

RUBENS LEONART

OS ANTIBIÓTICOS DO GRUPO DOS AMINOGLICOSÍDIOS COMO POTENCIAIS
AGENTES CAUSADORES DE DEFICIÊNCIA AUDITIVA

Monografia apresentada ao Curso de
Especialização em Educação Especial
do Setor de Educação da Universidade
Federal do Paraná.

CURITIBA

1989

Ao Gustavo Leonart
porque me fez parar
e pensar sobre
o silêncio da fala.

Orientadora: Dra. **MARIA TEREZINHA RAMOS CARNEIRO LEÃO**
Professora Adjunta do Departamento de
Clínica Médica da Universidade Federal
do Paraná.

Co-Orientadora: **MARIA MATILDE ZRAIK**
Professora Auxiliar no Departamento de
Farmácia e Análises Clínicas da
Pontifícia Universidade Católica do
Paraná.

SUMÁRIO

1.	<u>INTRODUÇÃO</u>	1
1.1.	JUSTIFICATIVA	2
1.2.	FORMULAÇÃO DO PROBLEMA	3
1.3.	DELIMITAÇÃO DO PROBLEMA	3
1.4.	OBJETIVOS	3
1.5.	DEFINIÇÃO DE TERMOS	4
2.	<u>DESENVOLVIMENTO</u>	5
2.1.	ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DOS AMINOGLICOSÍDIOS . .	6
2.2.	MECANISMO DE RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS AMINOGLICOSÍDIOS	7
2.3.	FARMACOCINÉTICA	8
2.4.	PRINCIPAIS AMINOGLICOSÍDIOS E SUAS INDICAÇÕES CLÍNICAS	9
2.4.1.	Estreptomicina	9
2.4.2.	Canamicina	10
2.4.3.	Gentamicina	11
2.4.4.	Tobramicina	12
2.4.5.	Amicacina	12
2.4.6.	Neomicina	13
2.4.7.	Netilmicina	14
2.5.	OTOTOXICIDADE DOS AMINOGLICOSÍDIOS	14
2.6.	OUTRAS REAÇÕES ADVERSAS DOS AMINOGLICOSÍDIOS . . .	14
2.6.1.	Nefrotoxicidade	16
2.6.2.	Neurotoxicidade	17
3.	<u>CONCLUSÕES</u>	19
4.	<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	20

1. INTRODUÇÃO

O emprego de antibióticos na terapêutica de doenças infecciosas causou uma considerável mudança na expectativa de vida das pessoas: doenças antes consideradas de alto índice de letalidade podem hoje ser tratadas com sucesso.

Entretanto, esse sucesso tem trazido alguns problemas sérios, principalmente aqueles relacionados com o descuido quanto à profilaxia e etiologia das doenças, e com a medicação abusiva.

A grande maioria das pessoas imagina que os antibióticos são substâncias inofensivas ao seu organismo, "mágicas", com um poder de ação apenas contra as doenças. Nesse tipo de raciocínio, não há intenção de busca e conhecimento da causa, mas só a preocupação com o efeito.

Na realidade, todo antibiótico pode causar efeitos colaterais indesejáveis, provocar alterações na flora bacteriana normal do organismo e levar à proliferação de microrganismos resistentes à sua ação.

Cumprе lembrar que a grande maioria dos antibióticos conhecidos não é utilizada na prática médica, uma vez que a diferença entre a dose terapêutica e a dose tóxica é muito pequena.

O emprego dos aminoglicosídeos começou com a introdução, em 1944, da estreptomicina no tratamento da tuberculose, e depois prosseguiu com a canamicina, a partir de 1957, na terapia de infecções causadas por enterobactérias, mormente as neonatais, embora no início não se tivesse conhecimento dos efeitos tóxicos em crianças.

Ocorre que a ampla utilização dos aminoglicosídeos, devido ao seu grande potencial de ação, criou novos problemas de toxicidade, resistência bacteriana e superinfecção.

Sabe-se agora que os antibióticos do grupo dos aminogli-

cosídios podem causar ototoxicidade irreversível, afetando a audição e o equilíbrio, e, em segundo plano, problemas renais e neurológicos.

05. } Como dentro da área de Educação Especial há grande interesse em relação às causas da deficiência auditiva, este trabalho procura enfocar e sintetizar, à luz dos conhecimentos atuais, as descobertas relacionadas com o efeito ototóxico dos aminoglicosídios.

