

# GAMA-GLUTAMIL TRANSPEPTIDASE URINÁRIA COMO INDICADOR DE INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA INDUZIDA POR GENTAMICINA EM CÃES

Alessandra Melchert<sup>1</sup>  
 Cecília Braga Laposy<sup>2</sup>  
 Yudney Pereira da Motta<sup>3</sup>  
 Ana Carolina Fabro Zoccal Garcia<sup>3</sup>

MELCHERT<sup>1</sup>, A; LAPOSY<sup>2</sup>, C. B; MOTTA<sup>3</sup>, Y. P; GARCIA<sup>3</sup>, A. C. F. Z. Gama-glutamil transpeptidase urinária como indicador de insuficiência renal aguda induzida por gentamicina em cães. *Arq. Ciênc. Vet. Zool. Unipar*, Umuarama, v. 10, n. 2, p. 111-116, jul./dez. 2007.

**RESUMO:** Com o objetivo de avaliar a atividade da enzima gama-glutamil transpeptidase urinária (GGT) no diagnóstico da insuficiência renal aguda (IRA) induzida pelo uso da gentamicina, em comparação com a avaliação da urinalise e dos níveis séricos de uréia e creatinina, foram estudados 11 cães, machos, adultos, hígidos, sem definição racial e submetidos à administração de gentamicina em dose nefrotóxica, até o estabelecimento de azotemia, sendo avaliados diariamente com exames físicos e laboratoriais. Os resultados demonstraram que a atividade da enzima GGT urinária revelou elevação significativa após quatro dias da aplicação da gentamicina, enquanto os níveis séricos de uréia e creatinina elevaram-se significativamente após sete dias. Alterações de urinalise foram concomitantes ou ligeiramente tardias (cinco dias) às alterações da GGT urinária. Estes resultados demonstram que a GGT é um indicador confiável e precoce da insuficiência renal aguda induzida por gentamicina em cães.

**PALAVRAS-CHAVE:** Insuficiência Renal Aguda. Cão. Gentamicina. Gama-Glutamil Transpeptidase.

## URINARY GAMMA-GLUTAMYL TRANSPEPTIDASE AS AN INDICATOR OF ACUTE RENAL FAILURE INDUCED BY GENTAMICIN IN DOGS

**ABSTRACT:** This study assesses the urinary gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) activity as a diagnostic indicator of acute gentamicin-induced renal failure (AGIRF) in relation to urinalysis assessment and the levels of serum urea and creatinine. Eleven adult, male, healthy, mongrel dogs were administered with nephrotoxic doses of gentamicin until azotemia, which was detected by daily physical and laboratory exams. Urinary GGT was significantly increased after a 4-day gentamicin administration, while serum urea and creatinine levels significantly increased after 7 days. Urinalysis changes occurred concomitantly or slightly after (5 days) GGT increase. These results support that urinary GGT is a reliable and early indicator of acute renal failure induced by gentamicin in dogs.

**KEYWORDS:** Acute Renal Failure. Dog. Gentamicin. Urinary Gamma-Glutamyl Transpeptidase.

## GAMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASE URINARIA COMO INDICADOR DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA INDUCIDA POR GENTAMICINA EN PERROS

**RESUMEN:** Con el objetivo de evaluar la actividad de la enzima gama glutamil transpeptidase urinaria (GGT) en el diagnóstico de la insuficiencia renal aguda (IRA) inducida por el uso de la gentamicina, en comparación con la evaluación de la orinase y de los niveles séricos de la urea y creatinina, fueron estudiados 11 perros, machos, adultos, sanos, sin definición de raza y sometidos a la administración de gentamicina en dosis nefrotóxica, hasta el establecimiento de azotemia, siendo evaluados diariamente con exámenes físicos y de laboratorio. Los resultados demostraron que la actividad de la enzima GGT urinaria reveló elevación significativa después de cuatro días de la aplicación de la gentamicina, mientras los niveles séricos de urea y creatinina alzaron significativamente después de siete días. Alteraciones de orinase fueron concomitantes o ligeramente tardías (cinco días) las alteraciones de la GGT urinaria. Los resultados demostraron que la GGT es un indicador precoz y confiable de la insuficiencia renal aguda inducida por gentamicina en perros.

