

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO: GASTROENTEROLOGIA

**DOSE ÚNICA VERSUS DOSE FRACIONADA DIÁRIA DE  
GENTAMICINA: CONCENTRAÇÃO DE GENTAMICINA NA  
BILE E SUA RELAÇÃO COM A CONCENTRAÇÃO  
INIBITÓRIA MÍNIMA DAS BACTÉRIAS RESPONSÁVEIS  
PELAS INFECÇÕES DAS VIAS BILIARES.**

Roberto Reckziegel

Porto Alegre, setembro 2000.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO: GASTROENTEROLOGIA

**DOSE ÚNICA VERSUS DOSE FRACIONADA DIÁRIA DE  
GENTAMICINA: CONCENTRAÇÃO DE GENTAMICINA NA  
BILE E SUA RELAÇÃO COM A CONCENTRAÇÃO  
INIBITÓRIA MÍNIMA DAS BACTÉRIAS RESPONSÁVEIS  
PELAS INFECÇÕES DAS VIAS BILIARES.**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação  
Em Medicina: Gastroenterologia, para obtenção do  
título de MESTRE.

Roberto Reckziegel

Orientador: Luciano Zubaran Goldani

Co – orientador: Ismael Maguilnik

Porto Alegre, setembro 2000.

*“ Há pessoas estrelas... Há pessoas cometas.  
Os cometas passam. Apenas são lembrados pelas datas que passam e retornam.  
As estrelas permanecem. Os cometas desaparecem.  
Há muita gente cometa. Passam pela vida da gente apenas por instantes, gente  
que não prende ninguém e a ninguém se prende.  
Gente que passa pela vida sem iluminar, brilham apenas por instantes nos palcos  
da vida. E com a mesma rapidez com que aparecem, desaparecem.  
Importante é ser estrela.  
Estar presente e marcar presença. Ser luz, ser vida.  
Há necessidade de criar um mundo de estrelas. Todos os dias poder vê-las e  
senti-las, e poder contar com elas.  
Olhando os cometas é bom sentir-se estrela. Marcar presença.  
Estar vivendo e construindo uma história pessoal.  
Ser luz, ser calor, ser amigo, ser solidário com quem precisa.  
Ser estrela nesse mundo passageiro, neste mundo cheio de pessoas cometas, é  
um desafio, mas, acima de tudo, uma recompensa.  
É nascer e viver, e não apenas existir.”*

**À minha querida esposa Vera, por sua paciência, encorajamento e apoio na conclusão deste projeto.**

**Ao meu querido pai escritor Francisco, e à minha dedicada mãe Elly, por todo amor, dedicação e empenho na minha educação.**

**Aos meus irmãos Heloísa, Celso e Suzana, pelo constante estímulo para o meu crescimento profissional.**

## **AGRADECIMENTOS**

---

Ao meu orientador, professor Luciano Zulbaran Goldani, pela dedicação e constante incentivo na realização deste trabalho, fazendo com que o mesmo fosse concluído com êxito.

Ao professor Ismael Maguilnik, pela amizade, pelos ensinamentos e inestimável dedicação ao meu crescimento profissional e pessoal.

À Unidade de Radioimunoensaio do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial aos farmacêuticos, bioquímicos Lígia Crosset, José Romildo de Jesus e Francisco Lhullier, pela disponibilidade de tempo e dedicação que viabilizaram este estudo.

À colega Helenice Breyer, pela dedicação incansável e auxílio na coleta dos dados.

Ao Dr. Mario Wagner, pelo empenho no trabalho da análise estatística.

Pela compreensão e generosidade dos pacientes em participar deste estudo.

## RESUMO

---

Os aminoglicosídeos permanecem sendo um dos principais antibióticos no tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas, apesar do surgimento de novos antibióticos. Na Unidade de Endoscopia Digestiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre os aminoglicosídeos, combinados com antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, têm sido utilizados no tratamento de infecções das vias biliares e como antibiótico profilático em procedimento como a colangiopancreatografia endoscópica retrógrada. O objetivo do presente estudo foi comparar a eficácia terapêutica da dose única total diária com dose fracionada diária de gentamicina no tratamento da infecção das vias biliares, baseando-se na concentração biliar de gentamicina obtida nesses dois regimes terapêuticos e sua relação com a concentração inibitória mínima das principais bactérias isoladas na bile de pacientes com infecção do trato biliar. Os pacientes selecionados foram randomizados para tratamento com gentamicina na dose de 4mg/kg de peso por meio intravenoso sendo divididos em 2 grupos: grupo 1 recebeu dose única diária dividida em 3 horários (8 / 8 horas) e o grupo 2 recebeu o fármaco como dose única total diária. Os resultados do estudo evidenciaram que os níveis biliares de gentamicina nos pacientes tratados com dose única diária de gentamicina (grupo 2) ultrapassaram de 3 a 6 vezes as concentrações inibitórias mínimas das

bactérias gram-negativas isoladas, enquanto que os níveis de gentamicina à nível biliar nos pacientes tratados com dose fracionada de gentamicina (grupo 1) conseguiram igualar ou ultrapassar no máximo e 3 vezes, dependendo da bactéria gram-negativa testada, as concentrações inibitórias. Além disto, os níveis biliares de gentamicina dos pacientes tratados com dose única diária permaneceram por intervalo superior a 14 horas acima das concentrações inibitórias mínimas destas bactérias, reforçando ainda mais o efeito pós-antibiótico obtido no intervalo de tempo onde não são detectados mais níveis de gentamicina na bile. Baseado nos efeitos bactericida dependente da concentração e efeito pós-antibiótico dos aminoglicosídeos, os resultados deste estudo sugerem que a dosagem única diária de gentamicina apresenta maior eficácia terapêutica que a dosagem fracionada diária no tratamento da infecção das vias biliares.

## SUMÁRIO

---

### LISTA DE TABELAS

### LISTA DE GRÁFICOS

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>14</b>
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>16</b>
<b>3.1 Características Farmacodinâmicas dos Aminoglicosídeos .....</b>	<b>17</b>
<b>3.2 Características Farmacocinéticas dos Aminoglicosídeos .....</b>	<b>19</b>
<b>3.3 Estudos que testaram dose única diária de aminoglicosídeos .....</b>	<b>20</b>
3.3.1 Estudos em humanos .....	21
3.3.2 Meta – análise .....	23
3.3.3 Toxicidade .....	25
<b>3.4 Análise de custos: dose única <i>versus</i> dose fracionada .....</b>	<b>27</b>
<b>4 OBJETIVOS .....</b>	<b>29</b>



<b>5 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>31</b>
<b>5.1 Delineamento</b> .....	<b>32</b>
<b>5.2 Amostras</b> .....	<b>33</b>
<b>5.3 Critérios de inclusão</b> .....	<b>34</b>
<b>5.4 Critérios de exclusão</b> .....	<b>34</b>
<b>5.5 Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada</b> .....	<b>34</b>
<b>5.6 Determinação dos níveis sérico e biliar de gentamicina</b> .....	<b>35</b>
<b>5.7 Análise estatística</b> .....	<b>37</b>
<b>5.8 Aspectos éticos</b> .....	<b>38</b>
<b>6 RESULTADOS</b> .....	<b>39</b>
<b>6.1 Características dos pacientes</b> .....	<b>40</b>
<b>6.2 Análise laboratorial</b> .....	<b>41</b>
<b>6.3 Análise dos níveis sérico e biliar de gentamicina</b> .....	<b>43</b>
6.3.1 Análise de dados no grupo 1.....	43
6.3.2 Análise de dados no grupo 2 .....	45
6.3.3 Análise comparativa entre os grupos 1 e 2 .....	47
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	<b>52</b>
<b>8 CONCLUSÃO</b> .....	<b>60</b>
<b>9 BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>62</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>70</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>74</b>

## LISTA DE TABELAS

---

TABELA 1- CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES .....	40
TABELA 2 - DADOS LABORATORIAIS ANTES DA COLANGIOPANCREATOGRÁFIA ENDOSCÓPICA RETRÓGRADA .....	41
TABELA 3 - DADOS LABORATORIAIS APÓS COLANGIOPANCREATOGRÁFIA ENDOSCÓPICA RETRÓGRADA .....	42
TABELA 4 - NÍVEL SÉRICO E BILIAR DE GENTAMICINA OBTIDOS NO GRUPO 1 .....	44
TABELA 5 - NÍVEL SÉRICO E BILIAR DE GENTAMICINA OBTIDOS NO GRUPO 2 .....	46
TABELA 6 - COMPARAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE GENTAMICINA NOS GRUPOS 1 E 2 .....	48
TABELA 7 - COMPARAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS BILIARES DE GENTAMICINA NOS GRUPOS 1 E 2 .....	50
TABELA 8 - BACTÉRIAS ISOLADAS NA BILE E SUA CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE .....	51

## LISTA DE GRÁFICOS

---

GRÁFICO 1 - ANÁLISE DAS COLETAS NO GRUPO 1 .....	36
GRÁFICO 2 - ANÁLISE DAS COLETAS NO GRUPO 2 .....	36
GRÁFICO 3 - CURVA DAS CONCENTRAÇÕES MÉDIAS DE GENTAMICINA SÉRICA E BILIAR NO GRUPO 1 .....	44
GRÁFICO 4 - CURVA DAS CONCENTRAÇÕES MÉDIAS DE GENTAMICINA SÉRICA E BILIAR NO GRUPO 2 .....	46
GRÁFICO 5 - CURVA COMPARATIVA ENTRE AS CONCENTRAÇÕES MÉDIAS SÉRICAS DE GENTAMICINA NOS GRUPOS 1 E 2 .....	48
GRÁFICO 6 - CURVA COMPARATIVA ENTRE AS CONCENTRAÇÕES MÉDIAS BILIARES DE GENTAMICINA NOS GRUPOS 1 E 2 .....	50



## 1 - INTRODUÇÃO

---

Os aminoglicosídeos permanecem sendo um dos principais antibióticos no tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas, apesar do surgimento de novos antibióticos como quinolonas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos. Beaucaire (1995) descreveu que a utilidade e eficácia dos aminoglicosídeos baseia-se no fato que as bactérias possuem uma baixa probabilidade de desenvolver resistência durante o tratamento, independentemente da quantidade do inóculo bacteriano no seu sítio de infecção. Aliado a isso, possuem uma importante ação sinérgica e melhor eficácia terapêutica quando combinados com antibióticos  $\beta$ -lactâmicos. Apesar disto, ao longo do tempo, os aminoglicosídeos têm sido, provavelmente, sub-utilizados ou utilizados de modo inadequados, principalmente em relação às sub-dosagens, devido ao temor de sua nefrotoxicidade e ototoxicidade.

Para que seu uso seja adequado, é importante entender os fatores que são determinantes para a eficácia terapêutica dos aminoglicosídeos, e, nesse sentido, a dosagem única diária parece apresentar vantagens terapêuticas, farmacológicas, econômicas e com menor toxicidade que a dose fracionada diária.



## 2 - JUSTIFICATIVA

---

Na Unidade de Endoscopia Digestiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre os aminoglicosídeos em dose fracionada diária, associados aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, têm sido utilizados no tratamento de infecções da via biliar ou como antibiótico profilático em procedimentos como a colangiopancreatografia endoscópica retrógrada. A justificativa do estudo baseia-se na suposição de que os aminoglicosídeos não alcançam níveis adequados na via biliar na dose fracionada diária, considerando-se a concentração inibitória mínima das bactérias responsáveis pelas infecções das vias biliares. Alternativamente, a dosagem única diária dos aminoglicosídeos produziria níveis biliares superiores aos da concentração inibitória mínima destas mesmas bactérias, com maior atividade bactericida e eficácia terapêutica.





## **3 – REVISÃO DA LITERATURA**

---

### **3.1 - Características Farmacodinâmicas dos Aminoglicosídeos**

As características farmacodinâmicas que substanciam o uso dos aminoglicosídeos em dose única diária foram descritas por Craig (1995) e decorrem de sua atividade bactericida dependente do pico de concentração, o efeito pós-antibiótico, o efeito pós-primeira exposição, o maior efeito pós-antibiótico com exposição aos leucócitos, menor resistência bacteriana com maior pico de concentração e uma menor concentração nos locais de toxicidade.

