



Possíveis Reações Adversas Pelo Uso da Gentamicina em Pacientes Oncológicos

Jahamunna A.A. BARBOSA¹, Lindomar F. BELÉM², Daniele I. JANEIRO^{3*}, Ivana M.F. SETTE², Gustavo J.S. PEREIRA¹, Edilson D. SILVA JR.¹ & Egberto S. CARMO³

¹ Curso de Farmácia Generalista, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba;

² Departamento de Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba;

³ Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba, Cidade Universitária, João Pessoa, CEP 58059-900 PB, Brasil.

RESUMO. Os aminoglicosídeos constituem um grupo de antibióticos, que se assemelham entre si quanto à sua atividade antimicrobiana, características farmacocinéticas e toxicidade. Na prática atual, os aminoglicosídeos mantêm sua vigência como antibióticos para o tratamento bacilos gram-negativos, o mau uso pode causar danos como nefrotoxicidade e ototoxicidade sendo imprescindível o seu monitoramento. O objetivo do estudo foi analisar as possíveis reações adversas ocorridas pelo uso de aminoglicosídeos. A amostra foi constituída de sujeitos que fizeram uso de aminoglicosídeos, no período de agosto de 2005 a junho de 2006. Quanto à idade observou-se maioria acima de 60 anos, em relação ao gênero houve predominância em pacientes do gênero masculino. O período de uso do aminoglicosídeo manteve o limite recomendado pela literatura. Exames laboratoriais de uréia e creatinina foram analisados afim de avaliação da função renal. Fatores de risco que podem levar ao aparecimento de reação adversa foram observados. Para uma antibioticoterapia racional, segundo a OMS, deve-se buscar uma maior eficácia aliada à menor toxicidade.

SUMMARY. "Possible Side Effects by the Use of Gentamicin in Cancer Patients". The aminoglycosides are a group of antibiotics that are similar among themselves and have same antimicrobial activity, pharmacokinetical properties and toxicity. In current practice, the aminoglycosides maintain its validity as antibiotics for treating Gram-negative bacilli. The incorrect use can cause damage as nephrotoxicity and ototoxicity, and for this reason monitoring is essential. The objective of the research was analyze the possible side effects occurred by the use of aminoglycosides. The sample consisted of subjects who used aminoglycosides, within the period August 2005 to June 2006. Most of patients were men over 60 years. The period of use of aminoglycosides maintained the limit recommended by the literature. Laboratory exams of urea and creatinine were analyzed in order to evaluate renal function. Risk factors that may cause side effects was observed. For a rational antibiotic use, according to the WHO, greater efficiency should be combined with lower toxicity.

INTRODUÇÃO

Segundo a OMS, o Uso Racional de Antimicrobianos pode ser definido como: "aquele que maximiza os efeitos terapêuticos clínicos, enquanto minimiza tanto a toxicidade relacionada aos medicamentos quanto o desenvolvimento da resistência antimicrobiana". É a prescrição de um antimicrobiano benéfico para o paciente, dirigido ao microrganismo, com dose e tempo de duração do tratamento adequado. Deve obedecer aos mesmos princípios utilizados para os de-

mais medicamentos, que buscam uma maior eficácia aliada a menor toxicidade¹.

Os aminoglicosídeos constituem um grupo de antibióticos com estrutura química complexa, que se assemelham entre si quanto à sua atividade antimicrobiana, características farmacocinéticas e toxicidade². São usados principalmente no tratamento de pacientes com infecções graves causadas por bactérias Gram-negativas aeróbias. Indicados especialmente para septicemias causadas por *Klebsiella* sp, *Enterobacter*

PALAVRAS-CHAVE: Aminoglicosídeos, Reações adversas, Nefrotoxicidade.

KEY WORDS: Aminoglycosides, Side effects, Nephrotoxicity.

* Autor a quem correspondência deve ser enviada. E-mail: dijaneiro@yahoo.com.br

sp, *Serratia* sp, *Citrobacter* sp, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* sp³⁻⁶.

O mecanismo de ação dos aminoglicosídeos está relacionado com a inibição da síntese protéica das bactérias (possuem um efeito bactericida). Exercendo uma ação mínima contra microrganismos anaeróbicos². Os aminoglicosídeos são contra-indicados quando o paciente é alérgico a estes antibióticos, em estado gravídico, miastenia grave, parkinsonismo, desidratação ou insuficiência renal⁷.

