

## Aminoglicosídeos

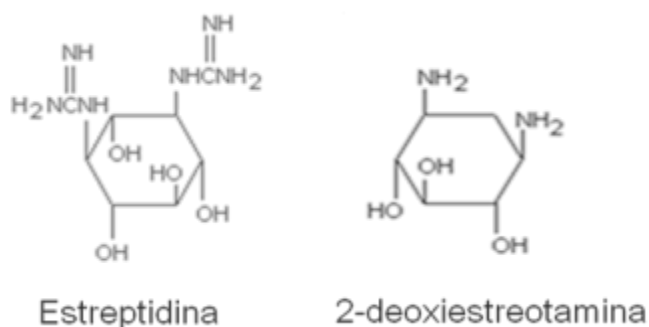
Valdes Bollela

### Introdução

Os aminoglicosídeos têm sido um componente do arsenal de drogas antimicrobianas desde 1940, e têm uma ação previsível contra a maioria dos bacilos gram-negativos aeróbios, incluindo a *Pseudomonas aeruginosa*. Têm atividade bactericida contra microorganismos suscetíveis e sua ação é dependente da concentração da droga no local da infecção. Não são absorvíveis por via oral, portanto, para que tenham efeito sistêmico precisam ser administrados por via parenteral. As drogas desta classe apresentam características farmacocinéticas e farmacodinâmicas comuns.

Todos os aminoglicosídeos de uso clínico foram obtidos inicialmente de duas espécies de fungos: *Streptomyces spp.* e o *Micromonospora spp.* A estrutura polar de cátions destas drogas as torna altamente solúveis em água e insolúveis em solventes orgânicos. Esta característica impede a absorção dos aminoglicosídeos por via oral, limita a sua entrada dentro da célula e sua penetração através da barreira hematoencefálica. Por outro lado, é a polaridade catiônica que garante a ação antimicrobiana para esta classe de drogas.

Todos os aminoglicosídeos tem um anel essencial “aminociclitol”, como mostra a Figura 1.



**Figura 1.** Anel aminociclitol da Estreptidina e 2-deoxiestreotamina que formam a base da estrutura química dos aminoglicosídeos

Por muitas décadas os aminoglicosídeos foram as drogas de referência para o tratamento de infecções graves por bacilos gram-negativos, e para infecções graves por microorganismos gram-positivos (endocardite por estreptococos, enterococos e estafilococos) por conta do efeito sinérgico quando utilizados em associação com

penicilinas e cefalosporinas. Até o final do século XX, os livros texto apontavam esta classe de drogas como o “padrão-ouro” no tratamento de infecções graves por bactérias gram-negativas, devido a sua excelente atividade antimicrobiana e o baixo custo.

Entretanto, apresentam características comuns em termos de toxicidade, o que têm reduzido significativamente sua utilização, na medida em que surgiram drogas mais modernas, com a mesma efetividade e um melhor perfil de segurança no tratamento de infecções causadas por bacilos gram-negativos. A família dos aminoglicosídeos compartilha o potencial nefrotóxico, ototóxico e raramente podem causar bloqueio neuromuscular. Reações alérgicas nesta classe de drogas são raras, o que a torna uma boa alternativa no caso de infecções graves neste contexto.

Os aminoglicosídeos continuam sendo uma importante classe de drogas e mantém indicações precisas na prática clínica, que serão comentadas adiante.

#### **IMPORTANTE:**

- Os aminoglicosídeos são drogas altamente efetivas contra bacilos gram-negativos e potencializam o efeito de penicilinas e cefalosporinas em infecções graves.
- A sua principal limitação é a nefro e ototóxicidade, que devem sempre ser monitorizadas.
- As cefalosporinas de terceira e quarta geração, penicilinas antipseudomonas e as quinolonas conseguem uma boa cobertura antibiótica contra bactérias gram-negativas, com menos toxicidade que os aminoglicosídeos.