1.1. JUSTIFICATIVA

Todo indivíduo que começa a atuar, direta ou indiretamente, na educação de crianças deficientes auditivas, com o tempo, acaba sentindo a necessidade de entender pelo menos um pouco sobre as possíveis causas de deficiência auditiva.

Quando inicia as buscas, descobre que a rubéola congênita é a principal causa de deficiência auditiva em nosso meio, que as pessoas dão pouca importância para a sua preservação e que a vacina que a previne não é gratuita; descobre que a meningite vem em seguida, causando deficiência auditiva principalmente em crianças. Invariavelmente também descobre que algumas delas comprovadamente adquiriram a deficiência em função do uso de antibióticos; ao lado dessas, um grupo mais numeroso, classificadas como suspeitas, uma vez que na anamnese não se pôde confirmar nem descartar a hipótese de a deficiência ter sido provocada por antibiótico.

Nesse ponto, as explicações que o interessado necessita e busca para compreender o assunto não são facilmente obtidas.

Sentindo e convivendo com essas dificuldades, buscando e perguntando sobre o porquê de os antibióticos do grupo dos aminoglicosídios serem potenciais agentes causadores de deficiência auditiva, conclui que um levantamento na literatura e consulta a profissionais da área de saúde poderiam trazer subsídios para sanar algumas das possíveis dúvidas dos interessados.

1.2. FORMULAÇÃO DO PROBLEMA

Quais os antibióticos causadores de deficiência auditiva, para que tipo de infecções são prescritos, e por que podem causar deficiência auditiva?

1.3. DELIMITAÇÃO DO PROBLEMA

Nesta revisão bibliográfica dos antibióticos do grupo dos aminoglicosídeos, procurou-se explicar o mecanismo de ação dos mesmos, os mecanismos de resistência bacteriana, espectro de atividade, farmacologia e utilização clínica.

1.4. OBJETIVOS

1.4.1. Dar subsídios aos profissionais envolvidos na área de Educação Especial para o conhecimento das reações adversas e precauções quanto ao uso de antibióticos do grupo dos aminoglicosídeos.

1.4.2. Esclarecer, à luz dos conhecimentos atuais, o mecanismo através do qual os aminoglicosídeos acabam lesando o aparelho auditivo e causando deficiência irreversível.

1.5. DEFINIÇÃO DE TERMOS

Deficiente auditivo - todo indivíduo que tem uma perda auditiva acima de 25dB, medida em audiômetro, nas frequências de 500, 1.000 e 2.000Hz.

Aminoglicosídeos - antibióticos bactericidas, de origem natural ou semi-sintéticos, muito estáveis, quimicamente compostos de amino-açúcares ligados a um núcleo de hexose, empregados quase que exclusivamente no tratamento de infecções causadas por bacilos Gram-negativos aeróbicos.

2. DESENVOLVIMENTO

Os aminoglicosídeos constituem um grupo bastante amplo de antibióticos, quimicamente compostos por dois ou mais aminoácidos ligados à hexose (ou aminociclitol) do núcleo central. Podem ser de origem natural, como a estreptomicina, canamicina, neomicina, paramomicina, gentamicina, sisomicina e ribostamicina, ou semi-sintéticos, como a amicacina e netilmicina. Apresentam espectro de ação e propriedades farmacocinéticas basicamente similares.^{1,11}

A síntese de novas moléculas de aminoglicosídeos, menos tóxicas e com os mesmos potenciais de ação antibacteriana, não tem sido possível. Além disso, as pesquisas nesse sentido diminuíram consideravelmente, de modo que não são esperadas novas descobertas desses antibióticos.⁹

Dos aminoglicosídeos liberados e comercializados, dois deles têm tido emprego limitado: a estreptomicina, reservada como agente antituberculoso, e a neomicina, disponível apenas para uso tópico. Os demais são empregados mais amplamente.^{1,9}

Os aminoglicosídeos apresentam uma baixa diferença entre a dose terapêutica e a dose tóxica, quando comparados com a maioria dos antibióticos empregados na prática médica.² E, infelizmente, têm potencial para causar ototoxicidade irreversível, nefro e neurotoxicidade.

A ototoxicidade dos aminoglicosídeos está relacionada com a sensibilidade do organismo à droga, com a dose empregada, duração do tratamento, nefropatia preexistente,² e algumas outras condições que serão discutidas mais adiante.

