

## Antibióticos

### Nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeos: recentes avanços

Cícero Carlos de Freitas<sup>1</sup> Alexandre Gil de Freitas<sup>2</sup>

Tendo em vista a indiscutível importância clínica dos aminoglicosídeos, resolvemos passar para os leitores de DST a essência do Artigo: Aminoglycoside nephrotoxicity: recent developments, de Robert Walker (University of Otago Medical School, Dunedin), publicado em New Zealand Medical Journal, 107: 54-57, 1994, no qual o autor nos dá uma visão atualizada de um dos dois efeitos colaterais mais frequentes na terapia com estes antibióticos: a nefrotoxicidade; o outro é a ototoxicidade.

Os aminoglicosídeos permanecem como antibióticos de escolha na terapia de septicemias provocadas por bactérias gram-negativas, apesar de seu potencial indutor de nefrotoxicidade e ototoxicidade. Estes antibióticos apresentam atividade bactericida dose-dependente<sup>1</sup> e exercem nítido efeito pós-antibiótico, mesmo em concentração abaixo da mínima inibitória, isto é, a cultura bacteriana se recupera lentamente, depois que a droga é retirada<sup>1</sup>. A velocidade de captação dos aminoglicosídeos pelas células da córtex renal é saturável e o acúmulo destes antibióticos é menor quando eles são ministrados em dose única de alta concentração, do que em pequenas doses, aplicadas em curtos intervalos<sup>2</sup>. Em experiências com animais, o regime de uma única dose alta diária resulta em menos nefrotoxicidade. De modo semelhante, foi demonstrado, em humanos, que infusão única de curta duração, de gentamicina (4,5mg/kg) ou de netilmicina (5,0mg/kg), resultou em níveis significativamente mais baixos no tecido renal, do que aqueles obtidos com infusão contínua (da mesma concentração) por mais de 24 horas<sup>2</sup>. Com este critério, tentativas clínicas têm sido realizadas, comparando a eficácia e o potencial de toxicidade de uma única dose alta diária, com regimes de múltiplas doses de baixa concentração. É oportuno, portanto, rever o nosso corrente entendimento sobre a nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos e o efetivo benefício que o regime de dose única diária em mais alta concentração possa trazer à diminuição da nefrotoxicidade produzida por estes antibióticos.

Os aminoglicosídeos causam alterações estruturais, funcionais e metabólicas, nas células dos túbulos proximais. É possível que a nefrotoxicidade seja o resultado da combinação dessas alterações, que comprometem a integridade estrutural e funcional destas células<sup>3</sup>.

Os aminoglicosídeos consistem, quimicamente, de dois ou mais açúcares aminados, unidos (através de ligações glicosídicas) a uma hexose (núcleo). Em pH fisiológico, eles são policationes, com um alto grau de polaridade, elevada solubilidade em água e com insignificante interação com as proteínas plasmáticas. Não há conhecimento de qualquer desdobramento metabólico dos aminoglicosídeos. A excreção, pela filtração glomerular, é, quantitativamente, a principal via de eliminação destes antibióticos. Apenas uma pequena percentagem (cerca de 5%) do aminoglicosídeo filtrado é absorvida pelas células dos túbulos proximais, com acúmulo seletivo nos segmentos S1 e S2<sup>4</sup>. A

absorção de aminoglicosídeo pelas membranas de bordas em escovas é dose-saturável, nas concentrações alcançadas clinicamente<sup>2</sup>. A taxa de ligação dos aminoglicosídeos aos fosfolipídeos das membranas é afetada pela dose administrada, pela concentração luminal tubular e pela velocidade do fluxo da urina. A maior parte da absorção renal de aminoglicosídeos ocorre por meio de transporte ativo, nas células dos túbulos proximais, seguindo-se a ligação às membranas luminais<sup>5</sup>. Uma pequena porção é absorvida através das membranas basolaterais e pode contribuir para a toxicidade celular, quando em contato com organelas tais como mitocôndrias e microssomos<sup>6</sup>.

