



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Marcela Lopes Barp

Mecanismos de nefrotoxicidade dos antimicrobianos aminoglicosídeos

Florianópolis
2022

Marcela Lopes Barp

Mecanismos de nefrotoxicidade dos antimicrobianos aminoglicosídeos

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador(a): Prof^a. Dr^a. Claudia Regina dos Santos.

Florianópolis
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Barp, Marcela Lopes
Mecanismos de nefrotoxicidade dos antimicrobianos
aminoglicosídeos / Marcela Lopes Barp ; orientadora,
Cláudia Regina dos Santos, 2022.
49 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Aminoglicosídeos. 3. Nefrotoxicidade. 4.
Mecanismos. 5. Lesão renal aguda. I. dos Santos, Cláudia
Regina . II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Graduação em Farmácia. III. Título.

Marcela Lopes Barp

Mecanismos de nefrotoxicidade dos antimicrobianos aminoglicosídeos

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de “Bacharel em Farmácia” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia.

Florianópolis, 03 de março de 2022.

Prof^ª. Dra. Liliete Canes de Souza
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof^ª. Dra. Cláudia Regina dos Santos
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^ª. Dra. Beatriz Garcia Mendes Borba
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Filipe Carvalho Matheus
Avaliador
Universidade Federal de Santa Catarina

Dedico este trabalho à minha amiga Nicole Campos. Você sempre estará no meu coração.

Sinto sua falta todos os dias. Sei que estarias orgulhosa de mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus** por me colocado neste caminho e por ter me guiado durante toda trajetória, sempre me abençoando e proporcionando saúde, perseverança, força e sabedoria para chegar ao final da jornada, satisfeita e feliz com minha escolha profissional.

A **Universidade Federal de Santa Catarina**, que foi minha casa nos últimos anos, **professores e funcionários**, agradeço pelo acolhimento, qualidade de ensino, oportunidades e experiências transmitidos à minha caminhada.

A minha mãe **Mery** por nunca ter desistido de mim, se hoje cheguei até aqui é graças ao teu esforço e dedicação, eu te amo muito. Ao meu padrasto **Ivo** por todo o apoio prestado durante todos estes anos; e ao meu irmão **Rafael** por sempre tirar sorrisos do meu rosto e por ter o abraço mais gostoso desse mundo.

A todos os meus amigos e colegas que fizeram parte da minha história e que de alguma forma contribuíram para o meu desenvolvimento profissional e pessoal, em especial à **Kharol Neves, Giulia Truppel e Taynara Scherer**, não tenho palavras para descrever tamanha gratidão que sinto por ter mulheres tão incríveis como vocês na minha vida. Agradeço também a **Elisete Espíndola**, minha madrinha de coração, você tem um lugar especial no meu peito.

A minha orientadora, **Prof. Dra. Claudia Regina dos Santos**, por ter aceitado esse desafio e confiado em mim e no meu trabalho.

A **Prof. Dra. Beatriz Garcia Mendes Borba** e ao **Prof. Dr. Filipe Carvalho Matheus**, por terem aceitado o convite para participar da Banca Avaliadora do meu Trabalho de Conclusão de Curso.

“Tranque as bibliotecas, se quiser; mas não há portões, nem fechaduras, nem cadeados com os quais você conseguirá trancar a liberdade do meu pensamento.”
(WOOLF, 2014)

RESUMO

Os aminoglicosídeos são um grupo de antimicrobianos utilizados em infecções graves por bactérias gram-negativas com ação bactericida. Dentre os efeitos adversos, a nefrotoxicidade é a mais comum, afetando de 10 a 25% dos pacientes que utilizam essa classe de antibióticos. Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão narrativa dos principais mecanismos de nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos em pacientes adultos e levantar dados quanto aos tipos de morte celular causada pelos aminoglicosídeos, bem como os fatores de risco, prevenção, manifestações clínicas, monitoramento terapêutico e tratamento da nefrotoxicidade. Foram utilizados sete bancos de dados para fazer a busca dos documentos dos últimos 10 anos através de descritores específicos nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram encontrados 899 documentos (número após a eliminação dos duplicados) e após a triagem dos títulos, resumos e palavras-chave, foram selecionados 15 artigos para esta revisão, contemplando 12 países e três continentes. Após a leitura dos artigos selecionados, pode-se dizer que os mecanismos de nefrotoxicidade são decorrentes de lesão e morte das células do túbulo renal, alteração dos transportadores de água e solutos, contração mesangial e vasoconstrição, tendo o estresse oxidativo e a inflamação componentes-chave de indução e ampliação do dano celular. As principais alterações laboratoriais são enzimúria, proteinúria leve e presença de cilindros granulosos, seguido de aumento de creatinina e ureia séricas. O regime de dose mais recomendado é o de dose única diária para evitar/diminuir a nefrotoxicidade. A avaliação da função renal e reconhecimento dos fatores de risco são essenciais para prevenção da nefrotoxicidade. A suspensão do aminoglicosídeo é indicada quando detectada a lesão renal. Caso não haja alternativa terapêutica, deve-se ajustar a dose. A nefrotoxicidade é reversível e há recuperação da função renal se o aminoglicosídeo for descontinuado.

Palavras-chave: aminoglicosídeos; nefrotoxicidade; lesão renal aguda; mecanismos.

ABSTRACT

Aminoglycosides are a group of antimicrobials used in serious infections by gram-negative bacteria with bactericidal action. Among the adverse effects, nephrotoxicity is the most common, affecting 10 to 25% of patients using this class of antibiotics. This work aims to make a narrative review of the main mechanisms of nephrotoxicity of aminoglycosides in adult patients and collect data on the types of cell death caused by aminoglycosides, as well as risk factors, prevention, clinical manifestations, therapeutic monitoring and treatment of nephrotoxicity. Seven databases were used to search for documents from the last 10 years using specific descriptors in Portuguese, English and Spanish. 899 documents were found (number after elimination of duplicates) and after screening titles, abstracts and keywords, 15 articles were selected for this review, covering 12 countries and three continents. After reading the selected articles, it can be said that the mechanisms of nephrotoxicity are due to damage and death of renal tubule cells, alteration of water and solute transporters, mesangial contraction and vasoconstriction, with oxidative stress and inflammation having key components of induction and amplification of cell damage. The main laboratory alterations are enzymuria, mild proteinuria and the presence of granular casts, followed by an increase in serum creatinine and urea. The most recommended dose regimen is a once-daily dose to avoid/reduce nephrotoxicity. Assessment of renal function and recognition of risk factors are essential for preventing nephrotoxicity. Aminoglycoside suspension is indicated when kidney damage is detected. If there is no therapeutic alternative, the dose should be adjusted. Nephrotoxicity is reversible and renal function recovers if the aminoglycoside is discontinued.

Keywords: aminoglycosides; nephrotoxicity; acute kidney injury; mechanisms.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química da gentamicina.....	14
Figura 2 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos.....	22
Figura 3 – Segmentos tubulares básicos do néfron.....	26
Figura 4 – Mediadores inflamatórios da nefrotoxicidade induzida pela gentamicina.....	32
Figura 5 – Corpúsculo renal.....	34
Figura 6 – Alterações morfológicas na apoptose e necrose.....	36
Figura 7 – Concentração plasmática de gentamicina em regime convencional e intervalo estendido em 24 horas.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS

AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
AMG	Aminoglicosídeo
AMGs	Aminoglicosídeos
ATP	Adenosina trifosfato
BHE	Barreira hematoencefálica
CaSR	Receptor extracelular sensível ao cálcio
CIM	Concentração Inibitória Mínima
C _{min}	Concentração mínima
C _{max}	Concentração máxima
DC	Ducto coletor
DCs	Ductos coletores
EROs	Espécies reativas de oxigênio
IL-1 β	Interleucina 1 beta
iNOS	Óxido nítrico sintase induzível
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
K _f	Coeficiente de filtração capilar
KIM-1	Molécula de lesão renal-1
LRA	Lesão renal aguda
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MT	Monitoramento terapêutico
NAG	N-acetil-glucosaminidase
NF κ B	Fator nuclear κ B
NGAL	Lipocalina Associada à Gelatinase Neutrofílica
NO	Óxido nítrico
PAF	Fator ativador de plaquetas

PKC	Proteína quinase C
RE	Retículo endoplasmático
RIFLE	<i>Risk Injury, Failure, Loss of Kidney Function</i>
S _{Cr}	Creatinina sérica
t _{1/2}	Tempo de meia-vida
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
TRPV4	Receptor transitório vaniloide tipo 4
UTIs	Unidades de Terapia Intensiva
Vd	Volume de distribuição

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	AMINOGLICOSÍDEOS.....	13
1.2	NEFROTOXICIDADE E LESÃO RENAL AGUDA.....	16
1.3	NEFROTOXICIDADE POR AMINOGLICOSÍDEOS.....	17
2	OBJETIVOS.....	19
2.1	OBJETIVO GERAL	19
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
3.	METODOLOGIA.....	20
4.	RESULTADOS.....	21
5.	DISCUSSÃO.....	24
5.1	DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA.....	24
5.2	FATORES DE RISCO PARA NEFROTOXICIDADE POR AMINOGLICOSÍDEOS...24	
5.3	MECANISMOS DE NEFROTOXICIDADE POR AMINOGLICOSÍDEOS EM ADULTOS.....	25
5.3.1	<i>Efeitos nas células tubulares renais.....</i>	<i>26</i>
5.3.2	<i>Efeitos glomerulares e vasculares.....</i>	<i>32</i>
5.4	TIPOS DE MORTE CELULAR CAUSADA POR AMINOGLICOSÍDEOS.....	34
5.5	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ACHADOS LABORATORIAIS.....	36
5.6	NEFROTOXICIDADE E DOSE, FREQUÊNCIA E TIPO DE ADMINISTRAÇÃO.....	37
5.7	PREVENÇÃO, MONITORAMENTO E TRATAMENTO DA NEFROTOXICIDADE...39	
6.	CONCLUSÃO.....	42
	REFERÊNCIAS.....	43

1. INTRODUÇÃO

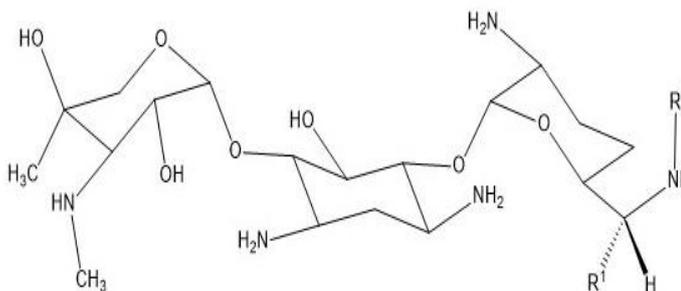
1.1 AMINOGLICOSÍDEOS

Os aminoglicosídeos (AMGs) fazem parte de uma classe de antimicrobianos de amplo espectro com atividade bactericida. Possuem estrutura química complexa e são semelhantes entre si nas características farmacodinâmicas e farmacocinéticas. Os principais representantes do grupo são: estreptomicina, gentamicina, amicacina, tobramicina e neomicina (GERMOVSEK *et al.*, 2017; RANG *et al.*, 2016).

Esses fármacos mostram-se efetivos contra bactérias aeróbicas gram-negativas, incluindo a maioria da família *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas aeruginosa*. Também são efetivos contra algumas gram-positivas, entre elas *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* e *Listeria monocytogenes* e certas micobactérias, incluindo *Mycobacterium tuberculosis*, *M. fortuitum* e *M. avium*. São utilizados principalmente no tratamento de infecções graves como sepse, infecções respiratórias, endocardites e infecções urinárias. A gentamicina é o aminoglicosídeo (AMG) mais utilizado na prática clínica. Em casos de infecções por *P. aeruginosa*, a tobramicina geralmente é a escolhida. A estreptomicina é importante no tratamento da tuberculose e a amicacina, por sua vez, pode ser eficaz em infecções resistentes à gentamicina e à tobramicina (ANVISA, 2007; CHAMBERS; MACDOUGALL, 2012; GERMOVSEK *et al.*, 2017; KRAUSE *et al.*, 2016; RANG *et al.*, 2016; SERIO *et al.*, 2018).

O nome aminoglicosídeo é derivado da estrutura química desta classe, que consiste em dois ou mais aminoaçúcares anexados por ligação glicosídica ao núcleo de hexose, que normalmente se encontra em posição central. São moléculas polares, básicas e hidrossolúveis; logo, encontram-se protonadas em pH fisiológico (CHAMBERS; MACDOUGALL, 2012; GERMOVSEK *et al.*, 2017). A estrutura química da gentamicina, principal representante da classe, pode ser observada na Figura 1. Essas características físico-químicas são importantes tanto para a entrada do fármaco na célula bacteriana e, conseqüentemente, seu mecanismo de ação, quanto para sua toxicidade.

