

# INTOXICAÇÃO EXPERIMENTAL POR GENTAMICINA EM CÃES<sup>1</sup>

## EXPERIMENTAL GENTAMICIN TOXICOSIS IN DOGS

Antônio Flávio Medeiros Dantas<sup>2</sup> Glaucia Denise Kommers<sup>3</sup>  
Carla Rosane de Aguiar Hennemann<sup>4</sup>

### RESUMO

*A toxicose experimental por gentamicina foi estudada em 11 cães. Dez cães receberam 10mg/kg de gentamicina por via intramuscular, 3 vezes ao dia, durante 14 dias. Outro cão recebeu a mesma dose por 10 dias. Os cães foram submetidos a eutanásia e necropsiados no 11º, 15º-19º, 21º, 27º e 37º dias do experimento. Os principais sinais clínicos foram anorexia, apatia, poliúria, polidipsia, diarreia, vômito e oligúria. Os achados laboratoriais foram enzimúria, cilindúria, azotemia e isostenúria. As lesões macroscópicas eram restritas aos rins, que estavam acentuadamente pálidos, tumefeitos e macios. Dois cães desenvolveram edema perirrenal discreto. Ao exame histológico do rim, dez cães tinham necrose tóxica aguda restrita aos túbulos contorcidos proximais. Regeneração das células epiteliais desses túbulos foi observada nos rins de todos os cães, principalmente na cortical externa, variando de mínima a acentuada e associada à dilatação acentuada da luz tubular. Aos 37 dias os rins apresentavam-se morfológicamente recuperados. Não foram observadas lesões glomerulares, nem lesões extra-renais de uremia. Concluiu-se que a gentamicina, na dose e frequência administradas, foi tóxica para todos os cães, causando necrose tubular renal aguda com subseqüentes graus variados de regeneração tubular.*

**Palavras-chave:** nefrose tóxica, gentamicina, doenças de cães.

### SUMMARY

*An experiment on gentamicin toxicosis was carried out in 11 dogs. Ten dogs received 10 mg/kg intramuscularly 3 times a day for 14 days and another dog the same dosage for 10 days. All dogs*

*were euthanatized and necropsied at the 11<sup>th</sup>, 15<sup>th</sup>-19<sup>th</sup>, 21<sup>th</sup>, 27<sup>th</sup>, and 37<sup>th</sup> day of the experiment. Main clinical signs were: loss of appetite, apathy, polyuria, polydipsia, diarrhea, vomit and oliguria. Laboratory findings included enzymuria, cylindruria, azotemia and isosthenuria. Gross lesions were restricted to the kidneys; these were pallid, swollen and soft. Two dogs developed mild perirenal edema. Histologically, tubular necrosis, restricted to the proximal convoluted tubules, was observed in the kidneys of 10 dogs. In the kidneys of all dogs there was regeneration of epithelial cells of those tubules; this change occurred mainly in the external cortex, varied from minimal to marked, and was associated to marked tubule dilation. At the 37<sup>th</sup> day of the experiment, the kidneys have their normal morphology restored. Neither glomerular lesions nor extrarenal lesions related to uremia were observed. It is concluded that gentamicin was toxic to dogs when administered in the dosis and frequency stated above and induced acute renal tubular necrosis with subsequent variable degrees of regeneration.*

**Key words:** toxic nephrosis, gentamicin, diseases of dogs.

### INTRODUÇÃO

Os antibióticos aminoglicosídeos (AMG) são um dos maiores grupos usados no combate a infecções bacterianas de amplo espectro (LAURENT *et al.*, 1990). Dentre os AMG encontram-se a estreptomina, gentamicina, neomicina, canamicina, tobramicina, ampicilina e netilmicina (CHEW & DIBARTOLA, 1992).

<sup>1</sup>Parte da Dissertação de Mestrado apresentada pelo primeiro autor ao Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária, área de Patologia Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS.

<sup>2</sup>Médico Veterinário, aluno do Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária, área de Patologia Veterinária, UFSM, Santa Maria, RS.

<sup>3</sup>Médico Veterinário, Mestre, Professor Assistente, Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, UFSM, 97119-900 - Santa Maria, RS. Autor para correspondência.

<sup>4</sup>Médico Veterinário, Mestre, Professor do Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas, RS.



A gentamicina foi isolada em 1963 (WELLWOOD *et al.*, 1976, BROWN *et al.*, 1985) e tornou-se um dos principais AMG empregados na clínica veterinária (LAURENT *et al.*, 1990). Entretanto, um fator limitante na sua aplicação clínica é a sua acentuada ação nefrotóxica observada em várias espécies animais, principalmente em cães (BROWN *et al.*, 1985).