Os aminoglicosídeos (catiônicos) se ligam aos fosfolipídeos (aniônicos) na membrana de bordas em escova<sup>5</sup>. O complexo droga-receptor sofre pinocitose, com a consequente interação com os lisossomos. O pH mais ácido dos lisossomos aumenta a afinidade dos aminoglicosídeos com os fosfolipídeos<sup>7,8,9</sup>. O grau da ligação com os fosfolipídeos, particularmente com relação à quebra da ligação éster pelas fosfolipases, é tido como um fator crítico na inibição do metabolismo dos fosfolipídeos<sup>10</sup>. As interações eletrostáticas dos aminoglicosídeos com os fosfolipídeos das membranas são, provavelmente, muito importantes em manobras experimentais, para evitar nefrotoxicidade, como é descrito a seguir. Os aminoglicosídeos também inibem a atividade da proteína-cinase C renal<sup>11</sup>, fato que pode estar associado, também, com a inibição na liberação de trifosfato de inositol<sup>11</sup>. O efeito resultante é um comprometimento da cascata de fosfoinositol e da via de segundo mensageiro. Adicionalmente, alterações na transdução do sinal intracelular pode explicar a inibição induzida pelos aminoglicosídeos da síntese de proteína microsomal<sup>12</sup>. Estas alterações resultam, muito possivelmente, em modificação das funções de transportes das membranas basolaterais e apicais. Isto envolve diminuição dos transportes de cálcio, de ácido orgânico e de base orgânica e das atividades das enzimas Na/K-ATPase e adenil-ciclase. Estas modificações podem comprometer o controle normal da integridade celular e, finalmente, produzir necrose das células<sup>13</sup>.

Em modelos agudos, subagudos e crônicos de nefrotoxicidade induzida por gentamicina em ratos, a coadministração de ácido poliaspártico reduziu os fenômenos, através da prevenção da fosfolipidose lisossomal induzida pelo aminoglicosídeo: diminuiu o "turnover" celular e bloqueou o aumento (induzido pelo antibiótico) do conteúdo de fosfolipídeo renal<sup>14,15</sup>. Evidências experimentais sugerem que o ácido poliaspártico exerce o seu efeito protetor pela formação de complexo eletrostático com o aminoglicosídeo: ácido poliaspártico (polianionico) x aminoglicosídeo (catiônico); evitando, assim, a inibição (induzida pelo aminoglicosídeo) da lipase lisossoma<sup>14,15</sup>. Enquanto a prevenção da fosfolipidose lisossomal (provocada por aminoglicosídeo) é atribuída ao ácido poliaspártico, o seu envolvimento com outros componentes da resposta nefrotóxica ainda não foi elucidado<sup>14,15</sup>. Esta prevenção experimental da nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeos ainda não foi testada em situação clínica, mas oferece uma excitante perspectiva, na tentativa de reduzir o impacto deste efeito colateral da antibioticoterapia com esses antibióticos.

1 - Laboratório de Antibióticos, Instituto de Biologia,  
Universidade Federal Fluminense (UFF), 24.001-970, RJ.

2 - Acadêmico de Medicina da Universidade Federal  
do Rio de Janeiro (UFRJ).

Paralelamente aos efeitos sobre as vias dos fosfolipídeos, os aminoglicosídeos estimulam a geração de peróxido de hidrogênio e, possivelmente, de outras espécies de oxigênio reativo, por mitocôndrias, *in vitro*<sup>16</sup>. Os radicais oxigênio livre podem interagir com numerosos processos intracelulares e causar peroxidação de fosfolipídeos de membranas, fato demonstrado em nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeos<sup>17</sup>. Entretanto, o uso de antioxidantes (vitamina E e difenilfenylenediamina), que impedem a peroxidação de lipídeos induzida pela gentamicina, não evitou o desenvolvimento de deficiência renal aguda<sup>18</sup>. Estes resultados sugerem que a peroxidação de lipídeos é uma consequência da toxicidade e não a causa.

Administração crônica de baixa dose de gentamicina em ratos, durante 6 meses, produziu uma branda nefrite tubulointersticial crônica, com deficiência renal progressiva<sup>19</sup>. Isto sugere que a nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeos é uma consequência inevitável de sua administração, mas que somente é detectada em casos severos, em que as lesões das células renais são suficientemente intensas para afetar os índices clínicos (de baixa sensibilidade) das funções renais<sup>19</sup>.

As primeiras manifestações patofisiológicas da nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeos incluem proteinúria e enzimúria de origem tubular<sup>20</sup>, alterações no transporte das células dos túbulos proximais<sup>21</sup>, diminuição do controle de ácidos e do íon amônio<sup>22</sup> e modificação do controle da osmolaridade da urina<sup>23</sup>. Estas trocas não são evidentes por, pelo menos, 48 horas após o início da lesão celular. A depressão da taxa de filtração glomerular, com consequentes variações da creatinina plasmática, é uma manifestação relativamente tardia da nefrotoxicidade.

