

Alexandra Manuela Ferreira Ribeiro

Farmacologia dos Antibióticos

Aminoglicosídeos



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2017

Alexandra Manuela Ferreira Ribeiro

Farmacologia dos Antibióticos

Aminoglicosídeos



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2017

Alexandra Manuela Ferreira Ribeiro

Farmacologia dos Antibióticos

Aminoglicosídeos

(Alexandra Manuela Ferreira Ribeiro)

Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos
requisitos para obtenção do grau de
Mestre em Ciências Farmacêuticas

Resumo

Os aminoglicosídeos pertencem a uma das classes de antibióticos mais antigos. A primeira molécula a ser obtida foi a estreptomicina, em 1944, por Waksman, e, nos anos que se seguiram, outras moléculas similares, produzidas quer por microrganismos quer por processos semissintéticos, foram surgindo. Atualmente, na prática clínica, destacam-se cinco antibióticos pertencentes a esta classe, designadamente a estreptomicina, a gentamicina, a netilmicina, a tobramicina e a ampicacina.

Os aminoglicosídeos são antibióticos constituídos por dois ou mais açúcares aminados unidos a um anel aminociclitol através de ligações glicosídicas, apresentando um grande número de radicais NH_2 e OH , caracterizando-se, por isso, pela sua natureza policatiónica. Exibem um extenso espectro de ação, apresentando grande atividade sobre bactérias aeróbias de Gram negativo, sendo moderadamente ativos contra bactérias aeróbias de Gram positivo, não apresentando, no entanto, atividade sobre bactérias anaeróbias estritas.

Os antibióticos aminoglicosídeos ligam-se ao ribossoma bacteriano, inibindo irreversivelmente a síntese proteica, e, a par do seu amplo espectro de ação antibacteriana, têm como vantagens terapêuticas a sua atividade bactericida, o seu efeito pós-antibiótico, uma farmacocinética relativamente previsível e o sinergismo com outros antibióticos, nomeadamente β -lactâmicos.

Todavia, os aminoglicosídeos caracterizam-se pelo seu potencial de toxicidade. A nefrotoxicidade é dose dependente e é geralmente reversível, enquanto a ototoxicidade se destaca pela capacidade de causar danos ao nível vestibular e/ou coclear irreversíveis. O estudo e a compreensão dos diversos parâmetros farmacocinéticos podem, todavia, ampliar a probabilidade de sucesso terapêutico, bem como reduzir a ocorrência de efeitos tóxicos associados a esta classe de antibióticos.

Palavras-chave: Aminoglicosídeos, Antibióticos, Bactérias de Gram negativo, Parâmetros Farmacocinéticos, Nefrotoxicidade, Ototoxicidade

Abstract

The aminoglycosides belong to one of the oldest classes of antibiotics. The first molecule obtained, in 1944 by Waksman, was streptomycin, and in the following years, other similar molecules, produced by microorganisms or by semi-synthetic processes, emerged. Currently, in clinical practice, five antibiotics belonging to this class stand out: streptomycin, gentamicin, netilmicin, tobramycin and amikacin.

The aminoglycosides have two or more amino sugars attached to an aminocyclitol ring through glycosidic bonds, having a large number of NH₂ and OH radicals, being therefore characterized by its polycationic nature. They exhibit a broad spectrum of action, showing great activity on Gram negative aerobic bacteria, being moderately active against Gram positive aerobic bacteria, but they don't have activity on strict anaerobic bacteria.

The aminoglycoside antibiotics bind to the bacterial ribosome and inhibit protein synthesis, and, along with their broad spectrum of antibacterial action, they have other therapeutic advantages, such as their bactericidal activity, their post-antibiotic effect, relatively predictable pharmacokinetics and the synergism with other antibiotics, namely β -lactams.

However, the aminoglycosides are characterized by their toxicity potential. The nephrotoxicity is dose dependent and it is generally reversible, while the ototoxicity is notable for its ability to cause irreversible vestibular and/or cochlear damage. The study and understanding of the various pharmacokinetic parameters may increase the likelihood of therapeutic success, as well as less occurrence of toxic effects associated with this class of antibiotics.

Keywords: Aminoglycosides, Antibiotics, Gram-negative Bacteria, Pharmacokinetics, Nephrotoxicity, Ototoxicity

“As conquistas dependem de 50% de inspiração, criatividade e sonhos e 50% de disciplina, trabalho árduo e determinação. São duas pernas que devem caminhar juntas.”

Augusto Cury

Aos meus pais, por tudo.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, o meu sincero agradecimento ao Professor Doutor João Carlos de Sousa, pela orientação, disponibilidade e partilha dos seus conhecimentos científicos, que, ao longo dos meses de execução deste projeto, em muito contribuíram para o resultado final.

Agradeço aos meus pais, por tudo o que fizeram, fazem e, sem qualquer dúvida, continuarão a fazer para que, mais do que qualquer outra coisa, os seus filhos possam seguir os seus sonhos, com o apoio incondicional, as palavras certas, o abraço apertado e com tudo o que precisam para tornar a caminhada rumo ao sucesso menos difícil.

Agradeço, também, ao meu irmão, de quem tenho um orgulho enorme, pelo excelente papel de “irmão mais velho” que desempenha. A ti, o meu obrigado pelas conversas, pelo apoio, pelo ânimo e pela paciência.

A todos aqueles que nunca duvidaram de que era possível e a todos aqueles que tive o privilégio de conhecer na Universidade Fernando Pessoa, obrigada. Guardo um pouco de cada um no coração, para a vida.

Índice Geral

Resumo	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos	iv
Índice de Figuras	vi
Índice de Tabelas	vii
Abreviaturas.....	viii
1. Introdução.....	1
2. A Célula Bacteriana	4
3. Ribossomas e Síntese Proteica	6
4. Antibióticos Aminoglicosídeos	11
4.1. Origem e Estrutura Química.....	11
4.2. Espectro de Atividade Antimicrobiana.....	16
4.3. Mecanismo de Ação	19
4.4. Mecanismos de Resistência.....	25
4.5. Características Farmacocinéticas.....	27
4.5.1. Absorção	28
4.5.2. Distribuição.....	32
4.5.3. Eliminação	34
4.6. Fatores que Afetam a Farmacocinética dos Aminoglicosídeos.....	40
4.7. Efeitos Secundários e Toxicidade	42
4.8. Uso Clínico.....	49
5. Conclusão	54
6. Bibliografia.....	57

Índice de Figuras

Figura 1. Parede bacteriana de uma bactéria de Gram positivo (à esquerda) e de Gram negativo (à direita).....	5
Figura 2. Estrutura dos ribossomas procariotas.....	6
Figura 3. Ribossomas bacterianos (indicados pelas setas) dispersos no citoplasma celular de uma bactéria de Gram positivo obtido por microscopia eletrónica.....	7
Figura 4. Esquematização do processo de tradução, evidenciando os locais P, A e E do ribossoma.....	8
Figura 5. Formação do complexo de iniciação 70S.....	9
Figura 6. Estrutura química dos principais antibióticos aminoglicosídeos da classe das 2-deoxiestreptaminas, 4, 5 dissustituídos.....	13
Figura 7. Estrutura química dos principais antibióticos aminoglicosídeos da classe das 2-deoxiestreptaminas, 4, 6 dissustituídos.....	13
Figura 8. Estrutura química dos principais antibióticos aminoglicosídeos da classe das 2-deoxiestreptaminas, 4, 6 dissustituídos.....	14
Figura 9. Antibióticos cujo anel derivado ciclitol não é a 2-desoxi-estreptamina. À esquerda encontra-se esquematizada a estreptomicina e à direita a espectinomicina.....	15
Figura 10. Consequências da interação dos antibióticos aminoglicosídeos com os alvos ribossomais bacterianos.....	20
Figura 11. Parede celular de bactérias de Gram negativo.....	21
Figura 12. Ultraestrutura, <i>in vitro</i> , de célula de <i>Bacillus cereus</i> sem antibiótico (à esquerda) e lise induzida por adição de gentamicina (à direita).....	23
Figura 13. Efeito da gentamicina em células de <i>E. coli</i> , <i>in vitro</i> , sem se verificar lise celular bacteriana.....	24
Figura 14. Relação entre eliminação renal e de aminoglicosídeo.....	35

Índice de Tabelas

Tabela 1. Origem dos aminoglicosídeos e respetivo ano de descoberta.....	12
Tabela 2. Doses recomendadas e picos séricos de alguns aminoglicosídeos.....	30
Tabela 3. Parâmetro farmacocinéticos de aminoglicosídeos utilizado sistematicamente.....	34
Tabela 4. Parâmetros farmacocinéticos dos aminoglicosídeos para adultos com função renal normal.....	40
Tabela 5. Estados e condições da doença que alteram a farmacocinética dos aminoglicosídeos.....	41
Tabela 6. Frequência estimada de reações adversas clínicas graves após administração de antibióticos aminoglicosídeos.....	42

Abreviaturas

ATP – Adenosina Trifosfato

AUG – Codão Adenina-Uracilo-Guanina

BHE – Barreira Hematoencefálica

Cl – *Clearance*

CMC – Concentração Micelar Crítica

CMI – Concentrações Mínimas Inibitórias

CrCl – Clearance da Creatinina (do inglês *Creatinine Clearance*)

DNA - Ácido Desoxirribonucleico (do inglês *Deoxyribonucleic Acid*)

EDP – Fase Dependente de Energia (do inglês *Energy Dependent Phase*)

GDP – Guanosina Difosfato

GTP – Guanosina Trifosfato

GUG – Codão Guanina-Uracilo-Guanina

IF – Fatores de Iniciação (do inglês *Initiation Factors*)

IRA – Insuficiência Renal Aguda

Ke – Constante de Eliminação

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

LPS – Lipopolissacarídeos

Met – Metionina

MC – Membrana Citoplasmática

mRNA – RNA Mensageiro

MRSA – *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina

MSSA – *Staphylococcus aureus* Sensíveis à Meticilina

OM – Membrana Externa (do inglês *Outer Membrane*)

P – Fósforo

pH – Potencial de Hidrogénio

PCI – Peso Corporal Ideal

PCS – Peso Corporal Seco

PCT – Peso Corporal Total

PD – Farmacodinamia

PK – Farmacocinética

RNA – Ácido ribonucleico (do inglês *Ribonucleic Acid*)

rRNA – RNA Ribossómico

SNC – Sistema Nervoso Central

T_½ – Tempo de Semi-Vida

TGI - Trato Gastrointestinal

tRNA – RNA Transferência

UUG – Codão Uracilo-Uracilo-Guanina

Vd – Volume de Distribuição

1. Introdução

A descoberta e o uso terapêutico de antibióticos, na década de 50 do século XX, constituíram sem dúvida um dos maiores benefícios para a humanidade, uma vez que durante os 10-15 anos seguintes, a vida média da população aumentou significativamente e algumas doenças infecciosas quase desapareceram (Bérdy, 2012).

Todavia, e apesar de todos os contributos para os avanços da bacteriologia, considera-se que o verdadeiro início da quimioterapia com sucesso teve como principal impulsionador Paul Ehrlich, que, em 1896, utilizou salvarsan, um composto de arsénio, no tratamento da sífilis. Nos anos que se seguiram surgiram novas moléculas, no entanto pode dizer-se que a quimioterapia antibacteriana sistémica nasceu em 1935, quando Domagk usa prontossil no tratamento de uma infeção causada por *Streptococcus spp.*, tendo sido esta a primeira utilização terapêutica de uma sulfonamida (Sousa, 2016).

Ainda assim, o primeiro antibiótico dotado de propriedades antibacterianas, a penicilina, foi descoberto em 1928 por Alexander Fleming, acontecimento que mudou para sempre a antibioterapia (Sousa, 2016). No entanto, os resultados terapêuticos obtidos com a penicilina G, bem como as suas limitações quanto ao espectro de ação, levaram à procura de novos antibióticos, pelo que, em 1944, quando Waksman e seus colaboradores isolaram a estreptomicina a partir de um actinomicete (*Streptomyces griseus*), surgiu um novo grupo de antibióticos – os aminoglicosídeos (Guimarães *et al.*, 2006).

Waksman tinha, assim, descoberto o primeiro agente contra a tuberculose provocada por *Mycobacterium tuberculosis*, todavia, o aparecimento de microrganismos resistentes à estreptomicina, bem como a descoberta de outros agentes antituberculosos, nomeadamente a isoniazida, a rifampicina e o etambutol, levou à substituição da estreptomicina no tratamento da tuberculose (Magnet e Blanchard, 2005).

Surgiram, então, novos antibióticos aminoglicosídeos, com amplos espectros de atividade antibacteriana, sendo a maior parte de origem natural, produzida por microrganismos do género *Streptomyces* e *Micromonospora*. Todavia, dado o aparecimento de estirpes bacterianas resistentes aos aminoglicosídeos naturais, geralmente por inativação

enzimática, foram desenvolvidas moléculas semissintéticas capazes de contrariar a atividade destas enzimas de resistência a estes antibióticos (Vakulenko e Mobashery, 2003). Entre eles, a gentamicina, isolada de *Micromonospora* em 1963, constituiu um avanço considerável no tratamento de infecções causadas por bactérias de Gram negativo (Magnet e Blanchard, 2005).

Para além disso, surgiram outras moléculas, como a dibecacina e a amicacina, também obtidas por processos semissintéticos, com o objetivo de ampliar o espectro e potência antibacteriana desta classe de antibióticos. As moléculas que entretanto foram surgindo tinham, ainda, como principal objetivo contrariar os mecanismos de resistência entretanto conhecidos, bem como a redução dos principais efeitos tóxicos dos aminoglicosídeos, a nefrotoxicidade e a ototoxicidade (Magnet e Blanchard, 2005).

A família dos antibióticos aminoglicosídeos inclui, portanto, um grande número de compostos (Magnet e Blanchard, 2005). O aminoglicosídeo mais recentemente introduzido na terapêutica antibacteriana foi a arbecacina, um derivado de canamicina B, sendo que, para além dos já mencionados, esta classe de antibacterianos engloba a neomicina, a tobramicina, a netilmicina, a isepamicina e a paramomicina (Sousa, 2006). Todavia, de todos os aminoglicosídeos disponíveis atualmente para uso clínico, destacam-se cinco, nomeadamente a estreptomicina, a gentamicina, a netilmicina, a tobramicina e a amicacina (Leggett, 2017).

Os antibióticos aminoglicosídeos, dado o seu amplo espectro de atividade, assumem, assim, um papel importante no arsenal terapêutico antibacteriano desde a década de 1940, especialmente em casos de infecções graves causadas por bactérias de Gram negativo (Leggett, 2017). Estes antibióticos apresentam, ainda, atividade moderada sobre bactérias de Gram positivo, não apresentando, todavia, atividade contra bactérias anaeróbias estritas (Sousa, 2006).

Todos os antibióticos aminoglicosídeos apresentam propriedades químicas e farmacológicas semelhantes (Leggett, 2017), tendo como vantagens terapêuticas o seu efeito pós-antibiótico, a sua ação bactericida, o seu extenso espectro de ação

antibacteriana, o sinergismo com outros antibióticos, principalmente β -lactâmicos, e os seus raros fenómenos de hipersensibilidade (Sousa, 2006).

Ainda assim, todos os aminoglicosídeos partilham o mesmo potencial de nefrotoxicidade, ototoxicidade e, ainda que menos comum, bloqueio neuromuscular (Leggett, 2017).

Deste modo, e ainda que o custo de muitos aminoglicosídeos seja baixo em comparação com outros agentes antibacterianos, houve um declínio do seu uso nos últimos 10-20 anos, principalmente devido ao aumento das resistências bacterianas a estes antibióticos, bem como devido à toxicidade associada à sua utilização. Todavia publicações recentes sugerem que a sua utilização está novamente a aumentar devido ao aparecimento de resistências a outros antibacterianos disponíveis, particularmente em bactérias de Gram negativo (Leggett, 2017).