Esta classe de medicamentos é largamente utilizada em pacientes oncológicos, pois estes apresentam uma enfermidade com anatomofisiologia alterada e imunologicamente deprimidos possibilitando a ocorrência de infecções bacterianas. São eficazes no tratamento de infecções do trato urinário, provavelmente devido às suas elevadas concentrações nos rins³, porém, convém revisar periodicamente o seu manejo visando evitar toxicidade decorrente do uso irracional⁸. A ototoxicidade e a nefrotoxicidade relacionados aos aminoglicosídeos, podem ocorrer quando o tratamento é mantido por mais de cinco dias e quando são administradas doses altas a indivíduos idosos e em pacientes com insuficiência renal, porque o rim é predisposto a ter concentrações de fármacos maiores do que outros órgãos em decorrência da maioria dos mesmos ter metabolização hepato-renal⁶.

A insuficiência renal aguda (IRA) pode ser definida como perda da função renal, de maneira súbita, independentemente da etiologia ou mecanismos, provocando acúmulo de substâncias nitrogenadas (uréia e creatinina), acompanhada ou não da diminuição da diurese⁹. Podendo ser classificada em: IRA prerrenal. IRA parenquimatosa. IRA obstrutiva. Na IRA paraneurótica tem-se que a lesão tubular pode ter origem isquêmica ou nefrotóxica, a causa nefrotóxica é decorrente de exposição das células tubulares a nefrotóxicos endógenos ou exógenos. Dentre os endógenos destacam-se a hemoglobi-núria, mioglobi-núria e ácido úrico e quanto aos exógenos, que são os mais freqüentes, tem-se os fármacos potencialmente nefrotóxicos^{10,11}.

A nefrotoxicidade decorre relacionada ao aminoglicosídeo, deve-se ao acúmulo e da retenção de deste nas células tubulares proximais. O comprometimento da função renal é quase sempre reversível, devido à capacidade de regeneração das células renais^{2,4}. Porém a constante utilização de medicamentos nefrotóxicos pode levar o paciente a desenvolver uma doença renal. Em sua fase mais avançada (chamada de fase

terminal de insuficiência renal crônica - IRC), os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno do paciente¹².

Os antibióticos aminoglicosídeos são incontestavelmente os mais importantes, por serem eficazes e baratos são comumente usados atualmente no mundo, principalmente nos países em desenvolvimento¹³. O impacto do uso de medicamentos em uma sociedade tem várias facetas. Por um lado, os medicamentos podem aumentar a expectativa de vida, erradicar algumas doenças, trazer benefícios sociais e econômicos, e por outro lado podem aumentar os custos da atenção à saúde se utilizados inadequadamente e/ou levar à ocorrência de reações adversas¹⁴, as quais podem ser monitoradas por meio de estudos epidemiológicos clássicos, descritivos ou analíticos, e pelo sistema de notificação espontânea, o mais utilizado pelos sistemas nacionais^{6,15}.

Diante desses possíveis riscos advindos da utilização de tais medicamentos é que surge a Farmacovigilância, a qual compreende um conjunto de métodos e técnicas que têm por objetivo a identificação e a avaliação dos efeitos do uso, agudo ou crônico, do tratamento farmacológico no conjunto da população ou em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos¹⁶.

Devido a essas considerações, realizou-se este estudo a fim de detectar possíveis reações adversas e interações medicamentosas que podem ser relevantes no manejo dos aminoglicosídeos na tentativa de contribuir com a terapêutica antimicrobiana.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi realizado no Centro de Cancerologia Dr. Ulisses Pinto da Fundação Assistencial da Paraíba. Trata-se de um estudo quantitativo, transversal e descritivo. Os estudos transversais em geral são aqueles que utilizam amostras representativas da população, e a coleta de dados pode basear-se tanto em informações de registro, portanto, de caráter secundário, quanto na aplicação de instrumentos de detecção de casos à totalidade (ou a uma amostra) daqueles que procuram o serviço em um dado período¹⁷. As pessoas são contactadas, ou os seus prontuários analisados, apenas uma vez ou no tempo suficiente para os dados serem coletados¹⁸.

Os estudos descritivos têm sido amplamente empregados em farmacoepidemiologia para conhecer aspectos importantes na utilização de

medicamentos por determinados grupos ou populações ¹⁹.

A amostra estudada foi composta por dezesseis pacientes oncológicos, que fizeram uso de gentamicina, dentre um grupo de noventa e sete que foram atendidos pela instituição, no período de agosto de 2005 a junho de 2006.

Para o reconhecimento e diagnóstico de reações adversas foram realizadas ações de farmacovigilância hospitalar através de busca ativa, mediante o qual se escolhe um grupo de pacientes, faz-se um acompanhamento intenso a fim de identificar as possíveis RAM's ocorridas no período ²⁰.