Porém, apesar da grande preocupação quanto à segurança, apesar da crescente competição dos antibióticos beta-lactâmicos, os aminoglicosídeos ainda continuam a ser amplamente utilizados, com cerca de 3 milhões de doses administradas anualmente nos EUA.⁹

2.1. ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DOS AMINOGLICOSÍDIOS

Os aminoglicosídeos são bactericidas de rápida ação, eliminando 99% das bactérias causadoras da infecção em 60 minutos de contato.¹²

As bactérias, assim como todas as células vivas, contêm um sistema ribossômico para realizar a síntese de proteínas.

Para que os aminoglicosídeos exerçam sua ação antibacteriana, primeiro é preciso que eles penetrem no interior celular e alcancem os ribossomos bacterianos. Estudos indicam que eles se ligam à subunidade 30S dos ribossomos,¹⁰ e dessa ligação resulta a inibição da síntese de proteínas ou, então, ocorre a síntese de proteínas estranhas, ao produzir-se erros na leitura do **ARN**-mensageiro.^{3,11} Cessada a síntese de proteínas, o metabolismo celular entra em desequilíbrio e a bactéria morre.⁹ A conjugação dos aminoglicosídeos com o complexo ribossômico é irreversível, o que contribui para a atividade bactericida desse grupo de antibióticos.⁹

O estudo do modo como os aminoglicosídeos penetram no interior das bactérias mostra que há três fases características: a) união do antibiótico à superfície externa da bactéria; b) transporte ativo do antibiótico para o interior da célula, possível devido à diferença de potencial elétrico entre o conteúdo citoplasmático, que é negativo, e a do antibiótico, que é positivo, bem como devido à intervenção de quinonas; e c) transporte ativo devido ao potencial de membrana e à perda de íons potássio.¹² O transporte ativo dos aminoglicosídeos é dependente de oxigênio, daí o fato dele ser fortemente inibido em condições anaeróbicas.⁹

Como os aminoglicosídeos interferem diretamente com a função ribossômica das bactérias, essa propriedade tem sido explorada na antibioticoterapia, quando eles são empregados conjuntamente com um outro antibiótico, este de distinto mecanismo de ação.⁹

2.2. MECANISMO DE RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS AMINOGLICOSÍDIOS

Os microrganismos podem desenvolver mecanismos de resistência a antibióticos e, quando isso ocorre, produzem uma reinfecção mais difícil de se tratar, uma vez que será sensível, normalmente, a antibióticos mais potentes. Isto também pode acontecer quando a dose administrada não for adequadamente empregada. O problema maior, contudo, tem sido que as pessoas recorrem à automedicação, pois, via de regra, elas desconhecem as propriedades farmacológicas e tóxicas do medicamento que estão empregando, bem como a dose necessária e os intervalos corretos a serem seguidos. Em nosso país tem sido freqüente esta prática, sendo comum encontrarmos indivíduos reinfetados, ou lamentando os efeitos tóxicos de um medicamento que sequer seria necessário.

Em ambiente hospitalar, se o uso de antibióticos for indiscriminado e as condições de assepsia inadequadas, o risco de haver desenvolvimento de cepas resistentes a grande número de antibióticos aumenta consideravelmente. Não têm sido poucos os óbitos, sofrimentos e seqüelas resultantes das chamadas infecções hospitalares. Felizmente, vem aumentando a especialização de profissionais de saúde, nessa área de atuação, e a criação de centros de controle de infecção hospitalar.

A resistência desenvolvida pelas bactérias patogênicas aos antibióticos do grupo dos aminoglicosídeos pode ser classificada, de modo geral, em três categorias: a) resistência ribossômica; b) inativação enzimática dos aminoglicosídeos, e c) incapacidade de penetração através da parede celular.^{7,9,11,12}

A resistência ribossômica leva o antibiótico a perder sua afinidade de união ao ribossomo da bactéria. Este tipo de resistência tem sido encontrado em cepas de **Neisseria gonorrhoeae**, **Staphylococcus aureus** e **Pseudomonas aeruginosa**,¹² causadores de infecções de diversos órgãos e de gravidade variável.

A inativação enzimática é, sem dúvida, responsável pela maioria dos casos de resistência das bactérias aos aminoglicosídeos. Elas sintetizam enzimas que se ligam aos aminoglicosídeos, tornando-os incapazes de inibir a síntese de proteínas.⁹

A incapacidade de penetração dos aminoglicosídeos consiste fundamentalmente na diminuição ou bloqueio, pela proteína H_1 , dos pontos de união existentes na parte externa da parede celular (cátions Ca^{++} e Mg^{++}), justamente onde os aminoglicosídeos se ligam às bactérias.¹²

As bactérias estritamente anaeróbicas são resistentes aos aminoglicosídeos porque o transporte deles, através da membrana celular, é um processo ativo e dependente de oxigênio.⁹