**PALABRAS CLAVE:** Insuficiencia Renal Aguda. Perro. Gentamicina. Gama Glutamil Transpeptidase.

<sup>1</sup> Médica Veterinária. Doutora. Professora de Clínica de Pequenos Animais da Universidade do Oeste Paulista - Campus II – Hospital Veterinário. Rodovia Raposo Tavares, Km 572 – Bairro Limoeiro. Presidente Prudente–SP–Brasil.CEP-19067-175. [alessandravet@unoeste.br](mailto:alessandravet@unoeste.br)

<sup>2</sup> Médica Veterinária. Doutora. Professora de Patologia Clínica da Universidade do Oeste Paulista - Campus II – Hospital Veterinário. Rodovia Raposo Tavares, Km 572 – Bairro Limoeiro. Presidente Prudente – SP – Brasil. CEP- 19067-175. [claposy@unoeste.br](mailto:claposy@unoeste.br)

<sup>3</sup> Médicos Veterinários autônomos.

## Introdução

A Insuficiência Renal Aguda (IRA) é uma síndrome clínica associada ao declínio abrupto da função renal, resultando em desequilíbrio hídrico, eletrolítico, ácido-básico, e inabilidade em excretar compostos nitrogenados resultantes dos processos metabólicos orgânicos (SINGRI et al., 2003). Desordens pré-renais, renais intrínsecas e pós-renais podem causar a IRA em cães (FLAMENBAUM, 1973).

A ocorrência de IRA é uma das principais complicações relacionadas ao uso de gentamicina (PANCOAST, 1988), antibiótico aminoglicosídeo, bactericida, com atividade contra bastonetes Gram-negativos, principalmente enterobactérias, *Pseudomonas* e *Serratia* (HUBER, 1988).

Necrose tubular aguda (NTA) das células renais, devido à intoxicação idiossincrática dos aminoglicosídeos, é causa conhecida de IRA (RIVERS et al., 1996). A NTA parece ser responsável pela maioria dos casos de IRA primária em cães e gatos.

A nefrotoxicidade induzida pelos aminoglicosídeos apresenta prognóstico reservado. Requer vários dias de hospitalização e o retorno da função renal ao normal pode demorar meses (SANDE; MANDELL, 1985). Sendo assim, o uso da gentamicina tem sido limitado por seu potencial nefrotóxico. Em pacientes de risco, se não realizada monitorização adequada, a administração de gentamicina pode resultar em disfunção tubular. A detecção precoce da nefrotoxicidade é vital para prevenir dano renal adicional nesses casos, indicando se é necessário modificar a dose usada na terapia vigente (BLANTZ, 1985).

Entre os achados laboratoriais que auxiliam na caracterização da NTA, podemos citar a proteinúria moderada a marcante, cilindros de hemácias e aumento nos níveis séricos de uréia e creatinina (azotemia progressiva) (GRECO et al., 1985; BRENNER et al., 1987). No entanto, a avaliação de uréia e creatinina séricas não detectou alterações tubulares com antecedência suficiente para prevenir o desenvolvimento da NTA, em tratamentos com gentamicina (CLEMO, 1998).

Devido à limitada sensibilidade dos métodos disponíveis para o controle e detecção dos danos renais agudos, as enzimas urinárias, como gama-glutamil transpeptidase (GGT), fosfatase alcalina, aminopeptidases e antígenos epiteliais dos túbulos renais, foram estudados e avaliados como marcadores precoces da nefrotoxicidade (GRECO et al., 1985; BREZIS et al., 1986; UECHI et al., 1994; CLEMO, 1998). As enzimas urinárias podem dar informações sobre a progressão da lesão renal, devido à variação de sua atividade no curso da doença renal (CLEMO, 1998).

A atividade da GGT urinária é o indicador mais sensível de lesão renal induzida pela gentamicina em cães, se comparada às determinações séricas de uréia ou creatinina. Segundo Greco et al. (1985), a atividade desta enzima apresentou alterações três dias antes da detecção de aumento da creatinina sérica, e um dia e meio antes do aparecimento

de cilindros no sedimento urinário, em cães com IRA experimentalmente induzida pela gentamicina.