#### **Mecanismo de ação:**

Os aminoglicosídeos são drogas primariamente bactericidas por causarem alterações em proteínas sintetizadas pela bactéria, ao ligarem-se irreversivelmente aos ribossomas bacterianos. Podem também atuar de forma bacteriostática ao inibirem a síntese de proteínas. Para agirem é fundamental que entrem dentro da bactéria e esta etapa é dependente de energia e oxigênio. A passagem do antibiótico do meio externo para o meio intracelular é mediada por um mecanismo ativo de transporte, auxiliado pelo potencial elétrico transmembrana (carga positiva da droga e carga negativa do meio intracelular) da bactéria. Por ser um processo dependente de oxigênio, isto explica o limitado efeito destas drogas em bactérias anaeróbias, que não dispõem deste sistema de transporte. A penetração dos aminoglicosídeos na bactéria é facilitada pela ação de

antibióticos que inibem a síntese da parede celular, como os antibióticos beta-lactâmicos. Isto explica o sinergismo de ação entre estas drogas contra estreptococos do grupo *viridans*, enterococo, *P. aeruginosa* e estafilococo oxacilina sensível.

Uma vez no interior da célula os aminoglicosídeos ligam-se irreversivelmente à subunidade 30S do ribossoma, alterando o funcionamento desta organela e induzindo a formação de proteínas que terão estrutura defeituosa e consequente perda de função. Este mecanismo de ação já foi descrito em detalhes no capítulo sobre Macrolídeos. Vale destacar que, diferente dos macrolídeos, os aminoglicosídeos têm ação predominantemente bactericida.

Os aminoglicosídeos apresentam efeito pós-antibiótico prolongado contra bacilos gram-negativos e contra o *Mycobacterium tuberculosis* o que garante o efeito da droga por algum tempo, mesmo quando a concentração plasmática do antibiótico estiver abaixo da concentração inibitória mínima (MIC) da bactéria.

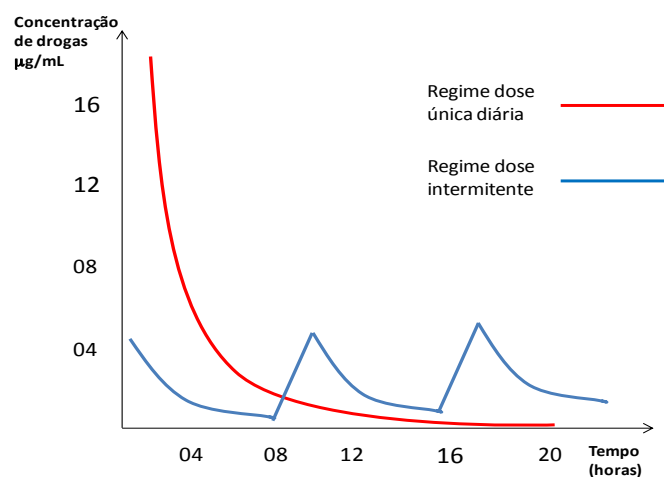
#### IMPORTANTE

Três características descrevem a atividade bactericida dos aminoglicosídeos ao inibir a síntese de proteínas da bactéria: é dependente da concentração da droga no local da infecção, o efeito pós-antibiótico e o sinergismo com outros antibióticos, em especial a penicilina, ampicilina, oxacilina, cefalosporinas e a vancomicina.

Originalmente, os aminoglicosídeos eram administrados a cada 8 ou 12 horas. Entretanto, atualmente recomenda-se que drogas como gentamicina e amicacina sejam administradas em dose única diária pela manhã. Regimes de dose única têm eficácia semelhante ou ligeiramente melhor que doses fracionadas e causam menos efeitos tóxicos para o rim e ouvido. Figura 2

#### IMPORTANTE

Administração dos aminoglicosídeos em dose única diária, infusão lenta e pela manhã é mais efetiva e menos tóxica.



**Figura 1.** Concentração simulada *versus* tempo da administração de regimes de gentamicina uma vez ao dia (7 mg/kg/dia) e a convencional (1.5 mg/kg a cada 8 horas) em pacientes com função renal normal. (imagem retirada de Cohen, 2010 – pag. 137)

### Mecanismos de resistência

A resistência aos aminoglicosídeos manifesta-se por três mecanismos bioquímicos: alteração do receptor da droga (ribossoma), diminuição da penetração da droga no interior da bactéria e produção de enzimas que modificam e inativam o antibiótico. Germes anaeróbios, *Burkholderia cepacia* e *Stenotrophomonas maltophilia* são resistentes a este grupo de antibióticos.