Figura 1 – Estrutura química da gentamicina



Fonte: Elaborado pela autora, a partir do *software ChemDraw*.

Notas: Gentamicina C1: R¹ = R² = CH₃; Gentamicina C1a: R¹ = R² = H; Gentamicina C2: R¹ = CH₃, R² = H.

Possuem como mecanismo de ação a inibição da síntese proteica bacteriana ao se ligarem irreversivelmente ao sítio A na porção 16S da subunidade 30S do RNA ribossômico bacteriano. Essa ação depende parcialmente de transporte ativo e é dependente de oxigênio, motivo pelo qual possui atividade mínima contra bactérias anaeróbias (BLOCK; BLANCHARD, 2021; GERMOVSEK *et al.*, 2017; RANG *et al.*, 2016).

Inicialmente, o AMG, que possui carga positiva, liga-se eletrostaticamente aos componentes da superfície bacteriana carregados negativamente, como os fosfolipídeos e lipopolissacarídeos das bactérias gram-negativas, levando posteriormente a um deslocamento de íons de Mg²⁺ e Ca²⁺. Esses íons são responsáveis pela estabilização dos componentes lipídicos da membrana da bactéria através de pontes cruzadas. Sem eles, há formação de poros e aumento da permeabilidade, permitindo que o fármaco atravessasse a membrana externa da célula bacteriana. Em seguida, a passagem do AMG pela membrana interna é realizada por meio de transporte de elétrons e é denominada fase I dependente de energia (FDE₁). Essa fase pode ser bloqueada ou inibida por cátions Mg²⁺ e Ca²⁺, hiperosmolaridade, anaerobiose e redução do pH. Finalmente no citosol, o fármaco se liga à subunidade 30S do ribossomo através de outro transporte de elétrons (fase II dependente de energia – FDE₂) interferindo na síntese de proteínas, podendo ser interrompida ou mal decodificada. As proteínas mal codificadas são inseridas na membrana celular e alteram sua permeabilidade, favorecendo a entrada subsequente de AMGs na célula bacteriana (GRAHAM, 2013; KRAUSE *et al.*, 2016; MINGEOT-LECLERCQ *et al.*, 1999).

Os antimicrobianos da classe dos β-lactâmicos, que são inibidores da síntese de parede celular, contribuem para a entrada dos AMGs na célula bacteriana. Desta forma, ambos os fármacos podem ser administrados em conjunto, promovendo um sinergismo e aumento da atividade do AMG (TAVARES, 2014).

A farmacodinâmica da classe é dependente e proporcional à concentração do fármaco. Além disso, os AMGs possuem efeito pós-antibiótico, ou seja, após a queda da concentração inibitória mínima (CIM), mantém-se o efeito antimicrobiano. Esse efeito também é dependente da concentração do fármaco e possibilita esquemas de administração com altas doses em intervalos estendidos (CHAMBERS; MACDOUGALL, 2012).

Dependendo do AMG, a administração pode ser oral, parenteral, inalatória, intraperitoneal ou intraventricular. Entretanto, a administração mais comum é a parenteral. Por conta de sua natureza polar, os fármacos não são bem absorvidos por via oral, não atravessam a barreira hematoencefálica (BHE) e não penetram na maioria das células do corpo, com exceção das células do túbulo proximal renal. Pouco se distribuem pelo tecido adiposo, informação que deve ser considerada em esquemas posológicos de pacientes obesos. A ligação à albumina plasmática é insignificante, com exceção da estreptomicina. O tempo de meia-vida plasmática ($t_{1/2}$) é de duas a três horas em pacientes adultos com função renal normal. O volume de distribuição (Vd) é de 0,2–0,3 L/kg em adultos; no entanto, este valor pode estar aumentado em neonatos, queimaduras graves, edema, sepse e neutropenia febril. A eliminação do fármaco ocorre quase totalmente através de filtração glomerular, sendo 50 a 60% da dose excretada inalterada após 24 horas e a maior parte acontece nas primeiras 12 horas (BLOCK; BLANCHARD, 2021; CHAMBERS; MACDOUGALL, 2012; GERMOVSEK *et al.*, 2017; GONZALEZ; SPENCER, 1998; RANG *et al.*, 2016).

O modelo farmacocinético dos AMGs é linear, também chamado de 1ª ordem, bi ou tricompartmental. No entanto, este modelo não é utilizado clinicamente devido à sua complexidade matemática. Por isso, o modelo simples de apenas um compartimento é amplamente utilizado para cálculos farmacocinéticos e ajuste de dose (BAUER, 2008).

Em relação à toxicidade, todos os membros do grupo dos AMGs são similares e compartilham o mesmo espectro de toxicidade: nefrotoxicidade e ototoxicidade (CHAMBERS; MACDOUGALL, 2012; SERIO *et al.*, 2018). Uma reação rara, porém, grave, é a paralisia causada por bloqueio neuromuscular. Em geral, ocorre em pacientes com doenças preexistentes que afetam a junção neuromuscular e em pacientes em uso de fármacos bloqueadores neuromusculares, como rocurônio e cisatracúrio (BLOCK; BLANCHARD, 2021; RANG *et al.*, 2016). Também pode ocorrer intoxicação quando administrados por via tópica por um longo tempo em grandes feridas, queimaduras e úlceras cutâneas, especialmente em pacientes com insuficiência renal (CHAMBERS; MACDOUGALL, 2012).

1.2 NEFROTOXICIDADE E LESÃO RENAL AGUDA

Os rins possuem como principais funções a eliminação de produtos tóxicos de biotransformação; a regulação do equilíbrio hidroeletrólítico, da pressão arterial e do balanço ácido-básico; e a secreção, metabolismo e excreção de hormônios (HALL, 2011).

O termo “nefrotoxicidade” é definido como uma deterioração da função renal devido ao efeito tóxico de medicamentos e/ou de produtos químicos, chamados de agentes nefrotóxicos ou nefrotoxinas. Existem várias maneiras para que isso ocorra, a depender do agente causador, e alguns deles podem afetar a função renal por mais de um mecanismo (AL-KURAISHY *et al.*, 2019).

Entende-se por “nefrotoxicidade induzida por medicamentos” a presença de qualquer lesão renal causada direta ou indiretamente por medicamentos. Ela pode variar desde uma redução da taxa de filtração glomerular (TFG) de forma aguda ou crônica até uma síndrome nefrótica e distúrbios hidroeletrólíticos, sendo estes relacionados a danos glomerulares e tubulares, respectivamente (SALES; FORESTO, 2020).

A lesão renal aguda (LRA), por sua vez, é uma síndrome clínica caracterizada pela redução abrupta da função renal, seguida de alterações nos valores laboratoriais, na creatinina e ureia sérica e no débito urinário (WELLS *et al.*, 2016). As Diretrizes de Prática Clínica do KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) de 2012 define LRA como a presença de qualquer um dos seguintes critérios:

- Aumento da creatinina sérica em pelo menos 0,3 mg/dL (26,5 µmol/L) dentro de 48 horas;
- Aumento da creatinina sérica em pelo menos 1,5 vez em relação aos valores basais nos sete dias precedentes;
- Volume urinário menor que 0,5 mL/kg/h durante 6 horas.

Os esquemas de classificação por severidade de LRA mais utilizados são o AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) e RIFLE (*Risk Injury, Failure, Loss of Kidney Function*). O primeiro utiliza valores de creatinina sérica (S_{Cr}) e débito urinário como critérios de classificação. O último, além dos dois parâmetros citados anteriormente, também utiliza a TFG, calculada através da equação da MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), e divide a LRA em cinco categorias: risco, lesão, falência, perda e doença renal terminal (WELLS *et al.*, 2016).

KDIGO, (2012) desenvolveu uma classificação única, a fim de padronizar as duas anteriores citadas, e classificou a LRA em Estágio 1, 2 ou 3 conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1 – Estadiamento da lesão renal aguda

Estágio	Creatinina sérica (S_{Cr})	Débito urinário
1	1,5–1,9 vez o valor basal OU aumento de ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 μ mol/L)	$< 0,5$ mL/kg/h por 6–12 h
2	2,0–2,9 vezes o valor basal	$< 0,5$ mL/kg/h por ≥ 12 h
3	3,0 vezes o valor basal OU aumento para $\geq 4,0$ mg/dL ($\geq 353,6$ μ mol/L) OU Início de terapia renal substitutiva OU pacientes < 18 anos, com diminuição da TFGe para < 35 mL/min/1,73m ²	$< 0,3$ mL/kg/h por ≥ 24 h OU anúria por ≥ 12 h

Fonte: KDIGO, 2012.

A LRA também pode ser classificada em pré-renal, renal ou pós-renal, de acordo com a etiologia. A lesão pré-renal é decorrente da diminuição do fluxo sanguíneo para os rins e suas causas incluem hipovolemia, choque (séptico ou anafilático), insuficiência cardíaca e fármacos. A lesão renal propriamente dita, também chamada de intrínseca, pode ser subclassificada em lesão vascular, glomerular, necrose tubular aguda e nefrite intersticial aguda. As causas da LRA intrínseca variam desde distúrbios cardiovasculares, doenças autoimunes, isquemia, fármacos e infecções. A lesão pós-renal, por sua vez, está relacionada a condições de obstrução do fluxo da urina. As causas podem ser cálculos renais, neoplasias, fármacos, entre outras (AL-TURKMANI, 2018; WELLS *et al.*, 2016).

1.3 NEFROTOXICIDADE POR AMINOGLICOSÍDEOS

Estima-se que aproximadamente 25 dos 100 medicamentos mais prescritos em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) são potencialmente nefrotóxicos e que 10-20% dos casos de insuficiência renal aguda são induzidos por nefrotoxicidade (LOPEZ-NOVOA *et al.*, 2011). Além disso, calcula-se que os medicamentos ocupam o terceiro lugar entre as principais causas de LRA em pacientes internados em UTIs, estando após sepse e hipotensão (KANE-GILL *et al.*, 2015).

A nefrotoxicidade induzida por AMGs ocorre entre 10-25% dos pacientes que receberam algum antimicrobiano desta classe. Quando administrados em pacientes críticos, este número chega a até 58%. Essa variação pode ser devido ao uso de diferentes critérios de diagnóstico de toxicidade, variabilidade entre os fármacos e os fatores de risco presentes nos pacientes (NOLIN; PERAZELLA, 2020).

O diagnóstico da nefrotoxicidade dos AMGs pode ser difícil, principalmente em pacientes graves e que possuam várias comorbidades. Ele pode ser confundido com outros fatores que podem levar ao desenvolvimento de LRA, os quais foram citados anteriormente. Além disso, esses fatores geralmente contribuem para insuficiência renal aguda em pacientes que estão recebendo AMGs (NOLIN; PERAZELLA, 2020).

A nefrotoxicidade causada por AMGs, embora geralmente seja reversível, pode necessitar de diálise. Visto que a eliminação se dá quase exclusivamente por via renal, a ação nefrotóxica dos AMGs pode comprometer a própria excreção do fármaco e, assim, desenvolver um ciclo vicioso. O monitoramento da função renal do paciente, das concentrações plasmáticas do fármaco e o ajuste de dose quando necessário são estratégias importantes para redução da nefrotoxicidade (RANG *et al.*, 2016; SERIO *et al.*, 2018).

Os antimicrobianos são amplamente utilizados em ambiente hospitalar, incluindo os AMGs. É de grande importância que o profissional farmacêutico conheça os mecanismos da nefrotoxicidade e saiba reconhecê-la clinicamente, visto que este é o principal efeito adverso dessa classe de antimicrobianos. Além disso, é imprescindível que esse profissional tenha conhecimento da farmacocinética e farmacodinâmica dos AMGs, para que possa ser feito o monitoramento plasmático e sua interpretação de maneira correta e, conseqüentemente, o ajuste de dose quando necessário. Desta forma, o farmacêutico contribui para a racionalização do uso de antibióticos e otimização da terapia farmacológica dos pacientes, juntamente com a equipe multidisciplinar.

Levando-se em consideração esses aspectos, o presente trabalho revisa os principais mecanismos de nefrotoxicidade dos AMGs e caracteriza a lesão renal decorrente dela, a fim de expandir o conhecimento sobre o tema. Para fins deste trabalho, os fármacos objetos de estudo serão a gentamicina, a amicacina e a tobramicina, pois são os mais prescritos atualmente (DURANTE-MANGONI *et al.*, 2009).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão narrativa a fim de descrever os mecanismos de nefrotoxicidade dos antimicrobianos da classe dos aminoglicosídeos (gentamicina, ampicacina e tobramicina).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar o local de origem dos estudos relacionados ao tema;
- Discutir os fatores de risco para desenvolvimento de nefrotoxicidade por aminoglicosídeos;
- Revisar os mecanismos a nível celular e bioquímico de nefrotoxicidade pelos aminoglicosídeos incluídos no estudo;
- Destacar as diferenças, se houverem, de mecanismos de nefrotoxicidade entre a gentamicina, a ampicacina e a tobramicina;
- Verificar o(s) tipo(s) de lesão(ões) renal(is) que pode(m) ser causada(s) pelos aminoglicosídeos;
- Descrever as manifestações clínicas e os principais achados laboratoriais da nefrotoxicidade por aminoglicosídeos;
- Correlacionar a nefrotoxicidade com a dose, frequência e tipo de administração intravenosa;
- Apresentar sucintamente os princípios básicos para a prevenção e tratamento da nefrotoxicidade e a importância do monitoramento terapêutico de aminoglicosídeos.

