HOSPITAL EVANGÉLICO DE CACHOEIRO DE ITAPEMIRIM HECI
RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL DE FARMÁCIA COM ÊNFASE EM ATENÇÃO AO PACIENTE CRÍTICO

MARIANA MARCARINI ZAVA

AMINOGLICOSÍDEOS E NEFROTOXICIDADE: UMA REVISÃO DOS MECANISMOS DE LESÃO RENAL E ABORDAGENS CLÍNICAS PARA MINIMIZAÇÃO DO RISCO

CACHOEIRO DE ITAPEMIRIM – ES
FEVEREIRO/2026

AMINOGLICOSÍDEOS E NEFROTOXICIDADE: UMA REVISÃO DOS MECANISMOS DE LESÃO RENAL E ABORDAGENS CLÍNICAS PARA MINIMIZAÇÃO DO RISCO

AMINOGLYCOSIDES AND NEPHROTOXICITY: A REVIEW OF THE MECHANISMS OF KIDNEY INJURY AND CLINICAL APPROACHES TO MINIMIZE RISK

ZAVA, Mariana Marcarini[1]
RIBEIRO, Gustavo Zigoni de Oliveira[2]
COELHO, Bernardo Toledo[3]

RESUMO

Os aminoglicosídeos são antibióticos utilizados principalmente em infecções graves causadas por bactérias Gram-negativas. A nefrotoxicidade é uma característica marcante dessa classe de antibióticos. O estudo tem como objetivo abordar de forma geral os mecanismos envolvidos na nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeos e discutir as estratégias clínicas relacionadas à redução do dano renal. Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, com publicações coletadas nos bancos de dados: PubMed e LILACS, além da consulta ao recurso clínico UpToDate. Foram incluídos 19 estudos, e obteve-se como resultados principais que os aminoglicosídeos causam nefrotoxicidade principalmente, pela acumulação nas células tubulares renais, causando lesão ou morte celular, como também através da redução da filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal. Evidências sugerem que regimes de dose única diária, associados à monitorização terapêutica adequada, podem reduzir o risco de nefrotoxicidade sem comprometer a eficácia antimicrobiana. Entretanto, em pacientes com comprometimento renal, o regime tradicional pode ser preferível. Assim, a individualização da terapia, o monitoramento farmacocinético e a adoção de estratégias preventivas são fundamentais para otimizar o uso clínico dos aminoglicosídeos e minimizar suas complicações renais.

Palavras-chave: Aminoglicosídeos; Injúria Renal Aguda; Insuficiência Renal; Rim.

[1] Farmacêutica, Residente do Programa de Residência Multiprofissional em Atenção ao Paciente Crítico, do Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim-ES, mariana_zava@hotmail.com.

[2] Orientador: Enfermeiro, Mestre em Administração de Empresas, Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim-ES, gustavo.zigoni@gmail.com.

[3] Coorientador: Farmacêutico Bioquímico, Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim-ES, bernardot.coelho@hotmail.com.

INTRODUÇÃO

Os antibióticos representam um dos maiores avanços da medicina moderna, responsáveis por reduzir a mortalidade e morbidade associadas às infecções bacterianas. O desenvolvimento dessas drogas ocorreu principalmente durante o século XX, com a identificação das principais classes, como arsfenaminas (1910), beta-lactâmicos (1929), sulfonamidas (1935), aminoglicosídeos (1943), tetraciclinas (1945), anfenicóis (1947), lipopeptídeos (1947), macrolídeos (1950), oxazolidinonas (1952), glicopeptídeos (1953), estreptograminas (1953), ansamicinas (1957), quinolonas (1962) e lincosamidas (1963). Cada uma dessas classes apresenta diferentes mecanismos de ação que têm possibilitado o combate a uma ampla diversidade de patógenos (Aminov, 2016).

Os aminoglicosídeos (AMG) são antibióticos potentes de amplo espectro que agem por meio da ligação ao ribossomo bacteriano, impedindo a síntese de proteínas. O surgimento dos AMGs como classe terapêutica teve início com o isolamento da estreptomicina, obtida a partir do actinomiceto bacteriano do solo chamado *Streptomyces griséus*, em 1943. Sua caracterização levou ao desenvolvimento dos demais antibióticos da classe. Por possuírem amplo espectro de atividade, encarregam-se um papel importante terapêutico antibacteriano, especialmente em casos de infeções graves causadas por bactérias Gram-negativas. São usados com sucesso no tratamento de pacientes com fibrose cística que sofrem de infecções pulmonares graves e recorrentes e, de forma geral, no tratamento de pacientes com infecções bacterianas graves (Jospe-Kaufman, Siomin, Fridman, 2020).

São particularmente potentes contra bactérias gram-negativas como membros da família Enterobacteriaceae, incluindo *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, e a Pseudomonas Aeruginosa principalmente no trato respiratório. Sobre as gram-positivas, são ativos contra *Staphylococcus aureus.* Muitas espécies de *Mycobacterium também* são suscetíveis a aminoglicosídeos, incluindo *Mycobacterium tuberculosis, M. fortuitum, M. chelonae e M. avium* Entretanto, de todos os aminoglicosídeos disponíveis atualmente para uso clínico,

destacam-se cinco principais, a estreptomicina, a gentamicina, a neomicina, a tobramicina e a amicacina (Krause, *et al*., 2016).

A estrutura química desta classe, é composta por dois ou mais aminoaçúcares unidos por uma ligação glicosídica ao núcleo de hexose (aminociclitol), que comumente se encontra em posição central. Apresentam a presença de grupamentos nitrogenados, sendo moléculas polares, solúveis em água, logo, encontram-se protonadas em pH fisiológico. Assim, esse modelo de estrutura influencia a farmacocinética e farmacodinâmica da classe, ou seja, sua entrada na célula bacteriana e seu mecanismo de ação, incluindo sua toxicidade (BARP, 2022). A Figura 1 e 2 representam a estrutura química gentamicina e tobramicina.

