

AMINOGLICOSÍDEOS NO SÉCULO 21: REVISÃO E ATUALIZAÇÃO, COM ÊNFASE NA NEFROTOXICIDADE

Jorge Luiz Dutra Gazineo, Guilherme Fiorino Bissoli, Gustavo Canaan Barros Lima, Ramon Aragão Dutra Neto, Ranielle Bruno dos Santos, Renato Ismael Cordeiro de Souza, Andréia Patrícia Gomes, Adriano Simões Barbosa Castro, Luiz Alberto Santana e Rodrigo Siqueira Batista. Aminoglicosídeos no Século 21: Revisão e atualização, com ênfase na nefrotoxicidade. Revista Saúde Dinâmica, vol. 5, núm.2, 2023. Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga.

**SAÚDE DINÂMICA – Revista Científica Eletrônica
FACULDADE DINÂMICA DO VALE DO PIRANGA**

14ª Edição 2023 | Ano VI – nº 2 | ISSN – 2675-133X

DOI:10.4322/2675-133X.2023.010

2º semestre de 2023

Aminoglicosídeos no Século 21: Revisão e atualização, com ênfase na nefrotoxicidade

Aminoglycosides in the 21st century: Review and update, with emphasis on nephrotoxicity

Jorge Luiz Dutra Gazineo¹, Guilherme Fiorino Bissoli², Gustavo Canaan Barros Lima³, Ramon Aragão Dutra Neto⁴, Ranielle Bruno dos Santos⁵, Renato Ismael Cordeiro de Souza⁶, Andréia Patrícia Gomes⁷, Adriano Simões Barbosa Castro⁸, Luiz Alberto Santana⁹ e Rodrigo Siqueira Batista¹⁰.

¹Médico do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. ORCID: 0000-0001-5430-1181

²Discente do Curso de Medicina, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, ORCID: 0000-0001-6374-6043.

³Discente do Curso de Medicina, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, ORCID: 0000-0002-4880-5321.

⁴Discente do Curso de Medicina, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, ORCID: 0000-0003-0385-7678.

⁵Discente do Curso de Medicina, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, ORCID: 0000-0002-9564-0208.

⁶Discente do Curso de Medicina, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, ORCID: 0000-0002-6327-5410.

⁷Professora Associada do Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brasil. ORCID: 0000-0002-5046-6883

⁸Professor Adjunto da Escola de Medicina, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, ORCID: 0000-0003-3175-0341.

⁹Professor Associado do Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brasil. ORCID: 0000-0002-6436-7958

¹⁰ Professor Titular da Escola de Medicina, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Ponte Nova, MG, Brasil. Professor Titular do Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brasil. ORCID: 0000-0002-3661-1570.

*Autor correspondente: rsbatista@ufv.br

RESUMO: Introdução: Os aminoglicosídeos são antimicrobianos bactericidas que apresentam grande atividade contra bactérias gram-negativas aeróbias, o que os torna importantes aliados no tratamento de diferentes condições infecciosas. Todavia, seu uso merece cuidado especial em relação aos potenciais efeitos adversos, particularmente aqueles relativos às alterações renais.

Objetivo: Revisar o uso dos aminoglicosídeos na atualidade, com destaque para sua aplicabilidade clínica e para sua nefrotoxicidade. **Métodos:** pesquisa bibliográfica do tipo revisão narrativa.

Resultados e Discussão: As principais características dos fármacos foram descritas na seção “Aspectos gerais dos aminoglicosídeos”. Nesta constam comentários sobre a estrutura química, o mecanismo de ação, a resistência antimicrobiana e o uso clínico dos aminoglicosídeos, com ênfase em um novo medicamento, a plazomicina. Os efeitos adversos em nível renal são ressaltados na seção “Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos”, com destaque para os principais fatores de risco relacionado à sua ocorrência. **Conclusão:** Os aminoglicosídeos permanecem como fármacos de significativa importância no tratamento de infecções bacterianas, devido à sua eficácia e ao seu baixo custo; a nefrotoxicidade é uma consequência possível do uso desses medicamentos, de modo que as estratégias para minorá-la devem ser empreendidas e melhor investigadas.

Palavras-Chave: Aminoglicosídeos, Anti-Infecciosos, Injúria Renal Aguda.

ABSTRACT: Introduction: Aminoglycosides are bactericidal antimicrobials that show great activity against aerobic gram-negative bacteria, which makes them important allies in the treatment of different infectious conditions. However, their use deserves special care in relation to potential adverse effects, particularly with regard to renal alterations. **Objective:** To review the current use of aminoglycosides, highlighting their clinical applicability and nephrotoxicity. **Methods:** Bibliographical research of the narrative review type. **Results and Discussion:** The main characteristics of the drugs are described in the section “General aspects of aminoglycosides”. It contains comments on the chemical structure, mechanism of action, antimicrobial resistance and clinical use of aminoglycosides, with an emphasis on a new drug, plazomicin. Adverse effects at the renal level are detailed in the section “Nephrotoxicity of aminoglycosides”, highlighting the main risk factors related to their occurrence. **Conclusion:** Aminoglycosides remain an important drug in the treatment of bacterial infections, due to their efficacy and low cost; nephrotoxicity is a possible consequence of the use of these drugs, so strategies to reduce it should be undertaken and better investigated.

Keywords: Aminoglycosides, Anti-Infective Agents, Acute Kidney Injury.

INTRODUÇÃO

Aminoglicosídeos são antimicrobianos bactericidas constituídos por dois ou mais açúcares aminados unidos a um anel aminociclitol por meio de ligações glicosídicas, o que faz com que eles contenham um grande número de radicais NH_2 e OH e, por isso, exibam natureza policatiônica. Esses fármacos apresentam grande atividade em relação às bactérias gram-negativas aeróbias e atividade *in vitro* limitada contra bactérias gram-positivas. Com efeito, o uso nas infecções causadas por essas últimas deve estar associado ao emprego concomitante de antibióticos beta-lactâmicos, visando obter um efeito sinérgico no tratamento (JACKSON et al., 2013; SIQUEIRA-BATISTA e GOMES, 2021). Todos *Streptococcus* – incluindo *Streptococcus pneumoniae* – são resistentes aos aminoglicosídeos (LEGGET, 2020). Ademais, não apresentam atividade contra bactérias anaeróbias estritas, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Pasturella multocida* (JACKSON, et al., 2013). Entretanto, os aminoglicosídeos são medicamentos muito importantes no tratamento de condições infecciosas, principalmente do trato urinário, incluindo infecções hospitalares causadas por bacilos gram-negativos multirresistentes

aos antibióticos (AMINOGLYCOSIDES, 2019; AMINOGLICOSÍDEOS, 2022; ANVISA, 2022).