A dose terapêutica recomendada da gentamicina, em cães, é de 2 a 3 mg/Kg a cada 6 a 8 horas (RIVERS et al., 1996). Parece haver um estreito limite entre a dose terapêutica eficaz e a dose tóxica, o que impõe controle cuidadoso aos pacientes (FRAZIER et al., 1988). Uma dose total diária de 27 mg/Kg pode induzir à severa NTA em cães (RIVERS et al., 1996). No entanto, em um estudo com dose semelhante, não foi observado aumento das concentrações de creatinina sérica até o décimo dia de administração da droga (ADELMEN et al., 1978). Uma dosagem tóxica, dez vezes superior à terapêutica, foi eleita por assegurar a indução de NTA em todos os cães, em um período de dez dias. O uso de dosagem tóxica para criar um modelo no qual se estude a nefrotoxicidade induzida pela gentamicina é justificado, pois as lesões funcionais e histológicas são semelhantes às dos casos clínicos típicos (KALOYANIDES; PASTORIZA-MUNOZ, 1980; SPANGLER et al., 1980; PARKER et al., 1982).

O objetivo deste estudo foi avaliar a atividade da enzima GGT urinária e compará-la a testes usados na rotina clínica, como urinálise e uréia e creatinina séricas, na detecção de disfunção renal, durante a indução de IRA nefrotóxica em cães.

## Material e Métodos

O presente trabalho foi aprovado pela Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade do Oeste Paulista (Unoeste), Presidente Prudente, SP, Brasil. Foram utilizados 11 cães, sem raça definida (SRD), machos, com idade variando entre um e cinco anos, estabelecida pelas características da denteição (DYCE et al., 1990), peso corporal entre 10 e 15 Kg, clinicamente saudáveis, segundo exame físico preconizado por McCurning e Poffenbarger (1991). Foram realizados hemogramas, com a finalidade de complementar a avaliação de estado de saúde. Os animais utilizados foram provenientes do canil da UNOESTE, Presidente Prudente, SP, Brasil.

A IRA por gentamicina (Gentocin<sup>4</sup>®) foi induzida, tomando-se por base o modelo experimental proposto por DANTAS et al. (1997). Essa droga foi administrada na dose de 45 mg/Kg/dia, dividida em aplicações de 15 mg/Kg a cada 8 horas, pela via subcutânea. Os cães foram avaliados clínica e laboratorialmente a cada 24 horas, para acompanhamento da evolução da nefropatia.

Foram obtidas diariamente, no período da manhã, amostras de sangue, por venopunção da jugular, para realização das dosagens das concentrações séricas de uréia (método da urease<sup>5</sup>) e creatinina (picrato em meio alcalino<sup>6</sup>) por espectrofotometria, e de urina, por micção natural, para realização da urinálise e determinação da atividade da enzima GGT urinária (naftalin modificado<sup>6</sup>). Todos os exames foram realizados antes (M0 - controle) e a cada 24 horas,

<sup>4</sup> Schering-Plough – Rio de Janeiro – Brasil.

<sup>5</sup> Labtest- Lagoa Santa- Minas Gerais- Brasil.

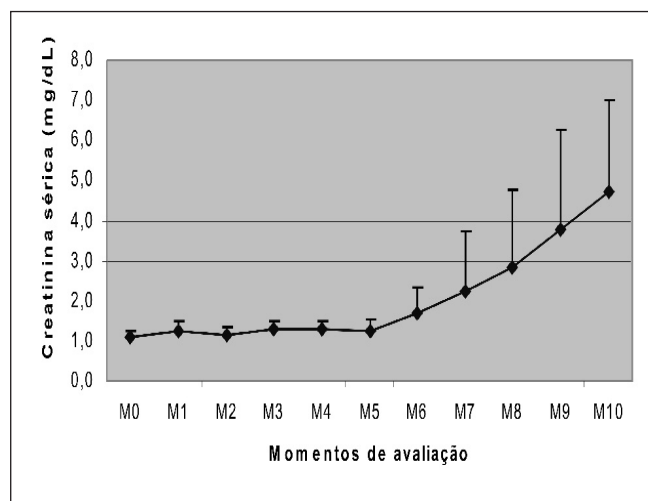
<sup>6</sup> Dolos reagentes e equipamentos para laboratórios LTDA – Goiânia – Goiás-Brasil.

totalizando dez dias de acompanhamento (M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7, M8, M9, M10) após o início das aplicações da gentamicina. Ao final do experimento, os animais foram tratados e acompanhados até a recuperação da função renal ou eventual óbito.