2. A Célula Bacteriana

A célula é a unidade estrutural básica e funcional de todos os seres vivos. Após o aparecimento da microscopia eletrónica, tornou-se possível a observação detalhada da estrutura íntima das células nos diferentes seres vivos, distinguindo-se dois tipos de organização celular: procariota e eucariota (Sousa *et al.*, 2016).

As bactérias são os únicos microrganismos patogénicos procariotas. As células procariotas apresentam uma organização celular bastante simples, são, geralmente, de pequenas dimensões, apresentando, no entanto, uma grande diversidade morfológica. A maioria das bactérias possui uma parede rígida, que constitui o principal suporte mecânico da célula, confere estabilidade e é responsável pela forma das células. A parede celular permite, ainda, fazer a distinção entre dois tipos de bactérias: as bactérias de Gram positivo e as bactérias de Gram negativo, uma vez que esta estrutura condiciona a coloração de Gram. As bactérias de Gram positivo apresentam uma parede celular espessa, homogénea, geralmente não estratificada e predominantemente constituída por peptidoglicano (**Figura 1**). Nas bactérias de Gram negativo, a parede é mais complexa e estratificada, em que uma das camadas é constituída por peptidoglicano e a outra – membrana exterior (OM) – constituída por lipopolissacarídeos (LPS), proteínas e fosfolípidos (Azevedo e Sunkel, 2012).

As células procariotas não possuem um verdadeiro núcleo, não apresentam aparelho mitótico nem membrana nuclear, apresentando, por isso, uma região nuclear simples, geralmente constituída por 1 a 2 cromossomas haploides circulares, que, por sua vez, se encontra intimamente ligada ao citoplasma bacteriano, formando uma estrutura designada por nucleóide. Estruturalmente, as bactérias possuem, ainda, unidades citoplasmáticas onde se sintetizam as proteínas, designadas por ribossomas, de que se falará de seguida (Sousa *et al.*, 2016).

As bactérias podem, ainda, apresentar pequenas moléculas circulares do ácido desoxirribonucleico (DNA) extra-cromossómico no seu citoplasma, denominadas de plasmídeos, que se caracterizam por ser estruturas que conferem às células propriedades adicionais, de acordo com o seu conteúdo genético. O facto de estes plasmídeos poderem

ser conjugativos, confere-lhes um meio de disseminação horizontal de genes de resistência aos antibióticos, por conjugação, o que é, atualmente, tremendamente frequente (Sousa *et al.*, 2016).

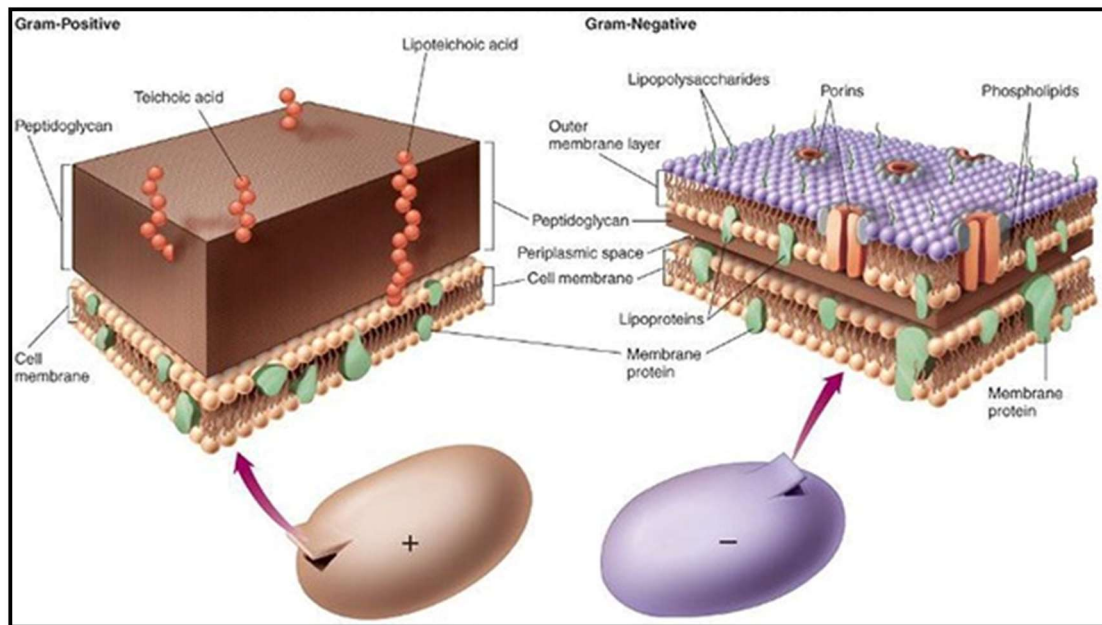


Figura 1. Parede bacteriana de uma bactéria de Gram positivo (à esquerda) e de Gram negativo (à direita).

Fonte: <http://www.microbiologyinfo.com/differences-between-gram-positive-and-gram-negative-bacteria/>

3. Ribossomas e Síntese Proteica

Os ribossomas são unidades citoplasmáticas onde se sintetizam as proteínas, sendo constituídos por duas subunidades independentes: a pequena subunidade e a grande subunidade ribossômicas, que se unem entre si durante a síntese proteica (Azevedo e Sunkel, 2012).

Quer as células procarióticas, de que são exemplo as células bacterianas, quer as células eucarióticas sintetizam proteínas pelos mesmos mecanismos básicos, no entanto, existem diferenças entre os dois sistemas de síntese, os quais permitem que os antibióticos que inibem a síntese proteica, como é caso dos antibióticos aminoglicosídeos, atuem seletivamente sobre as bactérias (Guimarães *et al.*, 2006). Os ribossomas dos procariotas, que são mais pequenos que os ribossomas eucariotas, contêm três moléculas diferentes de RNA ribossômico (rRNA) e cerca de 55 moléculas de diferentes proteínas ribossômicas. Por outro lado, o seu coeficiente de sedimentação é de 70S, enquanto o das células eucarióticas é de 80S (**Figura 2**) (Azevedo e Sunkel, 2012).

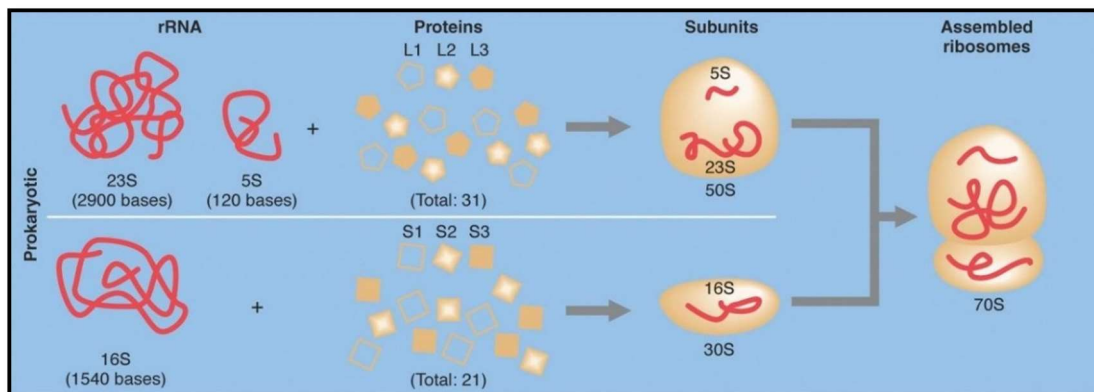


Figura 2. Estrutura dos ribossomas procariotas.

Fonte: https://www.mun.ca/biology/scarr/MGA2_03-23.html

O ribossoma bacteriano é, assim, composto por duas subunidades – 30S e 50S –, que se encontram habitualmente soltas no citoplasma e que só se unem para formar a unidade 70S quando ocorre o estímulo necessário para a síntese de uma proteína (Azevedo e Sunkel, 2012).

Na pequena subunidade 30S localizam-se o rRNA 16S com cerca de 1540 nucleótidos acompanhado de cerca de 21 proteínas, enquanto que na grande subunidade 50S se localizam os rRNA 5S e 23S, com cerca de 120 e 2900 nucleótidos, respetivamente, acompanhado de cerca de 34 proteínas (Azevedo e Sunkel, 2012).

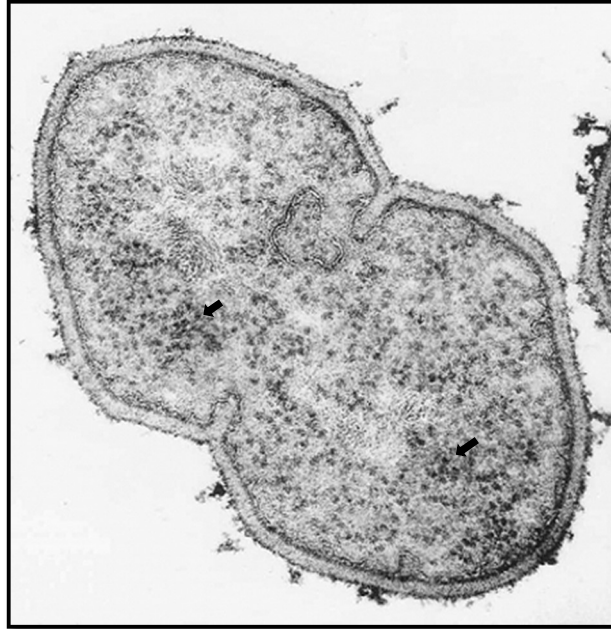


Figura 3. Ribossomas bacterianos (indicados pelas setas) dispersos no citoplasma celular de uma bactéria de Gram positivo obtido por microscopia eletrónica (Sousa, 2006).

A biossíntese de proteínas consiste num processo complexo de múltiplas reações, em que intervêm o RNA mensageiro (mRNA), ribossomas, RNA transferência (tRNA) e fatores proteicos, podendo ser dividida em três etapas fundamentais: iniciação, alongação e terminação (Azevedo e Sunkel, 2012).

A síntese proteica é iniciada no codão de iniciação adenina-uracilo-guanina (AUG), que codifica a metionina, ainda que, em bactérias, os codões guanina-uracilo-guanina (GUG) e uracilo-uracilo-guanina (UUG) possam desempenhar a mesma função. Esta síntese ocorre com sucessivas adições de aminoácidos, sendo que a ordem de formação corresponde a uma leitura do mRNA na direção 5' para 3' (**Figura 4**) (Azevedo e Sunkel, 2012).

O tRNA assume particular importância, dado que é utilizado como transportador de aminoácidos até ao local de síntese de proteínas, sendo responsável pelo emparelhamento dos diferentes codões do mRNA com as sequências específicas existentes no tRNA designadas por anticodões (**Figura 4**). No entanto, esta ligação entre o tRNA e o aminoácido requer a ativação do aminoácido que é catalisada por aminoacil-tRNA sintetases. Estas enzimas, na presença de adenosina trifosfato (ATP), formam um complexo com o aminoácido e só posteriormente se liga ao tRNA, constituindo o tRNA carregado, sendo que só após este processo é que se desloca para o ribossoma, onde decorre a síntese proteica (Ferreira *et al.*, 2010).

No ribossoma existem três locais de ligação para os tRNA: o local P (peptidil), para a ligação do tRNA iniciador, o local A (aminoacil), para a ligação do segundo tRNA e o local E, que é responsável pelas alterações conformacionais que levam à ejeção dos tRNA (**Figura 4**) (Ferreira *et al.*, 2010).

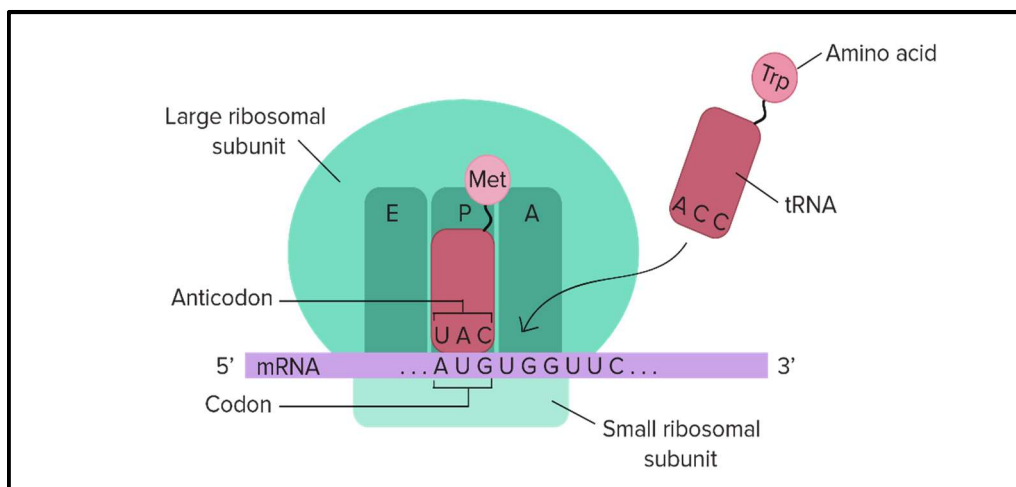


Figura 4. Esquematização do processo de tradução, evidenciando os locais P, A e E do ribossoma.

Fonte: <https://pt.khanacademy.org/science/biology/gene-expression-central-dogma/translation-polypeptides/a/translation-overview>

O complexo de iniciação dos procariotas requer a ligação dos fatores de iniciação (IF1, IF2 e IF3) à subunidade 30S do ribossoma, bem como o correto posicionamento do mRNA na extremidade 3' da subunidade 16S do rRNA, através de uma sequência específica, a

sequência Shine-Dalgarno, e guanosina trifosfato (GTP) (**Figura 5**) (Ferreira *et al.*, 2010).

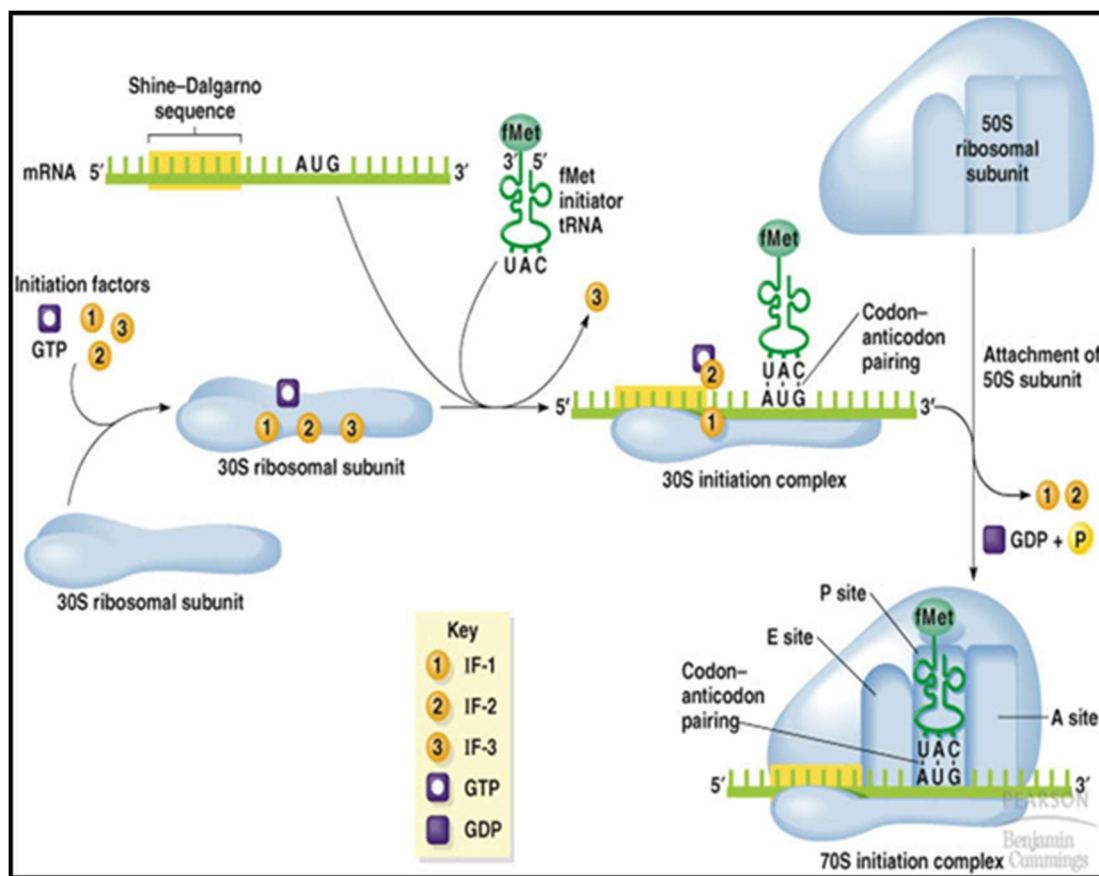


Figura 5. Formação do complexo de iniciação 70S.