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura em que foi utilizada como questão de pesquisa: “Quais são os principais mecanismos da nefrotoxicidade causada pelos antimicrobianos da classe dos aminoglicosídeos?”, e a partir disto foram definidas as seguintes palavras-chaves e seus descritores em conforme o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e o MeSH (*Medical Subject Headings*): "Mechanism" ou "Molecular Mechanism" ou "Pathophysiology" ou "Physiopathology", "Nephrotoxicity" ou "Acute Kidney Injury" e suas variáveis, "Aminoglycoside" ou "Aminoglycoside-induced" ou "Gentamicin" ou "Gentamicin-induced" ou "Amikacin" ou "Tobramycin". Os termos "Mechanism" e "Aminoglycoside" foram adicionados também no plural. As palavras-chaves e seus respectivos descritores também foram inseridos na pesquisa nos idiomas português e espanhol, quando realizada em bases de dados da América Latina.

As bases de dados utilizadas nesta pesquisa foram: *United States National Library of Medicine* (PubMed), Elsevier's Scopus (SCOPUS), *COCHRANE Library*, *Embase Indexing and Emtree* (EMBASE), *Web of Science*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

Para captura de documentos foram definidos os seguintes limites de busca: publicação entre janeiro de 2011 e 30 de junho de 2021 em inglês, português ou espanhol sem restrições de área geográfica.

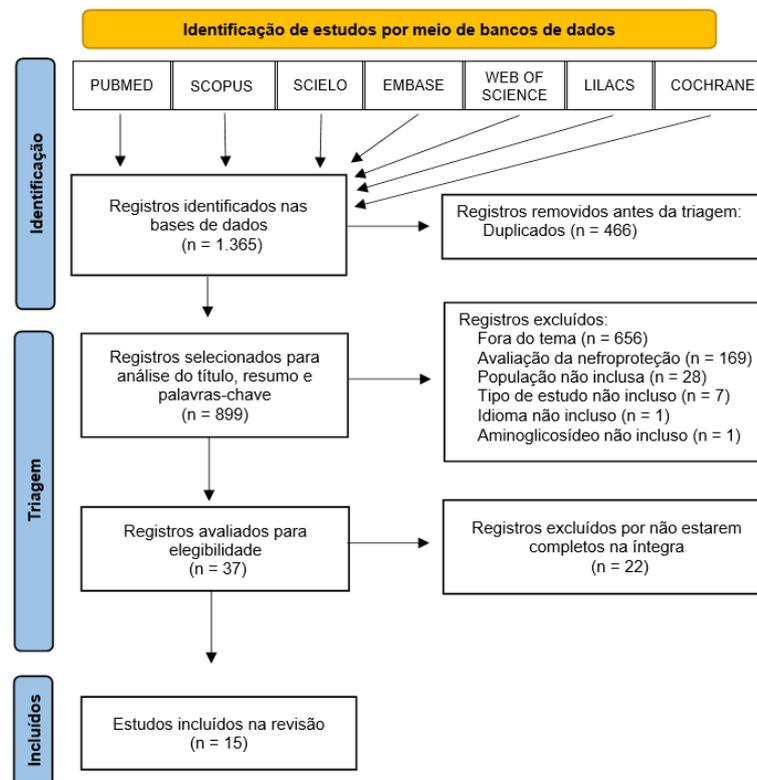
Na análise dos resultados das buscas foram considerados os seguintes critérios de inclusão: acesso ao documento na íntegra, tipo do documento sendo artigos e capítulos de livro, estudos *in vitro* e *in vivo* (em animais e humanos), estudos com gentamicina, amicacina e tobramicina administradas apenas por via parenteral; além de serem nos idiomas selecionados.

Os critérios de exclusão foram: documentos duplicados, estudos em pacientes ou animais não adultos (neonatos, crianças ou idosos), tipos de estudos que não artigo ou capítulo de livro, como por exemplo, relato de caso; estudos sobre moléculas, plantas ou outros fármacos com possível ação protetora da nefrotoxicidade por AMG; via de administração oral, inalatória, tópica ou outra que não seja parenteral. Além disso, documentos fora do tema de mecanismo de nefrotoxicidade de AMG ou que abordem nefrotoxicidade de fármacos de outra classe ou outros AMGs que não os incluídos na revisão foram descartados.

4. RESULTADOS

A busca nas bases de dados foi feita em 28 de outubro de 2021, e depois da sua realização foram identificados 1.365 documentos dentro do período de busca determinado. O resultado da busca foi exportado para o gerenciador Rayyan e, a partir desse momento, as etapas seguintes de seleção foram feitas nessa plataforma. Dentre os 1.365 documentos, 466 eram repetidos. Após a leitura do título, resumo e palavras-chave foram excluídos 884 documentos por não se encaixarem nos critérios de inclusão ou entrarem em algum dos critérios de exclusão. Em mais detalhes, foram excluídos 656 estudos por estarem fora do tema de mecanismo de nefrotoxicidade por AMG, 169 estudos que investigaram o efeito protetor de diversas substâncias contra a nefrotoxicidade de AMG, 28 estudos por não abordarem animais ou humanos adultos, 07 estudos por serem relato de caso e apresentação oral, 01 estudo por estar em um idioma não incluído na pesquisa, 01 estudo por se tratar de nefrotoxicidade de outro AMG que não gentamicina, amicacina ou tobramicina, e 22 estudos por não possuírem o documento completo para acesso, apesar de estarem relacionados com o tema. Desta forma, 15 estudos foram incluídos nesta revisão, conforme a Figura 2 abaixo.

Figura 2 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos



Fonte: adaptado de *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews*, BMJ, 2021.

Um resumo das principais informações dos estudos incluídos na revisão pode ser encontrado no Quadro 1 abaixo.

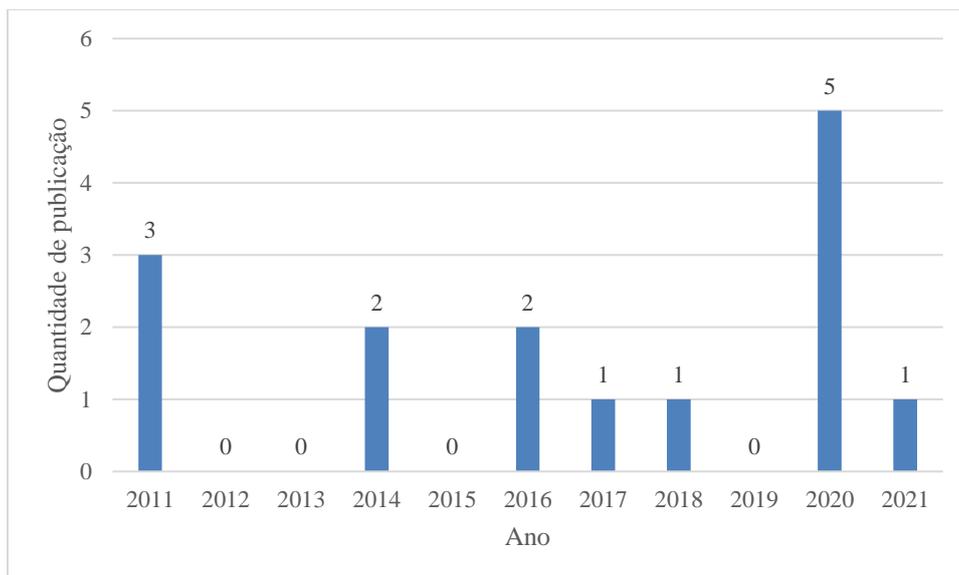
Quadro 1 – Síntese dos documentos incluídos na revisão

Estudo	Ano	Título	Autor(es)	País de publicação	Tipo de publicação	População avaliada
1	2011	Aminoglycoside-induced nephrotoxicity studied by proton magnetic resonance spectroscopy of urine	Tzovaras <i>et al.</i>	Grécia	Artigo primário	Humanos n = 19
2	2011	An Integrative Overview on the Mechanisms Underlying the Renal Tubular Cytotoxicity of Gentamicin	Quiros <i>et al.</i>	Espanha	Artigo de revisão	-
3	2011	New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view	Lopez-Novoa <i>et al.</i>	Espanha	Artigo de revisão	-
4	2014	A Comparison between the Nephrotoxic Profile of Gentamicin and Gentamicin Nanoparticles in Mice	Jamshidzadeh <i>et al.</i>	Irã	Artigo primário	Camundongos
5	2014	Aminoglycoside-Induced Nephrotoxicity	Wargo e Edwards	Estados Unidos	Artigo de revisão	-
6	2016	Contribution of Rho/Rho-kinase signalisation pathway to gentamicin induced nephrotoxicity in mice	Kaplan	Turquia	Artigo primário	Camundongos
7	2016	Subcellular mechanisms involved in apoptosis induced by aminoglycoside antibiotics: Insights on p53, proteasome and endoplasmic reticulum	Denamur <i>et al.</i>	Bélgica	Artigo primário	Cultura de células LLC-PK1
8	2017	Gentamicin nephrotoxicity in animals: Current knowledge and future perspectives	Randjelovic <i>et al.</i>	Sérvia	Artigo de revisão	-
9	2018	Drug-Induced Nephrotoxicity: Pathogenic Mechanisms, Biomarkers and Prevention Strategies	Wu e Huang	China	Artigo de revisão	-
10	2020	Acute kidney injury in septic patients treated by selected nephrotoxic antibiotic agents — pathophysiology and biomarkers — a review	Petejova <i>et al.</i>	República Tcheca	Artigo de revisão	-
11	2020	Gentamicin-Induced Acute Kidney Injury in an Animal Model Involves Programmed Necrosis of the Collecting Duct	Huang <i>et al.</i>	Estados Unidos	Artigo primário	Camundongos
12	2020	Mechanism of drug induced renal failure: A review	Roy	Índia	Artigo de revisão	-
13	2020	Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics	Morales-Alvarez	Estados Unidos	Artigo de revisão	-
14	2020	The relationship between the structure and toxicity of aminoglycoside antibiotics	Jospe-Kaufman <i>et al.</i>	Israel	Artigo de revisão	-
15	2021	The mechanism of drug nephrotoxicity and the methods for preventing kidney damage	Kwiatkowska <i>et al.</i>	Polônia	Artigo de revisão	-

Fonte: Elaborado pela autora.

Observando a distribuição dos anos em que os artigos foram publicados, dentre os 15 artigos selecionados, cinco deles foram publicados em 2020 e um (01) em 2021. Isso demonstra que apesar do tema de nefrotoxicidade de AMG ser estudado há muitos anos, continua sendo discutido atualmente trazendo novas perspectivas, questionamentos e respostas. A distribuição dos anos de publicação pode ser visualizada no Gráfico 1 abaixo.

Gráfico 1 – Distribuição dos artigos selecionados quanto aos anos de publicação



Fonte: Elaborado pela autora.

5. DISCUSSÃO

5.1 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A distribuição geográfica dos países de publicação dos artigos selecionados para esta revisão foi diversificada e contou com 12 países demonstrando a ampla difusão do assunto. Entretanto, quase metade das publicações estão concentradas no continente europeu, com sete (46,6%) artigos; seguido da Ásia, com cinco¹ artigos (33,3%) e América, com três artigos (20%). Isto demonstra que, apesar da grande diversidade de países, apenas três continentes foram contemplados. Destaca-se que o continente americano conta apenas com os Estados Unidos como país de origem de publicação, não tendo representatividade da América Latina.

5.2 FATORES DE RISCO PARA NEFROTOXICIDADE POR AMINOGLICOSÍDEOS

Os fatores de risco para a nefrotoxicidade por AMGs frequentemente são associados a três condições: paciente, tratamento e administração concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos.

Os fatores de risco relacionados ao paciente incluem idade avançada (> 65 anos), gravidez, desidratação, função renal basal diminuída, choque, hipotireoidismo, doença hepática, redução da massa renal, hipoalbuminemia, acidose metabólica e perda de sódio. Essas características podem contribuir para uma insuficiência renal aguda precoce, bem como seu curso prolongado (KWIATKOWSKA *et al.*, 2021; MORALES-ALVAREZ, 2020; TZOVARAS *et al.*, 2011; WARGO; EDWARDS, 2014).

