

Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos

Aminoglycoside nephrotoxicity

João Fernando P. OLIVEIRA¹, José Paulo CIPULLO², Emmanuel A. BURDMANN³

RBCCV 44205-853

Resumo

Aminoglicosídeos são antibióticos de 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. São muito utilizados na prevenção e no tratamento de infecções pós-operatórias em cirurgia cardíaca. O principal efeito colateral desta classe de antibióticos é a nefrotoxicidade, que pode ocorrer em até 20% dos pacientes. Embora usualmente reversível, a lesão renal causa maior tempo de internação e, conseqüentemente, maiores custos. Ainda mais importante é o fato de nefrotoxicidade estar associada a maior mortalidade nestes pacientes. Existem alguns fatores de risco conhecidos para nefrotoxicidade, bem como algumas medidas de prevenção. Esta revisão irá descrever os aspectos mais relevantes deste importante efeito colateral do tratamento com aminoglicosídeos.

Descritores: Aminoglicosídeos. Insuficiência renal aguda. Rim, efeitos de drogas.

Abstract

Aminoglycosides are frequently used due to their high efficacy against gram-negative bacteria and their positive synergism with other antibiotics against gram-positive organisms. They are commonly used for the prevention and treatment of infectious complications after cardiothoracic surgery. The principal side effect of this class of antibiotics is nephrotoxicity, which may occur in up to 20% of exposed patients. Although usually reversible, aminoglycoside-induced renal injury prolongs hospitalization time and increases patient cost. Even more important, the occurrence of nephrotoxicity is associated with higher patient mortality. There are some known risk factors for nephrotoxicity development and some measures that may prevent it. This review will cover the most relevant aspects of this important side effect of aminoglycoside therapy.

Descriptors: Aminoglycosides. Acute renal Insufficiency. Kidney, drug effects.

1 - Médico-Assistente da Disciplina/Serviço de Nefrologia do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

2 - Doutor em Medicina; Chefe do Departamento de Clínica Médica do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

3 - Professor Livre-Docente; Chefe da Disciplina/Serviço de Nefrologia do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Trabalho realizado no Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP.

Dr Emmanuel A. Burdmann recebe bolsa de produtividade em pesquisa do CNPq.

Endereço para correspondência:

Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - Emmanuel A. Burdmann - Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416 - São José do Rio Preto, SP - CEP: 15090-000.

E-mail: burdmann@famerp.br

INTRODUÇÃO

Os antibióticos aminoglicosídeos são parte importante do arsenal terapêutico antibacteriano desde seu descobrimento, na década de 40. Os estudos que culminaram com o descobrimento desta nova classe de antibióticos iniciaram-se em 1939, no Departamento de Microbiologia da Unidade de Agricultura Experimental da Universidade Rutgers, de New Jersey, nos Estados Unidos. Em 1943, após examinar vários actinomicetos de solo, Waksman et al. [1] isolaram uma cepa de *Streptomyces griseus*, que produzia uma substância que inibia o crescimento do bacilo da tuberculose e de diversos microorganismos Gram-positivos e Gram-negativos, e a partir daí, em 1944, a estreptomycinina foi isolada. A partir de então, foi descoberta uma série de novas substâncias com potencial antibacteriano, derivadas dos actinomicetos (Tabela 1) [2], assim como os aminoglicosídeos semi-sintéticos, amicacina e netilmicina derivados da canamicina e sisomicina, respectivamente.

Tabela 1. Relação dos aminoglicosídeos, sua origem e ano de descoberta.

Nome	Gênero	Ano descoberta
Streptomycin	<i>Streptomyces griseus</i>	1944
Neomycin	<i>Streptomyces fradiae</i>	1949
Kanamycin	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	1957
Paromomycin	<i>Streptomyces fradiae</i>	1959
Gentamicin	<i>Micromonospora purpurea</i>	1963
Tobramycin	<i>Streptomyces tenebrarius</i>	1968
Amikacin	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	1972
Netilmicin	<i>Micromonospora inyoensis</i>	1975
Spectinomycin	<i>Streptomyces spectabilis</i>	1962
Sisomicin	<i>Micromonospora inyoensis</i>	1970
Dibekacin	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	1971
Isepamicin	<i>Micromonospora purpurea</i>	1978

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. O nome da substância tem relação com a sua origem. Aqueles que terminam com *mycin* são derivados direta ou indiretamente de *Streptomyces* e aqueles que terminam com *micin* são derivados direta ou indiretamente de *Micromonospora*.

Os aminoglicosídeos têm peso molecular que varia de 445 a 600 daltons, 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.

Sua atividade antimicrobiana ocorre principalmente em meio aeróbio e em pH alcalino, pois necessita de oxigênio para transporte ativo nas células microbianas e é mais ativo em meio alcalino do que ácido.