Em 1987, Moore e colaboradores demonstraram que a atividade bactericida dependente do pico de concentração é uma das principais características dos aminoglicosídeos, ou seja, quanto maior o pico de concentração maior será sua atividade bactericida. As suas altas concentrações resultam em uma rápida e extensa atividade bactericida. Já em regimes tradicionais de múltiplas doses (8 / 8horas, 12 / 12horas), a atividade bactericida da primeira dose não se mantém nas doses subseqüentes. Além disto, para melhor eficácia de um aminoglicosídeo é importante que este atinja uma

concentração adequada - a nível sérico e no local da infecção – que, mesmo sendo a dose única no decorrer de um dia, ultrapasse várias vezes a concentração inibitória mínima da bactéria.

Os aminoglicosídeos possuem o chamado efeito pós-antibiótico (Marra, 1996) que é definido como o período de supressão do crescimento bacteriano que persiste mesmo após a concentração do aminoglicosídeo encontrar-se abaixo da concentração inibitória mínima. O efeito pós-antibiótico evita o crescimento bacteriano quando a concentração sérica e tecidual dos aminoglicosídeos caem abaixo da concentração inibitória mínima. A duração do efeito pós-antibiótico é dependente do organismo infectante, é proporcional à concentração do aminoglicosídeo sérico ou tecidual atingido e à duração de exposições prévias ao antibiótico. Comparativamente com a dose fracionada diária, esses efeitos são melhores obtidos com dosagem única diária dos aminoglicosídeos. Outro fator que prolonga o efeito pós-antibiótico é a presença de neutrófilos circulantes. Além disto, os aminoglicosídeos necessitam empregar um mecanismo ativo através das membranas lipídicas das bactérias para encontrar seu local de ação. A exposição inicial ao aminoglicosídeo faz com que exista um mecanismo de “down regulation” para subsequente captação do fármaco (Daikos, 1990). Durante este período, as bactérias são menos suscetíveis à atividade bactericida das doses subsequentes. Com a utilização de dose única diária postula-se que este mecanismo de resistência adaptativa desapareceria até o início da infusão da próxima dose.

Quanto maior a concentração de bactérias maior será a quantidade de subpopulações de mutantes com menor sensibilidade aos aminoglicosídeos em decorrência da redução do seu transporte intracelular. Estas cepas podem surgir

durante o tratamento e resultar em falência terapêutica. Neste sentido, com maior pico de concentração atingido através do uso de dose única diária, o risco de surgimento de cepas resistentes ficaria diminuído.

### **3.2 - Características Farmacocinéticas dos Aminoglicosídeos**

Os principais fatores que determinam o valor do pico de concentração dos aminoglicosídeos são a dose e o volume de distribuição. O volume de distribuição aproximado dos aminoglicosídeos é de 0,25 L/kg de peso corporal (Beaucaire, 1995) com o pico de concentração sendo diretamente relacionado com a dose e inversamente proporcional ao volume de distribuição, podendo ocorrer variabilidade interindividual e intra-individual. A distribuição dos aminoglicosídeos ocorre rapidamente, dentro de 60 minutos a partir do início da infusão, sendo que o pico de concentração ocorre 30 minutos após o término de um período de 30 minutos de infusão. O volume de distribuição encontra-se aumentado em pacientes neutropênicos, pediátricos, pacientes em ventilação mecânica, anasarca, politraumatizados, grandes queimados, pacientes com fibrose cística e gestantes. Nesses casos o pico de concentração não é uma função linear da dose empregada, encontrando-se concentrações 15 - 20% abaixo do esperado, o que justificaria maiores doses de ataque para atingir níveis plasmáticos e teciduais com maior rapidez.

A depuração é a medida da capacidade do organismo para eliminar uma determinada droga. Os aminoglicosídeos são excretados quase exclusivamente por filtração glomerular, obtendo-se concentrações na ordem de 50 a 200µg/ml na urina. A maior parte da dose administrada por via parenteral é excretada nas

primeiras 24 horas, principalmente nas primeiras 12 horas.

Como a eliminação dos aminoglicosídeos depende quase exclusivamente dos rins, existe uma relação linear entre a concentração plasmática de creatinina e a meia-vida dos aminoglicosídeos.

A meia-vida é o tempo que decorre para que a concentração plasmática ou a quantidade da droga no organismo seja reduzida em 50%. As meias-vidas dos aminoglicosídeos são semelhantes e variam entre 2 e 3 horas.

### **3.3 - Estudos que testaram dose única diária de aminoglicosídeos**

Vários estudos sugerem uma maior eficácia e menor toxicidade com dose única diária, quando comparados com a dosagem fracionada diária. Barclay e colaboradores (1995) demonstraram que a área sob a curva de concentração sérica do aminoglicosídeo (area under the serum time-concentration curve - AUC) não se modifica se a dose total diária é administrada uma vez ou em doses divididas, demonstrando que a eficácia terapêutica é, no mínimo, idêntica nos dois esquemas de administração. Além disto, Prins e colaboradores (1996) demonstraram que a dose única diária do aminoglicosídeo apresenta algumas vantagens em relação à dose fracionada, que incluem menor custo do tratamento, menor manuseio do cateter para infusão, bem como economia no tempo gasto pela enfermagem e menor quantidade de exames laboratoriais de controle para avaliação da função renal.

### 3.3.1 - Estudos em humanos

O uso dos aminoglicosídeos em dose única total diária foi estudado pela primeira vez em 1974, quando Labovitz e colaboradores demonstraram que 160 mg de gentamicina em dose única foi tão efetiva quanto 60 a 80 mg de 8/8 horas para tratamento de infecção do trato urinário. Desde lá vários estudos têm sido publicados demonstrando a eficácia clínica da dosagem única diária, em situações como doença inflamatória pélvica, fibrose cística, apendicite e outras infecções intraabdominais, bacteremia por bactérias gram-negativas, infecções ósseas e tecidos moles, pneumonia, endometrite e tratamento de pacientes neutropênicos. Moore e colaboradores (1984a) analisaram a associação dos níveis séricos de aminoglicosídeos com a eficácia terapêutica em pneumonias por bactérias gram-negativas, evidenciando melhor resposta quanto maior o pico sérico de concentração do aminoglicosídeo. Em outro estudo, Moore e colaboradores (1984b) determinaram a associação entre os níveis plasmáticos de aminoglicosídeos e a mortalidade em pacientes com bacteremia por bactérias gram-negativas. Dos 89 pacientes incluídos no estudo, 12 morreram, sendo que em 9 pacientes o pico sérico de gentamicina atingiu níveis sub-terapêuticos. Já em 1987, Moore e colaboradores relacionaram a concentração de aminoglicosídeo e a concentração inibitória mínima do organismo infectante, evidenciando forte associação entre melhora clínica em pacientes com altos picos de concentração sérica em relação a concentração inibitória mínima. Hollender e colaboradores conduziram, em 1989, estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego comparando a eficácia de netilmicina em dose única total diária com a dose fracionada em pacientes com infecção intra-abdominal. Os autores concluíram que o uso de netilmicina em dose única para pacientes com infecção

intrabdominal foi tão eficaz quanto nos pacientes tratados com dose fracionada tradicional. Em outro estudo, Fan e colaboradores (1988) avaliaram pacientes com infecções no mesmo sítio, e que foram tratados com aminoglicosídeo pela via intramuscular. Os autores não demonstraram diferença quanto à eficácia clínica nos pacientes tratados com dose única ou dose fracionada diária do aminoglicosídeo. Prins e colaboradores (1993) conduziram estudo em pacientes com infecções graves comparando gentamicina em dose única total diária com dose fracionada, sendo que ambos os grupos receberam associação de amoxicilina intravenosa. Os autores demonstraram uma boa resposta clínica em 32 dos 35 (91%) pacientes no grupo de dose única quando comparado com 25 dos 32 (78%) no grupo com dose fracionada (diferença de 13%, intervalo de confiança -6,4% e 26,9%), demonstrando, no mínimo, uma tendência de uma melhor eficácia clínica utilizando-se dose única total diária. Raz e colaboradores (1995) compararam o uso de gentamicina em dose única total diária com dose fracionada em pacientes com infecções do trato urinário e trato genital feminino por bactérias gram-negativas. Os autores demonstraram uma melhor resposta terapêutica em 42 dos 48 pacientes (82,5%) tratados com dose única de gentamicina, em comparação com 36 dos 52 pacientes (69,2%) tratados com dose fracionada diária. Um estudo comparativo realizado por Del Piore e colaboradores (1996), empregando um grupo de pacientes tratados com dose única e outro com dose fracionada diária de gentamicina no tratamento de endometrite pós-parto. Os autores demonstraram que o tempo de associação com clindamicina para obter melhora clínica no grupo tratado com dose única foi menor do que no grupo tratado com dose fracionada. Além disso, o tratamento com dose única diária foi tão efetivo quanto o tratamento tradicional com dose

fracionada, apresentou menor custo e utilizou menos tempo da equipe da enfermagem para manuseio dos fármacos.

A utilização de aminoglicosídeos em dose única diária em pacientes pediátricos tem sido contestada devido a variabilidade do volume de distribuição, depuração e meia-vida. Ettlinger e colaboradores (1996) avaliaram a farmacocinética utilizando dose única diária de netilmicina em 21 neonatos, sendo divididos em grupos conforme a idade gestacional, estabelecendo uma meia-vida entre 4,6 e 6,7 horas, volume de distribuição de 0,63 ml/kg e depuração plasmática de 0,72 ml/kg/min. Houve grande variabilidade de paciente para paciente, mesmo dentro do mesmo grupo, de modo que os autores concluíram que a idade gestacional não foi um parâmetro farmacocinético apropriado nestes pacientes. Neste caso, é mais adequado utilizar o peso dos pacientes para estimar a dose adequada do aminoglicosídeo. Elhanan e colaboradores (1995) desenvolveram estudo comparando dose única e dose fracionada de gentamicina em 50 pacientes pediátricos com idade entre 3 meses e 16 anos. Não havia diferença entre os grupos quanto a distribuição dos pacientes, local de infecção, tempo de utilização e associação de antibióticos. Houve cura clínica em 88% dos pacientes do grupo tratado com dose única diária e 91% dos pacientes com dose fracionada, demonstrando idêntica eficácia clínica entre os 2 grupos.

### **3.3.2 - Meta-análise**

Numerosos estudos clínicos têm comparado a eficácia terapêutica da dose única diária dos aminoglicosídeos com múltiplas doses em pacientes

hospitalizados. Entretanto, estudos individuais enfrentam dificuldades quanto à inclusão de um número apropriado de pacientes para ser demonstrada diferença significativa.

Munckhof e colaboradores (1996) publicaram meta-análise incluindo estudos randomizados que testavam a eficácia e a toxicidade dos aminoglicosídeos utilizados em dose única e dose fracionada diária no tratamento de infecções em humanos. Um total de 19 estudos foram incluídos, envolvendo 2881 pacientes, inclusive pacientes neutropênicos em 3 estudos e pacientes pediátricos em outros 2 estudos. A eficácia clínica foi avaliada em 18 estudos, sendo 1 deles excluído, pois o aminoglicosídeo foi utilizado para tratamento de infecção do trato urinário assintomática em pacientes com neoplasia. Foi demonstrada uma pequena, embora significativa, diferença favorecendo o uso de dose única diária para tratamento de infecções (diferença de 3,5%: intervalo de confiança 0,5 – 6,5%;  $p=0,027$ ). A eficácia bacteriológica favoreceu o uso de dose única diária mas não alcançou significância estatística (diferença 3,4%; intervalo de confiança -0,9 - 7,7%;  $p=0,137$ ). A ocorrência de nefrotoxicidade e ototoxicidade foi semelhante nos 2 grupos. Outra meta-análise foi publicada por Ferriols-Lisart e Alós-Alimiñana (1996), onde 18 estudos, com um total de 2317 pacientes foram analisados, sendo excluídos estudos com pacientes pediátricos. A análise demonstrou uma maior eficácia com dose única total diária em relação a dose fracionada (razão de chance: 1,47; intervalo de confiança 1,13 - 1,94;  $p=0,004$ ). Em outra meta-análise, Barza e colaboradores (1996) analisaram 21 estudos randomizados com relação à eficácia e toxicidade dos aminoglicosídeos. Foram incluídos um total de 3091 pacientes, demonstrando tendência a uma maior eficácia no grupo que utilizou dose única diária de



aminoglicosídeo (razão de chance 0,83; intervalo de confiança 0,57-1,21;  $p=0,32$ ). Neste estudo, a análise de subgrupos demonstrou que quando o organismo infectante era *Pseudomonas aeruginosa* a resposta com dose única total diária era ainda maior que com outras bactérias.