Figura 1- Gentamicina

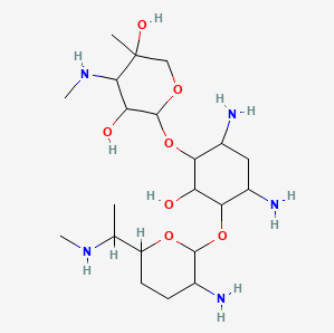
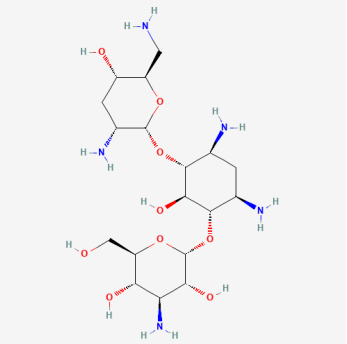


Figura 2- Tobramicina



Fonte: PubChem

Tratam-se de drogas clinicamente importantes, utilizadas em todo o mundo, no tratamento de condições infecciosas, incluindo em pacientes hospitalizados. Os antibióticos aminoglicosídeos exercem seu efeito antibacteriano ligando-se diretamente a subunidade 30S do RNA ribossomal (rRNA) bacteriano, impedindo a síntese de proteínas bacteriana, ou levando a produção de proteínas defeituosas, levando a morte celular. Por esses antibióticos serem catiônicos (carga positiva), interagem com a membrana das bactérias, que são dotadas de estruturas negativas. Isso provoca um desequilíbrio eletrostático na membrana, alterando sua permeabilidade. Dessa forma, tanto os AMGs, como outras substancias, conseguem penetrar mais facilmente na célula bacteriana, podendo levar a morte da mesma (Gazineo, *et al.*, 2023).

A toxicidade celular é característica marcante dos aminoglicosídeos, em função de sua absorção para o meio intracelular. Esta classe de antimicrobianos são

potencialmente nefrotóxicos, por isso o risco é maior em pacientes com insuficiência renal e naqueles que recebem doses altas de antimicrobiano ou que realizam uma terapia prolongada. As lesões renais são induzidas pelo acúmulo dos aminoglicosídeos nas células nefróticas, mesangiais, causando desequilíbrio nos mecanismos da filtração glomerular e tubular, além de aumentar os níveis séricos de creatinina, edema intracelular, apoptose e necrose das células do túbulo proximal, devido à endocitose seletiva e acumulação nessa porção proximal (Cunha, *et al*., 2017).

Considerando o potencial nefrotóxico associado ao uso de aminoglicosídeos, definiu-se como problema de pesquisa a seguinte questão: De que forma os aminoglicosídeos promovem o dano renal e quais medidas clinicas podem ser adotadas para reduzir a nefrotoxicidade? Diante disso, estabeleceu-se como objetivo geral deste artigo abordar de forma geral os mecanismos envolvidos na nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeos e discutir as estratégias clínicas relacionadas à redução do dano renal.

METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão narrativa de literatura, realizada entre março e novembro de 2025. Com vistas a alcançar o objetivo desta pesquisa, a seguinte pergunta norteadora foi utilizada: De que forma os aminoglicosídeos promovem o dano renal e quais medidas clínicas podem ser adotadas para reduzir a nefrotoxicidade?

Para tal, foram selecionadas publicações nas bases de dados: *United States National Library of Medicine* (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). No entanto, a base SciELO não apresentou registros compatíveis com os critérios de inclusão, motivo pelo qual não foram incluídos artigos dessa fonte. Para a seleção dos estudos que compõem esta revisão, foram inseridos nas bases de dados os termos Nephrotoxicity and Aminoglycosides, combinados por meio do operador booleano “AND”.

Para o limite de busca, os termos restringiram-se aos campos de título e resumo (Title/Abstract), e os critérios de inclusão estabelecidos consideraram artigos completos gratuitos, publicados entre os anos de 2010 a 2025 em português, inglês e espanhol, sem restrições de área geográfica, resultando em 131 artigos, e foram incluídos somente as publicações que respondiam ao objetivo do estudo na analise do titulo e do resumo. A inclusão de artigos dos últimos 15 anos justifica-se à presença de conceitos fundamentais para o tema, não contemplados em publicações mais recentes. Foram incluídos artigos, capítulos de livro, teses e dissertações, que abordassem sobre a classe de aminoglicosídeos, nefrotoxicidade em adultos, e estudos *in vitro* e *in vivo* (animais e humanos).