A idade avançada é um fator de risco tanto pela diminuição da função renal nessa faixa etária, quanto pelas comorbidades que podem estar presentes (principalmente cardiovasculares) e pela diminuição da capacidade regenerativa dos rins (BROE, 1999; KWIATKOWSKA *et al.*, 2021). Além disso, a doença renal crônica também possui influência na nefrotoxicidade por AMG, e os pacientes podem apresentar uma recuperação incompleta da função renal após a LRA causada por esses fármacos (JAMSHIDZADEH *et al.*, 2014; JOSPE-KAUFMAN *et al.*, 2020; KWIATKOWSKA *et al.*, 2021; TZOVARAS *et al.*, 2011). KDIGO (2012, p.64) relata que o diabetes *mellitus* também é um fator de risco importante.

1

A Turquia é um país transcontinental localizado na Euroásia. No entanto, por apresentar maior extensão na Ásia, para fins desta revisão, foi incluída no continente asiático (GUIMARÃES, 2007).

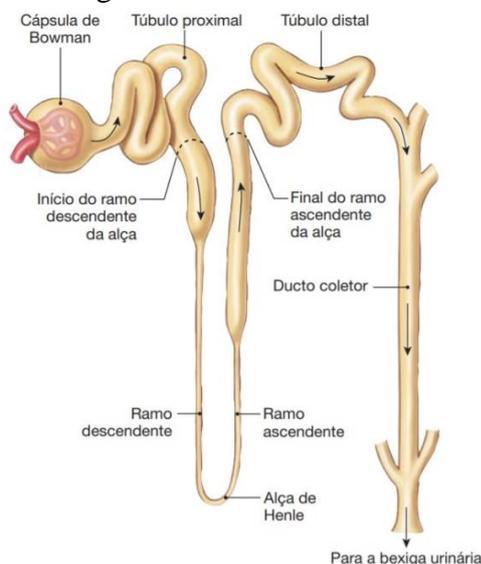
Os fatores de risco relacionados ao tratamento incluem terapia recente com AMG, duração de tratamento (três dias ou mais), doses divididas e doses altas (BROE, 1999; WARGO; EDWARDS, 2014).

Por fim, os principais medicamentos que são relatados como fatores de risco são os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), diuréticos, anfotericina B, cisplatina, ciclosporina, meio de contraste iodado, vancomicina e cefalosporinas (KWIATKOWSKA *et al.*, 2021; PETEJOVA *et al.*, 2020; WARGO; EDWARDS, 2014). A vancomicina, anfotericina B, ciclosporina e furosemida aumentam o potencial nefrotóxico dos AMGs. Cada um desses fármacos pode causar nefrotoxicidade quando administrado isoladamente. Se administrados concomitantemente com um AMG, as concentrações de S_{Cr} devem ser monitoradas diariamente e as concentrações séricas de vancomicina ou ciclosporina, bem como do aminoglicosídeo, também devem ser monitoradas (BAUER, 2008).

5.3 MECANISMOS DE NEFROTOXICIDADE POR AMINOGLICOSÍDEOS EM ADULTOS

Para melhor compreensão da discussão a seguir, faz-se necessário um breve entendimento da anatomia do néfron e localização de seus segmentos. A Figura 3 traz o esquema mostrando que cada néfron contém o **glomérulo**, grupo de capilares onde o sangue é filtrado, coberto pela cápsula de Bowman; e um túbulo que é dividido em **túbulo proximal**, **alça de Henle** (ramo descendente, ramo fino ascendente e ramo espesso ascendente), **túbulo distal** e **ducto coletor** (SILVERTHORN, 2010).

Figura 3 – Segmentos tubulares básicos do néfron



Fonte: SILVERTHORN. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**, 2010.

A partir da leitura de todos os artigos selecionados para esta revisão, pode-se dizer que a lesão renal causada pelos antimicrobianos aminoglicosídeos é consequência de três mecanismos gerais de nefrotoxicidade, decorrente de efeitos (i) tubulares, (ii) glomerulares e (iii) vasculares. O objetivo deste tópico é detalhar cada um destes mecanismos.

5.3.1 Efeitos nas células tubulares renais

A toxicidade tubular dos AMGs apresenta dois aspectos: (i) morte de células epiteliais tubulares, principalmente no segmento proximal, com componente inflamatório importante associado e (ii) alteração funcional de componentes celulares envolvidos no transporte de água e solutos (LOPEZ-NOVOA *et al.*, 2011; RANDJELOVIC *et al.*, 2017).

O AMG é livremente filtrado pelos glomérulos e grande parte é eliminado pelos rins, restando apenas de 5 a 10% do fármaco filtrado entra nas células renais (HUANG *et al.*, 2020). A porção proximal do túbulo renal é o local mais afetado pela lesão induzida pelos AMGs devido à expressão de um transportador específico nos segmentos S₁ e S₂ que permite a entrada do fármaco altamente hidrossolúvel no tecido renal. Este transportador é um complexo chamado megalina-cubulina e transporta proteínas, xenobióticos e cátions presentes no ultrafiltrado, e é o responsável pelo transporte de AMG por endocitose nas células tubulares proximais. Este processo requer ligação eletrostática entre o fármaco e as cargas negativas dos fosfolipídios da membrana celular (JAMSHIDZADEH *et al.*, 2014; MORALES-ALVAREZ, 2020; QUIROS *et al.*, 2011; RANDJELOVIC *et al.*, 2017).

Além do complexo megalina-cubulina, uma pequena quantidade de gentamicina entra nas células tubulares renais através de um canal catiônico inespecífico, conhecido como receptor transitório vaniloide tipo 4 (TRPV4, do inglês *Transient receptor potential vanilloid-type 4*) e entra diretamente no citosol e no núcleo. No entanto, o TRPV4 é expresso na porção distal do túbulo renal, e não na porção proximal. Isso indica que os AMGs também são encontrados em outra porção do néfron além do túbulo proximal. Porém, sua contribuição para a entrada do fármaco na célula parece ser pequena até o momento (QUIROS *et al.*, 2011; RANDJELOVIC *et al.*, 2017).

O artigo de Tzovaras *et al.* (2011) incluído nesta revisão, trata-se de um estudo feito com amicacina em humanos com o objetivo de analisar a nefrotoxicidade induzida por AMGs através da espectroscopia de prótons por ressonância magnética utilizando a urina como amostra biológica. Os resultados mostram que a amicacina aumenta a excreção urinária de magnésio e cálcio, mesmo na ausência de insuficiência renal ou alterações morfológicas do túbulo renal. Discute também que parte considerável da reabsorção de sódio, magnésio e cálcio

é feita parte espessa ascendente da alça de Henle. Isso indica que a porção distal pode representar um alvo importante para a nefrotoxicidade induzida por AMG.

Lopez-Novoa *et al.* (2011) cita a presença de AMG nos ductos coletores (DCs) e Huang *et al.* (2020) traz um estudo *in vitro* e em animais ampliando o conhecimento sobre o tema. No estudo foi utilizado um anticorpo anti-gentamicina para corar o rim de camundongos tratados com gentamicina, e verificou-se que, além de um acúmulo predominante de gentamicina nas células tubulares proximais, havia um acúmulo significativo de gentamicina nos DCs.

No mesmo estudo foi observado que as células do ducto coletor (DC) que acumularam gentamicina pareciam “redondas” ou inchadas com núcleos proeminentes. No entanto, permanece desconhecido como a gentamicina entra nessas células e se esse fato contribuiu para a LRA. Huang *et al.* (2020) também sugere que a captação de gentamicina pelo DC leva à sua necroptose (necrose programada), que provavelmente contribui de forma crítica para o desenvolvimento de inflamação maciça e fibrose intersticial na LRA induzida por gentamicina.

Acúmulo de aminoglicosídeos em células tubulares renais

Após a entrada do fármaco no citosol pelo complexo megalina-cubilina, ele se acumula em organelas celulares, incluindo lisossomos, retículo endoplasmático (RE) e complexo de Golgi e também no núcleo. Quando o limiar é atingido, o AMG extravasa no citosol e atua na mitocôndria induzindo apoptose e necrose. Esse mecanismo explica a interrupção da síntese proteica e a disfunção mitocondrial observada nesta nefrotoxicidade. Além disso, inibe uma série de transportadores no túbulo proximal, afetando a reabsorção tubular e comprometendo a homeostase e viabilidade da célula (JAMSHIDZADEH *et al.*, 2014; MORALES-ALVAREZ, 2020; WARGO; EDWARDS, 2014)

O acúmulo de AMG no RE inibe a síntese proteica, resultando em estresse da organela. Em resposta, ativa-se o mecanismo de Resposta a proteínas mal enoveladas, com objetivo de recuperar a homeostase do RE. Em circunstâncias de sobrecarga de Resposta a proteínas mal enoveladas, a célula sofre apoptose, que é mediada pela rota clássica de calpaínas e caspase e ativada pela liberação de cálcio do RE (JOSPE-KAUFMAN *et al.*, 2020; QUIROS *et al.*, 2011; ROY, 2020).

Quando a gentamicina é liberada no citosol e atua nas mitocôndrias, ela ativa a via mitocondrial da apoptose, produzindo estresse oxidativo através de espécies reativas de oxigênio (EROs) e reduz a reserva de adenosina trifosfato (ATP, do inglês *adenosine triphosphate*). A liberação de EROs leva à posterior permeabilização da membrana lisossomal.

A ruptura dos lisossomos provoca a liberação de seu conteúdo que é feito de proteases altamente ativas chamadas catepsinas, capazes de induzir a morte celular. A morte celular induzida pela catepsina é realizada através do mecanismo de apoptose por ativação direta das caspases executoras 3 e 7 e por meio da ativação indireta de Bid e aumento dos níveis de proteína X (Bax). Na falta de ATP, as catepsinas no citosol produzem uma proteólise massiva que leva à morte celular necrótica (DENAMUR *et al.*, 2016; KWIATKOWSKA *et al.*, 2021; RANDJELOVIC *et al.*, 2017; ROY, 2020). No citosol também ocorre ligação do Fe^{3+} com o fármaco, formando complexo AMG-Fe (JOSPE-KAUFMAN *et al.*, 2020).

Fosfolipidose

Por ser um polication, a molécula de AMG se liga facilmente aos fosfolipídios carregados negativamente da membrana celular e de organelas. Essa ligação altera a estrutura da membrana e causa uma condição chamada de fosfolipidose. A fosfolipidose é um distúrbio do metabolismo de fosfolipídios em que há (i) interrupção das vias de sinalização do fosfatidilinositol, um importante componente da membrana celular, (ii) redução do *turnover* (renovação) de fosfolipídios e acúmulo de fosfolipídios nas membranas celulares, (iii) os fosfolipídios perdem sua carga negativa, que são importantes para a funcionalidade das fosfolipases e (iv) inibição direta das fosfolipases A1, A2 e C1. A nefrotoxicidade do AMG é diretamente proporcional à intensidade de fosfolipidose (KWIATKOWSKA *et al.*, 2021; LOPEZ-NOVOA *et al.*, 2011; QUIROS *et al.*, 2011; RANDJELOVIC *et al.*, 2017).

Estimulação da CaSR

Também é descrito que o AMG ativa o receptor extracelular sensível ao cálcio (CaSR, do inglês *calcium-sensing receptor*), um receptor de membrana acoplado à proteína G que detecta níveis extracelulares de íon cálcio, e sugere estar associado à morte celular tubular ao induzir um grau leve de apoptose em cultura de células que expressam CaSR, mas não daquelas que não o expressam. Além disso, o antagonismo farmacológico do CaSR previne a morte celular induzida pela gentamicina em células que expressam CaSR (LOPEZ-NOVOA *et al.*, 2011; QUIROS *et al.*, 2011). No entanto, o receptor CaSR foi encontrado em outros órgãos que a gentamicina não possui toxicidade, como cérebro, músculo liso, tecido ósseo e glândula paratireoide. Desta forma, é necessário avanços nos estudos quanto ao papel do CaSR na nefrotoxicidade dos AMGs.

Estresse oxidativo

Já está muito bem determinado na literatura que os AMGs geram estresse oxidativo nas células tubulares renais e que esse mecanismo é essencial para a sua nefrotoxicidade. As principais EROs são os ânions superóxido, radicais hidroxilas e peróxido de hidrogênio. A gentamicina aumenta diretamente a produção de EROs oriundos da mitocôndria das células renais e diminui os níveis de glutatona reduzida e superóxido dismutase (importante antioxidante) levando ao dano e morte celular (QUIROS *et al.*, 2011; ROY, 2020).

Segundo QUIROS *et al.* (2011), os mecanismos envolvidos na lesão renal causada por AMG através de estresse oxidativo são:

- inibição da cadeia de transporte de elétrons;
- estimulação da liberação de citocromo c e AIF (do inglês *Apoptosis-inducing Factor*) do espaço intermembranar mitocondrial;
- dano ao DNA, diminuição na reserva de ATP e interrupção do ciclo celular;
- peroxidação lipídica, desestabilização da membrana celular, ativação de receptores de morte (por exemplo receptor Fas) e geração de metabólitos pró-apoptóticos;
- estresse em várias organelas e estruturas celulares, como o ER;
- inibição do fluxo transmembrana de sódio, por inibição da bomba Na^+/K^+ ATPase e dos canais de sódio.