Em pacientes neutropênicos por mielossupressão após quimioterapia, doses convencionais de aminoglicosídeos resultam em baixas concentrações séricas, devido provavelmente a um aumento do volume de distribuição e diminuição da meia-vida dos aminoglicosídeos. Binder e colaboradores (1998) estudaram 61 pacientes neutropênicos com neoplasia hematológica que desenvolveram febre ( $>38,4^{\circ}\text{C}$ ), iniciando tratamento com aminoglicosídeo (gentamicina ou tobramicina) em combinação com ureidopenicilina ou cefalosporina de 3<sup>a</sup> geração. Neste estudo, os pacientes que apresentaram maior pico de concentração resultante da dosagem única diária do aminoglicosídeo, obtiveram melhor resposta clínica, demonstrando que mesmo em pacientes neutropênicos, este regime terapêutico possa ser mais eficaz (análise de regressão logística,  $p=0,004$ ).

### 3.3.3 - Toxicidade

Os aminoglicosídeos têm a propriedade de produzir toxicidade a nível renal, vestibular e coclear. A nefrotoxicidade é definida na maioria dos estudos como um aumento dos níveis de creatinina maior que 50% dos níveis basais. O mecanismo de lesão renal é relacionado a reabsorção do aminoglicosídeo no lúmen tubular renal proximal por um mecanismo de endocitose, levando a um

aumento no tamanho das células tubulares, perda da integridade da membrana com conseqüente necrose celular e tubular.

A captação do aminoglicosídeo é maior na presença de baixas concentrações séricas, como a que ocorre com doses fracionadas diárias. Os estudos realizados por Moore e colaboradores (1984), Elhanan e colaboradores (1995), Del Piore e colaboradores (1996) e Raz e colaboradores (1995), que compararam o uso de aminoglicosídeos em dose única total diária com dose fracionada, não demonstraram diferença significativa quanto a nefrotoxicidade. Já os estudos de Prins e colaboradores (1993) e Gilbert e colaboradores (1998) evidenciaram menor dano renal nos pacientes tratados com dose única diária. Quando a nefrotoxicidade foi avaliada através de meta-análise, os resultados não foram diferentes. Os estudos conduzidos por Munckhof e colaboradores (1996), Barza e colaboradores (1996) e Ferriols-Lisart e colaboradores (1996) demonstraram menor nefrotoxicidade com dose única diária quando comparado com dose fracionada. Várias metodologias de normogramas têm sido elaborados para diminuir o risco de nefrotoxicidade.

A utilização destes normogramas para administração de doses fracionadas diárias, e que utilizam peso corporal e depuração de creatinina para sua elaboração, freqüentemente resultam em elevados níveis de concentração mínima e picos séricos sub-terapêuticos. Já em pacientes utilizando dose única total diária, cerca de 94% dos pacientes alcançam níveis adequados baseado nestes mesmos parâmetros. Prins e colaboradores (1996) avaliaram prospectivamente pacientes utilizando gentamicina ou tobramicina 4 mg/kg de peso em dose única diária. Os principais fatores associados ao aumento do risco

de nefrotoxicidade com dosagem única diária foram a utilização concomitante de outros agentes nefrotóxicos ou a duração do tratamento.

A ototoxicidade dos aminoglicosídeos com diminuição da capacidade auditiva (toxicidade coclear) e toxicidade vestibular apresentam baixa incidência nos estudos clínicos com dosagem única e fracionada diária do aminoglicosídeo. Estudo realizado por Ferriols-Lisart e Alòs-Almiñana(1996) demonstrou que acúmulo do aminoglicosídeo no tecido coclear e vestibular é tanto maior quanto mais prolongada a exposição ao fármaco e menor com picos elevados e transitórios como obtido na dosagem única diária. No entanto, não houve diferença entre dose única diária e fracionada do aminoglicosídeo, quanto a ototoxicidade, nos estudos clínicos realizados por Moore e colaboradores (1984), Prins e colaboradores (1993), Bailey e colaboradores (1996) e Raz e colaboradores (1995). Da mesma forma, as meta-análises realizadas por Munckhof e colaboradores (1996), Barza e colaboradores (1996), Ferriols-Lisart e Alòs-Almiñana (1996) e Freeman e colaboradores (1997) não demonstraram diferenças quanto a incidência de ototoxicidade nos dois regimes terapêuticos.

### **3.4 - Análise de custos: dose única *versus* dose fracionada**

O método convencional de administração dos aminoglicosídeos em doses fracionadas é monitorizado pela medida do pico de concentração 30 minutos após o término da infusão e da concentração mínima, imediatamente antes da próxima dose. Nicolau e colaboradores (1996) demonstraram que a utilização de dose única total diária não necessita de controle sérico do aminoglicosídeo em pacientes com função renal normal, apenas fazendo-se o controle nos níveis de

creatinina a cada 2 - 3 dias, diminuindo o custo laboratorial. Prins e colaboradores (1996) avaliaram a necessidade da monitorização dos níveis de aminoglicosídeos em pacientes recebendo dose única. Dos 221 pacientes estudados, somente 11% demonstraram concentrações mínimas acima de 2 mg/L, o que representaria risco de toxicidade. Além disto, estes níveis somente foram detectados em pacientes com depuração de creatinina menor que 50 ml/minuto, concluindo que a monitorização sérica ficaria restrita a pacientes com depuração diminuída no início da terapia ou naqueles com aumento nos níveis de creatinina durante o tratamento.

## Objetivos

## **4 – OBJETIVOS**

---

Comparar a eficácia terapêutica da dose única total diária com a dose fracionada diária de gentamicina no tratamento da infecção das vias biliares, baseando-se na concentração biliar de gentamicina obtida nesses dois regimes terapêuticos e sua relação com a concentração inibitória mínima das principais bactérias isoladas na bile de pacientes com infecção do trato biliar.

## Material e Métodos

## 5 – MATERIAL E MÉTODOS

---

### 5.1 - Delineamento

Os pacientes selecionados foram randomizados para tratamento com gentamicina na dose de 4 mg/Kg de peso por meio intravenoso, divididos em 2 grupos: grupo 1 recebeu dose total diária dividido em 3 horários, sendo administrada de 8 / 8 horas, e o grupo 2 recebeu o fármaco como dose única total diária. Os dois grupos receberam a associação de ampicilina na dose de 2g intravenosa, administrada de 6 / 6 horas. A dose de gentamicina foi diluída em soro glicosado 5%, num total de 250ml, e administrado por um período de 30 minutos de infusão.

Todos os pacientes incluídos no protocolo de estudo (Anexo B) encontravam-se internados para realização de colangiopancreatografia endoscópica retrógrada.

Inicialmente foram registrados dados de identificação do paciente como nome, idade (anos), sexo (masculino ou feminino), cor (branca, preta ou outra), peso (kg), cálculo da dose de gentamicina (4mg/kg de peso corporal), número de



registro no hospital. Após procedeu-se a randomização, sendo o paciente incluído no grupo 1 (dose fracionada) ou no grupo 2 (dose única). As análises de consideração biliar e sérica de gentamicina foram realizadas em todos os pacientes incluídos no estudo, e são detalhadas mais adiante. Os exames laboratoriais foram obtidos no dia anterior e posterior à colangiopancreatografia endoscópica retrógrada. As variáveis laboratoriais estudadas foram hematócrito (%), hemoglobina (g/dl), leucograma completo, uréia (mg/dl), creatinina (mg/dl), ALT e AST (UI/litro), bilirrubina total e direta (mg/dl), fosfatase alcalina (UI/litro) e gama-glutamiltanspeptidase (UI/litro). Todos os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório de Hematologia e Bioquímica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com amostras coletadas de sangue venoso.

## **5.2 – Amostras**

No período de janeiro de 1997 a agosto de 1998 foram estudados pacientes que se submeteram a colangiopancreatografia endoscópica retrógrada na Unidade de Endoscopia Digestiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O cálculo do “n” a ser estudado foi obtido por orientação de estatístico do Grupo de Pesquisa e Pós - Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O número mínimo de pacientes para o estudo foi obtido através do cálculo amostral para comparação de duas médias em dois grupos, visando ao final do estudo uma análise estatística na qual será utilizado um nível de significância de 0,05.

### **5.3 – Critérios de Inclusão**

Foram considerados critérios de inclusão os pacientes maiores de 18 anos que se submeteram a colangiopancreatografia endoscópica retrógrada por suspeita clínica, laboratorial ou por método de imagem não invasivo de serem portadores de coledocolitíase e que concordaram em participar do estudo através de termo de consentimento assinado pelo paciente (Anexo A).

### **5.4 – Critérios de Exclusão**

Os critérios de exclusão compreenderam a negativa pelo paciente em assinar o termo de consentimento, história prévia de nefrotoxicidade com uso de aminoglicosídeos, diminuição da função renal anterior ao início do estudo (nível de creatinina maior que 1,5 mg/dl), doença vestibular ou perda auditiva anterior ao início do estudo, uso de aminoglicosídeos na internação atual ao estudo e gestação. Além disto, durante o estudo, foram excluídos pacientes em que não foi possível a coleta de amostras sangue ou bile para dosagem de gentamicina conforme horários propostos no protocolo.

### **5.5 - Colangiopancreatografia Endoscópica Retrógrada**

A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada foi realizada 30 minutos após o término da infusão de gentamicina. O procedimento endoscópico foi realizado pelo co-orientador, Dr. Ismael Maguilnik, utilizando-se de videoendoscópio da marca Pentax modelo ED- 3401, de visão lateral, canal de trabalho com 3.8 mm. Os pacientes, antecedendo ao procedimento, foram sedados utilizando-se a droga midazolam na dose de 0,07 mg/kg de peso

corporal. Durante o procedimento, na necessidade de utilização de supressores da motilidade gastrointestinal, foi utilizado N-butil escopolamina na dose de 20 a 40 mg.

O endoscópio foi introduzido via oral até a região da papila de Vater por manobras convencionais, realizada canulação do colédoco com cateter de teflon de diâmetro de 5 French, fabricado pela empresa Wilson-Cook Medical Inc., e precedendo a introdução de contraste iodado, foi realizado a aspiração de bile num total de 2 ml para dosagem de gentamicina. Ao final do procedimento endoscópico, completada a fase diagnóstica e terapêutica do mesmo, foi introduzido dreno nasobiliar tamanho 7 French, fabricado pela empresa Wilson-Cook Medical Inc., para a coleta de bile nos horários subseqüentes.

### **5.6 - Determinação dos Níveis Sérico e Biliar de Gentamicina**

As coletas para dosagem de gentamicina sérica foram realizadas através de punção venosa com colocação de acesso venoso (butterfly ou abocath) para as múltiplas coletas. Os níveis de gentamicina biliar foram determinados através da aspiração de bile por dreno nasobiliar colocado como última intervenção do procedimento endoscópico. As coletas para determinação dos níveis de gentamicina nos grupos 1 e 2 foram iniciadas 30 minutos após o término da infusão de gentamicina e em intervalos de 30 minutos até completar 4 amostras de bile e 4 amostras de sangue venoso. Outras 4 amostras de bile e 4 amostras de sangue foram coletadas a partir da 8ª hora e 16ª hora após o início do estudo, totalizando para análise 12 amostras de sangue e 12 amostras de bile para cada paciente incluído no estudo. As amostras de sangue e bile foram coletadas e



As concentrações séricas e biliares de gentamicina foram medidas através do TDX/FLX System ( TDX Gentamicin, Abbott, Abbott Park, IL), sistema automatizado na dosagem deste antibiótico pela equipe da Unidade de Radioimunoensaio do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Quanto a especificidade do método, várias possíveis reações cruzadas já foram testadas quanto a outros componentes químicos que poderiam causar interferência com a medida na concentração de gentamicina. Somente outros aminoglicosídeos mostraram interferência significativa. Os seguintes compostos mostraram menos de 1% de reação cruzada: anfotericina, ampicilina, carbenecilina, cefalexina, cefalotina, cloranfenicol, clindamicina, eritromicina, furosemide, metotrexate, prednisolana, rifampicina, sulfadiazina, tetraciclina e vancomicina.

