

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS

NÍVIA SABRINA SIQUEIRA

O USO DA GENTAMICINA E SUA MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA

Belo Horizonte
2013

NIVIA SABRINA SIQUEIRA

O USO DA GENTAMICINA E SUA MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas.

Área de concentração: Análises Clínicas e Toxicológicas

Orientadora: Elisabete Costa Reis Dutra

Belo Horizonte
2013

Siqueira, Nivia Sabrina
S618u O uso da gentamicina e sua monitorização terapêutica / Nivia Sabrina
Siqueira. - 2013.
31 f. : il.

Orientador: Elisabete Costa Reis Dutra.

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do certificado de Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas.

1. Gentamicina. 2. Nefrotoxicidade. 3. Ototoxicidade. 4. Monitorização terapêutica. I. Dutra, Elisabete Costa Reis. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD:615.7



FOLHA DE APROVAÇÃO

“O USO DA GENTAMICINA E SUA MONITORIZAÇÃO
TERAPÊUTICA”

NÍVIA SABRINA SIQUEIRA

Monografia apresentada e aprovada em 25/10/2013 pela Comissão

Examinadora constituída pelos seguintes membros:

Elisabete Costa Reis Dutra

Profa. Mestre Elisabete Costa Reis Dutra (Orientadora)

Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas – Fac. Farmácia –
UFMG

Flávia Dayrell França
Flávia Dayrell França (Examinadora)

Doutora em Bioquímica e Imunologia – UFMG

Agradecimentos

Agradeço a Deus por colocar no meu caminho as oportunidades que me fazem engrandecer cada vez mais. Agradeço à minha orientadora, Elisabete Dutra, pelo profissionalismo e paciência em me auxiliar nesse trabalho.

Agradeço à minha querida mãe, Sônia, por sempre estar ao meu lado me dando força e incentivo para conquistar os meus objetivos. Agradeço ao meu pai, Edson, minha irmã, Priscila, meu irmão, Euler, e todos os meus familiares e amigos que sempre desfrutam das minhas conquistas com muita alegria.

Agradeço ao meu marido, Eduardo, pela ajuda nos momentos que eu sempre precisei e ao meu lindo filho, Pedro, por ser a luz na minha vida e o melhor presente que Deus me deu para mostrar que a vida tem outro significado depois da maternidade.

Obrigado a todos por estar ao meu lado em mais uma grande conquista na minha vida!

“A mente que se abre para um novo conhecimento jamais voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

RESUMO

A gentamicina é um antibiótico natural pertencente à classe dos aminoglicosídeos, sendo obtido a partir da fermentação de actinomicetos do gênero *Micromonospora*. Foi descoberta em 1963 nos Estados Unidos, por um grupo de pesquisadores do Departamento de Microbiologia da *Schering Corporation*. É um antibiótico muito utilizado devido seu baixo custo e eficácia no tratamento de infecções graves causadas por bacilos gram-negativos aeróbios e algumas bactérias gram-positivas. Esta droga tem ação bactericida agindo na inibição da síntese protéica. É utilizada para o tratamento da septicemia, meningites purulentas, pielonefrites e em alguns processos causados por bacilos gram-positivos. A utilização da gentamicina é muitas vezes limitada na prática clínica por possuir uma estreita margem terapêutica o que lhe confere elevado potencial para induzir a toxicidade. As principais reações adversas da gentamicina são: náuseas, vômito, cefaléia, proteinúria transitória, aumento das transaminases e fosfatase alcalina, bloqueio neuromuscular e, com maior frequência e gravidade, a nefrotoxicidade e ototoxicidade. O esquema de tratamento em dose única é associado à menor toxicidade, menor custo, maior facilidade de administração e confere a mesma eficácia comparado ao esquema de múltiplas doses. A monitorização terapêutica deste fármaco é uma medida essencial para assegurar ótimas concentrações terapêuticas e minimizar os riscos de efeitos adversos da droga com a individualização da dose.

Palavras-chave: gentamicina, nefrotoxicidade, monitorização terapêutica, ototoxicidade

ABSTRACT

Gentamicin is an antibiotic belonging to the class of natural aminoglycosides, being obtained from the fermentation of actinomycetes of the genus *Micromonospora*. It was discovered in 1963 in the United States by a group of researchers from the Department of Microbiology at Schering Corporation. It is an antibiotic widely used due to its low cost and effectiveness in the treatment of serious infections caused by gram-negative bacteria and some aerobic gram-positive bacteria. This drug has bactericidal action acting on the inhibition of protein synthesis. It is used for the treatment of sepsis, purulent meningitis, pyelonephritis and in some cases caused by gram-positive bacilli. The use of gentamicin is often limited in clinical practice because it has a narrow therapeutic index which gives high potential to induce toxicity. The principal adverse reactions of gentamicin are: nausea, vomiting, headache, transient proteinuria, increase in transaminases and alkaline phosphatase, neuromuscular blockade, and with greater frequency and severity, nephrotoxicity and ototoxicity. The treatment regimen in a single dose is associated with lower toxicity, lower cost, ease of administration and provides the same effectiveness compared to the regimen of multiple doses. The therapeutic monitoring of this drug is an essential measure to ensure optimal therapeutic concentrations and minimize the risks of adverse drug effects with the individualization of dose

Keywords: gentamicin nephrotoxicity, therapeutic monitoring, ototoxicity

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Estrutura química da gentamicina ($C_{21}H_{43}N_5O_7$)	11
TABELA 1 - Formas farmacêuticas da gentamicina	12
TABELA 2- Principais doenças que utilizam a gentamicina	13
TABELA 3 - Depuração de creatinina endógena X intervalo de doses	15
TABELA 4 - Possíveis interações medicamentosas no tratamento utilizando a gentamicina.....	18
TABELA 5 - Atividade antimicrobiana da gentamicina	23
FIGURA 2 - Comparação da Concentração plasmática gentamicina em doses múltiplas e dose única diária em $\mu\text{g/mL}$ X horas	25

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
2.1Características Gerais e Fórmula Estrutural da Gentamicina.....	11
2.2Uso Clínico da Gentamicina	12
2.3Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.....	14
2.4Farmacocinética	16
2.4.1Absorção	16
2.4.2Distribuição	17
2.4.3Metabolismo e Eliminação	17
2.5Interações Medicamentosas	18
2.6Mecanismo de Ação	19
2.7Mecanismos de Resistência	20
2.8Reações Adversas	20
2.9Ação Específica	22
2.10Monitorização Terapêutica	23
3. CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

A gentamicina foi descoberta em 1963 nos Estados Unidos, por um grupo chefiado por Marvin J. Weinstein, do Departamento de Microbiologia da *Schering Corporation*. Os pesquisadores conseguiram isolar esse antibiótico a partir de duas espécies de actinomicetos pertencentes ao gênero *Micromonospora* (GOODMAN, 2007).