Em relação ao mecanismo de ação, os aminoglicosídeos, ao se ligarem à fração 30S dos ribossomos, inibem a síntese proteica ou ocasionam a produção de proteínas defeituosas. Para agir, esses fármacos terão que se ligar à superfície da célula bacteriana, para posterior transporte através da parede celular por um mecanismo ativo, auxiliado pelo potencial elétrico transmembrana (carga positiva do antimicrobiano e carga negativa do meio intracelular) da bactéria. Porém, levando em conta a natureza policatiónica e a característica polar dos aminoglicosídeos, esses fármacos possuem dificuldade de atravessar as membranas bacterianas lipídicas, particularmente das bactérias gram-negativas, por serem insolúveis em solventes orgânicos (LEGGET, 2020).

Diferentemente dos beta-lactâmicos e das quinolonas, os aminoglicosídeos têm uma toxicidade intrínseca considerável, incluindo nefrotoxicidade (lesões nos túbulos contorcidos proximais renais) e ototoxicidade (danos na cóclea e no aparelho vestibular), as quais podem ocorrer em 2 a 15% dos pacientes. Além disso, o foco de infecção (sistema nervoso central ou próstata), o pH local (pH ácido das secreções brônquicas) e a presença de necrose tecidual e hipoxemia (abscessos) também afetam sua atividade antimicrobiana. Outra limitação do uso desses antibióticos diz respeito à necessidade de monitoração frequente dos seus níveis séricos, para evitar subdoses ou toxicidades (REESE, BETTS 2003).

Com base nessas preliminares considerações, o presente artigo tem como objetivos (1) revisar o uso dos aminoglicosídeos – com ênfase na nefrotoxicidade que pode estar associada ao seu uso – e (2) atualizar os conhecimentos a respeito do tema ao apresentar um novo antibiótico dessa classe, a plazomicina, o qual deverá estar disponível para uso clínico nos próximos anos no Brasil.

MÉTODOS

A pesquisa em tela se pautou na busca bibliográfica para a constituição de uma revisão narrativa da literatura, modalidade de estudo que tem por escopo a descrição e a discussão do “estado da arte de um assunto específico, sob o ponto de vista teórico ou contextual” (BOTELHO,

2011, p. 125). Tal técnica de pesquisa merece destaque na medida em que representa “*uma forma não sistematizada de revisar a literatura*” com o intuito de “*buscar atualizações a respeito de um determinado assunto*” (CASARIN et al., 2020, p. 1). Com efeito, tem aplicabilidade para a apreciação de um problema de pesquisa mais amplo, com o objetivo de delimitar seu estado da arte. Para isto, foi procedida a “*critical analysis of the literature published in books and articles in electronic or paper-based journals*” (ROTHER, 2007, p. vii), oriunda de busca não sistemática, com foco em reunir evidências científicas que permitam a atualização dos principais aspectos dos aminoglicosídeos, com ênfase na nefrotoxicidade desses medicamentos.

Ao final do processo de seleção livre – não sistemática – e leitura dos artigos, foram escolhidos 50 textos para compor a presente revisão. Os resultados, como se mostrará a seguir, foram organizados em duas seções: (1) “Aspectos gerais dos aminoglicosídeos” e (2) “Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos”.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

ASPECTOS GERAIS DOS AMINOGLICOSÍDEOS

Nota histórica

Os aminoglicosídeos foram sintetizados a partir do fungo *Streptomyces griseus* nos anos 1940 (TAVARES, 2020). O fármaco inicialmente obtido, para uso na prática clínica, foi a estreptomicina, o qual se tornou o primeiro antimicrobiano ativo no tratamento da tuberculose. A descoberta e a eficácia da atividade antibacteriana da estreptomicina conferiram a Selman Waksman e colaboradores uma indicação ao prêmio Nobel de Medicina (TAVARES, 2020)

Classificação dos aminoglicosídeos

Atualmente, os aminoglicosídeos podem ser classificados, quanto à sua produção, em naturais e semissintéticos. Em relação aos primeiros merece destaque a já comentada estreptomicina; quanto aos semissintéticos, destaca-se a amicacina, sendo utilizada, principalmente, no tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas aeróbicas, com melhor perfil em relação à toxicidade (TAVARES, 2020; BRUNTON et al., 2018).

Estrutura química dos aminoglicosídeos

Esses antimicrobianos são hidrofílicos e possuem em sua composição aminoaçúcares ligados a um anel de aminociclitol derivado do inositol por ligações glicosídicas. Apresentam, também, ligações de NH₂ e OH, respectivamente, a acetilase e adenilase, por possuírem uma natureza policatiônica. São bastante ativos *in vitro* contra bactérias gram-negativas aeróbicas (BRUNTON et al., 2018). Já as bactérias gram-positivas aeróbicas são relativamente resistentes aos aminoglicosídeos (JACKSON et al., 2013). Os fármacos possuem um peso molecular que varia entre 445 e 600 daltons, são altamente solúveis em água, estáveis em pH 6 a 8 e possuem estrutura polar catiônica (AMINOGLYCOSIDES, 2019; AMINOGLICOSÍDEOS, 2022; BRUNTON et al., 2018). Os medicamentos não são afetados pelo efeito do inóculo bacteriano e todos exibem um efeito pós-antibiótico (LEGGET, 2020).

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação dos aminoglicosídeos difere dos outros antibióticos. De fato, eles ligam-se à subunidade ribossomal 30s e causam leitura incorreta do código genético do ribossomo, inibindo a síntese proteica e propiciando a formação de proteínas aberrantes. Ademais, acarretam alterações eletrostáticas na membrana plasmática bacteriana – pelo fato de serem fármacos catiônicos, causando modificações da permeabilidade celular –, rompendo sua proteção osmótica, o que pode ocasionar a morte da célula (AMINOGLYCOSIDES, 2019; AMINOGLICOSÍDEOS, 2022; BRUNTON et al., 2018; TAVARES, 2020). Desse modo, há uma atuação mista: inibição da atividade ribossomal, com disfunções na síntese proteica, formação de peptídeos defeituosos e modificações na membrana plasmática. Com efeito, a ação final combinada dos aminoglicosídeos é bactericida, com um mecanismo de ação distinto das outras classes de antibióticos.