As concentrações séricas e biliares atingidas nos 2 grupos foram comparadas com a concentração inibitória mínima das bactérias isoladas na bile de pacientes internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, obtidas em trabalho paralelo realizado na mesma unidade. As bactérias encontradas foram identificadas pelo método VITEK 120 (Biomerieux Vitek, Inc, França).

### **5.7 - Análise Estatística**

Dados clínicos, laboratoriais e farmacocinéticos foram agrupados em banco de dados e os testes estatísticos foram realizados utilizando o sistema SPSS para Windows . Os seguintes testes foram utilizados :

- 1) Teste exato de Fisher para os dados obtidos em relação as variáveis categóricas

- 2) As variáveis contínuas foram analisadas através do teste “t” de Student ou teste não - paramétrico de Mann-Whitney conforme o “p” do teste de Levene para a igualdade das variáveis.
- 3) O nível de significância determinado em todos os testes foi de 5% (alfa=0,05).

### **5.8 - Aspectos Éticos**

Todos os pacientes foram esclarecidos quanto ao estudo e deram o seu consentimento informado para participarem do mesmo. Este termo foi apreciado e aprovado pela Comissão de Ética do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## Resultados

## 6 - RESULTADOS

---

### 6.1 - Características dos pacientes

Entre janeiro de 1997 a agosto de 1998, 20 pacientes foram randomizados para o estudo, sendo 10 pacientes para o grupo 1 que recebeu gentamicina como dose fracionada (8 / 8 horas) e 10 pacientes para o grupo 2 que recebeu dose única total diária de gentamicina. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos estudados quanto a idade, sexo, cor e peso (tabela 1).

Tabela 1 - Características dos Pacientes

Características	Grupo 1 Dose Fracionada(n=10)	Grupo 2 Dose Única(n=10)	Nível de Significância
Sexo(M/F)	7/3	7/3	p=0,685 <sup>a</sup>
Cor (B/P)	10/0	9/1	p=0,500 <sup>a</sup>
Peso(kg) - média±DP	73 ±18.08	66 ±11,79	p=0,319 <sup>b</sup>
Idade(anos) - média±DP	55,3±12.78	66,13±14,5	p=0,112 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> teste exato de Fisher.

<sup>b</sup> teste "t" de Student.



## 6.2 - Análise Laboratorial

Previamente à realização da colangiopancreatografia endoscópica retrógrada, a análise laboratorial dos grupos 1 e 2 não demonstrou diferença estatística quanto aos níveis de hematócrito, hemoglobina, contagem de leucócitos, uréia, creatinina, bilirrubina total e direta, fosfatase alcalina e gama-glutamiltranspeptidase. Ocorreram diferenças estatisticamente significativas nos níveis de ALT e AST observados. O grupo 1 (dose fracionada de gentamicina) apresentou níveis mais elevados em comparação ao grupo 2 (dose única de gentamicina). Ver tabela 2 – média  $\pm$  desvio padrão

Tabela 2 - Dados Laboratoriais antes da Colangiopancreatografia Endoscópica Retrógrada

Características	Grupo 1 Dose Fracionada(n=10)	Grupo 2 Dose Única(n=10)	Nível de Significância
Hematócrito (%)	40,10 $\pm$ 3,96	38,22 $\pm$ 3,03	p=0,266 <sup>a</sup>
Hemoglobina (g/dl)	13,34 $\pm$ 1,27	12,58 $\pm$ 1,20	p=0,211 <sup>a</sup>
Leucócitos			
Totais(per mm <sup>3</sup> )	8140 $\pm$ 3329	9366 $\pm$ 4070	p=0,480 <sup>a</sup>
Contagem Diferencial			
Bastões	243 $\pm$ 236	188 $\pm$ 178	p=0,540 <sup>b</sup>
Segmentados	5557 $\pm$ 2374	6921 $\pm$ 3811	p=0,507 <sup>b</sup>
Eosinófilos	170 $\pm$ 174	100 $\pm$ 53	p=0,506 <sup>b</sup>
Basófilos	12 $\pm$ 24	35 $\pm$ 44	p=0,247 <sup>b</sup>
Monócitos	403 $\pm$ 207	344 $\pm$ 239	p=0,566 <sup>b</sup>
Linfócitos	2106 $\pm$ 853	1742 $\pm$ 887	p=0,452 <sup>b</sup>
Uréia(mg/dl)	37,6 $\pm$ 15,2	35,8 $\pm$ 19,12	p=0,596 <sup>b</sup>
Creatinina(mg/dl)	0,86 $\pm$ 0,31	0,77 $\pm$ 0,18	p=0,439 <sup>a</sup>
AST(UI/L)	109,2 $\pm$ 74,1	46,78 $\pm$ 46,99	*p=0,033 <sup>b</sup>
ALT(UI/L)	123,38 $\pm$ 105,53	56,33 $\pm$ 68,08	*p=0,048 <sup>b</sup>
Bilirrubina			
Total(mg/dl)	2,89 $\pm$ 2,57	2,76 $\pm$ 3,52	p=0,623 <sup>b</sup>
Direta(mg/dl)	1,34 $\pm$ 1,39	1,29 $\pm$ 2,15	p=0,348 <sup>b</sup>
Fosfatase			
Alcalina(UI/L)	554,78 $\pm$ 424,10	291,57 $\pm$ 126,37	p=0,153 <sup>b</sup>
Gama-glutamil			
Transpeptidase(UI/L)	110,50 $\pm$ 74	91,29 $\pm$ 112,41	p=0,768 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> teste "t" de Student.

<sup>b</sup> teste U Mann-Whitney.

\* p < 0,05

A avaliação laboratorial nos grupos 1 e 2, após a realização da colangiopancreatografia endoscópica retrógrada, não demonstrou diferença estatisticamente significativa quanto aos níveis de hematócrito, hemoglobina, contagem de leucócitos, uréia, creatinina, bilirrubina total e direta, fosfatase alcalina e gama-glutamiltranspeptidase. Manteve-se a diferença estatisticamente significativa nos níveis de ALT e AST nos 2 grupos, com níveis mais elevados no grupo 1 (dose fracionada de gentamicina) em comparação ao grupo 2 (dose única de gentamicina). Ver tabela 3 – média  $\pm$  desvio padrão.

Tabela 3 - Dados Laboratoriais após a Colangiopancreatografia Endoscópica Retrógrada

Características	Grupo 1 Dose Fracionada(n=10)	Grupo 2 Dose Única(n=10)	Nível de Significância
Hematócrito(%)	39 $\pm$ 3,16	36,14 $\pm$ 4,41	p=0,153 <sup>a</sup>
Hemoglobina(g/dl)	13,03 $\pm$ 1,15	11,87 $\pm$ 1,77	p=0,134 <sup>a</sup>
Leucócitos Totais(per mm <sup>3</sup> )	10600 $\pm$ 4835	8142 $\pm$ 2515	p=0,244 <sup>a</sup>
Contagem Diferencial			
Bastões	345 $\pm$ 329	294 $\pm$ 273	p=0,791 <sup>b</sup>
Segmentados	7403 $\pm$ 4247	5600 $\pm$ 1898	p=0,314 <sup>b</sup>
Eosinófilos	149 $\pm$ 153	71 $\pm$ 61	p=0,262 <sup>b</sup>
Basófilos	34 $\pm$ 47	11 $\pm$ 30	p=0,221 <sup>b</sup>
Monócitos	421 $\pm$ 169	398 $\pm$ 146	p=0,778 <sup>b</sup>
Linfócitos	2245 $\pm$ 899	1682 $\pm$ 605	p=0,178 <sup>b</sup>
Uréia(mg/dl)	31,44 $\pm$ 10,31	41,88 $\pm$ 30,34	p=0,629 <sup>b</sup>
Creatinina(mg/dl)	0,81 $\pm$ 0,16	0,74 $\pm$ 0,14	p=0,335 <sup>a</sup>
AST(UI/L)	63,67 $\pm$ 40,32	24,88 $\pm$ 17,02	*p=0,012 <sup>b</sup>
ALT(UI/L)	120,63 $\pm$ 90,66	28,75 $\pm$ 26,80	*p=0,010 <sup>b</sup>
Bilirrubina			
Total(mg/dl)	1,97 $\pm$ 1,55	1,33 $\pm$ 1,47	p=0,160 <sup>b</sup>
Direta(mg/dl)	0,69 $\pm$ 0,77	0,45 $\pm$ 0,77	p=0,060 <sup>b</sup>
Fosfatase Alcalina (UI/L)	497,67 $\pm$ 358,81	391,75 $\pm$ 475,06	p=0,193 <sup>b</sup>
Gama-glutamil Transpeptidase (UI/L)	229,67 $\pm$ 248,69	160,86 $\pm$ 186,71	p=0,185 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> teste "t" de Student.

<sup>b</sup> teste U Mann-Whitney.

\* p < 0,05

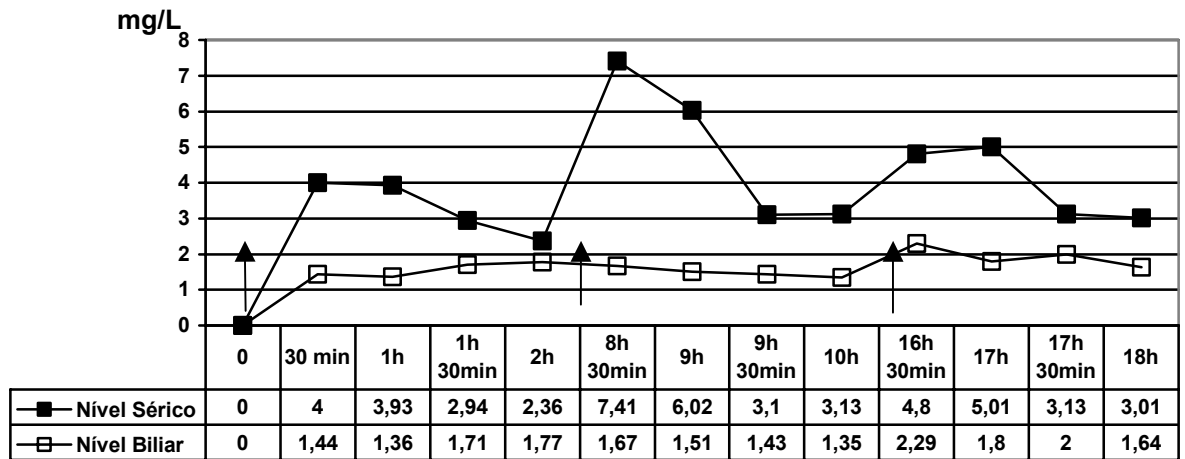
### 6.3 Análise dos Níveis Sérico e Biliar de Gentamicina

#### 6.3.1 Análise de dados no grupo 1

As médias dos níveis de gentamicina sérica e biliar no grupo de pacientes que recebeu dose fracionada (grupo 1) são demonstradas no gráfico 3 e apresentadas na tabela 4 sob a forma de média  $\pm$  desvio padrão. Os picos de concentração sérica de gentamicina ocorreram invariavelmente 30 minutos após o término da infusão do aminoglicosídeo. A maior média de concentração de gentamicina sérica atingido foi de 7,41 mg/L ocorrida no 2º tempo da análise (8h30min), 30 minutos após o término da infusão da 2ª dose de gentamicina. A concentração biliar de gentamicina apresentou uma distribuição menor e mais homogênea ao longo da administração do aminoglicosídeo em comparação com os níveis séricos. Os picos de concentração biliar no grupo 1 ocorreram 30 minutos após o término da infusão do aminoglicosídeo e atingiram uma média de concentração de 1,44 mg/L. A maior média de concentração biliar de gentamicina atingida foi de 2,29 mg/L, que aconteceu no 3º tempo da análise (16h30min), 30 minutos após o término da infusão da 3ª dose de gentamicina.

Gráfico 3: Curva das Concentrações Médias de Gentamicina Sérica e Biliar no

Grupo 1



Observação: a seta representa a momento da infusão da dose de gentamicina no grupo 1.

