

Efeitos renais do trimetoprim e sulfametoxazol

José Luiz Monteiro, Sílvia Bernardete Campos, Antonio Carlos Seguro

Os efeitos renais de sulfametoxazol (30 mg/kg) e trimetoprim (6 mg/kg) foram avaliados no cão. Uma simples dose endovenosa produziu aumento do volume urinário e das excreções urinárias de sódio e cloreto, enquanto que a taxa de filtração glomerular, as excreções urinárias de potássio e fosfato não se alteraram. Quando o trimetoprim foi administrado em outro grupo de 6 animais foram observados similares aumentos da diurese e da excreção urinária de sódio, sem alteração na filtração glomerular e na excreção de potássio. A administração de sulfametoxazol em 6 cães não produziu quaisquer efeitos. Estes dados sugerem que o trimetoprim diminui as reabsorções tubulares de água e sódio, provavelmente no túbulo coletor, à semelhança do local de ação do diurético amiloride.

Laboratório de Pesquisa Básica - LIM-12 - Disciplina de Nefrologia -
Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Endereço para correspondência: José Luiz Monteiro
Av. Dr. Arnaldo, 455 - 2º andar, Sala 2206
CEP 01246-900 São Paulo, SP
Tel.: (011) 3061-4011, Ramal 2292 - Fax: (011) 280-2267

Trimetoprim, Nefrotoxicidade, Depuração
Trimethoprim, Nephrotoxicity, Clearance

Introdução

O composto sulfametoxazol-trimetoprim é bastante utilizado para o tratamento de diversas doenças infecciosas, sendo efetivo para bactérias gram-positivas e gram-negativas.¹

Doses elevadas endovenosas são particularmente usadas em pacientes transplantados e com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), quando apresentam pneumonia por *Pneumocystis carinii*.^{2, 3}

Estudos clínicos e experimentais relatam distúrbios eletrolíticos e alterações renais com sua utilização, ou seja hiponatremia, nefrite intersticial,

diminuição da secreção tubular de creatinina.^{4, 5} Em pacientes imunodeprimidos foi observada hipercalcemia em 20% dos mesmos, assim como hiponatremia após tratamento com a droga por mais de uma semana.⁶ É controverso se os dois componentes em associação causam deterioração da função renal.

Em estudo experimental, similares achados foram observados com infusão aguda de trimetoprim em ratos, onde foi inibida a secreção de potássio com aumento da excreção de sódio em túbulos distais perfundidos *in vivo*.⁷ Trabalho recente, também realizado em ratos, mostra que tanto a administração aguda como crônica do trimetoprim acarreta um aumento da excreção urinária de sódio e bicarbonato, sem alterar os níveis sanguíneos de pH e pCO₂, e diminuição da excreção urinária de potássio.⁸

O objetivo do presente estudo é de confirmar a possibilidade do efeito tóxico tubular agudo da droga e de seus componentes individualmente, sobre a função renal de cães através do método de depuração.

Material e Métodos

Foram utilizados cães mestiços machos com peso entre 9 e 16 kg. Os animais eram anestesiados com Pentobarbital (30 mg/kg EV), entubados e mantidos em respiração espontânea. A artéria femoral direita

J. L. Monteiro - et al - Efeito tubular do Trimetoprim

foi cateterizada para coletas de amostras de sangue e monitorização da pressão sanguínea. A veia femoral esquerda foi canulada e através da mesma infundida uma dose inicial de creatinina (20 mg/kg), seguida de infusão contínua na taxa de 0,1 ml/min (1 g de creatinina em 20 ml de salina 0,9%). Através de incisão supra-púbica, os ureteres eram expostos e cateterizados para coleta de urina. Após o procedimento cirúrgico, um período de equilíbrio de 30 minutos foi utilizado e a seguir deu-se início às coletas de urina para determinação das depurações. Três grupos de animais foram estudados:

Grupo I (n=6). Após 2 períodos controle, uma dose endovenosa de sulfametoxazol (30 mg/kg) e trimetoprim (6 mg/kg) foi administrada durante 5 minutos. Após 15 minutos, urina era coletada em 3 períodos de 20 minutos cada. Um a 1,5 ml de sangue era colhido na metade destes períodos.

Grupo II (n=6). Neste grupo, após 2 períodos controle, sulfametoxazol (30 mg/kg EV) era administrado, seguido por 3 períodos de depuração.

Grupo III (n=6). Após 2 períodos controle, trimetoprim (6 mg/kg EV) era injetado e colhidos 3 períodos adicionais de depuração.

Em outro grupo de 6 animais, coletas de urina foram obtidas sob óleo mineral para determinar o pH e pCO_2 em 2 períodos controle e 3 períodos experimentais, após administração de trimetoprim (6 mg/kg EV).