Resistência microbiana

A frequência de resistência aos aminoglicosídeos permanece baixa e o surgimento de resistência bacteriana durante a terapia tem sido raro (LEGGET, 2020). A resistência bacteriana aos aminoglicosídeos é devida, principalmente, à ação de enzimas modificadoras do medicamento, hiperexpressão de atividade de bombas de efluxo e metilação da subunidade ribossomal 16s rRNA, levando à modificação estrutural dos antibióticos e diminuição da sua concentração no interior das bactérias (TEVYASHOVA, SHAPOVALOVA, 2021; WANG et al.,

2022). A resistência intrínseca aos aminoglicosídeos pode ser causada por alterações da permeabilidade da membrana externa, ou por um defeito de transporte do fármaco para o interior da célula. Os fármacos também induzem a formação de biofilme bacteriano, com adesão à superfície da parede celular bacteriana (LEGGET, 2020).

A resistência mais comum refere-se à aquisição de plasmídeos ou de genes que codificam transposons para enzimas que modificam os aminoglicosídeos (acetiltransferases, adeniltransferases e fosfotransferases). Posteriormente, pode ocorrer resistência cruzada entre fármacos da mesma classe. Os genes que codificam as enzimas modificadoras dos aminoglicosídeos são adquiridos primariamente por associação e transferência de plasmídeos (LEGGET, 2020). A amicacina é um bom substrato apenas para algumas dessas enzimas inativadoras, e com isso as cepas que são resistentes a outros aminoglicosídeos tendem a ser suscetíveis à amicacina. Vale ressaltar que a resistência à gentamicina acarreta resistência cruzada com a tobramicina, amicacina, canamicina e netilmicina (LEGGET, 2020).

A resistência aos aminoglicosídeos de bactérias do gênero *Enterococcus* comumente é provinda da aquisição de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos plasmidiais. Cepas de *Enterococcus faecalis* com resistência de alto nível à gentamicina, definida como concentração inibitória mínima (CIM) > 2000 µg/ml, são resistentes à maioria dos outros aminoglicosídeos, embora algumas delas sejam suscetíveis à estreptomicina (BADDOUR et al., 2015).

Estreptomicina

A estreptomicina – o primeiro antibiótico da classe lançado comercialmente em 1944 – possui um anel aminociclitol que é denominado estreptidina, diferentemente dos outros aminoglicosídeos (LEGGET, 2020). É utilizada no tratamento da tuberculose multidroga resistente (MDR) ou em hepatopatas crônicos ou em pacientes que apresentaram hepatotoxicidade com o esquema preferencial de tratamento da tuberculose (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol). A utilização da estreptomicina em tais esquemas terapêuticos (dose máxima de um grama/dia) está condicionada a não utilização prévia pelo paciente e a um teste de sensibilidade (TS) que evidencie sensibilidade. Na ausência de TS, a estreptomicina não deverá ser empregada (AMINOGLYCOSIDES, 2019; AMINOGLICOSÍDEOS, 2022; BRASIL, 2019). Além da tuberculose, outras indicações clínicas da estreptomicina são: tratamento da peste e da tularemia (JACKSON, 2013; REESE, 2003; SANTANA et al., 2016).

Capreomicina

No tratamento da tuberculose MDR, a capreomicina é o aminoglicosídeo preferencial pela melhor tolerância, menor probabilidade de reações adversas e menor possibilidade de resistência cruzada com a amicacina, preservando a utilização desta para esquemas alternativos futuros, em caso de falência terapêutica ou tuberculose extensivamente resistente (XDR). Quando a capreomicina não puder ser usada, seu substituto deve ser a amicacina (AMINOGLYCOSIDES, 2019; AMINOGLICOSÍDEOS, 2022; BRASIL, 2019).

Neomicina, paramomicina e espectinomicina

A neomicina é usada por via oral no tratamento da encefalopatia hepática. Por ser pouco absorvida por via oral, a neomicina causa uma diminuição nas populações de bactérias intestinais, reduzindo assim a produção e absorção de amônia pelo cólon. A paramomicina é um aminoglicosídeo não absorvível que se concentra no lúmen do cólon, e possui atividade contra alguns protozoários (*Entamoeba histolytica*, *Dientamoeba fragilis*, *Giardia lamblia* e *Leishmania* spp.) e cestódeos (*Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Diphyllobothrium latum*, *Dipylidium caninum* e *Hymenolepis nana*) (TAVARES, 2020; BRUNTON et al., 2018). A espectinomicina é um antibiótico aminociclitol (estrutura química semelhante àquela dos aminoglicosídeos) utilizado como tratamento alternativo de infecções gonocócicas (exceto no acometimento faringiano), estando indicada para alérgicos aos beta-lactâmicos ou para os infectados por cepas resistentes de *Neisseria gonorrhoeae* (LEGGET, 2020; REESE, BETTS 2003; DAVIDSON et al., 2009).