O objetivo desse trabalho foi estudar as alterações morfológicas renais observadas na intoxicação experimental por gentamicina em cães durante a fase aguda e na subsequente fase de regeneração.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados 11 cães, 4 machos e 7 fêmeas, sem raça definida, com idade entre 1 e 5 anos. Os cães foram desverminados, pesados, alojados em boxes individuais e alimentados com ração comercial balanceada uma vez ao dia e água à vontade. Amostras de sangue para dosagem de uréia e creatinina e de urina para urinálise e dosagem da enzima gama glutamil transpeptidase foram colhidas antes do início do experimento sendo utilizadas como controle.

Dez cães receberam por via intramuscular 10mg/kg de gentamicina, três vezes ao dia, durante 14 dias. Realizaram-se diariamente exames clínicos, dosagem de uréia e creatinina, urinálise e dosagem da enzima gama glutamil transpeptidase.

Um cão recebeu a mesma dose de gentamicina por 10 dias e foi submetido a eutanásia no 11º dia com o uso de barbitúrico e bloqueador neuromuscular. Os demais cães foram submetidos a eutanásia no 15º ao 19º, 21º, 27º e 37º dias do experimento. Os dados referentes aos animais e ao experimento encontram-se na Tabela 1.

Todos os cães foram necropsiados. De ambos os rins foram colhidas seções longitudinais do terço médio para microscopia óptica. Seções histológicas de rins normais de 2 cães fêmeas, de 2 anos de idade foram utilizadas para comparação.

Os fragmentos de tecido renal e de órgãos dos demais sistemas foram fixados em formol neutro a 10%, processados e corados pela técnica histológica de rotina. Cortes histológicos dos rins foram corados pelos métodos histoquímicos do ácido periódico de Schiff-metamina nitrato de prata (PASM), tricrômico de Masson e von Kossa.

## RESULTADOS

Anorexia e apatia foram observadas em todos os cães e tiveram início entre o 7º e o 17º dias do experimento. Poliúria foi observada em 10 cães, tendo

início entre o 7º e o 9º dias, com duração de 3 a 4 dias. Os cães 269 e 270 apresentaram poliúria no 9º dia, seguida por oligúria no 12º e 13º dias, respectivamente. O cão 269 apresentou anúria do 13º ao 14º dias do experimento, e no 15º dia apresentou convulsões, mioclonias e hálito urêmico. O cão 279 apresentou somente anorexia e apatia. Outros sinais clínicos apresentados foram polidipsia, desidratação, diarreia, vômito e disúria. Os cães 251 (27 dias) e 260 (37 dias) não mais apresentavam sinais clínicos no dia da eutanásia.

Todos os cães intoxicados apresentaram enzímúria no 3º dia após o início do experimento. A partir do 7º dia de intoxicação, dez cães apresentaram cilindúria, caracterizada pela presença de cilindros granulados. Em 5 cães (264, 269, 270, 272 e 236) observou-se elevação nos níveis séricos de uréia e creatinina, a partir do 14º e 12º dias do experimento, respectivamente. Isostenúria foi observada em 6 cães no 14º dia do experimento. Pela urinálise observou-se também a ocorrência esporádica de proteinúria, hematuria e glicosúria. Resultados detalhados da patologia clínica já foram publicados (HENNEMANN *et al.*, 1997).

Na necropsia os rins apresentavam-se pálidos, tumefeitos e macios. A palidez e a tumefação eram mais acentuadas do 11º até o 17º dias do experimento (Figura 1) e diminuíram de intensidade a partir do 18º dia. Edema perirrenal discreto foi observado

Tabela 1 - Intoxicação experimental por gentamicina em cães. Dados referentes aos cães e ao experimento.

Nº	Cão		Experimento	
	Sexo	Idade (anos)	Período de administração (dias)	Duração (dias)
264	f	2	10	11
269	f	1	14	15
270	m	2	14	15
272	m	5	14	16
236	f	3	14	17
239	f	3	14	18
235	m	3	14	19
279	f	4	14	19
242	f	2	14	21
251	m	3	14	27
260	f	3	14	37

f: fêmea. m: macho.



em dois cães. Ao corte, a região cortical apresentava-se pálida e brilhante. Dois cães (235, 236) apresentaram congestão na região córtico-medular e outros dois cães (272 e 279) apresentaram congestão medular discreta ou acentuada. Os cães 251 (27º dia) e 260 (37º dia) não apresentaram alterações macroscópicas renais.

