



Diabetes Mellitus: fator de risco para toxicidade de medicamentos

Diabetes Mellitus: a risk factor for drug toxicity

Diabetes Mellitus: factor de riesgo para toxicidad de fármacos

Anna Luiza Chimirri de Limas Martins¹, Mirian Watanabe^{1,2}, Sheila Marques Fernandes^{1,3}, Cassiane Dezoti da Fonseca^{1,3}, Maria de Fatima Fernandes Vattimo^{1,4}

Como citar este artigo:

Martins ALCL, Watanabe M, Fernandes SM, Fonseca CD, Vattimo MFF. Diabetes Mellitus: a risk factor for drug toxicity. Rev Esc Enferm USP. 2018;52:e03347. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-220X2017033503347>

¹ Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem, Laboratório Experimental de Modelos Animais, São Paulo, SP, Brasil.

² Universidades Metropolitanas Unidas, São Paulo, SP, Brasil.

³ Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem, Programa de Pós Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto, São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem, Departamento de Enfermagem Médico Cirúrgica, São Paulo, SP, Brasil.

ABSTRACT

Objective: To assess the effect of the antibiotic Gentamicin in an experimental model in the presence of Diabetes Mellitus through renal function and oxidative profile. **Method:** Adult male Wistar rats were distributed into groups: Citrate; Gentamicin (Genta), (intraperitoneal, i.p. gentamicin, 100 mg/kg of body weight, once a day, 5 days); DM (60 mg/kg of STZ (*Streptozotocin*), single dose, intravenously, i.v., diluted in citrate buffer); and DM+Genta. Physiological parameters, renal function (creatinine clearance), oxidative damage (peroxides and thiobarbituric acid reactive substances – urinary TBARS) and renal hemodynamics were evaluated. **Results:** The Diabetes Mellitus group presented chronic hyperglycemia associated with loss of body weight, polyphagia, polydipsia and polyuria, in addition to reduced renal function and with an increase in oxidative metabolite excretion. Administration of gentamicin induced a reduction in renal blood flow and increased renal vascular resistance in healthy rats. The association of Diabetes Mellitus with gentamicin resulted in an additional reduction in renal function and elevation of oxidative metabolites, with increased renal vascular resistance. **Conclusion:** The existence of Diabetes Mellitus resulted in an elevation of gentamicin nephrotoxicity, thus confirming the risk factor for drug nephrotoxicity.

DESCRIPTORS

Acute Kidney Injury; Diabetes Mellitus; Gentamicins; Oxidative Stress.

Autor correspondente:

Anna Luiza Chimirri de Limas Martins
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar,
419 – Cerqueira César
CEP 05403-000 – São Paulo, SP, Brasil
anna.martins@usp.br

Recebido: 14/08/2017
Aprovado: 31/01/2018

INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) consiste na redução abrupta da função renal (FR), sinalizada clinicamente por elevação da creatinina sérica para níveis maiores ou igual a 0,3 mg/dL em 48 horas ou aumento de 1,5 vezes desse marcador em um período de 7 dias⁽¹⁾. As principais causas de LRA são a nefrotoxicidade por fármacos ou eventos isquêmicos renais. A alta mortalidade dos pacientes acometidos por essa síndrome, de 15% a 60%⁽²⁾, justifica investimentos científicos para a elucidação dos mecanismos que a precipitam, bem como a proposição de intervenções terapêuticas que possam atenuar sua evolução.

A LRA é menos frequente na comunidade em geral do que em pacientes hospitalizados, e sua prevalência é significativa em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), podendo acometer de 20% a 40% dos pacientes internados nessas unidades⁽²⁾. A gentamicina, um antibiótico aminoglicosídeo, muito utilizado no combate a infecções por bactérias gram-negativas, tem como um dos seus principais efeitos colaterais a nefrotoxicidade. Isso ocorre porque sua excreção se dá predominantemente por meio da filtração glomerular. A fisiopatologia da nefrotoxicidade pela gentamicina se caracteriza por lesão em células renais tubulares e glomerulares⁽³⁻⁴⁾, associada ao estresse oxidativo, com geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) e diminuição de enzimas antioxidantes no rim⁽⁵⁾.