Tobramicina e amicacina

Tobramicina, na dose inicial de 7mg/kg/dia (com peso corporal ajustado em pacientes obesos) e amicacina, na dose inicial de 20mg/kg/dia (com peso corporal ajustado em pacientes obesos), são administradas por via parenteral (LEGGET, 2020). São usadas no tratamento de infecções graves, geralmente associadas às penicilinas ou às cefalosporinas (ALVES et al., 2022; SIQUEIRA-BATISTA et al., 2023; TAVARES, 2020). A amicacina tem atividade *in vitro* contra formas graves e cavitárias do grupo CMA (*Mycobacterium avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. colombiense*, *M. arosiense*, *M. vulneris*, *M. bouchedurhonense*, *M. timonense*, *M. marseillense*, *M. yongonense*, *M. paraintracellulare* e *M. lepraemurium*), grupo *M. abscessus* (*M. abscessus*, *M. abscessus massiliense* e *M. abscessus bolletii*), complexo *M. fortuitum* (*M. fortuitum*, *M.*

peregrinum, *M. senegalense*, *M. porcinum*, *M. neworleansense*, *M. boenickei*, *M. houstonense*, *M. brisbanense*, *M. septicum*, e *M. setense*), grupo *M. chelonae* (*M. chelonae*, *M. chelonae bovis* e *M. chelonae gwanakae*), formas graves e cavitárias de *M. kansasii* e *M. tuberculosis* MDR (AMINOGLYCOSIDES, 2019; AMINOGLICOSÍDEOS, 2022; BRASIL, 2021; BRASIL, 2019; TAVARES, 2020). Ademais, a amicacina tem atividade *in vitro* contra *Nocardia* spp. A tobramicina pode ser administrada, através de nebulização, no tratamento de manutenção da fibrose cística ou da traqueobronquite por *Pseudomonas aeruginosa* (LEGGET, 2020).

Gentamicina

A gentamicina, na dose inicial de 7 mg/kg/dia (com peso corporal ajustado em pacientes obesos), está recomendada no tratamento de muitas infecções graves causadas por bacilos gram-negativos aeróbios (HODIAMONT et al., 2022). Geralmente, tal fármaco é escolhido preferencialmente devido ao seu baixo custo e sua atividade confiável contra todos os bacilos gram-negativos aeróbios. As formulações de gentamicina estão disponíveis para administração parenteral (intravenosa e intramuscular), oftalmológica e tópica. Variações na composição de formulações comerciais de gentamicina associadas a diferenças de toxicidade entre congêneres de gentamicina sugerem que algumas formulações de gentamicina podem ser mais nefrotóxicas (BULMAN et al., 2020).

Plazomicina

Em 2018, a plazomicina foi autorizada para uso clínico, pelo *Food and Drug Administration* (FDA), com administração por via intravenosa (IV), na dose inicial de 15mg/kg/dia (com peso corporal ajustado em pacientes obesos), como monoterapia para infecções complicadas do trato urinário e pielonefrite aguda, causadas por enterobactérias, incluindo cepas MDR (CLANCY, NGUYEN, 2022; CLARK, BURGESS 2020; WAGENLEHNER et al., 2019). No tratamento da cistite causada por enterobactérias e *P. aeruginosa* (inclusive cepas MDR), está recomendada uma dose única de 15mg/kg (com peso corporal ajustado em pacientes obesos), por via IV (CLANCY, NGUYEN, 2022; TAMMA et al., 2022). Uma meta-análise recente de ensaios clínicos randomizados mostrou que a plazomicina seria uma escolha adequada para o tratamento de adultos com infecções complicadas do trato urinário, infecções da corrente sanguínea ou pneumonia relacionada à assistência à saúde (YAN, 2022).

A plazomicina é um aminoglicosídeo semissintético que foi modificado, estruturalmente para evitar a inativação pela maioria das enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, sendo ativa *in vitro* contra a maioria das enterobactérias, incluindo as produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs), de ampicilinas classe C (AmpC) e grande parte das enterobactérias resistentes aos carbapenemos (ERCs), exceto as produtoras de metalo beta-lactamase NDM-1 (BASSETTI et al., 2021; CLANCY, NGUYEN, 2022; DOI, 2019; TOMPKINS, VAN DUIN, 2021). A resistência à plazomicina é mais comumente causada pela produção de 16S RNA metilases ribossomais, incluindo ArmA, RmtA, RmtB e RmtC, que inativam todos os aminoglicosídeos. (BUSH, 2017). O fármaco é também altamente ativo contra *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus* coagulase-negativos, incluindo cepas resistentes à meticilina. Porém, não possui atividade *in vitro* previsível contra *Acinetobacter* spp. (BASSETTI et al., 2021; DOI, 2019; TOMPKINS, VAN DUIN, 2021).

Uso de aminoglicosídeos combinado com outros antimicrobianos

Em combinação com um antimicrobiano que atue na parede celular, como penicilina ou ampicilina, o aminoglicosídeo exerce uma ação bactericida na endocardite infecciosa (EI) causada por *Enterococcus* spp. (sem resistência de alto nível aos aminoglicosídeos), *Streptococcus viridans* e *Streptococcus gallolyticus* com uma CIM à penicilina $\geq 0,5\mu\text{g/ml}$, *Abiotrophia defectiva* e *Granulicatella* spp. (CHAMBERS, BAYER, 2020). Todavia, em um cenário de aumento progressivo da idade e fragilidade dos pacientes com EI, o tempo de uso de aminoglicosídeos pode ser reduzido (duas semanas) ou evitado em aproximadamente 90% dos casos. Isso deve ocasionar uma redução da incidência de insuficiência renal, um importante fator prognóstico na EI (LEBEAUX et al., 2020).

Resultados de meta-análises mostraram que o tratamento combinado com aminoglicosídeos aumentou a nefrotoxicidade sem melhorar a eficácia em pacientes neutropênicos com bacteremia (PAUL et al., 2004; PAUL et al., 2014). Todavia, estudos retrospectivos recentes concluíram que a terapia combinada de beta-lactâmicos com aminoglicosídeos (inclusive dose única de gentamicina), administrada prontamente no tratamento de pacientes com sepse ou choque séptico (incluindo bacteremia por *P. aeruginosa*), está associada a uma menor mortalidade comparada com a monoterapia com beta-lactâmicos. A partir

dos resultados desses estudos, uma antibioticoterapia combinada com um aminoglicosídeo poderia ser considerada em pacientes neutropênicos com choque. No entanto, ensaios clínicos controlados são necessários para confirmar os resultados desses estudos (ALBASANZ-PUIG et al., 2022; CHUMBITA et al., 2022; LILJEDAHN et al., 2020).

Eventos adversos dos aminoglicosídeos

A ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos foi relatada em 2 a 45% dos adultos. A ototoxicidade pode ser vestibular e/ou coclear e é tipicamente dependente da dose. Tal efeito colateral pode aparecer durante ou após tratamento. A gentamicina, estreptomina e tobramicina causam mais frequentemente lesões vestibulares, enquanto que amicacina e canamicina (utilização suspensa nos EUA) provocam mais lesões cocleares. Os estudos revelaram que os aminoglicosídeos parecem gerar compostos de oxigênio na orelha interna que ocasionam lesões nas células sensoriais vestibulares e cocleares, bem como nos neurônios cocleares. Muitas vezes, a perda vestibular pode ser recuperada, enquanto a perda auditiva de alta frequência geralmente é irreversível (BLOCK, BLANCHARD, 2022; REESE, BETTS 2003).