Fonte: <http://www.biologyexams4u.com/2013/10/functions-of-prokaryotic-initiation.html>

A incorporação dos aminoácidos para a síntese proteica envolve, assim, o reconhecimento pelos anticodões dos tRNA que os transportam, pelo que as duas moléculas de tRNA, cada uma com o aminoácido especificado pelos respetivos codões, ocupam, cada uma, o seu local, dando-se a elongação, ou seja, a ligação dos dois aminoácidos. Os dois aminoácidos, agora ligados um ao outro, ficam reunidos ao tRNA do local A, enquanto que o tRNA do local P fica livre e é expulso do ribossoma no decurso do processo. A fim de ser possível o crescimento da cadeia polipeptídica, é necessário que haja um avanço, por parte do ribossoma, de três nucleótidos sobre a cadeia do mRNA, ou seja, é fundamental que o tRNA, a que estão agora ligados os dois aminoácidos e que ocupa o

local A, passe a ocupar o local P, para que o A fique livre e possa, por conseguinte, aceitar o próximo tRNA com o aminoácido seguinte. Este processo, designado por translocação, prossegue até serem encontrados codões de terminação ou codões stop. Quando o ribossoma encontra estes codões ocorre a libertação da cadeia polipeptídica, a remoção do tRNA do local P e a dissociação das subunidades do ribossoma, que passam, assim, a estar disponíveis para a síntese de uma nova proteína (Ferreira *et al.*, 2010).

Os aminoglicosídeos são antibióticos inibidores da síntese proteica que têm como local de ação a subunidade 30S do ribossoma bacteriano. A sua ligação, de forma específica e irreversível, a um determinado local do rRNA 16S da subunidade 30S do ribossoma reflete-se na tradução do mRNA, o que se traduz na incorporação de aminoácidos incorretos na cadeia polipeptídica durante a síntese proteica, tendo como consequência proteínas “*non sense*”, que, ao serem integradas na membrana citoplasmática da bactéria, altera a sua permeabilidade seletiva. Deste modo, os aminoglicosídeos são considerados antibióticos bactericidas (Sousa, 2006).

4. Antibióticos Aminoglicosídeos

4.1. Origem e Estrutura Química

O primeiro aminoglicosídeo – a estreptomicina – foi isolado em 1944 por Waksman e seus colaboradores a partir de culturas de *Streptomyces griseus* e foi o segundo antibiótico usado na terapêutica, logo após o aparecimento da penicilina, nomeadamente para o tratamento da tuberculose. Após serem descritas as primeiras estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes à estreptomicina, novos antibióticos foram descobertos, com melhores características terapêuticas (Sousa, 2006).

Os antibióticos aminoglicosídeos são maioritariamente de origem natural, uma vez que são produzidos por microrganismos (**Tabela 1**). A estreptomicina, a neomicina e a tobramicina são derivados de *Streptomyces spp.*, enquanto a gentamicina é obtida de *Micromonospora spp.* Por outro lado, eles também podem ser obtidos, *in vitro*, por síntese química, à custa de produtos naturais, como é o caso da netilmicina, amicacina, arbecacina e isepamicina (Durante-Mangoni *et al.*, 2009).

Ainda que mais vulgarmente designados por antibióticos aminoglicosídeos, o facto das moléculas destes antibióticos terem em comum um anel aminociclitol, faz com que devam ser mais corretamente designados de antibióticos aminoglicosídeos-aminociclitóis. Contudo, são incluídos neste grupo antibióticos que são apenas aminociclitóis, como é o caso da espectinomicina (Sousa, 2006).

Os aminoglicosídeos têm um peso molecular que varia entre os 445 e os 600 daltons, são altamente solúveis em água, estáveis em pH 6 a 8 e possuem estrutura polar catiónica (Oliveira *et al.*, 2006).

Os aminoglicosídeos são moléculas hidrofílicas, constituídas por um anel aminociclitol, derivado do inositol, ligado a um ou mais açúcares aminados, através de ligações glicosídicas. Na maior parte dos compostos utilizados na clínica, o grupo aminociclitol é 2-deoxiestreptamina, que pode ser dissubstituído na posição 4-OH e 5-OH (**Figura 6**) ou 4-OH e 6-OH (**Figura 7 e 8**) (Magnet e Blanchard, 2005).

Tabela 1. Origem dos aminoglicosídeos e respetivo ano de descoberta (Oliveira *et al.*, 2006).

NOME	GÉNERO	ANO DE DESCOBERTA
Estreptomicina	<i>Streptomyces griseus</i>	1944
Neomicina	<i>Streptomyces fradiae</i>	1949
Canamicina	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	1957
Paromomicina	<i>Streptomyces fradiae</i>	1959
Gentamicina	<i>Micromonospora purpurea</i>	1963
Tobramicina	<i>Streptomyces tenebrarius</i>	1968
Amicacina	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	1972
Netilmicina	<i>Micromonospora inyoensis</i>	1975
Espectinomicina	<i>Streptomyces spectabilis</i>	1962
Sisomicina	<i>Micromonospora inyoensis</i>	1970
Dibecacina	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	1971
Isepamicina	<i>Micromonospora purpurea</i>	1978

A nomenclatura usualmente aceite e utilizada para os aminoglicosídeos distingue estruturalmente três tipos de anéis, referindo-se ao **anel I** como o açúcar aminado que se liga na posição 4-OH do anel 2-deoxiestreptamina. O **anel II** corresponde ao aminociclitol (2-deoxiestreptamina), enquanto o **anel III** é referido como o anel do aminoaçúcar que se liga à posição 5-OH ou 6-OH do anel deoxiestreptamina (**Figura 6, 7 e 8**). O **anel IV** corresponde a qualquer anel adicional ligado ao **anel III** (Magnet e Blanchard, 2005).

Todavia, nem todas as moléculas incluídas neste grupo de antibióticos se encaixam nas estruturas acima descritas, sendo, por isso, considerados atípicos, de que é exemplo a estreptomicina, que possui um anel aminociclitol de estreptidina, e a espectinomicina, que apresenta três anéis fundidos, cujo anel aminociclitol é a espectinamina (**Figura 9**) (Magnet e Blanchard, 2005).

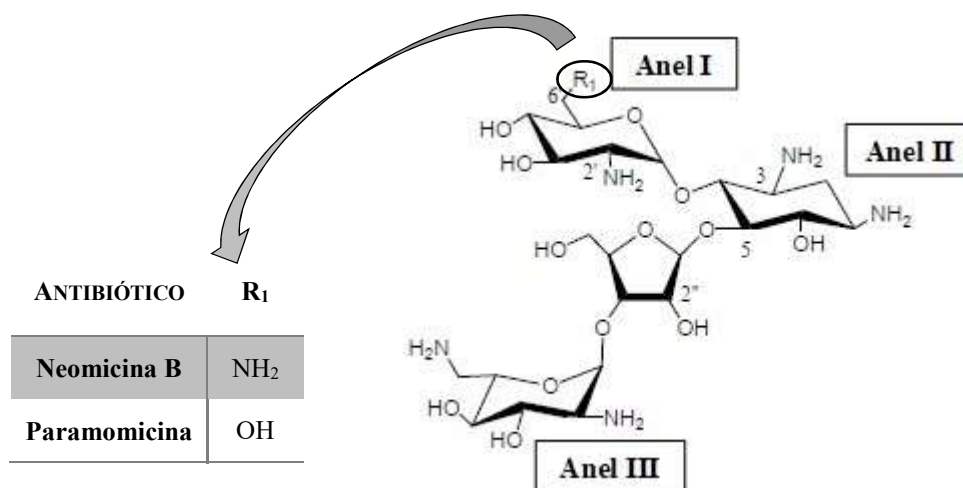
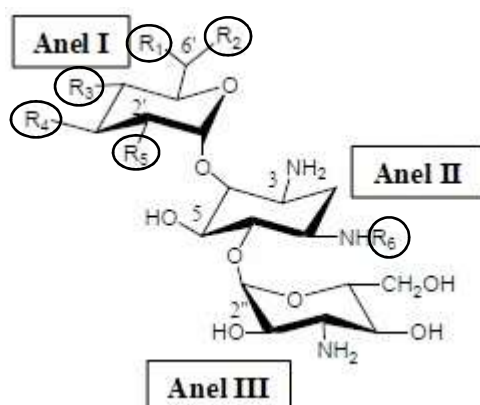
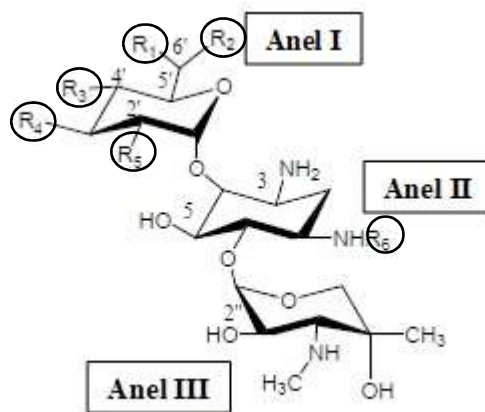


Figura 6. Estrutura química dos principais antibióticos aminoglicosídeos da classe das 2-deoxiestreptaminas, 4, 5 dissustituídos. (Adaptado de Magnet e Blanchard, 2005).



ANTIBIÓTICO	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
Canamicina A	H	NH ₂	OH	OH	OH	H
Canamicina B	H	NH ₂	OH	OH	NH ₂	H
Tobramicina	H	NH ₂	OH	H	NH ₂	H
Dibecacina	H	NH ₂	H	H	NH ₂	H
Amicacina	H	NH ₂	OH	OH	OH	COCOH(CH ₂) ₂ NH ₂

Figura 7. Estrutura química dos principais antibióticos aminoglicosídeos da classe das 2-deoxiestreptaminas, 4, 6 dissustituídos (Adaptado de Magnet e Blanchard, 2005).



ANTIBIÓTICO	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
Gentamicina B	H	NH ₂	OH	OH	OH	H
Gentamicina C1	CH ₃	NHCH ₃	H	H	NH ₂	H
Gentamicina C1A	H	NH ₂	H	H	NH ₂	H
Gentamicina C2	CH ₃	NH ₂	H	H	NH ₂	H
Sisomicina	H	NH ₂	H	H	NH ₂	H
Netilmicina	H	NH ₂	H	H	NH ₂	CH ₂ CH ₃

Figura 8. Estrutura química dos principais antibióticos aminoglicosídeos da classe das 2-deoxiestreptaminas, 4, 6 dissustituídos (Adaptado de Magnet e Blanchard, 2005).

Tendo em conta o grande número de radicais NH₂ e OH, os aminoglicosídeos são considerados policatiões com marcas características básicas, exibindo, por isso, um grande número de incompatibilidades químicas, de que serve de exemplo a associação com aminopenicilinas ou com cefalosporinas. Para além disso, a polaridade deste grupo de antibióticos concede-lhes características farmacocinéticas bastante características, de que se falará adiante (Guimarães *et al.*, 2006).

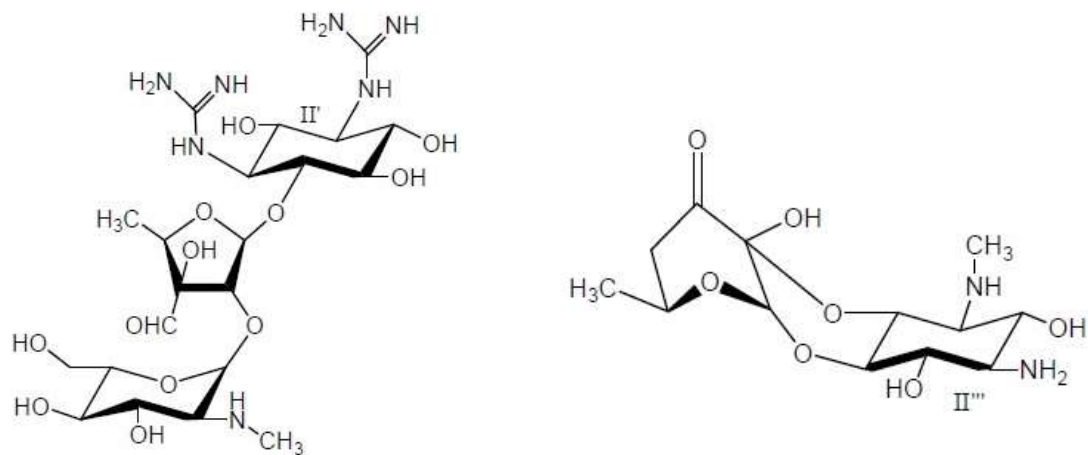


Figura 9. Antibióticos cujo anel derivado ciclitol não é a 2-desoxi-estreptamina. À esquerda encontra-se esquematizada a estreptomicina e à direita a espectinomicina (Adaptado de Magnet e Blanchard, 2005).

4.2. Espectro de Atividade Antimicrobiana

Os antibióticos aminoglicosídeos continuam a ser importantes e às vezes indispensáveis para o tratamento e profilaxia de várias infeções, ainda que seja conhecido o seu potencial de nefrotoxicidade e ototoxicidade e problemas associados a resistências (Vakulenko e Mobashery, 2003).

Estes antibióticos apresentam várias particularidades que os tornam úteis como agentes antimicrobianos, nomeadamente o facto de apresentarem atividade bactericida dependente da concentração, efeito pós-antibiótico, farmacocinética relativamente previsível e sinergismo com outros antibióticos (Vakulenko e Mobashery, 2003).

A sua atividade bactericida prende-se com o facto de quanto maior a concentração utilizada de antibiótico mais rapidamente é exercida essa ação. Deste modo, e comparativamente com os antibióticos β -lactâmicos, esta atividade bactericida depende mais da sua concentração do que da duração da exposição bacteriana a concentrações inibitórias de antibióticos e, para além disso, ela é consideravelmente menos dependente do tamanho do inóculo bacteriano (Vakulenko e Mobashery, 2003).

A sua ação pós-antibiótica, que caracteriza este grupo de antibióticos, e que se define como sendo a atividade antibacteriana residual que persiste depois do antibiótico atingir concentrações plasmáticas inferiores às concentrações mínimas inibitórias (CMI), também está dependente da dose (Guimarães *et al.*, 2006).

Para além disso, as características polares destes antibióticos fazem com que eles sejam sensíveis às características do meio, pelo que a sua atividade antimicrobiana ocorre principalmente em meio aeróbio e a pH alcalino, uma vez que necessita de oxigénio para que ocorra o transporte ativo para o interior das células bacterianas e é mais ativo em meio alcalino do que em meio ácido (Oliveira *et al.*, 2006).

Outra característica relevante dos aminoglicosídeos é a sua capacidade de desenvolver atividade bactericida sinérgica em associação com outros agentes antimicrobianos, nomeadamente aqueles que inibem a biossíntese da parede celular, de que são exemplo

os antibióticos β -lactâmicos e os glicopeptídeos, nomeadamente a vancomicina (Vakulenko e Mobashery, 2003). Sabe-se que este sinergismo pode surgir como resultado de uma maior concentração intracelular de aminoglicosídeos provocada por uma maior permeabilidade das bactérias após a incubação com inibidores da síntese da parede celular (Eliopoulos e Moellering, 1996).