Dentre os aminoglicosídeos, a gentamicina foi considerada marco na história dessa classe de antibióticos devido sua ampla atividade contra várias espécies de bactérias, inclusive a *Pseudomonas aeruginosa*. A partir de sua descoberta, a gentamicina se tornou um grande estímulo para a pesquisa de novos antibióticos com espectro de ação semelhante, como a tobramicina que foi descoberta em 1968 e a sisomicina em 1970, sendo estes mais ativos contra algumas espécies bacterianas. Porém, o aparecimento de efeitos tóxicos com a utilização do fármaco na terapia de doenças graves, resultou na necessidade de realizar estudos com o objetivo de entender o motivo das reações adversas ocorridas durante o tratamento. Sendo assim, no final da década de 60, começaram a surgir estudos comprovando os efeitos nefrotóxicos e ototóxicos da gentamicina (PINSETTA, 2010; COUTINHO, 2012).

A gentamicina pertence à classe dos aminoglicosídeos, e é um antibiótico natural de ação bactericida obtido a partir da fermentação da *Micromonospora purpurea* ou da *Micromonospora echinospora* e constitui uma mistura complexa que contém gentamicina C1, gentamicina C1-a e gentamicina C2. Algumas apresentações comerciais contêm, ainda, pequenas quantidades de gentamicina C2-a e gentamicina C2-b (BAGGIO, 2007; TAVARES, 2007; SANTOS, 2008).

A gentamicina é o aminoglicosídeo mais comumente utilizado no tratamento de infecções graves causadas por bacilos gram-negativos aeróbios e também possui ação limitada contra algumas bactérias gram-positivas. É o antibiótico de escolha entre os antibióticos da mesma classe terapêutica devido à longa experiência com sua utilização na terapia, seu baixo custo e baixo potencial de indução à resistência bacteriana. Porém sua utilização é muitas vezes limitada na prática clínica por

possuir uma estreita margem terapêutica o que lhe confere elevado potencial para induzir a toxicidade (GOODMAN, 2007; MAGALHÃES, 2012).

Dentre os efeitos tóxicos relacionados com a terapêutica utilizando a gentamicina, a nefrotoxicidade é o mais frequente, principalmente quando este fármaco é administrado em grupos de risco como, por exemplo, idosos, neonatos, pacientes febris, com alterações da volemia, insuficiência renal ou terapêutica concomitante com outros fármacos potencialmente nefrotóxicos. A nefrotoxicidade está relacionada com a redução da excreção da droga pelo organismo, o que pode resultar em outro grave efeito tóxico relacionado com a terapia utilizando a gentamicina, a ototoxicidade (CARVALHO, *et al.*, 1996; MAGALHAES, 2012).

Apesar de conferir reações adversas que muitas vezes podem ser irreversíveis, a gentamicina continua sendo frequentemente utilizada na prática clínica devido à sua elevada eficácia na terapia contra vários agentes. A escolha da terapia utilizando esse antibiótico deve permitir que o tratamento obtenha o máximo de eficácia, porém com incidência mínima de efeitos adversos. Sendo assim, torna-se essencial a monitorização sérica desse fármaco com o objetivo de assegurar ótimas concentrações terapêuticas e minimizar os riscos de efeitos adversos que a droga pode causar (CARVALHO, *et al.*, 1996; Rodriguez *et al.*, 2010).

A monitorização terapêutica da gentamicina objetiva otimizar o tratamento, evitando ou detectando precocemente a ocorrência de toxicidade causada por esse fármaco, bem como as possíveis interações medicamentosas imprevisíveis dando suporte para a individualização da terapêutica. Sendo assim, a adoção de protocolos clínicos para avaliar a eficácia e a segurança do tratamento é considerada uma medida essencial para auxiliar na decisão terapêutica, visando sempre minimizar os riscos de toxicidade e alcançar a eficácia da terapêutica (MARTINS, STARLING, BORGES, 2005; ROCHA *et al.*, 2003; NETO, 2010).

O objetivo geral deste trabalho é elaborar um estudo bibliográfico sobre o uso da gentamicina no tratamento de doenças graves causadas por microrganismo aeróbio gram-negativo e alguns gram-positivos e demonstrar a importância da monitorização terapêutica deste antimicrobiano que possui uma estreita faixa terapêutica. Podemos

analisar e comparar os regimes terapêuticos utilizados na administração da gentamicina, sendo eles: o regime de dose única diária (a cada 24h) e doses múltiplas (a cada 8h), tanto em termos de monitorização farmacocinética, como de segurança (MAGALHAES, 2012).

No presente trabalho serão abordados tópicos importantes como: uso clínico da gentamicina, protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, fórmula estrutural da gentamicina, farmacocinética e farmacodinâmica do fármaco, interações medicamentosas, mecanismo de ação, mecanismo de resistência, reações adversas, ações específicas e monitorização terapêutica da gentamicina.

Foi realizada uma revisão de literatura sobre o tema proposto, onde foram obtidos dados de artigos científicos e livros relacionados com o tema gentamicina – aminoglicosídeos, no período de agosto a outubro de 2013. O método utilizado no estudo inclui análise de informações preferencialmente dos últimos 10 anos obtidas a partir de bases de dados como SCIELO E DeCS pesquisados no Portal de Pesquisa da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando o descritor: gentamicina. Também foi realizada busca de informações sobre o tema nos sites do Ministério da Saúde, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e na bula do medicamento. O material bibliográfico constitui-se de 27 referências.

2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Características gerais e fórmula estrutural da Gentamicina

A fórmula estrutural dos aminoglicosídeos em geral é constituída por dois ou mais aminoacúcares unidos por ligação glicosídica ao núcleo de hexose ou aminociclitol.

A gentamicina possui 2 aminoacúcares, sendo que 3-aminoaçúcar corresponde à garosamina e a hexose corresponde à 2-desoxiestreptamina, como demonstrado na figura 1 (GOODMAN, 2007; MAGALHÃES, 2012).