As doenças crônicas são descritas como fatores de risco para a ocorrência de LRA em pacientes graves ou submetidos a procedimentos diagnósticos que envolvam a administração de fármacos nefrotóxicos. Destaca-se nesse grupo de morbidades o Diabetes Mellitus (DM), tema de interesse deste estudo. Pouco se sabe a respeito dos princípios celulares e funcionais que atuam como facilitadores da ocorrência da nefrotoxicidade de fármacos na vigência de comorbidade como o DM⁽⁶⁾.

A ausência de dados sobre os mecanismos que predis põem indivíduos com DM ao desenvolvimento de LRA pela nefrotoxicidade de medicamentos, em particular a gentamicina, estimula a implementação de investigações que visem elucidar a cointerferência desses fatores na evolução clínica do paciente e que busquem esclarecer essa lacuna de conhecimento na área de cuidados intensivos, em que toda a equipe de saúde está envolvida. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da gentamicina em ratos diabéticos por meio da avaliação da função renal e do perfil oxidativo.

MÉTODO

Estudo de natureza quantitativa e experimental com ratos. Os ratos dos diversos grupos foram mantidos com livre acesso à água e alimentos e permaneceram em condições térmicas adequadas com ciclos alternados de dia e noite. Todos os procedimentos realizados neste estudo estão de acordo com os Princípios Éticos de Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal – COBEA – e foram aprovados pela Comissão de Ética em Experimentação Animal – CEEA (155/15).

Animais: Foram utilizados 21 ratos da raça Wistar, machos, adultos, pesando de 250 a 300 gramas distribuídos

nos seguintes grupos: *Citrato (Controle):* administração do tampão citrato (0,01 M pH 4,2, na veia caudal, i.v.); *Gentamicina:* animais que receberam gentamicina (gentamicina, 100 mg/kg de peso corporal, uma vez ao dia, intraperitoneal, i.p., 5 dias); *DM:* indução do DM por meio da administração da estreptozotocina (STZ) (60 mg/kg, diluída em tampão citrato 0,01 M pH 4,2, i.v)⁽⁷⁻⁸⁾; *Gentamicina+DM:* animais DM que receberam gentamicina após 4 semanas da indução do DM.

Os animais submetidos ao modelo de DM tiveram a glicemia avaliada por hemoglicoteste, 48 horas após a indução, por meio de tiras reagentes Advantage (Advantage – Roche®, Brasil). Os animais que apresentaram glicemia acima de 250 mg/dl nesse período foram considerados como diabéticos. Todos os animais diabéticos tiveram o peso corporal e a glicemia monitorados por 4 semanas (28 dias), uma vez por semana.

Obtenção do material biológico: Ao final do protocolo, os animais foram colocados em gaiolas metabólicas individuais para a coleta de urina de 24 horas para avaliação da função renal e de metabólitos oxidativos. Após esse período, os animais foram anestesiados com tiopental sódico (40-50 mg/kg, i.p.) para a coleta de sangue terminal por meio da punção da aorta abdominal e posterior avaliação da função renal. Ao final do experimento, foi realizada a eutanásia do animal, segundo as normas éticas para o manuseio de animais em pesquisa.

Função renal: A função renal foi avaliada por meio do *clearance* de creatinina. O método colorimétrico de Jaffé foi utilizado para determinar os valores da creatinina sérica e urinária. O *clearance* de creatinina foi calculado pela fórmula⁽⁹⁾: *clearance* de creatinina = creatinina urinária x fluxo urinário de 24 horas / creatinina sérica.

Metabólitos oxidativos: Os metabólitos oxidativos foram avaliados por meio da dosagem de peróxidos urinários e de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). A avaliação de peróxidos urinários foi realizada pelo método FOX-2, em que a utilização de ferro-xilenol laranja oxida o íon Fe²⁺ e produz um complexo de coloração azul arroxeada ($\alpha = 4,3 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)⁽¹⁰⁻¹¹⁾. A avaliação de TBARS urinários permite a identificação de produtos finais da cascata de peroxidação lipídica que reagem na presença do ácido tiobarbitúrico em fluidos orgânicos ($\alpha = 1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)⁽¹²⁻¹³⁾.

Hemodinâmica renal: A hemodinâmica renal foi avaliada por meio da mensuração do fluxo sanguíneo renal (FSR), pressão arterial média e resistência vascular renal. Para o fluxo sanguíneo renal, a artéria renal esquerda foi isolada e envolvida por pobres ultrassônicos para mensuração do fluxo sanguíneo do vaso. A pressão arterial média (PAM) foi registrada por meio da cateterização da artéria carótida, e a resistência vascular renal (RVR) foi calculada por meio da seguinte fórmula: $RVR = PAM / FSR$ ⁽¹⁴⁾.