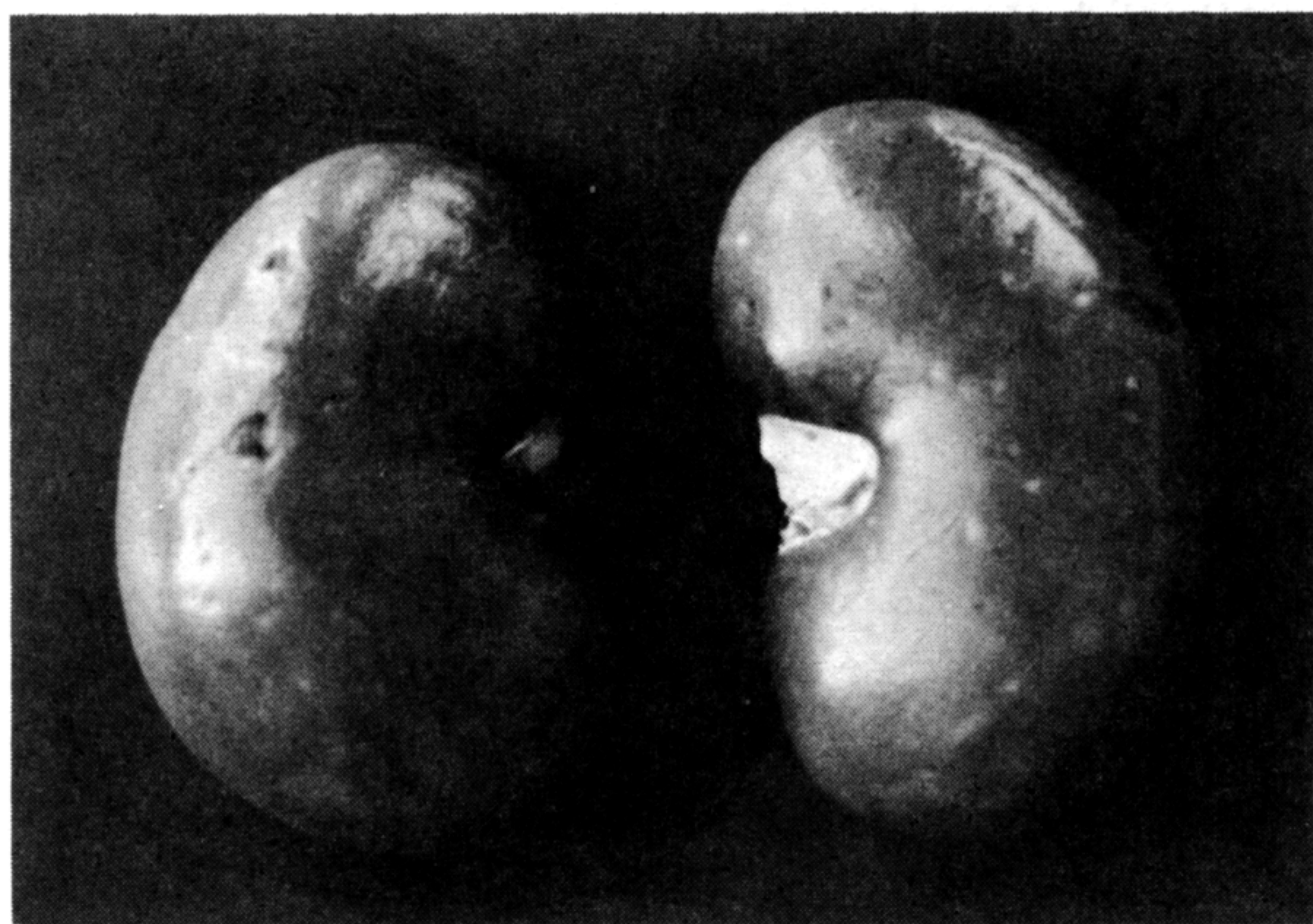


Figura 1 - Rins acentuadamente pálidos e tumefeitos. Cão 270, 15º dia do experimento.

Na microscopia, dez cães apresentaram necrose tubular aguda tóxica, atingindo somente os túbulos contorcidos proximais (TCPs), variando de discreta a acentuada entre o 11º e o 19º dias do experimento. A necrose tubular foi mínima nos cães 279 (19º dia), 242 (21º dia) e 251 (27º dia).

