

MANEJO DA NEFROTOXICIDADE POR AMINOGLICOSÍDEOS NO SETOR DE EMERGÊNCIA: RELATO DE CASO

Gabriela Rabelo Cunha¹
Ricardo Aleixo Rodrigues da Rocha²
Rodrigo Esteves Andreu²
Luzimar Bruno Ferreira²

RESUMO

Os antibióticos aminoglicosídeos possuem amplo uso clínico em função de sua eficácia contra bacilos gram-negativos e de seu sinergismo positivo com outros antibióticos no tratamento de infecções por agentes gram-positivos. A gentamicina e a tobramicina são amplamente utilizados na prática clínica pediátrica. Estas drogas apresentam como principal efeito colateral a nefrotoxicidade, que afeta particularmente as células epiteliais do túbulo proximal devido à endocitose seletiva e acumulação de aminoglicosídeos. Megalin, um receptor de endocitose expressa nas membranas apicais de túbulos proximais, medeia a nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. O mais importante é o fato de nefrotoxicidade estar associada à maior mortalidade nestes pacientes. Estudos epidemiológicos recentes sugeriram que a lesão renal aguda pode ocorrer em entre 20 e 33% das crianças expostas a antibióticos aminoglicosídeos.

PALAVRAS-CHAVE: Aminoglicosídeos. Insuficiência renal aguda. Rim/efeito de drogas. Toxicidade de drogas.

ABSTRACT

The aminoglycoside antibiotics have wide clinical use in function of their efficacy against gram-negative bacilli and its positive synergism with other antibiotics to treat infections caused by gram-positive bacteria. The gentamicin and tobramycin are widely used in pediatric clinical practice. These drugs have as main side effect the nephrotoxicity, which affects particularly the epithelial cells of the proximal tubule due to selective endocytosis and accumulation of aminoglycosides. Megalin, a receiver of endocytosis expressed in apical membranes of proximal tubules, mediates the nephrotoxicity of aminoglycosides. The more important is the fact of nephrotoxicity is associated with higher mortality in these patients.

¹ Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade Atenas

² Professor do curso de Medicina da Faculdade Atenas

Recent epidemiological studies have suggested that the acute kidney injury can occur in between 20 and 33% of children exposed to aminoglycoside antibiotics.

KEYWORDS: *Aminoglycosides. Acute renal insufficiency. Kidney/drug effects. Drug Toxicity.*

INTRODUÇÃO

Os antibióticos aminoglicosídeos são fármacos que fazem parte do arsenal terapêutico antibacteriano desde seu descobrimento, na década de 40 (Oliveira et al, 2006). A classe de antibióticos aminoglicosídicos consiste em diferentes agentes: gentamicina, tobramicina, amicacina, estreptomicina, neomicina e paromomicina foram aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos e estão disponíveis para uso clínico. Entre estes, gentamicina, tobramicina e amicacina são as mais frequentemente prescritas (SALEH et al, 2016).

Os aminoglicosídeos formam um grupo de antibióticos comumente usados em infecções bacterianas por Gram negativas aeróbicas (Souza et al, 2008). Na prática clínica, esse grupo de antibiótico tem amplo uso tanto na profilaxia como no tratamento de infecções (mediastinite e endocardite) associadas à cirurgia cardiovascular (HAESSLER et al, 2003 & BOURGOIN et al, 2001).

Os aminoglicosídeos agem contra bactérias aeróbicas gram-negativas: *Enterobacteriaceae e Pseudomonas*. Clinicamente, os aminoglicosídeos podem ser utilizados para fornecer a terapia orientada, tais como para o tratamento da exacerbação pulmonar em crianças com fibrose cística colonizadas com *Pseudomonas aeruginosa* (MC WILLIAN et al, 2016).

Eles também são usados para o tratamento empírico de suspeita de sepse sistêmica, onde são combinados com outros antibióticos (como glicopeptídeos ou antibióticos betalactâmicos) para fornecer cobertura de amplo espectro de bactérias Gram-positivas e gram-negativas espécies bacterianas (MC WILLIAN et al, 2016).

