



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

João Fernando Picollo de Oliveira

**Nefrotoxicidade por Aminoglicosídeos:
Prevalência, Mortalidade e Fatores de Risco**

São José do Rio Preto
2008

João Fernando Picollo de Oliveira

Nefrotoxicidade por Aminoglicosídeos:
Prevalência, Mortalidade e Fatores de Risco

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do Título de Mestre no Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas.

Orientador: Prof. Dr. Emmanuel de A. Burdmann

São José do Rio Preto
2008

De Oliveira, João Fernando Picollo
Nefrotoxicidade por aminoglicosídeos: prevalência,
mortalidade e fatores de risco. / João Fernando Picollo de Oliveira
São José do Rio Preto, 2008
46 p.;

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do
Rio Preto – FAMERP
Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador: Prof. Dr. Emmanuel de Almeida Burdmann

1. Aminoglicosídeos; 2. Insuficiência renal aguda; 3. Rim, efeito de
drogas.

João Fernando Picollo de Oliveira

Nefrotoxicidade por Aminoglicosídeos:
Prevalência, Mortalidade e Fatores de Risco

Banca Examinadora

Dissertação para Obtenção do Grau de Mestre

Presidente e Orientador: **Prof. Dr. Emmanuel de Almeida Burdmann**

2º Examinador: **Prof. Dr. Maurício Younes-Ibrahim**

3º Examinador: **Prof. Dr. Irineu Luiz Maia**

Suplente: **Prof. Dr. José Paulo Cipullo**

Profa. Dra. Dirce Maria Trevisan Zanetta

São José do Rio Preto, 10/12/2008

SUMÁRIO

Dedicatória	i
Agradecimento Especial	ii
Agradecimentos	iii
Lista de Tabelas e Quadro	iv
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	v
Resumo.....	vi
Abstract.....	viii
1. Introdução	01
1.1. Histórico	02
1.2. Aminoglicosídeos	02
1.3. Nefrotoxicidade	05
1.4. Fatores de Risco	06
1.5. Quadro Clínico	07
1.6. Objetivos	08
2. Artigos Científicos.....	09
2.1. Artigo 1: Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos.....	10
2.2. Artigo 2: Prevalence and risk factor for aminoglycoside nephrotoxicity in the ICU	19
3. Conclusões.....	40
4. Referências Bibliográficas.....	42
5. Anexos.....	45

Dedico este trabalho

- ✓ A Deus,

- ✓ Meus pais, José Lima e Jandira, e

- ✓ Minha esposa Viviane.

Agradecimento Especial

- ✓ Ao Prof. Dr. Emmanuel de Almeida Burdmann, orientador deste trabalho, amigo de todos os momentos, pelo seu ensinamento e apoio para conclusão deste trabalho.

Agradecimentos

- ✓ Ao Diretor Adjunto de Pós-Graduação Prof. Dr. Domingo Marcolino Braille, por viabilizar a realização da pesquisa na Famerp.

- ✓ Aos Coordenadores das Áreas de Medicina e Ciências Correlatas Profa. Dra. Dorotéia Rossi Silva Souza e Medicina Interna Prof. Dr. Reinaldo Azoubel.

- ✓ À Profa. Dra. Dirce Maria Trevisan Zaneta pela valiosa contribuição no tratamento dos dados estatísticos.

- ✓ A Carolina A. Silva, Camila D. Barbieri e Giselle M. Oliveira pela ajuda na árdua tarefa de coleta de dados.

- ✓ Aos funcionários da Pós Graduação, em especial Rosimeire C. S. Desidério, Fabiana Cristina Godoy e José Antônio Silistino pela atenção, paciência, colaboração e convívio desde o início desta caminhada.

Lista de Tabelas e Quadro

Quadro 1.	Antibióticos aminoglicosídeos.....	03
Tabela 1.	Relação dos aminoglicosídeos, sua origem e ano de descoberta.....	11
Tabela 2.	Fatores de risco para nefrotoxicidade relacionados ao paciente, ao aminoglicosídeo e ao uso de outras drogas.....	12

Lista de Abreviaturas e Símbolos

AKI	- <i>Acute kidney injury</i>
cGFR	- <i>Calculated glomerular filtration rate</i>
CKD	- <i>Chronic kidney disease</i>
GFR	- <i>Glomerular filtration rate</i>
IC	- Intervalo de confiança
ICU	- <i>Intensive care unit</i>
IRA	- Insuficiência renal aguda
MDRD	- <i>Modification of diet in renal disease</i>
NSAID	- <i>Non-steroidal anti-inflammatory drug</i>
OR	- <i>Odds Ratio</i>
RFG	- Ritmo de filtração glomerular
SGOT	- <i>Serum glutamic oxaloacetic transaminase</i>
UTI	- Unidade de terapia intensiva

Introdução: Nefrotoxicidade é a principal complicação do uso de aminoglicosídeos. Existem poucas informações sobre a prevalência e os fatores de risco para nefrotoxicidade por aminoglicosídeos em paciente internados em unidades de terapia intensiva. **Objetivos:** Avaliar a prevalência, a mortalidade e os fatores de risco para nefrotoxicidade por aminoglicosídeos em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva geral. **Casuística e Métodos:** Foram avaliados a prevalência, os fatores de risco e a mortalidade da nefrotoxicidade por aminoglicosídeo de 360 pacientes internados em terapia intensiva com filtração glomerular calculada por fórmula (MDRD, RFG) basal $\geq 30 \text{ ml/min/ } 1,73 \text{ m}^2$, que iniciaram o uso do antibiótico na terapia intensiva; nefrotoxicidade foi definida como queda $>20\%$ na RFG em relação ao RFG basal. **Resultados:** Entre os pacientes estudados 209 (58%) desenvolveram nefrotoxicidade (IRA) e 151 não alteraram a função renal (não IRA). Ambos os grupos (média \pm desvio padrão) tinham RFG basal similar ($89 \pm 42 \text{ ml/min/ } 1,73 \text{ m}^2$ no grupo IRA versus $84 \pm 42 \text{ ml/min/ } 1,73 \text{ m}^2$ no grupo não IRA). O grupo IRA teve menor nadir de RFG ($45 \pm 27 \text{ ml/min/ } 1,73 \text{ m}^2$ versus $79 \pm 39 \text{ ml/min/ } 1,73 \text{ m}^2$, $p < 0,001$), idade maior (56 ± 18 anos versus 52 ± 19 anos, $p = 0,033$), maior prevalência de diabetes (19,6% versus 9,3%, $p = 0,007$), uso simultâneo mais freqüente de outras drogas nefrotóxicas (51% versus 38%, $p = 0,024$) e contraste (18% versus 8%, $p = 0,0054$), maior prevalência de hipovolemia (44% versus 27%, $p = 0,001$), hipotensão (63% versus 44%, $p = 0,0003$), choque (56% versus 31%, $p < 0,0001$) e icterícia (19% versus 8%, $p = 0,0036$). A mortalidade

foi 44,5% no grupo IRA e 29,1% no grupo não IRA ($p=0,0031$). A análise por regressão logística identificou como fatores de risco independente para a nefrotoxicidade por aminoglicosídeo, RFG basal $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ [OR 0,42 (IC 95% 0,24-0,72, $p=0,02$)], diabetes [OR 2,13 (IC 95% 1,01-4,49, $p=0,046$)], uso simultâneo de outras drogas nefrotóxicas [OR 1,61 (IC 95% 1,00-2,59, $p=0,048$)], uso de contraste iodado [OR 2,13 (IC 95% 1,02-4,43, $p=0,043$)] e hipotensão [OR 1,83 (IC 95% 1,14-2,94, $p=0,012$)]. **Conclusões:** Nefrotoxicidade por aminoglicosídeo foi freqüente e associada a alta mortalidade em pacientes de UTI. A presença de diabetes, hipotensão, uso simultâneo de outras drogas nefrotóxicas e contraste iodado foram fatores de risco independentes para o desenvolvimento de nefrotoxicidade.

Palavras-Chave: 1. Aminoglicosídeos; 2. Insuficiência Renal Aguda; 3. Rim, efeito de drogas.

Introduction: Nephrotoxicity is the main adverse effect of aminoglycoside use. There are few information about its prevalence and risk factor in intensive care unit patients. **Objectives:** To assess the prevalence, mortality and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in ICU patients. **Casuistic and Method:** In order to assess the prevalence of, and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in the ICU, 360 consecutive patients starting aminoglycoside therapy in the ICU with a baseline calculated GFR (cGFR) ≥ 30 ml/min/1.73 m² were evaluated. **Results:** Of them, 209 (58%) developed aminoglycoside-induced nephrotoxicity (AKI, decrease in cGFR $>20\%$ from baseline), while 151 did not (non-AKI). Both groups had similar baseline cGFR. The AKI group developed a lower cGFR nadir (45 ± 27 vs. 79 ± 39 ml/min/1.73 m², $p < 0.001$), was older (56 ± 18 y vs. 52 ± 19 y, $p = 0.033$), had a higher prevalence of diabetes (19.6% vs. 9.3% , $p = 0.007$), used other nephrotoxic drugs (51% vs. 38% , $p = 0.024$) and iodinated contrast more frequently (18% vs. 8% , $p = 0.0054$), showed higher prevalence of hypotension (63% vs. 44% , $p = 0.0003$), shock (56% vs. 31% , $p < 0.0001$), and jaundice (19% vs. 8% , $p = 0.0036$). Mortality was 44.5% in the AKI and 29.1% in the non-AKI groups ($p = 0.0031$). A logistic regression model identified as significant ($p < 0.05$) independent factors affecting aminoglycoside-induced nephrotoxicity baseline cGFR < 60 ml/min/1.73 m² (OR 0.42), diabetes (OR 2.13), simultaneous use of other nephrotoxins (OR 1.61) or iodinated contrast (OR 2.13), and hypotension (OR 1.83). **Conclusion:** The AKI was frequent among ICU patients using

aminoglycoside, and it was associated with high mortality. The presence of diabetes, hypotension, simultaneous use of other nephrotoxic drugs, and iodinated contrast were independent risk factors for the development of aminoglycoside-induced nephrotoxicity.

Key-Words: 1. Aminoglycoside; 2. Acute renal failure; 3. Kidney, drugs effect.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Histórico

As pesquisas que culminaram na descoberta dos aminoglicosídeos iniciaram-se devido à ineficácia da penicilina no tratamento de infecções causadas por microorganismos gram-negativos. Em 1932, a “American National Association Against Tuberculosis” solicitou que Waksman e seu grupo, do Departamento de Microbiologia da Unidade de Agricultura Experimental da Universidade Rutgers, avaliassem os relatos de que o bacilo da tuberculose era destruído no solo. Ele concluiu que provavelmente microorganismos do solo produziam uma substância que destruía o bacilo da tuberculose, a que ele chamou de antibiótico. A partir de 1939 começaram estudos planejados para a obtenção de substâncias antimicrobianas e, em 1943, após examinar mais de 10.000 microorganismos do solo, Waksman e colaboradores, isolaram a streptomina. Em 1944 já eram anunciados os primeiros relatos de bons resultados deste antibiótico contra a tuberculose.⁽¹⁾

A descoberta da streptomina rendeu a Selman Abraham Waksman o Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina em 1952, pois foi o “primeiro antibiótico efetivo contra a tuberculose” e pelo desenvolvimento de métodos e técnicas que levaram a sua descoberta.