A relação entre as médias dos níveis de gentamicina sérico e biliar no grupo 1 (dose fracionada) são apresentadas na tabela 4.

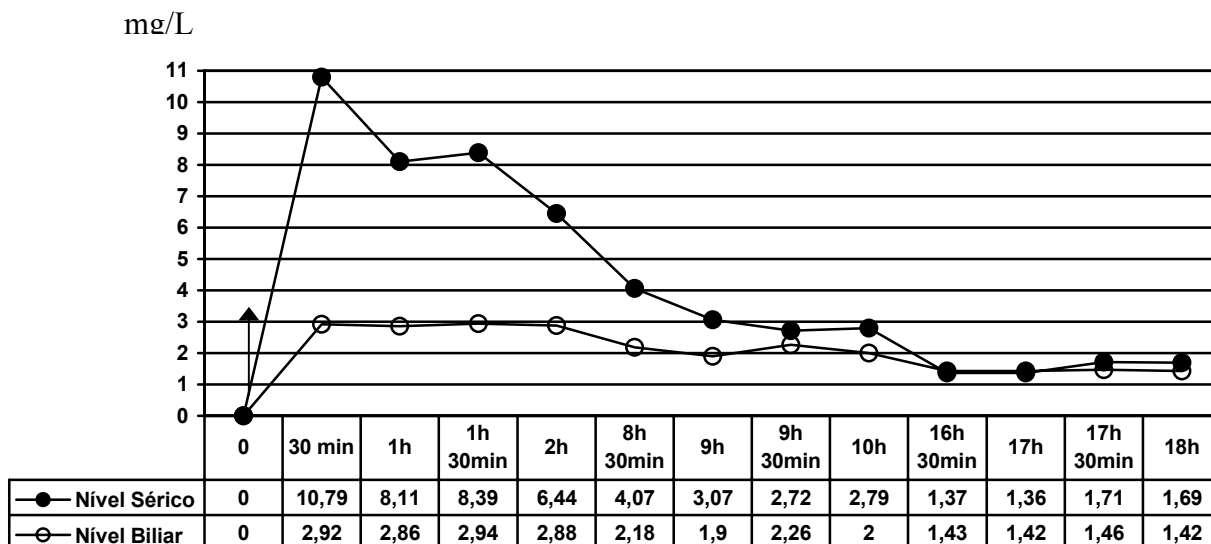
Tabela 4 - Nível Sérico e Biliar de Gentamicina no grupo 1 (média  $\pm$  desvio padrão)

	Nível Sérico ( mg/L )	Nível Biliar ( mg/L )	Relação Nível Biliar/Sérico
<u>Horário de Coletas:</u>			
30 min	4,00 $\pm$ 0,61	1,44 $\pm$ 1,15	0,36
1h	3,93 $\pm$ 1,77	1,36 $\pm$ 0,53	0,34
1h30min	2,94 $\pm$ 1,51	1,71 $\pm$ 1,01	0,58
2h	2,36 $\pm$ 0,72	1,77 $\pm$ 1,22	0,75
8h30min	7,41 $\pm$ 3,02	1,67 $\pm$ 0,79	0,22
9h	6,02 $\pm$ 3,08	1,51 $\pm$ 0,86	0,25
9h30min	3,10 $\pm$ 0,90	1,43 $\pm$ 0,84	0,46
10h	3,13 $\pm$ 1,34	1,35 $\pm$ 0,65	0,43
16h30min	4,80 $\pm$ 2,66	2,29 $\pm$ 1,20	0,47
17h	5,01 $\pm$ 3,92	1,80 $\pm$ 1,06	0,35
17h30min	3,13 $\pm$ 0,87	2,00 $\pm$ 0,97	0,63
18h	3,01 $\pm$ 0,85	1,64 $\pm$ 0,64	0,54

### 6.3.2 Análise de dados no grupo 2

As médias dos níveis sérico e biliar de gentamicina nos pacientes que receberam dose única total diária de gentamicina (grupo 2) são demonstradas no gráfico 4 e apresentadas na tabela 5 sob a forma de média  $\pm$  desvio padrão. O pico de concentração sérico de gentamicina ocorreu no 1º tempo da análise, 30 minutos após o término da infusão do aminoglicosídeo. Neste intervalo de tempo, a média dos níveis séricos de gentamicina obtidos foi 10,79 mg/L, sendo a maior concentração sérica alcançada nesse grupo durante as 18 horas de análise dos níveis séricos. No 1º tempo da análise, após o término da infusão do aminoglicosídeo, as médias dos níveis biliares de gentamicina sempre permaneceram acima de 2,8 mg/L, sendo que a maior média da concentração biliar atingida foi de 2,94 mg/L, ocorrendo 1 hora e 30 minutos após o término da infusão do aminoglicosídeo. Como neste grupo não houve nova infusão de aminoglicosídeo ao longo do período de análise, os níveis sérico e biliar praticamente se igualaram no 3º tempo da análise, que corresponde ao intervalo a partir de 16 horas da infusão única.

Gráfico 4: Curva das Concentrações Médias de Gentamicina Sérica e Biliar no Grupo 2



Observação: a seta representa o momento de infusão da dose de gentamicina no grupo 2.

Os níveis de gentamicina sérica e biliar obtidos no grupo 2 (dose única total diária) são apresentados na tabela 5 na forma de média  $\pm$  desvio padrão.

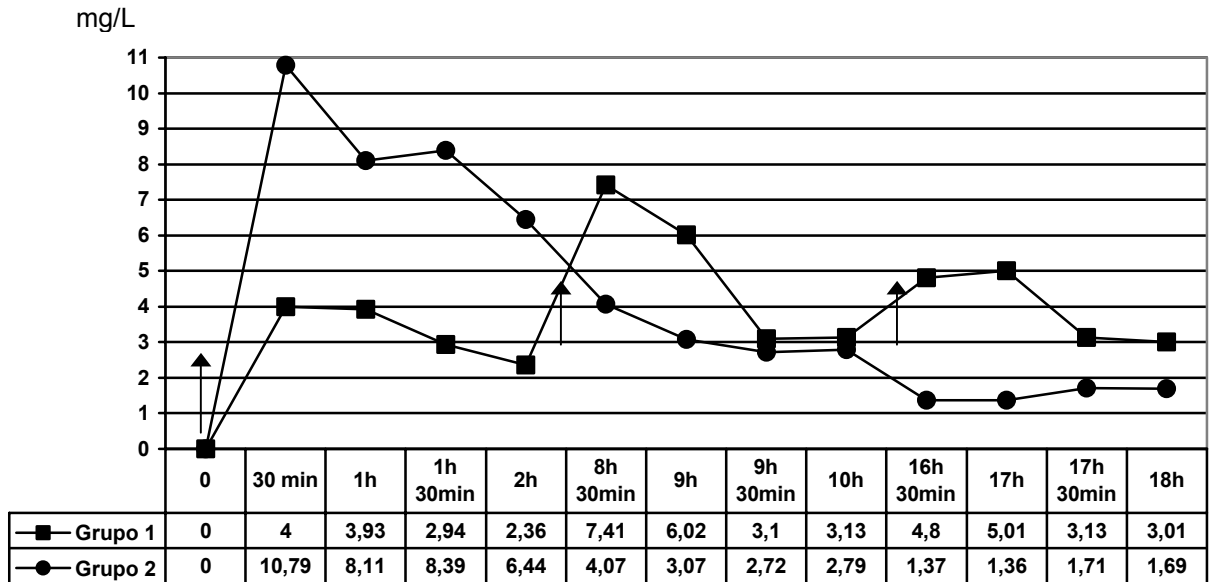
Tabela 5 – Nível Sérico e Biliar de Gentamicina no grupo 2 (média  $\pm$  desvio padrão)

	Nível Sérico ( mg/L )	Nível Biliar ( mg/L )	Relação Nível Biliar/ Sérico
<u>Horário de Coletas:</u>			
30 min	10,79 $\pm$ 2,93	2,92 $\pm$ 3,09	0,27
1h	8,11 $\pm$ 2,32	2,86 $\pm$ 1,25	0,35
1h30min	8,39 $\pm$ 3,60	2,94 $\pm$ 1,68	0,35
2h	6,44 $\pm$ 2,07	2,88 $\pm$ 1,80	0,44
8h30min	4,07 $\pm$ 2,55	2,18 $\pm$ 1,28	0,53
9h	3,07 $\pm$ 0,91	1,90 $\pm$ 1,04	0,61
9h30min	2,72 $\pm$ 1,30	2,26 $\pm$ 1,47	0,83
10h	2,79 $\pm$ 0,81	2,00 $\pm$ 0,98	0,71
16h30min	1,37 $\pm$ 1,08	1,43 $\pm$ 1,05	1,04
17h	1,36 $\pm$ 1,01	1,42 $\pm$ 1,18	1,04
17h30min	1,71 $\pm$ 1,58	1,46 $\pm$ 0,99	0,85
18h	1,69 $\pm$ 1,49	1,42 $\pm$ 1,01	0,84

### 6.3.3 Análise comparativa entre os grupos 1 e 2

As curvas de distribuição dos níveis séricos de gentamicina obtidos no grupo 1 (dose fracionada) e grupo 2 (dose única total diária) são apresentadas no gráfico 5, e os valores obtidos na forma de média  $\pm$  desvio padrão assim como os níveis de significância são apresentados na tabela 6. No 1º tempo da análise os níveis séricos de gentamicina no grupo 2 (dose única) foram significativamente superiores quando comparados ao grupo 1. No início do 2º tempo da análise houve inversão destes níveis, ocorrendo maior nível no grupo 1 em relação ao grupo 2, mas com valores significantes apenas nos 2 primeiros momentos de coleta, que correspondem as primeiras 16 horas após a infusão da dose única. Esta tendência repetiu-se no 3º tempo da análise, mas agora com níveis de significância nos 4 momentos da análise.

Gráfico 5: Curva Comparativa entre as Concentrações Médias Séricas de Gentamicina nos Grupos 1 e 2



Observação: a seta representa o momento da infusão da dose de gentamicina no grupo 2 e o momento da infusão de gentamicina no grupo 1.

Tabela 6 – Níveis Séricos de gentamicina nos grupos 1 e 2 (média ± desvio padrão)

	Nível Sérico Grupo 1 (mg/L)	Nível Sérico Grupo 2 (mg/L)	Nível de Significância
<u>Horário de Coletas:</u>			
30 min	4,00 ± 0,61	10,79 ± 2,93	p<0,001 **
1h	3,93 ± 1,77	8,11 ± 2,32	p<0,001 **
1h30min	2,94 ± 1,51	8,39 ± 3,60	p=0,001 ¶
2h	2,36 ± 0,72	6,44 ± 2,07	p=0,001 **
8h30min	7,41 ± 3,02	4,07 ± 2,55	p=0,020 ¶
9h	6,02 ± 3,08	3,07 ± 0,91	p=0,020 ¶
9h30min	3,10 ± 0,90	2,72 ± 1,30	p=0,457 **
10h	3,13 ± 1,34	2,79 ± 0,81	p=0,525 **
16h30min	4,80 ± 2,66	1,37 ± 1,08	p=0,002 ¶
17h	5,01 ± 3,92	1,36 ± 1,01	p=0,003 ¶
17h30min	3,13 ± 0,87	1,71 ± 1,58	p=0,020 ¶
18h	3,01 ± 0,85	1,69 ± 1,49	p=0,026 ¶

\*\* teste "t" de Student.