Efeitos na reabsorção tubular

Estudos *in vitro* mostram que a gentamicina inibe diferentes transportadores da membrana apical (borda em escova) e basolateral, independentemente do dano celular. A inibição dessas proteínas leva a um distúrbio da homeostase da célula por alteração da reabsorção nos túbulos renais (KWIATKOWSKA *et al.*, 2021).

Entre os transportadores afetados incluem (i) cotransportador Na-Pi, (ii) trocador Na^+/H^+ , (iii) transportador dipeptídeo mediado por transportador, (iv) transportador eletrogênico de sódio e (v) bomba de Na^+/K^+ ATPase. A inibição da bomba de Na^+/K^+ ATPase, por exemplo, perturba a homeostase de água e eletrólitos e leva ao edema celular, podendo ocasionar necrose ou apoptose (LOPEZ-NOVOA *et al.*, 2011; QUIROS *et al.*, 2011).

Observa-se uma rápida hipercalciúria, hipermagnesiúrese e hipomagnesemia em animais tratados com gentamicina, antes mesmos de sinais clínicos e laboratoriais perceptíveis de dano renal, decorrente da inibição dos transportadores de membrana (RANDJELOVIC *et al.*, 2017).

Diminuição de ATP

Dentre os fatores que diminuem o ATP causados pela toxicidade dos AMGs, destacam-se a diminuição de receptores ativados por proliferadores de peroxissoma do tipo alfa (PPAR- α), a diminuição de glicose e o aumento de EROs (QUIROS *et al.*, 2011), último este já discutido.

A gentamicina reduz o nível de PPAR- α em células tubulares, que por sua vez é importante para a manutenção da produção de ATP pela oxidação de ácidos graxos, controla o aumento de EROs e de estresse oxidativo e redução da apoptose. Logo, a diminuição dos níveis de PPAR- α é um mecanismo importante para a citotoxicidade dos AMGs (QUIROS *et al.*, 2011).

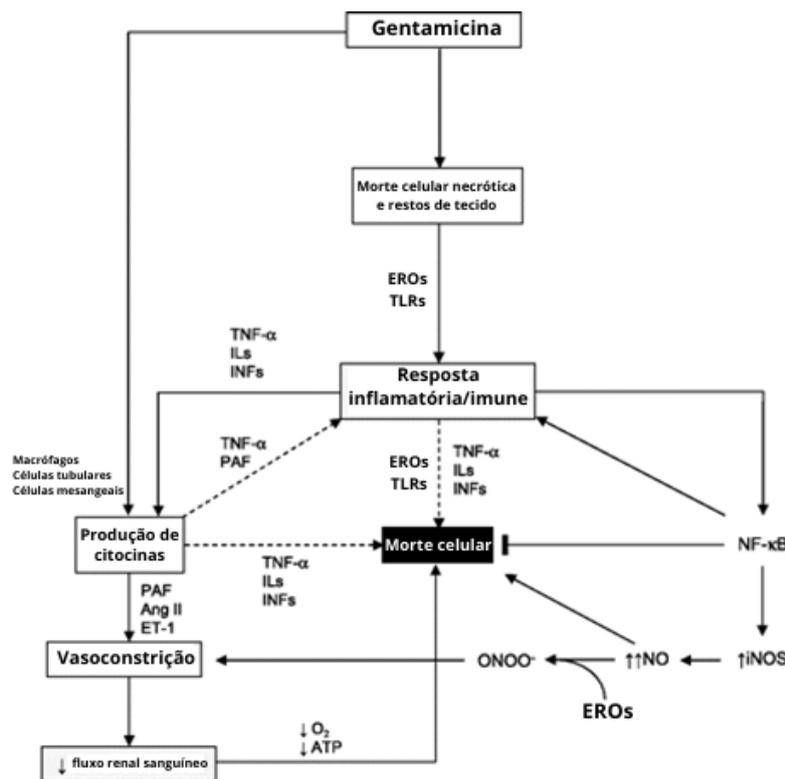
Como o transporte de glicose no túbulo proximal é dependente do gradiente de sódio gerado pelas bombas de Na⁺/K⁺ ATPase, que estão inibidas pelo AMG, a redução da disponibilidade de glicose intracelular contribui para a diminuição de ATP (QUIROS *et al.*, 2011).

Resposta inflamatória

O único artigo que discute de forma mais aprofundada os mecanismos inflamatórios da nefrotoxicidade em células tubulares renais foi o de QUIROS *et al.* (2011). Lopez-Novoa *et al.* (2011) também aborda, sem detalhamento, o componente inflamatório da nefrotoxicidade, no entanto destaca-o nos efeitos glomerulares e vasculares. Desta forma, esse assunto do segundo artigo será discutido no tópico 5.3.2 deste trabalho.

Segundo QUIROS *et al.* (2011), o aumento da produção de EROs e o estresse oxidativo conduzem a resposta inflamatória provocada pela gentamicina. O fator nuclear κ B (NF κ B), um mediador chave de várias vias inflamatórias, é ativado por ânion superóxido e peróxido de hidrogênio. NF κ B induz a expressão de citocinas pró-inflamatórias e óxido nítrico sintase induzível (iNOS, do inglês *inducible nitric oxide synthase*), levando à produção excessiva de óxido nítrico (NO) que pode causar efeitos citotóxicos. O excesso de NO pode reagir com o ânion superóxido e produzir peroxinitrito, um radical altamente reativo, contribuindo para a lesão celular. Além disso, citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) podem ativar a apoptose tubular. A Figura 4 demonstra esquematicamente os mediadores inflamatórios da nefrotoxicidade pela gentamicina.

Figura 4 – Mediadores inflamatórios da nefrotoxicidade induzida pela gentamicina



Fonte: QUIROS, Yaremi *et al.* An Integrative Overview on the Mechanisms Underlying the Renal Tubular Cytotoxicity of Gentamicin, 2011, adaptado pela autora.

Outros achados

- **Kaplan (2016):**

Trata-se de um estudo em camundongos machos com objetivo de elucidar a relação da gentamicina com a RhoA e Rho-quinase. As Rho GTPases são um grupo de proteínas da família das Ras que atuam em diversos processos celulares, como crescimento celular, motilidade, polaridade e adesão. A RhoA é um dos membros da sub-família Rho, e ativa a Rho-quinase, uma proteína que participa da regulação do citoesqueleto celular, entre outras funções intracelulares.

Os resultados demonstram que o tratamento com gentamicina levou a um aumento na expressão da proteína RhoA e um aumento na expressão e atividade da Rho-quinase II nos rins, ativando a via de sinalização Rho/Rho-quinase. O autor propôs que o estresse oxidativo causado pela gentamicina aumenta os níveis de Ca^{2+} intracelular, que por sua vez tem relação com a via de sinalização Rho/Rho-quinase.

Além disso, a expressão e a função da Rho-quinase são reguladas positivamente por estímulos inflamatórios, por exemplo, angiotensina II, interleucina 1 beta (IL-1 β), proteína

quinase C (PKC) e NFκB, sugerindo que há uma correlação entre a via Rho/Rho-quinase e inflamação.

- **Denamur *et al.* (2016):**

Trata-se de um estudo *in vitro* em que foi usado gentamicina em culturas de células tubulares proximais LLC-PK1 com o objetivo de verificar o efeito da proteína p53 na apoptose induzida por gentamicina. A p53 é uma proteína conhecida por desempenhar um papel chave na apoptose das células renais, incluindo quando induzida por nefrotóxicos, como por exemplo a cisplatina.

Os resultados do artigo mostraram que a gentamicina aumentou os níveis de p53, mecanismo que está provavelmente relacionado com a produção de EROs e ativação de NFκB, ambos induzidos pela gentamicina. Além disso, o aumento da p53 causado pela gentamicina levou ao aumento da proteína p21, que possui importante papel na inibição do ciclo celular e modulação da apoptose. Foi demonstrado também que a p53 se liga diretamente às proteínas Bax como parte de seu mecanismo de apoptose, via de sinalização que também está envolvida no mecanismo de apoptose da gentamicina.

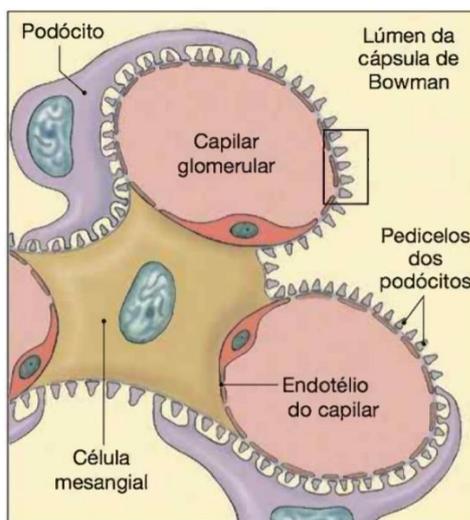
Esses dados levam a conclusão que a p53 é um elemento chave na via de sinalização da apoptose induzida pela gentamicina.

5.3.2 Efeitos glomerulares e vasculares

O principal efeito glomerular da gentamicina é a ativação da contração mesangial. As células mesangiais glomerulares possuem propriedade contráteis e, junto com os podócitos, regulam a contração do glomérulo, controlando o fluxo capilar intraglomerular e, conseqüentemente, a TFG de cada néfron individualmente (SCHLÖNDORFF; BANAS, 2009). A Figura 5 mostra a localização esquemática da célula no glomérulo.

A contração mesangial causada pela gentamicina ocorre por diversos mecanismos, a saber (i) secreção do fator ativador de plaquetas (PAF, do inglês *platelet-activating factor*), (ii) ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, (iii) ativação da enzima fosfolipase A2; (iv) produção de substâncias vasoconstritoras como endotelina-1 e tromboxano A2, (v) estimulação de CaSR e (vi) aumento de EROs e estresse oxidativo (PETEJOVA *et al.*, 2020; RANDJELOVIC *et al.*, 2017). Esses mecanismos levam a um aumento dos níveis de Ca²⁺ intracelular, resultando na contração das células mesangiais e redução do coeficiente de filtração capilar (K_f) (WU; HUANG, 2018).

Figura 5 – Corpúsculo renal



Fonte: SILVERTHORN. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**, 2010.

Até o momento, entende-se que a gentamicina não causa alteração morfológica significativa nos glomérulos, porém altas doses do fármaco podem causar um aumento moderado dos glomérulos, mudança no seu formato e aumento da infiltração de neutrófilos, embora seu significado fisiopatológico não seja claro (LOPEZ-NOVOA *et al.*, 2011).

Ocorre também perda da seletividade da barreira de filtração glomerular, resultando em filtração de substâncias que normalmente não passariam pelo glomérulo, como por exemplo proteínas de baixo peso molecular. Essa condição somada da alteração da reabsorção tubular leva à proteinúria (RANDJELOVIC *et al.*, 2017).

Ainda, a gentamicina induz um grau leve de apoptose das células glomerulares causada por IL- α e TNF- α mediada por EROs e provavelmente por aumento de NO. Também foi observado um aumento precoce da proteína pró-apoptótica Bax e aumento tardio da proteína antiapoptótica Bcl-2 (RANDJELOVIC *et al.*, 2017). Paralelamente, há proliferação mesangial, com mecanismos *in vivo* ainda incertos, provavelmente a fim de manter a integridade do tecido. Ao que tudo indica, esses efeitos são compensatórios visto que não há relatos de variação na quantidade de número de células mesangiais (LOPEZ-NOVOA *et al.*, 2011).

Quando há morte das células tubulares renais, elas são liberadas no lúmen dos túbulos, levando à sua obstrução parcial ou completa, aumentando a pressão tubular e da cápsula de Bowman, o que leva à diminuição da pressão de filtração e, por fim, redução da filtração glomerular. No entanto, é observado uma elevação de creatinina e ureia plasmáticas do paciente, quando já há dano nas células tubulares, mas ainda sem obstrução do túbulo, indicando uma diminuição da TFG independente da obstrução (RANDJELOVIC *et al.*, 2017).

Desta forma, outro mecanismo proposto para os efeitos glomerulares é através do *feedback* tubuloglomerular. A alteração da reabsorção tubular causada pelo AMG ativa a angiotensina II e arteríolas aferente e eferente, levando à vasoconstrição e diminuição da filtração glomerular. Esse mecanismo tende a durar por até 24 horas. Após esse período, outros mecanismos podem explicar a redução da TFG em pacientes em uso de AMGs, como os citados acima (RANDJELOVIC *et al.*, 2017).