O efeito sinérgico entre aminoglicosídeos e antibióticos β -lactâmicos está claramente estabelecido para enterococos, no entanto este efeito é menos claro quando estamos perante outros microrganismos. Apesar de ter sido demonstrado este efeito sinérgico para algumas estirpes de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus spp.*, incluindo estirpes de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), e outros microrganismos, muitos desses microrganismos não foram inibidos por uma associação de antibióticos aminoglicosídeos com inibidores da parede celular (Vakulenko e Mobashery, 2003).

Os aminoglicosídeos são antibióticos de largo espectro, são moderadamente ativos contra bactérias aeróbias de Gram positivo, apresentam extensa atividade sobre bactérias aeróbias de Gram negativo, não apresentando, todavia, atividade sobre bactérias anaeróbias estritas (Sousa, 2006). Na prática clínica, a gentamicina, a tobramicina e a ampicacina são as moléculas usualmente prescritas atualmente, enquanto a estreptomicina continua a ser uma ferramenta importante no tratamento de algumas situações de tuberculose, brucelose, tularemia e praga (Durante-Mangoni *et al.*, 2009).

Por conseguinte, a utilidade destes antibióticos prende-se essencialmente com o facto de eles exercerem atividade sobre bacilos aeróbios de Gram negativo, como é o caso de microrganismos da família das *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.* e *Shigella spp.*), *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* (Sousa, 2006).

Quando usados em monoterapia, os aminoglicosídeos apresentam uma atividade limitada contra *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.* e *Staphylococcus spp.*, pelo que se recorre à sua associação sinérgica com antibióticos antiparietais (Sousa, 2006). A sua atividade contra enterococos é, assim, um exemplo da sua utilização sinérgica com antibióticos que

interferem com a síntese da parede celular bacteriana, como é o caso dos antibióticos β -lactâmicos e a vancomicina (Vakulenko e Mobashery, 2003).

Para além disso, os aminoglicosídeos não apresentam qualquer atividade contra bactérias anaeróbias estritas, nomeadamente *Bacteroides spp.* e *Clostridium spp.*, bem como contra outros microrganismos, como é o caso de *Streptococcus pneumoniae*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Rickettsia spp* e ainda *Mycoplasma spp.* (Sousa, 2006).

Em conformidade com o que ocorre noutras classes de antibióticos, existem diferenças significativas no espectro de atividade antimicrobiana, *in vitro*, entre os vários antibióticos aminoglicosídeos, sendo que para tal contribui o facto de existirem numerosas enzimas modificadoras de aminoglicosídeos que inativam vários antibióticos desta classe. De um modo geral, os aminoglicosídeos mais recentes, como a gentamicina, tobramicina, amicacina, netilmicina, isepamicina, dibecacina e arbecacina apresentam espectros de atividade superiores aos compostos mais antigos, como estreptomicina e canamicina (Vakulenko e Mobashery, 2003).

Recentemente foi desenvolvido um estudo que demonstrou que a isepamicina exibia atividade *in vitro* de duas a quatro vezes superior à amicacina contra *Enterobacteriaceae* e, por outro lado, concluiu-se que ambos os antibióticos produziam atividades semelhantes contra *Pseudomonas aeruginosa* (Glupczynski *et al.*, 2001).

Por sua vez, a arbecacina é utilizada com sucesso no Japão contra estirpes MRSA (Durante-Mangoni *et al.*, 2009).

4.3. Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação dos aminoglicosídeos tem sido, ao longo dos anos, um tema de grande interesse. Em 1948, foi demonstrado que a estreptomicina era capaz de bloquear a indução enzimática em bactérias suscetíveis, sendo que só no final da década de 1950 e início dos anos 60 é que foi possível, graças a alguns estudos genéticos e bioquímicos, identificar a síntese proteica como o principal alvo para a ação antibacteriana da estreptomicina. Estes resultados foram posteriormente confirmados, sendo que foi proposto por Spotts e Stanier que o ribossoma seria o alvo provável para a ação da estreptomicina. Nos anos que se seguiram, entre 1962 e 1965, uma série de estudos foram desenvolvidos para confirmar esse alvo de atuação, tendo sido demonstrado que a estreptomicina exercia a sua ação antibacteriana graças a uma ligação à subunidade 30S do ribossoma. Tal facto conduziu à investigação dos efeitos da estreptomicina e outros aminoglicosídeos sobre a fidelidade da codificação durante a tradução, fornecendo evidências do papel ativo da subunidade 30S na síntese de proteínas e a importante descoberta de que a estreptomicina e outros aminoglicosídeos eram capazes de induzir erros na tradução da mensagem codificada no mRNA (Arya, 2007).

Embora se saiba que os antibióticos aminoglicosídeos se ligam ao ribossoma bacteriano, inibindo irreversivelmente a síntese proteica, desconhecem-se exatamente os mecanismos utilizados para eles exercerem a sua atividade antimicrobiana (Vakulenko e Mobashery, 2003). Sabe-se, no entanto, que o seu mecanismo bactericida se deve à sua natureza policatiónica, a pH fisiológico, havendo, por molécula, cerca de 3 a 6 grupos amino protonados, bem como à existência de grupos hidroxilo. Tais características permitem a interação destes antibióticos com o rRNA 16S da subunidade 30S do ribossoma bacteriano através de pontes de hidrogénio e de ligações iónicas, causando alinhamentos estéricos no rRNA e interferindo com a síntese normal de proteínas (**Figura 10**) (Sousa, 2006).

No entanto, como qualquer antibiótico inibidor da síntese proteica, os aminoglicosídeos necessitam de atravessar a parede celular e a membrana citoplasmática para garantir que atingem o citoplasma, nomeadamente os seus alvos ribossomais. Tendo em conta a sua natureza policatiónica, é sabido que os aminoglicosídeos não são capazes de permear com

facilidade as estruturas membranas bacterianas, particularmente em bactérias de Gram negativo, uma vez que estas possuem duas estruturas membranas: a membrana externa (OM) e a membrana citoplasmática (MC) (Sousa, 2006).

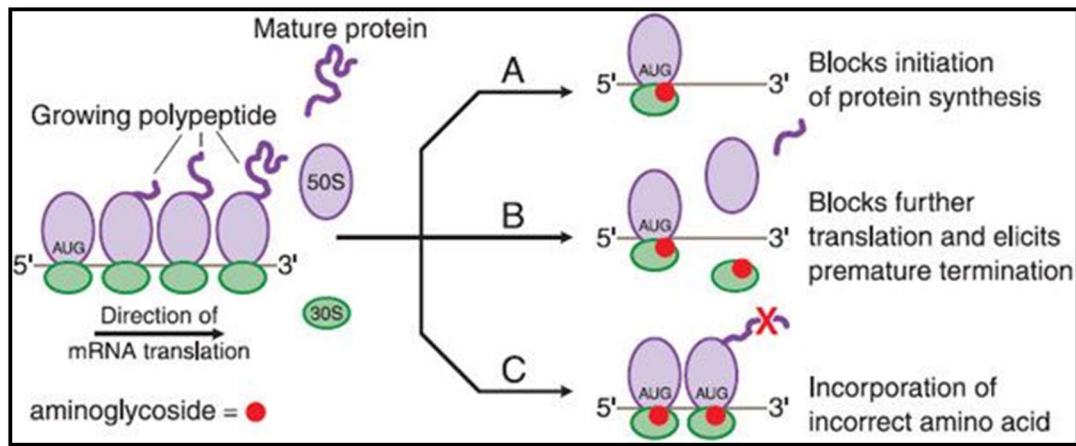


Figura 10. Consequências da interação dos antibióticos aminoglicosídeos com os alvos ribossomais bacterianos.

Fonte: <https://basicmedicalkey.com/aminoglycosides-2/>

A cinética da incorporação dos antibióticos aminoglicosídeos no citoplasma bacteriano é bastante complexa, não estando ainda completamente esclarecida, todavia é aceite pela comunidade científica que ocorra em três etapas (Sousa, 2006):

i. Ligação iónica dos aminoglicosídeos à parede celular bacteriana

É sabido que a OM das bactérias de Gram negativo permite a difusão das moléculas hidrofílicas sem carga elétrica e com peso molecular até 500 daltons através de canais de porina, o que não acontece facilmente com as moléculas catiónicas, de que serve de exemplo os aminoglicosídeos, razão pela qual estas moléculas têm dificuldade em atingir por o periplasma bacteriano por este mecanismo (Sousa, 2006).

Atualmente sabe-se que a passagem destas moléculas altamente polares através da OM das bactérias de Gram negativo se caracteriza por um processo “self-

promoted” por competição com iões Mg^{2+} ou Ca^{2+} , uma vez que estas formam, naturalmente, pontes estabilizadoras entre moléculas adjacentes de LPS. O facto de os aminoglicosídeos serem capazes de provocar a desorganização desta estrutura da parede celular torna a bactéria mais permeável aos mesmos, autopromovendo a sua difusão para o interior da bactéria, sobretudo em *Pseudomonas aeruginosa* (**Figura 11**) (Sousa, 2006).

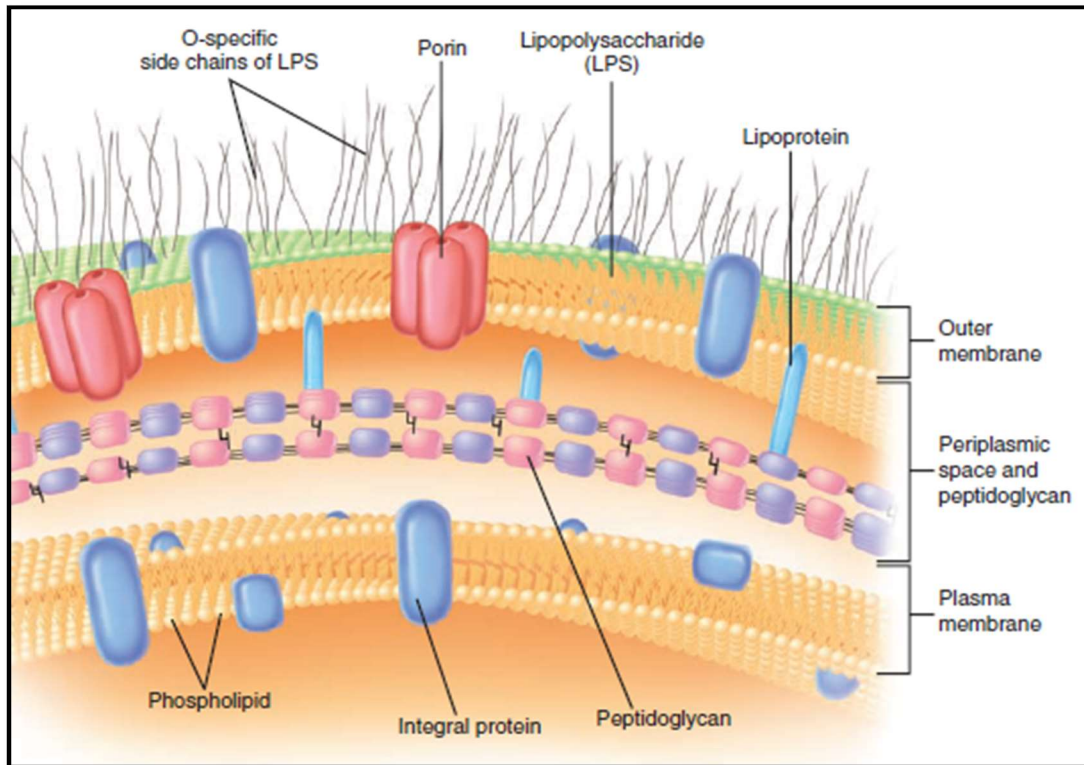


Figura 11. Parede celular de bactérias de Gram negativo (imagem cedida por João Carlos de Sousa).

ii. Difusão através da MC bacteriana

A natureza policationica e, conseqüentemente, as características polares dos aminoglicosídeos, dificulta a sua difusão através da MC, pelo que a passagem destes antibióticos para o interior da célula bacteriana se faz por transporte ativo, graças à mobilização de energia metabólica que é produzida durante a respiração bacteriana, nomeadamente nas reações de oxidação-redução que ocorrem na cadeia respiratória. Por conseguinte, facilmente se percebe que é devido a esta

ausência de cadeia respiratória na MC das bactérias anaeróbias estritas que estas são dotadas de resistência constitutiva aos aminoglicosídeos, por impermeabilização. Assim sendo, a difusão dos aminoglicosídeos para o interior da bactéria depende do transporte de eletrões e, por conseguinte, do potencial elétrico da MC, sendo esta a força condutora para a penetração dos aminoglicosídeos no citoplasma bacteriano (Sousa, 2006).

A difusão dos aminoglicosídeos através da MC ocorre em duas fases, dependentes de energia, sendo, por isso, designadas por EDP-I e EDP-II (*Energy Dependent Phase*). A fase EDP-I, que ocorre lentamente e é bastante complexa, pode ser bloqueada ou inibida por catiões divalentes, em situações de hiperosmolaridade, baixo pH, em condições de anaerobiose e na presença de inibidores da cadeia respiratória, de que serve de exemplo os cianetos (Mingeot-Leclercq *et al.*, 1999). Esta fase pode, ainda, ser totalmente abolida com concentrações de aminoglicosídeos $\geq 30 \mu\text{g/mL}$, sendo que só uma pequena quantidade de antibiótico é capaz de atravessar a MC (Sousa, 2006).

iii. **Ligação ao alvo ribossomal**

Uma vez no citoplasma, as moléculas de aminoglicosídeos estabelecem ligações químicas com o local A do rRNA 16S da subunidade 30S do ribossoma, o que resulta numa produção de proteínas anómalas que, ao se integrarem na membrana citoplasmática da bactéria, são capazes de alterar a sua permeabilidade (Sousa, 2006). Embora esta ligação não impeça a formação do complexo de iniciação da síntese proteica, esta ligação do antibiótico ao alvo ribossomal perturba o funcionamento natural da síntese proteica da bactéria, resultando numa leitura incorreta e/ou na terminação prematura da cadeia peptídica (Mingeot-Leclercq *et al.*, 1999).

Como resultado, verifica-se um aumento linear do transporte do antibiótico através da membrana citoplasmática alterada, dando início à fase EDP-II. Para além disso, verifica-se um efluxo de componentes intracelulares, sobretudo iões

K^+ , que tem como consequência a morte celular da bactéria (Mingeot-Leclercq *et al.*, 1999).

Ensaio *in vitro* evidenciam que após a adição de gentamicina a culturas bacterianas de Gram positivo ocorre lise celular, demonstrando, portanto, um efeito bacteriolítico (**Figura 12**), enquanto que em *E. coli*, que é um bacilo de Gram negativo, se verifica um efeito bactericida, não havendo, ainda assim, alterações significativas da sua estrutura celular (**Figura 13**) (Sousa, 2006).

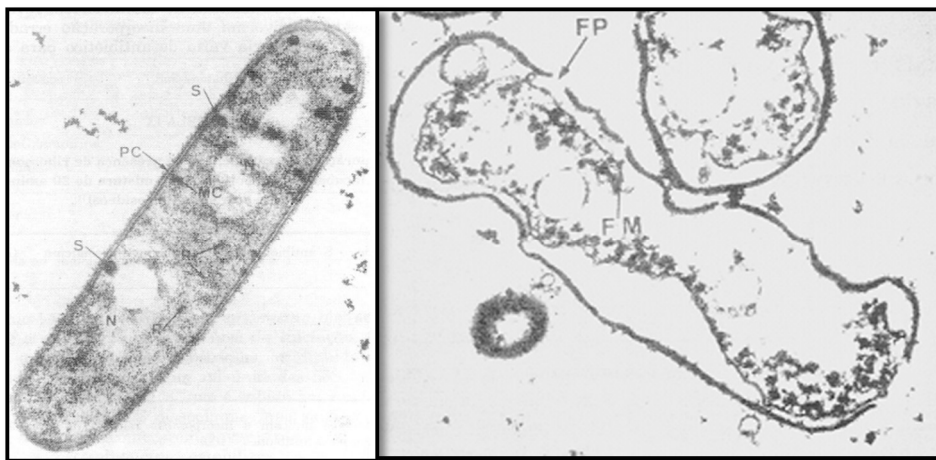


Figura 12. Ultraestrutura, *in vitro*, de célula de *Bacillus cereus* sem antibiótico (à esquerda) e lise induzida por adição de gentamicina (à direita) (Sousa, 2006).