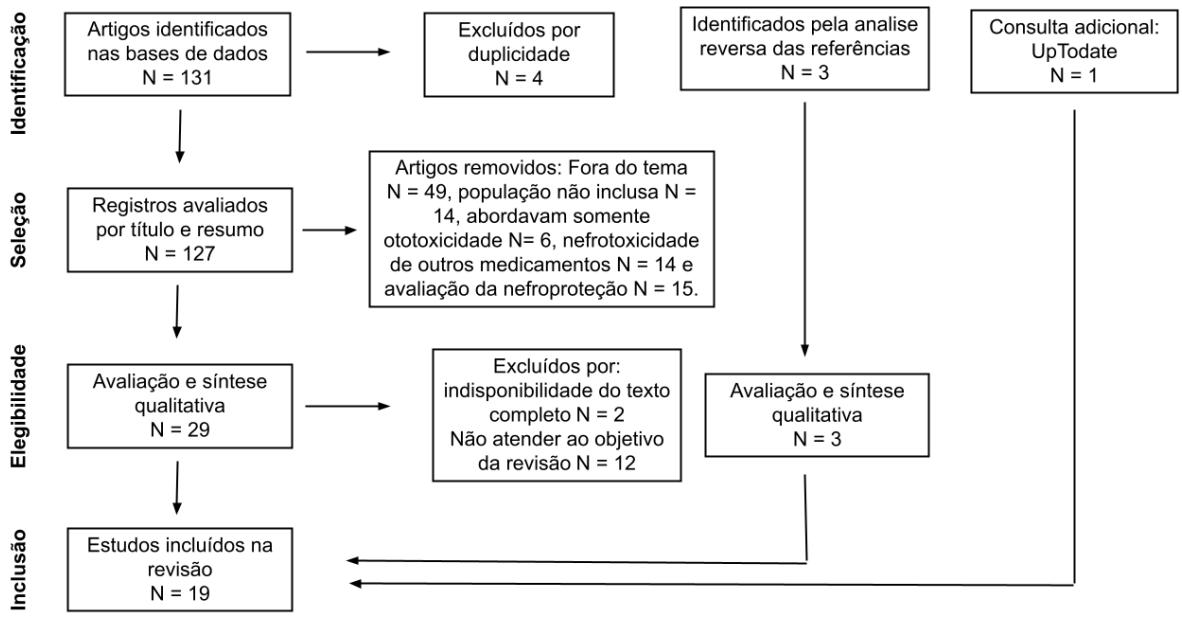
Como critérios de exclusão foram descartados aqueles que não se enquadram nos objetivos do estudo quando analisados os textos completos, que não possuíam o documento completo para acesso, documentos duplicados, estudos com neonatos ou idosos, também foram desconsiderados os estudos que investigavam o uso de substâncias farmacológicas com potencial efeito protetor frente à toxicidade renal induzida por aminoglicosídeos, estudos com pouco aporte bibliográfico e que não abordavam diretamente sobre a nefrotoxicidade por AMG.

Além das bases indexadas, também foi consultado o recurso clínico UpToDate®, utilizado como material complementar para obtenção de informações específicas relacionadas à dosagem de aminoglicosídeos. Essa fonte não integrou os critérios de busca nem o processo de seleção dos estudos, sendo empregada apenas para complementar aspectos práticos que não estavam suficientemente detalhados nas publicações incluídas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A filtragem dos artigos foi realizada no dia 25 de março de 2025, resultando inicialmente em 131 publicações. Esses registros foram exportados para a plataforma Rayyan, onde foi conduzida a triagem com base na leitura dos títulos e resumos, seguindo os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Após a triagem inicial, foram excluídos: 4 duplicados, 12 estudos voltados

exclusivamente para populações pediátricas ou neonatais, 2 direcionados a idosos, 2 com acesso restrito, 6 que abordavam apenas ototoxicidade, além de 15 que investigavam o uso de substâncias com potencial efeito protetor contra a nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeos, e 14 por abordarem nefrotoxicidade relacionada a medicamentos que não pertencem à classe dos aminoglicosídeos. Ademais, 61 artigos foram excluídos por estarem fora do tema desta revisão, abordando temáticas não relacionadas aos mecanismos de nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos, à medidas clínicas para redução da lesão renal ou a aspectos relacionados à dosagem. Dessa forma, foram incluídos 15 artigos para compor a amostra bibliográfica inicial desta revisão. Adicionalmente, foram incorporados 3 artigos identificados por meio de busca por referência cruzada, realizada a partir da análise das listas bibliográficas dos estudos selecionados, reunindo 18 artigos incluídos na análise final, somado a uma fonte adicional ao UptoDate, totalizando 19 estudos, conforme a Figura 3 abaixo:



Fonte: A autora (2025)

A análise dos estudos incluídos evidencia que a Lesão Renal Aguda (LRA) constitui um diagnóstico frequentemente encontrado tanto em ambientes hospitalares quanto em contextos pré-hospitalares e pode afetar até 60% dos pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva. Pesquisas epidemiológicas

indicam que a nefrotoxicidade representa a terceira principal causa de LRA, impulsionada pelo uso de medicamentos com potencial para provocar lesões nos rins. A nefrotoxicidade induzida por medicamentos é caracterizada por qualquer dano renal causado, seja de forma direta ou indireta, por agentes farmacológicos. Existe vários mecanismos para que isso ocorra, a depender do agente causador (Sales, Foresto, 2020).

A definição de LRA segundo as Diretrizes de Prática Clínica do KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) de 2012, mostra-se diagnosticada quando qualquer um dos seguintes critérios for atendido:

1. Aumento da creatinina sérica ≥ 0,3 mg/dL (≥ 26,5 µmol/L) em até 48 horas;
2. Aumento da creatinina sérica ≥ 1,5× em relação aos valores basais nos sete dias precedentes;
3. Volume urinário < 0,5 mL/kg/h por pelo menos 6 horas.

Os antibióticos representam uma das classes de medicamentos mais utilizadas em ambientes hospitalares, sendo administrados a mais da metade dos pacientes internados. Episódios frequentes de reações adversas a medicamentos (RAM) têm sido observados após o uso de terapia antimicrobiana, sendo a lesão renal a complicação mais significativa e comum relacionada a esses fármacos. Entre os antibióticos com maior potencial nefrotóxico, destacam-se os aminoglicosídeos, como gentamicina e amicacina, devido às suas altas taxas de toxicidade renal associadas (Khalili, Bairami, Kargar, 2013).