O bloqueio neuromuscular é uma reação incomum e tóxica, que tem sido descrita como um efeito colateral devido ao uso dos aminoglicosídeos. É vista em situações especiais, como na absorção de altas doses administradas por via peritoneal (não é mais utilizada atualmente) ou devido a infusões rápidas do medicamento. Alguns pacientes são mais suscetíveis a essa complicação, como aqueles que possuem miastenia gravis, hiperfosfatemia, hipercalcemia e botulismo, situações nas quais o uso concomitante do aminoglicosídeo deve ser indicado excepcionalmente (REESE, BETTS 2003).

Outros efeitos adversos (raros) incluem a hipersensibilidade – por exemplo, exantemas cutâneos, eosinofilia, angioedema, dermatite esfoliativa, estomatite e choque anafilático – além de febre e discrasias sanguíneas (REESE, BETTS 2003).

A nefrotoxicidade é um dos efeitos adversos mais relevantes dos aminoglicosídeos (SIQUEIRA-BATISTA, GOMES 2021) e, deste modo, tal ocorrência será detalhada na próxima seção.

NEFROTOXICIDADE DOS AMINOGLICOSÍDEOS

A nefrotoxicidade, apesar de menos frequente que a lesão auditiva, assume particular importância por ser capaz de provocar uma acumulação progressiva dos aminoglicosídeos e, por conseguinte, um aumento de todos os seus efeitos tóxicos (HUMES, 1988; LE et al., 2023). Trata-se de um dos eventos adversos mais importantes ligados à exposição a esses fármacos, relacionada a um grau variável de disfunção tubular renal, que pode acarretar lesão renal aguda (LRA) não oligúrica, nos pacientes mais gravemente acometidos. De 8 a 26% dos pacientes em que são administrados os aminoglicosídeos continuamente desenvolvem acometimento renal leve, que na maioria das vezes é reversível. A toxicidade se dá com o acúmulo e retenção do medicamento nas células tubulares proximais. A manifestação inicial da lesão nesse local consiste na eliminação de enzimas das células tubulares renais, seguida por proteinúria leve. O percentual de filtração glomerular diminui com o passar dos dias (HUMES, 1988; LE et al., 2023; LOPEZ-NOVOA et al., 2011; NAGAI, TAKANO, 2004).

Todos os aminoglicosídeos são potencialmente nefrotóxicos. A nefrotoxicidade geralmente surge sete a dez dias após o início do tratamento e é caracterizada como uma insuficiência renal aguda (IRA) do tipo não oligúrica, podendo ocorrer necrose tubular aguda, proteinúria, enzimúria, aminoacidúria, glicosúria e alterações eletrolíticas (hipercalcúria, hipermagnesúria, hipocalcemia e hipomagnesemia). Essa complicação pode ser reversível com a interrupção do tratamento (DOBREK, 2023; LOPEZ-NOVOA et al., 2011; SCHECHTER, 1998).

Igualmente, reconhece-se que dentre os aminoglicosídeos usados por via parenteral, o menos nefrotóxico é a estreptomicina, sendo que a toxicidade dos demais fármacos é muito semelhante, ainda que se reconheça que a neomicina é extremamente nefrotóxica (BRUNTON et al., 2018). Por outro lado, estudos sugerem que a tobramicina apresenta uma nefrotoxicidade inferior à amicacina, à canamicina ou à netilmicina, enquanto a gentamicina é considerada mais nefrotóxica que estas últimas (HUMES, 1988).

A nefrotoxicidade é uma característica bem comum dos aminoglicosídeos, tendo uma incidência que varia de 5 a 25%. Uma vez que um paciente tenha IRA secundária ao uso de um aminoglicosídeo, sua função renal pode não retornar ao valor basal (CLIFFORD et al., 2022).

Há diversos fatores de risco da nefrotoxicidade que podem estar relacionados (1) ao paciente, (2) aos aminoglicosídeos ou (3) ao uso de outros compostos (interações medicamentosas). Em relação ao paciente, pode-se listar idade avançada, diabetes mellitus, doença renal prévia, sexo masculino, hipotensão arterial sistêmica, disfunção hepática, hipoalbuminemia (<3,0 g/dl) e anemia (níveis de hemoglobina <11,6 g/dl) (CLIFFORD et al., 2022; CHOU et al., 2022). Concernente aos aminoglicosídeos, o uso do medicamento por mais de 72h, doses múltiplas administradas diariamente, doses cumulativas, níveis séricos elevados e uso recente (CLIFFORD et al., 2022). Alguns fármacos associados podem causar um agravamento da nefrotoxicidade, entre os quais podem ser destacados: vancomicina, furosemida, cefalosporinas (principalmente as de primeira geração), contraste radiológico iodado, foscarnet, cidofovir, anfotericina B, anti-inflamatórios não hormonais e ciclosporina (LOPES-NOVOA et al., 2011).

A nefrotoxicidade está relacionada a uma ligação do fármaco com o túbulo proximal. Nele, existem receptores específicos, nos quais ocorre endocitose do aminoglicosídeo. Na membrana tubular é onde se encontra a megalina, que é um receptor endocítico responsável pela reabsorção do filtrado glomerular. A megalina está associada à formação dos corpos mielóides, e com isso, há o acúmulo de aminoglicosídeos nas células tubulares proximais (cerca de 10% da dose), onde podem induzir a apoptose e necrose tubular aguda, devido à interrupção do metabolismo dos fosfolipídios (HUMES, 1988; NAGAI, TAKANO, 2004). Tais anormalidades podem acarretar uma obstrução tubular significativa. No entanto, uma filtração glomerular reduzida é necessária para explicar as manifestações dessa condição mórbida. A filtração reduzida não é apenas o resultado da obstrução tubular e do mau funcionamento tubular; a vasoconstrição renal e a contração mesangial também são cruciais para explicar, de modo abrangente, a nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos (DOBREK, 2023; LOPES-NOVOA et al., 2011).