A necrose foi difusa nos TCPs do 11º ao 17º dias, passando a multifocal entre o 18º e o 27º dias, estendendo-se da região cortical externa à córtico-medular. Quando a necrose do epitélio de revestimento dos TCPs era moderada ou acentuada observava-se somente cilindros granuloso eosinofílicos circundados pela membrana basal, contrastando com os túbulos contorcidos distais (TCDs) íntegros (Figura 2). A presença de cilindros granuloso nos TCPs estendia-se da cortical externa à região córtico-medular entre o 11º e o 18º dias. A partir do 19º dia esses cilindros foram observados somente na região córtico-medular.

A proteinose tubular, caracterizada pela presença de cilindros hialinos intratubulares, era bem evidente em TCPs e TCDs da região córtico-medular e acentuada em túbulos da medular. Nos cães 279, 242 e 251, que apresentaram grau mínimo de necrose, essa caracterizava-se por necrose de poucas células dos TCPs. A maioria dos TCPs corticais estava normal e havia proteinose intratubular somente na região córtico-medular.

Infiltrado inflamatório intersticial mononuclear multifocal, de discreto a moderado, foi observado em 9 cães. Edema intersticial, discreto a moderado, foi observado em 7 cães. Fibroplasia intersticial cortical discreta foi vista no cão 235.

A regeneração dos TCPs foi observada em todos os cães e caracterizava-se por células basofílicas grandes e arredondadas ou pequenas, alongadas e achatadas, recobrando os segmentos tubulares parcial ou totalmente. Essas células dispunham-se em uma só camada ou ficavam empilhadas, com 2 ou 3 células sobrepostas. Figuras mitóticas raramente foram vistas em túbulos em regeneração.

A regeneração dos TCPs foi discreta ou moderada nos cães 264 (11º dia), 270 (15º dia), 236 (17º dia), 239 (18º dia) e 235 (19º dia). Os cães 272 (16º dia), 242 (21º dia) e 251 (27º dia) apresentaram regeneração acentuada dos TCPs na cortical externa associada à dilatação acentuada da luz tubular. A regeneração foi mínima nos cães 269 (15º dia) e 279 (19º dia), e foi completa no cão 260 (37º dia). A membrana basal estava íntegra em todos os cães, não havendo diferenças morfológicas entre os cães onde a necrose tubular foi acentuada e no cão 260 (37º dia) onde houve regeneração e maturação das células dos TCPs. No cão 270 (15º dia) observou-se espessamento e enrugamento da membrana basal de raros túbulos em regeneração.

Observou-se mineralização de cilindros granuloso ou da parede de alguns túbulos das regiões córtico-medular e medular em 5 cães. Observaram-se congestão córtico-medular moderada ou acentuada nos cães 236 e 235, respectivamente, e congestão medular acentuada no cão 272 e discreta no cão 279. Não havia lesão glomerular nem lesões extra-renais de uremia.