Foram caracterizados todos os medicamentos utilizados pelos pacientes, efetuando-se uma ampla pesquisa com o objetivo de definir todas as RAM's associadas aos medicamentos prescritos, bem como possíveis interações medicamentosas destes. Sendo as descrições das RAM's e das interações medicamentosas obtidas por literatura específica.

Os dados foram registrados em ficha especificamente elaborada, contendo os dados do paciente, medicações utilizadas durante o período de internação, bem como sua posologia, via de administração e tempo de tratamento. Exames laboratoriais de creatinina e uréia foram analisados a fim de verificar possível alteração renal.

Este trabalho seguiu as diretrizes regulamentadoras emanadas da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba em 22 de fevereiro de 2006, protocolo nº 0076.0.000.133-06.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Observou-se que a maioria dos pacientes estava acima dos 60 anos, somando-se um percentual de 64,69% e eram do gênero masculino. O tempo de utilização do aminoglicosídeo (gentamicina) e o tempo de internação também foram avaliados (Tabela 1).

Tendo em vista os resultados quanto ao gênero, a prevalência de câncer entre homens e mulheres é muito similar nos países desenvolvidos, enquanto nos países em desenvolvimento, a prevalência nas mulheres é 25% maior, o que reflete o predomínio de câncer em homens são as localizações ²¹. A prevalência de neoplasias encontradas no hospital estudado foi de próstata (5; 29,41%) e bexiga (4; 23,52%) o que certamente justifica o maior índice do gênero masculino. De acordo com o Instituto nacional de cân-

Características	Freqüência absoluta	%
Gênero		
Feminino	4	23,52
Masculino	13	76,47
Idade		
20 - 30	1	5,88
30 - 40	2	11,76
40 - 50	0	0
50 - 60	3	17,64
60 - 70	3	17,64
70 - 80	7	41,17
80 - 90	1	5,88
Total	17	100
Período de utilização do aminoglicosídeo (Média ± Desvio Padrão)		
	2,4 ± 1,4	(mínimo 1, máximo 6 dias)
Tempo de internação aminoglicosídeo (Média ± Desvio Padrão)		
	6,5 ± 2,7	(mínimo 3, máximo 11)

Tabela 1. Principais características da amostra estudada.

cer, depois do câncer de pele não-melanoma o câncer de próstata é o segundo mais comum entre os homens no Brasil ²².

O câncer ou neoplasia maligna caracteriza-se pela multiplicação e propagação descontrolada no corpo de formas anormais das próprias células corporais. É em grande parte, uma doença que afeta os grupos etários mais avançados, o que pode ser atribuído aos inúmeros progressos na saúde pública e na ciência médica que aumentaram consideravelmente a expectativa de vida da população, e conseqüentemente um maior número de pessoas pode atingir a idade em que ficam propensas a desenvolver câncer ².

A proporção de pacientes idosos, com mais de 65 anos, é crescente e doenças relacionadas a esta faixa etária passaram a ter grande interesse médico-social. Os processos infecciosos, particularizando as infecções do trato urinário (ITU), têm incidência progressiva porque os idosos apresentam mais fatores de risco. Favorecem a este aumento de ITU a imunodeficiência relacionada à idade, as alterações funcionais e orgânicas do trato geniturinário, imobilidade e a presença de doenças sistêmicas. O tratamento das infecções urinárias geralmente é realizado com aminoglicosídeos ²³.

O envelhecimento é causado por alterações moleculares e celulares, que resultam em perdas funcionais progressivas dos órgãos e do organismo como um todo, a velocidade de declínio das

funções fisiológicas é exponencial, isto é, a ocorrência de perdas funcionais aumenta com o aumento da idade. Os idosos apresentam patologias com uma frequência muito elevada (segundo algumas estatísticas, até 80 %). Frequentemente, coexistem mais de uma doença (pluripatologia). As doenças que geram mais incapacidade e as doenças mais comuns no idoso incluem as doenças do aparelho locomotor, acidentes vasculares cerebrais, doenças cardíacas, doenças respiratórias, tumores malignos e alterações dos sentidos ²⁴.

Quanto ao período de uso do aminoglicosídeo, o tratamento por quatro dias ou mais implica risco de efeitos indesejáveis, além de conduzir a uma resistência bacteriana e elevar os custos do tratamento, com isso há um aumento também no tempo de permanência hospitalar. Se for previsto o tratamento por períodos maiores que quatro dias, as concentrações plasmáticas devem ser monitoradas para se evitar o acúmulo do fármaco ^{4,25}.