Análise estatística: Os resultados foram apresentados em média \pm desvio-padrão. A análise estatística dos resultados foi realizada pela análise de variância (ANOVA), seguida de comparações múltiplas de Newman-Keuls, do programa estatístico *Graph-Pad Prism version-3 for Windows®*. O nível de significância considerado foi de 5%.

RESULTADOS

PARÂMETROS FISIOLÓGICOS

Os parâmetros fisiológicos dos grupos foram demonstrados por meio da ingestão de ração e de água, peso corporal do animal, relação peso do rim/peso do animal e glicemia, expressos na Tabela 1. Foi possível observar aumento no peso do grupo Citrato (controle) quando

comparado aos grupos Genta, DM e DM+Genta. Todos os grupos tratados apresentaram um coeficiente de hipertrofia renal, representado por elevação da relação peso rim/peso animal, sendo os maiores índices observados nos grupos de animais diabéticos. Outras características que confirmam a padronização do modelo de DM são a polifagia e a polidipsia, indicadas pelo aumento na ingestão de ração e água pelos ratos diabéticos, e a hiperglicemia nos grupos DM e DM+Genta.

Tabela 1 – Parâmetros fisiológicos dos grupos Citrato, Genta, DM e DM+Genta – São Paulo, SP, Brasil, 2017.

Grupos (n)	Ingestão água 24 h (ml)	Ingestão ração 24 h (g)	Peso do animal (g)	Peso do rim (g)	Peso do rim/Peso do animal (%)	Glicemia (mg/dL)
Citrato (5)	30,0 ± 7,0	23,0 ± 3,5	392 ± 48	1,41 ± 0,20	0,36 ± 0,03	110±3,0
Genta (5)	33,0 ± 5,7	15,2 ± 4,9	320 ± 27 ^a	1,14 ± 0,22	0,39 ± 0,09 ^a	107±4,5
DM (5)	122,0 ± 29,5 ^{ab}	36,2 ± 2,2 ^{ab}	262 ± 36 ^{ab}	1,47 ± 0,12	0,57 ± 0,08 ^a	427±17,1 ^{ab}
DM+Genta (5)	87,1 ± 34,1 ^c	24,8 ± 10,1 ^c	295 ± 18 ^a	1,90 ± 0,40 ^{ab}	0,54 ± 0,24 ^a	374±13,0 ^{abc}

Os valores representam média ± desvio-padrão.

^ap <0,05 vs. Citrato.

^bp <0,05 vs. Genta.

^cp <0,05 vs. DM.

FUNÇÃO RENAL E ESTRESSE OXIDATIVO DOS DIVERSOS GRUPOS

A Tabela 2 ilustra os dados da função renal, de peróxidos urinários e TBARS dos diversos grupos. O grupo Citrato apresenta parâmetros de fluxo urinário e *clearance* de creatinina/100 g considerados normais. O grupo Genta apresenta redução significativa do *clearance*/100 g, porém

com manutenção do fluxo urinário. O grupo DM demonstra redução do *clearance*/100 g quando comparado aos grupos Citrato e Genta, com elevação do fluxo urinário. O grupo DM+Genta apresenta elevação do fluxo urinário com intensificação da redução de função renal com valores de peróxidos e TBARS elevados, que indicam lesão oxidativa significativa.

Tabela 2 – Função renal e oxidativa dos grupos Citrato, Genta, DM e DM+Genta – São Paulo, SP, Brasil, 2017.

Grupos (n)	Fluxo Urinário (ml/min)	C. U. (mg/dL)	C.P. (mg/dL)	Clcr/100 (ml/min)	P.U. (nM/g de cr U)	TBARS (nM/g de cr U)
Citrato (5)	0,012 ± 0,001	82,36 ± 9,46	0,38 ± 0,13	0,76 ± 0,16	1,80 ± 0,94	0,19 ± 0,13
Genta (5)	0,018 ± 0,004	50,84 ± 13,23 ^a	0,90 ± 0,16	0,26 ± 0,05 ^a	7,68 ± 2,65	1,80 ± 0,98
DM (5)	0,055 ± 0,010 ^{ab}	21,52 ± 3,84 ^{ab}	0,99 ± 0,13 ^a	0,47 ± 0,08 ^{ab}	5,24 ± 2,56	11,73 ± 2,75 ^{ab}
DM+Genta (5)	0,040 ± 0,018 ^{ab}	20,33 ± 14,09 ^{ab}	1,30 ± 0,52 ^a	0,16 ± 0,06 ^{ac}	10,38 ± 6,07 ^a	21,68 ± 7,00 ^{abc}