Todos os estreptococos, incluindo o *S. pneumoniae* são resistentes aos aminoglicosídeos. Todos os microorganismos sensíveis podem desenvolver resistência adquirida e isto vai depender da frequência de utilização destas drogas, especialmente em situações relacionadas à assistência à saúde (ambiente hospitalar). Como o uso desta classe de drogas vem caindo e é cada vez menor nos últimos anos (substituídos que são por drogas menos tóxicas), os aminoglicosídeos têm sido usados prioritariamente no tratamento de infecções por bactérias multirresistentes que causam infecções em ambiente hospitalar, pois ao deixarem de ser prescritos com alta frequência recuperaram parte de seu poder antimicrobiano entre os bacilos gram-negativos hospitalares.

#### IMPORTANTE:

Dentre os principais mecanismos de resistência aos aminoglicosídeos estão a produção de enzimas inativadoras e a redução da permeabilidade da membrana celular bacteriana às drogas. Esta resistência costuma ter origem na aquisição de plasmídeos conjugativos, mas pode ter origem cromossômica.

Os principais aminoglicosídeos de uso clínico que destacaremos neste capítulo são a estreptomomicina, a gentamicina e a amicacina. A seguir faremos breve comentário sobre a drogas que podem ser usadas por via oral para ação na luz intestinal ou para uso tópico.

### **1. Estreptomomicina:**

A estreptomomicina foi descoberta em 1944, e foi o primeiro antibiótico que demonstrou ação contra bacilos gram-negativos e, em especial, contra o *Mycobacterium tuberculosis*. A ação nas enterobactérias (*E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus*) é variável e dependente da sensibilidade do isolado bacteriano, por isso não é o aminoglicosídeo recomendada para o tratamento de infecções causadas por estes microorganismos.

É na terapêutica da tuberculose que a estreptomomicina encontra a sua maior aplicação. É uma das cinco drogas de primeira linha para a tuberculose, juntamente com a rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida. Normalmente, é indicada para o tratamento de casos em que há intolerância às drogas do esquema básico disponíveis por via oral, ou como a droga injetável no tratamento da tuberculose multidroga resistente (TB-MDR). É recomendada para uso por via intramuscular (IM), aplicada diariamente de 3 a 5 vezes por semana, na fase de ataque do tratamento da tuberculose, que deverá ser completado por medicamentos por via oral na fase de manutenção. É muito bem tolerada por via intramuscular, causando pouca reação local.

É também a droga de escolha para o tratamento da brucelose (*Brucella sp*) associada a doxiciclina, a peste (*Yersinia pestis*) e uma das opções no tratamento da tularemia (*Franscisella tularensis*).

Pode ser usada em associação com a penicilina cristalina no tratamento da endocardite bacteriana subaguda, causada pelo *Streptococcus viridans*, mas a gentamicina é a droga de escolha.

#### **IMPORTANTE**

A estreptomomicina é importante no tratamento da tuberculose resistente a drogas e em casos de intolerância às drogas de primeira linha (rifampicina e/ou isoniazida). É o aminoglicosídeo com menor nefrotoxicidade, mas pode ter ação tóxica no sistema vestibular.

## **2. Gentamicina:**

A gentamicina, juntamente com a amicacina, compõem as principais drogas desta classe para o tratamento de infecções causadas por enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa*. Esta droga também tem sido usada para tratamento tópico em formulações de colírios, pomadas e cremes. A sua absorção por via intramuscular é completa, mas em infecções graves a via endovenosa é a preferida.

A gentamicina tem efeito sinérgico com a ampicilina no tratamento de infecções graves por enterococos, e com a oxacilina no tratamento de infecções graves causadas por estafilococos sensíveis a esta droga. Como todo aminoglicosídeo, tem ação limitada em infecções do sistema nervoso central.