A farmacocinética de todos os aminoglicosídeos é bastante semelhante. Devido a sua natureza polar, são pouco absorvidos pelo trato gastrointestinal, sendo que menos de 1% da dose é absorvida após administração oral ou retal. A principal via de administração é, portanto, parenteral, com a droga atingindo concentração plasmática máxima depois de 30-90 minutos da aplicação intramuscular, e 30 minutos após sua injeção intravenosa.

A sua ligação à albumina plasmática é insignificante ($\leq 10\%$), com exceção da estreptomycinina (têm ligação proteica em torno de 30%). O fato de serem insolúveis nos lipídios faz com que a sua concentração em secreções e nos tecidos seja reduzida, pois atravessam mal as membranas biológicas que não tenham um mecanismo de transporte. A meia vida sanguínea é de duas a três horas, nos pacientes com função renal normal.

Sua eliminação ocorre pelo rim, através de filtração glomerular, sendo sua depuração cerca de 66% da depuração simultânea da creatinina, em função de reabsorção tubular. A meia vida no córtex renal é estimada entre 30-700 horas, o que faz com que ainda haja eliminação urinária 20 a 30 dias após a administração da última dose da droga.

Todos os aminoglicosídeos agem pelo mesmo mecanismo da 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.

A interação com a superfície celular ocorre de maneira passiva e sem gasto de energia. Quando o aminoglicosídeo se liga a estruturas carregadas negativamente na parede celular, ele competitivamente desloca Ca^{2+} e Mg^{2+} , que mantêm a união entre as células, formando-se "buracos" na parede celular e alterando a permeabilidade da mesma. O transporte através da membrana celular é dependente de energia, ocorrendo em duas fases (F1DE e F2DE). A energia utilizada é gerada pelo transporte de elétrons para manter o potencial transmembrana. Uma vez no interior da célula, os aminoglicosídeos se ligam à subunidade 30S do ribossomo, diminuindo a síntese proteica e levando à leitura incorreta do RNA mensageiro, causando alteração no funcionamento da membrana celular com saída de constituintes essenciais ao funcionamento da célula, provocando a morte celular.

As concentrações séricas observadas com as doses terapêuticas estão próximas das doses tóxicas (baixo índice terapêutico). A toxicidade celular é característica comum dos aminoglicosídeos (exceto a espectinomycinina), em função de

sua absorção para o meio intracelular. Os seus 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% [2].

Vários estudos experimentais foram realizados na tentativa de elucidar os mecanismos da nefrotoxicidade. A existência de fatores genéticos foi sugerida devido a diferenças na susceptibilidade a nefrotoxicidade entre ratos, coelhos e outros animais [3]. O ponto de partida para a nefrotoxicidade é a ligação do fármaco com o túbulo proximal. Acredita-se que existam receptores específicos no túbulo proximal, onde ocorre endocitose do aminoglicosídeo (pela mesma via por onde são absorvidos aminoácidos, pequenos peptídeos e talvez poliaminas) [4]. A ligação na membrana tubular ocorre com a megalina, um receptor endocitótico expressado na membrana apical do epitélio tubular proximal. Ela é responsável pela reabsorção do filtrado glomerular e também se liga a proteínas de baixo peso molecular [5]. Uma vez ligado à megalina, o complexo aminoglicosídeo-megalina é transportado para dentro da célula e se une ao lisossomo, onde irá fundir-se com estruturas preexistentes, causando progressiva deposição de lipídeos polares, que adotam disposição lamelar concêntrica [6], formando o chamado corpo mielóide. Além disto, ocorrem várias outras alterações em organelas e enzimas, como nos ribossomos, nas mitocôndrias e na bomba Na/K-ATPase [7,8]. Deve-se ressaltar que a formação de corpos mielóides não é exclusiva dos aminoglicosídeos, ocorrendo também com outras drogas catiônicas. Os aminoglicosídeos acumulam-se gradualmente nos lisossomos e induzem alterações morfológicas. Os mecanismos através dos quais os aminoglicosídeos alteram a filtração glomerular não são ainda totalmente esclarecidos. Vários fatores foram incriminados como liberação de hormônios vasoconstritores [9], liberação de fator agregador de plaquetas [10], deposição de restos celulares obstruindo néfrons individuais [11] e diminuição na superfície glomerular e/ou alteração na permeabilidade glomerular com diminuição do coeficiente de ultrafiltração glomerular [12,13].