C.U: creatinina urinária; C.P: creatinina plasmática; P.U: peróxidos urinários; TBARS: substâncias reativas com o ácido tiobarbitúrico.

Os valores representam média ± desvio-padrão.

^ap <0,05 vs. Citrato.

^bp <0,05 vs. Genta.

^cp <0,05 vs. DM.

HEMODINÂMICA RENAL

A Figura 1A demonstra um aumento na frequência cardíaca dos grupos Genta (573,2 ± 36,7) e DM+Genta (580,5 ± 20,4) quando comparados com os grupos DM (394,0 ± 96,7) e Citrato (410,5 ± 56,7). A pressão arterial média (figura 1B) se manteve em valores próximos ao citrato em todos os grupos (Citrato: 105,2 ± 6,8; Genta: 127,0 ± 27,9; DM: 103,6 ± 11,5; DM+Genta: 94,7 ± 4,8).

Na Figura 1C observa-se que os grupos Genta (4,00 ± 0,54) e DM+Genta (2,30 ± 0,42) apresentaram diminuição do fluxo sanguíneo renal na comparação com o grupo DM (5,17 ± 2,25) e Citrato (7,08 ± 0,69). Todavia, a resistência vascular renal (Figura 1D) apresentou-se elevada nos grupos Genta (32,27 ± 8,39) e DM+Genta (42,18 ± 7,29) quando comparada com os grupos DM (22,82 ± 10,54) e Citrato (14,90 ± 0,75).