O tratamento prolongado com aminoglicosídeos (por mais de sete dias) pode ocasionar a IRA e queda na filtração glomerular. Nesse caso, a nefrotoxicidade é manifestada pelo aumento de creatinina sérica. Portanto, a essa escória nitrogenada deve ser aferida a cada 2-4 dias em pacientes que façam uso de aminoglicosídeos (REESE, BETTS, 2003). Na maioria dos casos, a função renal é recuperada, e o tratamento é de suporte (por exemplo: correção da hipovolemia), considerando-se a suspensão e a substituição do aminoglicosídeo por outro antimicrobiano. Recentemente, um trabalho experimental revelou que o manitol pode proteger diretamente as células renais humanas da citotoxicidade dos aminoglicosídeos, diminuindo as concentrações

eficazes desses antibióticos, independentemente do efeito do metabólito sobre as bactérias (ROSENBERG et al., 2020). Torna-se válido também fomentar que penicilinas com atividade anti-*Pseudomonas* – carbenicilina e ticarcilina (SIQUEIRA-BATISTA et al., 2023) –, quando administradas concomitantemente com os aminoglicosídeos em pacientes neutropênicos febris, demonstraram ser úteis na redução do seu efeito nefrotóxico (LEGGET, 2020). O monitoramento frequente dos níveis séricos (nos momentos de pico e de vale) e o uso de doses únicas diárias por um período curto (idealmente menor do que sete dias) também ajudam a minimizar o risco de IRA nos pacientes que necessitam da prescrição de aminoglicosídeo (BÖTTGER, CRICH, 2020; CLIFFORD et al., 2022; DRUSANO, LOUIE, 2011; HODIAMONT et al., 2022; HUMES, 1988). Com efeito, talvez a forma mais promissora de prevenção de nefrotoxicidade induzida pelo aminoglicosídeos seja através da inibição da captação dos mesmos nos túbulos proximais com o uso de antagonistas eficazes e seguros da megalina (NAGAI, TAKANO, 2004).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente artigo foi elaborado com o intuito de revisar os principais aspectos dos aminoglicosídeos – com a abordagem das novas perspectivas de seu uso, particularmente em relação à plazomicina – e de atualizar os conhecimentos atinentes à nefrotoxicidade, explicitando seus mecanismos e fatores correlatos.

Há expectativa de que os conceitos ora apresentados possam ser úteis à prescrição correta – e segura – dessa classe de medicamentos, corroborando à maximização das indicações terapêuticas e à redução dos efeitos adversos, fatores que combinados poderão contribuir às ações de cuidado às vítimas de processos infecciosos, mormente por bactérias gram-negativas aeróbias.

REFERÊNCIAS

ALBASANZ-PUIG, A.; DURÀ-MIRALLES X.; LAPORTE-AMARGÓ, J.; MUSSETT A.; RUIZ-CAMPS I.; PUERTA-ALCALDE P.; ABDALA E.; OLTOLINI, C. AKOVA M. MONTEJO, J.M.; MIKULSKA, M.; MARTÍN-DÁVILA, P.; HERRERA, F.; GASCH, O.; DRGONA, L.; MORALES, H. M. P.; BRUNEL, A. S.; GARCÍA, E.; ISLER, B.; KERN, W. V.; RETAMAR-GENTIL, P.; AGUADO, J. M.; MONTERO, M.; KANJ, S. S.; SIPAHI, O. R.; CALIK, S.; MÁRQUEZ-GÓMEZ, I.; MARIN, J. I.; GOMES, M. Z. R.; HEMMATI, P.; ARAOS, R.; PEGHIN, M.; POZO, J. L.; YÁÑEZ, L.; TILLEY, R.; MANZUR, A.; NOVO, A.; PALLARÈS, N.; BERGAS, A.; CARRATALÀ, J.; GUDIOL, C. Effect of combination

antibiotic empirical therapy on mortality in neutropenic cancer patients with *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. **Microorganisms**, v. 10, p. 733, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10040733>. Acesso em: 31 jul. 2023.

ALVES, M. M. R.; LARA, M. A. G.; GOMES, A. P.; GAZINEO, J. L. D.; BRAGA, L. M.; CASTRO, A. S. B.; SIQUEIRA-BATISTA, R. Penicilina G: atualização. **Revista Saúde Dinâmica**, v. 12, p. 66-89, 2022. Disponível em: <http://revista.faculdedinamica.com.br/index.php/sauvedinamica/article/view/137>. Acesso em: 15 mai. 2022.

AMINOGLICOSÍDEOS. Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/aminoglicosideos6.htm. Acesso em: 15 out. 2022.

AMINOGLYCOSIDES. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548232/>. Acesso em: 15 out. 2022.

ANVISA. **Antimicrobianos: bases teóricas e uso clínico**. Anvisa, 2007. Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/aminoglicosideos6.htm. Acesso em: 15 out 2022.

BADDOUR, L. M.; WILSON, W. R.; BAYER, A. S.; FOWLER Jr., V. G.; TLEYJEH, I. M.; et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. **Circulation**, v. 132, p. 1435-1486. Disponível em: [10.1161/CIR.0000000000000296](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000296). Acesso em: 31 jul. 2023.

BASSETTI, M.; GIACOBBE, D. R.; CASTALDO, N.; RUSSO, A.; VENA, A. Role of new antibiotics in extended-spectrum β -lactamase-, AmpC-infections. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 34, n. 6, p. 748-755, 2021. Disponível em: [10.1097/QCO.0000000000000789](https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000789). Acesso em: 30 set. 2023.

BLOCK, M.; BLANCHARD D. L. **Aminoglycosides**. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541105/>. Acesso em: 21 out. 2023.

BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121, 2011. Disponível em: [10.21171/ges.v5i11.1220](https://doi.org/10.21171/ges.v5i11.1220). Acesso em: 15 out. 2022.