INCIDÊNCIA

A literatura médica descreve aumento da insuficiência renal aguda (IRA) nefrotóxica, sendo os antibióticos responsáveis pela maioria dos casos, e entre eles os mais frequentes são os aminoglicosídeos [14,15]. A incidência de IRA associada ao uso de aminoglicosídeos varia amplamente, devido a diferenças nos critérios diagnósticos

e nas populações estudadas. De fato, a frequência de nefrotoxicidade com essas drogas varia de 0 a 50% [16-18]. Em um pequeno grupo de voluntários jovens saudáveis, a incidência foi zero [19], enquanto chegou a 50% em pacientes idosos com doença multissistêmica [20]. Em pacientes internados em UTI, a incidência pode chegar até 76%, dependendo do critério utilizado para diagnóstico de nefrotoxicidade pelo aminoglicosídeo [21].

Na prática clínica, esse grupo de antibiótico tem amplo uso tanto na profilaxia [22-24] como no tratamento de infecções (mediastinite e endocardite) associados à cirurgia cardiovascular [25,26]. Neste contexto, podem produzir dano renal significativo.

Assim sendo, esta revisão tem como objetivo avaliar os fatores de risco relacionados à nefrotoxicidade pelos aminoglicosídeos e às medidas que podem ser adotadas para diminuir a incidência desta complicação.

FATORES DE RISCO

Em modelos animais, vários fatores foram relacionados à nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos: doses múltiplas [27], sexo masculino [28], infecção, acidose, depleção de volume, depleção de sódio [29], hipocalemia [30], hipomagnesemia, doença hepática [31] e uso concomitante de outras drogas (vancomicina [32], teicoplanina [33], ciclosporina [34], cisplatina [35]). Os fatores que reduziram experimentalmente a nefrotoxicidade foram: dose única [36], sexo feminino [37], alcalose [38], hormônio tireoidiano [39], sobrecarga de cálcio [39], diabetes mellitus [40,41], uso concomitante de penicilina de amplo espectro [42], ácido poliaspártico [43]. O uso concomitante da cefalotina apresenta resultados conflitantes com um grupo relatando piora e outro melhora da nefrotoxicidade [44,45].

Clinicamente, existem pouco estudos que avaliaram fatores de risco para nefrotoxicidade por aminoglicosídeos. Eles podem ser divididos em estudos relacionados ao paciente, relacionados ao aminoglicosídeo e ao uso de drogas concomitantes (Tabela 2).

Tabela 2. Fatores de risco para nefrotoxicidade relacionados ao paciente, ao aminoglicosídeo e ao uso de outras drogas.

Paciente	Aminoglicosídeo	Outras drogas
Idade	Uso recente	Vancomicina
Doença renal prévia	Altas doses	Anfotericina B
Sexo masculino/feminino	Tratamento por mais de 3 dias	Furosemida
Depleção volume	Droga escolhida	Cefalosporina
Disfunção hepática	Intervalo da dose	Contrastes

Entre os fatores relacionados ao paciente temos idade avançada [46], doença renal preexistente [47], hipotensão, depleção de volume e disfunção hepática [48,49]. Como fatores relacionados ao aminoglicosídeo, temos uso de doses elevadas [2], uso da droga por mais de três dias [2], diminuição no intervalo das doses [2], uso recente de aminoglicosídeo e administração da droga no período das 24h às 7h [50]. O uso concomitante de vancomicina, anfotericina B, furosemida, clindamicina, piperacilina, cefalosporina, foscarnet e uso de contraste iodado também se correlacionaram clinicamente com maior nefrotoxicidade [2]. Assim como nos modelos experimentais, o uso concomitante de cefalotina apresenta resultados conflitantes com relatos de piora da nefrotoxicidade ou de ausência de efeito nefrotóxico adicional. Vale ressaltar que nenhum desses trabalhos avaliou vários fatores concomitantemente.

ASPECTOS CLÍNICOS

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.

Além de reduzir a filtração glomerular, os aminoglicosídeos podem causar enzimúria, proteinúria, aminoacidúria, glicosúria e diversas alterações eletrolíticas, incluindo hipomagnesemia, hipocalcemia e hipopotassemia, podendo mesmo causar síndrome "Fanconi-like" [51] ou uma síndrome "Bartter-like" [52]. O exame de urina é pouco característico, às vezes com leucocitúria, proteinúria e cilindúria [53]. A excreção aumentada de enzimas tubulares na urina sugere lesão tubular pelo aminoglicosídeo (alanina aminopeptidase, β -D-glucosamina e fosfatase alcalina) [54]. 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 NTA. Como não ocorre alteração no volume urinário, a nefrotoxicidade é freqüentemente detectada pelo aumento da creatinina sérica. O método mais sensível para diagnóstico precoce é a detecção da elevação no momento "de vale" e não no pico do aminoglicosídeo, que antecede a elevação da creatinina [53].