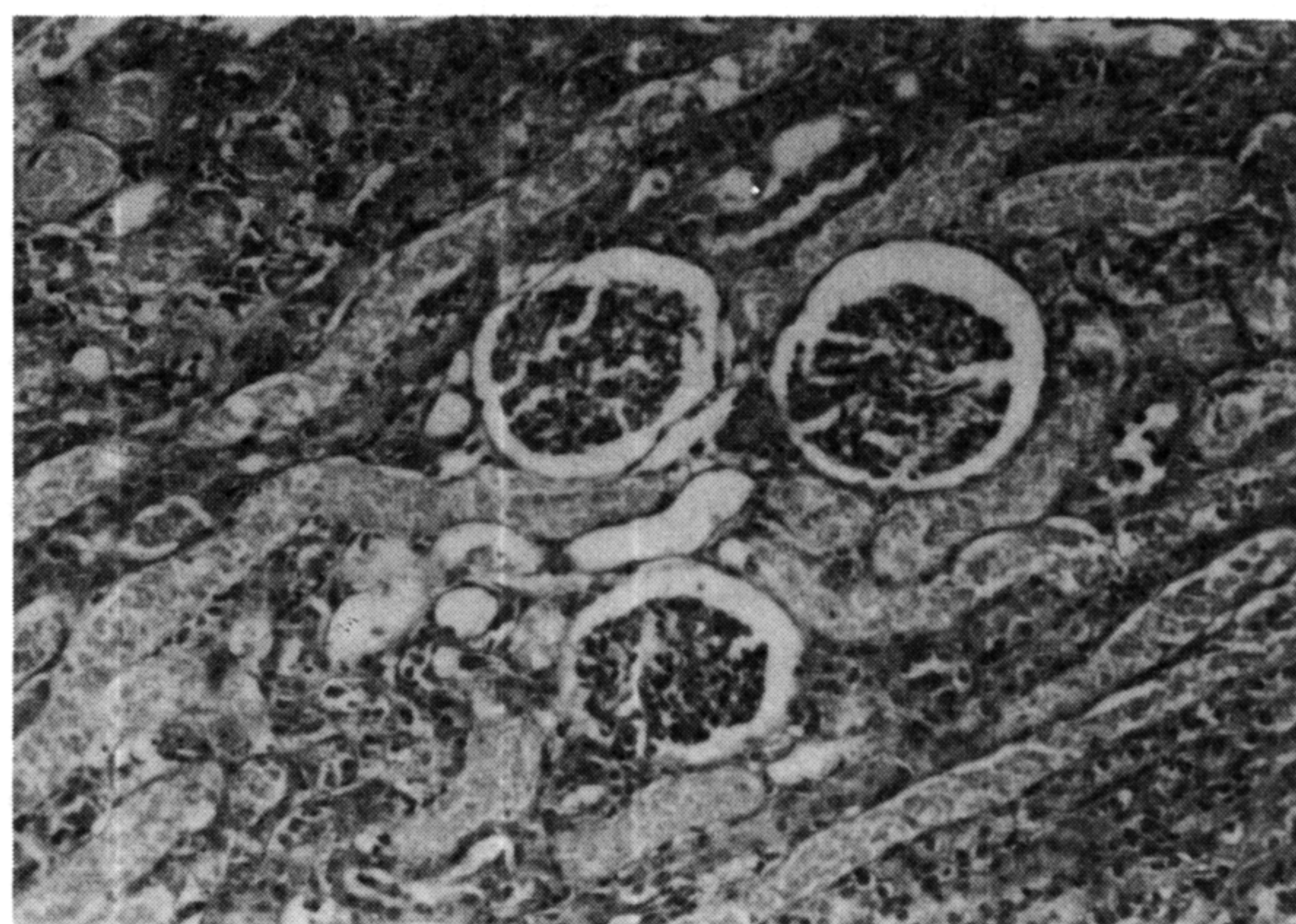


Figura 2 - Necrose acentuada dos túbulos contorcidos proximais, com desnudamento do epitélio de revestimento. Cilindros granuloso eosinofílicos ocupam toda a luz tubular. Rim. Cão 269., 15º dia. HE, Obj. 10.



## DISCUSSÃO

A administração de 10 mg/kg de gentamicina, intramuscular, 3 vezes ao dia, durante 10 e 14 dias, mostrou-se tóxica para todos os cães desse experimento. Dentre os sinais clínicos apresentados, a anorexia, apatia, poliúria e polidipsia foram os mais frequentes. Esses sinais têm sido descritos na intoxicação por gentamicina em cães (RIVIERE *et al.*, 1981, RIVIERE *et al.*, 1983, BROWN *et al.*, 1985, BROWN *et al.*, 1986). A ocorrência de poliúria, característica da intoxicação experimental por gentamicina (CRONIN *et al.*, 1980, FINN & HILL, 1981, BROWN *et al.*, 1985), pode ser explicada pelo tipo de lesão causada por esse agente, que atinge os túbulos contorcidos proximais (TCPs) (HOUGHTON *et al.*, 1976, SPANGLER *et al.*, 1980, HOUGHTON *et al.*, 1986, LAURENT *et al.*, 1990, CHEW & DIBARTOLA, 1992), nos quais, normalmente, ocorre reabsorção de grandes quantidades de água e eletrólitos, dentre outros compostos do filtrado glomerular (CORMACK, 1991b).

Nos cães 264, 269 e 270, observou-se oligúria a partir do 12º dia, após terem apresentado poliúria. A oligúria provavelmente deve-se a obstrução dos TCPs devido ao acúmulo intratubular de detritos celulares necróticos. A ocorrência de anúria no cão 269 foi acompanhada por sinais clínicos de uremia (diarréia, vômito, hálito urêmico, convulsões e mioclonias), entretanto, lesões extra-renais de uremia não foram observadas nos cães desse estudo. A necrose tubular aguda (NTA) é uma causa frequente de uremia (MAXIE, 1993, CONFER & PANCIERA, 1995, DANTAS & KOMMERS, 1997), porém a ocorrência de lesões extra-renais é inconstante e imprevisível (MAXIE, 1993). A ausência dessas lesões nos cães desse experimento pode estar relacionada ao tempo de evolução da NTA.