Os antibióticos aminoglicosídeos apresentam, deste modo, efeitos pleiotrópicos sobre a célula bacteriana, isto é, inibem a sua síntese proteica, conduzem à produção de proteínas anómalas “*non sense*”, alteram a permeabilidade celular bacteriana e, por fim, inibem a replicação do DNA. Posto isto, é atualmente aceite que a inibição da síntese proteica é o principal mecanismo de morte celular da bactéria quando em contacto com antibióticos aminoglicosídeos (Sousa, 2006).



Figura 13. Efeito da gentamicina em células de *E. coli*, *in vitro*, sem se verificar lise celular bacteriana (Sousa, 2006).

4.4. Mecanismos de Resistência

Tendo em conta que os aminoglicosídeos necessitam da cadeia de transporte de elétrons para ser capaz de entrar numa bactéria, as bactérias anaeróbicas são intrinsecamente resistentes, sendo este o principal mecanismo de resistência natural a estes antibióticos (Leggett, 2017).

Por outro lado, existem, ainda, mecanismos de resistência adquirida, considerando-se, atualmente, três mecanismos fundamentais de resistência bacteriana aos aminoglicosídeos (Guimarães *et al.*, 2006):

- i. Redução da sua acumulação intracelular devido a absorção reduzida e/ou a sistemas de efluxo (Leggett, 2017), o que tem como consequência a falta de acesso do antibiótico ao local de ação (Guimarães *et al.*, 2006);
- ii. Diminuição da ligação dos aminoglicosídeos ao local alvo do rRNA, que, ainda que pouco frequente, pode dever-se quer a uma metilação na subunidade 16S do rRNA quer a mutações ribossomais (Magnet e Blanchard, 2005);
- iii. Inativação enzimática, envolvendo acetilação, adenilação ou fosforilação (Leggett, 2017), causando a diminuição ou impedimento da ligação do antibiótico aos alvos ribossomais (Sousa, 2006), sendo este o aspeto mais relevante do ponto de vista clínico (Guimarães *et al.*, 2006).

Dos três mecanismos mencionados, é sabido que a causa mais comum de resistência bacteriana aos aminoglicosídeos é a desativação por enzimas específicas, tipicamente disseminadas por plasmídeos ou transposões (Leggett, 2017), sabendo-se que as características químicas da amicacina lhe conferem resistência a várias dessas enzimas (Guimarães *et al.*, 2006).

Por sua vez, este mecanismo de resistência por inativação metabólica, transmitido por plasmídeos, assume particular importância em infeções por *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*, bactérias quase sempre resistentes à maior parte dos aminoglicosídeos, dado que tem-se verificado uma frequência crescente de infeções graves por estes agentes, de que serve de exemplo as endocardites (Guimarães *et al.*,

2006). Ainda assim, a utilização concomitante de um fármaco que atue sobre a parede celular é capaz de facilitar o acesso do aminoglicosídeo ao alvo ribossômico e, conseqüentemente, à obtenção de atividade bactericida sinérgica (Leggett, 2017).

4.5. Características Farmacocinéticas

Para que seja possível a atuação de um medicamento nas estruturas celulares onde se pretende que este exerça a sua ação, é necessário que ele atinja concentrações eficazes nessas estruturas alvo – biofase. Um medicamento pode ter aplicação tópica ou local, estando, deste modo, a biofase diretamente acessível, no entanto a maior parte das vezes é necessário proceder à aplicação sistémica do medicamento. Assim, numa primeira fase, o medicamento necessita de atingir a circulação sanguínea para que, após a sua distribuição pelo organismo, ele possa ser dotado de concentrações eficazes no local de ação (Guimarães *et al.*, 2006).

O uso de um medicamento por via sistémica envolve dois aspetos distintos e complementares entre si: farmacocinética (PK) e farmacodinamia (PD) (Guimarães *et al.*, 2006).

Entende-se por farmacocinética o estudo da absorção, distribuição, biotransformação e excreção do fármaco, sendo que todas estas etapas a que um fármaco está sujeito, desde que é incorporado no organismo, ocorrem simultaneamente e não de forma sequencial (Guimarães *et al.*, 2006).

O processo de absorção consiste na passagem do fármaco desde o local onde ele é depositado até atingir a circulação sanguínea, onde ocorre a sua distribuição, isto é, onde ocorre a transferência reversível das moléculas do espaço intravascular para o espaço extracelular, onde se incluem os órgãos, os tecidos e os fluidos corporais. No que diz respeito ao processo de biotransformação, este engloba qualquer alteração na estrutura química do fármaco no organismo, a fim de ser facilitada a sua saída do organismo – processo de excreção (Guimarães *et al.*, 2006).

A farmacocinética dos antibióticos aminoglicosídeos é bastante semelhante e será apresentada seguidamente de forma mais pormenorizada (Guimarães *et al.*, 2006).

4.5.1. Absorção

A pH fisiológico, os aminoglicosídeos comportam-se como polícatiões, são altamente polares e apresentam marcada hidrofília, o que torna a sua absorção ao nível do trato gastrointestinal (TGI) muito baixa. Efetivamente, menos de 1% da dose administrada é absorvida, quer após administração oral quer retal, não havendo a possibilidade de proporcionarem níveis sistémicos eficazes. Por outro lado, a administração oral ou retal de aminoglicosídeos, a longo prazo, pode resultar em concentrações tóxicas em pacientes com comprometimento renal (Brunton *et al.*, 2012). Deste modo, quando se está perante uma disfunção renal severa, isto é, quando a taxa de filtração glomerular é inferior a 10%, os aminoglicosídeos, como por exemplo a neomicina, quando administrados por via oral, podem apresentar uma absorção tal que resulte em problemas de acumulação e consequente toxicidade, tal como foi demonstrado em pacientes que receberam esse antibiótico para o tratamento de coma hepático (Sousa, 2006).

Estes antibióticos não são inativados no intestino e são eliminados quantitativamente, de forma intacta, nas fezes, o que quer dizer que esta via de administração apenas tem interesse quando se pretende um efeito tópico no tubo digestivo. De facto, a absorção pelo TGI pode aumentar em caso de patologia gastrointestinal, de que serve de exemplo a absorção de gentamicina em casos de úlceras ou doença inflamatória intestinal (Brunton *et al.*, 2012).

Os aminoglicosídeos podem, de igual forma, ser absorvidos se aplicados em pomadas em áreas extensas, queimadas ou lesadas da pele. Pensa-se que não são capazes de atravessar a epiderme intacta, no entanto tudo leva a crer que na presença de tensoativos em concentrações inferiores à concentração micelar crítica (CMC) possam ser absorvidos (Sousa, 2006). Ainda assim, pode ocorrer intoxicação quando são aplicados aminoglicosídeos topicamente em grandes feridas, queimaduras ou úlceras cutâneas por longos períodos de tempo, nomeadamente em caso de insuficiência renal (Brunton *et al.*, 2012).

A instilação destes fármacos em cavidades corporais com superfícies serosas podem, de igual forma, resultar numa rápida absorção e toxicidade não expectável, podendo reflectir-se num bloqueio neuromuscular (Brunton *et al.*, 2012).

Em oposição à administração entérica, a principal via de administração destes antibióticos é a parenteral, uma vez que se conseguem obter níveis séricos de forma rápida através desta via (Sousa, 2006). De um modo geral, os aminoglicosídeos são rapidamente absorvidos nos locais de administração intramuscular, dado que exibem uma excelente biodisponibilidade, isto é, próxima dos 100%, obtendo-se concentrações plasmáticas máximas 30 a 90 minutos após a administração. Estas concentrações variam de 4 a 12 µg/mL após uma dose 1,5 a 2 mg/kg de gentamicina, tobramicina ou netilmicina e de 20 a 35 µg/mL após uma dose de 7,5 mg/kg de amicacina ou canamicina (Brunton *et al.*, 2012). Todavia, existem exceções a esta situação, nomeadamente pacientes hipotensos ou obesos. Os pacientes hipotensos são capazes de desviar o fluxo sanguíneo dos tecidos periféricos, de que servem de exemplo os músculos, para fornecer o fluxo sanguíneo máximo aos órgãos internos, o que resulta numa má absorção destes antibióticos nestes pacientes, nomeadamente aqueles com quadro de sepsis causada por bactérias de Gram negativo. De igual modo, deve-se ter atenção à administração intramuscular de aminoglicosídeos a indivíduos obesos, uma vez que deve usar-se uma agulha suficientemente longa para penetrar a gordura subcutânea e atingir o tecido muscular. O medicamento injetado em tecido adiposo mal perfundido provavelmente será mal absorvido (Bauer, 2008).

De forma semelhante, os aminoglicosídeos são administrados por infusões intravenosas intermitentes de curto prazo, cujas concentrações plasmáticas, 30 minutos após o fim de uma infusão intravenosa de uma dose semelhante, durante um período de 30 minutos, se assemelham às obtidas pela via intramuscular (Brunton *et al.*, 2012). Todavia, e como se conseguem obter rapidamente níveis sanguíneos terapêuticos recorrendo à via intramuscular, nem sempre se justifica a utilização da via intravenosa (Guimarães *et al.*, 2006). Ainda assim, em pacientes em estado de choque, esta via pode ser vantajosa, na medida em que a absorção intramuscular nesses casos poderá estar comprometida pela deficiente irrigação do local de aplicação no músculo (Sousa, 2006).

Os picos séricos de alguns aminoglicosídeos após administração intramuscular ou intravenosa, em doentes com uma função renal normal, estão mencionados na **Tabela 2** (Sousa, 2006).

Tabela 2. Doses recomendadas e picos séricos de alguns aminoglicosídeos (Sousa, 2006).

AMINOGLICOSÍDEO	DOSAGEM	INTERVALO DE ADMINISTRAÇÃO	PICO SÉRICO (µG/ML)
Gentamicina	3-5 mg/kg/dia	8 em 8 horas	4-6
Tobramicina	3-5 mg/kg/dia	8 em 8 horas	4-6
Netilmicina	3-5 mg/kg/dia	8 em 8 horas	4-6
Amicacina	15 mg/kg/dia	12 em 12 horas	20-30

Mais recentemente, tem-se vindo a verificar um aumento do uso da via inalatória para a administração de aminoglicosídeos, nomeadamente em pacientes com fibrose cística que apresentam infeções pulmonares crónicas causadas por *Pseudomonas aeruginosa* (Brunton *et al.*, 2012).

Conforme revisto pelo European Cystic Fibrosis Society Consensus Group, os primeiros estudos de antibióticos, desenvolvidos com o objetivo de serem inalados, em casos de fibrose cística, incidiram sobre os aminoglicosídeos, especificamente na utilização de tobramicina, gentamicina e amicacina. A escolha deste grupo de antibióticos deveu-se ao facto de ser conhecida a sua absorção limitada através do epitélio, permitindo altas concentrações no local da infeção e minimizando a toxicidade sistémica. Tendo por base estudos de referência sobre a solução de tobramicina, para inalação, na infeção crónica causada por *Pseudomonas aeruginosa*, em pacientes com fibrose cística, os resultados obtidos sustentam o uso deste antibiótico, por esta via, na referida patologia (Quon *et al.*, 2014).

Sabe-se, ainda, que os aminoglicosídeos, especialmente a tobramicina, são clinicamente eficazes contra *Pseudomonas aeruginosa* quando administrados por nebulização em pacientes com fibrose cística, ainda que também sejam utilizados por via intravenosa. A

tobramicina aumenta a função pulmonar e reduz o número de colônias de *Pseudomonas aeruginosa* nas amostras de expectoração dos pacientes com a referida patologia. O uso de aminoglicosídeos pela via intravenosa reduz a frequência de exacerbações agudas, enquanto que a nebulização e a inalação de tobramicina em pacientes com esta patologia resultam em maiores concentrações de antibiótico no pulmão e nas vias aéreas e, por outro lado, diminuem a toxicidade, em comparação com a administração intravenosa (Ratjen *et al.*, 2009).

Por fim, os aminoglicosídeos podem ainda ser administrados por via intraperitoneal, nomeadamente a doentes submetidos a diálise peritoneal. Recorrendo a este tipo de administração obtêm-se níveis terapêuticos com uma biodisponibilidade sistémica média de 49 a 84% após 4 a 6 horas, no entanto sabe-se que é possível que ocorram efeitos adversos significativos, sendo, por isso, fundamental a monitorização das concentrações plasmáticas (Burton *et al.*, 2006).

4.5.2. Distribuição

Os aminoglicosídeos circulam no plasma quase totalmente na forma livre, dado que a sua ligação à albumina plasmática é inferior a 10%, à exceção da estreptomicina, cuja ligação é de cerca de 30% (Brunton *et al.*, 2012).

A sua natureza polar torna a sua distribuição irregular, o que confina os aminoglicosídeos especialmente ao espaço extracelular, pelo que o seu volume aparente de distribuição, que é semelhante ao volume extracelular, é de cerca de 25% do peso corporal magro. Por esse motivo, a concentração nos tecidos é relativamente baixa, com exceção do córtex renal, onde a acumulação de antibiótico pode atingir valores 20 a 100 vezes superiores aos plasmáticos (Sousa, 2006).

Os aminoglicosídeos são, assim, incapazes de penetrar a maioria das células, como é o caso das células do sistema nervoso central e do globo ocular. A penetração de aminoglicosídeos nos líquidos do globo ocular é de tal forma ineficaz, que para o tratamento da endoftalmite bacteriana é necessário recorrer a injeções perioculares e intraoculares de antibiótico (Brunton *et al.*, 2012).

Por outro lado, estes antibióticos são capazes de se difundir nos líquidos sinovial, pleural e ascítico, atingindo concentrações iguais ou ligeiramente inferiores às verificadas no sangue, bem como nas cavidades peritoneal e pericárdica, em situações em que se verificam estados inflamatórios, dado que, nesses casos, a penetração dos aminoglicosídeos é favorecida (Sousa, 2006).

Estes antibióticos distribuem-se fracamente pelo tecido adiposo, o que significa que tal facto deva ser considerado quando se está perante esquemas posológicos baseados no peso dos pacientes, nomeadamente obesos. Nestes casos, e para evitar excessivas concentrações séricas, é recomendado o uso de estratégias tendo por base o peso corporal ideal ou ajustado a par com a monitorização dos níveis do fármaco (Brunton *et al.*, 2012).

Tendo em conta a sua secreção hepática ativa, e quando não existe obstrução biliar, as concentrações na biliar aproximam-se dos 30% da concentração plasmática (Sousa, 2006).

Os aminoglicosídeos difundem-se com dificuldade através da membrana hematoencefálica, o que significa que, quando se utiliza a via parenteral, as concentrações de aminoglicosídeos que se obtêm no líquido cefalorraquidiano (LCR) são, normalmente, abaixo das concentrações terapêuticas. Efetivamente, em pacientes em que não se verifique inflamação, as concentrações de aminoglicosídeos no LCR são cerca de 10% inferiores às concentrações plasmáticas. Todavia, em caso de meningite por bacilos de Gram negativo, esse valor aproxima-se de 25%. Ainda assim, o tratamento da meningite com administração intravenosa destes antibióticos é, geralmente, insatisfatório, pelo que se optou pela via intratecal ou intraventricular de aminoglicosídeos para que fosse possível atingir níveis terapêuticos. Contudo, tendo em conta a toxicidade característica dos aminoglicosídeos, bem como a utilização de outras classes de antibióticos, tornou estas vias de administração desnecessárias na maioria dos casos (Brunton *et al.*, 2012).