BÖTTGER, E. C.; CRICH, D. Aminoglycosides: time for the resurrection of a neglected class of antibacterials? **ACS Infectious Diseases**, v. 6, n. 2, p. 168-172, 2020. Disponível em: [10.1021/acsinfecdis.9b00441](https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.9b00441). Acesso em: 21 out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Recomendações para o diagnóstico e tratamento das doenças causadas por micobactérias não tuberculosas no Brasil**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de

Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p. Disponível em: <http://antigo.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/recomendacoes-para-o-diagnostico-e-tratamento-das-doencas-causadas-por-micobacterias-nao-0>. Acesso em: 31 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 364 p. Disponível em: <http://antigo.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/manual-de-recomendacoes-para-o-controle-da-tuberculose-no-brasil>. Acesso em: 31 jul. 2022.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 13^a. ed. Porto Alegre: AMGH, 2018.

BULMAN, Z. P.; CIRZ, R.; HILDEBRANDT, D.; KANE, T.; ROSARIO, Z.; WLASICHUK, K.; PARK, M.; ANDREWS, L. D. Unraveling the gentamicin drug product complexity reveals variation in microbiological activities and nephrotoxicity. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, n. 9, p. e00533-20, 2020. Disponível em: 10.1128/AAC.00533-20. Acesso em: 15 out. 2022.

BUSH, K. Plazomicin. *In: Kucers' the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs*. 7th ed. CRC Press, 2017, p. 1053-1062.

CASARIN, S. T.; PORTO, A. R.; GABATZ, R. I. B.; BONOW, C. A.; RIBEIRO, J. P.; MOTA, M. S. Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health. **Journal of Nursing and Health**, v. 10, n. esp., p. e20104031, 2020. Disponível em: <https://periodicos.ufpel.edu.br/ojs2/index.php/enfermagem/article/view/19924>. Acesso em: 01 set. 2023.

CHAMBERS, H. F.; BAYER, A. S. Native-valve infective endocarditis. **The New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 6, p. 567-576, 2020. Disponível em: 10.1056/NEJMcp2000400. Acesso em: 15 out. 2022.

CHOU, C-L.; CHUANG, N-C.; CHIU, H-W.; LIAO, C-T.; HSU, Y-H.; CHANG, T-H. Aminoglycosides use has a risk of acute kidney injury in patients without prior chronic kidney disease. **Scientific Reports**, v. 12, p. 17212, 2022. Disponível em: 10.1038/s41598-022-21074-x. Acesso em: 30 set. 2023.

CHUMBITA, M.; PUERTA-ALCALDE, P.; GUDIOL, C.; GARCIA-POUTON, N.; LAPORTE-AMARGÓS, J. et al. Impact of empirical antibiotic regimens on mortality in neutropenic patients with bloodstream infection presenting with septic shock. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 66, n. 2, p. e01744-21, 2022. Disponível em: 10.1128/AAC.01744-21. Acesso em: 15 out. 2023.

CLANCY, C. J.; NGUYEN, M. H. Management of highly resistant gram-negative infections in the intensive care unit in the era of novel antibiotics. **Infectious Disease Clinics of North**

America, v. 36, p. 791-823, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.08.004>. Acesso em: 31 jul. 2023.

CLARK, J. A.; BURGESS, D. S. Plazomicin: a new aminoglycoside in the fight against antimicrobial resistance. **Therapeutic Advances in Infectious Disease**, v. 7, p. 2049936120952604, 2020. Disponível em: [10.1177/2049936120952604](https://doi.org/10.1177/2049936120952604). Acesso em: 15 out. 2022.

CLIFFORD, K.M.; SELBY, A.R.; REVELES, K.R.; TENG, C.; HALL, R.G., 2ND.; MCCARRELL, J.; ALVAREZ, C.A. The risk and clinical implications of antibiotic-associated acute kidney injury: a review of the clinical data for agents with signals from the Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS) Database. **Antibiotics**, v. 11, p. 1367, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101367>. Acesso em: 31 out. 2023.

DAVIDSON, R. N.; DEN BOER, M.; RITMEIJER, K. Paromomycin. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, p. 653-660, 2009. Disponível em: [10.1016/j.trstmh.2008.09.008](https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.09.008). Acesso em: 30 jun. 2022.

DOBREK, L. A synopsis of current theories on drug-induced nephrotoxicity. **Life**, v. 13, n. 2, p. 325, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-1729/13/2/325>. Acesso em: 31 jul. 2022.

DOI, Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, n. S7, p. S565-75, 2019. Disponível em: [10.1016/j.cmi.2019.10.017](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.10.017). Acesso em: 30 jun. 2022.

DRUSANO, G. L.; LOUIE, A. optimization of aminoglycoside therapy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 6, p. 2528-2531, 2011. Disponível em: [10.1128/AAC.01314-10](https://doi.org/10.1128/AAC.01314-10). Acesso em: 15 out. 2022.

HODIAMONT, C. J.; VAN DEN BROEK, A. K.; DE VROOM, S. L.; JAN, M.; PRINS, J. M.; MATHÔT, R. A. A.; VAN HEST, R. M. Clinical pharmacokinetics of gentamicin in various patient populations and consequences for optimal dosing for gram negative infections: an updated review. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 61, p. 1075-1094, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40262-022-01143>. Acesso em: 30 jun. 2023.

HUMES, H. D. Aminoglycoside nephrotoxicity. **Kidney International**, v. 33, n. 4, p. 900-11, 1988. Disponível em: [10.1038/ki.1988.83](https://doi.org/10.1038/ki.1988.83). Acesso em: 31 jul. 2022.

JACKSON, J.; CHEN, C.; BUISING, K. Aminoglycosides: how should we use them in the 21st century? **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 26, n. 6, p. 516-25, 2013. Disponível em: [10.1097/QCO.000000000000012](https://doi.org/10.1097/QCO.000000000000012). Acesso em: 30 jun. 2022.

LE, T. A.; HIBA, T.; CHAUDHARI, D.; PRESTON, A. N.; PALOWSKY, Z. R.; AHMADZADEH, S.; SHEKOOHI, S.; CORNETT, E. M.; KAYE, A. D. Aminoglycoside-related nephrotoxicity and ototoxicity in clinical practice: a review of pathophysiological mechanism and treatment options. **Advances in Therapy**, v. 40, n. 4, p. 1357-1365, 2023.

Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-023-02436-x>. Acesso em: 30 set. 2023.

LEBEAUX, D.; FERNÁNDEZ-HIDALGO, N.; PILMIS, B.; TATTEVIN, P.; MAINARDI J-L. Aminoglycosides for infective endocarditis: time to say goodbye? **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 6, p. 723-728, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X19305531>. Acesso em: 30 jun. 2022.