No Reino Unido, a gentamicina é o fármaco mais comumente prescrito para recém-nascidos (TURNER et al, 2009). Um estudo americano verificou que 57,5 % de todos os neonatos admitidos em unidade de terapia intensiva tinham recebido tratamento com gentamicina. O Instituto Nacional de Saúde do Reino Unido e a excelência do cuidado (NICE) recomendam o uso de gentamicina (em combinação com a penicilina) para terapia de primeira linha em neonatos com suspeita de início precoce da sepse (MC WILLIAN et al, 2016).

As concentrações séricas dos aminoglicosídeos observadas com as doses terapêuticas estão próximas das doses tóxicas. A toxicidade celular é característica marcante dos aminoglicosídeos (exceto a espectinomicina), em função de sua absorção para o meio intracelular. Os efeitos tóxicos mais importantes são nefrotoxicidade, ototoxicidade e bloqueio neuromuscular. A frequência relatada destes efeitos colaterais tem ampla variação, devido a diferentes critérios utilizados para diagnóstico. O bloqueio neuromuscular é raro, a ototoxicidade varia de 0 a 62% (coclear) e 0 a 19% (vestibular) e a nefrotoxicidade varia de 0 a 50% (DOUGLAS & BENNETT, 1995).

Os aminoglicosídeos são potencialmente nefrotóxicos, por isso o risco é maior em pacientes com insuficiência renal e naqueles que recebem doses altas de antimicrobiano ou que realizam uma terapia prolongada (BALAKUMAR et al, 2010).

As injúrias renais são induzidas pelo acúmulo dos aminoglicosídeos nas células nefróticas, inclusive nas células mesangiais, gerando uma desregulação nos mecanismos da filtração glomerular e tubular, além de aumentar os níveis séricos de creatinina, edema intracelular, apoptose e necrose das células do túbulo proximal (MARTINEZ et al, 2007).

A prevenção da nefrotoxicidade pelo aminoglicosídeo pode ser realizada, visando diminuir ou prevenir a acumulação deste antimicrobiano no rim. Desse modo, diminuir ou prevenir a fosfolipidose induzida pelo aminoglicosídeo, proteger contra necrose e outras alterações celulares, proteger contra efeitos vasculares e glomerulares e/ou aumentar a capacidade da regeneração do rim são formas de diminuir a nefrotoxicidade. Outro ponto importante é a administração de outros antibióticos concomitante com o aminoglicosídeo também pode diminuir a sua nefrotoxicidade (OLIVEIRA et al, 2006).

METODOLOGIA

Trata-se de pesquisa de revisão bibliográfica realizada nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), MEDLINE, PUBMED. Na efetivação da busca foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “Aminoglicosídeos”; “Insuficiência renal aguda”, “Rim/efeito de drogas”, “Toxicidade de drogas”.

Os artigos e outros materiais foram selecionados de acordo com a relevância do tema sendo selecionadas inicialmente 80 PUBLICAÇÕES. Após a seleção inicial, foram realizadas leitura e análise do material, obedecendo-se as seguintes etapas: leitura exploratória, a fim de conhecer o material disponível; leitura seletiva, através da qual foram selecionados os trechos utilizados na construção dos tópicos; leitura analítica dos textos:

momento de apreciação e julgamento das informações, evidenciando-se os principais aspectos abordados sobre o tema.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados em inglês e português, resumos disponíveis nas bases de dados escolhidas, disponibilidade dos mesmos na íntegra, publicados entre o período de 1984 a 2016, não fazer restrição da metodologia utilizada e que retratasse o tema nefrotoxicidade por aminoglicosídeos.

AMINOGLICOSÍDEOS

O nome aminoglicosídeo se deve ao fato da molécula ser constituída por dois ou mais aminoácidos unidos por ligação glicosídica à hexose ou aminociclitol, que habitualmente está em posição central. Os aminoglicosídeos têm peso molecular que varia de 445 a 600 daltons e são altamente solúveis em água, estáveis em pH 6 a 8 e possuem estrutura polar catiônica, o que impede a sua absorção oral e dificulta sua penetração no espaço intracelular ou através da barreira hematoencefálica (OLIVEIRA et al., 2006).