Embora os AMGs serem amplamente utilizados, é estimado que 25% de todos os pacientes tratados com esses medicamentos desenvolvam danos renais. Esses antibióticos exercem seus efeitos tóxicos através de três mecanismos gerais, como: toxicidade tubular renal, redução da filtração glomerular e redução do fluxo sanguíneo renal (Dobrek, 2023).

- Toxicidade tubular renal

O principal mecanismo de nefrotoxicidade causada por AMGs se dá pelo seu acúmulo nas células do túbulo proximal. Esse acúmulo é facilitado por um complexo endocítico específico, chamado megalina-cubulina (Shibeshi, et al., 2019). São

receptores expressados no epitélio tubular proximal, responsável por transportar uma variedade de subsatâncias e certos xenobióticos, por endocitose para as células tubulares (Rodrigues, 2013). Desta forma, também transporta os antibióticos aminoglicosídeos para essas células. Ou seja, são filtrados livremente através do glomérulo e, subsequentemente, aproximadamente 5 a 10% da dose acumulam-se nas células epiteliais do túbulo proximal, onde exercem seu efeito tóxico (Shibeshi, et al., 2019).

Uma vez dentro das células renais, esses fármacos atingem organelas células, como lisossomos (seguido pela inibição de enzimas degradantes), o complexo de Golgi, o retículo endoplasmático e para o interior das mitocôndrias, onde induzem apoptose e necrose. É ressaltado que os aminoglicosídeos estão entre os fármacos que promovem lesão renal ao entrar nas células tubulares, e causam disfunção mitocondrial prejudicando o manejo energético das células, comprometendo sua integridade e adesão à membrana basal. Além disso, ocorre uma superexpressão de proteínas adesivas e aumento do estresse oxidativo (Dobrek, 2023).

Esses antibióticos são direcionados ao compartimento lisossômico, onde se acumulam progressivamente. No interior dos lisossomos, os aminoglicosídeos inibem a atividade de enzimas lisossômicas, comprometendo a função degradante dessas organelas. Como consequência, ocorre o acúmulo de fragmentos de membranas e organelas danificadas, formando os chamados corpos mieloides. Esse acúmulo intracelular desencadeia um processo de lesão celular progressiva, que pode evoluir para morte celular, manifestando-se clinicamente como tubulopatia proximal e/ou LRA (Perazella, 2018).

Como os túbulos proximais são responsáveis pela reabsorção de substâncias importantes, Sales e Foresto (2020) ressaltam que, outro efeito adverso observado são os distúrbios eletrólitos, devido à maior excreção de eletrólitos, podendo resultar em por exemplo hipocalemia e hipomagnesemia.

- Filtração glomerular reduzida

A nível glomerular, os aminoglicosídeos induzem a contração de células mesangiais, resultando na diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) (Wargo,

Edwards, 2014). O conceito de células mesangiais, está relacionado a sua função de produzir componente estruturais dos glomérulos, regular a contração do glomérulo e do fluxo capilar intraglomerular, e consequentemente, da taxa de filtração glomerular em casa néfron (Younes-Ibrahim, 2013).

Segundo Wargo e Edwards (2014), dessa forma, a contração das células mesangiais ativada pelos aminoglicosídeos leva a redução da filtração glomerular. Essa contração parece estar relacionada com o aumento de cálcio intracelular, que são causados pelos AMGs através de vários fatores, como: secreção do fator ativado de plaquetas, ativação do sistema renina-angiotensina renal; produção e ação de vasoconstritores como a endotelina 1 e o tromboxano A2 resultantes da disfunção endotelial, aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs) e do estresse oxidativo. Ao aumentar os níveis de cálcio intracelular por meio desses mecanismos, as células mesangiais do músculo liso se contraem, levando à diminuição da TFG.

- Redução do fluxo sanguíneo renal

Além dos danos celulares diretos, a nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos envolve também alterações hemodinâmicas renais, especialmente a redução do fluxo sanguíneo renal. Inicialmente, após a lesão do túbulo proximal, essa redução ocorre como um mecanismo compensatório, com o objetivo de minimizar a perda de fluidos e eletrólitos. No entanto, esse mecanismo acaba se agravando com a liberação de substâncias vasoconstritoras, como a endotelina-1 e o tromboxano A2, que provocam o estreitamento dos vasos renais e aumentam a resistência ao fluxo sanguíneo. Como consequência, menos sangue chega aos glomérulos, o que reduz a taxa de filtração glomerular (TFG) e piora ainda mais a função dos rins (Dobrek, 2023; Wargo, Edwards, 2014).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E FATORES DE RISCO

As manifestações clínicas relacionadas a lesão renal causada por AMGs incluem aumento da creatinina plasmática, ureia e outros produtos metabólicos do organismo, proteinúria, enzimúria, aminoacidúria, glicosúria e alterações eletrolíticas

(como hipocalcemia e hipomagnesemia). Acompanhado a esses achados, pode manifestar-se por disfunção da excreção renal não oligúrica ou mesmo poliúrica (Lopez-Novoa, *et al*., 2011).

De acordo com estudos prévios, a lesão renal por aminoglicosídeos começa a se manifestar cerca de 5 a 10 dias após o inicio do tratamento. Durante o estudo realizado por Khalili, Bairami, Kargar (2013), os pacientes manifestaram IRA por gentamicina e amicacina dentro desse período, confirmando resultados.

Há fatores de risco que estão associados a nefrotoxicidade por aminoglicosídeos, como idade avançada, função renal reduzida, desidratação, gravidez, redução de massa renal, disfunção hepática e hipotireoidismo. E, fatores de risco relacionados ao tratamento, como maior duração do tratamento incluindo doses únicas ou divididas, e quando associados a outras classes de medicamentos que possuem efeito nefrotóxico, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), diuréticos, anfotericina B, cisplastina, ciclosporina, meios de contraste iodado, vancomicina e cefalosporina (Khalili, Bairami, Kargar, 2013; Lopez-Novoa, *et al*., 2011).

