

MORFOMETRIA DO BAÇO DE COELHOS NOVA ZELÂNDIA BRANCO TRATADOS COM GENTAMICINA

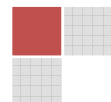
(Spleen morphometry of New Zealand White Rabbits treated with gentamicin)

Annita Morais GIRARDI¹, Maria Rita PACHECO², Marília Ferreira ROSA², Matheus
Henrique Magalhães SILVA²,
Silvana Martinez BARALDI-ARTONI², Fabiana Ribeiro BARREIRO³

¹Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - FCAV, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Jaboticabal, São Paulo, Brasil.

²Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - FCAV, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Jaboticabal, São Paulo, Brasil.

³Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - FCAV, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Jaboticabal, São Paulo, Brasil.



RESUMO

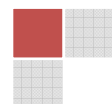
O objetivo deste estudo foi avaliar a morfometria dos corpúsculos esplênicos e seus centros germinativos da polpa branca pela determinação da área (μm^2), perímetro (μm), diâmetro máximo (μm), diâmetro mínimo (μm) e fator de forma em coelhos. O baço de dez coelhos tratados com gentamicina e dez controle (machos e fêmeas), foi processado histologicamente. A dose de gentamicina utilizada e o tempo de administração deste aminoglicosídeo foram adequados e condizentes à recomendação terapêutica. Este antibiótico não alterou a morfometria deste órgão e pareceu não ser imunodepressor.

Palavras-chave: aminoglicosídeo, baço, coelho, gentamicina, morfometria.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the morphometry of splenic corpuscles and its germinal center of the white pulp by determination of area (μm^2), perimeter (μm), and maximum and minimum diameter (μm) and shape factor in rabbits. The spleen of ten rabbits treated with gentamicin and ten control (males and females) were histologically processed. The gentamicin dosage and the time of administration of this aminoglycoside were adequate to therapeutic recommendation. This antibiotic did not caused alteration on the morphometry of the spleen and it seemed not to be an immunosuppressive drug.

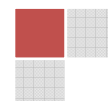
Key Words: aminoglycoside, gentamicin, morphometry, rabbit, spleen.



INTRODUÇÃO

O baço, histologicamente, pode ser definido como a maior massa de tecido linfático. O tecido conjuntivo associado de sua camada serosa se funde ao tecido conjuntivo denso de sua cápsula. É uma mistura de seios fagocitários, estroma de fibras reticulares e parênquima celular. O parênquima é formado por nódulos distribuídos pelo parênquima celular, a polpa branca e a polpa vermelha. Os nódulos linfáticos (corpúsculos esplênicos) e as bainhas linfáticas periarteriais (BLPA) formam a polpa branca. Uma arteríola, chamada às vezes de arteríola central, ocupa a região central ou paracentral dos nódulos (BANKS, 1992).

A polpa branca é formada por tecido linfático denso intimamente associado aos ramos das artérias trabeculares. Espessamentos nodulares, os corpúsculos esplênicos, estão homogeneamente distribuídos ao longo do percurso das artérias da polpa branca, estando intercalados com as bainhas linfáticas periarteriais. A composição, natureza e distribuição dos componentes celulares no corpúsculo esplênico são semelhantes aos dos nódulos linfáticos, formados pelo centro germinativo e pela coroa externa. Os nódulos primários (folículos) não têm centros germinativos. Os nódulos secundários são ativos, reativos e imunologicamente competentes e formados pelo centro germinativo e pela coroa externa. O centro germinativo contém várias células maduras e imaturas. As células dendríticas formam o retículo celular. Os tipos celulares predominantes são os linfócitos maduros e os linfoblastos, embora também estejam presentes os plasmócitos, as células dendríticas e os macrófagos. Os linfoblastos e sua descendência de linfócitos são as células B. Alguns linfócitos T estão presentes no limite entre o centro germinativo e a coroa. Estes centros são mais claros do que a coroa periférica devido à menor presença de células e por estas serem claras. Conforme os linfócitos são produzidos, eles migram periféricamente para formar a coroa ou o córtex do nódulo. Cada centro germinativo de nódulo esplênico está circundado pela camada do manto (zona do manto), a qual é contínua com a bainha periarterial. Na região limítrofe entre a polpa branca e a polpa vermelha, localiza-se a zona marginal, a qual consiste em seios,



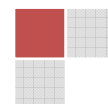
uma lâmina de células dendríticas, macrófagos e uma camada de células linfáticas. A bainha linfática periarterial e a zona marginal são regiões timo-dependentes, que são ocupadas pelas células T, secretoras de interleucinas e os corpúsculos esplênicos produzem células B (BANKS, 1992).