A farmacocinética de todos os aminoglicosídeos é bastante semelhante. Devido à sua natureza polar, são pouco absorvidos pelo trato gastrointestinal, sendo que menos de 1% da dose é absorvida após a administração oral ou retal. A principal via de administração é a via parenteral, atingindo concentrações plasmáticas após 30-90 min após a sua aplicação. Sua eliminação ocorre pelos rins, através da filtração glomerular, sendo sua depuração cerca de 66%. A sua meia-vida é estimada de 30 - 700 h, o que faz com que haja eliminação 20 a 30 dias após a administração da última dose da droga (OLIVEIRA et al., 2006).

Todos os aminoglicosídeos agem pelo mesmo mecanismo de ação, exercendo seu efeito bactericida ao se ligarem ao ribossomo bacteriano. Desta forma, é necessário que penetrem no interior da célula bacteriana para que possam agir. Isto ocorre por meio da interação do aminoglicosídeo com a superfície celular, o seu transporte por meio da membrana e, finalmente, o acoplamento com o ribossomo (TAVARES, 2001).

A gentamicina apresenta como uma das principais reações adversas, a nefrotoxicidade. Este efeito sobre os rins podem levar ao desenvolvimento de insuficiência renal (KADKHODAEI et al., 2005; ROGERS et al., 1987).

As concentrações séricas observadas com as doses terapêuticas estão próximas da dose tóxica, conferindo um baixo índice terapêutico. A toxicidade celular é comum a praticamente todos aminoglicosídeos, em função de sua absorção para o meio intracelular (OLIVEIRA et al., 2006). As injúrias renais são induzidas pelo acúmulo da gentamicina nas

células dos néfrons, inclusive nas células mesangiais, causando danos nos mecanismos fisiológicos de filtração glomerular e reabsorção tubular (MARTÍNEZ-SALGADO et al., 2007).

O grupamento amina é que confere a toxicidade ao aminoglicosídeo, de modo que quanto maior o número de aminas maior a toxicidade do antibiótico. A gentamicina, quando comparada a outros aminoglicosídeos, apresenta maior nefrotoxicidade em relação, por exemplo, à netilmicina e à trobamicina (COJOCEL et al., 1984). A dose frequentemente utilizada é 80 mg/kg/dia por via subcutânea (SILAN et al., 2007; Ali et al., 2009), e o efeito nefrotóxico da gentamicina é maior quando a droga é administrada de forma fracionada do que quando administrada em dose única (OLIVEIRA et al., 2001).

RELATO DE CASO

MCRS, sexo feminino, 5 meses, natural e procedente de Paracatu-MG. Filho de E.R.C, cuidadora principal da criança e informante.

História patológica prévia: criança portadora de traço falciforme; nega alergias e uso de medicações contínuas. Refere internação hospitalar a uma semana, para tratamento de ITU, por quatro dias.

História ginecológica-obstétrica: mãe G2P1A1, gestação planejada, iniciou o Pré-Natal no primeiro trimestre, sendo realizadas 11 consultas, sem qualquer intercorrência. Não fez uso de tabaco, álcool ou drogas ilícitas durante a gestação. Sorologias para HIV, Sífilis, Hepatite B e Toxoplasmose negativas. Esquema completo de vacinação. Sorologias maternas para HIV e Sífilis no ALCON negativas.

História do nascimento: neonato, nascido por parto cesáreo, com indicação desconhecida. Nascida a termo (40 semanas), Ápgar 8/9, peso ao nascer: 3670g, perímetro cefálico: 35 cm, comprimento: 50,5 cm.

Criança apresentou vômitos, diarreia e febre. Mãe refere que sua filha iniciou quadro de vômitos há 4 dias, e diarreia persistente há 1 semana, sem sangue, mas com muco. Refere febre não termometrada há 3 dias. Recusa alimentar e irritação.

Criança admitida em leito de observação e após 24h, foi encaminhada ao box de emergência devido a piora clínica. Em uso de Gentamicina 7mg/kg/dia, para tratamento de ITU (Urocultura: E. coli sensível a Gentamicina).