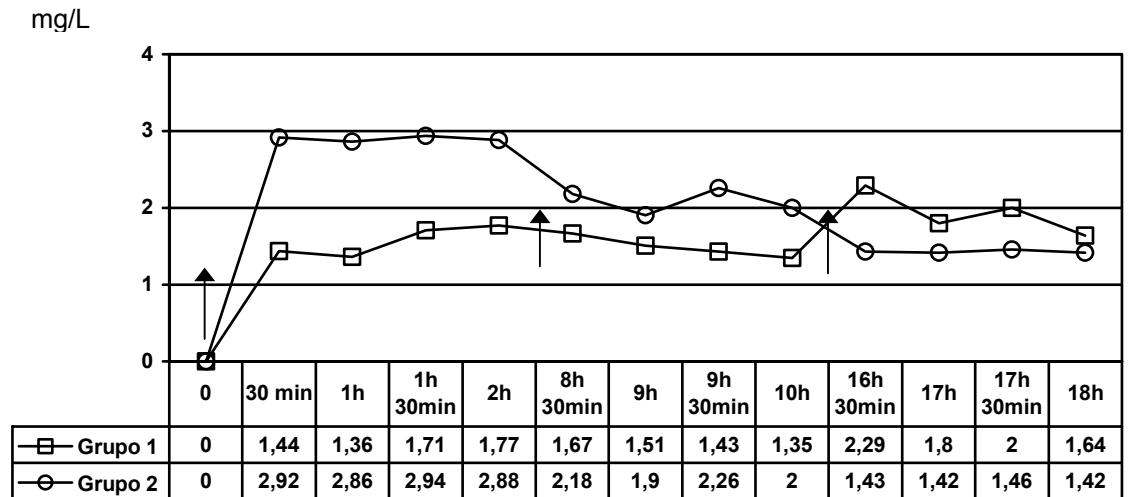
¶ teste U de Mann-Whitney



A curva de distribuição dos níveis biliares de gentamicina ocorrido nos grupos 1 (dose fracionada) e grupo 2 (dose única total diária) é apresentada no gráfico 6, e os valores obtidos são apresentados na tabela 7, na forma de média  $\pm$  desvio padrão assim como os níveis de significância em cada momento da análise. No 1º tempo da análise, correspondente após a infusão da 1ª dose de gentamicina, observa-se que 1 hora após o término da infusão do aminoglicosídeo, os níveis biliares de gentamicina no grupo 2 (dose única total diária) foram significativamente superiores aos do grupo 1 (dose fracionada).

Os níveis biliares de gentamicina mantiveram-se superiores no grupo 2 em comparação com o grupo 1 mesmo após o início do 2º tempo da análise, quando o grupo 1 recebeu nova infusão de aminoglicosídeo. Somente houve inversão destes valores no 3º tempo da análise, com nova infusão do aminoglicosídeo no grupo 1, mas sem significância estatística.

Gráfico 6: Curva Comparativa entre as Concentrações Médias Biliares de Gentamicina nos Grupos 1 e 2



Observação: a seta representa o momento da infusão da dose de gentamicina no grupo 2 e o momento da infusão de gentamicina no grupo 1.

Tabela 7 - Níveis Biliares de gentamicina nos grupos 1 e 2 (média ± desvio padrão)

	Nível Biliar Grupo 1 (mg/L)	Nível Biliar Grupo 2 (mg/L)	Nível de Significância
<u>Horário de Coletas:</u>			
30 min	1,44 ± 1,15	2,92 ± 3,09	p=0,096 ¶
1h	1,36 ± 0,53	2,86 ± 2,67	p=0,004 **
1h30min	1,71 ± 1,01	2,94 ± 1,68	p=0,112 ¶
2h	1,77 ± 1,22	2,88 ± 1,80	p=0,150 ¶
8h30min	1,67 ± 0,79	2,18 ± 1,28	p=0,368 ¶
9h	1,51 ± 0,86	1,90 ± 1,04	p=0,447 ¶
9h30min	1,43 ± 0,84	2,26 ± 1,47	p=0,241 ¶
10h	1,35 ± 0,65	2,00 ± 0,98	p=0,109 **
16h30min	2,29 ± 1,20	1,43 ± 1,05	p=0,124 ¶
17h	1,80 ± 1,06	1,42 ± 1,18	p=0,438 ¶
17h30min	2,00 ± 0,97	1,46 ± 0,99	p=0,293 ¶
18h	1,64 ± 0,64	1,42 ± 1,02	p=0,487 ¶

\*\* teste "t" de Student.

¶ teste U de Mann-Whitney

A tabela 8 demonstra os resultados da concentração inibitória mínima da gentamicina das principais bactérias gram-negativas isoladas na bile dos pacientes da Unidade de Endoscopia Digestiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Podemos observar que utilizando-se gentamicina como dose única total diária (grupo 2) obtém-se níveis biliares no mínimo 3 vezes acima da concentração inibitória mínima quando isolados *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. Já nos casos de infecção por *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* e *Pantoea agglomerans*, o antibiótico alcança cerca de, no mínimo, 6 vezes a concentração inibitória mínima destas bactérias.

Tabela 8 – Bactérias isoladas na bile e sua concentração inibitória mínima no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Bactéria Isolada	Concentração Inibitória Mínima(mg/L)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≤ 0,5
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	≤ 0,5
<i>Pantoea agglomerans</i>	≤ 0,5

FONTE: FLORES, C. Tese de Mestrado, CPG-UFRGS: Gastroenterologia, 2000.



---

## 7 - DISCUSSÃO

---

O cultivo e a identificação de bactérias na bile têm sido possível na maioria dos pacientes com colecistite aguda e em pelo menos um terço dos pacientes com colecistite crônica (Schoenfield, 1971). As bactérias freqüentemente isoladas e associadas com a doença do trato biliar refletem a flora intestinal constituída por bactérias gram-negativas e anaeróbias. Apesar de não ser ativo contra bactérias anaeróbias, a gentamicina é altamente efetiva contra a maioria das bactérias gram-negativas isoladas na bile. Nesse sentido, e apesar da introdução de novos antimicrobianos, a gentamicina continua fazendo parte da maioria dos regimes antimicrobianos empregados no tratamento das infecções das vias biliares.

Atentos a importância dos aminoglicosídeos na medicina moderna, na última década, diversos investigadores têm dedicado seus estudos com o objetivo de melhor caracterizar os mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos desses antibióticos (Bragonier and Brown, 1998; Barza e colaboradores, 1996).

No presente estudo determinamos os níveis da gentamicina na bile e no soro na dose única e fracionada, com objetivo de avaliar a eficácia antimicrobiana

obtida especificamente na bile com esses dois regimes de dosagens de gentamicina.

Várias evidências baseadas em estudos prévios demonstram que a dose única de gentamicina apresenta vantagens em relação a dose fracionada. A nefrotoxicidade e ototoxicidade demonstraram-se menos intensas em animais tratados com dose única quando comparados com animais tratados com doses fracionadas de aminoglicosídeos. Os animais tratados com dose única apresentaram um menor acúmulo de aminoglicosídeo no seu cortex renal que os tratados com dose fracionada (Gilbert, 1991). Essas mesmas evidências foram observadas em pacientes submetidos a nefrectomia e que antes da cirurgia haviam sido tratados com dose única e fracionada de tobramicina, amicacina e netilmicina (Verpooten e colaboradores, 1989; De Broe e colaboradores., 1991). Da mesma forma que no rim, a toxicidade vestibular e coclear decorre de um processo de captação e saturação à nível do perilinfa, endolinfa e tecidos do ouvido interno. Nesse sentido, demonstrou-se que o acúmulo dos aminoglicosídeos é maior nos tecidos do ouvido interno com infusão contínua do que a dose administrada em dose única (Tran e colaboradores, 1986). No entanto, a maioria das meta-análises publicadas não demonstraram diferenças em relação a ototoxicidade nas dosagens única e fracionada dos aminoglicosídeos (Ali e Goetz, 1997; Bailey e colaboradores, 1997; Barza e colaboradores, 1996; Munckhof e colaboradores, 1996) .

O efeito pós-antibiótico dos aminoglicosídeos contra as bactérias aeróbicas gram-negativas é outro importante fator que colabora para o emprego da dose única dos aminoglicosídeos. A duração do efeito pós-antibiótico é mais duradoura

quanto maior for o pico sérico do aminoglicosídeo (Kapusnik e colaboradores, 1988). Devemos também considerar o problema do fenômeno da resistência adaptativa da maioria das bactérias gram-negativas, e, mais especificamente, da *Pseudomonas aeruginosa*, que desaparece com o maior intervalo de tempo com níveis séricos indetectáveis obtidos no regime de dose única dos aminoglicosídeos e que não são observados no regime de dose fracionada (Daikos e colaboradores, 1990; Daikos e colaboradores, 1991).

O presente estudo demonstrou que os pacientes tratados com dose única de gentamicina apresentaram maiores picos séricos e biliares de gentamicina, ultrapassando não só a nível sérico como biliar as concentrações inibitórias mínimas das bactérias aeróbicas gram-negativas comumente isoladas na bile de pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A média dos picos séricos nos pacientes tratados com dose única de gentamicina foi no mínimo 10 vezes superior as concentrações inibitórias mínimas das principais bactérias gram-negativas aeróbicas isoladas na bile. Geralmente, define-se como uma bactéria sensível a um determinado antimicrobiano, quando o pico sérico deste antimicrobiano for de 4 a 16 vezes superior a concentração mínima desta bactéria (Ellner, 1987; Peterson e colaboradores, 1978). Esse dado decorre da distribuição e penetração de um determinado antimicrobiano no sítio da infecção a partir da sua concentração à nível sérico. Nesse caso, considerando-se um processo infeccioso das vias biliares, o pico de gentamicina obtido à nível biliar em decorrência do seu pico sérico não segue a relação mencionada anteriormente, pois a bile já reflete o sítio da infecção propriamente dito. No presente estudo, os picos biliares de gentamicina foram menores e corresponderam a um terço dos níveis séricos dos pacientes tratados com dose

única e fracionada de gentamicina. Esses dados correspondem a relação bile - soro demonstrados por Pitt e colaboradores (1973). Nesse caso, considerando-se o efeito bactericida dos aminoglicosídeos proporcional e dependente da concentração do pico à nível biliar nas primeiras 2 horas após a infusão observamos que os níveis de gentamicina obtido nos pacientes tratados com dose única ultrapassou aproximadamente 6 vezes as concentrações inibitórias mínimas considerando-se bactérias gram-negativas aeróbicas, *K. pneumoniae* e *E. cloacae*, e aproximadamente 3 vezes a concentração inibitória mínima de bactérias gram-negativas mais resistentes, como a *P. aeruginosa* e *E. coli*. As concentrações médias do pico de gentamicina a nível biliar nos pacientes tratados com doses fracionadas de gentamicina foram bem inferiores aos obtidos com a dose única e não conseguiram ultrapassar a concentração de 2mg/L. Esses níveis ultrapassam no máximo 3 vezes as concentrações inibitórias mínimas de bactérias, como a *K. pneumoniae* e *E. cloacae* e mal conseguem ultrapassar as concentrações inibitórias mínimas de bactérias mais resistentes como a *P. aeruginosa*. Além disso, os níveis biliares dos pacientes tratados com dose única permaneceram por intervalo de tempo superior a 14 horas, acima das concentrações inibitórias mínimas destas bactérias, reforçando ainda mais o efeito pós - antibiótico obtido no intervalo de tempo onde não são detectados mais níveis de gentamicina na bile. Esses dados demonstram uma maior eficácia terapêutica nos pacientes tratados com dose única de gentamicina em decorrência dos maiores efeitos bactericidas e pós-antibiótico da gentamicina à nível biliar. Estudos avaliando a eficácia clínica do regime terapêutico de dosagem única diária na infecção das vias biliares são necessários para comprovação desta maior eficácia terapêutica. Convém ressaltar que nas infecções decorrentes



de processos obstrutivos das vias biliares, a desobstrução da via biliar é fundamental para que níveis adequados de gentamicina sejam obtidos da bile e se traduzam em uma melhor eficácia clínica da dosagem única diária de gentamicina (Pitt e colaboradores, 1982). Os regimes de dose única de gentamicina, tobramicina e netilmicina empregados em diversos estudos variam de 4 mg a 7 mg/Kg/dia. No presente estudo empregamos a dosagem de 4 mg/kg/dia para obtermos uma média de pico biliar de 3 mg/L. Esse pico biliar de gentamicina pode não ser suficiente para fornecer uma atividade anti - bacteriana contra a *Pseudomonas*, uma bactéria algumas vezes responsável por processos infecciosos da via biliar e que pode apresentar uma concentração inibitória mínima elevada acima de 2 mg/L para gentamicina. Nesse caso, uma dosagem única de 7 mg/kg/dia de gentamicina talvez fosse necessária para obtermos um pico biliar mais elevado de gentamicina do que o obtido nesse estudo. Em relação a toxicidade, o emprego do regime terapêutico com dose única de 7 mg/kg/dia de gentamicina em 2148 pacientes foi responsável por apenas 27 casos de nefrotoxicidade e 3 de toxicidade vestibular (Nicolau e colaboradores, 1995). No entanto, o FDA (Food and Drug Administration, E.U.A), órgão americano fiscalizador de medicamentos, aprovou doses máximas únicas de 5 mg/kg/dia para gentamicina e tobramicina, 6,5 mg/kg/dia para netilmicina e 15 mg/kg/dia para amicacina (Urban and Craig, 1999).

