Curriculum vitae

INFORMAÇÃO PESSOAL

Ana Sofia Malheiro dos Santos Costa

Rua Bela Rosa, nº 102, 1490-547 Paços de Ferreira (Portugal)

916139410

sofiamalheiro18@gmail.com

PROFISSÃO

Farmacêutico/Farmacêutica

EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL

09/05/2019–08/08/2019

Assistente universitário estagiário/Assistente universitária estagiária

Hospital Universitário Doctor Peset, Valência (Espanha)

- Processamento e análise de amostras sanguíneas para estudo farmacocinético;
- Determinação de doses ajustadas de fármacos;
- Elaboração de relatórios com os ajustes terapêuticos necessários;
- Manipulação de medicamentos;

EDUCAÇÃO E FORMAÇÃO

22/09/2014–18/10/2019

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Instituto Universitário de Ciências da Saúde - Cespu, Gandra (Portugal)

COMPETÊNCIAS PESSOAIS

Língua materna: Português

Línguas estrangeiras

	COMPREENDER		FALAR		ESCREVER
	Compreensão oral	Leitura	Interação oral	Produção oral	
inglês	B2	C1	B1	B1	B2
espanhol	C1	C2	C1	C1	C1

Níveis: A1 e A2: Utilizador básico - B1 e B2: Utilizador independente - C1 e C2: Utilizador avançado
Quadro Europeu Comum de Referência para as Línguas

Competências de comunicação

- Facilidade em comunicação oral e escrita com demais profissionais de saúde tendo sido referenciado como um dos pontos fortes nas avaliações de estágio.

Competências de organização

- Capacidade de coordenação de equipa e tarefas;
- Capacidade de sistematização e organização de conteúdos.

Competências relacionadas com o trabalho

- Facilidade nas relações profissionais dentro de equipa de trabalho;
- Capacidade de exposição e diálogo com outros profissionais;

documento(s) mencionado(s) Estudo de Caso .pdf

© União Europeia, 2002-2019 | http://europass.cedefop.europa.eu

Competências digitais

AUTOAVALIAÇÃO				
Processamento de informação	Comunicação	Criação de conteúdos	Segurança	Resolução de problemas
Utilizador independente	Utilizador independente	Utilizador independente	Utilizador básico	Utilizador básico

Competências digitais - Grelha de auto-avaliação

- Domínio de "software's" informáticos hospitalares, nomeadamente, OrionClinic, GestLab e PKs.

Carta de Condução B1, B

ANEXOS

- Estudo de Caso .pdf

© União Europeia, 2002-2019 | http://europass.cedefop.europa.eu

Estudo de Caso .pdf

TRABALHO COMPLEMENTAR

AMINOGLICOSÍDEOS E BETA – LACTÁMICOS: DA INTERAÇÃO À OPORTUNIDADE

Ana Sofia Malheiro dos Santos Costa

Julho de 2019

© União Europeia, 2002-2019 | http://europass.cedefop.europa.eu

INTRODUÇÃO

Os antibióticos são uma classe de fármacos que podem ser classificados com base nas suas propriedades farmacodinâmicas como sendo antibióticos tempo-dependentes ou concentração-dependentes, isto significa no primeiro caso que o fator mais importante para o sucesso clínico é que a duração de tempo do antibiótico no soro seja superior à concentração mínima inibitória enquanto que no segundo caso a efetividade relaciona-se com o rácio elevado pico de concentração no soro e concentração mínima inibitória. Esta classificação é particularmente útil quando se pretende administrar estes antibióticos a pacientes com doença renal uma vez que no caso dos tempo-dependentes deve-se ajustar a dose diminuindo-a e mantendo constante o intervalo entre administrações ao passo que nos concentração-dependentes passa-se o inverso, deve-se manter a dose e prolongar o intervalo entre administrações [1], [2].

Os antibióticos compreendem várias classes de fármacos, nomeadamente os aminoglicosídeos e os β-lactâmicos. Os β-lactâmicos são antibióticos tempo-dependentes enquanto que os aminoglicosídeos são concentração – dependentes [1], [2].

Os β-lactâmicos compreendem a classe das penincilinas, os carbapenemos e as cefalosporinas. Todas estas classes têm em comum a particularidade de possuir um anel β -lactâmico e de atuarem inibindo o último passo da síntese do peptidoglicano necessário para a parede celular das bactérias. O espectro de ação destes antibióticos é amplo podendo atuar quer em bactérias gram + quer em gram - [1].