Há alguns fatores de riscos, bem conhecidos, que aumentam o potencial para o desenvolvimento da nefrotoxicidade induzida pelos aminoglicosídeos. Entre estes fatores estão os seguintes: a) a alta dosagem da droga (sem modificação no intervalo de sua administração) e o prolongado tempo da terapia, que são responsáveis pelos elevados níveis do antibiótico na córtex renal; b) aminoglicosídeo terapia recente; c) idade avançada e deficiência renal pré-existente; d) toxicidade sinérgica com outras drogas nefrotóxicas; e) depleção do volume urinário e terapia com diuréticos, que contribuem para os altos níveis de aminoglicosídeos no túnico proximal; e f) hipocloremia, que pode, também, causar lesões tubulares. Especial atenção com esses fatores de risco pode minimizar o desenvolvimento da nefrotoxicidade.

Com o objetivo de reduzir o potencial da nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos, tentativas clínicas recentes consistem em comparar o regime de dose única diária com o de doses diárias múltiplas, usando uma variedade de aminoglicosídeos. Os resultados destes estudos foram revistos em dois trabalhos recém-publicados<sup>1,24</sup>. Estes estudos clínicos têm demonstrado um grau similar de toxicidade ou uma redução da nefrotoxicidade, com igual eficácia antibacteriana<sup>1,3,24,25,26</sup>. É difícil fazer comparações entre estes estudos, em virtude da variedade de aminoglicosídeos utilizados (frequentemente em combinações com outros antibióticos) e porque os protocolos dos estudos variaram consideravelmente. A maior parte envolveu pequenos números; alguns foram usados para tratamento de infecções específicas do trato urinário; enquanto outros tiveram por objetivo o combate a infecções sérias mais generalizadas. Na maioria dos estudos, pacientes com lesões renais significativas foram exclu-

ídos e a terapia (com um único glicosídeo) durou, em média, menos de 8 dias. Também deve ser lembrado que a insuficiência renal somente era definida quando a creatinina plasmática atingia valores > 45 µmol/l, durante ou depois da terapia. Modificações na creatinina plasmática são manifestações relativamente tardias e somente se tornam evidentes diante de significativas lesões renais. Lamentavelmente, não dispomos, rotineiramente, de marcadores mais sensíveis das funções renais, que permitam diagnosticar melhor e mais precocemente uma disfunção renal. Entretanto, apesar destas limitações, estes estudos são importantes, porque demonstram um potencial aperfeiçoamento na segurança do uso dos aminoglicosídeos, sem comprometer a eficácia terapêutica destes antibióticos.

Até que estudos de perspectivas mais amplas sejam realizados, o regime de uma única dose alta diária do aminoglicosídeo deve ser seguido, sob cuidadosa supervisão e monitoramento terapêutico. É importante que a terapia com aminoglicosídeos seja feita sob a orientação e o acompanhamento de um clínico, através de programas especializados, que permitam a dosagem dos níveis sistêmicos desses valiosos agentes antibacterianos, os quais, desde que usados em dose racional, têm um relevante papel no combate às infecções bacterianas. Esta racionalização se faz indispensável, não apenas para minimizar os efeitos colaterais dos aminoglicosídeos, mas, também, para diminuir os riscos de seleção de cepas de bactérias resistentes a estes antibióticos<sup>27</sup>.

