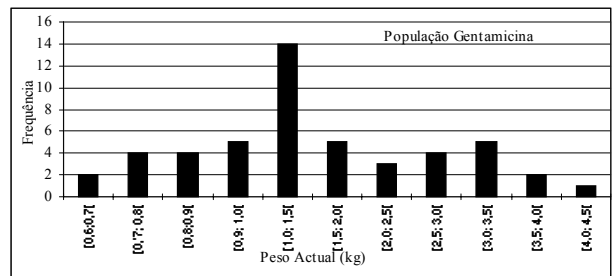


Fig. 8 - Gráfico de distribuição de Peso Actual (kg) na população de recém-nascidos (n=49) com gentamicina.

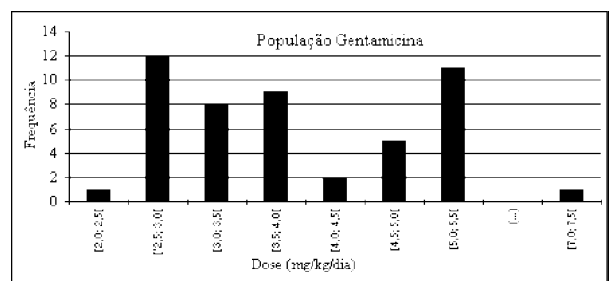


Fig. 9 - Gráfico de distribuição da Dose em mg/kg/dia administrada na população de recém-nascidos (n=49) com gentamicina.

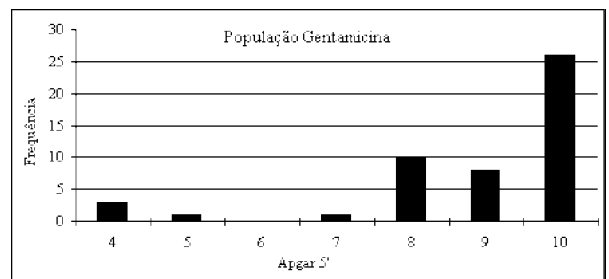


Fig. 10 - Gráfico de distribuição de Apgar aos 5 minutos na população de recém-nascidos (n=49) com gentamicina.

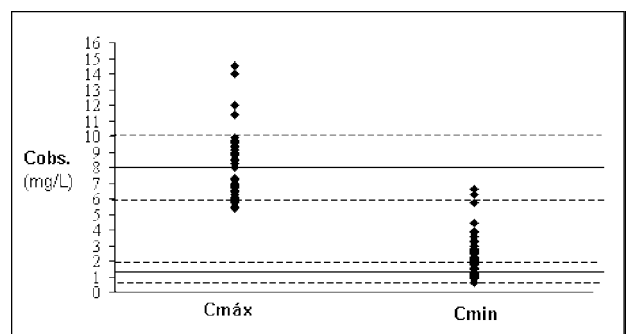


Fig. 11 - Concentrações máximas e mínimas observadas nos 49 doentes. As linhas a tracejado representam as margens terapêuticas para os picos (6-10 mg/L) e os vales (0.5-2 mg/L).

DISCUSSÃO

O conhecimento dos fenómenos de incorporação e disposição dos fármacos na prática clínica sofreu um enorme desenvolvimento nos últimos anos, facilitando sobremaneira a individualização posológica a partir da informação proveniente da monitorização farmaco-terapêutica.

Independentemente da metodologia utilizada para a determinação de parâmetros farmacocinéticos populacionais (STS - Standard Two-Stage Method e/ou PA - Population Approach), a sua caracterização revela-se fundamental para uma correcta dosificação *a priori*, permitindo ainda um reajuste posológico de maior qualidade para aquelas situações em que a informação farmacocinética individual se mostra insuficiente (Ajuste Bayesiano).

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

Como já foi realçado, a população pediátrica e, em especial, os recém-nascidos de termo e prematuros, constituem um grupo em relação ao qual a informação cinética se encontra altamente deficitária para a esmagadora maioria dos fármacos. Simultaneamente, os indivíduos pertencentes a este escalão etário apresentam uma grande variabilidade inter e intra-individual nos processos de disposição, o que aumenta e favorece o interesse do estudo da cinética populacional com vista à optimização posológica.

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

O PKS que é um programa de farmacocinética clínica cuja a aplicação a alguns fármacos ou subpopulações se encontra limitada pelo facto da informação correspondente não constar na base de dados implementada pelo fornecedor, permite por outro lado, a introdução de informação específica correspondente ao fármaco e/ou subpopulação requerida para este tipo de análise computacional.

Assim, a população em estudo não consta da base de

dados deste programa e a introdução dos nossos dados vai possibilitar os cálculos dos regimes posológicos, quer *a priori* (dosificação inicial), quer *a posteriori* (reajustes posológicos), através da aplicação do teorema de Bayes, sendo evidente a necessidade destes parâmetros representarem tão correctamente quanto possível a população a que se destinam.