Após a descoberta da estreptomina, foram descobertos vários novos antibióticos derivados de actinomicetos (Quadro 1). Os mais utilizados são gentamicina, amicacina, tobramicina e neomicina.

Quadro 1. Antibióticos aminoglicosídeos.

Nome	Gênero	Ano da Descoberta
Streptomycin	<i>Streptomyces griseus</i>	1944
Neomicina	<i>Streptomyces fradiae</i>	1949
Kanamicina	<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
Spectinomomicina	<i>Streptomyces spectabilis</i>	1962
Sisomicina	<i>Micromonospora inyoensis</i>	1970
Dibecacina	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	1971
Isepamicina	<i>Micromonospora purpurea</i>	1978

1.2. Aminoglicosídeos

Os antibióticos aminoglicosídeos são agentes bactericidas de extrema eficácia nas infecções por gram-negativos e que possuem sinergismo contra gram-positivos quando em associação com antibióticos beta-lactâmicos. O seu efeito colateral mais importante é nefrotoxicidade.

Os aminoglicosídeos tem um peso molecular pequeno, que varia de 445 a 600 daltons, são altamente solúveis em água, estáveis em pH 6 a 8 e possuem estrutura polar de cátions, o que impede sua absorção oral e dificulta sua penetração no espaço intracelular ou através da barreira hemato-encefálica.

A farmacocinética de todos os aminoglicosídeos é bastante semelhante. Devido a sua natureza polar, são pouco absorvidos pelo trato gastrointestinal. Menos de 1% da dose é absorvida após administração oral ou retal. A principal via de administração é parenteral, com o antibiótico atingindo concentração plasmática máxima 30 a 90 minutos após sua administração.

A ligação dos aminoglicosídeos à albumina plasmática é insignificante. O fato de serem insolúveis em lipídios faz com que sua a concentração nas secreções e tecidos seja reduzida, pois atravessam mal as membranas biológicas que não tenham um mecanismo de transporte. A meia vida sanguínea é de duas a três horas nos pacientes com função renal normal.

Sua eliminação ocorre pelos rins, através de filtração glomerular. A meia vida no córtex renal é estimada entre 30 a 700 horas, o que faz com que ainda haja eliminação urinária 20 a 30 dias após a administração da última dose do antibiótico.

Dentre seus efeitos tóxicos, destacam-se como mais importantes a nefrotoxicidade, a ototoxicidade e o bloqueio neuromuscular. A frequência relatada destes efeitos colaterais varia amplamente devido à falta de uniformidade nos critérios utilizados para diagnóstico. O bloqueio neuromuscular é raro, a ototoxicidade varia de 0 a 62% (coclear) e 0 a 19% (vestibular) e a nefrotoxicidade varia de 0 a 50%.⁽²⁾

Vários estudos têm sido realizados em animais na tentativa de elucidar o mecanismo da nefrotoxicidade. O ponto de partida para a nefrotoxicidade é ligação do fármaco com o túbulo proximal. Acredita-se que possam existir receptores específicos no túbulo proximal onde ocorre endocitose do

aminoglicosídeo (mesma via por onde são clareados aminoácidos, pequenos peptídeos e talvez poliaminas).⁽³⁾

A ligação com a membrana tubular ocorre através da megalina, um receptor endocitótico expressado na membrana apical do epitélio tubular proximal. A megalina é um dos transportadores responsáveis pela reabsorção do filtrado glomerular e também se liga a proteínas de baixo peso molecular. Uma vez ligado a megalina, o complexo aminoglicosídeo-megalina é transportado para dentro da célula e se une com o lisossomo. Neste ponto, ocorrerá fusão com estruturas pré-existentes, causando progressiva deposição de lipídeos polar que adotam disposição concêntrica lamelar, formando o chamado corpo mielóide.

Também permanece a ser esclarecido o mecanismo pelo qual o aminoglicosídeo diminui a filtração glomerular. Propõe-se que poderia haver uma combinação de quatro fatores: liberação de hormônios vasoconstritores afetando a arteríola aferente, restos celulares obstruindo o néfron individual, passagem de resíduos através do epitélio danificado e alteração na fenestração glomerular com diminuição do coeficiente de ultrafiltração glomerular.⁽⁴⁾

1.3. Nefrotoxicidade

A incidência de IRA varia amplamente em diversas publicações, devido aos diferentes critérios estabelecidos para seu diagnóstico, diferença na

população estudada, tipo de estudo, intervalo de administração do aminoglicosídeo e fatores de risco concomitante.

A população estudada é um fator importante na nefrotoxicidade. Em um pequeno grupo de voluntários jovens saudáveis, a incidência foi de zero e chegou a 50% em pacientes idosos com doença multissistêmica e uso concomitante de outras drogas nefrotóxicas.⁽⁵⁾ Além disso, outros fatores também tem sido aventados como influenciando a nefrotoxicidade, tais como tempo de administração da droga,⁽⁶⁾ tipo de aminoglicosídeo utilizado,⁽⁷⁾ gravidade dos pacientes⁽⁸⁾ e presença de diabetes.

1.4. Fatores de Risco

Em modelos animais, vários fatores foram estudados como potencializadores da nefrotoxicidade. Entre eles destacam-se uso de doses múltiplas, sexo masculino, infecção, acidose, depleção de volume e de sódio, hipocalcemia, hipomagnesemia, doença hepática e uso simultâneo de outras drogas nefrotóxicas. Os fatores que podem reduzir a nefrotoxicidade são dose única, sexo feminino, alcalose, euvolemia, uso de hormônio tireoidiano, sobrecarga de cálcio, diabetes mellitus, uso penicilina de amplo espectro, ácido poliaspártico e cefalotina.⁽²⁾

Existem poucos estudos clínicos que avaliaram os fatores de risco de nefrotoxicidade por aminoglicosídeos. Os fatores de risco podem ser divididos em relacionados ao paciente, relacionados ao aminoglicosídeo e ao uso de drogas simultâneas. Como relacionados ao paciente temos idade avançada,

doença renal pré-existente, hipotensão, depleção de volume e disfunção hepática. Como relacionados ao aminoglicosídeo temos doses altas, uso por mais de três dias, intervalo das doses e uso recente de aminoglicosídeo. O uso simultâneo de aminoglicosídeo com outras drogas nefrotóxicas (vancomicina, anfotericina B, clindamicina, piperacilina, cefalosporina, foscarnet e contraste radiológico) também tem sido aventado como fator de risco.⁽²⁾

Os estudos que avaliaram os fatores de risco para nefrotoxicidade por aminoglicosídeos usualmente não incluem doentes críticos, estudaram um número pequeno de pacientes, avaliaram os fatores isoladamente e muitas vezes utilizaram metodologia estatística inadequada.

1.5. Quadro Clínico

A nefrotoxicidade por aminoglicosídeo causa insuficiência renal aguda não oligúrica, com queda na taxa de filtração glomerular. Geralmente ocorre de 7 a 10 dias após o início do tratamento. A evolução para insuficiência renal oligo-anúrica, diálise dependente, é rara.

O seu acúmulo no túbulo proximal causa disfunção tubular que pode manifestar-se como distúrbio metabólico incluindo hipomagnesemia, hipocalcemia e hipocalemia. Essas alterações tubulares podem também provocar enzimúria, aminoacidúria, glicosúria e proteinúria, caracterizando uma síndrome semelhante à Fanconi. Alterações da capacidade de concentração urinária também são descritas. O exame de urina tipo I pode revelar cilindrúria e leucocitúria leves.

A concentração sérica de creatinina usualmente retorna ao normal dentro de 21 dias após interrupção do uso de aminoglicosídeo. A resolução do episódio de lesão renal aguda pode ser demorada se o paciente permanecer hipovolêmico, séptico ou hipercatabólico.

1.6. Objetivos

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência, a mortalidade e os fatores de risco para nefrotoxicidade por aminoglicosídeos em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva geral, no Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

2. ARTIGOS CIENTÍFICOS

2. ARTIGOS CIENTÍFICOS

2.1. Artigo 1: Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos

ARTIGO DE REVISÃO

Braz J Cardiovasc Surg 2006; 21(4): 444-452

Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos

Aminoglycoside nephrotoxicity

João Fernando P. OLIVEIRA¹, José Paulo CIPULLO², Emmanuel A. BURDMANN³

RBCCV 44205-853

Resumo

Aminoglicosídeos são antibióticos de amplo uso clínico, em função de sua eficácia contra bacilos gram-negativos e de seu sinergismo positivo com outros antibióticos no tratamento de infecções por agentes gram-positivos. São muito utilizados na prevenção e no tratamento de infecções pós-operatórias em cirurgia cardíaca. O principal efeito colateral desta classe de antibióticos é a nefrotoxicidade, que pode ocorrer em até 20% dos pacientes. Embora usualmente reversível, a lesão renal causa maior tempo de internação e, conseqüentemente, maiores custos. Ainda mais importante é o fato de nefrotoxicidade estar associada a maior mortalidade nestes pacientes. Existem alguns fatores de risco conhecidos para nefrotoxicidade, bem como algumas medidas de prevenção. Esta revisão irá descrever os aspectos mais relevantes deste importante efeito colateral do tratamento com aminoglicosídeos.

Descritores: Aminoglicosídeos. Insuficiência renal aguda. Rim, efeitos de drogas.

Abstract

Aminoglycosides are frequently used due to their high efficacy against gram-negative bacteria and their positive synergism with other antibiotics against gram-positive organisms. They are commonly used for the prevention and treatment of infectious complications after cardiothoracic surgery. The principal side effect of this class of antibiotics is nephrotoxicity, which may occur in up to 20% of exposed patients. Although usually reversible, aminoglycoside-induced renal injury prolongs hospitalization time and increases patient cost. Even more important, the occurrence of nephrotoxicity is associated with higher patient mortality. There are some known risk factors for nephrotoxicity development and some measures that may prevent it. This review will cover the most relevant aspects of this important side effect of aminoglycoside therapy.

Descriptors: Aminoglycosides. Acute renal Insufficiency. Kidney, drug effects.

1 - Médico-Assistente da Disciplina/Serviço de Nefrologia do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

2 - Doutor em Medicina; Chefe do Departamento de Clínica Médica do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

3 - Professor Livre-Docente; Chefe da Disciplina/Serviço de Nefrologia do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Trabalho realizado no Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP.

Dr Emmanuel A. Burdmann recebe bolsa de produtividade em pesquisa do CNPq.

Endereço para correspondência:

Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - Emmanuel A. Burdmann - Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416 - São José do Rio Preto, SP - CEP: 15090-000.