As regiões entre os corpúsculos esplênicos e as trabéculas são as regiões da polpa vermelha, assim denominada devido à intensa vascularização. A polpa vermelha é formada por seios esplênicos e por cordões esplênicos. Para Junqueira e Carneiro (2008), os cordões esplênicos, também chamados cordões de Billroth, são contínuos e de espessura variável conforme o estado local de distensão dos sinusóides. São constituídos por uma rede frouxa de células reticulares e fibras reticulares (colágeno tipo III) que contêm outras células, como macrófagos, linfócitos B e T, plasmócitos, monócitos, leucócitos granulócitos, além de plaquetas e eritrócitos. Os sinusóides esplênicos são revestidos por células endoteliais alongadas, com seu eixo maior paralelo ao sinusóide. Essa parede delgada e incompleta é envolvida por lâmina basal descontínua e por fibras reticulares dispostas no sentido transversal e em diversas direções, às quais se associam macrófagos.

O baço do coelho, à semelhança do baço dos roedores, evidencia a presença de megacariócitos em grande quantidade, o que demonstra a sua capacidade mielopoietica, ou seja, propriedade de gerar os glóbulos vermelhos. A sua função hemocitopoietica tende a tornar-se inativa no decurso da idade do animal (PACHECO et al., 2003).

Graças aos seus linfócitos T e B, macrófagos e células apresentadoras de antígenos, o baço é um importante órgão de defesa imunitária. Além destas funções, este órgão é um importante reservatório de sangue, está relacionado à destruição de eritrócitos velhos e anormais, atua na formação de pigmentos biliares, armazenamento de ferro e, possivelmente, em outras fases do metabolismo (SWENSON, 1988; JUNQUEIRA E CARNEIRO, 2008).

Os linfócitos podem ser classificados em dois tipos principais, com diversos subtipos de acordo com o local onde se diferenciam e com os diferentes receptores presentes em suas membranas. Nos linfócitos B (linfócito B e linfócito B da memória),



esses receptores são imunoglobulinas que segundo Roitt et al. (1999), na maioria dos mamíferos superiores, existem cinco classes distintas destas moléculas designadas como: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE e nos linfócitos T (linfócito T citotóxico, linfócito T *helper*, linfócito T supressor e linfócito T da memória) são moléculas protéicas chamadas TCR (*T-Cell Receptors*).

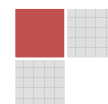
O parênquima do baço está constituído por 55% de linfócitos B situados nos corpúsculos esplênicos (nódulos secundários) da polpa branca e por 45% de linfócitos T localizados nas bainhas periarteriais da polpa branca (JUNQUEIRA E CARNEIRO, 2008) e, segundo Banks (1992), alguns linfócitos T estão presentes no limite entre o centro germinativo e a coroa dos corpúsculos esplênicos.

Os aminoglicosídeos formam um grupo de antibióticos de complexa estrutura química, que se assemelham entre si na sua atividade antimicrobiana, características farmacocinéticas e toxicidade. Os principais agentes incluem: gentamicina, estreptomicina, amicacina, tobramicina, netilmicina e neomicina (SPINOSA et al., 2002; RANG et al., 2004). A gentamicina é um antibiótico de amplo espectro derivada de espécies do actinomiceto *Micromonospora* (GILMAN, 1996).

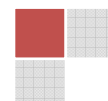
Os aminoglicosídeos podem produzir graves efeitos tóxicos relacionados com a dose, que podem aumentar com a duração do tratamento. Os principais riscos consistem em ototoxicidade e nefrotoxicidade (RANG et al., 2004). Adams (2003) relatou que os aminoglicosídeos são tóxicos, pois causaram alterações sobre as membranas lisossômica, mitocondrial e plasmática das células dos túbulos contorcidos proximais do néfron.