A concentração sérica de creatinina usualmente retorna ao normal dentro de 21 dias após interrupção do uso de aminoglicosídeo. Lesão tubulointerstitial irreversível é incomum com nefrotoxicidade aguda por aminoglicosídeo, mas pode ocorrer com terapia prolongada com baixas doses [55] e naqueles pacientes com função renal prévia alterada [56]. A resolução do episódio agudo pode ser demorada, se o paciente permanecer hipovolêmico, séptico ou catabólico.

Na maioria dos casos existe recuperação da função renal. A evolução para lesão renal crônica é rara, mas pode ocorrer quando há outros fatores envolvidos. Foram descritos casos de recuperação incompleta da função renal devido à fibrose intersticial, em animais [57] e em humanos [58].

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.

PREVENÇÃO DA NEFROTOXICIDADE

Estudos experimentais

A prevenção da nefrotoxicidade pelo aminoglicosídeo (AG) pode ser focalizada em diminuir ou prevenir a acumulação de AG no rim, diminuir ou prevenir a fosfolipidose induzida pelo AG, proteger contra necrose e outras alterações celulares, proteger contra efeitos vasculares e glomerulares e/ou aumentar a capacidade da regeneração do rim.

Foram realizadas tentativas no sentido de formar um complexo extracelular com AG, utilizando-se compostos polianiónicos como sulfato dextran [59] ou drogas ácidas (piperacilina e fosfomicina) [60,61]. Tentou-se também diminuir a ligação com a borda em escova da membrana, alterando o pH da urina com uso de bicarbonato [62] e usando competidores com a ligação na borda em escova como cálcio [63] e lisina [64]. Todos esses estudos mostraram pouca aplicabilidade clínica por diminuir a eficácia da droga ou provocar toxicidade elevada.

Na década de 70, foram desenvolvidos AG, derivados da gentamicina e canamicina, a partir de uma alteração na cadeia N1, com objetivo de obter moléculas resistentes a enzimas bacterianas. A análise posterior mostrou que essas drogas (amicacina, isepamicina e arbecacina) reduziram a ligação com o ácido fosfolipídico junto com menor inibição da fosfolipase lisossomal [65], diminuindo desta maneira a toxicidade [66-68].

A co-administração do ácido poliaspártico com a gentamicina protegeu contra fosfolipidose e fosfolipidúria [69], atenuando a nefrotoxicidade do aminoglicosídeo [70].

Formação de radicais livres também foi incriminada na lesão renal causada pelos aminoglicosídeos. Isso foi pressuposto a partir da observação que estes aumentam a produção de peróxido de hidrogênio pelo córtex renal em ratos e também por evidências indiretas ligadas ao fato de que agentes semelhantes aos AG, que inibem a síntese de fosfolipase A2 e glutatona [71], também causam IRA. Os

agentes antioxidantes já testados incluem deferroxamina, metimazol, vitamina C, vitamina E e selênio [72]. Extratos de plantas medicinais com propriedade antioxidante também protegeram ou melhoraram a nefrotoxicidade induzida por AG. Entre elas, temos alho [73] e Ginkgo biloba [74]. Entretanto, esses antioxidantes naturais apresentam problemas para o uso clínico, por serem não específicos e conterem impurezas.

A administração de outros antibióticos concomitante com o aminoglicosídeo também pode diminuir a sua nefrotoxicidade. Demonstrou-se em ratos que o uso conjunto de AG com cefalosporina ou ceftriaxone diminuem a concentração intracortical de tobramicina. Este efeito protetor também foi notado com o uso de fleroxacin (fluorquinolona) [75] ou isepamicin [76] com gentamicina. No entanto, outros estudos mostraram piora da nefrotoxicidade quando o aminoglicosídeo foi associado à cefalotina de primeira geração.

Estudos clínicos

Existe variação circadiana da nefrotoxicidade pelo aminoglicosídeo. Isto foi notado pela primeira vez por Nakano e Ogawa [77], que observaram maior toxicidade renal em ratos quando a gentamicina foi administrada no período de repouso, do que no período de atividade. O mesmo foi comprovado em um estudo realizado em 179 pacientes com infecção grave, tratados com gentamicina ou tobramicina. A nefrotoxicidade foi de 34,6%, no período de repouso (0h às 7h30m) contra 12,5% (8h às 15h30m) e 9,3% (16h às 23h30m), no período de atividade [50]. Essa variação está relacionada a alterações no pH urinário, pois ocorre maior interação do aminoglicosídeo e dos fosfolípidos aniônicos quando o pH é baixo [78]. Notou-se, tanto em animais como humanos, que o pH urinário é maior no período de atividade e após alimentação e menor no período de repouso e alimentação mínima [79].