E-mail: burdmann@famerp.br

Artigo recebido em maio de 2006
Artigo aprovado em setembro de 2006

INTRODUÇÃO

Os antibióticos aminoglicosídeos são parte importante do arsenal terapêutico antibacteriano desde seu descobrimento, na década de 40. Os estudos que culminaram com o descobrimento desta nova classe de antibióticos iniciaram-se em 1939, no Departamento de Microbiologia da Unidade de Agricultura Experimental da Universidade Rutgers, de New Jersey, nos Estados Unidos. Em 1943, após examinar vários actinomicetos de solo, Waksman et al. [1] isolaram uma cepa de *Streptomyces griseus*, que produzia uma substância que inibia o crescimento do bacilo da tuberculose e de diversos microorganismos Gram-positivos e Gram-negativos, e a partir daí, em 1944, a estreptomina foi isolada. A partir de então, foi descoberta uma série de novas substâncias com potencial antibacteriano, derivadas dos actinomicetos (Tabela 1) [2], assim como os aminoglicosídeos semi-sintéticos, amicacina e netilmicina derivados da canamicina e sisomicina, respectivamente.

Tabela 1. Relação dos aminoglicosídeos, sua origem e ano de descoberta.

Nome	Gênero	Ano descoberta
Streptomycin	<i>Streptomyces griseus</i>	1944
Neomycin	<i>Streptomyces fradiae</i>	1949
Kanamycin	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	1957
Paromomycin	<i>Streptomyces fradiae</i>	1959
Gentamicin	<i>Micromonospora purpurea</i>	1963
Tobramycin	<i>Streptomyces tenebrarius</i>	1968
Amikacin	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	1972
Netilmicin	<i>Micromonospora inyoensis</i>	1975
Spectinomycin	<i>Streptomyces spectabilis</i>	1962
Sisomicin	<i>Micromonospora inyoensis</i>	1970
Dibekacin	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	1971
Isepamicin	<i>Micromonospora purpurea</i>	1978

O nome aminoglicosídeo se deve ao fato da molécula ser constituída por dois ou mais aminoácidos unidos por ligação glicosídica à hexose ou aminociclitol, que habitualmente está em posição central. O nome da substância tem relação com a sua origem. Aqueles que terminam com *mycin* são derivados direta ou indiretamente de *Streptomyces* e aqueles que terminam com *micin* são derivados direta ou indiretamente de *Micromonospora*.

Os aminoglicosídeos têm peso molecular que varia de 445 a 600 daltons, são altamente solúveis em água, estáveis em pH 6 a 8 e possuem estrutura polar catiônica, o que impede a sua absorção oral e dificulta sua penetração no espaço intracelular ou através da barreira hematoencefálica.

Sua atividade antimicrobiana ocorre principalmente em meio aeróbio e em pH alcalino, pois necessita de oxigênio para transporte ativo nas células microbianas e é mais ativo em meio alcalino do que ácido.

A farmacocinética de todos os aminoglicosídeos é bastante semelhante. Devido a sua natureza polar, são pouco absorvidos pelo trato gastrointestinal, sendo que menos de 1% da dose é absorvida após administração oral ou retal. A principal via de administração é, portanto, parenteral, com a droga atingindo concentração plasmática máxima depois de 30-90 minutos da aplicação intramuscular, e 30 minutos após sua injeção intravenosa.

A sua ligação à albumina plasmática é insignificante ($\leq 10\%$), com exceção da estreptomina (têm ligação proteica em torno de 30%). O fato de serem insolúveis nos lipídios faz com que a sua concentração em secreções e nos tecidos seja reduzida, pois atravessam mal as membranas biológicas que não tenham um mecanismo de transporte. A meia vida sanguínea é de duas a três horas, nos pacientes com função renal normal.

Sua eliminação ocorre pelo rim, através de filtração glomerular, sendo sua depuração cerca de 66% da depuração simultânea da creatinina, em função de reabsorção tubular. A meia vida no córtex renal é estimada entre 30-700 horas, o que faz com que ainda haja eliminação urinária 20 a 30 dias após a administração da última dose da droga.

Todos os aminoglicosídeos agem pelo mesmo mecanismo da ação, exercendo seu efeito bactericida ao se ligarem ao ribossomo bacteriano. Desta forma, é necessário que penetrem no interior da célula bacteriana para que possam agir. Isto ocorre por meio da interação do aminoglicosídeo com a superfície celular, o seu transporte por meio da membrana e, finalmente, o acoplamento com o ribossomo.

A interação com a superfície celular ocorre de maneira passiva e sem gasto de energia. Quando o aminoglicosídeo se liga a estruturas carregadas negativamente na parede celular, ele competitivamente desloca Ca^{2+} e Mg^{2+} , que mantêm a união entre as células, formando-se "buracos" na parede celular e alterando a permeabilidade da mesma. O transporte através da membrana celular é dependente de energia, ocorrendo em duas fases (F1DE e F2DE). A energia utilizada é gerada pelo transporte de elétrons para manter o potencial transmembrana. Uma vez no interior da célula, os aminoglicosídeos se ligam à subunidade 30S do ribossomo, diminuindo a síntese proteica e levando à leitura incorreta do RNA mensageiro, causando alteração no funcionamento da membrana celular com saída de constituintes essenciais ao funcionamento da célula, provocando a morte celular.

As concentrações séricas observadas com as doses terapêuticas estão próximas das doses tóxicas (baixo índice terapêutico). A toxicidade celular é característica comum dos aminoglicosídeos (exceto a espectinomina), em função de

sua absorção para o meio intracelular. Os seus efeitos tóxicos mais importantes são nefrotoxicidade, ototoxicidade e bloqueio neuromuscular. A frequência relatada destes efeitos colaterais tem ampla variação, devido a diferentes critérios utilizados para diagnóstico. O bloqueio neuromuscular é raro, a ototoxicidade varia de 0 a 62% (coclear) e 0 a 19% (vestibular) e a nefrotoxicidade varia de 0 a 50% [2].

Vários estudos experimentais foram realizados na tentativa de elucidar os mecanismos da nefrotoxicidade. A existência de fatores genéticos foi sugerida devido a diferenças na susceptibilidade a nefrotoxicidade entre ratos, coelhos e outros animais [3]. O ponto de partida para a nefrotoxicidade é a ligação do fármaco com o túbulo proximal. Acredita-se que existam receptores específicos no túbulo proximal, onde ocorre endocitose do aminoglicosídeo (pela mesma via por onde são absorvidos aminoácidos, pequenos peptídeos e talvez poliaminas) [4]. A ligação na membrana tubular ocorre com a megalina, um receptor endocitótico expressado na membrana apical do epitélio tubular proximal. Ela é responsável pela reabsorção do filtrado glomerular e também se liga a proteínas de baixo peso molecular [5]. Uma vez ligado à megalina, o complexo aminoglicosídeo-megalina é transportado para dentro da célula e se une ao lisossomo, onde irá fundir-se com estruturas preexistentes, causando progressiva deposição de lipídeos polares, que adotam disposição lamelar concêntrica [6], formando o chamado corpo mielóide. Além disto, ocorrem várias outras alterações em organelas e enzimas, como nos ribossomos, nas mitocôndrias e na bomba Na/K-ATPase [7,8]. Deve-se ressaltar que a formação de corpos mielóides não é exclusiva dos aminoglicosídeos, ocorrendo também com outras drogas catiônicas. Os aminoglicosídeos acumulam-se gradualmente nos lisossomos e induzem alterações morfológicas. Os mecanismos através dos quais os aminoglicosídeos alteram a filtração glomerular não são ainda totalmente esclarecidos. Vários fatores foram incriminados como liberação de hormônios vasoconstritores [9], liberação de fator agregador de plaquetas [10], deposição de restos celulares obstruindo néfrons individuais [11] e diminuição na superfície glomerular e/ou alteração na permeabilidade glomerular com diminuição do coeficiente de ultrafiltração glomerular [12,13].

INCIDÊNCIA

A literatura médica descreve aumento da insuficiência renal aguda (IRA) nefrotóxica, sendo os antibióticos responsáveis pela maioria dos casos, e entre eles os mais frequentes são os aminoglicosídeos [14,15]. A incidência de IRA associada ao uso de aminoglicosídeos varia amplamente, devido a diferenças nos critérios diagnósticos

e nas populações estudadas. De fato, a frequência de nefrotoxicidade com essas drogas varia de 0 a 50% [16-18]. Em um pequeno grupo de voluntários jovens saudáveis, a incidência foi zero [19], enquanto chegou a 50% em pacientes idosos com doença multissistêmica [20]. Em pacientes internados em UTI, a incidência pode chegar até 76%, dependendo do critério utilizado para diagnóstico de nefrotoxicidade pelo aminoglicosídeo [21].

Na prática clínica, esse grupo de antibiótico tem amplo uso tanto na profilaxia [22-24] como no tratamento de infecções (mediastinite e endocardite) associados à cirurgia cardiovascular [25,26]. Neste contexto, podem produzir dano renal significativo.

Assim sendo, esta revisão tem como objetivo avaliar os fatores de risco relacionados à nefrotoxicidade pelos aminoglicosídeos e às medidas que podem ser adotadas para diminuir a incidência desta complicação.

FATORES DE RISCO

Em modelos animais, vários fatores foram relacionados à nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos: doses múltiplas [27], sexo masculino [28], infecção, acidose, depleção de volume, depleção de sódio [29], hipocalcemia [30], hipomagnesemia, doença hepática [31] e uso concomitante de outras drogas (vancomicina [32], teicoplanina [33], ciclosporina [34], cisplatina [35]). Os fatores que reduziram experimentalmente a nefrotoxicidade foram: dose única [36], sexo feminino [37], alcalose [38], hormônio tireoidiano [39], sobrecarga de cálcio [39], diabetes mellitus [40,41], uso concomitante de penicilina de amplo espectro [42], ácido poliaspártico [43]. O uso concomitante da cefalotina apresenta resultados conflitantes com um grupo relatando piora e outro melhora da nefrotoxicidade [44,45].

Clinicamente, existem pouco estudos que avaliaram fatores de risco para nefrotoxicidade por aminoglicosídeos. Eles podem ser divididos em estudos relacionados ao paciente, relacionados ao aminoglicosídeo e ao uso de drogas concomitantes (Tabela 2).

Tabela 2. Fatores de risco para nefrotoxicidade relacionados ao paciente, ao aminoglicosídeo e ao uso de outras drogas.

Paciente	Aminoglicosídeo	Outras drogas
Idade	Uso recente	Vancomicina
Doença renal prévia	Altas doses	Anfotericina B
Sexo masculino/feminino	Tratamento por mais de 3 dias	Furosemida
Depleção volume	Droga escolhida	Cefalosporina
Disfunção hepática	Intervalo da dose	Contrastes

Entre os fatores relacionados ao paciente temos idade avançada [46], doença renal preexistente [47], hipotensão, depleção de volume e disfunção hepática [48,49]. Como fatores relacionados ao aminoglicosídeo, temos uso de doses elevadas [2], uso da droga por mais de três dias [2], diminuição no intervalo das doses [2], uso recente de aminoglicosídeo e administração da droga no período das 24h às 7h [50]. O uso concomitante de vancomicina, anfotericina B, furosemida, clindamicina, piperacilina, cefalosporina, foscarnet e uso de contraste iodado também se correlacionaram clinicamente com maior nefrotoxicidade [2]. Assim como nos modelos experimentais, o uso concomitante de cefalotina apresenta resultados conflitantes com relatos de piora da nefrotoxicidade ou de ausência de efeito nefrotóxico adicional. Vale ressaltar que nenhum desses trabalhos avaliou vários fatores concomitantemente.