Os principais achados laboratoriais foram enzimúria, cilindrúria, azotemia e isostenúria. A enzimúria foi observada em todos os cães, a partir do 3º dia do experimento, confirmando as observações de que a enzima gama glutamil transpeptidase pode ser usada como um indicador precoce de necrose tubular aguda em cães (WELLWOOD *et al.*, 1976, GRECO *et al.*, 1985, HEIENE *et al.*, 1991, RIVERS *et al.*, 1996). A elevação dos níveis séricos de uréia e creatinina foi observada somente em 5 cães, no final do período de administração da droga. Esses dois parâmetros são mais indicados como índices de filtração glomerular, do que de função tubular renal (GRECO *et al.*, 1985).

As alterações macroscópicas estavam restritas aos rins, que se apresentavam acentuadamente pálidos, tumefeitos e macios. A partir do 18º dia essas alterações diminuíram de intensidade. Esses achados,

assim como a congestão observada na superfície de corte e o edema perirrenal são característicos de nefrose tubular aguda tóxica (SPANGLER *et al.*, 1980, CHEW & DIBARTOLA, 1992, CONFER & PANCIERA, 1995). A tumefação renal deve-se principalmente ao edema intersticial, causado pelo retroextravasamento do líquido tubular para o interstício através dos túbulos lesados. O edema perirrenal deve-se a reabsorção linfática do líquido intersticial (CHEW & DIBARTOLA, 1992).

Pelo exame histológico do rim, verificou-se que 10 cães apresentaram NTA tóxica restrita aos túbulos contorcidos proximais, confirmando observações anteriores na intoxicação por gentamicina (HOUGHTON *et al.*, 1976, SPANGLER *et al.*, 1980).

Dois fatores estão implicados no desencadeamento da necrose dos TCPs. O primeiro refere-se às características fisiológicas dos TCPs. Esses túbulos são frequentemente afetados por substâncias tóxicas devido ao seu metabolismo celular elevado e a sua exposição aos agentes tóxicos durante a reabsorção do ultrafiltrado glomerular (MAXIE, 1993). O segundo fator se deve à gentamicina não ser metabolizada pelo organismo, sendo eliminada pela filtração glomerular e absorvida pelos TCPs. Ao ser transportada para o interior das células dos TCPs, ela se acumula nos lisossomos interferindo na ação das fosfolipases sobre o catabolismo dos fosfolipídios, resultando em fosfolipidose lisossomal. A fosfolipidose lisossomal leva à ruptura dos lisossomos, resultando em necrose das células epiteliais tubulares proximais (LAURENT *et al.*, 1990, MAXIE, 1993).

A proteinose tubular foi observada até o 27º dia do experimento. Na nefrotoxicose por gentamicina, os túbulos lesados apresentam reduzida capacidade de reabsorver as proteínas de baixo peso molecular que normalmente ultrapassam a barreira glomerular, resultando em proteinúria (BROWN *et al.*, 1986, CHEW & DIBARTOLA, 1992).

O infiltrado inflamatório e o edema intersticial, observados nos rins da maioria dos cães desse experimento, foram achados constantes em outros estudos (SPANGLER *et al.*, 1980, GRECO *et al.*, 1985, FRAZIER & RIVIERE, 1987). Essas alterações são explicadas pela liberação de fatores quimiotáticos e de substâncias vasoativas nas áreas lesadas (GRAUER & LANE, 1995). A mineralização de cilindros granulados, vista em 5 cães, foi observada raramente na intoxicação por gentamicina (SPANGLER *et al.*, 1980).

A NTA tóxica caracteriza-se histologicamente por necrose acentuada dos TCPs com preservação da membrana basal (MB) tubular (MAXIE, 1993). A MB dos túbulos renais estava íntegra em todos os



cães desse estudo. O espessamento e o enrugamento da MB de raros túbulos em regeneração no cão 270, foi descrito como um achado esporádico em outro experimento (SPANGLER *et al.*, 1980). A regeneração tubular observada em todos os cães foi, muito provavelmente, favorecida pela integridade da MB, que fornece uma rede de sustentação para a regeneração epitelial tubular (CORMACK, 1991a). Nos túbulos em regeneração observavam-se células basofílicas, que são inicialmente alongadas e achatadas numa tentativa de recobrir a parede tubular necrosada. Essas células multiplicam-se e sofrem maturação gradativamente (MARTINEZ-HERNANDEZ, 1990).