A permanência hospitalar prolongada pode ser explicada pela faixa etária elevada dos pacientes, associada à presença de uma doença crônica, e ao comprometimento imunológico desses pacientes ²⁶.

Quanto aos fatores de risco para o aparecimento de reações adversas a aminoglicosídeos, seis pacientes acima de 70 anos, que tomaram gentamicina na dose usual de 80mg, apresentaram maior risco de desenvolver algum evento adverso, devido a idade avançada, associada às condições fisiopatológicas, doença de base, além do risco de uma possível interação medicamentosa ao utilizar a gentamicina, medicação potencialmente nefrotóxica (Tabela 2).

O fluxo sanguíneo renal diminui, com perda importante da maioria das funções renais, o que faz com que os rins do idoso sejam mais suscetíveis a nefrotoxicidade podendo a função renal em múltiplas situações, deteriorar-se gravemente. Altera-se a capacidade de concentração e diluição de urina, quando se submete o idoso a

Fator de risco	Prescrição	Idade do paciente/diagnóstico	Reação adversa
Possível interação medicamentosa, idade avançada do paciente, doença de base e condições fisiopatológicas	Gentamicina 80mg + Cefalotina 1g + Dipirona 2ml	78/neoplasia de bexiga	Constipação
	Gentamicina 80mg + Furosemida	72/neoplasia de próstata	Elevação dos níveis de uréia*
	Gentamicina 80mg + Furosemida + Cefalotina + Dipirona 2ml	78/ neoplasia de próstata	Constipação e prurido*
	Gentamicina 8mg + KCl 19,1% 5ml + Dipirona 2ml + Diclofenaco 75 mg	79/neoplasia de reto	Sangramento nasal, cefaléia*, insônia e constipação
	Gentamicina 80mg + Dipirona 2ml	78/neoplasia de reto	Zumbido no ouvido*, insônia e nervosismo
	Gentamicina 80mg + Dipirona 2ml + Paracetamol e Fostato de codeína 30 mg	83/neoplasia de próstata	Elevação dos níveis de uréia*, hipertermia e soluço
Sinergismo entre medicação potencialmente nefrotóxica - Interação medicamentosa	Gentamicina 80mg + Cefalotina 1g + Cefalexina 1 g + Cloreto de Potássio 19,1% 5 ml	33/neoplasia de cólon de utero	Náuseas*
	Gentamicina 80mg + Cefalotina 1g + Cloreto de Potássio 19,1% 5ml + Dipirona 2ml + Diclofenaco sódico 10mg	55/neoplasia de laringe/ hipertensão	Elevação dos níveis de uréia* e creatinina*, cefaléia* e constipação
	Gentamicina 80mg + Cefalotina 1g + Cloreto de Potássio 19,1% 5 ml + Dipirona 2 ml + Paracetamol 750 mg	21/ neoplasia de ovário	Náuseas e êmese*
	Gentamicina 80mg + KCl 19,1% 5ml + Dipirona 2ml	50/neoplasia de mama	Diarréia
	Gentamicina 80mg + KCL 19,1% 5ml + Cefalotina 1g + Dipirona 2ml + Cefalexina 1g	56/neoplasia gástrica	Elevação dos níveis de uréia*

Tabela 2. Fatores de risco associados ao uso de aminoglicosídeos e aparecimentos de reações adversas.

privação ou sobrecarga de água. Como muitos fármacos são eliminados por esta via, os seus níveis podem estar aumentados no sangue, com prováveis efeitos tóxicos secundários ²⁴.

Os aminoglicosídeos apresentam sinergia com penicilinas e cefalosporinas contra infecções por bacilos Gram negativos aeróbios e cocos Gram positivos ²⁻⁷. A associação de aminoglicosídeo com penicilina e/ ou cefalosporina é frequentemente empregada contra *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes imunocomprometidos leucopênicos febris ⁷. No entanto, a disponibilidade de fármacos menos tóxicos e igualmente eficazes, permite que os aminoglicosídeos sejam restritos às situações nas quais seu uso produz inquestionavelmente um resultado superior ³.

O emprego simultâneo de fármacos potencialmente nefrotóxicos pode acelerar ou complicar a toxicidade atribuída ao aminoglicosídeo. Sabe-se que as cefalosporinas estão associadas com toxicidade renal, e esta afeta principalmente pacientes com função renal diminuída ou aqueles que administram conjuntamente aminoglicosídeos com diuréticos potentes. A utilização de analgésicos (paracetamol, ácido acetilsalicílico, dipirona) em doses elevadas pode levar a nefropatia por analgésicos a qual pode causar insuficiência renal ^{27,28}. E este risco pode aumentar ao se utilizar combinações de analgésicos, levando a um comprometimento renal de 50%. Já os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) (diclofenaco, ibuprofeno, piroxicam) pode induzir a diminuição do filtrado glomerular, especialmente em grupos de risco, através da inibição da síntese de prostaglandinas, em detrimento da ativação do mecanismo compensatório da hemodinâmica renal ^{29,30}.