ASPECTOS CLÍNICOS

A nefrotoxicidade por aminoglicosídeo causa IRA não oligúrica e queda na filtração glomerular, geralmente ocorrendo após sete dias de tratamento. A evolução para insuficiência renal oligo-anúrica e/ou diálise dependente é rara.

Além de reduzir a filtração glomerular, os aminoglicosídeos podem causar enzimúria, proteinúria, aminoacidúria, glicosúria e diversas alterações eletrolíticas, incluindo hipomagnesemia, hipocalcemia e hipopotassemia, podendo mesmo causar síndrome "Fanconi-like" [51] ou uma síndrome "Bartter-like" [52]. O exame de urina é pouco característico, às vezes com leucocitúria, proteinúria e cilindúria [53]. A excreção aumentada de enzimas tubulares na urina sugere lesão tubular pelo aminoglicosídeo (alanina aminopeptidase, β -D-glucosamina e fosfatase alcalina) [54]. A concentração urinária de sódio e a fração de excreção de sódio são geralmente altas (maiores do que 40 mEq/l e 1%, respectivamente), como é comum em outras formas de NTA. Como não ocorre alteração no volume urinário, a nefrotoxicidade é frequentemente detectada pelo aumento da creatinina sérica. O método mais sensível para diagnóstico precoce é a detecção da elevação no momento "de vale" e não no pico do aminoglicosídeo, que antecede a elevação da creatinina [53].

A concentração sérica de creatinina usualmente retorna ao normal dentro de 21 dias após interrupção do uso de aminoglicosídeo. Lesão tubulointersticial irreversível é incomum com nefrotoxicidade aguda por aminoglicosídeo, mas pode ocorrer com terapia prolongada com baixas doses [55] e naqueles pacientes com função renal prévia alterada [56]. A resolução do episódio agudo pode ser demorada, se o paciente permanecer hipovolêmico, séptico ou catabólico.

Na maioria dos casos existe recuperação da função renal. A evolução para lesão renal crônica é rara, mas pode ocorrer quando há outros fatores envolvidos. Foram descritos casos de recuperação incompleta da função renal devido à fibrose intersticial, em animais [57] e em humanos [58].

O tratamento para nefrotoxicidade pelo aminoglicosídeo é basicamente de suporte, consistindo em suspender o uso da droga (se possível), substituindo-a por outro antibiótico não nefrotóxico. Caso isso não seja possível, deve-se corrigir a dose do aminoglicosídeo pela função renal (aumentando o intervalo entre as tomadas). É importante evitar o uso de outras drogas nefrotóxicas neste período e manter balanço adequado de eletrólitos e líquidos.

PREVENÇÃO DA NEFROTOXICIDADE

Estudos experimentais

A prevenção da nefrotoxicidade pelo aminoglicosídeo (AG) pode ser focalizada em diminuir ou prevenir a acumulação de AG no rim, diminuir ou prevenir a fosfolipidose induzida pelo AG, proteger contra necrose e outras alterações celulares, proteger contra efeitos vasculares e glomerulares e/ou aumentar a capacidade da regeneração do rim.

Foram realizadas tentativas no sentido de formar um complexo extracelular com AG, utilizando-se compostos polianiónicos como sulfato dextran [59] ou drogas ácidas (piperacilina e fosfomicina) [60,61]. Tentou-se também diminuir a ligação com a borda em escova da membrana, alterando o pH da urina com uso de bicarbonato [62] e usando competidores com a ligação na borda em escova como cálcio [63] e lisina [64]. Todos esses estudos mostraram pouca aplicabilidade clínica por diminuir a eficácia da droga ou provocar toxicidade elevada.

Na década de 70, foram desenvolvidos AG, derivados da gentamicina e canamicina, a partir de uma alteração na cadeia N1, com objetivo de obter moléculas resistentes a enzimas bacterianas. A análise posterior mostrou que essas drogas (amicacina, isepamicina e arbecacina) reduziram a ligação com o ácido fosfolípídico junto com menor inibição da fosfolipase lisossomal [65], diminuindo desta maneira a toxicidade [66-68].

A co-administração do ácido poliaspártico com a gentamicina protegeu contra fosfolipidose e fosfolipidúria [69], atenuando a nefrotoxicidade do aminoglicosídeo [70].

Formação de radicais livres também foi incriminada na lesão renal causada pelos aminoglicosídeos. Isso foi pressuposto a partir da observação que estes aumentam a produção de peróxido de hidrogênio pelo córtex renal em ratos e também por evidências indiretas ligadas ao fato de que agentes semelhantes aos AG, que inibem a síntese de fosfolipase A2 e glutatona [71], também causam IRA. Os

agentes antioxidantes já testados incluem deferroxamina, metimazol, vitamina C, vitamina E e selênio [72]. Extratos de plantas medicinais com propriedade antioxidante também protegeram ou melhoraram a nefrotoxicidade induzida por AG. Entre elas, temos alho [73] e Ginkgo biloba [74]. Entretanto, esses antioxidantes naturais apresentam problemas para o uso clínico, por serem não específicos e conterem impurezas.

A administração de outros antibióticos concomitante com o aminoglicosídeo também pode diminuir a sua nefrotoxicidade. Demonstrou-se em ratos que o uso conjunto de AG com cefalosporina ou ceftriaxone diminuem a concentração intracortical de tobramicina. Este efeito protetor também foi notado com o uso de fleroxacin (fluorquinolona) [75] ou isepamicin [76] com gentamicina. No entanto, outros estudos mostraram piora da nefrotoxicidade quando o aminoglicosídeo foi associado à cefalotina de primeira geração.

Estudos clínicos

Existe variação circadiana da nefrotoxicidade pelo aminoglicosídeo. Isto foi notado pela primeira vez por Nakano e Ogawa [77], que observaram maior toxicidade renal em ratos quando a gentamicina foi administrada no período de repouso, do que no período de atividade. O mesmo foi comprovado em um estudo realizado em 179 pacientes com infecção grave, tratados com gentamicina ou tobramicina. A nefrotoxicidade foi de 34,6%, no período de repouso (0h às 7h30m) contra 12,5% (8h às 15h30m) e 9,3% (16h às 23h30m), no período de atividade [50]. Essa variação está relacionada a alterações no pH urinário, pois ocorre maior interação do aminoglicosídeo e dos fosfolípidos aniônicos quando o pH é baixo [78]. Notou-se, tanto em animais como humanos, que o pH urinário é maior no período de atividade e após alimentação e menor no período de repouso e alimentação mínima [79].

O uso do AG em dose única diária diminui a sua nefrotoxicidade [27] com pelo menos a mesma efetividade que a mesma dose dividida em duas ou três tomadas ao dia [80]. O racional para isto deve-se a duas características farmacodinâmicas da droga: o efeito pós-antibiótico e o poder bactericida dependente da concentração. O efeito pós-antibiótico é o efeito inibitório persistente após a droga ser removida ou metabolizada e eliminado, observado contra muitos organismos gram negativos [81]. O poder bactericida depende da concentração e relaciona-se com o nível plasmático da droga [82]. Várias metanálises foram realizadas para comparar a nefrotoxicidade e a eficácia da administração única, mostrando a mesma eficácia e menor nefrotoxicidade e ototoxicidade [83]. A menor nefrotoxicidade é, provavelmente, devida ao menor acúmulo da droga no córtex renal, pois com uma dose maior única, mais droga é excretada e não é reabsorvida pelo túbulo, em função da velocidade

de transporte das células tubulares [84].

A dosagem do nível sérico tornou-se rotina em alguns centros, mas os dados clínicos mostrando diminuição da nefrotoxicidade são conflitantes. A dosagem de nível sérico pode ser importante para garantir nível terapêutico adequado e evitar concentrações tóxicas. A dosagem do nível de pico deve ser realizada 30 minutos após a infusão venosa e 1 hora após a injeção intramuscular e serve para garantir que tenha sido alcançado o nível terapêutico. A dosagem do nível de vale deve ser realizada imediatamente antes da próxima dose a ser administrada. Uma elevação no nível de vale significa diminuição na taxa de filtração glomerular e é o primeiro indicio de nefrotoxicidade pelo aminoglicosídeo, embora a extensão da acumulação renal da droga varie entre os pacientes [85].

CONCLUSÃO

Em resumo, apesar do risco de nefrotoxicidade, os aminoglicosídeos continuam como importante opção terapêutica no tratamento das infecções, em função de sua eficácia e custo. A sua prescrição de maneira correta pode diminuir ou atenuar consideravelmente a sua toxicidade. Nesse sentido, é fundamental conhecer quais são os fatores de risco relacionados à nefrotoxicidade e tentar corrigi-los, quando possível.

REFERÊNCIAS

1. Tavares W. Aminociclitolis aminoglicosídeos. In: Tavares W, ed. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. São Paulo: Atheneu; 2001. p.573-626.
2. Gilbert DN. Aminoglycosides. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p.279-306.
3. Reinhard MK, Hottendorf GH, Powell ED. Differences in the sensitivity of Fischer and Sprague-Dawley rats to aminoglycoside nephrotoxicity. Toxicol Pathol. 1991;19(1):66-71.
4. Kaloyanides GJ, Ramsammy LS. Possible role of altered polyamine metabolism in gentamicin toxicity in OK cells. Contrib Nephrol. 1993;101:199-205.