2.3. FARMACOCINÉTICA

Os aminoglicosídeos, por serem cátions de elevada polaridade, praticamente não são absorvidos pelo tubo gastrointestinal: uma fração inferior a 1% da dose é absorvida, normalmente, após administração oral ou retal.¹¹ São, então, eliminados junto com as fezes praticamente inalterados. São bem absorvidos e tolerados pelas vias intramuscular e endovenosa. Como são altamente hidrossolúveis, pequenos volumes de solução tornam a injeção intramuscular mais praticável que com outros antibióticos. Porém, quando o paciente estiver gravemente enfermo, a absorção intramuscular pode estar diminuída, e, neste caso, a via de escolha é a endovenosa.⁹ São bem absorvidos por membranas serosas, pelo que não devem ser aplicados localmente por via subconjuntival, peritoneal ou pleural, especialmente os de alta toxicidade, como é o caso da neomicina.¹² Apresentam baixa penetração no sistema nervoso central, globo ocular, tecido pulmonar e secreções dos brônquios.¹²

O emprego dos aminoglicosídeos na antibioticoterapia quase sempre inicia com uma dose de ataque, seguida de uma dose de manutenção, ajustada de acordo com o desempenho renal e o volume corpóreo do paciente.⁹ A concentração inicial da droga deve ser determinada em função do peso do paciente. As doses subsequentes são somadas à quantidade da droga ainda no organismo. Assim pois, a excreção constitui o principal parâmetro para a determinação das doses de manutenção e as frequências com que

devem ser administradas.⁹

Em pacientes com função renal normal, a maior parte das doses de aminoglicosídeos aplicadas é recuperada nas primeiras 8 horas; depois de vários dias de tratamento, a taxa excretada na urina se iguala à dose administrada.¹² A eliminação é feita quase que inteiramente por filtração glomerular.²

Cuidados especiais devem ser seguidos na administração de aminoglicosídeos a pacientes com insuficiência renal, recém-nascidos e idosos, pois a excreção deles pode ser marcadamente retardada.¹¹

Em recém-nascidos, especialmente prematuros, há um maior espaço extracelular e uma função glomerular não bem desenvolvida. Em vista disso, costuma-se utilizar uma dose de manutenção maior e intervalos posológicos mais prolongados.⁹

A meia-vida dos aminoglicosídeos no sangue de indivíduos normais varia, geralmente, de 120 a 180 minutos. Se o indivíduo for portador de insuficiência renal, a meia-vida pode aumentar consideravelmente.^{1,7}

Os aminoglicosídeos podem atravessar a barreira placentária e atingir no feto concentração correspondente à metade da concentração encontrada no sangue materno, mas também podem atingir uma concentração equivalente à materna.¹

Não se recomenda o uso de aminoglicosídeos junto com diuréticos potentes, como furosemida, ácido etacrínico e bumetanida, pois potencializam os efeitos ototóxicos deles.^{5,8}

2.4. PRINCIPAIS AMINOGLICOSÍDIOS E SUAS INDICAÇÕES CLÍNICAS

Dos aminoglicosídeos liberados e empregados no tratamento de doenças infecciosas, destacam-se: estreptomicina, canamicina, gentamicina, tobramicina, amicacina, netilmicina e neomicina.⁴

2.4.1. Estreptomicina

A estreptomicina, isolada em 1943 de uma variedade de *Streptomyces griseus*, teve o seu relato feito por

Schatz, Bugie e Waksman em 1944.¹¹

Na prática médica, a estreptomicina (Sulfato de Estreptomicina[®]) é usada para administração por via intramuscular. Injeções endovenosas e intratecais são contraindicadas. Não se utiliza a administração oral, pois praticamente não é absorvida no tubo digestivo de indivíduos normais.^{1,2}

A estreptomicina distribui-se adequadamente pelos tecidos e líquidos orgânicos, mas não atravessa a barreira hemo-liquórica, ou atravessa muito pouco, quando o paciente apresenta meningite. Da dose administrada, 30% sofre inativação hepática.¹

Modernamente a estreptomicina está reservada para o tratamento de tuberculose, brucelose, peste e tularemia. Devido ao efeito sinérgico com a benzilpenicilina, tem sido empregada no tratamento de endocardite por **Streptococcus faecalis**.¹

A estreptomicina pode provocar efeitos ototóxicos, afetando principalmente a função vestibular.¹⁰

2.4.2. Canamicina

A canamicina foi isolada, em 1957, de **Streptomyces kanamyceticus** por Umezawa e colaboradores.¹¹