Em todas as amostras de sangue e urina os seguintes parâmetros foram determinados: creatinina (picrato alcalino), sódio e potássio (fotometria de chama), cloreto (cloridrômetro).

No grupo I fosfato inorgânico foi dosado pelo método de Fiske-Subbarow e no grupo III o pH e pCO_2 foram medidos pelo pH/gás Analyzer IL.

A taxa de filtração glomerular, as excreções urinárias absolutas de sódio, potássio, cloreto e fosfato foram calculadas pelas fórmulas convencionais.

As drogas foram preparadas dissolvendo-se 80 mg de trimetoprim e/ou 400 mg de sulfametoxazol em 5 ml de uma mistura de propilenoglicol e água destilada.

Os dados estão apresentados em média±EP e representam os resultados de depuração dos dois rins. A análise estatística foi realizada através do teste de t-pareado e valor de p de 0,05 foi considerado significativo.

Resultados

Grupo I. Os resultados são apresentados na tabela 1. A administração de sulfametoxazol e trimetoprim

produziu um aumento do volume urinário de $0,153 \pm 0,028$ ml/min para $0,292 \pm 0,063$ ml/min ($p < 0,01$), enquanto que a depuração de creatinina permaneceu inalterada ($4,47 \pm 0,37$ vs $4,38 \pm 0,48$ ml/min/kg de peso). A excreção urinária de sódio elevou-se em todos os animais, de $18,4 \pm 7,1$ para $59,4 \pm 16,8$ meq/min ($p < 0,01$). Houve também um aumento da excreção urinária de cloreto de $20,9 \pm 7,9$ para $42,8 \pm 13,5$ meq/min ($p < 0,05$). A excreção urinária de potássio não se alterou significativamente ($15,9 \pm 4,3$ para $18,4 \pm 4,8$ meq/min), assim como a excreção de fosfato ($9,6 \pm 3,0$ para $8,3 \pm 3,0$ mm/min).

Grupo II. Efeito da sulfametoxazol na função renal.

Com o objetivo de verificar se os resultados acima são devidos a um efeito da sulfonamida, 6 animais receberam somente sulfametoxazol (30 mg/kg EV). A droga não aumentou o volume urinário ($0,283 \pm 0,041$ para $0,296 \pm 0,047$ ml/min), não alterou a depuração de creatinina ($3,99 \pm 0,43$ para $3,98 \pm 0,52$ ml/min/kg de peso), nem a excreção absoluta de sódio ($49,7 \pm 11,1$ para $53,1 \pm 13,0$ meq/min), nem a excreção absoluta de cloreto ($47,8 \pm 15,2$ para $50,3 \pm 20,1$ meq/min), assim como a excreção de potássio ($26,7 \pm 5,7$ para $29,3 \pm 3,4$ meq/min). Estes resultados indicam que os efeitos tubulares da associação sulfametoxazol-trimetoprim não se devem ao componente sulfonamida.

Grupo III. Efeito do trimetoprim na função renal.

Neste grupo, 6 animais receberam trimetoprim (6 mg/kg EV). Na tabela 2 estão apresentados os resultados deste grupo. O trimetoprim aumentou o volume urinário de $0,181 \pm 0,038$ para $0,275 \pm 0,063$ ml/min ($p < 0,05$), enquanto que a depuração de creatinina não se alterou ($3,75 \pm 0,58$ para $3,51 \pm 0,55$ ml/min/kg de peso). A excreção absoluta de sódio aumentou de $20,8 \pm 8,9$ para $47,8 \pm 16,6$ meq/min ($p < 0,05$). A excreção urinária de cloreto elevou-se em todos os animais de $24,1 \pm 11,0$ para $34,0 \pm 12,7$ meq/min, porém esta diferença não foi significativa estatisticamente ($p < 0,07$), talvez devido ao número de cães estudados. Não houve alteração na excreção de potássio. Estes resultados indicam que o aumento da diurese e da natriurese ocorre devido ao componente trimetoprim.

Em outro grupo de 6 animais, amostras de urina, em período controle e experimental, foram coletadas sob óleo mineral para medir o pH e pCO_2 urinários. O trimetoprim não alterou o pH ($6,33 \pm 0,45$ para $6,78 \pm 0,36$), nem a pCO_2 ($45,0 \pm 8,0$ para $49,6 \pm 9,7$ mmHg). Devido a ausência de alterações destes parâmetros urinários, os mesmos não foram dosados no sangue.