A nível farmacocinético, as penicilinas apresentam um $t_{1/2}$ entre 0,5 – 1,5 horas já que possuem um baixo volume de distribuição aliado a uma secreção tubular a nível renal significativa [1].

Os aminoglicosídeos são antibióticos bactericidas que atuam inibindo a síntese proteica das bactérias. Esta classe de antibióticos possui um intervalo terapêutico estreito estando associada a um risco elevado de oto e nefrotoxicidade. No entanto, apresentam atividade contra vários microrganismos multirresistentes e, por isso, são uma classe terapêutica importante no combate às infeções bacterianas [1].

© União Europeia, 2002-2019 | http://europass.cedefop.europa.eu

Tradicionalmente, administram-se baixas doses de aminoglicosídeos com intervalos de administração curtos e monitorizam-se as concentrações do fármaco no plasma para realizar ajustes de dose. No entanto, existem estudos que defendem a administração de uma elevada dose com um intervalo de administração longo uma vez que isto permite não só maximizar a eficácia terapêutica, assim como, diminuir o risco de toxicidade. Esta abordagem não deve ser considerada em pacientes com ClCr < 30 – 40 ml/min. uma vez que estes não possuem capacidade de eliminar o fármaco no intervalo de tempo estabelecido [1].

Os aminoglicosídeos, a nível farmacocinético, são pouco absorvidos pelo trato gastrointestinal e por via inalatória sendo, por isso, administrados por via intravenosa ou intramuscular, são extensamente distribuídos no organismo e facilmente eliminados por via renal. O seu $t_{1/2}$ é entre 2-3h [3].

Estas duas classes de fármacos são muitas vezes associadas a nível hospitalar para o tratamento de infeções bacterianas. No entanto, existem diversos estudos científicos que estabelecem uma interação entre os aminoglicosídeos e alguns β-lactâmicos em pacientes com doença renal. Esses estudos mostram que os β-lactâmicos inativam os aminoglicosídeos aumentando a sua excreção [4].

Este trabalho teve como objetivo estudar a interação destas classes de antibióticos como uma oportunidade terapêutica em situações de intoxicação por aminoglicosídeos apresentando um estudo de um caso de um paciente intoxicado com amicacina e tratado com piperacilina/tazobactam.

© União Europeia, 2002-2019 | http://europass.cedefop.europa.eu

ENQUADRAMENTO TEÓRICO

A interação que acontece entre os aminoglicosídeos e as penicilinas ocorre através de um ataque nucleofílico dos aminoglicosídeos ao anel β-lactâmico das penicilinas formando um complexo biologicamente inativo [4].

Isto poderia conduzir à conclusão de que qualquer antibiótico do grupo dos β-lactâmicos teria o mesmo efeito sobre os aminoglicosídeos. No entanto, o que se verificou nos vários estudos é que isso não sucede, apenas as penicilinas interagem e diminuem a atividade dos aminoglicosídeos. Pensa-se, por isso, que as diferenças do anel β-lactâmico de cada um dos grupos ou um mecanismo de interação desconhecido esteja na origem da diferença de resultados entre estas classes de antibióticos [5-7].

A diminuição de atividade dos aminoglicosídeos depende de diversos fatores, nomeadamente, da temperatura do meio, do aminoglicosídeo, da penicilina e do seu $t_{1/2}$ [4-8].

No que diz respeito à temperatura, a reação entre os dois antibióticos está favorecida a 37ºC. No entanto, algumas das penincilinas são mais instáveis a esta temperatura verificando-se diminuição do seu $t_{1/2}$ o que dificulta o processo de inativação já que a penicilina não permanece tempo suficiente no plasma para sofrer o ataque por parte do aminoglicosídeo. Por outro lado, foi demonstrado, que se se administrassem doses repetidas de penicilina aumentava-se o tempo de contacto entre os dois fármacos e, por isso, a inativação acontecia de igual modo [4,5,8].

Quanto ao aminoglicosídeo os estudos mostram que existem aminoglicosídeos mais estáveis do que outros o que dificulta a inativação dos mesmos. A amicacina é um aminoglicosídeo mais estável do que a gentamicina ou a tobramicina e, por isso, mais difícil de inativar [5].