5. Moestrup SK, Cui S, Vorum H, Bregengard C, Bjorn SE, Norris K et al. Evidence that epithelial glycoprotein 330/megalyn mediates uptake of polybasic drugs. *J Clin Invest.* 1995;96(3):1404-13.
6. Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(5):1003-12.
7. Bennett WM, Mela-Riker LM, Houghton DC, Gilbert DN, Buss WC. Microsomal protein synthesis inhibition: an early manifestation of gentamicin nephrotoxicity. *Am J Physiol.* 1988;255:F265-9.
8. Lovelles MO, Kohlhepp SJ, Gilbert DN. The influence of aminoglycoside antibiotics on the in vitro function of rat liver ribosomes. *J Lab Clin Med.* 1984;103(2):294-303.
9. Schor N, Ichikawa I, Rennke HG, Troy JL, Brenner BM. Pathophysiology of altered glomerular function in aminoglycoside-treated rats. *Kidney Int.* 1981;19(2):288-96.
10. Dos Santos OF, Boim MA, Barros EJ, Schor N. Role of platelet activating factor in gentamicin and cisplatin nephrotoxicity. *Kidney Int.* 1991;40(4):742-7.
11. Neugarten J, Aynedjian HS, Bank N. The role of tubular obstruction in acute renal failure due to gentamicin. *Kidney Int.* 1983;24(3):330-5.
12. Baylis C, Rennke HR, Brenner BM. Mechanism of defect in glomerular ultrafiltration associated with gentamicin administration. *Kidney Int.* 1977;12(5):344-53.
13. de-Barros-e-Silva ML, Varanda WA, Lachat JJ, Alves-da-Silva CG, Coimbra TM. Glomerular permeability to macromolecules in gentamicin-treated rats. *Braz J Med Biol Res.* 1992;25(4):409-17.
14. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(5):930-6.
15. Burdmann EA, Oliveira MB, Ferraboli R, Malheiros P, Abdulkader R, Yu L, et al. Epidemiologia. In: Schor N, Boim MA, Santos OFP, eds. *Insuficiência renal aguda: fisiopatologia, clínica e tratamento.* São Paulo: Sarvier, 1997. p.1-7.
16. Rasmussen HH, Ibels LS. Acute renal failure: multivariate analysis of causes and risk factors. *Am J Med.* 1982;73(2):211-8.
17. Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL, Maislin G. Risk factors and outcome of hospital acquired acute renal failure: clinical epidemiologic study. *Am J Med.* 1987;83(1):65-71.
18. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med.* 1983;74(2):243-8.
19. Petty BG, Baumgardner JY, Leitman PS. Comparison of the renal effects of single vs. thrice daily dosing in healthy volunteers. In: *Proceedings of the 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* Washington DC: American Society of Microbiology;1986.
20. Paterson DL, Robson JM, Wagner MM. Risk factors for toxicity in elderly patients given aminoglycosides once daily. *J Gen Intern Med.* 1998;13(11):735-9.
21. Schentag JJ, Cerra FB, Plaut ME. Clinical and pharmacokinetic characteristics of aminoglycoside nephrotoxicity in 201 critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982;21(5):721-6.
22. Heylen RM, Wilson AP, Hichens M, Felmingham D, Webb A, Pattison CW et al. Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery: factors associated with potentially toxic serum concentrations of gentamicin. *J Antimicrob Chemother.* 1995;35(5):657-67.
23. Mercieri M, Mercieri A, Tritapepe L, Ruggeri M, Arcioni R, Repetto M et al. High-dose aprotinin with gentamicin-vancomycin antibiotic prophylaxis increases blood concentrations of creatinine and cystatin C in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth.* 1999;82(4):531-6.
24. Haessler D, Reverdy ME, Neidecker J, Brule P, Ninet J, Lehot JJ. Antibiotic prophylaxis with cefazolin and gentamicin in cardiac surgery for children less than ten kilograms. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003;17(2):221-5.
25. Senechal M, LePrince P, Tezenas du Montcel S, Bonnet N, Dubois M, El Serafi M, et al. Bacterial mediastinitis after heart transplantation: clinical presentation, risk factors and treatment. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(2):165-70.
26. Bourgoin A, Leone M, Martin C. Role of glycopeptides in the treatment of septic complications after cardiac surgery. *J Chemother.* 2001;1 (1):112-8.
27. Bennett WM, Plamp CE, Gilbert DN, Parker RA, Porter GA. The influence of dosage regimen on experimental gentamicin nephrotoxicity: dissociation of peak serum levels from renal failure. *J Infect Dis.* 1979;140(4):576-80.
28. Beauchamp D, Gourde P, Theriault G, Bergeron MG. Age-dependent gentamicin experimental nephrotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;260(2):444-9.
29. Bennett WM, Hartnett MN, Gilbert D, Houghton D, Porter GA. Effect of sodium intake on gentamicin nephrotoxicity in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1976;151(4): 736-8.
30. Thompson JR, Simonsen R, Spindler MA, Southern PM, Cronin RE. Protective effect of KCl loading in gentamicin nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis.* 1990;15(6):583-91.

31. Camps J, Sola X, Rimola A, Pares A, Rives A, Salmeron JM et al. Comparative study of aminoglycoside nephrotoxicity in normal rats and rats with experimental cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8(4):837-44.
32. Wood CA, Kohlhepp SJ, Kohnen PW, Houghton DC, Gilbert DN. Vancomycin enhancement of experimental tobramycin nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986;30(1):20-4.
33. Kohlhepp SJ, Gilbert DN, Kohnen PW. Teicoplanin enhancement of experimental tobramycin nephrotoxicity. In: *Proceedings of the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents Chemotherapy*. Washington, DC: American Society for Microbiology;1991.
34. Whiting PH, Simpson JG. The enhancement of cyclosporin A-induced nephrotoxicity by gentamicin. *Biochem Pharmacol*. 1983;32(13):2025-8.
35. Jongejan HT, Provoost AP, Molenaar JC. Potentiated nephrotoxicity of cisplatin when combined with amikacin comparing young and adult rats. *Pediatr Nephrol*. 1989;3(3):290-5.
36. Powell SH, Thompson WL, Luthe MA, Stern RC, Grossniklaus DA, Bloxham DD, et al. Once-daily vs continuous aminoglycoside dosing: efficacy and toxicity in animal and clinical studies of gentamicin, netilmicin, and tobramycin. *J Infect Dis*. 1983;147(5):918-32.
37. Bennett WM, Parker RA, Elliott WC, Gilbert DN, Houghton DC. Sex-related differences in the susceptibility of rats to gentamicin nephrotoxicity. *J Infect Dis*. 1982;145(3):370-3.
38. Peterson LN. Inhibition of tobramycin reabsorption in nephron segments by metabolic alkalosis. *Kidney Int*. 1990;37(6):1492-9.
39. Ernest S. Model of gentamicin-induced nephrotoxicity and its amelioration by calcium and thyroxine. *Med Hypotheses*. 1989;30(3):195-202.
40. Teixeira RB, Kelley J, Alpert H, Pardo V, Vaamonde CA. Complete protection from gentamicin-induced acute renal failure in the diabetes mellitus rat. *Kidney Int*. 1982; 21(4):600-12.
41. Gouveia W, Vaamonde CM, Owens B, Alpert H, Pardo V, Vaamonde CA. The protection against gentamicin nephrotoxicity in the streptozotocin-induced diabetic rat is not related to gender. *Life Sci*. 1992;51(22):1747-58.
42. Sabra R, Branch RA. Role of sodium in protection by extended spectrum penicillins against tobramycin-induced nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990; 34(6):1020-5.
43. Swan SK, Gilbert DN, Kohlhepp SJ, Kohnen PW, Bennett WM. Pharmacologic limits of protective effect of polyaspartic acid on experimental gentamicin nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37(2):347-8.
44. Luft FC. Cephalosporin and aminoglycoside interactions: clinical and toxicologic implications. In: Whelton A, Neu HC, eds. *The aminoglycosides*. New York:Marcel Dekker;1982. p.387-99.
45. Seguro AC, Monteiro JL, Rocha A dos S. Immediate effect of the administration of a single dose of gentamicin and cephalothin on renal function. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo*. 1988;43(4):180-5.
46. Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, Mellits ED, Lietman PS. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med*. 1984; 100(3):352-7.
47. Moench TR, Smith CR. Risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity. In: Whelton A, Neu HC, eds. *The aminoglycosides: microbiology, clinical use and toxicology*. New York:Marcel Dekker;1982.
48. Hampel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(7):2206-10.
49. Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM, Rimola A, Gual J, Elena M, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology*. 1982;82(1):97-105.
50. Prins JM, Weverling GJ, van Ketel RJ, Speelman P. Circadian variations in serum levels and the renal toxicity of aminoglycosides in patients. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;62(1):106-11.
51. Melnick JZ, Baum M, Thompson JR. Aminoglycoside-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis*. 1994;23(1):118-22.
52. Landau D, Kher KK. Gentamicin-induced Bartter-like syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1997;11(6):737-40.
53. Burdmann EA, Vieira Junior JM, Vidal EC. Nefropatia tóxica e tubulointersticial. In: Riella MC, ed. *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrolíticos*. 3ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan;1996. p.325-50.
54. Morales AI, Arevalo M, Perez-Barricano F. Mechanisms implied in aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *Nefrologia*. 2000;20(5):408-14.
55. Houghton DC, English J, Bennett WM. Chronic tubulointerstitial nephritis and renal insufficiency associated with long-term "subtherapeutic" gentamicin. *J Lab Clin Med*. 1988;112(6):694-703.

56. Luft FC. Clinical significance of renal changes engendered by aminoglycosides in man. *J Antimicrob Chemother.* 1984;13(Suppl A):23-30.
57. Geleilate TJ, Melo GC, Costa RS, Volpini RA, Soares TJ, Coimbra TM. Role of myofibroblast, macrophages, transforming growth factor-beta endothelin, angiotensin-II, and fibronectin in the progression of tubulointerstitial nephritis induced by gentamicin. *J Nephrol.* 2002;15(6):633-42.
58. Kourilsky O, Solez K, Morel-Meroger L, Whelton A, Duhoux P, Sraer JD. The pathology of acute renal failure due to interstitial nephritis in man with comments on the role of interstitial inflammation and sex in gentamicin nephrotoxicity. *Medicine (Baltimore).* 1982;61(4):258-68.
59. Kikuchi S, Aramaki Y, Nonaka H, Tsuchiya S. Effects of dextran sulphate on renal dysfunctions induced by gentamicin as determined by kidney perfusion technique in rats. *J Pharm Pharmacol.* 1991;43(4):292-3.
60. Hayashi T, Watanabe Y, Kumano K, Kitayama R, Yasuda T, Saikawa I, et al. Protective effect of piperacillin against nephrotoxicity of cephaloridine and gentamicin in animals. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32(6):912-8.
61. Fujita K, Fujita HM, Aso Y. Protective effect of fosfomicin against renal accumulation of aminoglycoside antibiotics. *Jpn J Antibiot.* 1983;36(12):3392-4.
62. Chiu PJ, Miller GH, Long JF, Waitz JA. Renal uptake and nephrotoxicity of gentamicin during urinary alkalinization in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1979;6(3):317-26.
63. Humes HD, Sastrasinh M, Weinberg JM. Calcium is a competitive inhibitor of gentamicin-renal membrane binding interactions and dietary calcium supplementation protects against gentamicin nephrotoxicity. *J Clin Invest.* 1984;73(1):134-47.
64. Malis CD, Racusen LC, Solez K, Whelton A. Nephrotoxicity of lysine and a single dose of aminoglycoside in rats given lysine. *J Lab Clin Med.* 1984;103(5):660-76.
65. Carlier MB, Laurent G, Claes PJ, Vanderhaeghe HJ, Tulkens PM. Inhibition of lysosomal phospholipases by aminoglycoside antibiotics: in vitro comparative studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983;23(3):440-9.
66. Blum D. An overview of the safety of isepamicin in adults. *J Chemother.* 1995;7 (Suppl 2):87-93.
67. Kondo S. Development of arbekacin and synthesis of new derivatives stable to enzymatic modifications by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Jpn J Antibiot.* 1994;47(6):561-74.
68. Laurent G, Carlier MB, Rollman B, Van Hoof F, Tulkens P. Mechanism of aminoglycoside induced lysosomal phospholipidosis: in vitro and in vivo studies with gentamicin and amikacin. *Biochem Pharmacol.* 1982;31(23):3861-70.
69. Kishore BK, Ibrahim S, Lambricht P, Laurent G, Maldague P, Tulkens PM. Comparative assessment of poly-L-aspartic and poly-L-glutamic acids as protectants against gentamicin-induced renal lysosomal phospholipidosis, phospholipiduria and cell proliferation in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;262(1):424-32.
69. Elliott WC, Patchin DS. Effects and interactions of gentamicin, polyaspartic acid and diuretics on urine calcium concentration. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;273(1):280-4.
71. Soejima A, Ishizuka S, Miyake N, Fukuoka K, Suzuki M, Kamiya Y et al. Simultaneous inhibition of renal phospholipase A(2) and glutathione synthesis by manoalide and DL-buthionine sulfoximine induces acute tubular dysfunction in rats. *Exp Nephrol.* 2000;8(2):84-90.
72. Morales AI, Arevalo M, Perez-Barriocanal F. Mechanisms implied in aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *Nefrologia.* 2000;20(5):408-14.
73. Pedraza-Chaverri J, Maldonado PD, Medina-Campos ON, Olivares-Corichi IM, Granados-Silvestre MA, Hernandez-Pando R et al. Garlic ameliorates gentamicin nephrotoxicity: relation to antioxidant enzymes. *Free Radic Biol Med.* 2000;29(7): 602-11.
74. Naidu MU, Shifow AA, Kumar KV, Ratnakar KS. Ginkgo biloba extract ameliorates gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Phytomedicine.* 2000;7(3):191-7.
75. Beauchamp D, Laurent G, Grenier L, Gourde P, Zanen J, Heuson-Stiennon, JA et al. Attenuation of gentamicin-induced nephrotoxicity in rats by fleroxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(6):1237-45.
76. Yazaki T, Yoshiyama Y, Wong P, Beauchamp D, Kanke M. Protective effect of fleroxacin against the nephrotoxicity of isepamicin in rats. *Biol Pharm Bull.* 2002;25(4):516-9.
77. Nakano S, Ogawa N. Chronotoxicity of gentamicin in mice. *IRCS Med Sci.* 1982;10: 592-3.
78. Beauchamp D, Labrecque G. Aminoglycoside nephrotoxicity: do time and frequency of administration matter? *Curr Opin Crit Care.* 2001;7(6):401-8.
79. Kanabrocki EL, Sothorn RB, Scheving LE, Halberg F, Pauly JE, Greco, J et al. Ten-year-replicated circadian profiles for 36 physiological, serological and urinary variables in healthy men. *Chronobiol Int.* 1988;5(3):237-84.
80. Powell SH, Thompson WL, Luthe MA, Stern RC, Grossniklaus DA, Bloxham DD, et al. Once-daily vs continuous aminoglycoside dosing: efficacy and toxicity in