## Referências Bibliográficas

- Nordstrom, L., Lerner S.A. Single daily dose therapy with aminoglycosides. *J. Hosp. Infect.*, **18**(Suppl A): 117-129, 1991.
- Verpoeten, G.A., Giuliano, R.A., Verbiest, L., Estermans, G., De Broe, M.E. Once daily dosing decreases renal accumulation of gentamicin and netilmicin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **45**: 22-27, 1989.
- Kaloyanides, G.J. Renal pharmacology of aminoglycoside antibiotics. *Contrib. Nephrol.*, **42**: 148-167, 1981.
- Morin, J.P., Viotte, G., Vanderwall, A., Van Hoof, E., Tulkens, P., Fillaire, J.P. Gentamicin-induced nephrotoxicity: a cell biology approach. *Kidney Int.*, **18**: 582-590, 1980.
- Sastraling, M., Knauss, T.C., Weinberg, J.M., Humes, H.D. Identification of the aminoglycoside binding site in rat renal brush border membranes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **222**: 350-358, 1982.
- Bennett, W.M. Mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **6**: 1-6, 1989.
- De Broe, M.E., Paulus, G.J., Verpoeten, G.A. Early effects of gentamicin, tobramycin and amikacin on the human kidney. *Kidney Int.*, **25**: 643-652, 1984.
- Marche, P., Olier, B., Girard, A., Fillaire, J.P., Morin, J.P. Aminoglycoside-induced alterations in phosphoinositide metabolism. *Kidney Int.*, **31**: 59-61, 1987.
- Ramsammy, L.S., Josepovitz, C., Lane, B., Kaloyanides, G.J. Effect of gentamicin on phospholipid metabolism in cultured rabbit proximal tubular cells. *Am. J. Physiol.*, **256**: C201-C213, 1989.
- Brassier, R., Carlier, M.B., Laurent, B. Interaction of streptomycin and streptomycin derivative with negatively charged lipid bilayers. *Biochem. Pharmacol.*, **34**: 1035-1047, 1985.
- Ramsammy, L., Josepovitz, C., Lane, B., Kaloyanides, G.J. Polyaspartic acid inhibits gentamicin-induced perturbations of phospholipid metabolism. *Am. J. Physiol.*, **258**: C1141-C1149, 1990.
- Bennett, W.M., Melo-Riker, I.M., Houghton, D.C., Gilbert, D.N., Buss, W.C. Microsomal protein synthesis inhibitor: an early manifestation of gentamicin nephrotoxicity. *Am. J. Physiol.*, **255**: F25-F269, 1988.
- Weinberg, J.M. Aminoglycoside nephrotoxicity: the role of cell calcium overload in nephrotoxic renal tubular cell injury. *Am. J. Kidney Dis.*, **8**: 284-291, 1986.
- Kishore, B.K., Ibrahim, S., Lambrecht, P., Laurent, G., Amildague, R., Tulken, P.M. Comparative assessment of poly-aspartic and poly-L-glutamic acids as protectants against gentamicin-induced renal lysosomal phospholipidosis, phospholipiduria and cell proliferation in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **262**: 424-432, 1992.
- Swin, S.K., Kohlheep, S.J., Kohnen, P.W., Gilbert, D.N., Bennett, W.M. Long-term protection of polyaspartic acid in experimental gentamicin toxicity. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **35**: 2591-2595, 1991.
- Walker, P.D., Shah, S.V. Gentamicin enhanced production of hydrogen peroxide by renal cortical mitochondria. *Am. J. Physiol.*, **253**: C495-C499, 1987.
- Ramsammy, L.S., Josepovitz, C., Lang, B., Kaloyanides, G.J. Effect of diphenylphenylenediamine on gentamicin-induced lipid peroxidation and toxicity in rat cortex. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **238**: 83-88, 1986.
- Ramsammy, L.S., Josepovitz, C., Ling, K.Y., Lang, B., Kaloyanides, G.J. Failure of inhibition of lipid peroxidation by vitamin E to protect against gentamicin nephrotoxicity in the rat. *Biochem. Pharmacol.*, **31**: 2125-2132, 1987.
- Houghton, D.C., English, J., Bennett, W.M. Chronic tubulointerstitial nephritis and renal insufficiency associated with long-term subtherapeutic gentamicin. *J. Lab. Clin. Med.*, **112**: 694-673, 1988.
- Cojocel, C., Docu, N., Maita, K., Sleight, S.D., Hook, J.B. Effects of aminoglycosides on glomerular permeability, tubular reabsorption and intracellular catabolism of the low-molecular-weight protein lysozyme. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **68**: 96-109, 1983.
- Bennett, W.M., Plamp, C.E., Parker, R.A., Gilbert, D.N., Houghton, D.C., Porter, G.A. Alterations in organic ion transport by gentamicin nephrotoxicity in the rat. *J. Lab. Clin. Med.*, **95**: 32-39, 1980.
- Costa-Silva, V.L., Zaladek, G., Nascimento, G., Cavar, M.F. Effect of gentamicin on urinary acidification in the rat. *Renal Physiol.*, **9**: 204-212, 1986.
- Gordon, J.A., Dillingham, M.A., Guggenheim, S.J., Grossfield, P.D., Anderson, R.J. The renal concentrating defect after gentamicin administration in the rat. *J. Lab. Clin. Med.*, **101**: 903-910, 1983.
- Zhan, G.G., Ariano, R.E. Once daily aminoglycoside dosing maintaining efficacy with reduced nephrotoxicity. *Renal Failure*, **14**: 1-9, 1992.
- Ter Braak, E.W., De Vries, P.J., Bouter, K.P. Once-daily dosing regimen for aminoglycoside plus beta-lactam therapy for serious bacterial infections: comparative trial with netilmicin and ceftazidime. *Am. J. Med.*, **89**: 58-66, 1990.
- Prins, J.M., Buller, H.R., Kuiper, E.J., Tange, R.A., Speelman, P. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet*, **341**: 335-339, 1993.
- Bryan, L.E. General mechanisms of resistance to antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.*, **22**(Suppl. 2): S261-S266, 1983.