A estrutura química da penicilina também influencia a interação uma vez que a maior ou menor cadeia carbonada que estas possuem pode aumentar ou diminuir o impedimento estérico facilitando ou não o ataque nucleofílico do aminoglicosídeo. Neste

© União Europeia, 2002-2019 | http://europass.cedefop.europa.eu

sentido, a piperacilina é uma das penicilinas que mais dificilmente sofrem o este ataque já que possui uma cadeia carbonada extensa. No entanto, se administrada em doses elevadas e múltiplas é capaz de inativar os aminoglicosídeos [9].

A administração de doses múltiplas de penicilina é fundamental uma vez que estas possuem um $t_{1/2}$ curto que não permite uma total interação com o aminoglicosídeo. A repetição de dose ao longo do tempo fará com que haja fármaco no plasma por mais tempo e, por isso, maior interação. É, também por esse motivo que esta interação apenas se verifica em pacientes com função renal deteriorada já que esta condição patológica faz com que a excreção de penicilina esteja comprometida, logo, o seu $t_{1/2}$ está aumentado e, portanto, o fármaco permanece mais tempo no plasma resultado numa maior interação com o aminoglicosídeo [8].

A associação de inibidor das β-lactamases com a penicilina favorece a inativação do aminoglicosídeo uma vez que impede que as β-lactamases possam degradar o anel β-lactâmico, este permanece intacto e, portanto, ocorre o ataque nucleofílico por parte do aminoglicosídeo formando o complexo inativo [10].

APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO

Foi desenvolvido um estudo de caso de um paciente do género masculino, de 75 anos de idade que ingressou no HUDP após transferência do Hospital General de Valência onde tinha sido internado por uma infeção do trato urinário, devido a um cateter que possuía a nível renal. Durante o internamento nessa unidade contraiu uma pneumonia nosocomial. Ambas as infeções estavam ativas aquando da transferência do utente para o HUDP.

No Hospital General de Valência foi substituído o cateter e o doente foi tratado com amicacina 500 mg a cada 24h durante 10 dias.

À chegada às urgências do HUDP o doente apresentava mal-estar geral, debilidade muscular progressiva, sonolência, desorientação, dispneia, tosse produtiva e disfagia.

© União Europeia, 2002-2019 | http://europass.cedefop.europa.eu

Quanto à caracterização do estado de saúde, o doente possuía doença renal crónica de estadio 3, hipertensão arterial, hiperparatiroidismo secundário, doença pulmonar obstrutiva crónica do tipo enfisema, disfunção diastólica grau I, doença de Parkinson, hiperplasia benigna da próstata e osteoporose.

O familiar que acompanhava o doente referiu que este não possuía reações adversas a medicamentos, que era fumador desde os 13 anos e que possuía história de alcoolismo severo.

O doente ingressou no serviço de medicina interna onde foram realizadas análises laboratoriais que mostraram acidose metabólica em contexto de falha renal aguda, hipocalcemia, hipofosforemia e hipomagnesemia graves.

INTERVENÇÕES REALIZADAS

Como a amicacina é um antibiótico de margem terapêutica estreita, sujeito a monitorização farmacocinética, no ingresso do doente na medicina interna realizou-se a determinação da concentração do fármaco no plasma. O doente encontrava-se intoxicado e, por esse motivo, decidiu-se avaliar a evolução deste. Para isso, determinou-se a concentração do aminoglicosídeo no plasma do doente ao longo do tempo antes e após a administração da piperacilina/tazobactam e determinou-se o $t_{1/2}$ e a creatinina do paciente, também, ao longo do tempo. No primeiro caso utilizou-se o aparelho Architect® i1000 da UFC para realizar a monitorização.

Com base nas concentrações de fármaco e no tempo determinou-se através das fórmulas farmacocinéticas $C = C_0 . e^{-Kel.t}$, $t_{1/2} = \frac{ln2}{Kel}$, o $t_{1/2}$.