Os aminoglicosídeos atravessam, de uma forma geral, a barreira placentária, pelo que devem ser utilizados com precaução em grávidas, devendo apenas ser utilizados em situações clínicas especiais, quando não existem alternativas adequadas. A sua administração pode resultar numa acumulação de antibiótico no soro fetal e no líquido amniótico, como é o caso da estreptomina e da tobramicina, que pode ter como consequência a perda auditiva em crianças cujas mães foram tratadas com aminoglicosídeos durante a gestação (Brunton *et al.*, 2012).

4.5.3. Eliminação

Cerca de 80 a 90% da dose administrada de aminoglicosídeos pela via parentérica é eliminada na urina de forma intacta, durante as primeiras 24 horas, sendo que a maior parte surge nas primeiras 12 horas. A eliminação é, assim, rápida e faz-se quase exclusivamente por filtração glomerular, obtendo-se concentrações entre 50 a 200 µg/mL na urina. Como consequência deste tipo de eliminação, há risco de acumulação sempre que a função renal se encontra diminuída, quer por motivos patológicos, de que serve de exemplo a insuficiência renal aguda ou crónica, quer devido a determinadas situações fisiológicas, nomeadamente recém-nascidos ou indivíduos com idade superior a 40 anos, mesmo sem comprometimento renal (Guimarães *et al.*, 2006).

Todos os antibióticos deste grupo demonstram uma cinética notavelmente similar, com tempos de semi-vida ($t_{1/2}$) semelhantes, geralmente entre 2 a 3 horas, em indivíduos normais, bem como volumes de distribuição (Vd) semelhantes (**Tabela 3**) (Turnidge, 2003).

Tabela 3. Parâmetro farmacocinéticos de aminoglicosídeos utilizado sistemicamente (Adaptado de Turnidge, 2003)

AMINOGLICOSÍDEO	VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO (Vd)	T $\frac{1}{2}$ (NORMAL)	T $\frac{1}{2}$ (CrCl < 10 mL/MIN)
Amicacina	0,3	2,5-3	30
Dibecacina	0,16	2,1	5
Gentamicina	0,22-0,3	2,5-3	30-50
Isepamicina	0,11	2,3	47
Canamicina	0,27	2-5	72-96
Netilmicina	0,26	2-2,3	40
Sisomicina	0,22	2-3	35-80
Estreptomicina		2,5	100
Tobramicina	0,33	2,5-3	56

A concentração plasmática de aminoglicosídeos obtida após a dose inicial depende unicamente do seu volume de distribuição. Tendo em conta que a eliminação de aminoglicosídeos depende quase exclusivamente do rim, existe uma relação linear entre a concentração de creatinina no plasma e a semi-vida de todos os aminoglicosídeos, em casos em que se verifica um comprometimento moderado da função renal. Em pacientes anéfricos, a semi-vida varia entre 20 a 40 vezes aquela que se obtém em indivíduos normais (Brunton *et al.*, 2012).

Em pacientes com função renal normal, as semi-vidas dos aminoglicosídeos no plasma são semelhantes e variam entre 2 a 3 horas. A depuração renal destes antibióticos corresponde aproximadamente a dois terços da depuração simultânea da creatinina, o que sugere que estes fármacos são alvo de alguma reabsorção tubular (Brunton *et al.*, 2012). A constante de eliminação (k_e) para antibióticos aminoglicosídeos aumenta, assim, em proporção à clearance da creatinina (CrCl) (**Figura 14**). Esta relação entre a função renal e a eliminação de aminoglicosídeos assume particular importância na medida em que constitui a base para o cálculo da dose inicial a administrar (Bauer, 2008).



Figura 14. Relação entre eliminação renal e de aminoglicosídeo (Bauer, 2008).

Deste modo, após a administração de uma dose única de aminoglicosídeo, o seu desaparecimento no plasma ultrapassa a excreção renal em cerca de 10 a 20%. Ainda assim, após 1 a 2 dias de terapia, quase 100% das doses subsequentes acabam por ser recuperadas na urina, o que sugere que, durante esse período de latência, provavelmente ocorre a saturação dos locais de ligação nos tecidos. Por sua vez, a taxa de eliminação do fármaco desses locais é consideravelmente maior que a do plasma, o que significa que a

semi-vida dos aminoglicosídeos ligados aos tecidos pode variar entre 30 a 700 horas. Assim sendo, facilmente se percebe que é possível detetar pequenas quantidades de aminoglicosídeos na urina por um período de 10 a 20 dias após a suspensão da administração (Brunton *et al.*, 2012).

Uma pequena parte dos aminoglicosídeos administrados por via sistémica é passível de ser eliminada por via biliar, ainda que as concentrações que se atingem na bÍlis sejam consideradas subótimas, tendo em conta que representam 25 a 75% das concentrações séricas (Guimarães *et al.*, 2006).

Os aminoglicosídeos são rapidamente removidos do organismo quer por diálise peritoneal quer por hemodiálise. A gentamicina, a tobramicina, a netilmicina e a amicacina são moléculas relativamente pequenas, solúveis em água, têm um pequeno volume de distribuição e baixa ligação às proteínas plasmáticas, o que tem como resultado uma excelente remoção por hemodiálise. O tempo de semi-vida médio de aminoglicosídeos num paciente com insuficiência renal é de 50 horas, sendo que, durante a hemodiálise, a semi-vida diminui para 4 horas e resulta em cerca de 50% do fármaco removido durante um período de diálise de 3 a 4 horas. A diálise peritoneal é muito menos eficiente na remoção de aminoglicosídeos do organismo, visto que a semi-vida de aminoglicosídeos em pacientes com insuficiência renal diminui de 50 horas para apenas 36 horas (Bauer, 2008).

Os aminoglicosídeos podem, ainda, ser inativados por várias penicilinas *in vitro* e, portanto, não devem ser associados em solução, em virtude desta associação poder resultar num aumento da depuração de aminoglicosídeo ao inativar quimicamente ambas as moléculas através da formação de uma ligação covalente entre elas. Sabe-se que as penicilinas mais propensas a causar esta interação são a penicilina G, a ampicilina, a nafcilina, a carbenicilina e a ticarcilina, enquanto que a piperacilina e a mezlocilina, bem como as cefalosporinas, não são capazes de inativar apreciavelmente os aminoglicosídeos. *In vivo*, é mais provável que esta interação ocorra em pacientes com insuficiência renal, ou seja, pacientes cuja depuração de creatinina é inferior a 30 mL/min, tendo como consequência uma eliminação mais lenta, quer de aminoglicosídeo quer de β -lactâmico. Nessas condições, as concentrações séricas de ambos os antibióticos serão

maiores por um período de tempo superior, o que facilita o processo de inativação. Em pacientes com insuficiência renal, a adição de uma das referidas penicilinas capazes de inativar o aminoglicosídeo, previamente administrado isoladamente, pode diminuir a meia-vida do aminoglicosídeo de 50 a 12 horas, tendo como resultado um aumento de dosagem para o aminoglicosídeo (Bauer, 2008).

Apesar da excreção dos aminoglicosídeos ser semelhante em adultos e crianças com idade superior a 6 meses, as semi-vidas dos fármacos podem estar significativamente aumentadas no recém-nascido. Os bebês prematuros, com idade gestacional menor ou igual a 34 semanas, têm uma quantidade maior de água corporal em comparação com os adultos, o que tem como consequência um volume de distribuição necessariamente maior (0,5-0,6 L/kg) devido a essa diferença fisiológica. Para além disso, os rins ainda não estão completamente desenvolvidos e a filtração glomerular e a depuração de aminoglicosídeos ainda se encontram diminuídas. Assim, um maior volume de distribuição e uma menor taxa de depuração resultam numa semi-vida entre 6 a 10 horas. Os recém-nascidos com idade gestacional próxima das 40 semanas também têm um maior volume de distribuição ($V_d = 0,4-0,5$ L/kg) e menor clearance de aminoglicosídeos, resultando em valores de semi vida mais longos ($t_{1/2} = 4-5$ horas). Aos 6 meses, o volume médio de distribuição ainda é grande ($V_d = 0,3-0,4$ L/kg), todavia o desenvolvimento do rim está completo, a clearance dos aminoglicosídeos aumenta e a sua semi-vida é mais curta ($t_{1/2} = 2-3$ horas). Estes valores permanecem relativamente constantes até aos 2 anos de idade, altura a partir da qual o volume de distribuição, a clearance e a semi-vida dos aminoglicosídeos se aproxima gradualmente dos valores para adultos. É, portanto, extremamente importante a monitorização das concentrações plasmáticas destes antibióticos em recém-nascidos (Bauer, 2008).

Tendo em conta que o volume de distribuição dos aminoglicosídeos é semelhante ao conteúdo de fluidos extracelulares do corpo, facilmente se percebe que o equilíbrio de fluidos é um fator de extrema importância na farmacocinética dos aminoglicosídeos. Como os aminoglicosídeos são eliminados principalmente por filtração glomerular, a disfunção renal é considerado o fator patológico de maior relevância na farmacocinética destes antibióticos. Ainda assim, é necessário ter em conta outras situações, quer

patológicas quer fisiológicas, que afetam os parâmetros farmacocinéticos, nomeadamente na eliminação dos aminoglicosídeos (Bauer, 2008).

Um paciente com mais de 40% da superfície corporal queimada pode apresentar grandes alterações na farmacocinética dos aminoglicosídeos, uma vez que 48 a 72 horas após uma grande queimadura, a taxa metabólica basal do paciente aumenta para facilitar a reparação tecidual. Por conseguinte, a taxa de filtração glomerular aumenta, o que aumenta a depuração de aminoglicosídeos, tendo como resultado uma semi-vida média de aproximadamente 1,5 horas. Se, todavia, o paciente estiver com um balanço de fluidos normal, o volume médio de distribuição será o mesmo que em adultos normais (0,26 L/kg) (Bauer, 2008).

Sabe-se, ainda, que a natureza polar dos aminoglicosídeos resulta numa baixa afinidade para as células adiposas, no entanto, em pacientes com mais de 30% do peso corporal ideal, o volume de distribuição de aminoglicosídeos sofre um aumento devido ao líquido extracelular adicional contido no tecido adiposo, já que é sabido que este contém cerca de 40% do líquido extracelular presente no tecido magro. Assim, em pacientes com obesidade mórbida, isto é, com mais de 90% acima do peso corporal ideal, com concentrações normais de creatinina sérica, a depuração de aminoglicosídeos também é aumentada. A razão para o aumento da depuração destes antibióticos prende-se com o facto dos rins apresentarem dimensões aumentadas, o que resulta em maiores taxas de depuração da creatinina. Deste modo, como o volume de distribuição e a depuração se encontram alterados simultaneamente nestes pacientes, o valor da semi-vida de aminoglicosídeos é ajustado à sua função renal [$t_{1/2} = (0,693 \times Vd) / Cl$] (Bauer, 2008).

Por fim, os doentes com fibrose cística, que se caracteriza por ser uma doença que afeta as glândulas exócrinas, também apresentam maiores volumes de distribuição no que diz respeito aos aminoglicosídeos (0,35 L/kg). Geralmente os pacientes com fibrose cística têm tecido adiposo diminuído e aumento do líquido extracelular devido à má absorção gastrointestinal induzida pela doença. Deste modo, estes doentes também possuem maiores valores de depuração de aminoglicosídeos devido ao aumento das taxas de filtração glomerular e, como as taxas de depuração tendem a aumentar mais do que o

volume de valores de distribuição, a semi-vida média de aminoglicosídeos é tipicamente mais curta em pacientes com fibrose cística ($t_{1/2} = 1,5$ horas) (Bauer, 2008).

4.6. Fatores que Afetam a Farmacocinética dos Aminoglicosídeos

Tal como referido anteriormente, o comportamento farmacocinético dos aminoglicosídeos prende-se indubitavelmente com os seus parâmetros farmacocinéticos: volume de distribuição (Vd), tempo de semi-vida ($t_{1/2}$), clearance (Cl) e constante de eliminação (k_e) (Turnidge, 2003).

É sabido que para adultos não obesos com função renal normal, isto é, com depuração da creatinina superior a 80 mL/min, a semi-vida média de aminoglicosídeos é de 2 horas, podendo este valor estar compreendido entre 1,5 e 3 horas, e o volume médio de distribuição é de 0,26 L/kg, sendo o intervalo de 0,2 a 0,3 L/kg (**Tabela 4**) (Bauer, 2008).

Tabela 4. Parâmetros farmacocinéticos dos aminoglicosídeos para adultos com função renal normal (Adaptado de Bauer, 2008).

TEMPO DE SEMI-VIDA ($T_{1/2}$)	VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO (Vd)	POSOLOGIA HABITUAL
2 horas (intervalo: 1,5-3 horas)	0,26 L/kg (intervalo: 0,2-0,3 L/kg)	3-5 mg/ kg/dia para gentamicina, tobramicina, netilmicina 15 mg/kg/dia para amicacina quando se utiliza a dosagem convencional. 5-7 mg/kg/dia para gentamicina ou tobramicina utilizando doses prolongadas

Todavia, estão descritas alterações significativas nos parâmetros farmacocinéticos, tanto em indivíduos normais, com função renal normal, como, ainda mais, em pacientes com determinadas situações clínicas, sendo que os parâmetros mais visivelmente afetados são o volume de distribuição e o tempo de semi-vida (**Tabela 5**) (Turnidge, 2003).

Tabela 5. Estados e condições da doença que alteram a farmacocinética dos aminoglicosídeos (Adaptado de Bauer, 2008).

SITUAÇÃO	TEMPO DE SEMI-VIDA	VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO	OBSERVAÇÕES
Adulto, insuficiente renal	50 horas (36-72h)	0,26 L/kg	A ocorrência de frequentes desequilíbrios de fluidos alteram o volume de distribuição e, conseqüentemente, a meia-vida dos aminoglicosídeos
Queimados	1,5 horas	0,26 L/kg	A ocorrência de frequentes desequilíbrios de fluidos alteram o volume de distribuição e, conseqüentemente, a meia-vida dos aminoglicosídeos
Obesidade, com função renal normal	2-3 horas	$V_d (L) = 0,26 [PCI + 0,4 (PCT - PCI)]$	Os aminoglicosídeos são capazes de entrar no líquido extracelular contido no tecido adiposo, exigindo um fator de correção para estimar o volume de distribuição
Fibrose cística	1,5 horas	0,35 L/kg	Um maior volume de distribuição e uma semi-vida mais curta têm como conseqüência doses diárias superiores
Ascite	Variável	$V_d (L) = (0,26 \times PCS) + (PCT - PCS)$	Fluido extracelular adicional (ascítico), logo volume de distribuição aumentado, podendo causar alterações secundárias no tempo de semi-vida

PCI – peso corporal ideal; PCT – peso corporal total; PCS – peso corporal seco

4.7. Efeitos Secundários e Toxicidade

Os aminoglicosídeos apresentam, como principais efeitos tóxicos, a nefrotoxicidade, dado que têm a capacidade de causar lesões nos túbulos contornados proximais renais, a ototoxicidade, já que provocam danos ao nível da cóclea e/ou do aparelho vestibular, e bloqueio neuromuscular (**Tabela 6**). A toxicidade associada aos aminoglicosídeos, bem como o seu potencial tóxico estão relacionados com a sua carga elétrica positiva a pH fisiológico. Estes antibióticos podem, ainda, apresentar outros efeitos adversos, como é o caso das reações de hipersensibilidade, que são incomuns, e a flebite, que é rara. (Leggett, 2017)

Tabela 6. Frequência estimada de reações adversas clínicas graves após administração de antibióticos aminoglicosídeos (Leggett, 2017).