A ocorrência de regeneração tubular diferencia marcadamente a NTA tóxica da isquêmica (MAXIE, 1993, CONFER & PANCIERA, 1995). Na NTA isquêmica, em consequência da tubulorrexia, a atrofia tubular e a fibrose intersticial são abundantes (CONFER & PANCIERA, 1995). A fibrose intersticial discreta, observada no cão 235, não estava associada com atrofia de túbulos, sendo possivelmente um achado incidental.

Em estudos anteriores da intoxicação por gentamicina, verificou-se atividade regenerativa mínima dos TCPs no 10º dia do experimento (HOUGHTON *et al.*, 1976, SPANGLER *et al.*, 1980). Nesse estudo, a regeneração variou de discreta a moderada do 11º ao 19º dias, e foi acentuada principalmente após o 21º dia, coincidindo com os achados de SPANGLER *et al.*, (1980). No cão 260, não havia alterações necróticas nas células epiteliais dos TCPs no 37º dia do experimento, porém os sinais clínicos e os resultados dos exames laboratoriais confirmam a ocorrência prévia de NTA nesse cão. A recuperação completa dos TCPs, observada no 37º dia, está de acordo com a previsão de regeneração em casos de NTA tóxica, onde observa-se que entre o 21º e o 56º dias, o epitélio tubular apresenta sua morfologia e funções totalmente recuperadas (MARTINEZ-HERNANDEZ, 1990, MAXIE, 1993, CONFER & PANCIERA, 1995).

A ausência de lesões glomerulares, também relatada por outros autores (SPANGLER *et al.*, 1980, RIVIERE *et al.*, 1983, GRECO *et al.*, 1985), possivelmente se deve a gentamicina só ser absorvida nos TCPs, onde provoca necrose tóxica.

Apesar da dose elevada de gentamicina e da gravidade das lesões renais, verificada através de parâmetros clínicos e morfológicos, não ocorreu a morte espontânea de nenhum dos cães. A nefrotoxicose por gentamicina é considerada reversível, mesmo após a administração contínua da droga (HOUGHTON *et al.*, 1976), desde que haja regeneração tubular (FRAZIER *et al.*, 1988, LAURENT *et al.*, 1990), e que a capaci-

dade de reserva funcional renal seja adequada (FRAZIER *et al.*, 1988). Os efeitos da gentamicina sobre as células epiteliais regeneradas acentuam-se na medida em que essas células se diferenciam e adquirem sua capacidade de transporte, durante a progressiva maturação celular (HOUGHTON *et al.*, 1986).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BROWN, S.A., BARSANTI, J.A., CROWELL, W.A. Gentamicin-associated acute renal failure in the dog. *J Am Vet Med Assoc*, v. 186, n. 7, p. 686 - 690, 1985.
- BROWN, S.A., RAKICH, P.M., BARSANTI, J.A., *et al.* C. Fanconi syndrome and acute renal failure associated with gentamicin therapy in a dog. *J Am An Hosp Assoc*, v. 22, p. 635 - 640, 1986.
- CHEW, D.J., DIBARTOLA, S.P. Diagnóstico e fisiopatologia da moléstia renal. In: ETTINGER, S.J. *Tratado de medicina interna veterinária*. 3. ed. São Paulo: Manole, 1992. v. 4, cap. 107, p. 1975 - 2046.
- CONFER, A.W., PANCIERA, R.J. The urinary system. In: CARLTON, W.W., MCGAVIN, M.D. *Thomson's special veterinary pathology*. 2. ed. St. Louis: Mosby, 1995. cap. 5, p. 209 - 246.
- CORMACK, D.H. *Ham histologia*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991a. cap. 7: Tecido conjuntivo frouxo e tecido adiposo: p. 123 - 149.
- CORMACK, D.H. *Ham histologia*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991b. cap. 21: O sistema urinário: p. 441 - 461.
- CRONIN, R.E., BULGER, R.E., SOUTHERN, P., *et al.* Natural history of aminoglycoside nephrotoxicity in the dog. *J Lab Clin Med* v. 95, n. 3, p. 463 - 474, 1980.
- DANTAS, A.F.M., KOMMERS, G.D. Lesões extra-renais de uremia em 72 cães. *Ciência Rural*. v. 27, n. 2, p. 301-306, 1997.
- FINN, W.F., HILL, C. Nephron heterogeneity in polyuric acute renal failure. *J Lab Clin Med* v. 98, n. 1, p. 21 - 29, 1981.
- FRAZIER, D.L., AUCONIN, D.P., RIVIERE, E. Gentamicin pharmacokinetics and nephrotoxicity in naturally acquired and experimentally induced disease in dogs. *J Am Vet Med Assoc* v. 192, n. 1, p. 57 - 63, 1988.
- FRAZIER, D.L., RIVIERE, J.E. Gentamicin dosing strategies for dogs with subclinical renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother* v. 31, n. 12, p. 1929 - 1934, 1987.
- GRAUER, G.F., LANE, I.F. Acute renal failure: ischemic and chemical nephrosis. In: OSBORNE, C. A., FINCO, D. R. *Canine and feline nephrology and urology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. cap. 22, p. 441 - 459.
- GRECO, D.S., TURNWALL, G.H., ADAMS, R., *et al.* H. Urinary  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase activity in dogs with gentamicin-induced nephrotoxicity. *Am J Vet Res* v. 46, n. 11, p. 2332 - 2335, 1985.