O aumento da produção de PAF, tromboxano A₂, prostaglandinas e endotelina-1 gerado pela gentamicina na porção glomerular do néfron também atuam de forma parácrina nas fibras musculares dos vasos levando à vasoconstrição. Ainda, a gentamicina inibe a síntese de prostaglandinas vasodilatadoras (LOPEZ-NOVOA *et al.*, 2011).

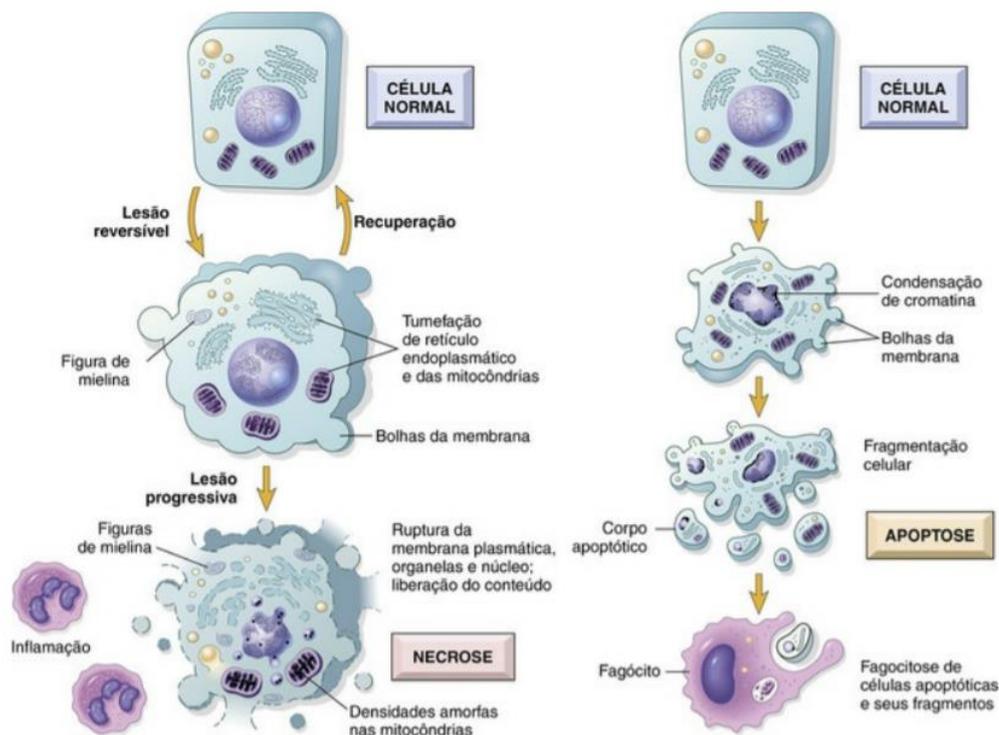
Por fim, o processo inflamatório tubular gerado pelo AMG também contribui para a produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias pelas células mesangiais, podócitos e epiteliais do glomérulo, que por sua vez aumenta a quantidade de EROs e, conseqüentemente, contribui tanto para a constrição glomerular e vascular, quanto amplifica o dano tubular (LOPEZ-NOVOA *et al.*, 2011).

5.4 TIPOS DE MORTE CELULAR CAUSADA POR AMINOGLICOSÍDEOS

Existem dois principais tipos de morte celular, a apoptose e a necrose. A apoptose é um processo de morte celular programado e frequentemente fisiológico, com objetivo de eliminar células indesejáveis. No entanto, pode ser patológico em situações de lesão irreversível em proteínas celulares ou DNA. No processo apoptótico, a célula reduz de tamanho e se fragmenta sem rompimento da membrana celular e seu conteúdo citoplasmático é fagocitado por células vizinhas dentro de corpos apoptóticos, sem apresentar inflamação adjacente. A necrose, por sua vez, é sempre um processo patológico em que ocorre edema celular, rompimento da membrana e extravasamento do conteúdo citoplasmático, levando à extensa inflamação no local (KUMAR *et al.*, 2016). Na Figura 6 estão ilustradas as alterações morfológicas dos dois processos.

Há uma correlação entre a concentração do agente toxicante e o fenótipo de morte. Baixas concentrações resultam em apoptose, ao passo que altas concentrações causam necrose. Além disso, o tipo de morte celular também é dependente da reserva de energia da célula, visto que a apoptose é um processo que requer ATP, diferentemente da necrose. Dessa forma, é possível que a célula perca as características de apoptose e entre em necrose ao diminuir seu *pool* de ATP, em condições de hipóxia resultante da redução do fluxo sanguíneo renal, por exemplo (QUIROS *et al.*, 2011).

Figura 6 – Alterações morfológicas na apoptose e necrose



Fonte: KUMAR, Vinay *et al.* **Robbins & Cotran Patologia — Bases Patológicas das Doenças**, 2016.

O fenótipo de morte frequentemente observado *in vitro* causado pela gentamicina é apoptose, através dos mecanismos discutidos anteriormente. No entanto, necrose também é descrita tanto em experimentos *in vitro* quanto em animais (LOPEZ-NOVOA *et al.*, 2011; QUIROS *et al.*, 2011).

Além disso, nas últimas duas décadas vem sendo discutido um outro tipo de morte celular, conhecida como necroptose. A necroptose é o tipo mais estudado de necrose programada, em que as células apresentam características de necrose, como liberação do conteúdo citoplasmático e intensa inflamação, porém envolve mecanismos de regulação e sinalização intracelular (KHOURY *et al.*, 2020).

O artigo 11 desta revisão traz resultados de necroptose em células renais do DC em camundongos tratados com gentamicina, adicionando outro mecanismo de morte celular além da apoptose. Neste estudo foi observado intensa inflamação, aumento de citocinas pró-inflamatórias e ativação de NFκB, além de fibrose maciça nos rins dos camundongos.

5.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ACHADOS LABORATORIAIS

As primeiras manifestações clínicas da nefrotoxicidade por AMG ocorrem antes da diminuição da TFG e do aumento de S_{Cr} , que são (i) enzimúria, (ii) proteinúria leve e (iii) presença de cilindros hialinos e granulosos no exame microscópico de urina (MACDOUGALL, 2018).

As enzimas tubulares que são excretadas incluem alanina aminopeptidase, β -D-glucosamina e fosfatase alcalina (OLIVEIRA et al., 2006). Outros achados laboratoriais iniciais são as alterações hidroeletrólíticas de hipocalcemia e hipomagnesemia. Glicosúria e aminoacidúria também podem estar presentes (MELLO *et al.*, 2021; WU; HUANG, 2018).

Quanto à diurese, uma característica bem conhecida da nefrotoxicidade por AMG é a LRA não-oligúria, ou seja, diurese de 401 a 1200 mL/dia, característica de necrose tubular aguda nefrotóxica. A osmolaridade urinária também está frequentemente diminuída (MACDOUGALL, 2018; MORALES-ALVAREZ, 2020; NEFROLOGIA, 2007; WU; HUANG, 2018). Entretanto, HUANG *et al.*, (2020) e KWIATKOWSKA *et al.*, (2021) caracterizaram a LRA decorrente de AMG como poliúrica (diurese de 1201 a 4000 mL/dia).

Conforme a lesão renal avança, outras manifestações clínicas se tornam presentes, como aumento da excreção renal de sódio. O aumento sérico de creatinina e ureia começam a aparecer geralmente de cinco a sete dias após o início do tratamento com AMG (TZOVARAS *et al.*, 2011; WARGO; EDWARDS, 2014).

Essas manifestações clínicas são frequentemente chamadas de síndrome do tipo Fanconi e síndrome do tipo Bartter (MELLO *et al.*, 2021; MORALES-ALVAREZ, 2020; TZOVARAS *et al.*, 2011). A síndrome de Fanconi é um distúrbio raro na função tubular em que se observa, em geral, acidose renal tubular, aminoacidúria e proteinúria tubular (GAW *et al.*, 2015). A síndrome de Bartter, por sua vez, é uma tubulopatia congênita em que há perda de sal (NaCl) urinário por consequência da reabsorção anormal de sal no ramo ascendente espesso da alça de Henle (KLETA *et al.*, 2000).

É extremamente importante a detecção precoce da LRA para a avaliação e manejo adequado dos pacientes. A avaliação da função renal é feita normalmente através da S_{Cr} , ureia sérica e *clearance* de creatinina. No entanto, esses marcadores demoram em média cinco dias para alterarem seus parâmetros na nefrotoxicidade por AMG. Desta forma, outros marcadores renais estão sendo estudados com objetivo de detecção precoce da LRA, entre eles a Lipocalina Associada à Gelatinase Neutrófila (NGAL), molécula de lesão renal-1 (KIM-1) e N-acetilglucosaminidase (NAG) (MACEDO, 2011).

A NGAL é uma proteína expressa em neutrófilos considerada um marcador precoce para LRA, pois seus níveis séricos podem aumentar dentro de 2 horas após a lesão renal. Entretanto, os níveis séricos de NGAL também estão elevados em condições inflamatórias e infecciosas (MISHRA *et al.*, 2003).

A NAG é uma enzima lisossomal presente em várias células, inclusive no túbulo proximal e provou ser um marcador sensível de dano tubular pois seu alto peso molecular impede que seja filtrada, a menos que haja dano glomerular. Uma excreção aumentada de NAG foi encontrada em animais após exposição a vários agentes nefrotóxicos, como agentes de contraste e AMGs (SANCHEZ-BERNAL *et al.*, 1991).

A KIM-1 é uma glicoproteína transmembrana considerada um biomarcador de lesão renal pois a expressão de KIM-1 está ausente no rim saudável, mas consideravelmente aumentada no túbulo proximal em modelos animais pós-isquêmico, com fibrose renal, cálculos renais, e outras doenças. Além disso, a proteína KIM-1 aumenta rapidamente dentro de 2-4 horas após a lesão renal (WU; HUANG, 2018).

Por fim, destaca-se que a nefrotoxicidade por AMG é reversível e que há regeneração do epitélio tubular renal e recuperação da função renal cerca de 20 dias após a interrupção do tratamento (MORALES-ALVAREZ, 2020; RANDJELOVIC *et al.*, 2017).

5.6 NEFROTOXICIDADE E DOSE, FREQUÊNCIA E TIPO DE ADMINISTRAÇÃO

Os AMGs são administrados geralmente por infusão intermitente, através de dois esquemas distintos: regime convencional e intervalo estendido (CHAMBERS; MACDOUGALL, 2012; BAUER, 2008). No regime convencional, também chamado de regime de doses múltiplas diárias, os AMGs são administrados com doses mais baixas (3-6 mg/kg/dia de gentamicina/tobramicina ou 15 mg/kg/dia de amicacina, em pacientes com função renal normal) dividido em duas ou três vezes por dia (EYLER; SHVETS, 2019).

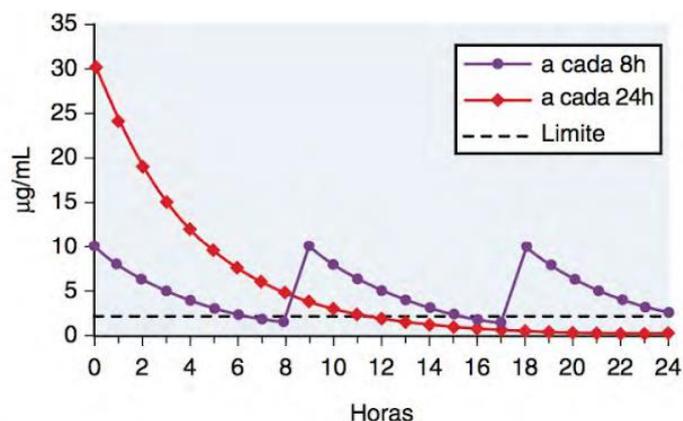
No esquema de intervalo estendido, conhecido também como regime de dose única diária, os AMGs são administrados em uma dose maior (7 mg/kg de gentamicina e tobramicina e até 20 mg/kg de amicacina, em pacientes com função renal normal) uma vez por dia. Como os AMGs são antimicrobianos com atividade bactericida dependente da concentração e possuem efeito pós-antibiótico, esse esquema garante sua eficácia e diminui a nefrotoxicidade (BAUER, 2008; CHAMBERS; MACDOUGALL, 2012; EYLER; SHVETS, 2019).

A infusão em *bolus* de AMG deve ser evitada. A administração da dose no regime de intervalo estendido deve ser feita durante 60 minutos para evitar eventos indesejáveis como bloqueio neuromuscular, principalmente em pacientes que possuem distúrbios subjacentes que

afetam a transmissão neuromuscular (miastenia gravis) ou estão recebendo agentes bloqueadores neuromusculares (KDIGO, 2012).

A comparação das concentrações plasmáticas de gentamicina nos dois esquemas de regime de dose pode ser observada na Figura 7.

Figura 7 – Concentração plasmática de gentamicina em regime convencional e intervalo estendido em 24 horas



Fonte: CHAMBERS, H. F.; MACDOUGALL, C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**, 2012.