A insuficiência renal aguda (IRA), geralmente, é considerada uma doença do paciente hospitalizado. A incidência pode variar entre 2 a 5%. Em um estudo prospectivo, com incidência de 5%, quando foram avaliadas 2216 internações, 79% dos episódios se correlacionaram com hipovolemia, pós-cirurgia, administração de contrastes para RX e aminoglicosídeos. Alguns fatores de risco são importantes no desenvolvimento da IRA como: idade avançada, doença hepática, nefropatia pré-existente e diabetes ⁹. Dados da literatura indicam que portadores de hipertensão arterial, de diabetes mellitus, ou história familiar para doença renal crônica (DRC) têm maior probabilidade de desenvolverem insuficiência renal crônica ¹².

As reações adversas de vômito, náusea, fe-

bre, zumbido no ouvido e urticária são as possíveis aos aminoglicosídeos ^{2,5-7}.

A Gentamicina compromete com mais frequência à área vestibular, podendo ocasionalmente causar alteração coclear. Pode lesar o órgão vestibular quando administrada por via parenteral ³¹.

Os principais sintomas clínicos de toxicidade vestibular são primeiramente a ocorrência de cefaléia de intensidade moderada, indicando o início da disfunção labiríntica. Este quadro é imediatamente seguido de um estágio agudo de náuseas, vômito e dificuldades de equilíbrio e vertigem ³².

Certas classes de medicamentos são mais propensas a provocar reações adversas tais como: antimicrobianos, anticoagulantes, hipoglicemiantes, antineoplásicos, anti-inflamatórios não-hormonais e medicamentos do sistema cardiovascular são responsáveis por 60% das RAM's ²⁰.

Dos dezessete pacientes pesquisados, onze foram submetidos a exames laboratoriais de uréia e creatinina sérica, porém não havia nos prontuários destes pacientes, resultados de exames anteriores ao uso de aminoglicosídeo. Observou-se, que quatro pacientes estavam com resultados de uréia acima do nível normal que é entre 20 mg/dL e 40 mg/dL e quanto aos níveis de creatinina sérica, dois pacientes obtiveram níveis acima do normal sendo a normalidade entre 0,6 mg/dl e 1,2 mg/dl, um percentual de 11,7% e 23,5% com os níveis de creatinina e uréia elevados, respectivamente (Fig. 1).

A elevação de níveis de uréia pode ser atribuída a uma uropatia obstrutiva, que ocorre geralmente em homens com neoplasia de próstata. A uropatia obstrutiva é uma das formas mais reversíveis da insuficiência renal aguda (IRA), biologicamente ocorre uma elevação nos níveis de uréia, assim como outros resíduos nitrogenado como o ácido úrico. A elevação da creatinina é

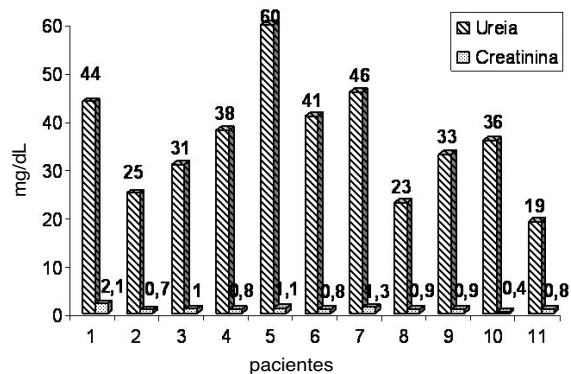


Figura 1. Níveis de uréia e creatinina dos pacientes que foram submetidos a exames.

mais lenta já que sua produção é regular. A dosagem sérica de uréia, creatinina e potássio são imprescindíveis na suspeita de obstrução urinária para que se possa determinar o grau de impedimento da função renal, a elaboração de um cronograma de investigação, estabelecimentos de medidas terapêuticas e monitoramento da recuperação após o início do tratamento ³³.

A administração por tempo prolongado e em doses altas de aminoglicosídeos pode provocar uma insuficiência renal aguda não-oligúrica com elevação da uréia e creatinina ³⁴.

Pacientes oncológicos estão em contínua alteração do funcionamento renal, justamente pelo fato de estarem expostos a uma politerapia em que os principais medicamentos para o tratamento da patologia são nefrotóxicos, como os aminoglicosídeos e alguns medicamentos para tratamento paliativo ⁸.