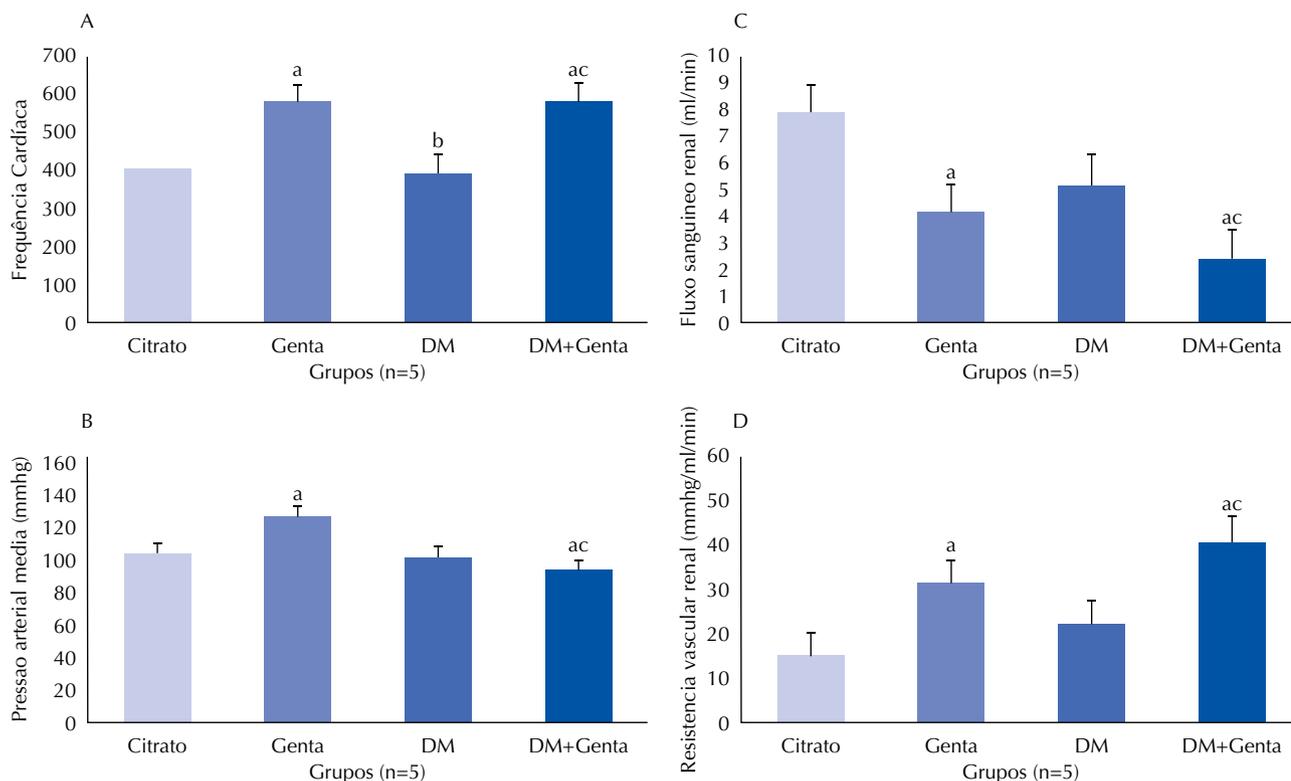


Figura 1 – Frequência Cardíaca, Pressão Arterial Média, Fluxo Sanguíneo Renal e Resistência Vascular Renal. ^ap<0,05 vs. citrato; ^bp<0,05 vs. Gentamicina; ^cp<0,05 vs. DM. Os dados são mostrados como média ± DP – São Paulo, SP, Brasil, 2017.

DISCUSSÃO

Estudos descrevem o Diabetes Mellitus (DM) como fator de risco para o desenvolvimento de lesões renais. O uso continuado de medicamentos nefrotóxicos é comum em UTI e se torna ainda mais relevante em pacientes que apresentam comorbidades, como o DM^(6,15).

O DM é uma patologia que resulta em um quadro de hiperglicemia crônica, pois desencadeia desordens metabólicas decorrentes de defeitos na síntese e/ou secreção de insulina ou de sua ação nos tecidos. Trata-se de uma importante patologia no cenário mundial devido à sua morbimortalidade e às suas crescentes taxas de incidência e prevalência⁽¹⁶⁾.

Neste estudo foi possível constatar a tríade poliúria, polidipsia e polifagia, além do aumento da glicemia capilar (hiperglicemia) nos animais induzidos quimicamente ao desenvolvimento de DM. Esse achado confirma que a padronização do modelo obteve êxito^(7,14).

Uma das características fisiopatológicas da condição de hiperglicemia crônica é o desenvolvimento da hipertrofia renal resultante da intensa hiperfiltração glomerular, que leva ao espessamento da membrana basal glomerular e expansão da matriz mesangial⁽¹⁷⁾. Alguns estudos apontam como mecanismos precipitantes o aumento da via dos polióis, glicosilação não enzimática, com a produção dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) e estresse oxidativo que resulta em aumento de radicais livres e alteração da proteína kinase C para justificar o dano vascular causado pela alta concentração de glicemia^(18,19). A elevação da relação entre o

peso renal/peso corporal nos animais diabéticos neste estudo confirma a ocorrência de hipertrofia renal.

A função renal neste estudo foi avaliada por meio do *clearance* de creatinina, que é considerado na clínica o “*gold standard*” para mensurar a taxa de filtração glomerular (TGF). O grupo Genta apresentou redução do *clearance* de creatinina quando comparado ao grupo Citrato. Esses achados confirmam o potencial nefrotóxico desse medicamento, que atua no túbulo proximal, sendo transportado para o interior das células se ligando aos lisossomos, onde forma corpos mieloides e conseqüentemente causa interferência na cascata de fosfatidil-inositol, bloqueia a hidrólise da fosfolipase C, afeta toda a sinalização intracelular e sua homeostase, comprometendo uma das principais funções tubulares, que é a absorção de água e sódio para a concentração da urina, caracterizando, então, a lesão renal pela gentamicina⁽²⁰⁻²¹⁾. Adicionalmente, o grupo DM apresentou redução de 50% da função renal quando comparado ao citrato. Clinicamente, a lesão renal pelo DM é caracterizada inicialmente pelo aumento da taxa de filtração glomerular (hiperfiltração glomerular) e microalbuminúria. No entanto, com a progressão da doença, confirma-se redução na TGF conforme demonstrado. Esse mecanismo fisiopatológico do DM potencializa o efeito de outros fatores de lesão, como a nefrotoxicidade por medicamentos. Neste estudo, observou-se redução ainda mais acentuada da FR quando a gentamicina foi administrada em ratos diabéticos. Esse achado confirma a vulnerabilidade do animal diabético a outras exposições renais.