Com base na informação detalhada obtida neste estudo é visível o número elevado de doentes entre as 26 e as 31 semanas de idade gestacional (Figura 4), apresentando todos eles idade pós-natal inferior ou igual a oito dias de vida. As Figuras 7-8 permitem visualizar, respectivamente, a distribuição de frequência das variáveis peso ao nascer e peso actual (no momento da monitorização), sendo de destacar a homogeneidade e normalidade apresentadas. As doses de gentamicina expressas em mg/kg/dia oscilam entre 2,34 a 7,14 mg/kg/dia, tal como pode ser comprovado através da Figura 9. Outra variável que despertou o nosso interesse foi o valor de Apgar aos cinco minutos, da população em estudo (Figura 10), já que informação prévia¹² fazia supôr que se tratava de um parâmetro suficientemente importante para que fosse incluído num estudo populacional deste tipo. No entanto, a uniformidade e homogeneidade demonstradas provaram não ser este um parâmetro decisivo para a compreensão de qualquer fonte de variabilidade relativamente à cinética da gentamicina na nossa população (Figura 10).

Por último, importa salientar que o culminar de todo o trabalho por nós desenvolvido passará, inevitavelmente, pela incorporação dos parâmetros farmacocinéticos da nossa população¹³ num programa de farmacocinética clínica como o PKS, o que possibilitará uma optimização do estabelecimento dos regimes posológicos *a priori* e *a posteriori* para estes recém-nascidos, promovendo-se dessa forma uma maior racionalização da farmacoterapia através de uma individualização da posologia de acordo com as necessidades e as características dos nossos doentes.

CONCLUSÃO

Resumindo, há uma grande variabilidade nos níveis séricos de gentamicina no recém-nascido, o que está de acordo com as diferenças encontradas entre o risco de toxicidade e/ou ineficácia terapêutica. Factores como idade gestacional, idade pós-natal e o peso determinam a diferença no risco e na variabilidade observada a nível das concentrações séricas de gentamicina no recém-nascido. Os resultados obtidos permitem concluir que dos 49 recém-nascidos estudados, 49% apresentaram concentrações mínimas superiores a 2 mg/L, e 8% tinham concen-

trações máximas superiores a 10 mg/L. Potenciais concentrações subterapêuticas foram observadas em 12% dos doentes (pico < 6 mg/L). Esta informação mostra a importância da monitorização de níveis séricos de gentamicina no recém-nascido como um método seguro e eficaz de controlo terapêutico.

BIBLIOGRAFIA

1. BLEYER VA: Principles of drugtherapy in infants and children. In: Introduction to Clin. Pediatrics. Philadelphia, Smith 1977: 37-42
2. MORSELLI PL: Clinical pharmacology of the perinatal period and early infancy. Clin Pharmacokinet 1989; 17 Suppl. 1: 13-28
3. MILSAP RL, HILL MR, SZEFLER SJ: Special pharmacokinetic considerations in children. In: Evans, WE; Schentag, JG; Jusko, WJ editors. Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring. 3th edition. Vancouver WA; Applied Therapeutics, Inc 1992; 10.1-10.32
4. PAAP CM, NAHATA MC: Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in neonates. Clin Pharmacokinet 1990; 19: 280-318
5. DELGADO RG, ROMERO AS, GIL RT, MACIÁN AM: Monitorización de niveles séricos de gentamicina en neonatos. Utilidade para el ajuste de dosis. Anales Españoles de Pediatra 1997; 46: 47-52
6. RONCHERA-OMS CL, TORMO C, ORDOVÁS JP, ABAD J, JIMÉNEZ NV: Expanded gentamicin volume of distribution in critically ill adult patients receiving total parenteral nutrition. J Clin Pharm Therap 1995; 20: 253-258
7. SEMCHUK W, BORGMANN J, BOWMAN L: Determination of a gentamicin loading dose in neonates and infants. Ther. Drug Monitor 1993; 15: 47-51
8. SEMCHUK W, SHEVCHUK YM, SANKARAN K, WALLACE SM: Prospective, randomized, controlled evaluation of a gentamicin loading dose in neonates. Biol Neonate 1995; 67: 13-20
9. MURPHY JE, AUSTIN ML, FRYE R: Evaluation of gentamicin pharmacokinetics and dosing protocols in 195 neonates. Am. J. Healthy – Syst. Pharm 1998; 55: 2280-2288
10. GIACOIA GP: The future of neonatal therapeutic drug monitoring. Ther Drug Monitor 1990; 12: 311-315
11. FAURA CC, FERET M.A, HORGÁ JF: Monitoring serum levels of gentamicin to develop a regimen for gentamicin dosage in newborns. Ther Drug Monitor 1991; 13: 268-276
12. THOMSON AH, WAY S, BRYSON SM, MCGOVERN EM, KELMAN AW, WHITING B: Population pharmacokinetics of gentamicin in neonates. Dev Pharmacol Ther 1988; 11: 173-179
13. ROCHA MJ, ALMEIDA AM, AFONSO E, MARTINS V, SANTOS J, LEITÃO F, FALCÃO AC: The kinetic profile of gentamicin in premature neonates. J Pharm Pharmacol 2000; 52:1-7