REAÇÃO ADVERSA	FREQUÊNCIA COMUM ESTIMADA (%)
Nefrotoxicidade	5-15
Ototoxicidade coclear	2-10
Ototoxicidade vestibular	3-14
Bloqueio neuromuscular	Raro

A nefrotoxicidade, apesar de menos frequente que a lesão auditiva, assume particular importância por ser capaz de provocar uma acumulação progressiva do aminoglicosídeo e, por conseguinte, um aumento de todos os seus efeitos tóxicos (Guimarães *et al.*, 2006). O ponto de partida para a nefrotoxicidade é a ligação do antibiótico ao túbulo proximal, onde se acredita que existam recetores específicos responsáveis pela endocitose do aminoglicosídeo. A ligação à membrana tubular é feita através da megalina, um recetor endocítico que se expressa na membrana apical do epitélio tubular proximal e que é responsável pela reabsorção do filtrado glomerular, bem como pela ligação a proteínas de baixo peso molecular. Uma vez ligado à megalina, o complexo aminoglicosídeo-megalina é transportado para o interior da célula, onde se une ao lisossoma, fundindo-se com estruturas preexistentes. Esta ligação tem como consequência a deposição progressiva de

lípidos polares, bem como a formação do chamado corpo mieloide, que, todavia, não é exclusiva dos aminoglicosídeos (Oliveira *et al.*, 2006). Por conseguinte, o baixo pH no lisossoma tem como resultado a ionização do antibiótico, realçando a sua natureza policatiónica e favorecendo a ligação a grupos fosfato dos fosfolípidos da membrana lisossômica. Consequentemente, e por impedimento estérico, ocorre a diminuição da atividade normal das fosfolipases lisossômicas (A1 e A2) e da esfingomielinase, o que tem como resultado a acumulação quer de fosfolípidos quer de esfingomielinina no lisossoma (Sousa, 2006). Os aminoglicosídeos acumulam-se, assim, nos lisossomas, de forma gradual, induzindo alterações morfológicas, ainda que os mecanismos através dos quais os aminoglicosídeos se tornam capazes de alterar a filtração glomerular não se encontrem, ainda, totalmente esclarecidos (Oliveira *et al.*, 2006).

A nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos causa, ainda assim, insuficiência renal aguda (IRA) não oligúrica, bem como redução da filtração glomerular, que ocorre, geralmente, após sete dias de tratamento. A evolução para insuficiência renal oligo-anúrica, bem como para uma situação de dependência de diálise é, no entanto, rara. Para além disso, os aminoglicosídeos podem causar, também, enzimúria, proteinúria, aminoacidúria, glicosúria e várias alterações eletrolíticas, nomeadamente hipomagnesemia, hipocalcemia e hipopotassemia, sendo que o exame de urina é, todavia, pouco característico (Oliveira *et al.*, 2006).

O aumento da excreção de enzimas tubulares na urina, nomeadamente alanina aminopeptidase, β -D-glucosamina e fosfatase alcalina, sugere, assim, lesão tubular por aminoglicosídeos, no entanto não é comum a alteração no volume urinário, pelo que é habitual a deteção de situações de nefrotoxicidade através do aumento da creatinina sérica (Oliveira *et al.*, 2006). Deste modo, considera-se que os doseamentos periódicos da concentração de creatinina ou de ureia no plasma são bons indicadores da função renal, pelo que são usados na monitorização terapêutica dos doentes (Guimarães *et al.*, 2006). A concentração sérica de creatinina volta, geralmente ao normal num período de 21 dias após a interrupção do uso de aminoglicosídeos e, na maioria dos casos, verifica-se uma recuperação da função renal (Oliveira *et al.*, 2006).

Os aminoglicosídeos acumulam-se, de igual forma, nos túbulos distais do córtex renal, o que sugere que em situações de pielonefrite, e tendo em conta que, nesse caso, a distribuição tubular destes antibióticos é melhorada a esse nível do rim, pode haver alguma importância terapêutica, dado que se verifica uma acumulação de antibiótico no nefrónio distal da medula renal, local onde ocorre favorecimento do crescimento bacteriano por diminuição das defesas do hospedeiro (Sousa, 2006).

Em suma, a ação tóxica dos aminoglicosídeos ao nível renal pode traduzir-se por uma diminuição da reabsorção tubular, por uma acumulação e alteração na função tubular proximal e, finalmente, por necrose tubular (Sousa, 2006).

A fim de tratar a nefrotoxicidade causada por aminoglicosídeos deve suspender-se, logo que possível, o uso do antibiótico, optando-se por outro antibiótico não nefrotóxico. Quando tal não é possível, deve corrigir-se a dose do aminoglicosídeo pela função renal, nomeadamente pelo aumento do intervalo de tomas. É, ainda, importante evitar a associação de outras substâncias nefrotóxicas, bem como manter o balanço eletrolítico e de líquidos adequados (Oliveira *et al.*, 2006).

Sabe-se, ainda, que dos aminoglicosídeos usados por via sistémica, o menos nefrotóxico é a estreptomicina, sendo que a toxicidade dos restantes antibióticos é muito semelhante. Ainda assim, é sabido que a neomicina é extremamente nefrotóxica (Brunton *et al.*, 2012) e, por outro lado, há estudos que sugerem que a tobramicina apresenta uma nefrotoxicidade inferior à amicacina, à canamicina ou à netilmicina, enquanto que a gentamicina é considerada mais nefrotóxica que estes últimos (Guimarães *et al.*, 2006).

A nível prático, a potencialização dos efeitos nefrotóxicos em doentes idosos, na hipotensão ou em caso de lesão renal prévia ou de associação com outros fármacos nefrotóxicos, como acontece com algumas cefalosporinas, assume particular importância. De igual modo, a associação a diuréticos potentes, de que serve de exemplo a furosemida e o ácido etacrínico, pode ser motivo de agravamento da toxicidade renal, bem como da ototoxicidade, provavelmente devido depleção de sódio e diminuição do volume plasmático (Guimarães *et al.*, 2006).

Todavia, sabe-se que a acumulação de aminoglicosídeos ao nível do rim é um processo saturável, pelo que é possível minimizar os seus efeitos nefrotóxicos quando a dose diária é administrada de uma só vez, ao invés de ser repartida por várias tomas diárias. Excluem-se deste esquema posológico os doentes neutropénicos ou com endocardite bacteriana, uma vez que, nestes casos, é necessário manter esquemas convencionais, para permitir a manutenção de concentrações plasmáticas de antibiótico em níveis estáveis (Sousa, 2006).

Os antibióticos aminoglicosídeos podem, ainda, causar ototoxicidade, isto é, estes antibióticos podem provocar danos a nível coclear e vestibular (Leggett, 2017), uma vez que se acumulam nos fluidos (perilínfa e endolínfa) do ouvido interno (Sousa, 2006). O efeito ototóxico associado à administração de aminoglicosídeos deve-se a uma lesão no 8º par craniano (Guimarães *et al.*, 2006), sendo que a toxicidade coclear se define como um dano que afeta o sistema auditivo e resulta em zumbido e/ou deficiência auditiva neurossensorial, enquanto a toxicidade vestibular é caracterizada por uma lesão no sistema vestibular e manifesta-se sob a forma de tonturas, vertigens e perda de equilíbrio (Lanvers-Kaminsky, 2017).

Estes efeitos tóxicos são observados entre 2 a 10% dos pacientes em experiências clínicas iniciais, sendo que a lesão é, geralmente, predominantemente vestibular. A ototoxicidade assume particular relevância e preocupação, na medida em que é geralmente irreversível e pode aparecer após o fim do tratamento, no entanto o risco cumulativo aumenta com a exposição repetida. É ainda de salientar que não é de todo comum existirem casos de nefrotoxicidade e ototoxicidade no mesmo paciente (Leggett, 2017).

O mecanismo exato pelo qual os aminoglicosídeos danificam o ouvido interno ainda não está totalmente esclarecido, todavia há evidências que sugerem que o stresse oxidativo tem como consequência a apoptose e necrose das células ciliadas da cóclea e das células marginais da *stria vascularis* do ducto coclear (Lanvers-Kaminsky, 2017).

Ainda assim, a partir de estudos em animais, sabe-se que os aminoglicosídeos prejudicam as células ciliadas da cóclea. Numa fase inicial, são afetadas as células ciliadas externas da curva basal do ouvido interno, que tem como consequência danos na audição a altas

frequências. Com uma exposição contínua, este dano progride para as estruturas adjacentes e para as células ciliadas internas, provocando deficiência auditiva nas frequências utilizadas na fala ou mesmo surdez (Lanvers-Kaminsky, 2017).

Embora algumas pessoas tratadas com aminoglicosídeos se queixem de perda auditiva, cerca de dois terços apresentam evidência de comprometimento audiográfico de alta frequência, acima da percepção normal da fala. De um modo geral, a incidência de toxicidade coclear varia de 3% a 14%, sendo que estudos controlados mostram um aumento de três vezes na toxicidade audiométrica, após 9 dias do início do tratamento, em indivíduos que receberam aminoglicosídeos durante, pelo menos, 4 dias, em comparação com pacientes tratados com antibióticos β -lactâmicos (Leggett, 2017).

No que diz respeito à toxicidade vestibular, a incidência real é difícil de determinar, uma vez que a lesão é bilateral e inicialmente simétrica, compensada por pistas visuais e proprioceptivas, tendo como resultado o facto de os pacientes sofrerem danos consideráveis antes do início dos sintomas ou de evidências clínicas. Assim sendo, queixas de náuseas, vômitos e desequilíbrios devem ser consideradas suspeitas, para além de que o nistagmo deve ser evidente (Leggett, 2017).

Para além da perda auditiva, a hipofunção vestibular, como por exemplo o desequilíbrio e oscilopsia, que se caracteriza por perda de reflexo ocular vestibular, também podem ser consequências de um tratamento com aminoglicosídeos. Todavia, e contrariamente à perda auditiva, a hipofunção vestibular é muitas vezes temporária (Guthrie, 2008).

O risco de ototoxicidade varia de forma negligenciável entre os aminoglicosídeos mais frequentemente usados e é menor do que alguns agentes quimioterápicos (Leggett, 2017). Ainda assim, sabe-se que no que diz respeito à estreptomicina e à gentamicina a lesão predominante é a vestibular, enquanto que para a canamicina, netilmicina e amicacina a lesão é maioritariamente coclear, sendo que a tobramicina não tem atuação preferencial sobre qualquer um deles (Guimarães *et al.*, 2006), uma vez que afeta ambas as funções de igual forma (Brunton *et al.*, 2012).

Um tratamento prolongado, superior a 10 dias, insuficiência renal ou hepática e exposição prévia a aminoglicosídeos são considerados os fatores de risco principais (Leggett, 2017). Para além disso, a suscetibilidade dos pacientes à ototoxicidade resultante de tratamentos com aminoglicosídeos depende ainda de fatores como por exemplo a via de administração, sendo que a administração diretamente através da membrana timpânica manifesta uma ototoxicidade menos grave do que a administração sistémica (Guthrie, 2008).

É sabido que a predisposição genética se assume como o maior risco potencial para a toxicidade coclear, devido a mutações no gene mitocondrial 12S do rRNA, no entanto não foi estabelecida nenhuma predisposição genética quer para a toxicidade vestibular quer para a toxicidade renal (Leggett, 2017).

A recuperação funcional pode ocorrer em até metade dos pacientes após o fim da exposição aos aminoglicosídeos (Leggett, 2017), tendo em conta que estes antibióticos são eliminados lentamente dos fluidos do ouvido interno. Foram observadas semi-vidas de eliminação entre 10 a 13 dias após administração de uma única dose. Após várias doses, a semi-vida de eliminação aumentou até 30 dias. Tal facto deve ser tido em conta quando se equaciona o uso de outras drogas ototóxicas após a terapia com aminoglicosídeos (Lanvers-Kaminsky, 2017).

Ainda assim, as células ciliadas vestibulares podem ser deliberadamente danificadas pela instilação de gentamicina no ouvido médio, como método terapêutico para a doença de Ménière que não responde a medidas usualmente utilizadas na prática clínica (Leggett, 2017). Num estudo de Bottrill *et al.* (2003) foi proposto o uso de gentamicina intra-timpânica para o tratamento da doença de Ménière, em que foram tratados 83 pacientes com gentamicina intra-timpânica tendo como finalidade a atenuação da vertigem incapacitante característica da doença. Constatou-se que 92% dos pacientes sentiram um alívio da mesma, ainda que se tenha verificado que um paciente desenvolveu perda auditiva profunda como resultado da utilização de gentamicina pela referida via de administração (Guthrie, 2008).

Os aminoglicosídeos apresentam ainda outras reações adversas, no entanto a sua importância é muito menor (Guimarães *et al.*, 2006). Está incluído nestas reações o bloqueio neuromuscular, que embora raro é potencialmente letal (Leggett, 2017), podendo surgir quando se atingem concentrações muito elevadas, como as que resultam da administração de grandes quantidades de antibiótico no peritoneu ou na pleura (Guimarães *et al.*, 2006). Tal facto é característico no caso de situações clínicas em que um estado de doença ou medicamento concomitante é capaz de interferir na transmissão neuromuscular (Leggett, 2017), de que serve de exemplo a *miastenia gravis* ou após anestesia geral (Guimarães *et al.*, 2006).

A incidência de outras manifestações de neurotoxicidade, como por exemplo a nevrite ótica, parestesias, irritabilidade e cefaleias é, de igual modo, muito baixa, quando se trata de administração intramuscular (Guimarães *et al.*, 2006).

Por fim, os aminoglicosídeos são capazes de causar reações de tipo irritativo que se traduzem por dor e reação inflamatória no local da administração intramuscular, por diarreia após administração oral e por sinais de irritação meníngea com o uso da via intratecal, o que teve como consequência o facto de apenas se utilizar esta via em casos excepcionais. Podem, ainda, surgir reações de hipersensibilidade, ainda que pouco frequentes, após administração por via sistémica, de que serve de exemplo as dermatites de contacto, o prurido, a eosinofilia, os *rashes* cutâneos, entre outros (Guimarães *et al.*, 2006).

4.8. Uso Clínico

Os antibióticos aminoglicosídeos têm um grande interesse clínico, dado que são dotados de um efeito bactericida e apresentam um espectro de ação predominantemente sobre bactérias de Gram negativo. De entre estas, o seu maior interesse recai sobre os bacilos aeróbios de Gram negativo, particularmente as *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas aeruginosa* (Guimarães *et al.*, 2006).

Atualmente consideram-se seis regras gerais para a utilização de aminoglicosídeos:

- i. A sua estreita margem terapêutica implica que a sua utilização seja o mais reduzida possível, durante o mais curto espaço de tempo possível e, tendo em consideração a sua eficácia, não devem ser utilizados mais do que 5 dias;
- ii. Salvo alguns casos particulares, estes antibióticos não devem ser utilizados de forma profilática;
- iii. A gentamicina, a tobramicina e a netilmicina são considerados antibióticos de primeira escolha, sendo que a amicacina deve ser reservada para infeções resistentes aos primeiros;
- iv. A toxicidade associada aos aminoglicosídeos não deve ser motivo de impedimento da sua utilização, já que estes são usados, fundamentalmente, no tratamento de infeções potencialmente fatais;
- v. No caso de infeções graves, e quando ainda não se conhece o agente causal, pode associar-se um aminoglicosídeo a um antibiótico ativo sobre bactérias de Gram positivo, nomeadamente antibióticos antiparietais;
- vi. Sempre que possível, deve optar-se por um esquema posológico de toma única diária (Guimarães *et al.*, 2006).

Os antibióticos aminoglicosídeos podem ser utilizados em monoterapia, no entanto a sua principal utilização clínica é a associação com agentes antibacterianos que atuam na parede celular, de que serve de exemplo as penicilinas e as cefalosporinas, pertencentes ao grupo dos antibióticos β -lactâmicos (Sousa, 2006). Esta associação estratégica baseia-se em três fundamentos lógicos, nomeadamente a expansão do espectro empírico de atividade do regime antimicrobiano a fim de assegurar a presença de, pelo menos, um

fármaco ativo contra o agente patogénico suspeito, ser possível obter um efeito sinérgico na morte bacteriana e, por fim, impedir o desenvolvimento de resistências a agentes individuais (Brunton *et al.*, 2012). Deste modo, esta terapia de associação tem sido largamente utilizada em doentes debilitados, principalmente em doentes neutropénicos (Sousa, 2006).