O sulfato de canamicina é comercializado em frascos, para uso parenteral, e em cápsulas, para uso oral. A via intramuscular é a preferida para aplicá-la, uma vez que tem excelente absorção.^{1,2}

A canamicina tem sido utilizada ocasionalmente na terapia de processos infecciosos provocados por microrganismos Gram-negativos, especialmente **Klebsiella**, **Enterobacter**, **Proteus** e **Escherichia coli**.^{1,12} Já foi empregada para tratamento da tuberculose em combinação com outros agentes ativos. Mas como o tratamento é prolongado e envolve a administração de grandes quantidades totais da substância, o risco de provocar ototoxicidade e nefrotoxicidade é grande.¹ A ototoxicidade, quando ocorre, afeta principalmente a função auditiva,¹² sendo por isso bem pouco utilizada na atualidade.

2.4.3. Gentamicina

A gentamicina foi descoberta e estudada inicialmente por Weinstein e colaboradores, em 1963, e isolada, purificada e caracterizada por Rosselot e colaboradores, em 1964.¹¹ É obtida do actinomiceto **Micromonospora purpurea**, e consiste da mistura de três substâncias: gentamicina C₁, C₂ e C_{1A}.² A apresentação oficial é o sulfato de gentamicina (Gentamicina®), Garamicina®), nas formas de loção, creme, loção oftâmica e solução. Como a apresentação para uso parenteral contém preservativos, não é adequada para uso intratecal.¹¹

A gentamicina tem sido o antibiótico do grupo dos aminoglicosídeos preferido em hospitais onde não tem havido problemas sérios de resistência bacteriana.²

A penetração no interior do líquido cerebrospinal pela gentamicina é baixa.¹¹

Devido à elevada toxicidade da gentamicina, seu emprego deve ser restrito à terapia de infecções com risco de vida e naquelas onde um outro agente menos tóxico se mostrar ineficaz. Embora ainda não se disponha de qual a concentração plasmática tóxica, níveis máximos superiores a 10µg/ml por mais de 10 dias foram associados a nefrotoxicidade.¹¹

Tem sido usada em combinação com uma penicilina ou cefalosporina, especialmente contra **Pseudomonas aeruginosa**, **Staphylococcus aureus**, **E.coli**, **Enterobacter**, **Klebsiella**, **Serratia**¹ e outras espécies resistentes a antibióticos menos tóxicos, como as que produzem infecções do trato urinário, bacteremia, meningite, ventriculite cerebral, queimaduras infectadas, osteomielite, pneumonia, peritonite e otite.¹¹

A gentamicina pode produzir ototoxicidade irreversível, e, neste caso, a função vestibular normalmente é a mais atingida.¹² Para alguns autores, é o mais nefrotóxico dos aminoglicosídeos usados habitualmente.¹¹

2.4.4. Tobramicina

A tobramicina é um dos componentes do complexo nebramicina, obtido em 1967 de culturas de **Streptococcus tenebrarius**.¹¹ É comercializada na forma de sulfato de tobramicina (Tobramina®) para aplicação parenteral. Pode ser administrada tanto por via intramuscular como por via endovenosa. A maior parte da dose aplicada é excretada por via renal em 24 horas.^{2,12}

Fundamentalmente a tobramicina tem as mesmas indicações que a gentamicina, mas apresenta maior atividade contra **Pseudomonas aeruginosa**.¹² Indicada no tratamento de bacteremia, osteomielite e pneumonia causadas por **Pseudomonas**.¹¹ De modo geral, é empregada em sinergismo com carbenicilina ou ticarcilina.¹¹ Tem também atividade contra **Escherichia coli**.¹

A difusão através da barreira hemo-liquórica é baixa; daí não alcançar concentrações suficientes para o tratamento de meningite.¹

A tobramicina é considerada por alguns autores menos ototóxica e nefrotóxica que a gentamicina.^{11,12}

2.4.5. Amicacina

A amicacina é o mais novo aminoglicosídeo disponível para uso, derivado semi-sintético da canamicina. É comercializada na forma de sulfato de amicacina (Briclin®, Amicacina®, Novamin®).^{2,11}

A absorção por via intramuscular da amicacina é rápida,¹¹ e por via oral praticamente inexistente.¹²

Tem um espectro de ação bastante amplo, e desempenha papel importante no tratamento de infecções por bactérias Gram-negativas resistentes à gentamicina e à canamicina.⁷ Alguns hospitais, todavia, restringem o uso da amicacina como forma de evitarem a emergência de cepas resistentes.