Ao exame: diurese presente e sem alterações. Encontrava-se REG, desidratada (3+/4+), hipocorada, anictérica, acianótica, fontanela anterior deprimida, boca seca, irritada. Sem sinais meníngeos.

Exames laboratoriais: Hemograma : Ht: 19 Hb:6,2 GL:26.500 Mielo:0 Meta: 0 Bast:1 Seg:71 Eo:1 Baso:0 Mono:6 Linf: 21 Plaq: 690.000. Na+:142, K+: 4 Ur: 160mg/dL, creatinina: 2,5mg/dL, ácido úrico: 7,1, glicemia capilar: 51mg/dl. Gasometria: Ph: 7,4 PCO2:13 PO2: 147 HCO3:8,1 BE(B): -15,6 Sat:99% Lact:1,3. EAS: Hb: ++ Proteína ++ Leuc: campos repletos Cristais e nitrito: ausentes Hc: 23/C Flora bact: aumentada Alguns cilindros granulados, algumas células epiteliais.

Realizou-se duas etapas de SF 0,9% 20ml/kg, mas a paciente não apresentou diurese. Ao exame: Prostada, pálida, hipocorada, febril (38), agitada ao manuseio, desidratada grave, com fontanela anterior muito deprimida, olhos encovados, boca seca, turgor pastoso, taquicardia, perfusão capilar lentificada, (aproximadamente: 3 segundos), respiração acidótica. Aparelho respiratório: MVF com roncos de transmissão, expansibilidade preservada, com leve esforço respiratório (TSD). FR: 52 ipm, Sato2: 96%. Aparelho cardiovascular: 2 bulhas normofonéticas sem sopros. Pulsos palpáveis e finos. Extremidade aquecidas. FC: 160bpm. PA: 110/70 mmhg. Abdome: livre.

Diagnósticos: choque séptico / hipovolêmico; infecção do trato urinário refratária ao tratamento e necrose tubular aguda pelo uso de aminoglicosídeo. Conduta: nova expansão volêmica – 20 ml/kg de SF 0,9%; soro de manutenção; solicitado exames laboratoriais. Suspendido Gentamicina até resultado de exames. Iniciado Ceftriaxone 100 mg/kg/dia. Iniciado concentrado de Hemácias- 20ml/kg.

Criança evoluindo com melhora progressiva da desidratação, apresentando diurese: 3ml/kg/h. Ao exame evidenciado massa palpável em flanco direito, bem delimitada, móvel, medindo 2cm. Optado por IOT. Durante procedimento, paciente apresentou 2 PCR, revertida com manobras de RCP e uma dose de adrenalina. Após esse episódio, evoluiu com instabilidade hemodinâmica, optado por iniciar droga vasoativa (Noradrenalina 0,3mcg/kg/min) e aumento espectro do tratamento (Clindamicina 40mg/kg/dia).

Exames laboratoriais: Hemograma : Ht: 27 Hb:9,2 GL:18.700 Mielo:0 Meta: 0 Bast:0 Seg:77 Eo:2 Baso:0 Mono:5 Linf: 16 Plaq: 476.000, Na+:145, K+: 4,3, ureia: 91, creatinina: 1,2, cálcio: 8,4, Mg++: 2,52, TGO: 22, TGP:10, amilase: 39U/L, fosfatase alcalina: 226 U/L, Prot totais: 4,9mg/dL, Albumina: 2,6, TTPA: 42,5, Tempo de protrombina.: 25,8 e Glicemia: 96mg/dl. Urocultura: não houve crescimento bacteriano. Gasometria: Ph: 7,31 PCO2:19 PO2: 434 HCO3:9,6 BE(B): -15,2 Sat:100% Lact:0,5 (FiO2 80% PEEP 7).

Criança com acidose metabólica de difícil controle, apresentando picos hipertensivos, e febre. Membro inferior esquerdo com palidez e extremidade fria em 2/3 inferior. Apresentando instabilidade hemodinâmica, queda de FC, perfusão lentificada, extremidade fria, piora da amplitude dos pulsos, iniciado Dobutamina 7mcg/kg/min.