- animal and clinical studies of gentamicin, netilmicin, and tobramycin. *J Infect Dis.* 1983;147(5):918-23.
81. Novelli A, Mazzei T, Fallani S, Cassetta MI, Conti S. In vitro postantibiotic effect and postantibiotic leukocyte enhancement of tobramycin. *J Chemother.* 1995;7(4):355-62.
82. McLean AJ, Ioannides Demos LL, Li SC, Bastone EB, Spicer WJ. Bactericidal effect of gentamicin peak concentration provides a rationale for administration of bolus doses. *J Antimicrob Chemother.* 1993;32(2):301-5.
83. Fisman DN, Kaye KM. Once-daily dosing of aminoglycoside antibiotics. *Infect Dis Clin North Am.* 2000;14(2):475-87.
84. Giuliano RA, Verpooten GA, De Broe ME. The effect of dosing strategy on kidney cortical accumulation of aminoglycosides in rats. *Am J Kidney Dis.* 1986;8(5):297-303.
85. Edwards DJ, Mangione A, Cumbo TJ, Schentag JJ. Predicted tissue accumulation of netilmicin in patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1981;20(6):714-7.

2.2. Artigo 2: Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in the ICU.

Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in the ICU

João F. P. Oliveira ¹

Carolina A. Silva ¹

Camila D. Barbieri ¹

Giselle M. Oliveira ¹

Dirce M. T. Zanetta ²

Emmanuel A. Burdmann ¹

¹ Division of Nephrology, Hospital de Base, São José do Rio Preto Medical School, Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416, São José do Rio Preto, SP, Brazil., 15090-000.

² Dirce M. T. Zanetta is currently at the School of Public Health, University of Sao Paulo, Departamento de Epidemiologia, sala 212, Av. Dr. Arnaldo 715, Sao Paulo, SP, Brazil, 01246-904

Address correspondence to:

Emmanuel A. Burdmann

Sao Jose do Rio Preto Medical School

Av. Brigadeiro Faria Lima 5416

São Jose do Rio Preto, SP

Brazil, 15090-000

Phone: 55-17-32015712

E-mail: burdmann@famerp.br

Short running title

Aminoglycoside nephrotoxicity

Keywords

Aminoglycoside nephrotoxicity; acute kidney injury; acute renal failure; risk factors.

Synopsis

In order to assess the prevalence of, and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in the ICU, 360 consecutive patients starting aminoglycosides therapy in the ICU with a baseline calculated GFR (cGFR) ≥ 30 ml/min/1.73 m² were evaluated. Of them, 209 (58%) developed aminoglycoside-induced nephrotoxicity (AKI, decrease in cGFR $> 20\%$ from baseline), while 151 did not (non-AKI). Both groups had similar baseline cGFR. The AKI group developed a lower cGFR nadir (45 ± 27 vs. 79 ± 39 ml/min/1.73 m², $p < 0.001$), was older (56 ± 18 y vs. 52 ± 19 y, $p = 0.033$), had a higher prevalence of diabetes (19.6% vs. 9.3%, $p = 0.007$), used other nephrotoxic drugs (51% vs. 38%, $p = 0.024$) and iodinated contrast more frequently (18% vs. 8%, $p = 0.0054$), showed higher prevalence of hypotension (63% vs. 44%, $p = 0.0003$), shock (56% vs. 31%, $p < 0.0001$), and jaundice (19% vs. 8%, $p = 0.0036$). Mortality was 44.5% in the AKI and 29.1% in the non-AKI groups ($p = 0.0031$). A logistic regression model identified as significant ($p < 0.05$) independent factors affecting aminoglycoside-induced nephrotoxicity baseline cGFR < 60 ml/min/1.73 m² (OR 0.42), diabetes (OR 2.13), use of other nephrotoxins (OR 1.61) or iodinated contrast (OR 2.13), and hypotension (OR 1.83).

In conclusion, AKI was frequent among ICU patients using aminoglycoside, and it was associated with high mortality. The presence of diabetes, hypotension, use of other nephrotoxic drugs, and iodinated contrast were independent risk factors for the development of aminoglycoside-induced nephrotoxicity.

Introduction

Aminoglycosides are potent bactericidal antibiotics that are highly effective against Gram-negative bacterial infections. They have been increasingly used as Gram-negative organisms have become progressively more resistant to beta-lactam antibiotics and fluoroquinolones.¹ In fact, they were recently found to be prescribed in 12.1% of the cases in which an antibiotic was necessary in the ICU.² Aminoglycosides are administered by parenteral route, have a low albumin plasma binding, and are freely eliminated by glomerular filtration.³ A fraction of the filtered load of the antibiotic binds to megalin, a receptor from the brush border of proximal tubule segments S1 and S2, which then transports it to the interior of the tubule cells.⁴ Their half-life in the renal cortex is estimated to range between 30 and 700 hours.⁵

The most important adverse effects of aminoglycosides are nephrotoxicity, ototoxicity, and, more rarely, neuromuscular blockade. Renal injury can occur in a significant number of patients receiving aminoglycoside, and whether it occurs depends on the patients' clinical conditions and interactions with other nephrotoxic drugs.³ The most usual clinical presentation for aminoglycoside nephrotoxicity is non-oliguric acute kidney injury (AKI), which occurs following 7-10 days of therapy.^{3,5} Aminoglycoside-induced kidney injury may manifest as a decrease in the glomerular filtration rate, enzymuria, aminoaciduria, glycosuria, hypomagnesemia, hypocalcemia, and hypokalemia. Fanconi-like and Bartter-like syndromes, as well as impaired renal concentrating mechanisms, have also been described.^{3,6-8}

Several risk factors have been identified in aminoglycoside nephrotoxicity, including the presence of co-morbidities, volume depletion, liver dysfunction, sepsis, renal dysfunction, hypokalemia, hypomagnesemia, advanced age, prolonged therapy, type of aminoglycoside, frequency of aminoglycoside dosing, elevated plasmatic aminoglycoside concentration, timing of aminoglycoside administration, simultaneous medications, and interaction with other nephrotoxic drugs.⁹ However, the majority of published studies¹⁰⁻¹⁵ did not evaluate several of the most important risk factors simultaneously, had small sample sizes, or did not use appropriate statistical methods for risk factor assessment. In addition, few studies analyzed intensive care unit (ICU) patients.

Therefore, the aim of the present study was to assess the prevalence of aminoglycoside nephrotoxicity in a large cohort of ICU patients, and identify the independent risk factors associated with the development of renal injury.

Patients and methods

This study was realized through a retrospective cohort analysis of the patients admitted to a clinical-surgical ICU (24 beds) of a tertiary university hospital over a period of three consecutive years. The study was approved by the local Ethics Committee (Sao Jose do Rio Preto Medical School, Sao Jose do Rio Preto, Brazil).

The ICU patients included in the study were ≥ 18 years old, they had begun aminoglycoside use (amikacin or gentamicin) at the ICU, they had been taking the antibiotic for at least four days, and they had a calculated GFR (cGFR) $\geq 30\text{ml/min/1.73m}^2$ at the time they began taking the aminoglycoside.

The GFR was calculated using the abbreviated MDRD formula, which includes gender, ethnicity, age, and serum creatinine level.¹⁶

Nephrotoxicity was defined as a decrease of 20% or more from the baseline cGFR following aminoglycoside use. According to this definition, patients were divided into two groups: those with nephrotoxicity (AKI) and those without nephrotoxicity (non-AKI).

The following variables were assessed: gender, age, baseline cGFR and nadir cGFR, the presence of previous renal disease (clinical report of renal calculi, glomerulonephritis, urinary tract infection, nephrotic syndrome and nephritic syndrome), the presence of diabetes mellitus (clinical report), the presence of cardiovascular disease (clinical report of hypertension, coronary disease, or stroke), the presence of hypovolemia/dehydration (skin and mucosa appearance; heart rate > 120 bpm; and at least one of the following: abundant

vomiting, diarrhea, gastric tube drainage > 2 L/day, or severe bleeding during the 24 hours preceding aminoglycoside use), occurrence of shock (need for vasopressors), the occurrence of hypotension (systolic blood pressure < 80mmHg or a 40% decrease in the customary blood pressure), jaundice (jaundice and/or total bilirubin > 2 mg/dl), the simultaneous use of other nephrotoxic drugs (NSAIDs, vancomycin, cephalothin, clindamycin, amphotericin B, cisplatin, cyclosporine, tacrolimus), the use of iodinated contrast, use of furosemide, metabolic acidosis (pH < 7.30 and bicarbonate < 20 mEq/L), hypokalemia (potassium < 3.0 mEq/l), hepatic failure (based on three of six criteria: serum SGOT > 2 times normal, total bilirubin > 2.5mg/dl, albumin < 3.0g/dl, increase in serum alkaline phosphatase, prothrombin time > 15 s, ascites), the duration of aminoglycoside use, and mortality.