Para avaliação estatística dos dados obtidos foi utilizado o teste de Análise de Variância de Tukey-Kramer para amostras dependentes. As variáveis da urinálise foram avaliadas por estatística descritiva. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos ao nível de 5% ( $p < 0,05$ ).

## Resultados

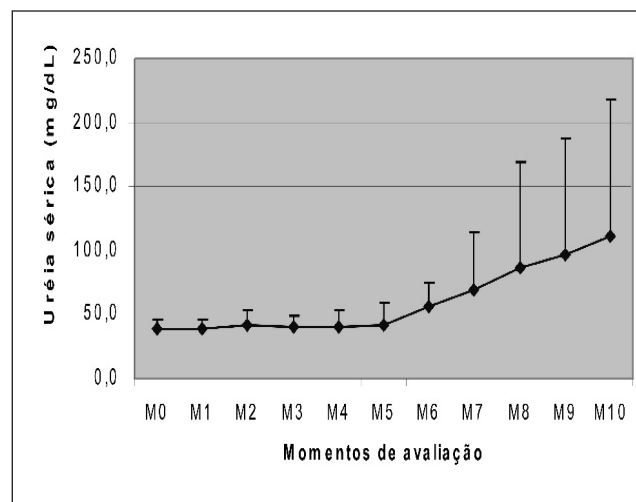
Os valores de creatinina sérica mantiveram-se dentro dos limites normais até o dia seis (M6) de aplicação de gentamicina. A partir do dia sete (M7), os valores excederam o considerado normal (0,5 a 1,5 mg/dL) por Kaneko et al. (1997), apresentando-se significativamente diferentes do momento controle e com aumento dramático das concentrações ( $p < 0,05$ ) (Figura 1).



**Figura 1** – Valores médios e erro-padrão da concentração de creatinina sérica em 11 cães com IRA experimentalmente induzida por gentamicina, antes (M0 - controle) e a cada

24 horas após o início da indução, totalizando dez dias de acompanhamento clínico.

Resultados semelhantes foram observados na avaliação das concentrações de uréia sérica, que revelaram valores que se enquadram dentro da normalidade (21-60 mg/dL) (KANEKO et al., 1997) até o dia sete (M7), quando foram significativamente diferentes do momento controle ( $p < 0,05$ ), apresentando, a partir de então, elevação drástica e valores que excederam os normais em todos os momentos subsequentes avaliados (Figura 2).



**Figura 2** – Valores médios e erro-padrão da concentração de uréia sérica em 11 cães com IRA experimentalmente induzida por gentamicina, realizados antes (M0 - controle) e a cada 24 horas após o início da indução, totalizando dez dias de acompanhamento clínico.

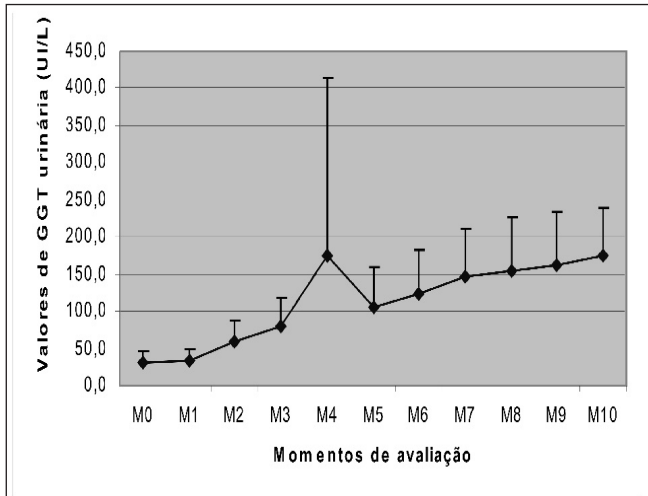
As urinálises realizadas em M0 apresentavam-se normais. Observou-se presença de cilindros granulosos em 8 cães (72,7%) a partir de M4, com aumento da intensidade da cilindrúria a partir de M7. Na avaliação das células renais, observou-se aumento de sua descamação em 5 cães (45,5%) em M5, e em 8 cães (72,7%) a partir de M6. Proteinúria e piúria estavam presentes em 5 cães (45,5%) em M5, e a presença de glicosúria foi observada em 5 cães (45,5%) em