O limite máximo de toxicidade (pontilhado preto) para a gentamicina é uma concentração plasmática de 2 µg/mL. Como podemos observar na figura acima, o regime de altas doses em intervalos estendidos (linha vermelha) produz um pico maior quando comparado ao regime convencional (linha roxa). Além disso, o regime de dose única diária fornece um período de 12 horas em que as concentrações plasmáticas estão abaixo do limite de toxicidade, diminuindo a toxicidade que poderia resultar das altas concentrações plasmáticas iniciais. O regime de dose múltiplas diárias, que neste esquema está representado de 8 em 8 horas, por sua vez, fornece apenas um curto período durante em que as concentrações plasmáticas estão abaixo do limite de toxicidade (CHAMBERS; MACDOUGALL, 2012).

A administração por infusão intermitente de altas doses de AMG reduz a captação diária e o acúmulo intracelular do fármaco nas células tubulares renais, visto que sua captação pelo receptor é saturável. Desta forma, as altas concentrações plasmáticas são seguidas de rápida eliminação renal, a concentração mínima (C_{min}) estará abaixo do limite de toxicidade (muitas vezes indetectáveis) em algumas horas e haverá o efeito pós-antibiótico, contribuindo para a eficácia do antimicrobiano (KDIGO, 2012; WARGO; EDWARDS, 2014). Ou seja, não há correlação entre a concentração sanguínea alta e a nefrotoxicidade. Ao contrário, a

administração de doses menores, repetidas em intervalos mais curtos, leva a um acúmulo maior dos AMGs nas células tubulares renais e, conseqüentemente, maior nefrotoxicidade (TAVARES, 2014).

O regime de dose única diária possui outras vantagens além da diminuição da nefrotoxicidade, como conveniência para os pacientes devido a menos infusões por dia, menos ensaios de AMG séricos, economia de uso de materiais hospitalares para administração e carga de trabalho reduzida da equipe de farmácia, enfermagem e laboratório (WARGO; EDWARDS, 2014).

Desta forma, sugere-se que, em pacientes com função renal normal em estado de equilíbrio, os AMGs sejam administrados em dose única diária, em vez de regimes de doses múltiplas diárias (KDIGO, 2012).

No entanto, a administração de AMGs em dose única diária ainda é controversa em alguns grupos de pacientes, entre eles gestantes, recém-nascidos e pediátricos, pacientes em tratamento para endocardite e com depuração de creatinina $<30\text{--}40$ mL/min (EYLER; SHVETS, 2019) ou <25 mL/min (MACDOUGALL, 2018). Para esses pacientes, recomenda-se o regime de doses múltiplas diárias e monitoramento terapêutico (MT) constantemente (WARGO; EDWARDS, 2014).

5.7 PREVENÇÃO, MONITORAMENTO E TRATAMENTO DA NEFROTOXICIDADE

A prevenção da nefrotoxicidade por AMG requer identificação dos fatores de risco, avaliação da função renal antes de iniciar o tratamento e monitoramento durante o uso do fármaco, para garantir a detecção precoce de lesão renal, e o cálculo da dose adequada adaptada à sua cinética alterada, se este for o caso do paciente (KWIATKOWSKA *et al.*, 2021). Além disso, a administração de dose única diária, redução do tempo de tratamento o quanto possível e evitar o uso de outros medicamentos nefrotóxicos são medidas importantes que auxiliam na prevenção/redução da nefrotoxicidade (BROE, 1999).

Estudos também demonstram que o uso inicial de AMGs de forma empírica resultaria em um risco muito baixo (ou nenhum risco) de nefrotoxicidade, se o tratamento for descontinuado após a cultura e os resultados do teste de sensibilidade aos antimicrobianos (WARGO; EDWARDS, 2014).

Considerando que a farmacocinética dos AMGs pode alterar em condições de queimaduras graves, edema, fibrose cística, sepse, neutropenia febril, disfunção renal e obesidade ($> 30\%$ do peso ideal), faz-se necessária a otimização da terapia nestes grupos de

pacientes, uma vez que subdosagens podem levar à resistência bacteriana e ao tratamento ineficaz e doses acima do ideal levam à toxicidade (BAUER, 2008; ROBERTS *et al.*, 2011).

KDIGO (2012, p.62) recomenda monitorar os níveis séricos de AMG quando a duração do tratamento for superior a 24 horas no regime de múltiplas doses diárias, e sugere fazer o mesmo quando o AMG for usado por mais de 48 horas em regime de dose única diária.

A determinação de concentração máxima (C_{max}) e C_{min} é o método mais tradicional de monitoramento para os AMGs, e o modo como é feito difere entre os regimes de dose. Quando utilizado regimes de dose de duas ou três vezes ao dia, as concentrações plasmáticas máxima e mínima são determinadas (MACDOUGALL, 2018). A C_{min} é medida 30 minutos antes da próxima dose e a C_{max} após 30 minutos do final da infusão intravenosa de 30 minutos ou imediatamente após a infusão se essa for de 60 minutos, ou após 1 hora, quando administrado por via intramuscular (BAUER, 2008; CHAVES; TADI, 2021).

Já quando utilizado o regime de dose única diária, o monitoramento da C_{max} pode ser dispensável porque, na maioria das vezes, uma dose uma vez ao dia atinge os alvos terapêuticos. A monitorização da C_{max} seria necessária quando o paciente apresentasse alguma alteração que interferiria na farmacocinética do fármaco. Portanto, o monitoramento da C_{max} em pacientes que possuem as condições clínicas citadas acima pode ser necessário. Além disso, para dosagem a cada 36 ou 48 horas em pacientes com disfunção renal, é sugerido o monitoramento da C_{min} para garantir que a próxima dose não apresente risco de toxicidade (ROBERTS *et al.*, 2011).

Para o MT do esquema de dose única diária, uma única concentração aleatória obtida de 6 a 14 horas após o início da infusão pode ser suficiente para avaliação e reajuste das doses subsequentes, por meio de avaliação baseada em nomograma (CHAVES; TADI, 2021; MACDOUGALL, 2018; NICOLAU *et al.*, 1995).

Apesar disso, devido ao potencial nefrotóxico dos AMGs, não se descarta a necessidade de acompanhamento da função renal dos pacientes, a fim de identificar uma possível nefrotoxicidade, e assim, ajustar a dose e/ou intervalo de dose adequadamente. É pouco provável que a nefrotoxicidade ocorra antes de 3 a 5 dias de tratamento com o esquema terapêutico adequado (CHAVES; TADI, 2021; NICOLAU *et al.*, 1995).

Além da extrema importância para assegurar que a dose não resulte em exposição desnecessariamente elevada ao fármaco, o MT tem sido feito com objetivo de estabelecer regimes terapêuticos efetivos e maximizar a eficácia. A eficácia do AMG está relacionada com a razão entre a C_{max} durante um intervalo de dose e a CIM (C_{max}/CIM) de 8 a 10 vezes o valor da CIM (ROBERTS *et al.*, 2011).

As metas de valor de pico variam conforme a indicação e gravidade da infecção, porém estão entre 4-8 $\mu\text{g/mL}$ para gentamicina e tobramicina e 20-35 $\mu\text{g/mL}$ para amicacina. A C_{min} no estado estacionário deve ser inferior a 1-2 $\mu\text{g/mL}$ para gentamicina e tobramicina e inferior a 10 $\mu\text{g/mL}$ para amicacina, acima desse valor há um aumento do risco de nefrotoxicidade (BAUER, 2008; MACDOUGALL, 2018). Em caso de regime de dose única diária, a C_{min} deve ser indetectável em 18 a 24 horas para limitar o acúmulo de aminoglicosídeos nas células tubulares renais e minimizar o risco de LRA (KDIGO, 2012).

O tratamento em casos de nefrotoxicidade por AMG é basicamente de suporte, consistindo em suspender o fármaco (se possível), substituindo-o por outro antimicrobiano não nefrotóxico. Caso não haja alternativa terapêutica indicada, é necessário ajustar a dose do AMG através da função renal. É igualmente importante manter um balanço hidroeletrólítico adequado (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

6. CONCLUSÃO

Os documentos avaliados nesta revisão levam à conclusão que antimicrobianos da classe dos aminoglicosídeos induzem a nefrotoxicidade por lesão e morte das células do túbulo renal, alteração dos transportadores de água e solutos, contração mesangial e vasoconstrição. O estresse oxidativo e a inflamação são pontos cruciais na indução e ampliação do dano celular.

Os artigos incluídos neste trabalho não destacaram diferenças nos mecanismos de nefrotoxicidade entre a gentamicina, ampicacina e tobramicina.

Os fatores de risco para a nefrotoxicidade por aminoglicosídeos incluem condições do paciente, do tratamento e do uso de outros fármacos nefrotóxicos. As alterações laboratoriais iniciam com enzimúria, proteinúria leve e presença de cilindros granulosos na microscopia do sedimento urinário. Conforme a lesão renal avança, ocorre aumento da creatinina e ureia sérica e alterações eletrolíticas.

O regime de dose recomendado é o de dose única diária, pois além de diminuir a nefrotoxicidade, facilita a administração tanto para a equipe de enfermagem quanto para o paciente, gera economia para o hospital e laboratório por reduzir o uso de materiais e exigir menos exames de monitoramento terapêutico que o regime convencional. No entanto, deve-se ter cautela em certos grupos de pacientes, neste caso a recomendação é o regime de múltiplas doses.

O monitoramento terapêutico é importante em condições de queimaduras graves, edema, fibrose cística, sepse, neutropenia febril, disfunção renal e obesidade.

A nefrotoxicidade é reversível e há recuperação da função renal caso o fármaco seja descontinuado. O tratamento da nefrotoxicidade é de suporte, agindo na suspensão do fármaco se possível, ou substituí-lo por outro antimicrobiano não nefrotóxico. Se não houver alternativa terapêutica indicada, é necessário ajustar a dose do aminoglicosídeo através da função renal do paciente.

Dentre os critérios de busca desta revisão, não foi encontrado nenhum documento publicado no Brasil. É de suma importância que haja desenvolvimento da produção científica nesse tema, a fim de fortalecer a academia e a ciência brasileira.

REFERÊNCIAS

AL-KURAI SHY, Hayderm *et al.* Nephrotoxicity: role and significance of renal biomarkers in the early detection of acute renal injury. **Journal Of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, [S.L.], v. 10, n. 3, p. 95-99, jul. 2019. Medknow.

http://dx.doi.org/10.4103/japtr.japtr_336_18. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6621352/#ref1>. Acesso em: 15 jun. 2021.

AL-TURKMANI, M. Rabie. Distúrbios Renais: lesão renal aguda (insuficiência renal aguda).

In: WILLIAMSON, Mary A.; SNYDER, L. Michael. **Wallach: Interpretação de Exames Laboratoriais**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. Cap. 7. p. 292-294.

Tradução de Maria de Fátima Azevedo, Patrícia Lydie Voeux.

ANVISA. **ANTIMICROBIANOS - BASES TEÓRICAS E USO CLÍNICO:**

aminoglicosídeos. Aminoglicosídeos. 2007. Disponível em:

https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/aminoglicosideos5.htm. Acesso em: 03 jun. 2021.

BAUER, L. A.. The Aminoglycoside Antibiotics. In: **Applied clinical pharmacokinetics**. 2. ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2008. Cap. 4. p. 97–206.

BLOCK, Megan; BLANCHARD, Dana L.. Aminoglycosides. In: STATPEARLS. **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing, 2021. Atualizado em 21 ago. 2020.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541105/>. Acesso em: 03 mar. 2021.

BROE, Marc E. de. Acute Renal Failure: renal injury due to environmental toxins, drugs, and contrast agents. In: SCHRIER, Robert W.; BONVENTRE, Joseph V. (ed.). **Atlas of Diseases of the Kidney**. Colorado: Wiley-Blackwell, 1999. Cap. 11. p. 175-181. (Volume 1).

Disponível em: https://www.kidneyatlas.org/book1/adk1_11.pdf. Acesso em: 09 fev. 2022.

CHAMBERS, H. F.; MACDOUGALL, C. Aminoglicosídeos. In: BRUNTON, Laurence L. *et al* (org.). **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: Amgh, 2012. Cap. 54. p. 1505-1520. Tradução de Augusto Langeloh.

CHAVES, Bruno J.; TADI, Prasanna. Gentamicin. In: STATPEARLS. **StatPearls**

[Internet]. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing, 2021. Livro on-line. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557550/>. Acesso em: 10 fev. 2022.

DENAMUR, Sophie *et al.* Subcellular mechanisms involved in apoptosis induced by aminoglycoside antibiotics: Insights on p53, proteasome and endoplasmic reticulum.

Toxicology And Applied Pharmacology. Brussel, p. 24-36. ago. 2016. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.08.020>. Acesso em: 10 jan. 2022.