O uso do AG em dose única diária diminui a sua nefrotoxicidade [27] com pelo menos a mesma efetividade que a mesma dose dividida em duas ou três tomadas ao dia [80]. O racional para isto deve-se a duas características farmacodinâmicas da droga: o efeito pós-antibiótico e o poder bactericida dependente da concentração. O efeito pós-antibiótico é o efeito inibitório persistente após a droga ser removida ou metabolizada e eliminado, observado contra muitos organismos gram negativos [81]. O poder bactericida depende da concentração e relaciona-se com o nível plasmático da droga [82]. Várias metanálises foram realizadas para comparar a nefrotoxicidade e a eficácia da administração única, mostrando a mesma eficácia e menor nefrotoxicidade e ototoxicidade [83]. A menor nefrotoxicidade é, provavelmente, devida ao menor acúmulo da droga no córtex renal, pois com uma dose maior única, mais droga é excretada e não é reabsorvida pelo túbulo, em função da velocidade

de transporte das células tubulares [84].

A dosagem do nível sérico tornou-se rotina em alguns centros, mas os dados clínicos mostrando diminuição da nefrotoxicidade são conflitantes. A dosagem de nível sérico pode ser importante para garantir nível terapêutico adequado e evitar concentrações tóxicas. A dosagem do nível de pico deve ser realizada 30 minutos após a infusão venosa e 1 hora após a injeção intramuscular e serve para garantir que tenha sido alcançado o nível terapêutico. A dosagem do nível de vale deve ser realizada imediatamente antes da próxima dose a ser administrada. Uma elevação no nível de vale significa diminuição na taxa de filtração glomerular e é o primeiro indício de nefrotoxicidade pelo aminoglicosídeo, embora a extensão da acumulação renal da droga varie entre os pacientes [85].

CONCLUSÃO

Em resumo, apesar do risco de nefrotoxicidade, os aminoglicosídeos continuam como importante opção terapêutica no tratamento das infecções, em função de sua eficácia e custo. A sua prescrição de maneira correta pode diminuir ou atenuar consideravelmente a sua toxicidade. Nesse sentido, é fundamental conhecer quais são os fatores de risco relacionados à nefrotoxicidade e tentar corrigi-los, quando possível.

REFERÊNCIAS

1. Tavares W. Aminociclitóis aminoglicosídeos. In: Tavares W, ed. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. São Paulo: Atheneu; 2001. p.573-626.
2. Gilbert DN. Aminoglycosides. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p.279-306.
3. Reinhard MK, Hottendorf GH, Powell ED. Differences in the sensitivity of Fischer and Sprague-Dawley rats to aminoglycoside nephrotoxicity. Toxicol Pathol. 1991;19(1):66-71.
4. Kaloyanides GJ, Ramsammy LS. Possible role of altered polyamine metabolism in gentamicin toxicity in OK cells. Contrib Nephrol. 1993;101:199-205.