**Tabela 1** - Valores médios da densidade urinária; proteína (mg/dL) e glicose (mg/dL); células renais e cilindros granulosos, hemácias e leucócitos de 11 cães com IRA experimentalmente induzida por gentamicina, realizados antes (M0 – controle) e a cada 24 horas, totalizando dez dias de acompanhamento clínico.

Momentos	Densidade urinária	Proteínas (mg/dL)	Glicose (mg/dL)	Células renais	Cilindros granulosos	Hemácias /campo	Leucócitos /campo
M0	1042,6	30,0	0	0	0	5,9	1,1
M1	1036,0	30,0	0	+	0	13,1	5,4
M2	1039,5	30,0	0	+	0	16,5	5,8
M3	1033,0	30,0	0	+	0	9,5	13,9
M4	1038,5	100,0	0	+	+	5,0	10,2
M5	1036,0	100,0	0	++	+	20,2	8,4
M6	1034,6	100,0	0	++	+	1,1	10,5
M7	1028,9	100,0	0	++	++	12,2	10,2
M8	1026,3	100,0	50,0	++	++	4,2	9,5
M9	1020,4	100,0	100,0	++	++	8,8	13,1
M10	1018,8	100,0	100,0	+++	++	6,45	10,9

escore: 0=ausente; uma cruz=até um por campo; duas cruzes= maior que um por campo; aumento 400X

A atividade da enzima GGT urinária elevou-se a partir do dia dois (M2), tornando-se significativamente aumentada no dia quatro (M4) ( $p < 0,05$ ), com posterior redução nos dias subseqüentes, mas permanecendo em valores acima do normal (13 a 92UI/L), considerado por De Schepper et al. (1989) (Figura 3).



**Figura 3** – Valores médios e erro-padrão da concentração de GGT urinária em 11 cães com IRA experimentalmente induzida por gentamicina, realizados antes (M0 - controle) e a cada 24 horas após o início da indução, totalizando dez dias de acompanhamento clínico.

## Discussão

Os antibióticos aminoglicosídeos são importantes no tratamento de infecções por patógenos gram-negativos resistentes, porém o potencial de nefrotoxicidade do fármaco pode limitar seu uso (BURROWS, 1980). Apesar disso, os aminoglicosídeos permanecem até os dias atuais como importante opção terapêutica no tratamento das infecções no homem, em função de sua eficácia e custo (OLIVEIRA et al., 2006), em eqüinos (VAN DER HARST et al., 2005) e em cães, sendo, por exemplo, apontados nesta espécie como fármacos de eleição na difícil terapia de otites resistentes causadas por *Pseudomonas aeruginosa* (FARIAS, 2002).

A intoxicação por aminoglicosídeos leva à necrose tubular aguda (NTA) e estabelecimento de IRA (RIVERS et al., 1996), que guarda um prognóstico reservado (SANDE; MANDELL, 1985). Sendo assim, a detecção precoce da nefrotoxicidade durante a administração de aminoglicosídeos é vital para prevenir dano renal adicional (BLANTZ, 1985).

Mesmo quando monitorizados os níveis séricos de uréia e creatinina e as concentrações de gentamicina sérica, é difícil prever quando e em que extensão a nefrotoxicidade irá se desenvolver (PORTER; BENETT, 1981). A azotemia demonstrou ser um indicador insensível de danos tubulares agudos induzidos pela gentamicina. As concentrações de uréia e creatinina séricas permaneceram dentro dos limites normais até M6, apresentando, somente em M7, diferença significativa do momento controle, com aumentos drásticos e progressivos nos momentos subseqüentes, demonstrando que IRA severa havia se desenvolvido.