Ainda que não sejam totalmente esclarecidos os mecanismos pelos quais a gentamicina altera a filtração glomerular, muitos estudos revelam a participação da vasoconstrição renal e a toxicidade tubular direta como agentes importantes⁽²²⁻²⁴⁾. Neste estudo, a avaliação do fluxo sanguíneo renal e resistência vascular renal demonstraram significativas alterações nos animais tratados com gentamicina isolada e com gentamicina em associação com a hiperglicemia crônica, evidenciando intensa hipoperfusão, diferentemente do que foi observado no grupo DM, no qual os valores se mantiveram semelhantes aos do grupo Citrato. Um estudo demonstrou parâmetros normais de hemodinâmica em grupos DM e que se alteraram quando foram associadas outras substâncias nefrotóxicas⁽¹⁴⁾. A mensuração da hemodinâmica renal contribui para o entendimento do mecanismo de ação dos agentes constritores e vasodilatadores envolvidos nos modelos de lesão renal.

A fisiopatologia da lesão renal oxidativa é descrita a partir do consumo exacerbado de ATP, que ocorre em caso de hipóxia na medula renal, que, por sua vez, induz anormalidades no metabolismo do oxigênio, como, por exemplo, a geração de ERO com compostos de nitrogênio (peróxido nítrico), oxigênio (radical hidroxila), glicação e formação da adenosina e seu metabólito, a hipoxantina⁽²⁵⁻²⁶⁾. O estudo ora apresentado avaliou o estresse oxidativo por meio da mensuração dos peróxidos e TBARS urinários. O uso isolado de gentamicina apresentou valores aumentados, mas não significativos, de metabólitos oxidativos. Já para o grupo DM e principalmente para o grupo DM+Genta, a elevação significativa dos marcadores demonstrou a participação dos radicais livres e agentes oxidantes no modelo de associação de nefropatia diabética com nefropatia medicamentosa. Estudos de análises isoladas demonstraram lesão oxidativa por meio de produtos

de oxidação proteica (AOPP) e enzima antioxidante catalase em modelos de nefrotoxicidade por gentamicina⁽²⁷⁾ e por peroxidação lipídica e análise de tióis em diabetes⁽²⁶⁾. A associação da hiperglicemia crônica e o tratamento com o aminoglicosídeo nefrotóxico gentamicina revelam lesões renais oxidativas mais agressivas, com apoptose celular que resultam em um modelo de lesão renal crônica, como foi reproduzido neste estudo.

Estudos experimentais com animais que reproduzem situações clínicas visando a elucidação de fatores fisiopatológicos individualizados facilitam o raciocínio clínico e colaboram para a identificação, pela equipe multiprofissional, de pacientes de risco para nefropatia medicamentosa, como aquela induzida pela gentamicina.

Considerando-se que, nos últimos anos, o estilo de vida sedentário, aliado à obesidade, desencadeou aumento no número de indivíduos com Diabetes Mellitus, e que a falta de adesão ao tratamento da hiperglicemia crônica pode torná-los mais suscetíveis a efeitos colaterais de medicamentos, como a nefrotoxicidade⁽²⁸⁾, este estudo, por meio de modelo animal de diabetes e nefrotoxicidade, confirmou que a hiperglicemia associada ao insulto tóxico da gentamicina resultou em uma lesão renal aguda severa, caracterizando o DM como fator risco para nefropatias medicamentosas.