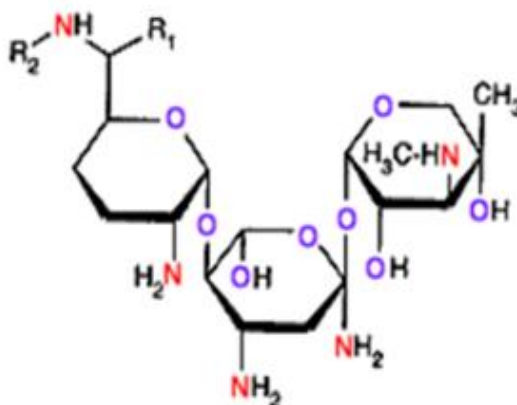


FIGURA 1 - Estrutura química da gentamicina (C₂₁H₄₃N₅O₇)
Fonte: COSENZA, 2010

A gentamicina é comercializada na forma de sulfato e apresenta-se comercialmente sob a forma de uma mistura de sais de sulfato de gentamicina C1, C1-a e C2. A droga encontra-se em diferentes formulações farmacêuticas, sendo as forma injetável intramuscular e intravenosa, colírios e pomadas oftálmicas e formulações tópicas na forma de pomadas e cremes. Pode ser encontrada em formulações vinculada com outras substâncias ativas, como por exemplo, a indometacina e a dexametasona. Seu medicamento de referência comercializado é a Garamicina[®] (GOODMAN, 2007; TAVARES, 2007; SANTOS, 2008).

Na tabela 1, podemos verificar as formas farmacêuticas encontradas da gentamicina no Brasil:

TABELA 1
Formas farmacêuticas da gentamicina

Forma farmacêutica	Concentração da droga
Solução injetável	10; 20; 30; 40; 60; 62,5; 80; 84; 140; 160 e 280 mg/dl
Solução oftálmica	1mg/ml, 5 mg/ml
Pomada oftálmica	1 mg/g, 3 mg/g, 5 mg/g
Crems e pomadas	1 mg/g, 10 mg/g

Fonte: ANVISA, 2003

2.2 Uso clínico da Gentamicina

A gentamicina tem sido usada para o tratamento de várias doenças, sendo seu maior emprego em tratamento de infecções de intensa a moderada gravidade, como na septicemia, meningites purulentas, pielonefrites e em alguns limitados processos causados por bacilos gram-positivos (CRAIG, STITZEL, 2005).

Na tabela 2 estão relacionadas algumas das principais doenças que utilizam a gentamicina no seu tratamento:

TABELA 2
Principais doenças que utilizam a gentamicina

Doença que utiliza a gentamicina	Observações
Infecções do trato urinário	Elevada concentração da droga nesse setor orgânico, resultando em alto percentual de cura.
Pneumonia	Geralmente a gentamicina é administrada em combinação com um antibiótico β -lactâmico quando o principal agente etiológico for microorganismo aeróbio gram-negativo resistente a vários fármacos.
Meningites	Geralmente utilizada nas infecções causadas por microorganismo gram-negativo resistente aos antibióticos β -lactâmico.
Peritonite	Associada à diálise peritoneal.
Endocardite bacteriana	Geralmente a gentamicina é associada à vancomicina ou penicilina.
Sepses	Muitas vezes a gentamicina é recomendada para pacientes febris com granulocitopenia e nas infecções causadas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . No caso de sepses, deve-se utilizar o antibiótico por tempo limitado para evitar a sua toxicidade.
Infecção de artroplastia de joelhos e quadril	Utilizado como profilaxia, a gentamicina é impregnada em cimento ortopédico e em pérolas de metacrilato.

Doença que utiliza a gentamicina	Observações
Infecções oftalmológicas	A gentamicina consegue alcançar concentrações elevadas no saco conjutival, sendo eficaz contra vários patógenos bacterianos típicos causadores da conjuntivite. A gentamicina é utilizada na forma farmacêutica de colírios e pomadas oftálmicas.
Foliculite, furunculose, paroníquia; infecções epidérmicas brandas (profilaxia e tratamento) causadas por estreptococos; úlcera dérmica	Gentamicina utilizada na forma farmacêutica de pomada e/ou creme.

Fonte: (CRAIG, STITZEL, 2005; GOODMAN, 2007; MAGALHAES, 2012; MANTECORP, 2005; TAVARES, 2007)

2.3 Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas

O estabelecimento de protocolos de tratamento permite padronizar as diretrizes clínicas na abordagem das doenças, estabelecendo critérios de diagnóstico, a forma de tratamento com suas doses adequadas e mecanismos para o monitoramento clínico, com o objetivo de atingir a eficácia do tratamento e evitar os possíveis efeitos adversos. Entretanto, o sucesso de um protocolo depende do cumprimento dos métodos desenvolvidos para a terapia, a divulgação para a equipe e a adesão dos profissionais envolvidos no tratamento. Para obter um resultado satisfatório é importante que a amostra de sangue para a análise da concentração sérica do fármaco seja feita no tempo correto, que o laboratório forneça os resultados corretos e em tempo hábil, que o medicamento seja administrado no período e nos horários pré-estabelecidos e que os profissionais sejam capazes de acompanhar, identificar e solucionar os possíveis danos que a terapia pode causar, visando sempre a eficácia do tratamento (CARVALHO, *et al.*, 1996; BRASIL, 2010;).

O sulfato de gentamicina está incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) classificado como Componente Básico de Assistência Farmacêutica, sob a forma farmacêutica de solução injetável 10 mg/mL e 40 mg/mL, colírio 5 mg/mL e pomada oftálmica 5 mg/g. O medicamento está indicado para o tratamento de infecções hospitalares graves causadas por bacilos Gram negativos aeróbios e *Enterococcus sp.*, para o tratamento adjuvante de tracoma e nas infecções oftálmicas causadas por bacilos Gram-negativos aeróbios (BRASIL, 2010).

A posologia recomendada para a administração em pacientes adultos com infecções graves é de 4 a 7 mg/kg/dia, 1 vez ao dia, por 7 a 10 dias, com dose máxima de 15 mg/kg/dia. Para pacientes em hemodiálise recomenda-se a administração de 1,0 a 1,7 mg/kg após cada sessão de diálise (BRASIL, 2010).

Em crianças prematuras e neonatos com até uma semana de vida, a dose recomendada é de 2,5 mg/kg a cada 12 horas. Em pacientes neonatos após uma semana até 5 anos, seria de 2,5 mg/kg a cada 8 horas. E em pacientes nesta mesma faixa etária que realiza hemodiálise seria de 2,0 mg/kg após cada sessão (BRASIL, 2010).