A amicacina é ativa contra cepas de **Serratia**, **Proteus**, **Pseudomonas aeruginosa**, **Klebsiella**, **Enterobacter**, **Escherichia coli** e **Mycobacterium tuberculosis**. Tem-se verificado resistência a esse antibiótico entre cepas de

Acinetobacter, Providencia, Flavobacter e Pseudomonas que não a espécie **aeruginosa**.¹¹

Como todos os aminoglicosídeos, é potencialmente nefro-, oto- e neurotóxica. Quando ocorre a ototoxicidade, a função auditiva é a mais atingida.¹

2.4.6. Neomicina

A neomicina é um antibiótico de largo espectro de ação, obtido de cepas de **Streptomyces fradiae**, e comercializado na forma de sulfato de neomicina (Neobacter[®], Neomicetin[®]) para emprego tópico e oral.^{1,2}

A neomicina é o mais tóxico de todos os aminoglicosídeos.² Praticamente não é absorvida por via oral,¹² mas o é por membranas serosas, ferimentos e úlceras gastroduodenais.¹¹ A administração oral, em casos de coma hepático, permite a absorção de pequenas quantidades; aí, se houver insuficiência renal, pode alcançar níveis tóxicos capazes de provocar deficiência auditiva. E se o uso for prolongado, pode levar a um hipercrecimento de **Candida** no intestino, causando diarreia. Para evitar isto, costuma-se, nesses casos, administrá-la junto com nistatina.¹²

Raramente a neomicina é empregada por via parenteral, devido à toxicidade elevada. Se necessitar ser empregada, a dose por injeção intramuscular é de 250mg a cada 6 horas.¹¹

Tem atividade contra **Escherichia coli**, **Enterobacter aeruginosa**, **Klebsiella pneumoniae**, **Pasteurella**, **Salmonella**, **Shigella**, **Haemophilus influenzae**, **Neisseria meningitidis**, **Vibrio cholerae**, **Bordetella pertussis**, **Bacillus anthracis**, **Corynebacterium diphtheriae**, **Staphylococcus aureus**, **Streptococcus faecalis** e **Mycobacterium tuberculosis**, entre outros.¹¹

Têm sido observadas reações de hipersensibilidade, principalmente com erupções cutâneas, em 6-8% dos pacientes nos quais se aplicou neomicina topicamente.¹¹

Ao lado da dehidroestreptomicina, a neomicina é considerada o aminoglicosídeo de maior potencial para

causar deficiência auditiva; a disfunção vestibular é menos frequente.¹²

2.4.7. Netilmicina

A netilmicina, antibiótico semi-sintético obtido da sisomicina, é comercializada na forma de sulfato de netilmicina (Netromicina®), estável e hidrossolúvel, para ser administrada por via intramuscular ou endovenosa. Possui um espectro de ação muito semelhante ao da gentamicina e tobramicina, porém menos ativa contra **Pseudomonas**.¹²

Em estudos realizados com animais, observou-se que a netilmicina tem menor potencial para causar ototoxicidade e nefrotoxicidade, quando comparada com os outros aminoglicosídeos.^{2,9,10}

2.5. OTOTOXICIDADE DOS AMINOGLICOSÍDIOS

Em condições de normalidade, pode-se caracterizar, resumidamente, o funcionamento do aparelho auditivo como segue: as ondas sonoras que chegam ao ouvido externo fazem vibrar a membrana timpânica; esta faz a cadeia ossicular do ouvido médio movimentar-se, o que leva a janela oval a vibrar. No ouvido interno, as vibrações produzem deslocamento da perilinfa nas rampas vestibular e timpânica e movimentos ondulatórios ao longo da membrana basilar. A nível de Órgão de Corti, a energia física das vibrações se transforma em influxo nervoso, que é, por último, conduzido ao córtex cerebral através das vias aferentes auditivas.⁶

Todos os antibióticos do grupo dos aminoglicosídeos têm potencial para interferir sobre a estrutura sensorial e funcionamento da cóclea e labirinto e, conseqüentemente, provocar disfunção auditiva e vestibular.^{1,4,8}

Embora os autores não cheguem a um denominador comum, em

média, 2 a 12% dos pacientes submetidos a tratamento com aminoglicosídeos tiveram alguma perda auditiva em testes audiométricos realizados, e 1 a 3% tiveram problemas de disfunção vestibular.¹⁰