5. Moestrup SK, Cui S, Vorum H, Bregengard C, Bjorn SE, Norris K et al. Evidence that epithelial glycoprotein 330/megalín mediates uptake of polybasic drugs. *J Clin Invest.* 1995;96(3):1404-13.
6. Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(5):1003-12.
7. Bennett WM, Mela-Riker LM, Houghton DC, Gilbert DN, Buss WC. Microsomal protein synthesis inhibition: an early manifestation of gentamicin nephrotoxicity. *Am J Physiol.* 1988;255:F265-9.
8. Lovelles MO, Kohlhepp SJ, Gilbert DN. The influence of aminoglycoside antibiotics on the in vitro function of rat liver ribosomes. *J Lab Clin Med.* 1984;103(2):294-303.
9. 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.
10. Dos Santos OF, Boim MA, Barros EJ, Schor N. Role of platelet activating factor in gentamicin and cisplatin nephrotoxicity. *Kidney Int.* 1991;40(4):742-7.
11. Neugarten J, Aynedjian HS, Bank N. The role of tubular obstruction in acute renal failure due to gentamicin. *Kidney Int.* 1983;24(3):330-5.
12. Baylis C, Rennke HR, Brenner BM. Mechanism of defect in glomerular ultrafiltration associated with gentamicin administration. *Kidney Int.* 1977;12(5):344-53.
13. de-Barros-e-Silva ML, Varanda WA, Lachat JJ, Alves-da-Silva CG, Coimbra TM. Glomerular permeability to macromolecules in gentamicin-treated rats. *Braz J Med Biol Res.* 1992;25(4):409-17.
14. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(5):930-6.
15. Burdmann EA, Oliveira MB, Ferraboli R, Malheiros P, Abdulkader R, Yu L, et al. Epidemiologia. In: Schor N, Boim MA, Santos OFP, eds. *Insuficiência renal aguda: fisiopatologia, clínica e tratamento.* São Paulo: Sarvier, 1997. p. 1-7.
16. Rasmussen HH, Ibels LS. Acute renal failure: multivariate analysis of causes and risk factors. *Am J Med.* 1982;73(2):211-8.
17. Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL, Maislin G. Risk factors and outcome of hospital acquired acute renal failure: clinical epidemiologic study. *Am J Med.* 1987;83(1):65-71.
18. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med.* 1983;74(2):243-8.
19. Petty BG, Baumgardner JY, Leitman PS. Comparison of the renal effects of single vs. thrice daily dosing in healthy volunteers. In: *Proceedings of the 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* Washington DC: American Society of Microbiology; 1986.
20. Paterson DL, Robson JM, Wagner MM. Risk factors for toxicity in elderly patients given aminoglycosides once daily. *J Gen Intern Med.* 1998;13(11):735-9.
21. Schentag JJ, Cerra FB, Plaut ME. Clinical and pharmacokinetic characteristics of aminoglycoside nephrotoxicity in 201 critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982;21(5):721-6.
22. Heylen RM, Wilson AP, Hichens M, Felmingham D, Webb A, Pattison CW et al. Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery: factors associated with potentially toxic serum concentrations of gentamicin. *J Antimicrob Chemother.* 1995;35(5):657-67.
23. Mercieri M, Mercieri A, Tritapepe L, Ruggeri M, Arcioni R, Repetto M et al. High-dose aprotinin with gentamicin-vancomycin antibiotic prophylaxis increases blood concentrations of creatinine and cystatin C in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth.* 1999;82(4):531-6.
24. Haessler D, Reverdy ME, Neidecker J, Brule P, Ninet J, Lehot JJ. Antibiotic prophylaxis with cefazolin and gentamicin in cardiac surgery for children less than ten kilograms. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003;17(2):221-5.
25. Senechal M, LePrince P, Tezenas du Montcel S, Bonnet N, Dubois M, El Serafi M, et al. Bacterial mediastinitis after heart transplantation: clinical presentation, risk factors and treatment. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(2):165-70.
26. Bourgoin A, Leone M, Martin C. Role of glycopeptides in the treatment of septic complications after cardiac surgery. *J Chemother.* 2001;1 (1):112-8.
27. Bennett WM, Plamp CE, Gilbert DN, Parker RA, Porter GA. The influence of dosage regimen on experimental gentamicin nephrotoxicity: dissociation of peak serum levels from renal failure. *J Infect Dis.* 1979;140(4):576-80.
28. Beauchamp D, Gourde P, Theriault G, Bergeron MG. Age-dependent gentamicin experimental nephrotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;260(2):444-9.
29. Bennett WM, Hartnett MN, Gilbert D, Houghton D, Porter GA. Effect of sodium intake on gentamicin nephrotoxicity in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1976;151(4): 736-8.
30. Thompson JR, Simonsen R, Spindler MA, Southern PM, Cronin RE. Protective effect of KCl loading in gentamicin nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis.* 1990;15(6):583-91.