Testes de função renal, como uréia e creatinina séricas e clearance endógeno de creatinina, são indicadores

da taxa de filtração glomerular (TFG). Entretanto, a gentamicina afeta adversamente o epitélio tubular, com reduções na TFG após estabelecimento de danos tubulares severos. Enzimas urinárias, como a GGT, podem ser usadas para detectar danos tubulares precoces resultantes do uso da gentamicina (GRECO et al., 1985), intoxicação por metais pesados (ELLIS; PRICE, 1974), piometra (HEIENE et al., 2001), dirofilariose (UECHI et al., 1994) e leishmaniose (PALACIO et al., 1997).

O aumento na atividade de enzimas urinárias tem sido detectado em nefropatias induzidas pela gentamicina, mesmo quando os testes de função renal são normais, sugerindo que as enzimas urinárias podem ser úteis na detecção de lesões renais precoces (UECHI et al., 1994; VAN DER HARST et al., 2005). Neste estudo, o aumento na atividade da GGT urinária demonstrou ser um marcador precoce de lesões renais, apresentando aumento a partir do dia dois, tornando-se significativamente aumentada no dia quatro, quando houve um pico de sua liberação. Valores posteriores mostraram-se flutuantes, com redução gradual, mantendo a diferença significativa no momento sete, em relação ao momento controle (Figura 3). Grecco et al. (1985) descrevem a GGT urinária em cães, não só como marcador precoce de lesão renal induzida por gentamicina, mas também como marcador persistente da mesma, pois observam, em seu estudo de indução de IRA, aumentos significativos da atividade de enzima do dia quatro até o dia dez.

A avaliação da GGT urinária também tem sido pesquisada como indicador de disfunção renal em terapias com outros fármacos nefrotóxicos, entretanto os resultados têm sido conflitantes. Silva Melo et al. (2006) ao pesquisar a TFG e a atividade das enzimas urinárias, como a GGT, em ratos intoxicados por acetaminofeno (paracetamol), observaram alterações em ambos os parâmetros após 24 horas da intoxicação e concluíram que a avaliação da GGT urinária é um procedimento simples, de baixo custo e útil na detecção precoce de lesões renais. O paracetamol causa nefrotoxicidade em animais, observando-se lesão renal aguda associada à necrose em túbulos proximais (BRICKS, 1998), mesmo sítio de lesão na toxicidade por aminoglicosídeos.

Entretanto, Santin et al. (2006), ao pesquisar a atividade da GGT urinária em cães sadios submetidos à terapia com anfotericina-B, fármaco causador de disfunção tubular proximal e distal, relataram que esta enzima não foi eficaz para o diagnóstico precoce de lesão renal, enquanto alterações da urinálise, como queda nos valores da densidade urinária e presença de cilindros, mostraram-se indicadores de lesão mais precoces. Deve-se, portanto, considerar o fármaco utilizado ao utilizar a GGT como marcador de lesão renal.

Urinálises seriadas podem ser um método sensível de monitorização da nefrotoxicose induzida por gentamicina. Em humanos, estudos demonstram que glicosúria, proteinúria e cilindrúria são freqüentemente encontrados nestes casos (BENNETT et al., 1980). Em estudo com cães e uso de gentamicina em doses tóxicas, proteinúria e piúria foram os achados mais consistentes (GRECO et al., 1985). Porém, os autores avaliaram a urinálise apenas ao oitavo dia após a instituição da terapia com gentamicina, e atribuem estes achados à inflamação do trato urinário inferior (ITUI) devido à sondagem vesical diária utilizada para obtenção de urina.

Em nosso estudo, a urinálise foi avaliada

diariamente, observando-se presença de cilindros granulosos aos quatro dias de indução da IRA, descamação de células renais, proteinúria e piúria no dia cinco, e glicosúria no dia oito. A coleta de urina foi realizada por micção natural, a fim de se evitar a ITUI. Mesmo assim, pode-se observar o aumento dos leucócitos na urina, manifestado a partir do quinto dia de administração de gentamicina, contrastando com o descrito por Greco et al. (1985), que atribuem este achado à cateterização vesical diária.