O mecanismo pelo qual esses antibióticos agem para causar deficiência auditiva e vestibular está relacionado com a acumulação deles na perilinfa e endolinfa e com a eliminação lenta para a corrente sanguínea.¹² Nesses líquidos, a vida-média dos aminoglicosídeos pode alcançar um índice 5 a 6 vezes superior ao do soro.¹¹

A persistência dos aminoglicosídeos na perilinfa e endolinfa leva à destruição de células sensoriais ciliadas do Órgão de Corti e da crista ampular do labirinto, células estas que não têm capacidade de se regenerarem. Também ocorre fusão de cílios, transformando-os em cílios maiores. Mais ainda, interferem no transporte ativo essencial à manutenção do equilíbrio iônico da endolinfa, modificando as concentrações de íons e comprometendo a atividade elétrica e condução nervosa.¹¹

Doses elevadas, tratamento prolongado, insuficiência renal, desidratação ou o uso concomitante de diuréticos potentes são fatores que potencializam os efeitos ototóxicos dos aminoglicosídeos.^{1,2}

Por outro lado, doses bem ajustadas e cuidados adequados em relação aos fatores acima citados diminuem seus riscos.

O grau de disfunção está relacionado com o número de células ciliares sensoriais destruídas ou alteradas. Como estas células tendem a sofrer decréscimo com a idade, mesmo em indivíduos que não tiveram problemas auditivos, o efeito dos aminoglicosídeos em pessoas idosas é quase sempre maior.¹¹

A lesão da audição progride da base da cóclea, onde os sons de alta frequência são percebidos, para o ápice, onde são percebidos os de baixa frequência.¹¹

Os sintomas de que está havendo lesão coclear, se o indivíduo está sendo submetido a tratamento com aminoglicosídeos, iniciam com tinido, sensação de pressão nos ouvidos e dificuldade para perceber sons de alta frequência.¹² Já o início de lesão vestibular, neste mesmo indivíduo, se manifesta por nistagmo, vertigem, náuseas e vômitos.¹¹

Considerando todos esses aspectos comentados, é recomen-

dável que todos os indivíduos, ao serem submetidos à antibiótico-terapia com aminoglicosídeos, tanto quanto possível, sejam monitorizados durante o tratamento, tanto para a dosagem do seu nível sérico, como para sua possível toxicidade.

2.6. OUTRAS REAÇÕES ADVERSAS DOS AMINOGLICOSÍDIOS

Quando se lê um trecho na literatura especializada, além do problema de ototoxicidade, citam-se outros; dentre esses, dois deles se destacam, a saber: a nefrotoxicidade e a neurotoxicidade causadas por aminoglicosídeos. Na sequência, trataremos desses dois assuntos.

2.6.1. Nefrotoxicidade

Embora a incidência de nefrotoxicidade provocada por aminoglicosídeos em pacientes submetidos a tratamento seja difícil de se determinar, acredita-se que ela esteja em torno de 4%.¹¹

Os aminoglicosídeos podem se acumular no córtex renal e na urina.¹ O acúmulo ocorre quando há uma leve redução da filtração glomerular.¹¹

A nefrotoxicidade parece estar intimamente relacionada à duração do tempo em que os níveis mínimos permaneçam acima de 2µg/ml, para a gentamicina, tobramicina e netilmicina, e maior que 10µg/ml, para a canamicina e a ampicacina.⁹

A administração contínua do antibiótico leva o paciente a uma insuficiência renal oligúrica. Este estado tem algum potencial de reversão, embora possa vir a ser necessário a realização de uma diálise peritoneal. Se o paciente sofre de uma insuficiência renal significativa, talvez nunca recupere a diurese.⁹

A nefrotoxicidade geralmente ocorre em pacientes idosos, pacientes desidratados, debilitados e portadores de nefropatia preexistente. A nefrotoxicidade pode vir aos poucos, inclusive após o tratamento com aminoglicosí-

dios, ou pode se desenvolver de modo explosivo, em 1 a 2 dias de tratamento.⁹

A vida-média dos aminoglicosídeos no tecido renal pode chegar a ser até sessenta vezes maior que a do soro do paciente.¹²

Todos os aminoglicosídeos são nefrotóxicos.⁴ Eles causam intumescimento das células renais e o aparecimento de vacúolos citoplasmáticos. Na sequência do tratamento, se o paciente apresentar sensibilidade, eventualmente pode ocorrer necrose tubular.²

Clinicamente, os primeiros efeitos nefrotóxicos dos aminoglicosídeos incluem proteinúria.²

É recomendável que se determine a concentração dos aminoglicosídeos no soro dos pacientes no quinto dia de tratamento e nos dias subsequentes, para se detectar se está ou não havendo acúmulo da droga. Só 1% dos pacientes que tomaram doses individualizadas de gentamicina tiveram problemas renais.¹⁰

Como a maioria dos pacientes que recebe aminoglicosídeos, por estar muito doente, recebe também outros agentes nefrotóxicos, acaba sendo difícil de se afirmar qual das drogas é a maior responsável pelos efeitos causados.¹⁰ Já em crianças, como os aminoglicosídeos são eliminados mais rapidamente, os riscos são menores.