Apesar das evidências farmacodinâmicas favoráveis da dose única de gentamicina em comparação com a dose fracionada, a eficácia clínica do regime de dose única de gentamicina em relação a dose fracionada não foi objeto de estudo na presente investigação. A eficácia clínica da dosagem única dos aminoglicosídeos foi avaliada em uma série de estudos clínicos randomizados.

Nesse sentido, as meta - análises tem sido empregadas com objetivo de sintetizar e melhor avaliar os resultados obtidos nesses estudos. Diversas meta - análises empregadas para avaliar a eficácia comparativa da dose única em relação a dose fracionada dos aminoglicosídeos demonstraram uma melhor eficácia clínica da dose única. Ali e Goetz (1997) e Bailey e colaboradores (1997) demonstraram em suas meta - análises que pacientes tratados com dose única de aminoglicosídeos apresentavam uma diminuição de 4% a 5% no risco de falha terapêutica.

Além das evidências farmacológicas, devemos também considerar que o fator econômico tem sido fundamental na aceitação da dosagem única diária dos aminoglicosídeos. No Hospital de Hartford, nos Estados Unidos, considerando-se o custo da administração da medicação e monitorização dos pacientes, a dosagem única (\$36,77/dia) de gentamicina foi aproximadamente 50% mais barata que a dosagem fracionada (\$ 87,32/dia) (Hitt e colaboradores, 1995). Esse mesmo estudo também demonstrou que os custos médios associados a nefrotoxicidade apresentaram uma redução de 30% quando os pacientes foram tratados com dose única diária de gentamicina. Apesar de não ter sido o objetivo do presente estudo, constatamos que a dosagem única diária apresenta uma economia nos custos que vão desde a utilização de material hospitalar (equipos de infusão, frascos, seringas, agulhas) até a economia de tempo despendida pelo profissional de saúde na preparação de apenas uma dose única diária, estando apto para realização de outros procedimentos.

Os resultados obtidos nesse estudo adicionam novas evidências às já existentes sobre as vantagens do regime único em comparação ao regime

fracionado de gentamicina no tratamento das infecções e, mais especificamente, no tratamento da infecção das vias biliares.



## 8 - CONCLUSÃO

---

Os pacientes tratados com dose única diária de gentamicina, quando comparados com os pacientes tratados dose fracionada diária, apresentaram maiores concentrações de gentamicina na bile, que ultrapassaram no mínimo de três a seis vezes as concentrações inibitórias mínimas das principais bactérias responsáveis pelas infecções das vias biliares. Baseado nos efeitos bactericida dependente da concentração e pós – antibiótico dos aminoglicosídeos, os dados deste estudo sugerem que a dosagem única diária de gentamicina apresenta maior eficácia terapêutica do que a dosagem fracionada diária no tratamento de infecções das vias biliares.

## **Bibliografia**

## 9 - BIBLIOGRAFIA

---

1. AHMED A.; PARIS M. M.; TRUJILLO M. ; HICKEY S. M.; WUBBEL L.; SHELTON S. L. & MCCRACKEN G.H. - Once-daily gentamicin therapy for experimental Escherichia coli meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 49-53.
2. ALI M.Z. & GOETZ M. B. - A meta - analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. Clin Infect Dis 1997; 24:796-809.
3. ALOJ G., BIANCO C.; COVELLI I.; BLENKHARN J. I.; BLUMGART L. H. & BENJAMIN I. S. - Antibiotic prophylaxis for biliary tract surgery: selection of patient and agent. Int Surg 1991; 76:131-134.
4. BAILEY R. R.; BEGG E. J.; SMITH A. H.; ROBSON R. A.; LYNNK. L., CHAMBERS S. T.; BARCAY M. L. & HORNIBROOK J. - Prospective, randomized, controled study comparing two dosing regimens of gentamicin /oral ciprofloxacin switch therapy for acute pyelonephritis. Clinical Nephrology 1996; 46:183-186.
5. BAILEY T. C.; LITTLE J. R.; LITTENBERG B.; REICHLEY R. M. & DUNAGAN W. C. – A meta - analysis of extended – interval dosing versus multiple daily Dosing of aminoglycosides. Clin Infect Dis 1997; 24:786-795.
6. BARCLAY M. L.; BEGG E. J.; DUFFULL S. B. & BUTTIMORE R. C. - Experience of once - daily aminoglycoside dosing using a target area under the concentration - time curve. Aust NZJ Med 1995;25:230-235.
7. BARZA M.; IOANNIDIS J. P. A.; CAPPELLERI J. C. & LAU J. - Single or Multiple daily doses of aminoglycosides: a meta - analysis. BMJ 1996; 312:338-345.
8. BEAUCAIRE G. - The role of aminoglycoside in modern therapy. J Chemother 1995;7 (suppl 2):111-123.

9. BINDER L.; SCHIEL X.; BINDER C.; MENKE C. F. A.; SCHÜTTRUMPF S.; ARMSTRONG V. W.; UNTERHALT M.; ERICHSEN N.; HIDDEMANN W. & OELLERICH M. – Clinical outcome and economic impact of aminoglycoside peak concentrations in febrile immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Clinical Chemistry* 1998; 4:408-414.
10. BLASER J. - Efficacy of once versus thrice - daily dosing of Aminoglycosides in vitro models of infection. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 (suppl C): 21-28.
11. BLASER J., KÖNIG. - Once-daily dosing of aminoglycosides. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14:1029-1038.
12. BLASTER J. B.; STONE B. B. & ZINNER S. H. - Efficacy of intermittent versus continuous administration of netilmicin in a two-compartment in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27:343-349.
13. BUXBAUM A. & GEORGOPOULUS A. - Postantibiotic effect of ceftriaxone and gentamicin alone and in combination on *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus viridans*. *Infection* 1996; 24:459-464.
14. BYL B.; DEVIÈRE J.; STRUELENS M. J.; ROUCLOUX I.; DE CONINCK A.; THYS J. P. & CREMER M. - Antibiotic prophylaxis for infectious Complications after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized double - blind, placebo – controlled study. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1236-1240.
15. CHIJIWA K.; KOZAKI N.; NAITO T.; KAMEOKA N. & TANAKA M. - Treatment of choice for cholelithiasis in patients with acute obstructive suppurative cholangitis and liver cirrhosis. *Am J Surg* 1995; 170:356-360.
16. CHOUDHURI G.; AGARWAL D. K.; SARASWAT V. A.; NEGI T. S.; SAXENA R. & KAPPOR V. K. – Is duodenal bile representative of gallbladder bile? A comparative study. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:920-923.
17. CLARK C. D.; PICUS D. & DUNAGAN W. C. - Bloodstream Infections after interventional procedures in the biliary tract. *Radiology* 1994; 195:495-499.
18. CRAIG W. A. – Once - daily versus multiple-daily dosing of aminoglycosides. *J Chemother* 1995;7(suppl 2):47-52.
19. CUNNINGHAM R. & HUMPHREYS H. – Once - daily gentamicin: translating theory into practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50:151-154.
20. DAIKOS G. L.; JACKSON G. G.; LOLANS V. T. & LIVERMORE D. M. – Adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics from first - exposure Down - regulation. *J Infect Dis* 1990;162:414-420.



21. DE BROE M. E.; GIULIANO R. A. & VERPOOTEN G. A. - Choice of drug and dosage regimen. Two important risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Med* 1986;80 (suppl 6B):115-118.
22. DEL PIORE G.; JACKSON – STONE M.; SHIM E. K.; GARFINKEL J.; EICHMANN M. A. & FREDERIKSEN M. C. - A comparison of once – daily and 8 – hour gentamicin dosing in the treatment of postpartum endometritis. *Obstet Gynecol* 1996; 87:994-1000.
23. DEMCAZR D. J.; NAFZIGER N. A, BERTINO J. S. - Pharmacokinetics of gentamicin at traditional versus high doses: implications for once - daily aminoglycosides dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41: 1115 - 1119.
24. DEVIÈRE J.; MOTTE S.; DUMONCEAU J. M.; SERRUYS E.; THYS J. P. & CREMER M. - Septicemia after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 1990; 22:72-75.
25. DOUGHERTY S. H.; SIRINEK K. R.; SCHAUER P. R.; FINK M. P.; FABIAN T. C.; MARTIN D. H. & WIEDERMANN B. – Ticarcillin / clavulanate compared with clindamycin / gentamicin (with or without ampicilin) for the treatment of intra - abdominal infections in pediatric and adult patients. *The American Surgeon* 1995; 61:297-303.
26. DUPON M.; JANVIER G.; VINÇON G.; WINNOCK F.; DEMOTES-MAINAR F.; CAPEYRON O. & SARIC J. - Plasma levels of piperacilin and vancomycin used as prophylaxis in liver transplant patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45:529-534.
27. EDSON R. S. & TERRELL C. L. – The aminoglycosides. *Mayo Clin Proc* 1991;66:1158-1164.
28. ELHANAN K.; SIPLOVICH L. & RAZ R. - Gentamicin once-daily versus thrice-daily in children. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35:327-332.
29. ETTLINGER J. J.; BEDFORD K. A.; LOVERING A. M.; REEVES D. S.; SPEIDEL B. D. & MACGOWAN A. P. - Pharmacokinetics of once-a-day Netilmicin (6mg/kg) in neonates. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38:499-505.
30. FAN S. T.; LAU W. Y.; TEOH-CHAN C. H.; LAU K. F. & MAURACHER E. H. – Once daily administration of netilmicin compared with thrice daily, both in combination with metronidazole, in gangrenous and perforated appendicitis. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:69-74.
31. FANTIN B. & CANBON C. – Importance of the aminoglycoside dosing regimen in the penicillin - netilmicin combination for treatment of *Enterococcus faecalis* – induced experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:2387-2391.

32. FERRIOLS-LISART R. & ALÓS-ALMIÑANA M. – Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: a meta - analysis. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53:1141-1150.
33. FISMAN D. N. & KAYE K. M. – Once – daily dosing of aminoglycoside antibiotics. *Infectious Disease Clinics of North America* 2000; 14:475-487.
34. FREEMAN C. D.; NICOLAU D. P.; BELLIVEU P. P. & NIGHTINGALE C. H. – Once – daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:677-686.
35. GATELL J. M.; FERRAN F.; ARAUJO V.; BONET M.; SORIANO E.; TRASERRA J. & SANMIGUEL J. G. - Univariate and multivariate analyses of risk factors predisposing to auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:1383-1387.
36. GERBER A. U.; VASTOLA A. P.; BRANDEL J. & CRAIG W. A. - Selection of aminoglycoside-resistant subpopulation of *Pseudomonas aeruginosa* in a in-vivo model. *J Infect Dis* 1982; 146:691-697.
37. GERÇEKER A. A. & ÖTÜK G. - Comparison of imipenem and five other antipseudomonal agents against gentamicin - susceptible and resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Chemotherapy* 1995; 41:334-336.
38. GILBERT D. N. - Once – daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:399-405.
39. GILBERT D. N.; LEE B. L.; DWORKIN R. J.; LEGGETT J. L.; CHAMBERS H. F.; MODIN G.; TÄUBER M. G. & SANDE M. E. - A randomized comparison of the safety and efficacy of once - daily gentamicin or thrice-daily gentamicin in combination with ticarcillin - clavulanate. *Am J Med* 1998; 105:182-191.
40. HATALA R.; DINH T. T. & COOK D. J. – Single daily dosing of aminoglycoside in immunocompromised adults: a systematic review. *Clin Infect Dis* 1997; 24:810-815.
41. HOLLENDER L. F.; BAHNINI J.; DE MANZINI N.; LAU W. Y.; FAN S. T.; HERMANSYUR K.; BENNY P.; HUSNI N. A. & LORBER R. R. - A multicentric study of netilmicin once daily versus thrice daily in patients with appendicitis and other intra - abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23:773-783.
42. KAPUSNIK J. E.; HACKBARTH C. J.; CHAMBERS H. F.; CARPENTER T. & SANDE M. A. - Single, large, daily dosing versus intermittent dosing of tobramycin for treating experimental *pseudomonas pneumonia*. *J Infect Dis* 1988; 158:7-12.