Statistical analysis

Results are reported as a percent (%) or mean \pm standard deviation (SD). Univariate analysis was performed using a two-tail, non-paired, Student's t-test, Mann-Whitney test, or Fischer test, as appropriate.

The variables that were statistically significant, based on univariate analysis, or considered clinically important were analyzed by multivariate analysis using a logistic regression model. The initial model included the following variables (with the reference for each indicated in parentheses): age (< 60 years); gender (male); baseline cGFR (≥ 60 ml/min/1.73m²); time of aminoglycoside use (< 10 days); type of aminoglycoside used (amikacin); and the presence of cardiovascular disease, diabetes, acidosis, hypovolemia,

hypotension, jaundice, furosemide use, iodinated contrast use, and use of other nephrotoxic drugs (with the reference being the absence of these variables or non-use of the drug). Shock was not included because it showed a strong correlation with hypotension (0.76).

Backward variable selection was used serially to remove non-significant factors. The variables that, when excluded, introduced a change in parameter estimates greater than 10% were re-introduced to the model to account for confounding. The goodness-of-fit of the model was assessed using the Hosmer and Lemeshow test. The Wald test was used to assess the significance of variables in the model. The level of significance was established as $p < 0.05$.

The data were analyzed using EPI-Info [version 6.04 (2001); CDC, Atlanta, GA, USA] and BMDP [version PC90 (1990 IBM PC/MS-DOS); BMDPRL Statistical Software, Los Angeles, CA, USA).

Results

A total of 980 patients using aminoglycoside were identified during the time period analyzed. Among them, 402 had all of the clinical information necessary for the study, and 360 fulfilled the inclusion criteria. Just over half (209, 58%) of these 360 patients developed acute kidney dysfunction after starting to use aminoglycosides. The AKI group was older than the non-AKI group: 56 ± 18 y vs. 52 ± 19 y ($p < 0.003$). The frequency of males was similar in both the AKI (58.3%) and non-AKI (52.3%) groups.

The baseline cGFR was similar in both groups (88.6 ± 42.4 ml/min/1.73 m² for AKI vs. 84.0 ± 42.2 ml/min/1.73 m² for non-AKI). The cGFR nadir, as expected, was lower in the AKI group (44.6 ± 26.9 ml/min/1.73 m² vs. 79.4 ± 38.7 ml/min/1.73 m², $p < 0.001$).

When the patients were categorized by baseline cGFR, using 60 ml/min/1.73 m² as the threshold, it was found that patients with a baseline cGFR < 60 ml/min/1.73 m² received a lower dose of amikacin than patients with baseline cGFR ≥ 60 ml/min/1.73 m²: 0.78 ± 0.27 mg vs. 0.94 ± 0.24 mg, respectively ($p = 0.0003$). Both groups of GFR received a similar amount of gentamicin. Among the patients with a baseline cGFR < 60 ml/min/1.73 m², 49.5% developed AKI (50/101 patients), compared to 61% (159/259 patients) among the patients with cGFR ≥ 60 ml/min/1.73 m² ($p = 0.0438$).

The AKI group received a lower amount of amikacin (0.86 ± 0.25 g in AKI versus 0.95 ± 0.24 g in non-AKI, $p = 0.0467$), and both groups received similar amounts of gentamicin (0.22 ± 0.01 g in AKI versus 0.21 ± 0.01 g in non-AKI).

The AKI and non-AKI groups were similar in terms of the number of days that they used the aminoglycosides (9.4 ± 4.6 d vs. 9.9 ± 4.5 d), the proportion of individuals who used furosemide (40% vs. 30%, $p = 0.059$), the furosemide dosage used (51 ± 20 mg vs. 51 ± 26 mg), and the frequency of acidosis (49% vs. 40%) and hypokalemia (22% versus 24%). The proportion of individuals using other nephrotoxic drugs (vancomycin, clindamycin, cyclosporine, cephalosporin, amphotericin B) was higher in the AKI group (51% vs. 38%, $p = 0.024$), as was the proportion using iodinated contrast (18% vs. 8%, $p = 0.005$).

The AKI group showed a higher frequency of co-morbidities: diabetes (19% vs. 9.3%, $p = 0.007$), jaundice (19% vs. 9%, $p = 0.0036$), and liver dysfunction (7.6% vs. 2%, $p = 0.0175$). Although previous cardiovascular disease was also more frequent among AKI patients, this result did not reach statistical significance (47% vs. 37%, $p = 0.067$).

AKI patients had a higher frequency of hypovolemia (44% vs. 27%, $p = 0.001$), hypotension (63% vs. 44%, $p = 0.003$), and shock (56% vs. 31%, $p < 0.001$).

The time of stay at the ICU was similar for both groups (16.1 ± 9.9 d vs. 15.5 ± 11 d). Mortality rate was significantly higher in the AKI group (44.5% vs. 29.1%, $p = 0.0031$).

Logistic regression

Logistic regression identified a baseline cGFR < 60 ml/min/1.73m² as an independent protective factor against AKI [OR 0.42 (95% CI 0.24 – 0.72, $p = 0.02$)]. The independent risk factors for AKI were diabetes [OR 2.13 (95% CI

1.01 – 4.49, $p = 0.046$), use of iodinated contrast [OR 2.13 (95% CI 1.02 – 4.43, $p = 0.043$)], hypotension [OR 1.83 (95% CI 1.14 – 2.94, $p = 0.012$)], and the simultaneous use of other nephrotoxic drugs [OR 1.61 (95% CI 1.00 – 2.59, $p = 0.048$)].

Discussion

The prevalence of aminoglycoside nephrotoxicity reported by clinical studies varies widely depending on the characteristics of the analyzed population and the criteria used to diagnose renal injury. Most of the published series estimate that it occurs in 10-20% of cases. The reliability of this estimate is hindered by the lack of uniform criteria for defining AKI in the various studies. Absolute increases (0.5-1.5 mg/dL) or relative increases (25-100 %) in serum creatinine have been used for AKI diagnosis.¹⁷⁻²¹ When an increase in serum creatinine of 0.5 mg/dl or more was used as a diagnostic criterion, 29% of ICU patients were found to have aminoglycoside-induced nephrotoxicity.¹⁵ In the present study of critically ill patients, the use of a more sensitive definition of renal injury, i.e. a 20% decrease in cGFR, identified a much higher prevalence (58%) of aminoglycoside-induced nephrotoxicity. A noteworthy finding is that those patients showing nephrotoxicity had a significantly higher mortality when compared to patients with stable renal function. Indeed, emerging evidence suggests that even minor changes in serum creatinine are associated with increased in-patient mortality.^{22,23} Information on the influence of aminoglycoside nephrotoxicity on patient mortality is scarce. A peak serum creatinine > 1.2 mg/dl was associated with higher mortality (based on univariate analysis) in febrile neutropenic patients receiving gentamicin.²⁴ When cirrhotic septic patients were treated with ceftazidime or with netilmicin plus mezlocillin in a prospective, randomized trial, renal failure was present at the time of death in

8% of the patients treated with ceftazidime, compared with 56% of the patients treated with netilmicin ($p < 0.05$).²⁵

In the present study, the majority of risk factors potentially connected to aminoglycoside nephrotoxicity were studied in a large cohort of patients, using an adequate statistical methodology. Diabetes as a co-morbidity, the presence of hypotension, the simultaneous use of iodinated contrast, and the simultaneous use of other nephrotoxic drugs emerged as independent risk factors for the development of AKI. On the other hand, a baseline glomerular filtration rate < 60 ml/min/1.73 m² was identified as an independent protection factor.

Data on the influence of diabetes as a risk factor for AKI in patients treated with aminoglycoside are contradictory. Diabetic rats were protected against renal injury in an experimental model of aminoglycoside nephrotoxicity.^{26,27} This protection was attributed to osmotic diuresis, which decreased tubular absorption of aminoglycosides and, consequently, their concentrations in the renal cortex.^{26,27} When the hyperglycemic state was corrected by insulin, the animals lost their protection against aminoglycoside-induced nephrotoxicity.²⁸ In a clinical study involving 86 elderly patients, diabetes was associated with increased aminoglycoside nephrotoxicity. In this study, 9.3% of patients receiving aminoglycoside developed nephrotoxicity, and diabetes mellitus was identified by logistic regression as a risk factor for aminoglycoside-induced kidney injury.¹⁴ On the other hand, a study of 249 elderly patients receiving amikacin or gentamicin did not find diabetes to be a risk factor for nephrotoxicity, based on logistic regression analysis.¹¹ Similarly, stepwise

discriminant analysis of 214 patients treated with gentamicin or tobramycin did not identify diabetes as a risk factor for aminoglycoside nephrotoxicity.¹³ In the present study, diabetes was clearly identified as a risk factor for aminoglycoside-induced nephrotoxicity.

In contrast to the case of diabetes, hypotension and shock have been constantly identified, both experimentally and clinically, as risk factors for aminoglycoside-induced AKI.^{29,10,13} These conditions cause renal hypoperfusion and ischemia. Aminoglycosides interfere with synthesis of energy molecules increasing the risk of kidney injury during an ischemic episode. Moreover, ischemia alters membrane lipids, thus enhancing aminoglycosides accumulation in the proximal tubular cells.^{30,31} In the present study, hypovolemia, hypotension, and shock occurred significantly more often in the AKI group based on the univariate analysis, but only hypotension was an independent factor for nephrotoxicity in the logistic regression analysis.

Iodinated contrast is widely used, so it is likely to be applied to patients receiving aminoglycoside. This combination of treatments is potentially synergic, since contrast agents and aminoglycosides together harm renal hemodynamics and tubular cell function. In fact, it is recommended that aminoglycoside not be used less than 24 hours before iodinated contrast administration.³² In one of the few series analyzing contrast as a risk factor for aminoglycoside nephrotoxicity, AKI was observed in 15% of the 88 patients studied, and univariate analysis did not identify contrast as a risk factor for its development.¹² On the other hand, the present study of a large cohort found

that the use of contrast significantly increased the risk of AKI in patients treated with aminoglycosides.

The simultaneous use of aminoglycosides and other potentially nephrotoxic drugs has been shown to increase the risk of aminoglycoside-induced kidney injury. Indeed, this synergistic action has been demonstrated in patients and in animal studies. Clinical studies have implicated several drugs in this synergy, such as vancomycin, amphotericin B, clindamycin, piperacillin, cephalosporins, foscarnet, allopurinol, NSAIDs, inhibitors of angiotensin-converting enzyme, cyclosporine, and cisplatin.^{9,12,33-35} Consistent with these results the simultaneous use of aminoglycoside with vancomycin, clindamycin, cyclosporine, cephalosporin or amphotericin B significantly increased the risk of AKI.