2.6.2. Neurotoxicidade

Todos os aminoglicosídeos podem causar bloqueio neuromuscular a nível de sistema nervoso autônomo, podendo levar à paralisia respiratória. Este efeito adverso é associado com a administração de altas doses de aminoglicosídeos. O risco é maior se a administração for via intraperitoneal ou intrapleural. O bloqueio neuromuscular é mais comum de ocorrer em pacientes que ingerem outras drogas concomitantemente, como anestésicos e agentes neuromusculares, ou em pacientes com miastenia gravis e hipocalcemia. O bloqueio neuromuscular pode ser combatido com gluconato de cálcio. Desde que os médicos se consci-

entizaram desse efeito adverso dos aminoglicosídeos, a sua incidência tem sido bastante incomum.^{11,12}

3. CONCLUSÕES

Com base nos dados obtidos na literatura consultada, podemos concluir:

- 3.1. Todos os antibióticos pertencentes ao grupo dos aminoglicosídeos têm potencial para produzir deficiência auditiva, disfunção vestibular, nefrotoxicidade e bloqueio neuromuscular.
- 3.2. A incidência de deficiência auditiva por uso de aminoglicosídeos está em torno de 2 a 12%; a de disfunção vestibular, de 1 a 3%, e a de nefrotoxicidade, de 4%.
- 3.3. Doses individualizadas, boa hidratação, dosagens da concentração de aminoglicosídeos no soro de pacientes submetidos à antibioticoterapia no quinto dia, bem como nos dias subsequentes, são fatores que ajudam a prevenir os efeitos tóxicos dessas substâncias.
- 3.4. A automedicação com aminoglicosídeos pode trazer sérias consequências, pois o uso de outras drogas, como, por exemplo, diuréticos potentes, agravam a toxicidade desse antibiótico.
- 3.5. Pacientes em terapêutica prolongada com aminoglicosídeos devem ser submetidos a testes audiométricos seriados.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMATO NETO, V.; LEVI, C.G.; LOPES, H.V.; MENDONÇA, J.S.; BALDY, J.L.S. Antibióticos na prática médica. 3.ed. São Paulo, Sarvier, 1985. p.19-77.
2. AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. Drug evaluations. Philadelphia, W.B. Saunders, 1986. p.1433-47.
3. BIER, O. Bacteriologia e imunologia. 18.ed. São Paulo, Edições Melhoramentos, 1977. p.159.
4. CHOCAIR, P.R. & SABBAGA, E. Iatrogenia em nefrologia. In: LACAZ, C.S.; CORBETT, C.E.; COSSERMELLI, W. Iatrofarmacogenia. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1980. p.136-9.
5. HANSTEN, P.D. Interações medicamentosas. 5.ed. Revinter, 1989. p.219-25.
6. LACERDA, A.P. Audiologia clínica. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. 1976. 199p.
7. McCRAKEN, G.H. & NELSON, J.D. Antimicrobial therapy for newborns: practical application of pharmacology to clinical usage. New York, Grune & Stratton, 1977. p.29-45.
8. MELMON, K.L. & MORRELLI, H.F. Clinical pharmacology. 2.ed. New York, MacMillan Publishing, 1978. p.754-8.
9. PANCOAST, S.J. Antibióticos aminoglicosídeos em uso clínico. In: NEU, H.C. Clínicas médicas da América do Norte. Interlivros, 1988. p.603-27. v.3.
10. REESE, R.E.; SENTOCHNIK, D.E.; DOUGLAS, R.G.; BETTS, R.F. Handbook of antibiotics. Boston. p.153-67.
11. SANDE, M.A. & MANDELL, G.L. Agentes antimicrobianos. In: GILMAN, A.G.; GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. As bases farmacológicas da terapêutica. 6.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1983. p.1018-34. v.2.
12. SIMON, C.; STILLE, W.; PEREA, E.J. Manual de terapêutica antimicrobiana. 5.ed. Barcelona, Salvat, 1982. p.178-205.