Discussão

No presente estudo, os resultados demonstram que a administração endovenosa em bolo da sulfametoxazol-trimetoprim produziu efeitos tubulares caracterizados por um aumento da diurese, natriurese e clorurese, efeitos estes causados pelo componente trimetoprim.

A dose de trimetoprim empregada é similar àquela administrada a pacientes com pneumonia por *Pneumocystis carinii*³ e, desde que o tratamento prolongado seja usualmente necessário, pode ser acentuado o seu efeito tóxico tubular.

A depuração de creatinina não se alterou com esta associação de drogas. Entretanto, o uso crônico deste antibiótico em pacientes com função renal reduzida, e mesmo em indivíduos com função normal, é capaz de acarretar queda da taxa de filtração glomerular.⁹

O efeito agudo mais pronunciado no presente trabalho foi um aumento de duas a três vezes na excreção urinária de água, sódio e cloreto, quando utilizamos a associação sulfametoxazol-trimetoprim e de duas vezes na excreção de água e sódio quando foi administrado o trimetoprim, acompanhado de aumento da excreção de cloreto, porém estatisticamente não significativa ($p < 0,07$) (Tabelas 1 e 2, respectivamente).

Tabela 1

Efeitos da associação sulfametoxazol-trimetoprim na função renal em cães normais

	Controle (n=6)	Sulfametoxazol + Trimetoprim (n=6)
C_{cr} , mL/min/kg	4,47±0,37	4,38±0,48
V, mL/min	0,153±0,028	0,292±0,063*
UV_{Na} , meq/min	18,4±7,1	59,4±16,8*
UV_{Cl} , meq/min	20,9±7,9	42,8±13,5**
UV_{K} , meq/min	15,9±4,3	18,4±4,8
UV_{Pi} , mM/min	9,6±3,0	8,3±3,0

C_{cr} = depuração de creatinina; V = fluxo urinário; UV = excreção urinária absoluta. Valores expressos em média ± erro padrão; * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$.

Tabela 2

Efeitos do trimetoprim na função renal em cães normais

	Controle (n=6)	Trimetoprim (n=6)
C_{cr} , mL/min/kg	3,75±0,58	3,51±0,55
V, mL/min	0,181±0,038	0,275±0,063*
UV_{Na} , meq/min	20,8±8,9	47,8±16,6*
UV_{Cl} , meq/min	24,1±11,0	34,0±12,7
UV_{K} , meq/min	12,4±2,6	15,4±6,3

C_{cr} = depuração de creatinina; V = fluxo urinário; UV = excreção urinária absoluta. Valores expressos em média ± erro padrão; * $p < 0,05$.

O local de ação do trimetoprim no rim não pôde ser determinado por este nosso estudo. Contudo, algumas evidências podem ser sugeridas através dos dados de excreção de fosfato e potássio, assim como da determinação da pCO_2 urinária.

O fosfato é largamente ultrafiltrado pelo glomérulo e a carga filtrada em animais normais é reabsorvida predominantemente pelo túbulo proximal.^{10, 11} Uma vez que a excreção urinária de fosfato não se alterou após a administração da associação sulfametoxazol-trimetoprim, este dado sugere que a droga não atua no túbulo proximal.

A excreção urinária de potássio não é um bom marcador da ação tubular da droga. No entanto, o aumento da excreção de sódio não se acompanhou de uma elevação da excreção de potássio, falando contra o efeito do trimetoprim no túbulo proximal e na porção espessa ascendente da alça de Henle, uma vez que nestas condições um aumento da oferta distal de sódio acarretaria uma elevação da secreção de potássio.¹² Esta ausência de alterações na excreção de potássio levanta a possibilidade da ação do trimetoprim no túbulo coletor.

Em estudo recente foi observado que a infusão aguda do trimetoprim inibe a secreção de potássio e aumenta a excreção de sódio em túbulos distais de ratos perfundidos *in vivo*.⁷ Outro trabalho mais recente mostra que a administração aguda e crônica da droga em ratos eleva a excreção de sódio e reduz a excreção urinária de potássio, sendo observada diminuição da atividade da Na-K-ATPase no túbulo coletor cortical e no ducto coletor medular.⁸ Neste mesmo estudo, o trimetoprim ocasionou uma inibição direta da atividade da Na-K-ATPase, dose dependente, nos túbulos coletores isolados *in vitro*. Desde que a maior parte do potássio que aparece na urina final provém da sua secreção nestes segmentos, admite-se que o trimetoprim tem seu efeito mais pronunciado a este nível tubular.