Para pacientes com insuficiência renal crônica recomenda-se o ajuste de dose, devendo ser mantida a dose usual e aumentar o intervalo entre as administrações de acordo com a depuração de creatinina endógena, conforme demonstrado na tabela 3:

TABELA 3

Depuração de creatinina endógena X intervalo de doses

Depuração de creatinina endógena	Intervalo de dose
Superior a 50 mL/minutos	De 8 a 12 horas
Entre 10 e 50 mL/minutos	De 12 horas
Inferior a 10 mL/minutos	De 24 horas

Fonte: BRASIL, 2010.

Para uso oftálmico em adultos e crianças, recomenda-se aplicar o sulfato de gentamicina na forma de pomada 5 mg/g em pequenas quantidades nas áreas afetadas dos olhos de 2 a 3 vezes ao dia, enquanto necessário. Na forma

farmacêutica de colírio 5 mg/mL, recomenda-se pingar 1 a 2 gotas nos olhos afetados a cada hora, enquanto necessário (BRASIL, 2010).

Como a gentamicina é um fármaco com estreita faixa terapêutica, é importante realizar a monitorização do fármaco, avaliando as concentrações mínimas e máximas alcançadas pela droga na corrente sanguínea a fim de evitar doses subterapêuticas e doses tóxicas. A administração de fármacos que possam interferir na terapia com a gentamicina deve ser bem avaliada, com o objetivo de evitar as possíveis interações medicamentosas que podem em muitos casos causar efeitos tóxicos ao paciente (GOODMAN, 2007).

A margem terapêutica referente à gentamicina irá se diferenciar de acordo com seu regime posológico utilizado. Com o regime de doses múltiplas, considera-se o valor de concentração máxima entre 4 a 10 µg/mL, enquanto a concentração mínima deve estar entre 1 e 2 µg/mL. O regime de dose única diária pode alcançar concentração máxima de 3 a 4 vezes mais altas do que o pico atingido com o esquema de doses múltiplas, podendo estar compreendida entre 12 a 20 µg/mL (GOODMAN, 2007; MACHADO, 2008).

2.4 Farmacocinética

2.4.1 Absorção

Os aminoglicosídeos possuem caráter policatiônico, sendo substâncias solúveis em água e estáveis em pH 6 a 8, o que impede sua absorção no trato gastrointestinal após administração oral. Para conseguir efeito antibacteriano sistêmico, é necessário que a droga seja administrada por via parenteral (OLIVEIRA, CIPULLO, BURDMANN, 2006; MACHADO, 2008).

A gentamicina administrada pela via intramuscular é rapidamente absorvida, alcançando concentrações plasmáticas máximas em 30 a 90 minutos após a sua administração. Por via intravenosa a droga atinge sua concentração máxima após 30 minutos, porém devido aos elevados e rápidos níveis séricos que a droga atinge,

esta via de administração é mais indicada em casos de pacientes com infecções de alta gravidade (MACHADO, 2008; TAVARES, 2007).

A gentamicina para aplicação tópica está disponível na forma de pomada e creme, sendo a absorção da forma farmacêutica em creme mais rápida em comparação com a pomada (GOODMAN, 2007).

2.4.2 Distribuição

Devido a sua natureza polar e baixa ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 30%) e teciduais, a distribuição da gentamicina é considerada baixa e corresponde somente ao líquido extracelular (STIEZEL, 2005; TAVARES, 2007).

Por se tratar de poliótiões, a gentamicina atravessa muito mal as membranas celulares, não alcançando concentrações significativas no líquido intra-ocular e no líquido cefalorraquidiano após injeção intravenosa. Por outro lado são encontradas elevadas concentrações desse fármaco no córtex renal, na endolinfa e na perilinfina da orelha interna, o que pode contribuir para a nefrotoxicidade e a ototoxicidade (STIEZEL, 2005; GOODMAN, 2007).

A gentamicina ultrapassa a barreira placentária, podendo haver acúmulo no plasma fetal e líquido amniótico, o que pode resultar em nefrotoxicidade e ototoxicidade, além de outras más formações congênitas (MELO, DUARTE, SOARES, 2012).

2.4.3 Metabolismo e eliminação

Como não penetra na maioria das células, a gentamicina não sofre metabolismo significativo. A meia vida sanguínea da droga é de duas a três horas em pacientes com função renal normal (STIEZEL, 2005).

A eliminação do fármaco é feita por via renal, por meio de filtração glomerular. Em pacientes com função renal comprometida, esta eliminação pode ser significativamente reduzida, como em pacientes com insuficiência renal, idosos e recém-nascidos, principalmente os prematuros onde a droga geralmente não é excretada e sofre acúmulo. Devido à redução de depuração renal, nestes casos deve haver a seleção de doses adequadas para cada paciente com o objetivo de diminuir o risco de toxicidade (GOODMAN, 2007; STIEZEL, 2005).

2.5 Interações medicamentosas

Por possuir um estreito índice terapêutico, o uso concomitante da gentamicina com outras drogas deve ser feita com extrema cautela, evitando o risco de outras reações indesejadas, como o aumento da nefrotoxicidade, a inativação do fármaco, entre outros. Na tabela 4, podemos verificar alguns medicamentos que possuem interação quando utilizado concomitantemente com a gentamicina.

TABELA 4

Possíveis interações medicamentosas no tratamento utilizando a gentamicina

Fármaco	Interação
Anfotericina B	Aumento da nefrotoxicidade.
Cefepime/ cefalotina/ ceftazidima/ ceftriaxona	
Clindamicina	
Imipinem/cilastatina	
AINES: diclofenaco/ibuprofeno/naproxeno	
Verapamil	Diminuição da nefrotoxicidade devido à possível proteção renal pelo verapamil.
Indometacina	Eventual aumento dos níveis séricos da gentamicina.
Dopamina	Eventual diminuição dos níveis séricos da gentamicina.

Fármaco	Interação
Penicilinas	Inativação dos dois antibióticos.
Furosemida	Possível aumento da nefrotoxicidade e ototoxicidade.
Vancomicina	
Polimixina B	Aumento do risco de paralisia respiratória e disfunção renal.

Fonte: OLIVEIRA, 2009; MAGALHÃES, 2012

2.6 Mecanismo de ação

A gentamicina é um aminoglicosídeo de ação bactericida agindo na inibição da síntese protéica. A destruição da bactéria é considerada dose-dependente, ou seja, quanto maior a concentração da droga, maior a taxa de destruição da bactéria. O efeito pós-antibiótico também é uma característica comum dos aminoglicosídeos, isto é, apresenta uma atividade bactericida residual mesmo após a queda da concentração sérica abaixo da concentração inibitória mínima (CIM), sendo a duração desse efeito também dependente da concentração do fármaco. Por ser diretamente dependente da concentração atingida do antimicrobiano, a administração em regime de dose única diária demonstra potencializar maior efeito pós-antibiótico por alcançar doses iniciais mais elevadas em intervalos prolongados (GOODMAN, 2007; MACHADO, 2008).