Criança de difícil sedação, necessitando do aumento das medicações e de bolus constantes. Bradicardia persistente, aumento da Dobutamina para 12mcg/kg/min, e mantendo hipertensa (140x60mmhg). Diurese: 4,6ml/kg/h. Optado por corticoide: hidrocortisona 2mg/kg/dose x4.

Exames laboratoriais: Hemograma : Ht: 21 Hb:7,2 GL:18.600 Mieló:0 Meta: 0 Bast:0 Seg:80 Eo:2 Baso:0 Mono:5 Linf: 13 Plaq: 444.000, Na+:135, K+: 2,6, cálcio: 9,76, uréia: 71mg/dL, creatinina: 1,74 mg/dL, CK-MB:3,0 mg/dL, Troponina: Negativa. Gasometria: Ph: 7,43; PCO₂:24; PO₂: 175; HCO₃:15,9; BE(B): -7,4; Sat:100% e Lact:1,2.

Criança instável hemodinamicamente, com extremidades frias, pulsos finos, mantendo hipertensa, bradicárdica e difícil sedação. Criança transferida para UTI pediátrica.

Admitida intubada, com tubo 3,5 com balonete. Necessitou de VM em baixos parâmetros e tolerou extubação. Colocada inicialmente em CPAP e posteriormente em O₂ por cateter nasal, mantendo taquipneia leve.

Fez uso de sedoanalgesia contínua com fentanil(dose máxima de 2mcg/kg/h) e midazolam(dose máxima de 1mcg/kg/min), substituídos por metadona e clonazepam, apresentou sinais sugestivos de abstinência a opioides.

Não intercorreu com instabilidade hemodinâmica. Boa tolerância à dieta enteral. Aspecto desnutrido, com albumina de 2,1mg/dL e anemia multifatorial. Em uso de fórmula semi-elementar, via oral, por orientação da nutrição, para aumentar aporte calórico.

Paciente foi transferida para leito de enfermaria, onde permaneceu em uso de SNE para alimentação devido a baixa aceitação da dieta por via oral. Foi acompanhada pela Equipe de Nutrição e Fonoaudiologia. Suspenso SNE, voltando a sugar o seio materno, evoluindo com boa aceitação da dieta por via oral (sopa e fruta).

Paciente recebeu alta hospitalar em bom estado e com orientações de acompanhamento em ambulatório de pediatria em Paracatu.

NEFROTOXICIDADE POR AMINOGLICOSÍDEO

Os rins recebem cerca de 25% de todo o débito cardíaco e constituem o órgão primordial na função de excreção (John, 2009). Portanto, qualquer droga que cair na

circulação sanguínea e possuir excreção renal passará pelos rins. Logo, altas concentrações de uma determinada droga na luz dos túbulos renais podem perfeitamente desencadear respostas inflamatórias e comprometer a função de filtração glomerular (MELGAÇO et al, 2010).

Há diversos fatores de risco para nefrotoxicidade, dentre eles, os relacionados ao paciente, ao aminoglicosídeo e ao uso de outras drogas. Entre os fatores relacionados ao paciente temos idade avançada, doença renal preexistente, hipotensão, depleção de volume e disfunção hepática. Como fatores relacionados ao aminoglicosídeo, temos uso de doses elevadas, uso da droga por mais de três dias, diminuição no intervalo das doses, uso recente de aminoglicosídeo e administração da droga no período das 24h às 7h (OLIVEIRA et al, 2006).

Todos os aminoglicosídeos têm o potencial de produzir toxicidade renal reversível ou irreversível. Os eventos bioquímicos que levam à lesão das células e à disfunção glomerular ainda não estão bem elucidados, mas podem envolver perturbações nas estruturas das membranas celulares (CHAMBERS, 2006).

A nefrotoxicidade por aminoglicosídeo causa IRA não oligúrica e queda na filtração glomerular, geralmente ocorrendo após sete dias de tratamento. A evolução para insuficiência renal oligo-anúrica e/ou diálise dependente é rara (OLIVEIRA et al, 2006).

Além de reduzir a filtração glomerular, os aminoglicosídeos podem causar enzimúria, proteinúria, aminoacidúria, glicosúria e alterações eletrolíticas: hipomagnesemia, hipocalcemia e hipopotassemia, podendo mesmo causar síndrome “Fanconi-like” ou uma síndrome “Bartter-like” (MELNICK et al, 1994 & LANDAU et al, 1997).