Nossos resultados não mostram alterações na excreção urinária de potássio. Este fato pode ser explicado pela dose infundida da droga e pela utilização de cães provavelmente desnutridos. Este efeito do trimetoprim pode ser inferido de ser semelhante à ação do diurético amiloride sobre o túbulo coletor.¹³ Realmente, existe uma grande similaridade química estrutural entre o trimetoprim e o amiloride, assim como com a pentamidina, também utilizada nas infecções por *Pneumocystis carinii*, e o triamterene, diurético também inibidor da Na-K-ATPase¹³ neste segmento.

J. L. Monteiro - et al - Efeito tubular do Trimetoprim

Uma elevação da pCO_2 urinária pode ser considerada como uma inibição da reabsorção de bicarbonato pelo túbulo proximal com consequente aumento da sua oferta no túbulo coletor.¹⁴ Nossos dados mostram que a pCO_2 na urina não se alterou com o trimetoprim, sugerindo que este agente farmacológico não tem ação no túbulo proximal e, portanto, não acarreta bicarbonatúria. Entretanto, se o grau de inibição proximal for modesto e a secreção de hidrogênio distal estiver intacta, moderada elevação de carga de bicarbonato no túbulo distal pode ser efetivamente reabsorvida.

Em resumo, o presente estudo mostra claramente que alta dose da associação de sulfametoxazol e trimetoprim causa aumento da excreção urinária de sódio e água por diminuição de suas respectivas reabsorções tubulares. Este efeito foi produzido pelo componente trimetoprim. As alterações observadas na excreção de íons sugerem que o efeito seja em túbulos coletores, no mesmo local de ação do diurético amiloride.

Summary

The renal effects of sulfamethoxazole (30 mg/kg BW) and trimethoprim (6 mg/kg BW) were evaluated in dogs. A single intravenous dose produced an increase in urinary volume, urinary sodium and chloride excretion, whereas the glomerular filtration rate (GFR), urinary potassium and phosphate excretion remained unchanged. When trimethoprim was injected in another group of 6 animals, a similar increase in water and sodium excretion was observed without alteration in GFR and potassium excretion. Sulfamethoxazole administration to 6 dogs did not produce any effect. These data suggest that trimethoprim decreases tubular reabsorption of H_2O and Na, probably in the collecting tubules. These effects are observed in the same nephron segment affected by amiloride.

Referências

- 1 Salter AJ. Trimethoprim-sulfamethoxazole: An assessment of more than 12 years of use. *Rev Infect Dis.* 1982; 4:196-236
- 2 Medina I, Mills J, Leoung G, Hopewell PC, Pharm BL, Modin G, Benowitz NL, Wofsy CB. Oral therapy for *pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1990; 323:776-782
- 3 Lee BL, Medina I, Benowitz NL, Jacob P, Wofsy CB, Mills J. Dapsone, trimethoprim, and sulfamethoxazole plasma levels during treatment of pneumocystis pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med.* 1989; 110:606-611
- 4 Kaufman AM, Hellman G, Abramson RG. Renal salt wasting and metabolic acidosis with trimethoprim-sulfamethoxazole therapy. *Mt Sinai J Med.* 1983; 50:238-239
- 5 Lawson DH, Paice BJ. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole therapy. *Rev Infect Dis.* 1982; 4:429-433
- 6 Greenberg S, Reiser IW, Chou S-Y, Porush JG. Trimethoprim-sulfamethoxazole induces reversible hyperkalemia. *Ann Intern Med.* 1993; 119:291-295
- 7 Velásquez H, Perazella MA, Wright FS, Ellison DH. Renal mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. *Ann Intern Med.* 1993; 119:296-301
- 8 Eiam-Ong S, Kurtzman NA, Sabatini S. Studies on the mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. *Kidney Int.* 1996; 49:1372-1378
- 9 Kalowski S, Nanra RS, Mathew TH, Kincaid-Smith P. Deterioration in renal function in association with cotrimoxazole therapy. *Lancet.* 1973; 1:394-396
- 10 Mizgala CL, Quamme GA. Renal handling of phosphate. *Physiol Rev.* 1985; 65:431-466
- 11 Gmaj P, Murer H. Cellular mechanisms of inorganic phosphate transport in kidney. *Physiol Rev.* 1986; 66:36-70
- 12 Wright FS. Sites and mechanisms of potassium transport along the renal tubule. *Kidney Int.* 1977; 11:415-432
- 13 Dafnis E, Kurtzman NA, Sabatini S. Effect of lithium and amiloride on collecting tubule transport enzymes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992; 261:701-706
- 14 Eknoyan G, Martinez-Maldonado M, Suki W. In Martinez-Maldonado M. ed. *Methods in Pharmacology (Renal Pharmacology)*, New York and London, Plenum Press. 1976, 99-120

Artigo recebido em 18 de junho de 1996 e aceito para publicação em 29 de janeiro de 1997