Na amostra estudada observou-se que o aminoglicosídeo utilizado foi a gentamicina e que 16 (94,11%) das prescrições, havia em média de 2,3 medicamentos potencialmente nefrotóxicos por prescrição, podendo apresentar interações medicamentosas. Na Tabela 3, observam-se medicamentos que podem causar sinergismo quando administrados simultaneamente com aminoglicosídeo.

As combinações de antibióticos resultam num efeito bactericida mais rápido que o produzido por um dos fármacos isoladamente, ou seja, ocorre um sinergismo. O uso combinado de gentamicina com potentes diuréticos, como a furosemida, deve ser evitado, devido à possibilidade de causar toxicidade para os ouvidos.

Fármacos potencialmente nefrotóxicos	Frequência
Diuréticos	
Furosemida	5
Cefalosporinas	
Cefalotina	9
Cefalexina	2
Antiinflamatórios	
Dipirona	12
Diclofenaco	2
Parecetamol	1
Paracetamol + Fosfato de Codeína	1
Eletrólito	
Cloreto de potássio	6
Total	38

Tabela 3. Fármacos potencialmente nefrotóxicos prescritos que podem causar sinergismo administrado concomitantemente com aminoglicosídeo. Fontes: Rang *et al.* ², Fuchs *et al.* ⁶, Gilman ⁴.

Além disso, quando administrados por via intravenosa, os diuréticos podem aumentar a toxicidade dos aminoglicosídeos ⁴.

A administração concomitante de aminoglicosídeos com fármacos nefro e ototóxicos, como outros antibióticos, cisplatina, diclofenaco e digoxina aumentam o risco de desenvolvimento de reações adversas ⁶.

Nos esquemas de dose observou-se posologia de 3x ao dia, com a administração de 1 ampola contendo 80 mg, total diário de 240 mg/dia. Foi administrado de 1 a 2 ampolas com 80 mg do aminoglicosídeo usados antes da cirurgia, acredita-se ter como objetivo a profilaxia pré-cirúrgica e dose única diária de 240 mg. A Figura 2 aborda o número de vezes que a gentamicina foi administrado em relação à posologia.

A utilização de antibióticos como profilaxia tem por finalidade reduzir o aparecimento de infecções pós-operatórias, em particular infecções da ferida cirúrgica. Porém, a toxicidade da droga deve ser considerada no momento da profilaxia. É por este motivo que a Organização Mundial de Saúde (OMS), Condon e Wittmann e a Surgical Infection Society não recomendam o uso de aminoglicosídeos como agentes profiláticos ³⁵.

Neste estudo não havia nos prontuários dos pacientes resultados de culturas realizados. Sendo que preferencialmente não se deve iniciar tratamento antimicrobiano sem a realização prévia de culturas. No entanto, a gravidade da infecção justifica a indicação de uma terapia inicialmente empírica ou profilática ⁶.

A profilaxia antimicrobiana pode ser cirúrgica ou não - cirúrgica (clínica). Aproximadamente 30 a 50% dos antimicrobianos utilizados em meio hospitalar se destinam à profilaxia cirúrgica

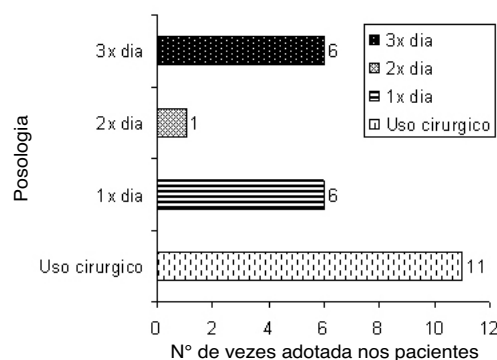


Figura 2. Posologia x Número de vezes que esta foi adotada em cada paciente.

ca, sendo estimado em 30 a 90% a taxa de uso inadequado nesses casos ^{4,36,37}.

Keighley ³⁵ em 1977 postulou que o antibiótico profilático deve ser prescrito em três ocasiões: 1) quando o risco de contaminação bacteriana é alto (cirurgias nos tratos gastrointestinal, geniturinário e respiratório, entre outras); 2) quando a contaminação não é freqüente, mas os riscos de infecção são altos (amputação por enfermidade vascular, utilização de próteses e válvulas, enxertos); 3) quando a contaminação não é freqüente, mas o hospedeiro está imunocomprometido (transplantes, quimio e radioterapia).