CONCLUSÃO

Os animais DM demonstram sinais de nefropatia diabética com redução da FR e elevação da peroxidação lipídica. A gentamicina induziu a redução da FR e o aumento da geração de agentes oxidantes, com elevação da RVR e do FSR. O tratamento com gentamicina em ratos DM induziu piora da FR, da peroxidação lipídica com elevação significativa da RVR e redução do FSR.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito do antibiótico gentamicina em modelo experimental na presença de Diabetes Mellitus por meio da função renal e perfil oxidativo. **Método:** Ratos Wistar, adultos, machos, foram distribuídos nos grupos: Citrato; Gentamicina (Genta), (gentamicina 100 mg/kg de peso corporal, 1 vez ao dia, intraperitoneal, i.p., 5 dias); DM (60 mg/kg de STZ, intravenosa, i.v., dose única, diluída em tampão citrato) e DM+Genta. Foram avaliados os parâmetros fisiológicos, a função renal (*clearance* de creatinina), a lesão oxidativa (peróxidos e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico – TBARS urinários) e a hemodinâmica renal. **Resultados:** O grupo Diabetes Mellitus apresentou hiperglicemia crônica, associada à perda de peso corporal, polifagia, polidipsia e poliúria, além de redução da função renal, com aumento na excreção de metabólitos oxidativos. A administração de gentamicina induziu a redução do fluxo sanguíneo renal e o aumento da resistência vascular renal em ratos saudáveis. A associação do Diabetes Mellitus com gentamicina resultou em redução adicional na função renal e elevação de metabólitos oxidativos, com aumento de resistência vascular renal. **Conclusão:** A existência de Diabetes Mellitus determinou a elevação da nefrotoxicidade da gentamicina e se confirmou como fator de risco para nefrotoxicidade de medicamentos.

DESCRIPTORIOS

Lesão Renal Aguda; Diabetes Mellitus; Gentamicina; Estresse oxidativo.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto del antibiótico gentamicina en modelo experimental en la presencia de Diabetes Mellitus mediante la función renal y el perfil oxidativo. **Método:** Ratas Wistar, adultas, machos, fueron distribuidas en los grupos: Citrato; Gentamicina (Genta), (gentamicina 100 mg/kg de peso corporal, 1 vez al día, intraperitoneal, i.p., 5 días); DM (60 mg/kg de STZ, intravenosa, i.v., dosis única, diluida en tampón citrato) y DM+Genta. Fueron evaluados los parámetros fisiológicos, la función renal (aclaramiento de creatinina), la lesión oxidativa (peróxidos y sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico – TBARS urinarios) y la hemodinámica renal. **Resultados:** El grupo Diabetes Mellitus presentó hiperglucemia crónica, asociada con pérdida de peso corporal, polifagia, polidipsia y poliuria, además de reducción de la función renal, con aumento en la secreción de metabolitos oxidativos. La administración de gentamicina indujo a la reducción del flujo sanguíneo renal y al incremento de la resistencia vascular renal en ratas sanas. La asociación

del Diabetes Mellitus con gentamicina resultó en reducción adicional en la función renal y elevación de metabolitos oxidativos, con aumento de resistencia vascular renal. **Conclusión:** La existencia de Diabetes Mellitus determinó la elevación de la nefrotoxicidad de la gentamicina y se confirmó como factor de riesgo para nefrotoxicidad de fármacos.

DESCRIPTORES

Lesión Renal Aguda; Diabetes Mellitus; Gentamicina; Estrés Oxidativo.