O sumário de urina é pouco característico, às vezes com leucocitúria, proteinúria e cilindrúria (BURDMANN et al, 1996). A excreção aumentada de enzimas tubulares na urina sugere lesão tubular pelo aminoglicosídeo (alanina aminopeptidase, β -D-glucosamina e fosfatase alcalina) (MORALES et al, 1999). A concentração urinária de sódio e a fração de excreção de sódio são geralmente altas (maiores do que 40 mEq/l e 1%, respectivamente), como é comum em outras formas de necrose tubular aguda. Como não ocorre alteração no volume urinário, a nefrotoxicidade é freqüentemente detectada pelo aumento da creatinina sérica.

A concentração sérica de creatinina usualmente retorna ao normal dentro de 21 dias após interrupção do uso de aminoglicosídeo. A lesão tubulointersticial irreversível é pouco comum com nefrotoxicidade aguda por aminoglicosídeo, mas pode ocorrer com terapia prolongada com baixas doses e naqueles pacientes com função renal previamente alterada. A

resolução do episódio agudo pode ser demorada, caso o paciente permaneça hipovolêmico, séptico ou catabólico (OLIVEIRA et al, 2006).

O tratamento para nefrotoxicidade pelo aminoglicosídeo é basicamente de suporte, consistindo em suspender o uso da droga (se possível), substituindo-a por outro antibiótico não nefrotóxico. Caso isso não seja possível, deve-se corrigir a dose do aminoglicosídeo pela função renal (aumentando o intervalo entre as tomadas). É importante evitar o uso de outras drogas nefrotóxicas neste período e manter balanço adequado de eletrólitos e líquidos (OLIVEIRA et al, 2006).

CONCLUSÃO

Os aminoglicosídeos são antibióticos bactericidas de amplo espectro que são comumente prescritos para crianças, principalmente para infecções causadas por patógenos Gram-negativos.

Os aminoglicosídeos incluem gentamicina, amicacina, tobramicina, neomicina e estreptomicina. A gentamicina é o antibiótico mais comumente usado em unidades neonatais. Os aminoglicosídeos são fármacos polares, com fraca absorção gastrointestinal e são excretados pelos rins. Devido ao seu estreito índice terapêutico, a função renal do doente deve ser monitorizada para evitar a toxicidade, sendo frequentemente necessária a monitorização terapêutica do fármaco.

Este caso clínico permitiu aprofundar os conhecimentos sobre emergências pediátricas, neste caso, choque (hipovolêmico e séptico) e uma provável nefrotoxicidade por aminoglicosídeo, desse modo, visando o manejo correto de pacientes graves.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALI, B.H; AL-SALAM, S; AL-HUSSEINI, I; NEMMAR, A. **Comparative protective effect of N-acetylcysteine and tetramethypyrazine in rat with gentamicin nephrotoxicity.** J.Appl. Toxicol. v.29, p 302-307, 2009.
2. BALAKUMAR, Pitchai; ROHILLA, Ankur; THANGATHIRUPATHI, Arunachalam. **Gentamicin-induced nephrotoxicity: do we have a promising therapeutic approach to blunt it?.** Pharmacological Research, v. 62, n. 3, p. 179-186, 2010.
3. BOURGOIN, A.; LEONE, M.; MARTIN, C. **Role of glycopeptides in the treatment of septic complications after cardiac surgery.** Journal of Chemotherapy, v. 13, n. sup4, p. 112-118, 2001.