A literatura também informa que, além dos efeitos tóxicos dos aminoglicosídeos, os antibióticos podem interagir diretamente com o sistema imunológico, atuando como imunodepressor.

Entretanto, outros estudiosos sobre a influência dos antibióticos no sistema imune não evidenciaram efeitos imunodepressores para a gentamicina, como segue: Shcherbakova et al. (1977) evidenciaram que este aminoglicosídeo administrado por via intramuscular em doses múltiplas de 1 e 10 mg/kg, durante 6 a 14 dias, não alterou a



atividade fagocítica do sistema reticuloendotelial, macrófagos, da cavidade abdominal de camundongos. Porém, em doses de 20 e 40 mg/kg, houve alguma inibição da fagocitose pelos macrófagos dessa cavidade; Munster et al. (1977) comprovaram que a gentamicina estimulou levemente a síntese de DNA em culturas de linfócitos; Seklecki et al. (1978) demonstraram, in vitro, que 5 antibióticos aminoglicosídeos (gentamicina, amicacina, kanamicina, tobramicina e netilmicina) não alteraram a fagocitose de granulócitos; Khan et al. (1979) ao administrarem gentamicina em doses terapêuticas para adultos saudáveis, evidenciaram um aumento na migração casual de neutrófilos nestes indivíduos e um decréscimo transitório na migração quimiotática destes polimorfonucleares; Burgaleta et al. (1982) ao incubarem neutrófilos com 5 a 40µg/ml de gentamicina, notaram que não houve alteração da fagocitose ou da capacidade microbicida destes leucócitos, mas, ocorreu inibição da quimiotaxia em mais de 50% destas células; Kerk et al. (1983) ao tratarem com gentamicina camundongos irradiados, evidenciaram que as características das colônias esplênicas primárias em relação ao número, tamanho e histologia não foram alteradas; El-Hawary et al. (1984) notaram uma insignificante inibição da fagocitose in vitro de *Candida albicans* por neutrófilos humanos com gentamicina, a uma concentração equivalente à dose terapêutica usual; Venezio et al. (1985) concluíram que a administração deste antibiótico não induziu a disfunção de neutrófilos humanos, in vitro e in vivo; Ibrahim et al. (1988) verificaram, in vitro, que a gentamicina não alterou as respostas mitogênicas em linfócitos B e T do baço de camundongos e nos linfócitos do sangue periférico humano. In vivo, este aminoglicosídeo também não afetou a transformação de células esplênicas de camundongos em resposta ao mitógeno; Banerjee et al. (1991) observaram que a gentamicina aumentou a atividade fagocítica de polimorfonucleares em pacientes com anemia ferropriva e em voluntários normais, in vitro; Artsimovich et al. (1991) evidenciaram que a gentamicina suprimiu a resposta imune somente em camundongos não imunodeprimidos. Baseados nisto, concluíram que pode ser usada no tratamento de doenças, mesmo em presença de imunodeficiência; Aprikian et al. (1992) observaram, em camundongos, que este aminoglicosídeo, em doses bactericidas, suprimiu a

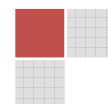


atividade dos macrófagos ou não os alterou. Todavia, em doses sub-bactericidas, aumentou a atividade fagocítica destas células; Van Bambeke et al. (1993) evidenciaram que a gentamicina influenciou pouco ou não influenciou a permeabilidade da membrana de lipossomos e de células cultivadas; Aoshiba et al. (1995) evidenciaram que a gentamicina não afetou a sobrevivência de neutrófilos isolados; Sakaeva e Lazareva (1998) verificaram que este aminoglicosídeo não alterou a atividade fagocítica de macrófagos e neutrófilos em camundongos normais; Sacha et al (1999) notaram que a gentamicina, em baixas concentrações (0,4 a 5,0 mg/L), não influenciou a fagocitose nem a destruição intracelular do material fagocitado por macrófagos peritonias de coelho e, em altas concentrações (40mg/L ou mais), inibiu significativamente a ativação dos macrófagos; Asha et al. (1999), ao estudarem os efeitos da gentamicina no baço e linfonodos de coelhos, não encontraram nenhum sinal de lesão celular ou citotoxicidade, nos cortes histológicos destes órgãos.