LEGGET, J. E. Aminoglycosides. *In*: BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2020. p. 305-317.

PRYTZ, K. L.; PRAG, M.; FREDLUND, H.; MAGNUSON, A.; SUNDQVIST, M.; KALMAN, J. Antibiotic treatment with one single dose of gentamicin at admittance in addition to a β -lactam antibiotic in the treatment of community-acquired bloodstream infection with sepsis. **PLoS ONE**, v. 15, n. 7, p. e0236864, 2020. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0236864>. Acesso em: 31 jul. 2022.

LOPEZ-NOVOA, J. M.; QUIROS, Y.; VICENTE, L.; MORALES, A. I.; LOPEZ-HERNANDEZ, F. J. L. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. **Kidney International**, v. 79, p. 33-45, 2011. Disponível em: 10.1038/ki.2010.337.

NAGAI, J.; TAKANO, M. Molecular aspects of renal handling of aminoglycosides and strategies for preventing the nephrotoxicity. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 19, n. 3, p. 159-70, 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1347436715308156>. Acesso em: 31 jul. 2022.

PAUL, M.; BENURI-SILBIGER, I.; SOARES-WEISER, K.; LEIBOVICI, L. Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. **British Medical Journal**, v. 328, p. 668, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.38028.520995.63>. Acesso em: 30 jun. 2022.

PAUL M.; LADOR A.; GROZINSKY-GLASBERG S.; LEIBOVICI L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 1 (CD003344), 2014. Disponível em: 10.1002/14651858.CD003344.pub3. Acesso em: 30 jun. 2022.

REESE, R.; BETTS, R. Antibiotic use. *In*: **Reese and Betts' A Practical Approach to Infectious Diseases**. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins.; 2003:1065-1076.

ROSENBERG, C. R.; FANG, X.; ALLISON, K. R. Potentiating aminoglycoside antibiotics to reduce their toxic side effects. **PLoS ONE**, v. 15, n. 9, p. e0237948, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237948>. Acesso em: 30 abr. 2022.

ROTHER, E. T. Systematic review X narrative review. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 20, n. 2, p. v-vi, 2007. Disponível em: 10.1590/S0103-21002007000200001 Acesso em: 30 mai. 2022.

SANTANA, L. A.; SANTOS, S. S.; GAZINEO, J. L. D.; GOMES, A. P.; MIGUEL, P. S. B.; GELLER, M.; SIQUEIRA-BATISTA, R. Plague: a new old disease. **Journal of Epidemiology and Public Health Reviews**, v. 1, p. 1-7, 2016. Disponível em: <https://sciforschenonline.org/journals/epidemiology-public-health/JEPHR-1-128.php>. Acesso em: 30 jun. 2022.

SCHECHTER, M. Princípios de antibioticoterapia. In: Schechter M, Marangoni DV. **Doenças infecciosas e parasitárias: conduta diagnóstica e terapêutica**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

SIQUEIRA-BATISTA, R.; GOMES, AP. **Antimicrobianos: guia prático**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2021.

SIQUEIRA-BATISTA, R.; ALVES, M. M. R.; LARA, M. A. G.; GOMES, A. P.; GAZINEO, J. L. D.; BRAGA, L. M. Penicillins: update for clinical practice. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 33, p. e-33209, 2023. Disponível em: <https://rmmg.org/artigo/detalhes/4016>. Acesso em: 30 set. 2023.

TAMMA, P. D.; AITKEN, S. L.; BONOMO, R. A.; MATHERS, A. J.; VAN DUIN, D.; CLANCY, C. J. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*). **Clinical Infectious Diseases**, v. 75, n. 2, p. 187-212, 2022. Disponível em: 10.1093/cid/ciac268. Acesso em: 30 jun. 2023.

TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 4ª ed. São Paulo: Atheneu, 2020.

TEVYASHOVA, A. N.; SHAPOVALOVA, K. S. Potential for the development of a new generation of aminoglycoside antibiotics. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 55, n. 9, p. 860-875, 2021. Disponível em: 10.1007/s11094-021-02510-0. Acesso em: 15 mai. 2022.

TOMPKINS, K.; VAN DUIN, D. Treatment for carbapenem-resistant Enterobacterales infections: recent advances and future directions. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 40, n. 10, p. 2053-2068, 2021. Disponível em: 10.1007/s10096-021-04296-1. Acesso em: 30 jun. 2023.

WAGENLEHNER, F. M. E.; CLOUTIER, D. J.; KOMIRENKO, A. S.; CEBRIK, D. S.; KRAUSE, K. M.; KEEPERS, T. R.; CONNOLLY, L. E.; MILLER, L. G.; FRIEDLAND, I.; DWYER, J. P. EPIC Study Group. Once-daily plazomicin for complicated urinary tract infections. **The New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 8, p. 729-740, 2019. Disponível em: 10.1056/NEJMoa1801467. Acesso em: 31 out. 2022.

WANG, N.; LUO, J.; DENG, F.; HUANG, Y.; ZHOU, H. Antibiotic combination therapy: a strategy to overcome bacterial resistance to aminoglycoside antibiotics. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 839808, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8905495/?report=reader>. Acesso em: 30 jun. 2023.

YAN, K.; LIANG, B.; ZHANG, G.; WANG, J.; ZHU, M.; CA, Y. Efficacy and safety of plazomicin in the treatment of enterobacterales infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 29, n. 9, p. (9):ofac429, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9454024/>. Acesso em: 30 jun. 2023.

Declaração de Interesse

Colaboração entre autores

Os autores declaram não haver nenhum conflito de interesse

Financiamento

Financiamento próprio

Colaboração entre autores

O presente artigo foi escrito Rodrigo Siqueira Batista, Adriano Simões Barbosa Castro, Andréia Patrícia Gomes, Guilherme Fiorino Bissoli, Gustavo Canaan Barros Lima, Jorge Luiz Dutra Gazineo, Luiz Alberto Santana, Ramon Aragão Dutra Neto, Ranielle Brunodos Santos e Renato Ismael Cordeiro de Souza, projetado. Ambos autores cuidaram da parte dissertativa do artigo.