REFERÊNCIAS

- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2 Suppl 1:1-138.
- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet.* 2012;380(9843):756-66. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61454-2.
- Fujigaki Y, Sakakima M, Sun Y, Goto T, Ohashi N, Fukasawa H, et al. Immunohistochemical study on caveolin-1 in regenerating process of tubular cells in gentamicin-induced acute tubular injury in rats. *Virchows Arch.* 2007;450(6):671-81.
- Hosaka EM, Santos OFP, Seguro AC, Vattimo MFF. Effect of cyclooxygenase inhibitors on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(7):979-85.
- Randjelovic P, Veljkovic S, Stojiljkovic N, Sokolovic D, Ilic I. Gentamicin nephrotoxicity in animals: current knowledge and future perspectives. *EXCLI J.* 2017;16:388-99. DOI: 10.17179/excli2017-165
- Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S, Khamaisi M. Why is diabetes mellitus a risk factor for contrast-induced nephropathy? *Biomed Res Int.* 2013;2013:123589. DOI: 10.1155/2013/123589
- Utimura R, Fujihara CK, Mattar AL, Malheiros DM, Noronha IL, Zatz R. Mycophenolate mofetil prevents the development of glomerular injury in experimental diabetes. *Kidney Int.* 2003;63(1):209-16.
- Wang F, Li M, Cheng L, Zhang T, Hu J, Cao M, et al. Intervention with cilostazol attenuates renal inflammation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci.* 2008;19;83(25-26):828-35. DOI: 10.1016/j.lfs.2008.09.027
- Fonseca CD, Watanabe M, Vattimo MFF. Role of heme oxygenase-1 in polymyxin B-induced nephrotoxicity in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(10):5082-7. DOI: 10.1128/AAC.00925-12
- Gay C, Collins J, Gebicki JM. Hydroperoxide assay with the ferric-xylenol orange complex. *Anal Biochem.* 1999;273(2):149-55.
- Jiang ZY, Hunt JV, Wolff SP. Ferrous ion oxidation in the presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxide in low density lipoprotein. *Anal Biochem.* 1992; 202(2):384-9.
- Shimizu MHM, Danilovic A, Andrade L, Volpini RA, Libório AB, Sanches TRC, et al. N-acetylcysteine protects against renal injury following bilateral ureteral obstruction. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(10):3067-73. DOI: 10.1093/ndt/gfn237
- Walker PD, Shah SV. Reactive oxygen metabolites in endotoxin-induced acute renal failure in rats. *Kidney Int.* 1990;38(6):1125-32.
- Fernandes SM, Fonseca CD, Watanabe M, Martins DM, Vattimo MFF. Impact of iodinated contrast on renal function and hemodynamics in rats with chronic hyperglycemia and chronic kidney disease. *Biomed Res Int.* 2016;2016:3019410. DOI: 10.1155/2016/3019410
- Traub SJ, Kellum JA, Tang A, Cataldo L, Kancharla A, Shapiro NI. Risk factors for radiocontrast nephropathy after emergency department contrast-enhanced computerized tomography. *Acad Emerg Med.* 2013;20(1):40-5. DOI: 10.1111/acem.12059
- Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes.* 2015;6(13):1246-58. DOI: 10.4239/wjd.v6.i13.1246
- Vallon V, Blantz RC, Thomson S. Glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early type 1 diabetes mellitus: a tubulo-centric view. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(2):530-7. Erratum in: *J Am Soc Nephrol.* 2003 May;14(5):following table of contents.
- Silva NR, Costa CEM. A hiperglicemia e os mecanismos envolvidos nas disfunções vasculares do Diabetes Mellitus. *Arq Ciênc Saúde Unipar.* 2008;12(3):265-70.
- Vallon V, Thomson SC. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu Rev Physiol.* 2012;74:351-75. DOI: 10.1146/annurev-physiol-020911-153333
- Oliveira JFP, Cipullo JP, Burdmann EA. Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2006;21(4):444-52.
- 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.
- Pessoa EA, Convento MB, Ribas OS, Tristão VR, Reis LA, Borges FT, Schor N. Preconditioning induced by gentamicin protects against acute kidney injury: the role of prostaglandins but not nitric oxide. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011;253(1):1-6. DOI: 10.1016/j.taap.2011.02.022
- Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int.* 2011;79(1):33-45. DOI: 10.1038/ki.2010.337
- Quiros Y, Vicente-Vicente L, Morales AI, López-Novoa JM, López-Hernández FJ. An integrative overview on the mechanisms underlying the renal tubular cytotoxicity of gentamicin. *Toxicol Sci.* 2011;119(2):245-56. DOI: 10.1093/toxsci/kfq267
- Dezoti C, Andrade SC, Watanabe M, Shibuya CA, Vattimo MFF. Alopurinol in the ischemic acute renal failure in rats: is function restoration time-dependent? *J Bras Nefrol.* 2005;27(4):167-72.
- Mollazadeh H, Sadeghnia HR, Hoseini A, Farzadnia M, Boroushaki MT. Effects of pomegranate seed oil on oxidative stress markers, serum biochemical parameters and pathological findings in kidney and heart of streptozotocin-induced diabetic rats. *Ren Fail.* 2016;38(8):1256-66. DOI: 10.1080/0886022X.2016.1207053

27. Veljković M, Pavlović DR, Stojiljković N, Ilić S, Petrović A, Jovanović I, et al. Morphological and morphometric study of protective effect of green tea in gentamicin induced nephrotoxicity in rats. *Life Sci.* 2016;147:85-91. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.01.035
28. Pace AE, Foss MC, Ochoa-Vigo K, Hayashida M. Fatores de risco para complicações em extremidades inferiores de pessoas com diabetes mellitus. *Rev Bras Enferm.* 2002;55(5):514-21.

Apoio Financeiro

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Processos n. 2011/24028-6 e 2013/26560-2.



Este é um artigo em acesso aberto, distribuído sob os termos da Licença Creative Commons.