Nielsen *et al.* (2025) citaram em seu estudo que, nos trabalhos em que foi identificado um aumento significativo na incidência de lesão renal aguda associada ao uso de aminoglicosídeos, os pacientes acometidos, em sua maioria, apresentavam idade avançada e faziam uso concomitante de AINES, o que pode ter contribuído para a maior susceptibilidade ao dano renal.

ADMINISTRAÇÃO POR REGIME CONVENCIONAL E/OU INTERVALO ESTENDIDO

Os aminoglicosídeos são usados geralmente através de dois esquemas distintos: regime convencional (tradicional) e intervalo estendido. O regime tradicional envolve a administração de uma dose baseada no peso dividida duas a três vezes ao dia. No caso de infeções gram-negativas, as doses de ataque são geralmente 2,5 a 3mg/kg, e a dose de manutenção 2mg/kg a cada oito horas, no caso de gentamicina ou tobramicina. Para amicacina, dose de ataque usual é de 7,5 a 10mg/kg e manutenção de 15mg/kg a cada 8 ou 12 horas. As doses de

manutenção citadas são consideradas para função renal normal. Em caso de insuficiência renal, deve ser ajustada de acordo com a depuração de creatinina (Drew, 2024).

A dose em intervalo prolongado, também conhecida como dose única diária, utiliza uma dose mais alta baseada no peso, administrada em um intervalo prolongado (a cada 24 horas para função renal normal e mais para disfunção renal). Usa-se uma dose inicial de gentamicina ou tobramicina de 7mg/kg para infecções gram-negativas suspeitas ou documentadas, e determina-se o intervalo com base na concentração sérica ou depuração de creatinina. Para amicacina, geralmente 15mg/kg. De modo geral, pacientes com função renal normal são sugeridos a dosagem em intervalo prolongado. E, para pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina inferior a 30mL/min), é sugerido a dosagem tradicional (Drew, 2024).

O uso de aminoglicosídeos em dose única diária é justificado por suas características farmacodinâmicas particulares. Esses antibióticos apresentam atividade bactericida dependente da concentração, ou seja, a morte bacteriana é mais eficaz quando o antibiótico atinge a concentração máxima. O efeito bactericida é mais intenso quanto maior for a concentração do antibiótico em relação à concentração inibitória mínima (MIC). E, em relação aos métodos tradicionais de dosagem, a dosagem estendida tem maior probabilidade de atingir concentrações máximas ideais (Bhatt, Jahnke, Smyth, 2019). Além disso, a administração em intervalos prolongados aproveita o fenômeno da captação tecidual saturável, permitindo assim o menor acúmulo nas células renais e, assim, menor risco de toxicidade (Stabler, Ensom, 2011).

Ademais, essa classe de antibióticos demonstram o chamado efeito pós-antibiótico, caracterizado pela manutenção da atividade bactericida mesmo após a queda da concentração plasmática abaixo da MIC, ou seja, continuam agindo mesmo depois que os níveis reduzam. São essas propriedades farmacológicas sugerem que os aminoglicosídeos podem ser administrados em concentrações mais elevadas com uma dosagem prolongada (Bhatt, Jahnke, Smyth, 2019; Saleh, *et al*., 2016).

Estudos comparando regimes de dose única diária com regimes de doses múltiplas têm mostrado resultados variados quanto à nefrotoxicidade. Saleh *et al*. (2016), avaliou 80 pacientes com síndrome de sepse e função renal normal, que usaram gentamicina, de acordo com a tabela 1:

Tabela 1: Níveis de ureia, creatinina e taxa de filtração glomerular no sangue em diferentes estágios do estudo

	TFG (ml/min)			BUN (mg/dl)			CR (mg/dl)		
	Dose única	**Dose dividida**	**P**	**Dose única**	**Dose dividida**	**P**	**Dose única**	**Dividida**	**P**
Antes do tratamento	110.54±35.21	130.12±45.86	0.036	28.51±8.97	23.150±5.41	0.002	0.83±0.19	0.72±0.14	0.003
Após a primeira dose	112.16±30.87	117.17±42.91	0.551	27.13±7.76	25.85±5.22	0.389	0.82±0.18	0.77±0.14	0.186
Depois de 3 dias	118.18±29.55	111.90±26.53	0.321	28.65±6.92	29.12±4.71	0.721	0.76±0.13	0.84±0.12	0.012
Após a conclusão do tratamento	119.02±30.52	106.53±29.02	0.064	26.75±4.83	30.50±5.37	0.002	0.76±0.13	0.88±0.19	0.001
Uma semana após tratamento	121.08±32.23	98.87±29.78	0.002	26.27±6.37	32.42±7.24	0	0.75±0.13	0.99±0.28	0

*Os dados foram apresentados como média ± DP. TFG - Taxa de filtração glomerular; CR - Creatinina; BUN - Nitrogênio uréico no sangue; DP - Desvio padrão.
Fonte: (Saleh, *et al*., 2016)

Observou-se que, comparado ao grupo que utilizou a gentamicina em dose única, o grupo tratado com doses divididas apresentou diminuição significativa da TFG e aumento de BUN e creatinina ($P < 0,05$) em várias etapas, sugerindo maior dano renal. Dessa forma, o autor concluiu que o uso da gentamicina em dose única está associado a menor nefrotoxicidade em comparação com a administração em doses divididas (Saleh, *et al*., 2016).