© União Europeia, 2002-2019 | http://europass.cedefop.europa.eu

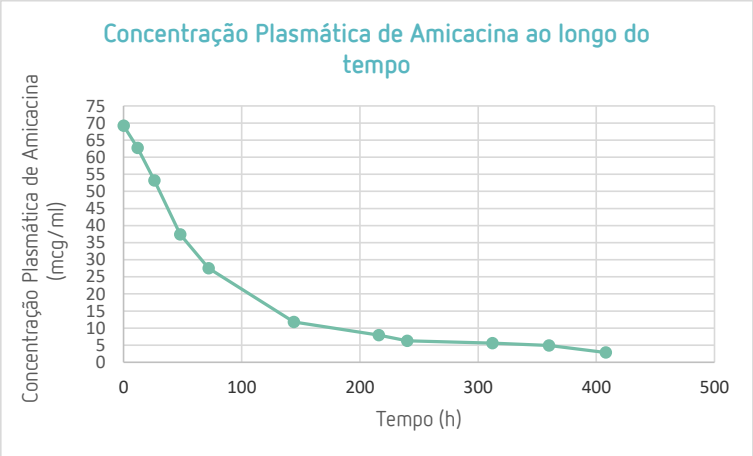
RESULTADOS

A concentração plasmática do aminoglicosídeo foi determinada no tempo zero e ao longo do tempo de internamento do doente. Os resultados encontram-se descritos na tabela 1 e esquematizados no gráfico 1.

Tabela 1 – Concentração plasmática da amicacina em função do

Tempo (horas)	Concentração Plasmática de Amicacina (mcg/ml)
0	69,22
12	62,72
26	53,18
48	37,4
72	27,52
144	11,8
216	7,91
240	6,31
312	5,64
360	4,89
408	2,85

Gráfico 1 – Concentração plasmática de amicacina em função do



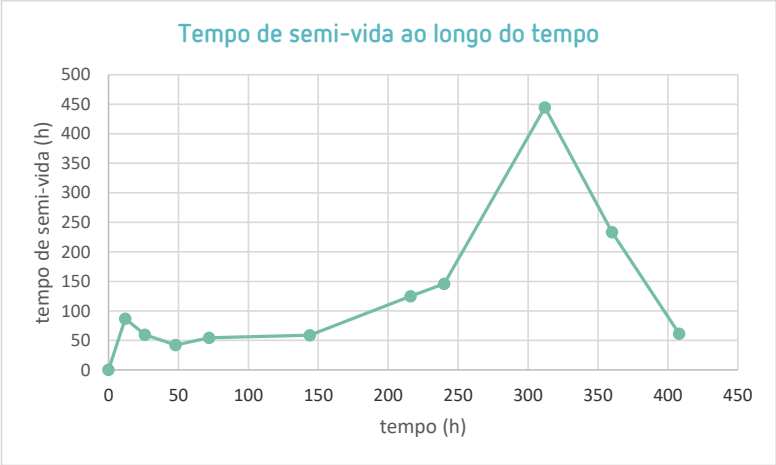
© União Europeia, 2002-2019 | http://europass.cedefop.europa.eu

O tempo de semi-vida do fármaco foi determinado através das fórmulas farmacocinéticas no tempo zero, isto é, ingresso do doente no HUDP e até ao momento da alta médica. Os valores obtidos encontram-se registados na tabela 2 e representados esquematicamente no gráfico 2.

Tabela 2 – Tempo de semi-vida da amicacina em função do

Tempo (horas)	Tempo de semi-vida (horas)
0	0
12	86,7
26	59,5
48	42,3
72	54,23
144	58,93
216	124,77
240	145,65
312	444,6
360	233,2
408	61,62

Gráfico 2 – Tempo de semi-vida da amicacina em função do



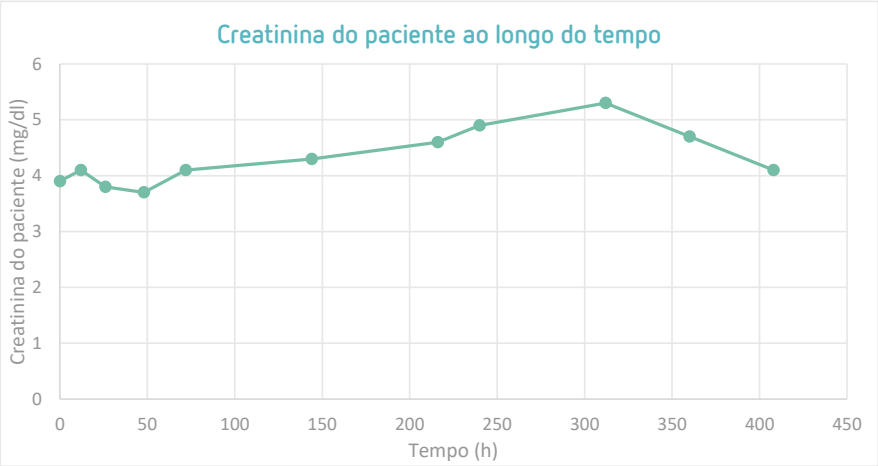
© União Europeia, 2002-2019 | http://europass.cedefop.europa.eu

Em paralelo com as determinações anteriores foi sendo monitorizada a função renal do utente através da análise à sua creatinina sérica. Os resultados encontram-se descritos na tabela 3 e no gráfico 3.