4. BURDMANN, E. A. et al. Nefropatia tóxica e tubulointersticial. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólitos**. 3. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, p. 325-50, 1996.
5. COJOCEL, C; DOCIUS, N; MAITA, K; SMITH, JH; HOOK, JB. **Renal ultrastructural and biochemical injuries induced by aminoglycosides**. Environ Health Perspect. v.57, p.293-9, 1984
6. Chambers, HF. Aminoglicosídeos. In: Brunton, Larence L, Lazo JS, Parker KL, organizadores. **Goodman E. Gilman. As bases farmacológicas de terapêutica**. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill 2006; p.1039-54.
7. DOUGLAS AND BENNETT PRINCIPLES AND PRACTICE OF... MANDELL; DOLIN, Raphael; MANDELL, Gerald L. **Principles and practice of infectious diseases**. Churchill Livingstone, 1995.
8. HAESSLER, Denis et al. Antibiotic prophylaxis with cefazolin and gentamicin in cardiac surgery for children less than ten kilograms. **Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia**, v. 17, n. 2, p. 221-225, 2003.
9. JOHN, R.; HERZENBERG, A. M. **Renal toxicity of therapeutic drugs**. Journal of clinical pathology, v. 62, n. 6, p. 505-515, 2009.
10. KADKHHODAEI, M; KHASTAR, H; FAGHIHI, M; GHAZNAVI, R; ZAHMATKESH, M. **Effects of co-supplementation of vitamins E and C on gentamicin-induced nephrotoxicity in rat**. Exp Physiol, v.90, p.571-576, 2005.
11. LANDAU, Daniel; KHER, Kanwal K. **Gentamicin-induced Bartter-like syndrome**. Pediatric nephrology, v. 11, n. 6, p. 737-740, 1997.
12. MARTINEZ-SALGADO, Carlos; LOPEZ-HERNANDEZ, Francisco J.; LOPEZ-NOVOA, Jose M. **Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides**. Toxicology and applied pharmacology, v. 223, n. 1, p. 86-98, 2007.
13. MELGAÇO, Sarah Suyanne Carvalho et al. **Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais**. Medicina (Ribeirão Preto. Online), v. 43, n. 4, p. 382-390, 2010.
14. MELNICK, Joel Z.; BAUM, Michel; THOMPSON, Jeffrey R. **Aminoglycoside-induced Fanconi's syndrome**. American journal of kidney diseases, v. 23, n. 1, p. 118-122, 1994.
15. MCWILLIAM, Stephen J. et al. **Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children**. Pediatric Nephrology, p. 1-11, 2016.
16. MORALES, A. I.; AREVALO, M.; PEREZ-BARRIOCANAL, F. **Mechanisms implied in aminoglycoside-induced nephrotoxicity**. Nefrologia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia, v. 20, n. 5, p. 408-414, 1999.
17. OLIVEIRA, João Fernando P.; CIPULLO, José Paulo; BURDMANN, Emmanuel A. **Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos**. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery, v. 21, n. 4, p. 444-452, 2006.

18. OLIVEIRA, VCR; TEJOS, CR; HOSAKA, EM; ANDRADE, SC; ARAÚJO, M; VATTIMO, MFF. **Influence of the dose regimen on the gentamicin nephrotoxicity in rats.** Revista da Escola de Enfermagem USP, v.35, n.2, p. 200-4, 2001.
19. ROGERS RA, HANNA AY, RIVIERE JE. **Dose response studies of gentamicin nephrotoxicity in rats with experimental renal dysfunction.** III. Effects of dosage adjustment method. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. v.57, n.3, 01-11, 1987.
20. SALEH, Parviz et al. **Gentamicin-mediated ototoxicity and nephrotoxicity: A clinical trial study.** Nigerian Medical Journal: Journal of the Nigeria Medical Association, v. 57, n. 6, p. 347, 2016.
21. SILAN, C; UZUN, N; COMUNOGLU, N.U; GOKCEN, S; BERDIRHAN, S. **Gentamicin-induced nephrotoxicity in rats ameliorated and healing effects of resveratrol.** Biol Pharm Bull v.30, n.1, 79-83, 2007.
22. SOUZA, Vanessa Barboza de et al. **Alterações renais por aminoglicosídeos.** Arquivos de medicina, v. 22, n. 4-5, p. 131-135, 2008.
23. TAVARES, W.; TAVARES, W. **Aminociclitóis aminoglicosídeos.** Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos, 2001.
24. TURNER, Mark A. et al. **Prioritising neonatal medicines research: UK Medicines for Children Research Network scoping survey.** BMC pediatrics, v. 9, n. 1, p. 50, 2009.