31. Camps J, Sola X, Rimola A, Pares A, Rives A, Salmeron JM et al. Comparative study of aminoglycoside nephrotoxicity in normal rats and rats with experimental cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8(4):837-44.
32. Wood CA, Kohlhepp SJ, Kohnen PW, Houghton DC, Gilbert DN. Vancomycin enhancement of experimental tobramycin nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986;30(1):20-4.
33. Kohlhepp SJ, Gilbert DN, Kohnen PW. Teicoplanin enhancement of experimental tobramycin nephrotoxicity. In: *Proceedings of the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents Chemotherapy*. Washington. DC: American Society for Microbiology;1991.
34. Whiting PH, Simpson JG. The enhancement of cyclosporin A-induced nephrotoxicity by gentamicin. *Biochem Pharmacol*. 1983;32(13):2025-8.
35. Jongejan HT, Provoost AP, Molenaar JC. Potentiated nephrotoxicity of cisplatin when combined with amikacin comparing young and adult rats. *Pediatr Nephrol*. 1989;3(3):290-5.
36. Powell SH, Thompson WL, Luthe MA, Stern RC, Grossniklaus DA, Bloxham DD, et al. Once-daily vs continuous aminoglycoside dosing: efficacy and toxicity in animal and clinical studies of gentamicin, netilmicin, and tobramycin. *J Infect Dis*. 1983;147(5):918-32.
37. Bennett WM, Parker RA, Elliott WC, Gilbert DN, Houghton DC. Sex-related differences in the susceptibility of rats to gentamicin nephrotoxicity. *J Infect Dis*. 1982;145(3):370-3.
38. Peterson LN. Inhibition of tobramycin reabsorption in nephron segments by metabolic alkalosis. *Kidney Int*. 1990;37(6):1492-9.
39. Ernest S. Model of gentamicin-induced nephrotoxicity and its amelioration by calcium and thyroxine. *Med Hypotheses*. 1989;30(3):195-202.
40. Teixeira RB, Kelley J, Alpert H, Pardo V, Vaamonde CA. Complete protection from gentamicin-induced acute renal failure in the diabetes mellitus rat. *Kidney Int*. 1982; 21(4):600-12.
41. Gouvea W, Vaamonde CM, Owens B, Alpert H, Pardo V, Vaamonde CA. The protection against gentamicin nephrotoxicity in the streptozotocin-induced diabetic rat is not related to gender. *Life Sci*. 1992;51(22):1747-58.
42. Sabra R, Branch RA. Role of sodium in protection by extended spectrum penicillins against tobramycin-induced nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990; 34(6):1020-5.
43. Swan SK, Gilbert DN, Kohlhepp SJ, Kohnen PW, Bennett WM. Pharmacologic limits of protective effect of polyaspartic acid on experimental gentamicin nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37(2):347-8.
44. Luft FC. Cephalosporin and aminoglycoside interactions: clinical and toxicologic implications. In: Whelton A, Neu HC, eds. *The aminoglycosides*. New York:Marcel Dekker;1982. p.387-99.
45. Seguro AC, Monteiro JL, Rocha A dos S. Immediate effect of the administration of a single dose of gentamicin and cephalothin on renal function. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo*. 1988;43(4):180-5.
46. Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, Mellits ED, Lietman PS. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med*. 1984; 100(3):352-7.
47. Moench TR, Smith CR. Risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity. In: Whelton A, Neu HC, eds. *The aminoglycosides: microbiology, clinical use and toxicology*. New York:Marcel Dekker;1982.
48. Hampel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(7):2206-10.
49. Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM, Rimola A, Gual J, Elena M, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology*. 1982;82(1):97-105.
50. Prins JM, Weverling GJ, van Ketel RJ, Speelman P. Circadian variations in serum levels and the renal toxicity of aminoglycosides in patients. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;62(1):106-11.
51. Melnick JZ, Baum M, Thompson JR. Aminoglycoside-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis*. 1994;23(1):118-22.
52. Landau D, Kher KK. Gentamicin-induced Bartter-like syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1997;11(6):737-40.
53. Burdmann EA, Vieira Junior JM, Vidal EC. Nefropatia tóxica e tubulointersticial. In: Riella MC, ed. *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólitos*. 3ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan;1996. p.325-50.
54. Morales AI, Arevalo M, Perez-Barriocanal F. Mechanisms implied in aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *Nefrologia*. 2000;20(5):408-14.
55. Houghton DC, English J, Bennett WM. Chronic tubulointerstitial nephritis and renal insufficiency associated with long-term "subtherapeutic" gentamicin. *J Lab Clin Med*. 1988;112(6):694-703.