A melhor forma de administração é de uma dose única diária, além de ser eficaz tem uma menor toxicidade. Isso reflete do efeito pós-antibiótico dos aminoglicosídeos que propicia uso de dose única, ou seja, dose total de 24 h administrada de uma vez, que tem sido sugerido por vários autores como alternativa do regime de três ou duas doses diárias ⁶.

Porém, independentemente da decisão quanto ao uso de dose ou de múltiplas doses ao dia, a dose precisa ser ajustada para pacientes cuja função renal esteja debilitada e em pacientes idosos ^{4,6}.

CONCLUSÕES

Nessa pesquisa, não foram diagnosticados casos de nefrotoxicidade e ototoxicidade (principais RAM's para aminoglicosídeos), uma vez que testes específicos para monitoramento audiológico não foram realizados, apenas exames de avaliação da função renal como uréia e creatinina sérica para a maioria dos pacientes. Como a eliminação do aminoglicosídeo ocorre quase totalmente por filtração glomerular, sugere-se que seja feita essa avaliação por ser mais precisa, além da dosagem de potássio nos casos de suspeita de uropatia obstrutiva para que se possa determinar o grau de impedimento da função renal.

O diagnóstico de RAM é usualmente prejudicado por dificuldade de estabelecimento de uma relação causal entre o fármaco em questão,

e frequentemente as RAM's mimetizam sintomas de algumas doenças sendo necessário uma avaliação minuciosa.

Contudo alguns pacientes apresentaram riscos inerentes ao uso destes antibióticos, idade avançada, doença de base no caso neoplasia no trato urinário, condições fisiopatológicas e uso concomitante de medicamentos também nefrotóxicos.

O aminoglicosídeo de escolha foi a Gentamicina que é usualmente utilizada por seu baixo custo e atividade contra a maioria dos bacilos Gram-negativos resistentes aeróbicos, porém dentre esta classe de antibióticos a gentamicina é um dos mais tóxicos aumentando, ainda assim o risco de aparecimento de RAM's. Tendo em vista que a toxicidade da droga deve ser considerada no momento da profilaxia cirúrgica, não se recomenda o uso de aminoglicosídeos para este procedimento.

Para uma antibioticoterapia racional, segundo a OMS deve-se buscar uma maior eficácia aliada à menor toxicidade, além de critérios a se observar antes de iniciar a terapia antimicrobiana que é a determinação do agente causal da infecção e sua sensibilidade aos antimicrobianos

O desenvolvimento de um programa de racionalização do uso de antimicrobianos em hospitais necessita do apoio de vários setores do hospital. É uma atividade multiprofissional que envolve a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), corpo clínico, farmácia, administração e laboratório de microbiologia. Nesse contexto o farmacêutico exerce um papel importante na saúde pública, interagindo com a equipe de saúde e o paciente, promovendo ações em farmacovigilância que proporciona uma melhor qualidade de vida para o paciente e conseqüentemente diminuindo os custos para o hospital.

Agradecimentos. Ao projeto de Farmacovigilância realizado na Fundação Assistencial da Paraíba, com o apoio precípua do CNPq/PIBIC, bem como a Universidade Estadual da Paraíba.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medeiros, E.A.S. & S.B. Wey (2005) *"Diretrizes para a prevenção e o controle de infecções relacionadas à assistência à saúde"*. Comissão de Epidemiologia Hospitalar, Hospital São Paulo. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo.
2. Rang, H.P., M.M. Dale & J.M. Ritter (2001) *"Farmacologia"*, 4ª. Ed, Ed. Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, pág. 637.
3. Brody, T.M., J. Lerner, K.P. Minneman & H.C. Neu (1997) *"Farmacologia Humana"*, 2ª Ed, Ed. Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, pág. 599.