Assim, este trabalho objetivou pesquisar a possibilidade de ocorrência de lesões no baço, pelo uso deste fármaco, em animais de laboratório, mediante a morfometria dos corpúsculos esplênicos e dos seus centros germinativos da polpa branca, pois pensa-se, com base na literatura clássica, que a gentamicina, pela sua ligação aos fosfolípidos da membrana plasmática (Adams, 2003), possa desconfigurar o local de ligação das imunoglobulinas IgM e IgD ao plasmalema dos linfócitos B e assim prejudicar a recepção e a combinação com antígenos específicos e, por conseguinte, a defesa imunológica humoral e orgânica (ROITT et al., 1999; JUNQUEIRA E CARNEIRO, 2008).

MATERIAL E MÉTODOS

Para este estudo utilizou-se vinte coelhos adultos, com peso médio de 2,5 Kg, hípidos, da raça Nova Zelândia Branco, sendo cinco machos e cinco fêmeas. Estes animais foram mantidos em gaiolas metálicas individuais, dotadas de comedouros fixos e bebedouros automáticos, com água e alimentação *ad libitum*, ração para manutenção,



no biotério do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da FCAV, Campus de Jaboticabal, UNESP.

Para esta pesquisa, no 8º dia após sete dias de tratamento diário com 4,4 mg/kg de gentamicina (Gentocin[®]) subcutânea, os animais foram sacrificados e o baço de cinco machos e de cinco fêmeas tratados e de cinco machos e de cinco fêmeas controle, após coletado, foi fixado em solução de Bouin, por 24 horas, e processado, rotineiramente, para a inclusão em parafina. Após a microtomia semi-seriada, à espessura de 5µm, com intervalos de 1000 µm, os cortes histológicos foram corados pelas técnicas do Tricrômico de Masson (TOLOSA et al., 2003) e observados à microscopia de luz para a análise morfométrica. Este estudo foi realizado medindo-se 30 (trinta) corpúsculos esplênicos e os seus centros germinativos da polpa branca de cada animal, pela determinação em micrômetros (µm) de parâmetros tais como: área (µm²), perímetro (µm), diâmetro máximo (µm), diâmetro mínimo (µm) e fator de forma. Estas medidas foram efetuadas mediante o sistema analisador de imagens, Image Pro-plus, acoplado a um microscópio binocular, ambos da Olympus.

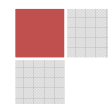
O fator de forma, cuja a fórmula é expressa matematicamente por: $\frac{(\text{perímetro})^2}{(4 \cdot \pi \cdot \text{área})}$

está programado, como os demais parâmetros, na memória do programa Image Pro-plus. O menor valor deste fator é igual a 1 (um), significando que a forma do citoplasma e/ou do núcleo se assemelha à forma de um círculo. Este fator é calculado, indiretamente, a partir da área do círculo, que tem por equação $\pi \cdot R^2$, como também a partir do perímetro do círculo, com a equação $2 \cdot \pi \cdot R$. Pela substituição da área e do perímetro obtêm-se:

$$\text{Fator de forma: } \frac{(2 \cdot \pi \cdot R)^2}{4 \cdot \pi \cdot (\pi \cdot R^2)} = \frac{(4 \cdot \pi^2 \cdot R^2)}{(4 \cdot \pi \cdot \pi \cdot R^2)} = \frac{(4 \cdot \pi^2 \cdot R^2)}{(4 \cdot \pi^2 \cdot R^2)} = 1$$

Quando este fator for maior que a unidade, entende-se que a forma do citoplasma e/ou do núcleo não é circular.

O experimento foi realizado conforme um esquema fatorial 2 X 2 (tratados e não tratados) X sexos, com 5 repetições de acordo com o delineamento inteiramente



casualizado e as médias foram comparadas mediante o teste de Tukey a 5% de probabilidade segundo Pimentel Gomes (2000).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados morfométricos das medidas efetuadas nos corpúsculos esplênicos e em seus centros germinativos da polpa branca do baço de coelhos da raça Nova Zelândia Branco, estão apresentados nas Tab. 1 e 2.