Em contraste, Abdel-Bari *et al*. (2011), ao analisar 52 pacientes críticos tratados com gentamicina ou amicacina, resultando em uma amostra relativamente pequena quando divididos em subgrupos para o uso nos dois regimes de dosagem, observaram função renal semelhante entre os regimes, embora o esquema de dose única diária tenha demonstrado picos plasmáticos e maior área sob a curva (AUC) mais elevados, favorecendo a eficácia.

Nielsen, *et al*. (2025), estudando 310 pacientes com bacteremia comunitária expostos à gentamicina por até três dias, não encontrou aumento significativo de LRA, o que se alinha à literatura que associa nefrotoxicidade principalmente a tratamentos mais prolongados (≥5 dias).

De forma geral, revisões como a de Stabler e Ensom (2011) mostram eficácia clínica e segurança semelhantes entre os regimes de dose estendida e os regimes padrão, sem diferenças significativas nos desfechos de nefrotoxicidade.

May (2016), ao revisar estratégias para limitar a toxicidade no uso de AMGs na terapia empírica combinada para pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), destacou que, o risco de lesão é muito baixo se o uso for feito corretamente, na dose correta, descalonando assim que saem os resultados da cultura e sensibilidade, e utilizando regimes de dose estendida (dose única diária), já que a nefrotoxicidade desses antibióticos está mais fortemente correlacionada com os níveis de vale (níveis alto no sangue entre as doses), e o tempo total de exposição. Assim o regime de dose estendida aumenta a ação dependente da concentração, e se o nível mínimo estiver abaixo de 0,5 mcg/mL, o risco de toxicidade renal é menor.

MONITORAMENTO E PREVENÇÃO DA INCIDÊNCIA DE NEFROTOXICIDADE

A monitorização terapêutica dos aminoglicosídeos é fundamental para maximizar sua eficácia antimicrobiana e minimizar o risco de nefrotoxicidade. Historicamente, a eficácia clínica desses antibióticos foi associada ao índice farmacocinético/farmacodinâmico, representado pela razão concentração máxima (Cmax)/concentração inibitória mínima (CIM) (Bland, Pai, Lodise, 2018).

No regime tradicional, as concentrações séricas devem ser determinadas quando o paciente tiver recebido em torno de duas a três doses de manutenção ou após o ajuste de dose. As concentrações mínimas são medidas 30 minutos antes da próxima dose, e as máximas 30 a 45 minutos após o final da infusão. Quando a gentamicina ou tobramicina são administradas, por exemplo, para o tratamento de infecções invasivas graves (pneumonia gram-negativa ou infecção crítica por gram-negativa) as concentrações máximas alvo são de 8 a 10mcg/ml e a mínima de 2mcg/ml. Para amicacina, o pico seria de 20 a 30mcg/mL e a mínima de pelo menos <8mcg/mL (geralmente 1 a 4mcg/mL) (Drew, 2024).

Quando é usada a estratégia de dosagem em intervalo estendido, as concentrações podem ser direcionadas usando um nomograma que mostra o intervalo de dosagem desejado bom em uma única concentração sérica obtida de 6

a 14 horas após a primeira dose. Quando medidas as concentrações máximas e mínimas, para gentamicina e tobramicina a máxima tem alvo de aproximadamente 15 a 20mcg/ml e a concentração sérica mínima devem ser inferiores a 1mcg/ml (na maioria da vezes não indetectáveis). Para amicacina, a máxima deve ser de 8 a 10 vezes a CIM do patógeno e concentrações mínimas <5mcg/ml (Drew, 2024).

Jenkins, *et al*. (2016) destacam que, apesar da crescente adoção dos regimes de dose única diária para aminoglicosídeos, ainda faltam evidências para definir protocolos padronizados, qual o regime de dosagem seja ideial e metas ideais de monitoramento terapêutico. Bland, Pai e Lodise (2018) sugerem que o índice área sob a curva AUC/MIC é mais confiável que o Cmax/MIC para predizer eficácia, pois reflete melhor a exposição total ao antibiótico e apresenta menor variabilidade. Os autores recomendam valores de AUC/MIC entre 30–50 para pacientes não críticos e 80–100 para paciente críticos, com AUC_{0-24} ideal entre 70–120 mg·h/L para gentamicina, além de recomendar monitoraramento de concentrações mínimas <1 µg/mL (gentamicina/tobramicina) e <5 µg/mL (amicacina) para reduzir nefrotoxicidade.

O estudo de Chan, *et al*. (2020), avaliando amicacina em modelo animal, observaram que ratos que receberam 500 mg/kg apresentaram AUC mais de dez vezes maior que os que receberam 100 mg/kg, um aumento desproporcional e, desenvolveram lesão renal em 100% dos casos, com início mais precoce, o que condiz com estudos que indicam que o risco de nefrotoxicidade está mais associado à exposição total (AUC) do que apenas à dose isolada. O estudo também identificou maior concentração renal da amicacina nos animais que desenvolveram lesão renal, reforçando a associação entre acúmulo renal e toxicidade.

Namazi, *et al*. (2016), realizaram um estudo transversal envolvendo 63 pacientes em dosagem convencional de amicacina, em 52,5% as concentrações séricas máximas estavam abaixo da faixa terapêutica e 10% níveis mínimos abaixo da faixa ideal. Os autores observaram tendência à subdosagem quando métodos tradicionais são utilizados, reforçando a superioridade de abordagens farmacocinéticas como o método Bayesiano, baseado em dados individuais do paciente, como função renal atual e monitoramento da concentração sérica. A incidência de nefrotoxicidade foi elevada neste estudo (19% dos pacientes),

possivelmente devido ao monitoramento insuficiente e ausência de ajustes de dose em mais de metade dos pacientes.