Pode ser indicada em infecções urinárias, com alta taxa de cura. A gentamicina (assim como a amicacina) é uma boa opção para ser utilizada na forma de aerossol em pacientes com infecções pulmonares crônicas (exacerbação da fibrose cística e bronquiectasias infectadas).

A gentamicina pode ser utilizada na profilaxia cirúrgica em procedimentos no trato gênito-urinário (TGU) e gastrintestinal (TGI), para casos de alergia a beta-lactâmicos. Para pacientes com doença valvar e que forem ser submetidos a procedimentos cirúrgicos no TGI e TGU não existe mais indicação de uso de gentamicina para a profilaxia de endocardite.

## **3. Amicacina:**

A amicacina é o aminoglicosídeo semi-sintético mais utilizado na prática clínica, e é um derivado da canamicina. É o mais resistente à inativação pelas enzimas produzidas por enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa*. Esta característica mantém sua atividade contra bactérias que se tornaram resistentes à gentamicina e outros aminoglicosídeos naturais.

Na segunda metade do século XX, a amicacina foi bastante utilizada no tratamento de infecções graves em pacientes hospitalizados. O uso continuado e intensivo deste antibiótico por várias décadas elevou a taxa de resistência detectada nas enterobactérias e *Pseudomonas*. Mais recentemente, com a substituição dos aminoglicosídeos por antibióticos beta-lactâmicos (carbapenêmicos) de largo espectro no manejo de infecções hospitalares graves e em pacientes imunossuprimidos, tem sido comum identificar isolados multirresistentes como a *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC), *Acinetobacter baumannii*, que mantém suscetibilidade à

amicacina. Por isto, ela é hoje uma das principais drogas no arsenal terapêutico no tratamento de infecção causada por enterobactérias, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* resistentes às cefalosporinas e penicilinas de amplo espectro e aos carbapenêmicos.

A amicacina também está indicada no tratamento de infecções por estafilococos em associação com a oxacilina, em casos de endocardite e pode ser usado no início do tratamento (3 a 5 dias) em infecções graves de outros sítios (pneumonia, sepse, celulite).

A amicacina e a claritromicina são as principais drogas do esquema de tratamento de infecções causadas por *Mycobacterium abscessus*, que é uma micobactéria não tuberculosa associada a infecção em próteses.

#### **IMPORTANTE**

- A gentamicina e a amicacina são geralmente indicadas para infecções graves causadas por enterobactérias, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*.
- Deve-se considerar o uso destas drogas nas seguintes situações clínicas:
  - exacerbação da fibrose cística (EV ou aerossol)
  - doença causada pelo *Mycobacterium abscessus*
  - colangites, diverticulite e doença inflamatória pélvica
  - pneumonia associada à ventilação mecânica
  - infecção do trato urinário
  - sinergismo nas infecções graves por gram-negativos e gram-positivos
  - tularemia, peste e brucelose

#### **4. Outros aminoglicosídeos de uso clínico:**

Dentre os aminoglicosídeos de uso clínico que também merecem ser mencionados está a tobramicina, que tem perfil semelhante à gentamicina e amicacina. Existem alguns aminoglicosídeos que são utilizados apenas por via oral por não terem absorção significativa e agirem localmente na luz intestinal, por exemplo a neomicina e a paromomicina. Várias destas drogas estão disponíveis também em formulações para uso tópico (oftálmico e cutâneo). Existe também relatos de uso dos aminoglicosídeos na composição de cimento ósseo para cirurgias de artroplastia, solução de irrigação, esferas revestidas com antibiótico para inserção nas lesões de osteomielite crônica, entre outras.

## **Referências**

1. Leggett JE. Aminoglicosídeos. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [edited by] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition. Philadelphia: Elsevier 2015: 211-221.
2. Tavares W. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. 2ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.
3. Drew RH. Aminoglicosídeos. In: Cohen J, Opal SM, and Powderly WG. Infectious Diseases. 3<sup>rd</sup> Edition. Mosby Elsevier. London.
4. Schechter M, Marangoni DV. Doenças Infecciosas: conduta diagnóstica e terapêutica. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 1998.