Chronic kidney disease has been pointed as a risk factor for aminoglycoside nephrotoxicity. These patients have a potentially higher risk of accidental aminoglycoside over-dosing due to mis-estimation of the necessary dose correction. In addition, they have less renal reserve, and their ability to recover from renal injury is impaired. Nevertheless, published results are conflicting. Paterson found a baseline creatinine clearance of 39.6 mL/min in patients developing aminoglycoside-induced nephrotoxicity, compared to 46.7 mL/min in patients that did not develop kidney dysfunction. However, this difference was not statistically significant. In the same paper, a logistic regression model identified elevated baseline serum creatinine as a risk for aminoglycoside nephrotoxicity.¹² Another study examined the case records of 1,154 patients for whom pre- and post-treatment serum creatinine values were

available from phase II and phase III studies with amikacin. The prevalence of nephrotoxicity (change in serum creatinine) was 8.7%, and one of the factors related to nephrotoxicity was elevated initial serum creatinine.³⁵ In an analysis of 1,489 patients treated with aminoglycoside, baseline renal dysfunction was identified as a risk factor for nephrotoxicity in the univariate analysis, but this was not confirmed in the multiple logistic regression.³³ Two different studies assessing aminoglycoside nephrotoxicity in 96 and 249 patients, respectively, did not recognize initial serum creatinine or decreased GFR as risk factors for kidney injury in the logistic regression analysis.¹¹⁻³⁶ Finally, higher initial creatinine clearance was associated with an increased risk of nephrotoxicity. Moore et al. reviewed 214 case reports of two randomized clinical trials involving gentamicin or tobramycin. Patients who developed kidney failure were found to have higher initial creatinine clearance (70 ± 5 vs. 58 ± 3 ml/min/1.73m², $p = 0.04$), which was confirmed as a risk factor by stepwise discriminant analysis.^{10,13} This last report is consistent with the results of the present study. Although the cGFR mean was similar for both groups, a baseline GFR < 60 ml/min/m² conferred significant protection against aminoglycoside nephrotoxicity. It is possible that a moderate decrease in the glomerular filtration rate, associated with an adequate antibiotic dose correction, allowed a lower load of aminoglycoside to reach the tubular lumina, thus decreasing tubular reabsorption and cortical accumulation of the antibiotic. One way to reconcile these contradictory results is to conclude that in previous studies reporting increased risk of aminoglycoside nephrotoxicity in patients with CKD, the patients suffered more severe baseline renal injury, as reflected in lower

baseline GFRs, and this made the kidneys more vulnerable to subsequent insults. It is also reasonable to assume that a decrease in baseline GFR may urge the ICU team to prescribe a lower dose of aminoglycoside; this would protect the tubule cells against a high luminal concentration of antibiotic. In fact, when we analyzed the amikacin dose in terms of baseline cGFR, we found that patients with a baseline cGFR $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ received a lower dose of antibiotic as compared with patients with a baseline cGFR $\geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

In conclusion, aminoglycoside-induced nephrotoxicity occurred frequently and was associated with high mortality in the ICU patients in this study. A baseline GFR $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ was an independent protective factor against aminoglycoside-induced nephrotoxicity, while diabetes, hypotension, use of iodinated contrast, and use of other nephrotoxic drugs were independent risks factor for the development of nephrotoxicity.

Acknowledgements

EAB and DMTZ are partially supported by grants from The National Council for Scientific and Technological Development (CNPq, Brazil). Part of this work was presented at the American Society of Nephrology meeting in 2005 and published as an abstract in the *J Am Soc Nephrol* 16:539A, 2005.

References

1. Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM *et al.* Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clin Infect Dis* 2007; **45**: 753-60.
2. Erbay A, Bodur H, Akinci E *et al.* Evaluation of antibiotic use in intensive care units of a tertiary care hospital in Turkey. *J Hosp Infect* 2005; **59**: 53-61.
3. Oliveira JFP, Cipullo JP, Burdmann EA. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Braz J Cardiovasc Surg* 2006; **21**: 444-52.
4. Nagai J, Tanaka H, Nakanishi N *et al.* Role of megalin in renal handling of aminoglycosides. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; **281** : F337-44.
5. Appel GB. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Med* 1990; **88**: 16S-20S.
6. Landau D, Kher KK. Gentamicin-induced Bartter-like syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1997; **11**: 737-40.
7. Melnick JZ, Baum M, Thompson JR. Aminoglycoside-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis* 1994; **23**: 118-23.
8. Martinez-Salgado C, López-Hernández FJ, López-Novoa JM. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; **223**: 86-98.
9. Verpooten GA, Tulkens PM, Molitoris BA. Aminoglycosides and vancomycin. In De Broe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA. *Clinical Nephrotoxins.* 2nd ed. Dordrecht Kluwer Academic Publisher; 2003, p151-162.

10. Smith CR, Moore RD, Lietman PS. Studies of risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 1986; **8**: 308-13.
11. Raveh D, Kopyt M, Hite Y *et al*. Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides. *QJM* 2002; **95**: 291-7.
12. Paterson DL, Robson JM, Wagener MM. Risk factors for toxicity in elderly patients given aminoglycosides once daily. *J Gen Intern Med* 1998; **13**: 735-9.
13. Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ *et al*. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 1984; **100**: 352-7.
14. Baciewicz AM, Sokos DR, Cowan RI. Aminoglycoside-associated nephrotoxicity in the elderly. *Ann Pharmacother* 2003; **37**: 182-6.
15. Schentag JJ, Cerra FB, Plaut ME. Clinical and pharmacokinetic characteristics of aminoglycoside nephrotoxicity in 201 critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; **21**: 721-6.
16. Levy AS, Bosch JP, Lewis JB *et al*. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; **130**: 461-70.
17. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB *et al*. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983; **74**: 243-8.
18. Shusterman N, Strom BL, Murray TG *et al*. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. *Am J Med* 1987; **83**: 65-71.

19. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: A cohort analysis. *JAMA* 1996; **275**: 1489-94.
20. Bates DW, Su L, Yu DT *et al.* Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis* 2001; **32**: 686-93.
21. Zahar JR, Rioux C, Girou E *et al.* Inappropriate prescribing of aminoglycosides: risk factors and impact of an antibiotic control team. *J Antimicrob Chemother* 2006; **58**: 651-6.
22. Chertow GM, Burdick E, Honour M *et al.* Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005, **16**: 3365-70.
23. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; **11**: R31.
24. Bianco TM, Dwyer PN, Bertino JS Jr. Gentamicin pharmacokinetics, nephrotoxicity, and prediction of mortality in febrile neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; **33**: 1890-5.
25. McCormick PA, Greenslade L, Kibbler CC *et al.* A prospective randomized trial of ceftazidime versus netilmicin plus mezlocillin in the empirical therapy of presumed sepsis in cirrhotic patients. *Hepatology*. 1997; **25**: 833-6.
26. Teixeira RB, Kelley J, Alpert H *et al.* Complete protection from gentamicin-induced acute renal failure in the diabetes mellitus rat. *Kidney Int* 1982; **21**: 600-12.

27. Elliott WB, Houghton DC, Gilbert DN *et al.* Experimental gentamicin nephrotoxicity: effect of streptozotocin-induced diabetes. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; **233**: 264-70.
28. Gouvea W, Roth D, Alpert H *et al.* Insulin reverses the protection given by diabetes against gentamicin nephrotoxicity in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; **206**: 445-53.
29. Zager RA. Gentamicin nephrotoxicity in the setting of acute renal hypoperfusion. *Am J Physiol* 1988; **254**: F574-81.
30. Zager RA. Gentamicin effects on renal ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 1992; **70**: 20-8.
31. Molitoris BA, Meyer C, Dahl R *et al.* Mechanism of ischemia-enhanced aminoglycoside binding and uptake by proximal tubule cells. *Am J Physiol* 1993; **264**: F907-16.
32. Lameire NH. Contrast-induced nephropathy - prevention and risk reduction. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21** (Suppl 1): i11-23.
33. Bertino JS Jr, Booker LA, Franck PA *et al.* Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. *J Infect Dis* 1993; **167**: 173-9.
34. Prins JM, Weverling GJ, de Blok K *et al.* Validation and nephrotoxicity of a simplified once-daily aminoglycoside dosing schedule and guidelines for monitoring therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; **40**: 2494-9.

35. Lane AZ, Wright GE, Blair DC. Ototoxicity and nephrotoxicity of amikacin: an overview of phase II and phase III experience in the United States. *Am J Med* 1977; **62**: 911-8.
36. Koo J, Tight R, Rajkumar V *et al.* Comparison of once-daily versus pharmacokinetic dosing of aminoglycosides in elderly patients. *Am J Med* 1996; **101**: 177-83.

Este artigo foi encaminhado para Revista “***Journal of Antimicrobial Chemotherapy - JAC***” em Setembro de 2008, conforme documento anexo.

3. CONCLUSÕES

3. CONCLUSÕES

A prevalência de nefrotoxicidade por aminoglicosídeos foi elevada, de 58%.

A presença de nefrotoxicidade associou-se a significativa piora da mortalidade destes doentes.

A presença de diabetes, hipotensão, o uso simultâneo de contraste e de outras drogas nefrotóxicas foram identificados como fatores de risco independentes para desenvolver nefrotoxicidade. A presença de filtração glomerular basal menor que 60ml/min/1,73m² foi identificada como fator protetor independente contra o desenvolvimento de nefrotoxicidade.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tavares W. Aminociclítóis aminoglicosídeos. In: Tavares W. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 573-626.
2. Gilbert DN. Aminoglycosides. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and practice of infectious diseases. Churchill: Livingstone; 2000. p. 307-336.
3. Kaloyanides GJ, Ramsammy LLS. Possible role of altered polyamine metabolism in gentamicin toxicity in OK cells. *Contrib Nephrol* 1993; 101:199-205.
4. Perazella MA. Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. *Am J Med Sci* 2003; 325(6):349-362.
5. Verpooten GA, Tulkens PM, Molitoris BA. Aminoglycoside and vancomycin. In: De Broe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA. *Clinical Nephrotoxins*. 2nd ed. Kluwer Academic Publisher; 2003. p. 151-170.
6. Sawyers CL, Moore RD, Lerner SA, Smith CR. A model for predicting nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *J Infect Dis* 1986; 153(6):1062-1068.

7. Kahlmeter G, Dahlagers J. Aminoglycoside toxicity – a review of clinical studies published between 1975 and 1982. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13 [Suppl A]:9.

8. Schentag JJ, Cerra FB, Plaut ME. Clinical and pharmacokinetic characteristics of aminoglycoside nephrotoxicity in 201 critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21:721.

Anexo 1. Comprovante de submissão do artigo à Revista JAC.

Manuscript Central

Page 1 of 1

OXFORD JOURNALS

[Edit Account](#) | [Instructions & Forms](#) | [Log Out](#) | [Get Help Now](#)

The Journal of
Antimicrobial Chemotherapy



[Main Menu](#) → [Author Dashboard](#) → [Submission Confirmation](#)

You are logged in as Emmanuel Burdmann

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.

Manuscript ID: JAC-2008-0982

Title: Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in the ICU

Authors:
Oliveira, João
Silva, Carolina
Barbieri, Camila
Oliveira, Giselle
Zanetta, Dirce
Burdmann, Emmanuel

Date Submitted: 08-Sep-2008

Print Return to Dashboard

Manuscript Central™ v4.11 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2008. All Rights Reserved.
Manuscript Central is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.
[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#) - [Get Help Now](#)