Em síntese, os estudos indicam que, em pacientes com níveis séricos basais elevados de creatinina deve-se evitar o uso de aminoglicosídeos, limitar a exposição a menos de 7 dias, garantir que o monitoramento farmacocinético ocorra com níveis mínimos alvo menores que 1,0 mg/dL (usando dosagem tradicional) e evitar métodos de dosagem tradicionais em pacientes com idade avançada ajudará a diminuir a incidência de nefrotoxicidade. Adicionalmente, não utilizar medicamentos nefrotóxicos concomitantes e garantir o estado de hidratação apropriado diminuirá ainda mais a incidência. Assim, o uso de estratégias de dosagem de intervalo estendido, em conjunto ao monitoramento rigoroso, também diminuirá a incidência de nefrotoxicidade (Wargo, Edwards, 2014).

ATENÇÃO FARMACÊUTICA

Durante a seleção dos artigos para revisão da literatura, foi identificado um estudo que avaliou diretamente a atuação do farmacêutico no monitoramento e na prevenção da nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeos. O estudo de Shinoda, *et al*., (2024) avaliou o impacto da intervenção liderada por farmacêuticos no monitoramento terapêutico de aminoglicosídeos ao longo de um período de 10 anos. Após a intervenção farmacêutica, observou-se uma melhora significativa em diversos aspectos relacionados ao uso de aminoglicosídeos como o aumento na avaliação da função renal, medição do peso antes da administração, adequação da dose inicial, maior participação do farmacêutico na recomendação de dose e no monitoramento por concentração sanguínea. Apesar de não haver diferença estatística na proporção de pacientes que mantiveram níveis terapêuticos sem ajustes, observou-se tendência de melhora. A média anual de pacientes em uso de AMGs reduziu (41 para 21), sugerindo prescrição mais criteriosa. Embora não tenha sido detectada redução estatisticamente significativa na incidência de lesão renal, houve diminuição no número anual de casos.

Além do estudo identificado, vale destacar que as recomendações de prática clínica também reforçam a relevância da atuação farmacêutica no uso seguro de

aminoglicosídeos. De acordo com Drew (2024), em muitos ambientes de saúde os farmacêuticos clínicos desempenham papel central na orientação sobre a dosagem desses antibióticos. Independentemente do método de dosagem empregado, o autor recomenda o monitoramento precoce e frequente das concentrações séricas do medicamento, com suporte farmacêutico para embasar ajustes individualizados. Ainda segundo o autor, a titulação da dose com base nas concentrações obtidas é frequentemente realizada com assistência do farmacêutico clínico, utilizando parâmetros farmacocinéticos específicos do paciente. Essas recomendações reforçam a importância da participação ativa do farmacêutico tanto na individualização da terapia quanto na prevenção da nefrotoxicidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante a análise dos estudos incluídos nesta revisão, observou-se que poucos trabalhos abordaram de forma detalhada a monitorização dos níveis plasmáticos de aminoglicosídeos. Embora vários artigos mencionem parâmetros como concentração máxima, níveis mínimos, e faixas terapêuticas relacionadas à eficácia e à toxicidade, nenhum deles apresentou de maneira padronizada como essa monitorização deve ser realizada, nem definiu valores-alvo claros de dose para cada tipo de AMG, e concentrações máximas e mínimas para cada regime terapêutico. Além disso, não houve consenso entre os estudos quanto aos parâmetros específicos para cada aminoglicosídeo, o que evidencia importante variabilidade metodológica e ausência de recomendações universalmente estabelecidas.

Essa lacuna dificultou a comparação direta entre os estudos e limitou a capacidade de consolidar valores de referência a partir exclusivamente da literatura científica filtrada. Por esse motivo, foi necessário consultar fontes secundárias de referência, como o UpToDate, para complementar informações relativas às faixas terapêuticas e às concentrações-alvo utilizadas na prática clínica. Embora essa estratégia tenha enriquecido a discussão, trata-se de uma limitação, pois essas

informações foram obtidas fora do conjunto de artigos incluídos nos critérios metodológicos da revisão.

Nesse contexto, a nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeos permanece um desafio clínico relevante, especialmente em pacientes hospitalizados. Os estudos analisados demonstram que a lesão renal decorre principalmente do acúmulo desses fármacos nas células do túbulo proximal levando a lesão e morte destas, da redução da taxa de filtração glomerular e da redução do fluxo sanguíneo renal, processos que podem ser agravados por fatores clínicos como idade, comorbidades, função renal reduzida prévia, desidratação e uso concomitante de outras drogas nefrotóxicas.

Evidências demonstram que o regime de dose única diária, quando associado ao monitoramento terapêutico adequado, tende a reduzir o risco de toxicidade sem comprometer a eficácia antimicrobiana. Todavia, deve-se ressaltar que, pacientes com função renal comprometida, pode ser recomendado o regime de múltiplas doses diárias.

Diante disso, a individualização da terapia, com base em parâmetros farmacocinéticos e clínicos, é essencial para otimizar os resultados e minimizar complicações renais, reforçando a necessidade de protocolos institucionais de monitoramento e educação continuada das equipes de saúde.

Destaca-se também o papel do farmacêutico clínico no uso seguro de aminoglicosídeos, desempenhando papel central na orientação sobre a dosagem desses antibióticos, com suporte para embasar ajustes individualizados. Por fim, reforça-se a necessidade de estudos mais robustos e menos heterogêneos, com posologias mais claras, a fim de aprimorar a segurança e a eficácia do uso de aminoglicosídeos.

REFERÊNCIAS

ABDEL-BARI, A. *et al.* Once versus individualized multiple daily dosing of aminoglycosides in critically ill patients. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 19, n. 1, p. 9–17, jan. 2011.

AMINOV, Rustam. History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. **Biochemical Pharmacology,** Amsterdam, v. 133, p. 1-16, jun. 2017.