A alteração mais precoce observada foi a presença de cilindros granulosos no sedimento urinário, no dia seguinte ao aumento da GGT urinária. No entanto, deve-se ter cuidado ao usar este parâmetro na monitorização de nefrotoxicidade, uma vez que os cilindros se desintegram rapidamente em urinas diluídas e/ou alcalinas (TILLEY; SMITH, 2003). Em contraste com nosso estudo, Greco et al. (1985), citam a cilindúria como um achado incomum, não sendo um método confiável na detecção de nefrotoxicidade induzida por gentamicina.

### Conclusão

Conclui-se que aumentos na atividade da enzima GGT urinária, em cães com IRA induzida por gentamicina, representam o parâmetro mais precoce na detecção de lesões renais, em conjunto com a presença de cilindros granulosos na urina. No entanto, fatores como o pH urinário podem causar a diluição dos cilindros, o que diminui a confiabilidade deste parâmetro. Em contrapartida, a avaliação da GGT urinária constitui um método seguro, confiável e não invasivo de avaliação da função renal, sendo mais sensível na detecção de lesões tubulares precoces causadas pela gentamicina, quando comparada a testes de função renal, como dosagem de uréia e creatinina séricas e alterações de outros parâmetros da urinálise.

### Referências

ADELMEN, R. D. et al. Comparative nephrotoxicity of gentamicin and netilmicin: functional and morphological correlations with urinary enzyme activities. In: DUBACH, U. C.; SCHMIDT, U. **Diagnostic significance of enzymes and proteins in urine**. Bern: Hans Huber Publishers, 1978. p. 166-182.

BENNETT, W. M.; LUFT, F.; PORTER, G. A. Pathogenesis of renal failure due to aminoglycosides and contrast media used in roentgenography. **American Journal of Medicine**, New York, v. 69, p. 767-774, 1980.

BLANTZ, R. C. Intrinsic renal failure: acute. In: SELDIN, D. W. GIEBISCH, G. **The kidney: physiology and pathophysiology**. New York: Raven Press, 1985. p.1863-1880.

BRENNER, B. M. et al. Acute renal failure. In: BRENNER, B. M. et al. **Clinical nephrology**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1987. p. 36.

BREZIS, M. et al. Acute renal failure. In: BRENNER, B. M.; RECTOR, F. C. **The Kidney**. Philadelphia: W. B. Saunders,

1986. p. 735.

BRICKS, L. F. Analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não hormonais: toxicidade. **Pediatria**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 126-136, 1998.

BURROWS, G. E. Aminocyclitol antibiotics. **Journal American Veterinary of Medical Association**, Schaumburg, v.176, p. 1280-1281, 1980.

CLEMO, F. A. Urinary enzyme evaluation of nephrotoxicity in the dog. **Toxicologic Pathology**, Philadelphia, v. 26, n. 1, p. 29-32, 1998.

DANTAS, A. F.; KOMMERS, G. D.; HENNEMANN, G. D. Intoxicação experimental por gentamicina em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 27, n. 3, p. 451-456, 1997.

SCHPEPPER, J. de; COCK, I de; CAPIAU, E. Urinary gamma-glutamyl transferase and degree of renal dysfunction in 75 bitches with pyometra. **Research in Veterinary Science**, London, v. 46, n. 3, p. 396-400, 1989.

DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WESING, C. J. G. **Tratado de anatomia veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990.

ELLIS, B. G.; PRICE, R. G. Urinary enzymes and the detection of kidney damage in the dog. **Biochemistry Society Trans**, v. 1, p. 995-997, 1974.

FARIAS, M. F. Terapêutica otológica. In: ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2002. p. 145-157.

FLAMENBAUM, W. Pathophysiology of acute renal failure. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 131, p. 911-928, 1973.

FRAZIER, D. L.; AUCCOIN, D. P.; RIVIERE, J. E. Gentamicin pharmacokinetics and nephrotoxicity in naturally acquired and experimentally induced disease in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Chicago, v. 192, n.1, p. 57-63, 1988.

GRECO, D. S. et al. Urinary gamma-glutamyl transpeptidase activity in dogs with gentamicin-induced nephrotoxicity. **American Journal Veterinary Research**, Chicago, v. 46, n. 11, p. 2332-2335, 1985.