Tabela 3 – Creatinina sérica do paciente em função do

Tempo (horas)	Creatinina Sérica (mg/dl)
0	3,9
12	4,1
26	3,8
48	3,7
72	4,1
144	4,3
216	4,6
240	4,9
312	5,3
360	4,7
408	4,1

Gráfico 3 – Creatinina do paciente em função do tempo



© União Europeia, 2002-2019 | http://europass.cedefop.europa.eu

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS OBTIDOS

Sabendo que o intervalo terapêutico para a amicacina, nas condições do paciente era 5-10 µg/ml e tendo em consideração o resultado obtido no tempo zero verifica-se que o doente estava com uma intoxicação muito acentuada por amicacina.

Na tabela 1 é possível verificar também que a concentração da amicacina diminui assim que se administra a piperacilina/tazobactam e mantêm-se a diminuir ao longo do tempo corroborando os estudos já existentes no sentido em que existe uma inativação dos aminoglicosídeos pelas penicilinas. É possível verificar no gráfico 1 que a diminuição da concentração plasmática da amicacina é extremamente acentuada inicialmente e vai estabilizando apartir das 144 horas, isto poderá estar relacionado por um lado porque iniciou-se o tratamento com uma dose de choque elevada de piperacilina/tazobactam e as doses subsequentes foram doses de manutenção mais baixas e, por outro lado porque na história farmacoterapêutica do doente constava um diurético prescrito. Quando se confirmou que o paciente tomava este fármaco percebeu-se que estando a diurese aumentada por este, o tempo de permanência das penicilinas no plasma poderia estar diminuindo e, portanto, a interação dos aminoglicosídeos com os β-lactâmicos não estaria a acontecer na extensão com que acontecia inicialmente.

No que diz respeito aos resultados do $t_{1/2}$ representados na tabela 2 e no gráfico 2 verifica-se que no tempo zero o $t_{1/2}$ se encontrava muito elevado, isto significa que o doente não estava a eliminar o fármaco na extensão que deveria. Este facto está relacionado com o facto do paciente apresentar uma insuficiência renal crónica de grau III mas, sobretudo por estar intoxicado com amicacina cujo principal efeito adverso é nefrotoxicidade e, por isso, o doente possuía também um falha renal aguda estando a excreção comprometida e o $t_{1/2}$ aumentado. Após a administração da piperacilina/tazobactam verificou-se que o $t_{1/2}$ diminuiu significativamente sendo assim, os resultados concordantes com a diminuição de amicacina no plasma e levando a concluir que há uma interação entre estas duas classes de antibióticos. O que não seria de esperar era que a determinada altura o $t_{1/2}$ voltasse a aumentar. Inicialmente, pensou-se que seria por se ter administrado apenas uma dose da penicilina e implementou-se um sistema de doses múltiplas, no entanto, quando se

© União Europeia, 2002-2019 | http://europass.cedefop.europa.eu

verificou que os valores continuavam a aumentar procurou-se encontrar uma explicação. Tal como supramencionado o doente encontrava-se em tratamento com um diurético, uma vez que este aumenta a diurese a piperacilina/tazobactam poderiam estar a ser excretados mais rapidamente diminuindo o tempo de interação dos dois antibióticos e, portanto, diminuindo a inativação do aminoglicosídeo. Este facto tornou-se mais marcado no momento em que se suspendeu o diurético já que o $t_{1/2}$ diminuiu.

Quanto à creatinina representada ao longo do tempo no gráfico 3 verificou-se que os valores determinados são todos superiores ao basal do paciente (2 mg/dl), isto reflete a deterioração da função renal do paciente. No entanto, após a administração da penicilina esse valor diminuiu melhorando a função renal. Num determinado momento, como é possível verificar no gráfico 3, o valor de creatinina voltou a aumentar coincidentemente, também no início da toma do diurético sendo que aquando da suspensão deste os valores voltaram para mais perto dos basais.