BARP, Marcela Lopes. Mecanismos de nefrotoxicidade dos antimicrobianos aminoglicosídeos. **Repositório Institucional da Universidade Federal de Santa Catarina**, Florianópolis. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia), p. 1-49, mar. 2022.

BHATT, Jayesh; JAHNKE, Nikki; SMYTH, Alan R. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2019, n. 9, 4 set. 2019.

BLAND, Christopher M.; PAI, Manjunath P.; LODISE, Thomas P. Reappraisal of Contemporary Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles for Informing Aminoglycoside Dosing. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 38, n. 12, p. 1229–1238, dez. 2018.

CUNHA, Gabriela Rabelo *et al.* Manejo da nefrotoxicidade por aminoglicosídeos no setor de emergência: relato de caso.
Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa, Londrina: Centro Universitário Filadélfia – UniFil, p. 1-11, 2017.

CHAN, Katrina *et al.* Characterization of Amikacin Drug Exposure and Nephrotoxicity in an Animal Model. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, n. 9, p. 1-7, 20 ago. 2020.

DREW, Richard H. Dosing and administration of parenteral aminoglycosides. UpToDate, Waltham, MA: UpToDate, 2024.

DOBREK, Lukasz. A Synopsis of Current Theories on Drug-Induced Nephrotoxicity. **Life**, v. 13, n. 2, p. 325, 24 jan. 2023.

GAZINEO, Jorge Luiz Dutra *et al*. Aminoglicosídeos no século 21: Revisão e atualização, com ênfase na nefrotoxicidade. **Saúde Dinâmica**, Ponte Nova (MG), v. 5, n. 2, p. 57–76, dez. 2023.

Kidney Disease: improving global outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. *KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury*. Kidney International Supplements, p. 1-138, 2012.

KHALILI, Hossein; BAIRAMI, Samaneh; KARGAR, Mona. Antibiotics Induced Acute Kidney Injury: Incidence, Risk Factors, Onset Time and Outcome. *Acta Medica Iranica*, Teerã, v. 51, n. 12, p. 871–878, 2013.

KRAUSE, Kevin M. *et al*. Aminoglycosides: An Overview. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, San Francisco, Califórnia, v. 6, n. 6, p. 1-19, jun. 2016.

JENKINS, Abi *et al.* Amikacin use and therapeutic drug monitoring in adults: do dose regimens and drug exposures affect either outcome or adverse events? A systematic review. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 71, n. 10, p. 2754–2759, out. 2016.

JOSPE-KAUFMAN, Moriah; SIOMIN, Liza; FRIDMAN, Micha. The relationship between the structure and toxicity of aminoglycoside antibiotics. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, Oxford, v. 30, n. 13, p. 1-6, jul. 2020.

LOPEZ-NOVOA, Jose M. *et al.* New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. **Kidney International**, v. 79, n. 1, p. 33–45, jan. 2011.

MAY, Addison K. An Argument for the Use of Aminoglycosides in the Empiric Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. **Surgical Infections**, v. 17, n. 3, p. 329–333, jun. 2016.

NAMAZI, Soha *et al.* Usage pattern and serum level measurement of amikacin in the Internal Medicine Ward of the Largest Referral Hospital in the South of Iran: a pharmacoepidemiological study. **Iran Journal of Medical Sciences**, Shiraz, v. 41, n. 3, p. 191–199, mai 2016.

National center for biotechnology information (NCBI). *PubChem Compound Database: CID 3467*. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3467.

National center for biotechnology information (NCBI). *PubChem Compound Database: CID 36294*. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/36294.

NIELSEN, Oliver Wagner Ulf *et al*. Nephrotoxicity associated with short-term gentamicin therapy in community-acquired bacteraemia: risk of nephrotoxicity. **Danish Medical Journal**, v. 72, n. 3, p. 1-9, 2025.

PERAZELLA, Mark A. Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 13, n. 12, p. 1897–1908, dez. 2018.

RODRIGUES, Fabiana Alves Pereira. *Estudo do efeito da gentamicina sobre o perfil lipídico e proteínas da matriz extracelular renal*. **Repositório da Universidade Federal do Ceará,** Fortaleza. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas), p.1-111, 2013.

SALEH, Parviz *et al.* Gentamicin-mediated ototoxicity and nephrotoxicity: A clinical trial study. **Nigerian Medical Journal**, v. 57, n. 6, p. 347, 2016.

SALES, Gabriel Teixeira Montezuma; FORESTO, Renato Demarchi. Drug-induced nephrotoxicity. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. suppl 1, p. s82–s90, 2020.

SHIBESHI, Workineh *et al.* Nephrotoxicity and ototoxic symptoms of injectable second-line anti-tubercular drugs among patients treated for MDR-TB in Ethiopia: a retrospective cohort study. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 20, n. 1, p. 31, dez. 2019.

SHINODA, Yasutaka *et al.* Impact of pharmacist-led aminoglycoside stewardship: a 10-year observational study. **Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences**, v. 10, n. 1, p. 77, 28 nov. 2024.

STABLER, Sarah N.; ENSOM, Mary H. H. Extended-Interval Aminoglycoside Therapy for Adult Patients with Febrile Neutropenia: A Systematic Review. **The Canadian Journal of Hospital Pharmacy**, v. 64, n. 3, 28 jun. 2011.

WARGO, Kurt A.; EDWARDS, Jonathan D. Aminoglycoside-Induced Nephrotoxicity. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 27, n. 6, p. 573–577, dez. 2014.

YOUNES-IBRAHIM, Maurício. Células mesangiais: protagonistas ou coadjuvantes da função renal? **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 35, n. 4, p. 248-249, out./dez. 2013.