43. KOO J.; TIGHT R.; RAJKUMAR V. & HAWA Z. - Comparasion of once - daily versus pharmacokinetic dosing of aminoglycosides in elderly patients. *Am J Med* 1996; 101:177-183.
44. LABOVITZ E.; LEVISON M. E. & KAYE D. – Single - dose daily gentamicin therapy in urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1974; 6:465-470.
45. LEUNG J. W. C.; LING T. K. W.; CHAN R. C. Y.; CHEUNG S. W.; LAI C. W.; SUNG J. J. Y.; CHUNG S. C. S. & CHENG A. F. B. - Antibiotics, biliary sepsis, and bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 1994;40:716-721.
46. LUCENA M. I.; ANDRADE R. J.; CABELLO M. R.; HIDALGO R.; GONZALEZ-CORREA J. Á. & DE LA CUESTA F. S. – Aminoglycoside - associated nephrotoxicity in extraheaptic obstructuve jaundice. *J Hepatol* 1995;22:189-196.
47. MACONNACHIE A. M. - Gentamicin once a day. *Intensive and Critical Care Nursing* 1996; 12:363-364.
48. MARRA F.; PARTOVI N. & JEWESSON P. – Aminoglycoside administration As a single daily dose. Na improvement to current practice or a repeat of previous errors? *Drugs* 1996; 52:344-370.
49. MEIJER W. S. & SCHMITZ P. I. M. - Prophylactic use of cefuroxime in biliary tract surgery: randomized controlled trial of single versus multiple dose in high – risk patients. *Br J Surg* 1993; 80:917-921.
50. MILLER G. H.; SABATELLI F. J.; NAPLES L.; HARE R. S. & SHAW K. J. - The Most frequently occurring aminoglycoside resistance mechanisms – combined results of surveys in eight regions of the world. *J Chemother* 1995; 7 (supl 2):17-30.
51. MOORE R. D.; LIETMAN P. S. & SMITH C. R. - Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentartion. *J Infect Dis* 1987; 55:93-99.
52. 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.
53. MOOREO R. D.; SMITH C. R. & LIETMAN P. S. - The association of Aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram – negative bacteremia. *J Infect Dis* 1984; 149:443-448.
54. MUNCKHOF W. J.; GRAYSON M. L. & TURNIDGE J. D. - A meta - analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37:645-663.

55. NICOLAU D. P.; WU A. H. B.; FINOCCHIARO S.; UDEH E.; CHOW M. S. S.; QUINTILIANI R. & NIGHTINGALE C. H. – Once - daily aminoglycoside dosing: impact on requests and costs for therapeutic drug monitoring. *Ther drug Monit* 1996; 18:263-266.
56. NIEDERAU C.; POHLAMNN U.; LÜBKE H. & THOMAS L. - Prophylactic antibiotic treatment in therapeutic or complicated diagnostic ERCP: results of a randomized controlled clinical study. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:533-537.
57. NORSTRÖM L.; RINGBERG H.; CRONBERG S.; TJERNSTROM O. & WALDER M. - Does administration of an aminoglycoside in a single dose affect its efficacy and toxicity? *J Antimicrob Chemother* 1990; 25:159-173.
58. OHSHIO G.; MANABE T.; TOBE T.; YOSHIOBA H. & HAMASHIMA Y. – Circulating immune complex, endotoxin and biliary infection in patients with biliary obstruction. *Am J Surg* 1998; 155:343-347.
59. PITT H.Á.; POSTIER R.G.; CAMERON J.C. – Biliary bacteria: Significance and alteration after antibiotic therapy. *Archives of Surgery* 1982; 117:445-449.
60. PITT H. A.; ROBERTS R. B. & JOHNSON W. D. – Gentamicin levels in the human biliary tract. *J Infect Dis* 1973; 127: 299-302.
61. POWELL S. H.; THOMPSON W. L.; LUTHE M. A.; STERN R. C.; GROSSNIKLAUS D. A.; BLOXHAM D. D.; GRODEN D. L.; JACOBS M. R.; DISCENNA A. O.; CASH H. Á. & KLINGER J. D. - Once-daily vs. continuous aminoglycoside dosing: efficacy and toxicity in animal and clinical studies of gentamicin, netilmicin and tobramycin. *J Infect Dis* 1983; 147:918-932.
62. PRINS J. Á.; BÜLLER H. R.; KUIJPER E. J.; TANGE R. A. & SPEELMAN P. – Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infectious. *Lancet* 1993; 341:335-339.
63. PRINS J. M.; WEVERLING G. J.; DE BLOK K.; VAN KETEL R. J. & SPEELMAN P. - Validation and nephrotoxicity of a simplified once-daily aminoglycoside dosing schedule and guidelines for monitoring therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2494-2499.
64. RAZ R.; ADAWI M. & ROMANO S. - Intravenous administration of gentamicin once daily versus thrice daily in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14:88-91.
65. RODOLICO G.; PUELO S.; BLANDINO G.; SCILLETTA B.; CAVALLARO V.; LATTERI F.; VEROUX G. & NICOLETTI G. - Aztreonam versus gentamicin for short – term prophylaxis in biliary and gastric surgery. *Reviews of Infectious Diseases* 1991; 13 (suppl 7): S616-S620.

66. SAUTER G.; GRABEIN B.; HUBER G.; MANNES G. A.; RUCKDESCHEL G. & SAUERBRUCH T. – Antibiotic prophylaxis of infectious complications with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. A randomized controlled study. *Endoscopy* 1990; 22:164-167.
67. SCHWANK . & BLASER J. - Once- versus Thrice-daily netilmicin combined with amoxicilin, penicilin, or vancomycin against enterococcus faecalis in a pharmacodynamic in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:2258-2261.
68. SINGER C.; SMITH C. & KRIEFF D. – Once - daily aminoglycoside therapy: potential ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:2209-2211.
69. THOMPSON J. E.; PITT H. A.; DOTY J. E.; COLEMAN J. & IRVING C. – Broad Spectrum penicillin as an adequate therapy for acute cholangitis. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171: 275-282.
70. THOMSON A. H.; DUNCAN N.; SILVERSTEIN B.; ALCOCK S. & JODRELL D. - Development of guidelines for genatmicin dosing. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38:885-893.
71. VERPOOTEN G. A.; GIULIANO R.; VERBIST L.; EESTERMANS G. & DE BROE M. E. – Once - daily dosing decreases renal accumulation of gentamicin and netilmicin. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45:22-27.



ANEXO A - DOSE ÚNICA VERSUS DOSE FRACIONADA DE GENTAMICINA: IMPORTÂNCIA DO PICO DE CONCENTRAÇÃO SÉRICO E BILIAR E SUA RELAÇÃO COM A CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA DAS BACTÉRIAS IDENTIFICADAS.

Termo de Consentimento para Pesquisa em Pacientes

Gostaríamos de explicar para você alguns aspectos do trabalho de pesquisa que estamos realizando e então perguntar-lhe quanto ao seu consentimento para sua participação.

Para tratamento de infecções na via biliar(colangite) e durante a realização do procedimento endoscópico chamado colangiopancreatografia endoscópica retrógrada são utilizados rotineiramente antibióticos como ampicilina e gentamicina. O objetivo deste trabalho é avaliar se utilizando o antibiótico gentamicina em dose única diária, este alcançará níveis adequados na via biliar.

Você está internado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre para realização do procedimento chamado colangiopancreatografia endoscópica retrógrada e receberá antibióticos que são rotineiramente utilizados independente de sua participação nesta pesquisa. O procedimento não rotineiro que somente será realizado com sua concordância será a colocação de dreno nasobiliar ao término do procedimento endoscópico. Além disto, será realizada punção de veia periférica com butterfly ou abocath para coleta de sangue ao longo das próximas 24 horas. Ao término deste período será retirado tanto o dreno nasobiliar quanto o acesso venoso.

Eu, \_\_\_\_\_, fui informado dos objetivos desta pesquisa de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre cada procedimento que estarei envolvido, dos desconfortos ou riscos previstos, tanto como dos benefícios esperados. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Também fui informado que caso existam gastos adicionais com minha internação, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

DATA: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_(PACIENTE)

\_\_\_\_\_(PESQUISADOR)

ANEXO B - Protocolo de Pesquisa – Dose Única versus dose Fracionada de Gentamicina: Importância do Pico de Concentração Sérico e Biliar e sua Relação com a Concentração Inibitória Mínima das Bactérias Identificadas.

Mestrando - Roberto Reckziegel  
Orientador - Professor Luciano Goldani  
Co-orientador - Professor Ismael Maguilnik

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_  
Data: \_\_\_\_\_  
Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Cor: \_\_\_\_\_  
Peso: \_\_\_\_\_ kg  
Prontuário: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_ Leito: \_\_\_\_\_  
Randomização: dose única( ): \_\_\_\_\_ mg  
dose fracionada( ): \_\_\_\_\_ mg

Análise Laboratorial:

	<u>Pré-CPER (n° _____ )</u>	<u>Pós-CPER (n° _____ )</u>
Ht/Hb	_____	_____
Leucócitos	_____	_____
bast/seg	_____	_____
eos/baso	_____	_____
mono/linfo	_____	_____
uréia/creatinina	_____	_____
SGOT/SGTP	_____	_____
BT/BD	_____	_____
FA/G-GT	_____	_____



Protocolo de Pesquisa – Dose Única versus dose Fracionada de Gentamicina: Importância do Pico de Concentração Sérico e Biliar e sua Relação com a Concentração Inibitória Mínima das Bactérias Identificadas.

Mestrando – Roberto Reckziegel.  
Orientador – Professor Luciano Goldani.  
Co-orientador – Professor Ismael Maguilnik.

Níveis de Gentamicina:

<u>1º Tempo</u>	<u>Sangue</u>	<u>Bile</u>
30 min	_____	_____
1h	_____	_____
1h30min	_____	_____
2h	_____	_____

<u>2º Tempo</u>	<u>Sangue</u>	<u>Bile</u>
8h30min	_____	_____
9h	_____	_____
9h30min	_____	_____
10h	_____	_____

<u>3º Tempo</u>	<u>Sangue</u>	<u>Bile</u>
16h30min	_____	_____
17h	_____	_____
17h30min	_____	_____
18h	_____	_____



## ABSTRACT

---

Despite the development of new antibiotics, aminoglycoside antibiotics still have an important role in the treatment of infections caused by aerobic gram-negative bacteria. In the Digestive Endoscopy Unit of Hospital de Clinicas de Porto Alegre, aminoglycosides in combination with  $\beta$ -lactam antibiotics have been used in the treatment of biliary tract infection, and prophylaxis for patients who undergo endoscopic retrograde cholangiopancreatography(ERCP). The goal of this study was to compare the therapeutic efficacy of once-daily and multiple-daily dosing of gentamicin in treatment of biliary tract infections based on the concentration of gentamicin achieved in the bile and its relationship with the minimal inhibitory concentration to gentamicin for most of the gram-negative bacteria isolated in the bile from patients with infections in the biliary system. Patients undergoing ERCP for presumptive obstructive biliary tract disease were randomized selected to receive prophylactic once-daily dosing (4 mg/kg/day) and multiple daily dosing of gentamicin (4 mg/kg/day - 8/8 hr.). Gentamicin levels in the bile of patients treated with once-daily dosing of gentamicin were 3 to 6-fold higher than the minimal inhibitory concentration to gentamicin for most of the gram-negative bacteria isolated in the bile. In contrast, gentamicin levels in patients

treated with thrice daily dosing were barely above the minimal inhibitory concentration to gentamicin for the same gram-negative bacteria. Moreover, the mean level of gentamicin in the bile of patients treated with once-daily dosing was above the minimal inhibitory concentration for longer than 14 hours, thus improving the concentration dependent bactericidal and post-antibiotic effects with improved therapeutic efficacy. In conclusion, our results suggest that once-daily dosing of gentamicin when compared to multiple daily dosing has improved therapeutic efficacy in the treatment of biliary infection.