4. Gilman, A.G (2004) *“As Bases Farmacológicas da Terapêutica”*, 10ª Ed, Ed. Mc Graw-Hill, Rio de Janeiro, págs. 913-21.
5. Katzung, B.G. (2003) *“Farmacologia Básica e Clínica”*, 8ª Ed, Ed. Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro-RJ, págs. 683-5.
6. Fuchs, F.D., L. Wannmacher & M.B.C. Ferreira (2004) *“Farmacologia Clínica”*, 3ª Ed, Ed. Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, págs.73-81; 377-80.
7. Korolkovas A. & F.F.A. França (2005) *“Dicionário Terapêutico Guanabara”*, 12ª Ed, Ed. Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, págs. 18.88-9.
8. Hernandez, L.A.R., C.S. Argilagos, S.A.F. Monaga, M.A.A. Michelena & L.P. Vásquez (2002) *Rev. Cub. Farm.* **36**: 93-9.
9. Costa, J.A.C., O.M. Vieira Neto & M. Moysés Neto (2003) *Medicina* **36**: 307-24.
10. Appel, G.B. & H.C. Neu (1977) *New Eng. J. Med.* **296**: 784-7.
11. Wade, J.C. (1978) *Lancet* **2**: 604-6.
12. Romao J.R., J.E (2004) *J. Bras. Nefrol.* **26** (supl. 1): 1-3.
13. Oliveira, J.A.A., D.M. Canedo & M Rossato (2002) *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* **68**: 7-13.
14. Pfaffenbach, G., O.M. Carvalho & G. Bergsten-Mendes (2002) *Rev. Assoc. Med. Bras.* **48**: 237-41.
15. Castro, C.G.S.O. (2000) *“Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas”*, Ed. Fiocruz, Rio de Janeiro.
16. Rozenfeld, S (1998) *Cad. Saúde Pública* **14**: 237-63.
17. Ruoquayrol, M.Z. & N. Almeida Filho (2003) *“Epidemiologia & Saúde”*, Ed. MEDSI, Rio de Janeiro, págs. 161-5.
18. Pereira, M.G (2001) *“Epidemiologia- Teoria e Prática”*, Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, págs. 271-99.
19. Perini, E. & F.A. Acurcio (2003) *“Farmacoepidemiologia”*, en *“Ciências Farmacêuticas: Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar”* (M.J.V.M. Gomes & A.M.M. Reis), 1ª Ed., Ed. Atheneu, São Paulo, págs. 85-107.
20. Passarelli, M.C.G. (2005) *Reações adversas a medicamentos em uma população idosa hospitalizada* [Tese-doutorado]. Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Patologia, São Paulo.
21. Guerra, M.R., C.V.M. Gallo & G.A.S. Mendonça (2005) *Rev. Bras. Cancerol.* **51**: 227-34.
22. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer (2007) *“Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil”*, Rio de Janeiro, INCA.
23. Pompeo, A.C.L., A.M.S.F. Pompeo, L.C.A. Rocha, F.B. Carrette, J.F.C. Araújo & K.S. Carneiro (2004) *“Infecção do Trato Urinário no Idoso”*. Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, Sociedade Brasileira de Urologia.
24. Miyata, D.F. (2003) *Aspectos Gerais da Farmacoterapia Geriátrica* [dissertação]. Maringá, Centro Universitário de Maringá, Curso de Pós-Graduação em Farmacologia.
25. Hernández, L.A.R., C.S. Argilagos, S.A.F. Monaga, M.A.A. Michelena & L.P. Vásquez (2001) *Rev. Cub. Farm.* **35**: 192-8.
26. Corrêa, R.A., R.M. Lopes, L.M.G. de Oliveira, F.T.A.F. Campos, M.A.S. Reis & M.O.C. Rocha (2001) *J. Pneumol.* **27**: 243-8.
27. Cove-Smith, J.R. & M.S. Knapp (1978) *Q. J. Med.* **47**: 49-69.
28. Prescott, L.F. (1982) *Drugs* **23**: 75-149.
29. Whelton, A. (1999) *Am. J. Med.* **106** (5B): 13S-24S.
30. Comstock T (2001) *“Renal disorders”*, en *“Applied therapeutics: The clinical use of drugs”* (Koda-Kimble, M.A.), 7ª Ed., Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, págs. 29/1-3.
31. Barrionuevo, C.E., M. Mocellin, J.J. Maniglia, L. Mocelin & E. Okada (1987) *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* **53**: 111-6.
32. Polato, D. (2003) *O envolvimento do óxido nítrico na ototoxicidade da Gentamicina* [dissertação]. Maringá, Centro Universitário de Maringá, Curso de Pós-Graduação em Farmacologia.
33. Rocha, L.C.A., F.C. Koleski (2003) *“Uropatia Obstrutiva: Guia Prático de Urologia”*, São Paulo.
34. Burtis, A.C., E.R. Ashwood, A. Jet (1998) *“Fundamentos de Química Clínica”*, 4ª Ed., Rio de Janeiro.
35. Ferraz, E.M. & A.A.B. Ferraz (2002) *“Antibiopprofilaxia em cirurgia”*, Ed. Diagraphic., Rio de Janeiro, Ano I, nº 2, Vol. I.
36. Hoefler, R., C.C.F. Vidotti, E.S. Menezes & S. Pinheiro (2006) *Boletim Farmacoterapêutica*. CEBRIM/ CFF, Ano XI, n.4, págs. 1-4.
37. Brasil, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2001) *“Consenso sobre o uso racional de antimicrobianos”*, Brasília.