Os aminoglicosídeos são, ainda, frequentemente utilizados em associação com β -lactâmicos e glicopéptidos para o tratamento de endocardite bacteriana causada por enterococos (Graham e Gould, 2002). Nestes casos, a administração concomitante de penicilina e gentamicina, durante 4 a 6 semanas, tem sido recomendada, tendo em conta que, quando a penicilina é administrada isoladamente verifica-se uma taxa de recidiva extremamente alta (Brunton *et al.*, 2012). Estas associações de antibióticos são sinérgicas, ainda que os enterococos apresentem resistência intrínseca aos aminoglicosídeos. Esta questão gera, atualmente, uma grande preocupação, tendo em conta que se tem vindo a descobrir novas enzimas modificadoras de aminoglicosídeos em enterococos, que são capazes de inativar a maioria destes antibióticos clinicamente disponíveis, incluindo gentamicina (Chow, 2000). Tendo em conta a inexistência de resistência cruzada, a gentamicina pode ser substituída pela estreptomina ou pela arbecacina contra enterococos produtores de enzimas modificadoras de gentamicina (Vivek *et al.*, 2000).

Em casos de pneumonia, como os microrganismos causadores de pneumonia adquirida na comunidade apresentam sensibilidade aos antibióticos β -lactâmicos de amplo espectro, aos macrólidos ou às fluoroquinolonas, geralmente não há necessidade de utilizar um aminoglicosídeo. No entanto, em casos em que é pertinente a utilização de terapia empírica em casos de pneumonia hospitalar quando se suspeita que o agente etiológico é um aeróbio de Gram negativo resistente a múltiplos fármacos, pode utilizar-se um aminoglicosídeo em combinação com um antibiótico β -lactâmico (Brunton *et al.*, 2012).

Em casos de septicemias, terapêuticas precoces e eficazes reduzem consideravelmente o índice de mortalidade. Tendo em conta que os bacilos de Gram negativo são um dos principais agentes patogénicos na origem destas situações infecciosas extremamente graves, principalmente em doentes granulocitopénicos, é recomendada a associação de

antibióticos, cuja associação de um aminoglicosídeo e um β -lactâmico é a mais aconselhada (Sousa, 2006). Todavia, estudos recentes, em que foram utilizados antibióticos β -lactâmicos de amplo espectro (carbapenemos e cefalosporinas), não demonstraram qualquer benefício da adição de um aminoglicosídeo, pelo que a adição destes antibióticos aos esquemas posológicos, nestes casos, só faz sentido se houver suspeita de uma infeção causada por microrganismos resistentes a múltiplos fármacos (Brunton *et al.*, 2012).

No que diz respeito às infeções do sistema nervoso central (SNC), como é o caso das meningites, os aminoglicosídeos podem ser utilizados, tendo em conta a sua eficácia contra bacilos de Gram negativo. No entanto, dada a sua fraca permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), apenas se conseguem atingir concentrações eficazes no liquor, recorrendo a uma administração intratecal (Sousa, 2006). Ainda assim, o aparecimento das cefalosporinas de terceira geração, como é o caso da cefotaxima e da ceftriaxona, reduziu a necessidade de tratamento com aminoglicosídeos na maioria dos casos de meningite, exceto em casos de infeções causadas por microrganismos de Gram negativo resistentes aos antibióticos β -lactâmicos, de que servem de exemplo espécies de *Pseudomonas* e *Acinetobacter* (Sousa, 2006).

Quanto ao uso profilático de aminoglicosídeos, as diretrizes para o uso destes antibióticos como profilaxia antimicrobiana em determinados casos de práticas cirúrgicas foram recentemente atualizadas. Atualmente é recomendada a administração intravenosa de 5 mg/kg de gentamicina ou tobramicina, em dose única, como agente antibacteriano alternativo em casos de alergia aos antibióticos β -lactâmicos em procedimentos geniturinários e gastrointestinais. Para além disso, estudos recentes demonstraram que houve uma redução significativa do risco de infeção após procedimentos colorretais graças à administração oral de um aminoglicosídeo, nomeadamente neomicina, combinado com eritromicina ou metronidazol (Legget, 2017). Todavia, esta metodologia profilática tem tido como consequência o aparecimento de estirpes resistentes, em casos de reinfeção (Sousa, 2006).

Ainda no que diz respeito às infeções do trato urinário, a monoterapia com um aminoglicosídeo torna-se possível uma vez que o antibiótico, ainda que administrado por

via intravenosa, é excretado exclusivamente pelos rins (Vakulenko e Mobashery, 2003). A utilização de aminoglicosídeos neste tipo de infecções têm tido sucesso terapêutico, nomeadamente nas infecções hospitalares por bacilos de Gram negativo multirresistentes a antibióticos, sendo que é necessário ter em conta a idade do paciente e o grau de insuficiência renal, tornando possível o ajuste da posologia de administração (Sousa, 2006). Para além disso, em casos graves de pielonefrite, o uso de aminoglicosídeos isoladamente ou em combinação com um antibiótico β -lactâmico proporciona uma cobertura inicial ampla e eficaz (Brunton *et al.*, 2012).

Em casos de infecções intra-abdominais, não se recomenda, atualmente, a terapia empírica de associação de um aminoglicosídeo com metronidazol, dado o potencial tóxico dos primeiros, bem como a existência de outros antibacterianos igualmente eficazes. Para além disso, foi recentemente demonstrado, graças a um estudo que envolveu 5000 pacientes, que os resultados clínicos da associação de clindamicina com aminoglicosídeos foram inferiores aos obtidos com a utilização de β -lactâmicos. Os regimes alternativos de primeira escolha incluem, portanto, a combinação de β -lactâmicos com inibidores de β -lactamases em associação com uma fluoroquinolona ou, alternativamente, um carbapenemo em monoterapia (Leggett, 2017).

No que diz respeito à estreptomicina, esta foi o primeiro antibiótico ativo contra *Mycobacterium tuberculosis* (Schatz e Waksman, 1944). Atualmente, *Mycobacterium tuberculosis*, para além de demonstrar sensibilidade à estreptomicina, é ainda sensível à canamicina e à amicacina, todavia a sensibilidade à gentamicina, à tobramicina e à netilmicina é muito reduzida. Na prática, a estreptomicina e a amicacina são os antibióticos que demonstram um maior interesse terapêutico (Guimarães *et al.*, 2006).

Os antibióticos aminoglicosídeos são, também, ativos contra *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis* e *Brucella spp.*, os agentes etiológicos da peste, tularemia e brucelose, respetivamente, sendo que a estreptomicina, isolada ou em associação com outros agentes antimicrobianos, é utilizada como um antibiótico de primeira linha no tratamento dessas infecções, enquanto que outros aminoglicosídeos podem ser usados como alternativas (Vakulenko e Mobashery, 2003).

Os aminoglicosídeos podem ainda ser utilizados para aplicação tópica. No caso de pacientes com queimaduras, a gentamicina, quer na forma de pomada, quer na forma de creme, pode ser aplicada em grandes áreas da superfície corporal. Para além de poder ser utilizada em queimaduras, a neomicina também assume particular importância numa variedade de infeções da pele e das mucosas causadas por microrganismos sensíveis, como é o caso de feridas, úlceras e dermatoses infetadas, ainda que não seja possível erradicar as bactérias dessas lesões. Para além disso, a administração oral de neomicina tem sido utilizada primariamente para a preparação do intestino para cirurgia (Brunton *et al.*, 2012).

5. Conclusão

Desde a introdução na prática clínica dos antibióticos aminoglicosídeos, várias outras classes de antimicrobianos com melhores perfis de segurança entraram no mercado. O facto de diversos estudos realizados não terem sido capazes de demonstrar a superioridade dos regimes posológicos contendo aminoglicosídeos em variadas infeções de origem bacteriana, suscitou algumas dúvidas quanto à utilidade clínica efetiva desta classe de antibióticos (Durante-Mangoni *et al.*, 2009).

Desde o aparecimento da estreptomicina em 1944, mais de 3000 antibióticos aminoglicosídeos naturais e semissintéticos foram relatados, sendo que o número de antibióticos pertencentes a esta classe foi aumentando através do desenvolvimento de vários compostos, na sua maioria derivados semissintéticos de produtos naturais (Xu *et al.*, 2017).

Os antibióticos aminoglicosídeos são amplamente utilizados na prática clínica, tendo por base o seu largo espectro de atividade antibacteriana (Xu *et al.*, 2017), o que levou os clínicos a reconsiderar esta "antiga" classe de agentes antibacterianos (Durante-Mangoni *et al.*, 2009).

É sabido que a maioria dos bacilos de Gram negativo são suscetíveis aos aminoglicosídeos (Leggett, 2017), contudo quando utilizados isoladamente apresentam baixa atividade contra enterococos (*E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans* e *E. avium*) (Sousa, 2006). Estes antibióticos não apresentam, ainda, atividade contra *Burkholderia cepacia* nem *Stenotrophomonas maltophilia* e embora mais de 95% de estafilococos coagulase negativos e de *Staphylococcus aureus* sensíveis à meticilina (MSSA) sejam inibidos por aminoglicosídeos, especialmente quando se utiliza gentamicina e netilmicina, podem aparecer resistências ao antibiótico dentro de 24 horas após a sua administração (Leggett, 2017).

Para além disso, estirpes MRSA e estreptococos, incluindo *Streptococcus pneumoniae*, são resistentes aos aminoglicosídeos, bem como todas as bactérias anaeróbias e anaeróbias facultativas que crescem em ambientes anaeróbicos, sendo estas últimas

dotadas de uma resistência intrínseca, uma vez que estes antibióticos requerem metabolismo aeróbio para exercer atividade antibacteriana (Leggett, 2017).

A fim de contornar o problema de resistências bacterianas aos aminoglicosídeos, é comum na prática clínica estes antibióticos serem utilizados em associação com antibióticos β -lactâmicos ou com vancomicina (Sousa, 2006), verificando-se, assim, um aumento significativo da atividade antibacteriana (Xu *et al.*, 2017).

Atualmente os aminoglicosídeos são utilizados principalmente em casos de infeções nosocomiais causadas por bactérias de Gram negativo, incluindo *Pseudomonas aeruginosa* (Leggett, 2017), bem como no tratamento de infeções causadas por *Enterobacteriaceae* (Sousa, 2006).

Os aminoglicosídeos são geralmente administrados por via intravenosa, podendo ser administrados, também, por via intramuscular. Em contrapartida, a sua absorção ao nível do trato gastrointestinal é mínima (Leggett, 2017).

Devido ao seu tamanho, à sua natureza policatiónica e à insolubilidade lipídica, os aminoglicosídeos têm dificuldade em atravessar as membranas biológicas, exceto quando se trata das células tubulares renais e das células do ouvido interno (Leggett, 2017). Por conseguinte, tal facto remete-nos para os principais problemas associados a esta classe de antimicrobianos, a toxicidade associada à sua utilização. O facto de ocorrerem frequentemente situações de nefrotoxicidade e ototoxicidade durante o tratamento com aminoglicosídeos tem como consequência a relutância dos médicos na utilização destes antibióticos na prática clínica atual (Durante-Mangoni *et al.*, 2009).

A farmacocinética dos aminoglicosídeos atualmente usados na clínica é semelhante, embora seja importante ter em conta a variabilidade associada a cada paciente, designadamente o peso e a composição corporal, bem como a sua função renal. Deste modo, cada paciente requer uma avaliação farmacocinética individual, pelo que a dosagem individualizada é essencial no caso de se verificarem volumes de distribuição alterados e função renal instável, bem como em situações em que se recorre ao uso prolongado de aminoglicosídeos (Leggett, 2017).

Porém, e tendo em conta a sua baixa margem terapêutica, especialmente quando administrados por via parentérica, os aminoglicosídeos devem ser utilizados durante o menor período possível e em doses baixas (Sousa, 2006).

No entanto, o estudo dos parâmetros farmacocinéticos, bem como a monitorização dos esquemas posológicos de aminoglicosídeos tornam, ainda, esta classe de antibióticos valiosa na prática clínica atual (Durante-Mangoni *et al.*, 2009).

6. Bibliografia

Arya, D. P. (2007). *Aminoglycoside Antibiotics From Chemical Biology to Drug Discovery*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

Azevedo, C. e Sunkel, C. E. (2012). *Biologia Celular e Molecular*. Lousã: Lidel.

Bauer, L. (2008). *Applied Clinical Pharmacokinetics*. New York: McGraw-Hill.

Bérdy, J. (2012). Thoughts and facts about antibiotics: Where we are now and where we are heading. *The Journal of Antibiotics*, 65, pp. 385-395.

Brunton, L. L. *et al* (2012). *As bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman*. Porto Alegre: McGraw-Hill.

Burton, M. E. *et al*. (2006). *Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Principles of Therapeutical Drug Monitoring*. Baltimore: The Williams & Wilkins Co.

Chow, J. W. (2000). Aminoglycoside resistance in enterococci. *Clin. Infect. Dis*, 31, pp-586-589.

Durante-Mangoni, E. *et al*. (2009). Do we still need the aminoglycosides?. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 33, pp. 201-205.

Eliopoulos, G. M. e Moellering, R.C. (1996). *Antibiotics in laboratory medicine*. Baltimore: The Williams & Wilkins Co.

Ferreira, W. C. *et al*. (2010). *Microbiologia*. Lisboa: Lidel

Glupczynski, G. *et al*. (2001). Comparative in vitro activity of isepamicin and other antibiotics against Gram-negative bacilli from intensive care units in Belgium. *Acta Clin. Belg*, 56, pp. 307-315.

Graham, J. C. e Gould, F. K. (2002). Role of aminoglycosides in the treatment of bacterial endocarditis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 49, pp. 437-444.

Guimarães, S. *et al.* (2006). *Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas*. Porto: Porto Editora.

Guthrie, O. W. (2008). Aminoglycoside induced ototoxicity. *Toxicology*, 249, pp. 91-96.

Lanvers-Kaminsky, C. *et al.* (2017). Drug-induced ototoxicity: Mechanisms, Pharmacogenetics, and protective strategies. *Clin Pharmacol Ther.*, 101(4), pp. 491-500.

Leggett, J. E. (2017). Aminoglycosides. *Infectious Diseases (Fourth Edition)*, 2, pp. 1233-1238.

Magnet, S. e Blanchard, J. S. (2005). Molecular Insights into Aminoglycoside Action and Resistance. *Chem. Rev.*, 105, pp. 477-497.

Mingeot-Leclercq, M. P. *et al.* (1999). Aminoglycosides: Activity and Resistance. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 4, pp. 727-737.

Oliveira, J. F. P. *et al.* (2006). Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. *Braz J Cardiovasc Surg*, 21(4), pp. 444-452.

Quon, B. S. *et al.* (2014). Inhaled Antibiotics for Lower Airway Infections. *Ann Am Thorac Soc*, 11 (3), pp. 425-434.

Ratjen, F. *et al.* (2009). Aminoglycoside therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: A review. *Journal of Cystic Fibrosis*, 8, pp. 361-369.

Schatz, A. e Waksman, S. A. (1944). Effect of streptomycin and other antibiotic substances upon *Mycobacterium tuberculosis* and related organisms. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*, 57, pp. 244-248.

Sousa, J. C. (2006). *Manual de Antibióticos Antibacterianos*. Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa.

Sousa, J.C. *et al.* (2016). *Antibióticos, volume I*. Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa.

Turnidge, J. (2003). Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect Dis Clin North Am.*, 17 (3), pp. 503-528.

Vakulenko, S. e Mobashery, S. (2003). Versatility of Aminoglycosides and Prospects for Their Future. *Clinical Microbiology Reviews*, 7, pp. 430-450.

Vivek, K. *et al.* (2000). Efficacy of ampicillin plus arbekacin in experimental rabbit endocarditis caused by an *Enterococcus faecalis* strain with high-level gentamicin resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 44, pp. 2545-2546.

Xu, Z. *et al.* (2017). Effect of aminoglycosides on the pathogenic characteristics of microbiology. *Microbial Pathogenesis*, 17, pp. 30981-30986.