DURANTE-MANGONI, Emanuele *et al.* Do we still need the

aminoglycosides? **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [S.L.], v. 33, n. 3, p. 201-205, mar. 2009. Elsevier BV. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857908003920?via%3Dihub>. Acesso em: 05 mar. 2022.

- EYLER, Rachel F.; SHVETS, Kristina. Clinical Pharmacology of Antibiotics. **Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 14, n. 7, p. 1080-1090, 12 mar. 2019. American Society of Nephrology (ASN). Disponível em: <https://cjasn.asnjournals.org/content/14/7/1080>. Acesso em: 10 fev. 2022.
- GAW, Allan *et al.* Avaliação da função renal (2). In: GAW, Allan *et al.* **Bioquímica Clínica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. Cap. 15, p. 90. Tradução de Márcio Luis Acencio *et al.*
- GERMOVSEK, Eva *et al.* What do I need to know about aminoglycoside antibiotics? **Archives Of Disease In Childhood - Education And Practice**. Londres, p. 89-93. maio 2017. Disponível em: <https://ep.bmj.com/content/102/2/89.info>. Acesso em: 05 mar. 2021.
- GONZALEZ, L. S.; SPENCER, J. P. Aminoglycosides: a practical review. **American Family Physician**, v. 58, n. 8, p. 1811–1820, 15 nov. 1998. Disponível em: <https://www.aafp.org/afp/1998/1115/p1811.html>. Acesso em: 03 jun. 2021.
- GRAHAM, Patrick L.. Antibacterial agents: aminoglycosides. In: GRAHAM, Patrick L.. **An introduction to medicinal chemistry**. 5. ed. Oxford: Oxford University Press, 2013. Cap. 19, p. 453.
- GUIMARÃES, Marcos Toyanks Silva. **Turquia: dicotomias e ambivalências de uma possível potência regional**. 2007. 189 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Geografia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.
- HALL, John E.. Formação da Urina pelos Rins: filtração glomerular, fluxo sanguíneo renal e seus controles. In: HALL, John E.. **Guyton & Hall Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. Cap. 26, p. 321-324.
- HUANG, Huihui *et al.* Gentamicin-Induced Acute Kidney Injury in an Animal Model Involves Programmed Necrosis of the Collecting Duct. **Journal Of The American Society Of Nephrology: JASN**. Boston, p. 2097-2115. jul. 2020. Disponível em: <https://jasn.asnjournals.org/content/31/9/2097>. Acesso em: 10 jan. 2022.
- JAMSHIDZADEH, Akram *et al.* A Comparison between the Nephrotoxic Profile of Gentamicin and Gentamicin Nanoparticles in Mice. **Journal Of Biochemical And Molecular Toxicology**. Shiraz, p. 57-62. ago. 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbt.21667>. Acesso em: 10 jan. 2022.
- JOSPE-KAUFMAN, Moriah *et al.* The relationship between the structure and toxicity of aminoglycoside antibiotics. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. Tel Aviv, n.p. abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127218>. Acesso em: 10 jan. 2022.
- KANE-GILL, Sandra L. *et al.* Drug-Induced Acute Kidney Injury: a focus on risk assessment for prevention. **Critical Care Clinics**, [S.L.], v. 31, n. 4, p. 675-684, out. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.005>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26410137/>. Acesso em: 15 jun. 2021.
- KAPLAN, H.M.. Contribution of Rho/Rho-kinase Signalisation Pathway to Gentamicin Induced Nephrotoxicity in Mice. **International Journal Of Pharmacology**. Adana, p. 617-

620. jul. 2016. Disponível em: <https://scialert.net/fulltext/?doi=ijp.2016.617.620&org=11>. Acesso em: 10 jan. 2022.

KHOURY, Mitri K. *et al.* Necroptosis in the Pathophysiology of Disease. **The American Journal Of Pathology**, [S.L.], v. 190, n. 2, p. 272-285, fev. 2020. Elsevier BV. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6983729/>. Acesso em: 17 fev. 2022.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter.*, Suppl. 2012; 2: 1–138. Disponível em: <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>. Acesso em: 30 ago. 2021.

KLETA, R. *et al.* **New Treatment Options for Bartter's Syndrome**. Destinatário: New England Journal of Medicine. Alemanha, 31 ago. 2000. Relato de caso. Disponível em: <https://www.proquest.com/docview/223957911>. Acesso em: 16 fev. 2022.

KRAUSE, K. M. *et al.* Aminoglycosides: An Overview. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 6, n. 6, 1 jun. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888811/>. Acesso em: 03 jun. 2021.

KUMAR, Vinay *et al.* Respostas Celulares ao Estresse e às Agressões Tóxicas: Adaptação, Lesão e Morte: visão geral da lesão e morte celulares. In: KUMAR, Vinay *et al.* **Robbins & Cotran Patologia — Bases Patológicas das Doenças**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. Cap. 2. p. 89-93.

KWIATKOWSKA, Ewa *et al.* The Mechanism of Drug Nephrotoxicity and the Methods for Preventing Kidney Damage. **International Journal Of Molecular Sciences**. Szczecin, p. 6109-6125. jun. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22116109>. Acesso em: 10 jan. 2022.

LOPEZ-NOVOA, Jose M. *et al.* New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. **International Society Of Nephrology**. Salamanca, v. 79, n. 1, p. 33-45, jan. 2011. Elsevier BV. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ki.2010.337>. Acesso em: 10 jan. 2022.

MACDOUGALL, Conan. Aminoglycosides. In: BRUNTON, Laurence L. *et al.* (ed.). **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 13. ed. New York: McGraw-Hill Education, 2018. Cap. 58. p. 1039-1047.

MACEDO, Etienne. Biomarcadores na Injúria Renal Aguda. In: ABENSUR, Hugo (ed.). **Biomarcadores na Nefrologia**: e-book. São Paulo: Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2011. Cap. 2. p. 26-29. Disponível em: <https://arquivos.sbn.org.br/pdf/biomarcadores.pdf>. Acesso em: 18 fev. 2022.

MELLO, Palloma Aline de *et al.* Nefrotoxicidade e alterações de exames laboratoriais por fármacos: revisão da literatura. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 100, n. 2, p. 152-161, 20 maio 2021. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/180902>. Acesso em: 16 fev. 2022.

MINGEOT-LECLERCQ, Marie-Paule *et al.* Aminoglycosides: Activity and Resistance. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, Bruxelas, v. 4, n. 43, p. 727-737, abr. 1999. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC89199/>. Acesso em: 06 jun. 2021.

MISHRA, Jaya *et al.* Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Early Urinary Biomarker for Ischemic Renal Injury. **Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 14, n. 10, p. 2534-2543, 26 set. 2003. Disponível em: <https://jasn.asnjournals.org/content/14/10/2534.long>. Acesso em: 18 fev. 2022.

MORALES-ALVAREZ, Martha Catalina. Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. **Advances In Chronic Kidney Disease**. New York, p. 31-37. jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.08.001>. Acesso em: 10 jan. 2022.

NEFROLOGIA, Comitê de Insuficiência Renal Aguda da Sociedade Brasileira de (comp.). **Insuficiência Renal Aguda**. 2007. Diretrizes da AMB: Sociedade Brasileira de Nefrologia. Disponível em: https://arquivos.sbn.org.br/uploads/Diretrizes_Insuficiencia_Renal_Aguda.pdf. Acesso em: 16 fev. 2022.

NICOLAU, David P. *et al.* Experience with a Once-Daily Aminoglycoside Program Administered to 2,184 Adult Patients. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**. [S.L.], p. 650-655. mar. 1995. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC162599/pdf/390650.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2022.

NOLIN, Thomas D.; PERAZELLA, Mark A.. Drug-Induced Kidney Disease. In: DIPIRO, Joseph T. *et al* (ed.). **Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach**. 11. ed. Nova York: McGraw Hill Medical, 2020. Cap. 63. p. 2061-2064.

OLIVEIRA, João Fernando P. *et al.* Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. **Brazilian Journal Of Cardiovascular Surgery**. São Paulo, p. 444-452. set. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbccv/a/ZHVVKTBvjMxRKHjvCmfnfzNG/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 10 jun. 2021.

PETEJOVA, Nadezda *et al.* Acute Kidney Injury in Septic Patients Treated by Selected Nephrotoxic Antibiotic Agents — Pathophysiology and Biomarkers — A Review. **International Journal Of Molecular Sciences**. Ostrava, n.p. set. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7583998/>. Acesso em: 10 jan. 2022.

QUIROS, Yaremi *et al.* An Integrative Overview on the Mechanisms Underlying the Renal Tubular Cytotoxicity of Gentamicin. **Toxicological Sciences**. Salamanca, p. 245-256. fev. 2011. Disponível em: <https://academic.oup.com/toxsci/article/119/2/245/1649484>. Acesso em: 10 jan. 2022.

RANDJELOVIC, Pavle *et al.* Gentamicin nephrotoxicity in animals: Current knowledge and future perspectives. **Excli Journal**. Naissus, p. 388-399. mar. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5427480/>. Acesso em: 10 jan. 2022.

RANG, H. P. *et al.* Fármacos antibacterianos. In: RANG, H. P. *et al.* **Rang & Dale: Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. Cap. 51. p. 634-635. Tradução de Gea Consultoria Editorial.

ROBERTS, J. A. *et al.* Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 73, n. 1, p.27-36, 8 dez. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3248253/>. Acesso em: 09 fev. 2022.

ROY, Suchismita. Mechanism of Drug Induced Renal Failure: a review. **International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research**. Midnapore, p. 3587-3594. ago. 2020. Disponível em: <https://ijpsr.com/bft-article/mechanism-of-drug-induced-renal-failure-a-review/?view=fulltext>. Acesso em: 10 jan. 2022.

SALES, Gabriel Teixeira Montezuma; FORESTO, Renato Demarchi. Drug-induced nephrotoxicity. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 66, n. 1, p. 82-90, jan. 2020. Artigo de Revisão. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/TC7wp7jkjgSjPMZ9ZNnqdMF/?lang=en>. Acesso em: 15 jun. 2021.

SANCHEZ-BERNAL, C. *et al.* Variation in the isoenzymes of N-acetyl- β -D-glucosaminidase and protein excretion in aminoglycoside nephrotoxicity in the rat. **Cell Biochemistry And Function**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 209-214, jul. 1991. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1752026/>. Acesso em: 18 fev. 2022.

SCHLÖNDORFF, Detlef; BANAS, Bernhard Banasbernhard. The Mesangial Cell Revisited: no cell is an island. **Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 20, n. 6, p. 1179-1187, 21 maio 2009. American Society of Nephrology (ASN). Disponível em: <https://jasn.asnjournals.org/content/20/6/1179.long>. Acesso em: 15 fev. 2022.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. Os rins. In: SILVERTHORN, Dee Unglaub. **Fisiologia Humana: uma abordagem integrada**. 5. ed. São Paulo: Artmed, 2010. Cap. 19, p. 630.

SERIO, Alisa W. *et al.* Aminoglycoside Revival: Review of a Historically Important Class of Antimicrobials Undergoing Rejuvenation. **Ecosal Plus**. Bloomington, p. 1-20. nov. 2018. Artigo de Revisão. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30447062/>. Acesso em: 05 mar. 2021.

TAVARES, Walter. Aminoglicosídeos. In: TAVARES, Walter. **Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. Cap. 14. p. 241-268.

TZOVARAS, Vasilis *et al.* Aminoglycoside-induced nephrotoxicity studied by proton magnetic resonance spectroscopy of urine. **Nephrology Dialysis Transplantation**. Ioannina, p. 3219-3224. out. 2011. Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article/26/10/3219/1904460>. Acesso em: 10 jan. 2022.

WARGO, Kurt A.; EDWARDS, Jonathan D. Aminoglycoside-Induced Nephrotoxicity. **Journal Of Pharmacy Practice**. Huntsville, p. 573-577. set. 2014. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0897190014546836>. Acesso em: 10 jan. 2022.

WELLS, Barbara G. *et. al.* Lesão Renal Aguda. In: WELLS, Barbara G. *et al.* **Manual de Farmacoterapia**. 9. ed. Porto Alegre: Amgh, 2016. Cap. 73. p. 1094-1105. Tradução: Ademar Valadares Fonseca, Beatriz Araújo do Rosário, Patricia Lydie Voeux; revisão técnica: José Antonio de Oliveira Batistuzzo, José Luiz Möller Flôres Soares.

WOOLF, Virginia. **Um teto todo seu**. São Paulo: Tordesilhas, 2014. 192 p. Tradução de Bia Nunes de Sousa, Glauco Mattoso.

WU, Huizi; HUANG, Jiaguo. Drug-Induced Nephrotoxicity: Pathogenic Mechanisms, Biomarkers and Prevention Strategies. **Current Drug Metabolism**. Changsha, p. 559-567. jun. 2018. Disponível em: <http://www.eurekaselect.com/article/86766>. Acesso em: 10 jan. 2022.