Tal como descrito na fundamentação teórica a amicacina é dos aminoglicosídeos o fármaco mais estável e, portanto, mais difícil de inativar. Esta poderá ser uma das explicações para o facto da inativação ter sido em alguns momentos dificultada.

Também a piperacilina devido à sua extensa cadeia carbonada dificulta o ataque nucleofílico por impedimemento estérico e, por isso, poderá, também, isto estar na origem não existir uma inativação tão acentuada em alguns momentos.

© União Europeia, 2002-2019 | http://europass.cedefop.europa.eu

CONCLUSÃO

O estudo do caso deste paciente mostrou que existe uma interação dos aminoglicosídeos com as penicilinas em pacientes com dano renal e que poderá advir desse facto uma oportunidade terapêutica.

No entanto, os estudos científicos que existem neste sentido são estudos antigos por esse motivo, seria importante aprofundar este assunto com base em estudos mais recentes que pudessem acrescer mais valor científico e desta forma protocolarizar nas situações que se considerassem úteis as penicilinas como opção terapêutica em casos de intoxicação por aminoglicosídeos. Estes fármacos como antibióticos com margem terapêutica muita estreita são responsáveis muitas vezes por nefrotoxicidade e ototoxicidade pelo que seria útil em situações de intoxicação poder intervir de diferentes formas.

O futuro passa por estudar e estabelecer melhor as condições de tratamento, nomeadamente, as doses que permitem alcançar melhores efeitos e definir o modo de ação nestes casos.

© União Europeia, 2002-2019 | http://europass.cedefop.europa.eu

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1] R. F. Eyler and K. Shvets, "Clinical Pharmacology of Antibiotics," Clin. J. Am. Soc. Nephrol., vol. 14, no. 6, pp. 1–11, 2019.

[2] R. F. Eyler and B. A. Mueller, "Antibiotic Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in Patients With Kidney Disease," Adv. Chronic Kidney Dis., vol. 17, no. 5, pp. 392–403, 2010.

[3] K. M. Krause, A. W. Serio, T. R. Kane, and L. E. Connolly, "Aminoglycosides : An Overview," Cold Spring Harb Perspect Med, vol. 6, pp. 1–18, 2016.

[4] F. R. Ervin, W. E. B. Jr, and C. E. Nuttall, "Inactivation of Gentamicin by Penicillins in Patients with Renal Failure," Antimicrob. Agents Chemother., vol. 9, no. 6, pp. 1004–1011, 1976.

[5] R. H. Glew and R. A. Pavuk, "Stability of Gentamicin , Tobramycin , and Amikacin in Combination with Four , -Lactam Antibiotics," Antimicrob. Agents Chemother., vol. 24, no. 4, pp. 474–477, 1983.

[6] J. N. Walterspiel, S. Feldman, R. Van, and W. R. Ravis, "Comparative Inactivation of Isepamicin, Amikacin, and Gentamicin by Nine r-Lactams and Two P-Lactamase Inhibitors, Cilastatin and Heparin," Antimicrob. Agents Chemother., vol. 35, no. 9, pp. 1875–1878, 1991.

[7] G. Adamis, M. G. Papaioannou, E. J. Giamarellos-bourboulis, P. Gargalianos, J. Kosmidis, and H. Giamarellou, "Pharmacokinetic interactions of ceftazidime , imipenem and aztreonam with amikacin in healthy volunteers," Int. J. Antimicrob. Agents, vol. 23, pp. 144–149, 2004.

[8] J. . Riff, L.J., Thomason, "COMPARATIVE AMINOGLYCOSIDE INACTIVATION BY ƒÀ -LACTAM ANTIBIOTICS," J. Antibiot. (Tokyo)., vol. 35, pp. 850–857, 1982.

[9] Y. Nakamoto, "Tobramycin Inactivation by Carbenicillin , Ticarcillin , and Piperacillin," Antimicrob. Agents Chemother., vol. 23, no. 5, pp. 653–657, 1983.

[10] J. A. Dowell, J. Korth-bradley, M. Milisci, K. Tantillo, P. Amorusi, and S. Tse, "Evaluating Possible Pharmacokinetic Interactions between Tobramycin , Piperacillin , and

© União Europeia, 2002-2019 | http://europass.cedefop.europa.eu

a Combination of Piperacillin and Tazobactam in Patients with Various Degrees of Renal Impairment," J. Clin. Pharmacol., pp. 979–986, 2001.

© União Europeia, 2002-2019 | http://europass.cedefop.europa.eu