Conforme Machado (2008); Santos (2008):

“Por serem compostos catiônicos, os aminoglicosídeos ligam-se a resíduos carregados negativamente que se encontram na membrana externa do microrganismo, em um processo passivo e que não depende de energia. Em seguida, o antibiótico difunde-se através das porinas existentes na membrana externa, entrando no espaço periplasmático. Para que a droga seja transportada através da membrana citoplasmática interna, é dependente de energia proveniente da cadeia respiratória, um processo dependente de oxigênio. Por esse motivo, pode explicar a diminuição da atividade dessas drogas em meio de anaerobiose. Uma vez no interior da célula, a droga se liga irreversivelmente à subunidade 30S do ribossomo da bactéria, levando a formação de proteínas erradas, alterando o funcionamento da membrana celular, resultando na morte do microrganismo.”

O mecanismo de ação referente aos três principais componentes da gentamicina C (C1, C1A e C2) são relativamente iguais, ligando-se à subunidade 30S do ribossoma no mesmo local, porém com diferentes afinidades. A gentamicina C1-a liga-se à subunidade 30S com afinidade superior à da gentamicina C2, enquanto a C1 é o componente que apresenta menor afinidade para o ribossoma (SANTOS, 2008).

2.7 Mecanismos de resistência

Devido à sua ampla utilização na terapêutica, pode ocorrer um aumento no número de cepas bacterianas resistentes à gentamicina. O mecanismo de resistência das bactérias aos aminoglicosídeos pode ocorrer de duas formas: natural ou adquirida. A resistência bacteriana adquirida pode ocorrer por três mecanismos distintos:

1. Alteração da permeabilidade da membrana citoplasmática, dificultando a penetração do antimicrobiano;
2. Produção de enzimas bacterianas que modificam e inativam o fármaco. Essas enzimas estão localizadas junto à membrana bacteriana, muito próximo às estruturas que auxiliam na penetração do fármaco na célula;
3. Falta de afinidade para o local de ação do antibiótico, devido a alteração na subunidade 30S do ribossomo, porém no caso da gentamicina esse mecanismo não é relevante já que o fármaco pode-se ligar às duas subunidades do ribossomo 30S e 50S (MACHADO, 2008, SANTOS, 2008).

2.8 Reações adversas

A administração da gentamicina pode levar a várias reações adversas como: náuseas, vômito, cefaléia, proteinúria transitória, aumento das transaminases e fosfatase alcalina, bloqueio neuromuscular, entre outros. Porém, os principais efeitos adversos relacionados com a utilização dessa droga são nefrotoxicidade e

ototoxicidade. A nefrotoxicidade é caracterizada pela redução da excreção do fármaco levando ao seu acúmulo nas células nefróticas, inclusive nas células mesangiais, causando uma desregulação nos mecanismos fisiológicos de filtração glomerular e tubular. Esse acúmulo da gentamicina pode levar ao aumento dos níveis séricos da creatinina, edemas intracelulares, apoptose e necrose das células do túbulo proximal. Geralmente a nefrotoxicidade é reversível com a suspensão da terapia nos primeiros sinais clínicos de injúria renal (TAVARES, 2007; SANTOS, 2008; MAGALHÃES, 2012;).

Conforme Moreira (2012); Tavares (2007):

“A nefrotoxicidade da gentamicina está relacionada com diversos fatores que devem ser levados em conta na escolha da terapia com este antibiótico. Dentre os fatores relacionados com o paciente, os mais importantes são a idade, função renal diminuída, gravidez, desidratação, redução da massa renal e disfunção hepática. A dosagem utilizada, tratamento prolongado e divisão de administração da droga são fatores relacionados com o tratamento que influenciam na maior ocorrência da nefrotoxicidade. A utilização da gentamicina com outros fármacos nefrotóxicos também deve ser observado na escolha do tratamento. Estudos relatam que o emprego da gentamicina em dose única auxilia na diminuição da nefrotoxicidade devido à rápida saturação dos receptores da droga no córtex renal, diminuindo o acúmulo intracelular da droga.”

A ototoxicidade é definida como dano aos sistemas coclear e/ou vestibular resultante de exposição a substâncias químicas. A ototoxicidade dos aminoglicosídeos está relacionada com o acúmulo progressivo da droga na perilinfa e na endolinfa da orelha interna, resultando na progressiva perda auditiva e disfunção vestibular. A gentamicina exerce efeito predominantemente vestibular, tendo como sinais clínicos tonturas, vertigens, náuseas, vômitos e alterações no equilíbrio (HYPPOLITO, OLIVEIRA, 2005; TAVARES, 2007).

Pacientes que fizeram múltiplos tratamentos utilizando a gentamicina ou outro aminoglicosídeos e paciente com algum comprometimento auditivo preexistente possuem maior tendência a desenvolver uma perda auditiva, podendo essa ser irreversível. Pacientes tratados com altas doses de gentamicina ou submetidos a tratamentos prolongados devem ser cuidadosamente monitorados assim que surgir os primeiro sinais clínicos da toxicidade, a fim de prevenir os possíveis danos que o acúmulo da droga pode causar (GOODMAN, 2007).

O bloqueio neuromuscular é considerado uma reação adversa que ocorre com menor frequência com a utilização da gentamicina. A administração de elevadas doses por via intramuscular ou intravenosa desse fármaco pode levar a bloqueios neuromusculares principalmente em pacientes que utilizam outras drogas com mesmo sítio de ação. O paciente pode apresentar quadro de fraqueza da musculatura respiratória, paralisia flácida, pupilas dilatadas e os reflexos neurológicos profundos podem estar normais, aumentados ou diminuídos (MOREIRA, LOPES, CARVALHO, 2004; SANTOS, 2008).

Devidos aos efeitos adversos que se correlacionam com a utilização da gentamicina, torna-se essencial a monitorização das concentrações séricas do fármaco para avaliar a posologia do fármaco no organismo, a fim de obter melhores efeitos terapêuticos e evitar a ocorrência de intoxicação.