- HEIENE, R., BIEWENGA, W.J., KOEMAN, J.P. Urinary alkaline phosphatase and  $\gamma$ -glutamyl transferase as indicators of acute renal damage in dogs. *J Small An Prac* v. 32, p. 521 - 524, 1991.
- HENNEMANN, C.R.A., SILVA, C.F., SCHOENAU, W., *et al.* Atividade da gama glutamil transpeptidase urinária, urinálise, dosagens séricas de uréia e creatinina como meios diagnósticos auxiliares na nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeo em cães. *Ciência Rural*, v. 27, n. 2, p. 237-244, 1997.
- HOUGHTON, D.C., GILBERT, D.N., BENNETT, W.M. Chronic gentamicin nephrotoxicity. *Am J Pathol*, v. 123, n. 1, p. 183 - 194, 1986.
- HOUGHTON, D.C., HARTNETT, M., CAMPBELL-BOSWELL, M., *et al.* A light and electron microscopic analysis of gentamicin nephrotoxicity in rats. *Am J Pathol*, v. 82, n. 3, p. 589 - 599, 1976.
- LAURENT, G., KISHORE, B.K., TULKENS, P.M. Aminoglycoside-induced renal phospholipidosis and nephrotoxicity. *Bioch Pharm*, v. 40, n. 11, p. 2383 - 2392, 1990.
- MARTINEZ-HERNANDEZ, A. Reparação, regeneração e fibrose. In: RUBIN, E., FARBER, J.L. *Patologia*. Rio de Janeiro: Interlivros, 1990. p. 60 - 86.
- MAXIE, M.G. The urinary system. In: JUBB, K.V.F., KENNEDY, P.C., PALMER, N. *Pathology of domestic animals*. 4. ed. San Diego: Academic Press, 1993. v. 2, cap. 5, p. 447 - 538.
- RIVERS, B.J., WALTER, P.A., O'BREIN, T.D., *et al.* Evaluation of urine gamma-glutamyl transpeptidase-to-creatinine ratio as a diagnostic tool in an experimental model of aminoglycoside-induced acute renal failure in the dog. *J Am An Hosp Assoc*, v. 32, p. 323 - 336, 1996.
- RIVIERE, J.E., HINSMAN, E.J., COPPOC, G.L., *et al.* Single dose gentamicin nephrotoxicity in the dog: early functional and ultrastructural changes. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, v. 33, n. 3, p. 403 - 418, 1981.
- RIVIERE, J.E., HINSMAN, E.J., COPPOC, G.L., *et al.* Morphological and functional aspects of experimental gentamicin nephrotoxicity in young beagles and foals. *Vet Res Commun*, v. 7, p. 211 - 213, 1983.
- SPANGLER, W.L., ADELMAN, R.D., CONZELMAN, Jr., G.M., *et al.* Gentamicin nephrotoxicity in the dog: sequential light and electron microscopy. *Vet Pathol*, v. 17, p. 206 - 217, 1980.
- WELLWOOD, J.M., LOVELL, D., THOMPSON, A.E., *et al.* Renal damage caused by gentamicin: a study of the effects on renal morphology and urinary enzyme excretion. *J Pathol*, v. 118, p. 171 - 182, 1976.

**Ciência Rural, v. 27, n. 3, 1997.**