56. Luft FC. Clinical significance of renal changes engendered by aminoglycosides in man. *J Antimicrob Chemother.* 1984;13(Suppl A):23-30.
57. Geleilate TJ, Melo GC, Costa RS, Volpini RA, Soares TJ, Coimbra TM. Role of myofibroblast, macrophages, transforming growth factor-beta endothelin, angiotensin-II, and fibronectin in the progression of tubulointerstitial nephritis induced by gentamicin. *J Nephrol.* 2002;15(6):633-42.
58. Kourilsky O, Solez K, Morel-Meroger L, Whelton A, Duhoux P, Sraer JD. The pathology of acute renal failure due to interstitial nephritis in man with comments on the role of interstitial inflammation and sex in gentamicin nephrotoxicity. *Medicine (Baltimore).* 1982;61(4):258-68.
59. Kikuchi S, Aramaki Y, Nonaka H, Tsuchiya S. Effects of dextran sulphate on renal dysfunctions induced by gentamicin as determined by kidney perfusion technique in rats. *J Pharm Pharmacol.* 1991;43(4):292-3.
60. Hayashi T, Watanabe Y, Kumano K, Kitayama R, Yasuda T, Saikawa I, et al. Protective effect of piperacillin against nephrotoxicity of cephaloridine and gentamicin in animals. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32(6):912-8.
61. Fujita K, Fujita HM, Aso Y. Protective effect of fosfomycin against renal accumulation of aminoglycoside antibiotics. *Jpn J Antibiot.* 1983;36(12):3392-4.
62. Chiu PJ, Miller GH, Long JF, Waitz JA. Renal uptake and nephrotoxicity of gentamicin during urinary alkalization in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1979;6(3):317-26.
63. Humes HD, Sastrasinh M, Weinberg JM. Calcium is a competitive inhibitor of gentamicin-renal membrane binding interactions and dietary calcium supplementation protects against gentamicin nephrotoxicity. *J Clin Invest.* 1984;73(1):134-47.
64. Malis CD, Racusen LC, Solez K, Whelton A. Nephrotoxicity of lysine and a single dose of aminoglycoside in rats given lysine. *J Lab Clin Med.* 1984;103(5):660-76.
65. Carlier MB, Laurent G, Claes PJ, Vanderhaeghe HJ, Tulkens PM. Inhibition of lysosomal phospholipases by aminoglycoside antibiotics: in vitro comparative studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983;23(3):440-9.
66. Blum D. An overview of the safety of isepamicin in adults. *J Chemother.* 1995;7 (Suppl 2):87-93.
67. Kondo S. Development of arbekacin and synthesis of new derivatives stable to enzymatic modifications by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Jpn J Antibiot.* 1994;47(6):561-74.
68. Laurent G, Carlier MB, Rollman B, Van Hoof F, Tulkens P. Mechanism of aminoglycoside induced lysosomal phospholipidosis: in vitro and in vivo studies with gentamicin and amikacin. *Biochem Pharmacol.* 1982;31(23):3861-70.
69. Kishore BK, Ibrahim S, Lambricht P, Laurent G, Maldague P, Tulkens PM. Comparative assessment of poly-L-aspartic and poly-L-glutamic acids as protectants against gentamicin-induced renal lysosomal phospholipidosis, phospholipiduria and cell proliferation in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;262(1):424-32.
69. Elliott WC, Patchin DS. Effects and interactions of gentamicin, polyaspartic acid and diuretics on urine calcium concentration. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;273(1):280-4.
71. Soejima A, Ishizuka S, Miyake N, Fukuoka K, Suzuki M, Kamiya Y et al. Simultaneous inhibition of renal phospholipase A(2) and glutathione synthesis by manoalide and DL-buthionine sulfoximine induces acute tubular dysfunction in rats. *Exp Nephrol.* 2000;8(2):84-90.
72. Morales AI, Arevalo M, Perez-Barriocanal F. Mechanisms implied in aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *Nefrologia.* 2000;20(5):408-14.
73. Pedraza-Chaverri J, Maldonado PD, Medina-Campos ON, Olivares-Corichi IM, Granados-Silvestre MA, Hernandez-Pando R et al. Garlic ameriolates gentamicin nephrotoxicity: relation to antioxidant enzymes. *Free Radic Biol Med.* 2000;29(7): 602-11.
74. Naidu MU, Shifow AA, Kumar KV, Ratnakar KS. Ginkgo biloba extract ameriorates gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Phytomedicine.* 2000;7(3):191-7.
75. Beauchamp D, Laurent G, Grenier L, Gourde P, Zanen J, Heuson-Stiennon, JA et al. Attenuation of gentamicin-induced nephrotoxicity in rats by fleroxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(6):1237-45.
76. Yazaki T, Yoshiyama Y, Wong P, Beauchamp D, Kanke M. Protective effect of fleroxacin against the nephrotoxicity of isepamicin in rats. *Biol Pharm Bull.* 2002;25(4):516-9.
77. Nakano S, Ogawa N. Chronotoxicity of gentamicin in mice. *IRCS Med Sci.* 1982;10: 592-3.
78. Beauchamp D, Labrecque G. Aminoglycoside nephrotoxicity: do time and frequency of administration matter? *Curr Opin Crit Care.* 2001;7(6):401-8.
79. Kanabrocki EL, Sothorn RB, Scheving LE, Halberg F, Pauly JE, Greco, J et al. Ten-year-replicated circadian profiles for 36 physiological, serological and urinary variables in healthy men. *Chronobiol Int.* 1988;5(3):237-84.
80. Powell SH, Thompson WL, Luthe MA, Stern RC, Grossniklaus DA, Bloxham DD, et al. Once-daily vs continuous aminoglycoside dosing: efficacy and toxicity in

-
- animal and clinical studies of gentamicin, netilmicin, and tobramycin. *J Infect Dis.* 1983;147(5):918-23.
81. Novelli A, Mazzei T, Fallani S, Cassetta MI, Conti S. In vitro postantibiotic effect and postantibiotic leukocyte enhancement of tobramycin. *J Chemother.* 1995;7(4):355-62.
82. McLean AJ, Ioannides Demos LL, Li SC, Bastone EB, Spicer WJ. Bactericidal effect of gentamicin peak concentration provides a rationale for administration of bolus doses. *J Antimicrob Chemother.* 1993;32(2):301-5.
83. Fisman DN, Kaye KM. Once-daily dosing of aminoglycoside antibiotics. *Infect Dis Clin North Am.* 2000;14(2):475-87.
84. Giuliano RA, Verpooten GA, De Broe ME. The effect of dosing strategy on kidney cortical accumulation of aminoglycosides in rats. *Am J Kidney Dis.* 1986;8(5):297-303.
85. Edwards DJ, Mangione A, Cumbo TJ, Schentag JJ. Predicted tissue accumulation of netilmicin in patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1981;20(6):714-7.