

Aminoglicosídeos: efeitos nefrotóxicos em doses subterapêuticas

Cícero Carlos de Freitas*

Os antibióticos do grupo dos aminoglicosídeos são frequentemente usados como droga de primeira opção no tratamento de infecções provocadas por bactérias Gram-negativas ou daquelas de origem desconhecida. A nefrotoxicidade resultante da administração desses antibióticos, contudo, é uma das causas mais comuns de disfunção renal aguda em pacientes hospitalizados, com uma taxa de incidência que oscila entre 10 e 20% nas diferentes estimativas publicadas.

Alguns fatores de risco, associados ao desenvolvimento dessa nefrotoxicidade, já foram identificados e incluem: idade, sepsia, choque, diminuição da volemia (e da potassemia) e terapia simultânea com ciclosporina, anfotericina B, clindamicina, cefalosporina, cisplatino e certos diuréticos.

Com o uso indiscriminado dos antibióticos, a ocorrência de bactérias resistentes e o crescente número de pacientes imunossuprimidos, os tratamentos prolongados e/ou recorrentes com aminoglicosídeos vêm se tornando cada vez mais frequentes, com o conseqüente aumento da taxa de nefrotoxicidade, que já responde por um custo de 183 dólares por paciente tratado com esses antibióticos (Eisenberg et al., *Ann. Intern. Med.*, 107: 900-909, 1987).

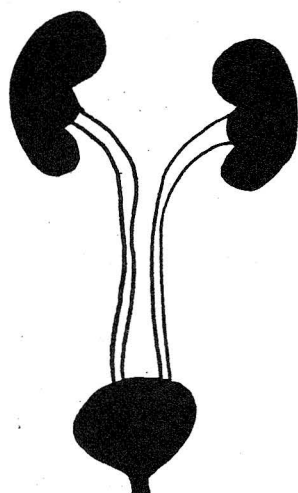
Embora seja enfatizada a segurança da administração dos aminoglicosídeos, quando os seus níveis séricos são mantidos abaixo de 2 µg/ml e a creatininemia controlada, esta pergunta persiste: essa segurança prevalece nos tratamentos prolongados ou este tipo de administração pode resultar em insuficiência renal crônica? Tentando respondê-la, Houghton et al.⁽¹⁾, em trabalho recente, estudaram os efeitos de doses subterapêuticas de gentamicina sobre as funções renais de ratos.

Esses estudos foram realizados em ratos submetidos

a infusão intravenosa contínua de gentamicina, com dose de aproximadamente 20mg/kg/dia, por um período de 6 meses. Nestas condições, as concentrações séricas do aminoglicosídeo nunca ultrapassavam a 2 µg/ml. Avaliações das funções e da histologia renais foram feitas em vários tempos, durante os 6 meses. A depuração da creatinina manteve-se estável, até a vigésima semana de tratamento, a despeito de uma pequena queda na depuração da inulina (em todo o período do experimento). Este dado caracteriza a impropriedade do uso da depuração da creatinina na determinação da taxa de filtração glomerular. Inicialmente, os animais desenvolveram alterações nas células dos túbulos proximais, sem franca necrose, seguida de estabilização, sem *turnover* celular progressivo. Com a continuação do tratamento, entretanto, adveio uma nefrite tubulointersticial crônica, com disfunção renal progressiva. Surpreendentemente, a suspensão do tratamento, após 6 meses, resultou em alterações microcíticas, com reação inflamatória e agravamento da disfunção renal. Assim, apesar da cuidadosa administração da droga e da manutenção de suas concentrações séricas em níveis subterapêuticos, os animais desenvolveram lesões das células dos túbulos proximais, já no primeiro mês de tratamento. As alterações tubulointersticiais crônicas, observadas durante os 6 meses da experiência, e a progressão da insuficiência renal no mês imediato à suspensão do tratamento demonstram o potencial nefrotóxico desse antibiótico. Estes dados sugerem que a administração de aminoglicosídeos é risco de injúria nefrotóxica, mesmo em doses subterapêuticas.

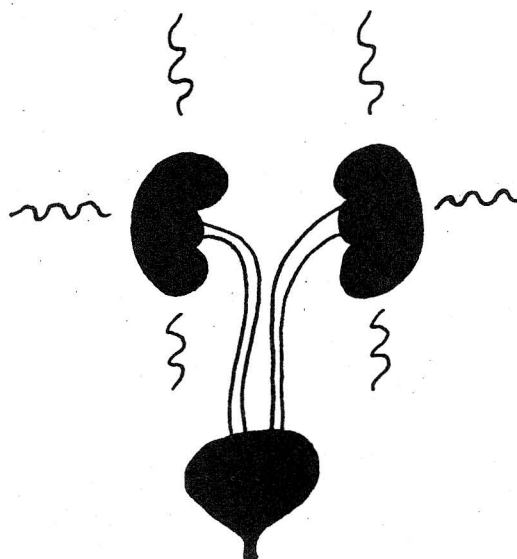
O modo como os autores administraram o antibiótico e o longo período de tratamento são dificuldades para a interpretação de seus resultados, sob uma perspectiva médica, principalmente, porque o uso clínico dos aminoglicosídeos não é feito por infusão constante nem por tempo tão longo. Os resultados sugerem, todavia, que o controle dos níveis séricos desses antibióticos e da creatinina não são suficientes, como admitem muitos clínicos, para uma administração, sem riscos, dos aminoglicosídeos. Esses resultados indicam, ainda, que uma significativa taxa de ne-

*Laboratório de Antibióticos
Instituto de Biologia - UFF.



Rins normais

+ AG ⇒



Rins comprometidos

Comprometimento renal pela ação dos aminoglicosídeos (AG).

frotoxicidade, provocada por esses antibióticos, pode permanecer inaparente, por causa da deficiência dos parâmetros empregados na medida da disfunção renal.

Outro ponto discutível do trabalho é o fato de os autores não terem continuado os estudos das alterações histológicas por algum tempo depois de interrompido o tratamento. Assim, não há qualquer dado que permita avaliar se houve cura das alterações iniciais ou se nefrite tubulointersticial crônica persistiu. De qualquer modo, se apenas 1 mês de tratamento subterapêutico, com a gentamicina, foi suficiente para desenvolver este tipo de alteração, então os clínicos devem limitar o uso desta classe

de antibióticos a períodos inferiores.

Através desses estudos, os autores demonstraram o potencial nefrotóxico dos aminoglicosídeos, mesmo em concentrações consideradas não tóxicas. Embora estes resultados não devam ser impedimento para o uso clínico desses antibióticos, eles deverão ser motivo de alerta para os clínicos, que devem decidir se vale a pena correr riscos de disfunção renal crônica com os aminoglicosídeos ou se antibióticos alternativos podem e devem ser usados.

Referência

1. *J Lab Clin Med*, 112: 694-703, 1988.