HEIENE, R.; MOE, L.; MOLMEN, G. Calculation of urinary enzyme excretion, with renal structure and function in dogs with pyometra. **Research in Veterinary Science**, London, v. 70, n. 2, p.129-137, 2001.

HUBER, W. G. Aminoglycosides, macrolides, lincosamides, polymyxins, chloramphenicol, and other antibacterial drugs. In: BOOTH, N. H.; McDONALD, L. E. **Veterinary pharmacology**. 6 th ed. Ames: Iowa State University Press, 1992. p. 822-848.

- KALOYANIDIES, G. J.; PASTORIZA-MUNOZ, E. Aminoglycoside nephrotoxicity. **Kidney International**, New York, v. 18, p. 571-582, 1980.
- KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5. ed. San Diego: Academic Press, 1997.
- McCURNING, D. M.; POFFENBARGER, E. M. **Small animal physical diagnosis and clinical procedures**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1991.
- OLIVEIRA, J. F. P.; CIPULLO, J. P.; BURDMANN, E. A. Nefrototoxicidade dos aminoglicosídeos. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, São José do Rio Preto, v. 21, n. 4, p. 444-452, 2006.
- PALACIO, J.; LISTE, F.; GASCON, M. Enzymuria as na index of renal damage in canine leishmaniasis. **Veterinary Record**, London, v. 140, n. 18, p. 477-480, 1997.
- PANCOAST, S. J. Aminoglycoside antibiotics in clinical use. **Medical Clinics of North America**, Philadelphia, v. 72, n. 3, p. 581-612, 1988.
- PARKER, R. A.; BENNETT, W. M.; PORTER, G. A. Animal models in the study of aminoglycoside nephrotoxicity. In: WHELTON, A.; NEU, H. C. **The aminoglycosides: microbiology, clinical, use and toxicology**. New York: Marcel Dekker, 1982. p. 143- 267.
- PORTER, G. A.; BENNETT, W. M. Nephrotoxic acute renal failure due to common drugs. **American Journal Physiology**, United States, v. 241, p. 1-8, 1981.
- RIVERS, B. J. et al. Estimation of arcuate artery resistive index as a diagnostic tool for aminoglycoside-induced acute renal failure in dogs. **American Journal Veterinary Research**, Chicago, v. 57, n. 11, p. 1536-1544, 1996.
- SANDE, M. E.; MANDELL, G. L. The aminoglycosides. In: GOODMAN, A. G. et al. **Goodman and Gillman's the pharmacological basis of therapeutics**. 7. ed. New York: Macmillan Publishing, 1985. p. 1150-1169.
- SANTIN, F. et al. Acompanhamento laboratorial da função renal de cães sadios tratados experimentalmente com doses terapêuticas de anfotericina B. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 36, n. 6, p.1816-1823, 2006.
- SILVA MELO, D. A. et al. Evaluation of renal enzymuria and cellular excretion as an marker of acute nephrotoxicity due to an overdose of paracetamol in Wistar rats. **Clinica chimica acta**, Amsterdam, v. 373, n. 1-2, p. 88-91, 2006.
- SINGRI, N.; AHYA, S. N.; LEVIN, M. L. Acute renal failure. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 289, n. 6, p. 747-751, 2003.
- SPANGLER, W. L. et al. Gentamicin nephrotoxicity in the dog: sequential light and electron microscopy. **Veterinary Pathology**, Basel, v. 17, p. 206-217, 1980.
- TILLEY, L. P.; SMITH UNIOR, F. W. K. **Consulta veterinária em cinco minutos espécies canina e felina**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2003. 1423 p.
- UECHI, M.; TERUI, H.; NAKAYAMA, T. et al. Evaluation of urinary enzymes in dogs with early renal disorder. **The Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 56, n. 3, p. 555-556, 1994.
- VAN DER HARST, M. R. et al. Gentamicin nephrotoxicity-a comparison of in vitro findings with in vivo experiments in equines. **Veterinary Research Communications**, Amsterdam, v. 29, n. 3, p. 247-261, 2005.

---

Recebido em: 13/04/2006

Aceito em: 19/07/2008