2.9 Ação específica

A gentamicina é um aminoglicosídeo de amplo espectro, utilizado no tratamento de infecções graves causadas por bacilos gram-negativos aeróbios, principalmente as causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*. A sua ação contra microrganismos gram-positivos é limitada, no entanto, devido à existência de sinergismo, a gentamicina é utilizada em associação com antibióticos β -lactâmicos no tratamento das endocardites estreptocócicas e nas infecções causadas por enterococcus (CRAIG, STITZEL, 2005; TAVARES, 2007).

Geralmente, uma bactéria é sensível a um determinado antimicrobiano, quando o pico da concentração plasmática do fármaco for de 4 a 16 vezes superior a concentração mínima inibitória desta bactéria. A ação do antimicrobiano é dependente da distribuição e sua penetração sítio da infecção a partir da concentração plasmática (RECKZIEGEL, 2000)

Na tabela 5 podemos verificar os valores da concentração inibitória mínima (CIM) para alguns microrganismos dentro do espectro de ação da gentamicina:

TABELA 5
Atividade antimicrobiana da gentamicina

Gentamicina	
	CIM ($\mu\text{g/mL}$)
BACTÉRIAS GRAM-POSITIVAS	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.03-0.12
<i>Enterococcus faecalis</i>	2.0-4.0
BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS	
<i>Escherichia coli</i>	0.25-1.0
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1.0-2.0
<i>Klebsiella spp</i>	0.06-1.0
<i>Proteus mirabilis</i>	0.25-2.0
<i>Proteus vulgaris</i>	1.0-4.0
<i>Proteus morgani</i>	1.0-4.0
<i>Proteus rettgeri</i>	1.0-8.0
<i>Salmonella spp</i>	0.25-1.0
<i>Shigella spp</i>	1.0-2.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.25-2.0
<i>Serratia marcescens</i>	0.25-0.5

Fonte: MACHADO, 2008

Pode-se verificar que a concentração inibitória mínima para a maioria dos microrganismos sensíveis varia de 0,03 a 2 $\mu\text{g/mL}$. O efeito pós-antibiótico é uma característica favorável na administração dos aminoglicosídeos, uma vez que o crescimento bacteriano não recomeça imediatamente quando a concentração do fármaco fica abaixo da concentração inibitória mínima, permitindo sua utilização uma vez ao dia ao invés de doses múltiplas (ANVISA, 2003; MACHADO, 2008).

2.10 Monitorização terapêutica

A monitorização terapêutica dos fármacos consiste na utilização conjunta de concentrações séricas e critérios farmacocinéticos e farmacodinâmicos, com o objetivo de otimizar os regimes farmacoterapêuticos na individualização posológica e minimizar ou evitar os possíveis efeitos tóxicos da droga. A monitorização traz como vantagem a possibilidade de ajustes nas doses do medicamento com a individualização da dose para cada paciente (ROCHA, *et. al*, 2003).

A gentamicina é um fármaco que possui estreita faixa terapêutica, ou seja, apresenta uma pequena variação entre a concentração terapêutica e a tóxica, sendo essencial a sua monitorização sérica para assegurar ótimas concentrações terapêuticas e evitar efeitos secundários como nefrotoxicidade e ototoxicidade.

A variabilidade inter e intra-individual observada na farmacocinética do fármaco e as condições fisiopatológicas do paciente são fatores que exigem um maior acompanhamento da terapia. O fato de a droga depender fundamentalmente da função renal para sua eliminação também é um problema encontrado na escolha da terapia. Em recém-nascido a monitorização de fármacos, embora seja de extrema necessidade para prevenção da toxicidade, é especialmente complicada devido ao fato de se tratar de uma faixa etária onde os indivíduos apresentam uma enorme instabilidade e complexidade, diminuindo dessa forma, a capacidade preditiva dos regimes posológicos. Sendo assim, torna-se importante a monitorização da dose, dos efeitos clínicos e das concentrações sanguíneas deste fármaco (OFUCHI *et al.*, 2006; MAGALHAES, 2012).

Vários estudos demonstraram que o esquema de tratamento utilizando a gentamicina em dose única estaria associado à menor toxicidade, menor custo, maior facilidade de administração e com a mesma eficácia comparando com os esquemas de múltiplas doses. Porém, independente da escolha de dose única ou doses múltiplas, é importante a monitorização das concentrações plasmáticas da droga, a fim de garantir nível terapêutico adequado e evitar concentrações tóxicas. Para esquema de doses múltiplas (2 a 3 doses diárias), recomenda-se a determinação da concentração plasmática mínima e máxima. A amostra para concentração mínima deve ser obtida imediatamente antes da administração da próxima dose, enquanto a amostra para a concentração máxima deve ser obtida 30 minutos após a infusão intravenosa e 60 minutos após administração intramuscular (GOODMAN, 2007).

Para esquema de dose única diária também é importante realizar a monitorização de suas concentrações, a fim de verificar se o fármaco está sendo depurado ou está acumulando. Embora as concentrações máximas sejam três a quatro vezes mais

altas em relação ao pico obtido com um esquema de doses múltiplas, estudos ainda demonstram que este esquema resulta em menor efeito tóxico ao paciente e com mesma efetividade que o esquema de doses múltiplas (GOODMAN, 2007).

Na figura abaixo podemos verificar um exemplo onde apresenta a maior eficácia com a utilização do esquema em dose única diária da gentamicina em relação ao esquema de doses múltiplas, a cada 8 horas:

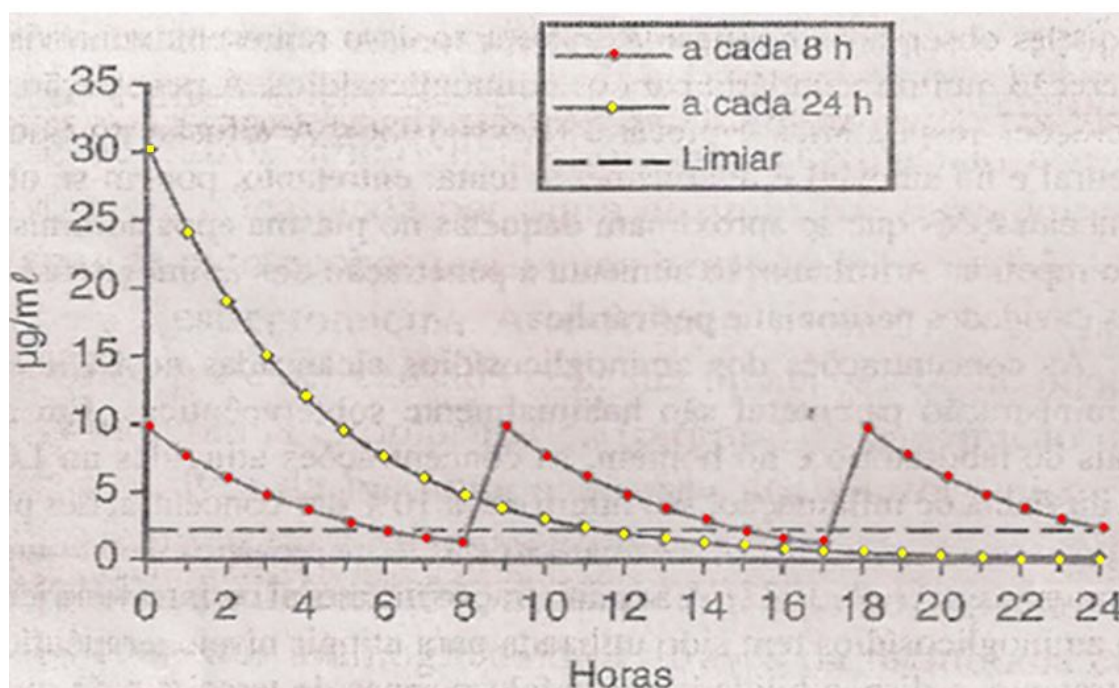


FIGURA 2 - Comparação da concentração plasmática da gentamicina em doses múltiplas e dose única diária em µg/mL X horas

Fonte: GOODMAN, 2007.

O gráfico demonstra as concentrações plasmáticas em µg/mL, após administração intravenosa de 5,1 mg/kg em um paciente hipotético, em dose única (a cada 24h) e em doses múltiplas (de 8 em 8h). O limiar de toxicidade foi de 2 µg/mL, referente à concentração máxima recomendada (GOODMAN, 2007).

Pode-se verificar que o esquema de dose única, apesar de apresentar concentrações iniciais mais elevadas, proporciona um período de 12 horas onde as concentrações plasmáticas do fármaco caem abaixo do limiar de toxicidade (2 µg/mL) em comparação com o esquema de doses a cada 8 horas, explicando a

menor toxicidade desse esquema. Por ter atividade bactericida e efeito pós-antibiótico diretamente relacionado com a concentração máxima alcançada, a concentração inicial mais elevada referente ao esquema de dose única diária explica a maior eficácia desse esquema de dose em comparação com o esquema de doses múltiplas (a cada 8 horas), mesmo apresentado um período onde as concentrações plasmáticas do fármaco estão abaixo da CIM (GOODMAN, 2007).

No âmbito hospitalar, a determinação quantitativa da gentamicina em soro ou plasma humano é feita através de técnicas laboratoriais que visam sensibilidade, especialidade e menor custo. Os kits de ensaios comerciais, como os imunoensaios, a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC), a cromatografia gasosa (GC) e os radioimunoensaios são exemplos de métodos analíticos utilizados na monitorização farmacocinética de fármacos. Um exemplo de método utilizado para determinar a concentração plasmática da gentamicina é o imunoensaio de inibição turbidimétrica melhorada por partículas (DADE BEHRING, 2001 MAGALHAES, 2012).

3 CONCLUSÃO

A gentamicina é um antibiótico utilizado no tratamento de doenças graves no âmbito hospitalar, devido seu baixo custo e eficácia contra bactérias gram-negativas aeróbias. Suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas demonstram que este fármaco necessita de maior cautela na sua terapia devido a reações adversas graves, muitas vezes irreversíveis, que o fármaco pode causar.

Por ter uma estreita faixa terapêutica, a monitorização terapêutica da gentamicina torna-se uma medida importante para assegurar ótimas concentrações plasmáticas do fármaco e minimizar os riscos de efeitos adversos, principalmente a nefrotoxicidade e a ototoxicidade. A variabilidade inter e intra-individual observada na farmacocinética do fármaco e as condições fisiopatológicas do paciente são fatores que exigem um maior acompanhamento da terapia. O emprego desse fármaco no tratamento de pacientes considerados grupo de risco, como por exemplo, os idosos, recém-nascidos, pacientes com insuficiência renal e em uso concomitante de outro fármaco potencialmente tóxico, deve ser muito bem acordado devido a fatores que já os predispõem a desenvolver maiores complicações associado às possíveis reações adversas causadas pela gentamicina.

De acordo com estudos realizados, verificou-se que o esquema de dose única diária possui menor custo, maior facilidade de administração e confere a mesma eficácia comparado ao esquema de múltiplas doses. Porém, independente da escolha do uso terapêutico, seja dose única ou doses múltiplas, é importante a monitorização das concentrações plasmáticas da droga, a fim de garantir nível terapêutico adequado e evitar a toxicidade.

REFERÊNCIAS

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). **Fármacos utilizados em infecções.** 2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/infeccao.html#_Toc24793946> Acesso em: 24 set. 2013.

BAGGIO, Carla Luiza. **Análise Microscópica das Células Ciliadas Externas no Uso da Gentamicina.** 2007. 63f. Dissertação (Mestrado em Distúrbio da Concentração Humana, Área de Concentração em Audiologia Clínica) – Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2007. Disponível em: <http://cascavel.cpd.ufsm.br/tede/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=1681>. Acesso em 28 Ago. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome.** 2. ed. Brasília, 2010. 400 p. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN.pdf>>. Acesso em 01 out. 2013.

CARVALHO, A., *et al.* **Monitorização individualizada da terapêutica com gentamicina por métodos farmacocinéticos.** Acta Médica Portuguesa 1996; 9: 187-195. Disponível em: <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/2609/2021>. Acesso em: 05 set. 2013.

COSENZA, Gustavo Pereira. **Efeito do Extrato Bruto das Folhas de *Echinodorus macrophylluse* de Frações Semipurificadas sobre a Função Renal em Ratos com Necrose Tubular Aguda Induzida por Gentamicina.** 2010. 95f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/ICBD-8A7JCY/disserta_o_de_mestrado_final_gustavo_cosenza.pdf?sequence=1> Acesso em 13 set. 2013.

COUTINHO, Anna Gabrielle Gomes. **Efeitos do Antibiótico Aminoglicosídeo Gentamicina em Células Tubulares Renais (MDCK – C11).** 2012. 58f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia) – Departamento de Fisiologia, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, CURITIBA, 2012. Disp em: <<http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/handle/1884/28576/R%20-%20D%20-%20ANNA%20GABRIELLE%20GOMES%20COUTINHO.pdf?sequence=1>> Acesso em 13 set. 2013.

CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. **Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 815 p.

DADE BEHRING LTDA. **Cartucho de reagente Flex® Gentamicina**. São Paulo, dez. 2001. Bula kit reagente.

GOODMAN, Louis Sanford; GILMAN, Alfred; BRUNTON, Laurence L.; LAZO, John S.; PARKER, Keith L. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2007. 1821 p.

HYPOLITO, M.A.; OLIVERIA, J.A.A. Ototoxicidade, otoproteção e autodefesa das células ciliadas da cóclea. **Revista Médica**. Ribeirão Preto, v.38, n.3/4, p.279-289, jul./dez. 2005. Disponível em: http://revista.fmrp.usp.br/2005/vol38n3e4/8_ototoxicidade.pdf. Acesso em: 22 set. 2013.

MACHADO, Maria Luisa de Moraes. **Monitorizacao Farmacocinética de Gentamicina num Serviço de Medicina Interna**. 2008. 98f. Dissertação (Mestrado em Farmácia hospitalar) – Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, 2008. Disp. Disponível em: http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/219/1/20038_ULFACD000223_TM.PDF>. Acesso em 10 set. 2013.

MAGALHÃES, Paulo Ricardo Machado. **Análise da Monitorização Farmacocinética da Gentamicina nos Serviços Farmacêuticos do CHCB Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia Comunitária**. 2012. 140f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2012. Disponível em: <<http://www.fcsaude.ubi.pt/thesis/upload/0/1051/relatriopaulomagalhe.pdf>>. acesso em 13 set. 2013.

MANTECORP. **Garamicina**. Rio de Janeiro, jan. 2005. Bula de medicamento.

MARTINS, Maria Auxiliadora Parreiras, STARLING, Sêrgia Maria e BORGES, Siura Aparecida. **Utilização de gentamicina no tratamento de neonatos atendidos em uma maternidade pública da região metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais (1999)**. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, 2005, vol.41, no.1, p.109-117. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322005000100013>. Acesso em 29 ago. 2013.

MELO, Vivianne Vieira; DUARTE, Izabel de Paula; SOARES, Amanda. **Guia de antimicrobianos**. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, 1.ed, 2012. Disponível em:

<http://www.hc.ufg.br/uploads/138/original_Guia_de_Antimicrobianos_do_HC-UFG.pdf> Acesso em 13 set. 2013.

MOREIRA, M.E.L.; LOPES, J.M.A.; CARVALHO, M. **O recém-nascido de Alto Risco: Teoria e Prática do Cuidar**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2004. 564 p. Disponível em: <<http://books.scielo.org/id/wcgvd/pdf/moreira-9788575412374-00.pdf>> Acesso em: 25 set. 2012.

MOREIRA, Maria Margarida Miranda. **Efeitos Hepatotóxicos e Nefrotóxicos dos Antibióticos**. 2012. 69f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade Ciências da Saúde, Porto, 2012. Disponível em: <http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3566/3/T_MariaMoreira.pdf>. Acesso em 15 set. 2013.

NETO, Maurílio Pacheco. **Desenvolvimento de Metodologia para Monitorização Terapêutica da Azatioprina por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência-UV (HPLC-UV) em Transplantados Renais**. 2010. 134F. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina de São Paulo, São Paulo, 2010. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/premio_medica/2010/mencoes/trabalho_completo_maurilio_pacheco_netto.pdf> Acesso em 22 set. 2013.

OFUCHI, A. S. *et al.* **Monitorização Terapêutica na Medicação de Uso**. In: CONGRESSO DE FARMÁCIA DE MARINGÁ. Arq Mundi. 2007;11(Supl 1). [Resumos]. Maringá. 2006. Disponível em: <http://www.mudi.uem.br/arqmudi/volume_11/suplemento_01/Ofuchi%20etal2.pdf> Acesso em 28 ago. 2013.

OLIVEIRA, Helder Cassio. **Guia Prático das Interações Medicamentosas dos Principais Antibióticos e Antifúngicos Utilizados no Hospital Universitário Julio Muller**. Cuiabá. 2009. Disponível em: <<http://www.ufmt.br/hujm/arquivos/9e607f98a1527ce41706f770014d330b.pdf>> Acesso em 14 set. 2013.

OLIVEIRA, João Fernando P., CIPULLO, José Paulo, BURDMANN, Emmanuel A. **Nefrotoxicidade dos Aminoglicosídeos**. *Braz J Cardiovasc Surg* 2006; 21(4): 444-452. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbccv/v21n4/a15v21n4.pdf>> Acesso em 29 ago. 2013.

PINSETTA, Flávio Roberto. **Síntese e relação estrutura-toxicidade de derivados aminoglicosídeos como potenciais protótipos na busca de um fármaco seguro para o tratamento da Doença de Ménière**. 2010. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010. Disponível em:

<<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60138/tde-03052010-182901/>>.
Acesso em: 2013-07-07.

RECKZIEGEL, Roberto. **Dose Única versus Dose Fracionada Diária de Dentamicina:** Concentração de Gentamicina na Bile e sua Relação com a Concentração Inibitória Mínima das Bactérias responsáveis pelas Infecções das Vias Biliares. 2000. 29f. Dissertação (Mestrado em gastroenterologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2000. Disponível em: <www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/3327/000336360.pdf> Acesso em 11 set. 2013.

ROCHA, M. J. *et al.* **Recém-nascidos e monitorização sérica de gentamicina.** Acta Médica Portuguesa. 2003, 16: 389-394. Disponível em: <http://rihuc.huc.min-saude.pt/bitstream/10400.4/237/1/RID20%20Acta%20Med%20Port%20389.pdf>. Acesso em 22 ago. 2013.

Rodríguez, S. *et al.* **Efectos ototóxicos de los antibióticos aminoglucósidos.** Revista CENIC. Ciências Biológicas, 2010, v 41: p.1-9. Disponível em: <http://www.redalyc.org/pdf/1812/181220509019.pdf>. Acesso em 23 set. 2013.

SANTOS, Lúcia Helena Moreira Lírio Matias. **Análise Automática de Gentamicina por Quimiluminescência.** 2008. 76f. **Dissertação** (Mestrado em Controle de Qualidade) – Universidade de Farmácia da Universidade do Porto, Porto, 2008. Disponível em: <<http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/20774/2/DISSERTA%C3%83O.pdf>> - Acesso em 09 set. 2013.

TAVARES, Walter. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico.** Edição revista e atualizada. São Paulo: Atheneu, 2007.