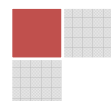


Tabela 1 - Valores de F, coeficiente de variação (CV), médias e desvio padrão (DP) obtidos nas análises de variância para os parâmetros mensurados nos corpúsculos esplênicos da polpa branca do baço de coelhos da raça Nova Zelândia Branco, tratados com gentamicina e do grupo controle.

Tratamento		Área (μm^2)	Diâmetro máximo (μm)	Diâmetro mínimo (μm)	Perímetro (μm)	Fator de forma
Controle	Média	215519,34 a	803,53 a	551,67 a	2292,62 a	1,10 a
	DP	32550,73	59,19	39,56	258,05	0,03
Tratado	Média	215853,72 a	763,55 a	541,69 a	2154,59 a	1,10 a
	DP	44344,94	104,99	44,86	178,05	0,02
Teste F		0,00 ns	1,06 ns	0,28 ns	1,95 ns	0,13 ns
Sexo (S)						
F	Média	191785,35 b	773,30 a	536,33 a	2182,58 a	1,09 b
	DP	30816,95	87,25	38,98	290,04	0,02
M	Média	239587,71 a	793,77 a	557,03 a	2264,63 a	1,12 a
	DP	28406,34	87,00	43,31	144,94	0,02
Teste F		12,63 **	0,28 ns	1,21 ns	0,69 ns	15,89 **
Interação						
TxS						
Teste F		1,48 ns	1,15 ns	0,91 ns	1,39 ns	1,55 ns
CV		13,94	11,06	7,71	9,95	1,64

ns: não significativo a 5% de probabilidade

* : significativo a 5% de probabilidade

** : significativo a 1% de probabilidade

Médias seguidas pelas mesmas letras minúsculas nas colunas não diferem significativamente entre si pelo Teste de Tukey a 5% de probabilidade

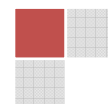


Tabela 2 - Valores de F, coeficiente de variação (CV), médias e desvio padrão obtidos nas análises de variância para os parâmetros mensurados nos centros germinativos dos corpúsculos esplênicos da polpa branca do baço de coelhos da raça Nova Zelândia Branco, tratados com gentamicina e do grupo controle.

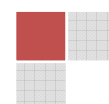
Tratamento (T)		Área (μm^2)	Diâmetro máximo (μm)	Diâmetro mínimo (μm)	Perímetro (μm)	Fator de forma
Controle	Média	152056,62 a	529,63 a	336,20 a	1433,68 a	1,14 a
	DP	26811,70	40,59	38,07	111,84	0,04
Tratado	Média	134741,70 a	495,46 a	319,37 a	1766,63 a	1,14 a
	DP	21744,81	43,95	30,20	744,98	0,03
Teste F		2,24 ns	3,01 ns	1,14 ns	2,66 ns	0,08 ns
Sexo (S)						
F	Média	143826,60 a	507,62 a	335,76 a	1381,94 b	1,12 b
	DP	20243,78	38,52	30,77	104,49	0,03
M	Média	142971,71 a	517,47 a	319,80 a	1818,38 a	1,16 a
	DP	30790,37	51,86	37,83	715,78	0,03
Teste F		0,01 ns	0,25 ns	1,02 ns	4,57 *	9,30 **
Interação TxS						
Teste F		0,03 ns	0,33 ns	0,03 ns	3,95 ns	1,30 ns
CV		18,04	8,60	10,77	28,52	2,84

ns: não significativo a 5% de probabilidade

* : significativo a 5% de probabilidade

** : significativo a 1% de probabilidade

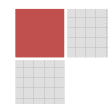
Médias seguidas pelas mesmas letras minúsculas nas colunas não diferem significativamente entre si pelo Teste de Tukey a 5% de probabilidade



A análise da tabela 1 indica que: não houve diferença significativa ($p>0,05$), entre os animais do grupo controle e do grupo tratado com gentamicina; houve diferença significativa ($p<0,01$), entre machos e fêmeas, apenas para a área e o fator de forma, com os maiores valores médios para os machos; não houve interação significativa ($p>0,05$) entre tratamento e sexo dos animais. A análise da tabela 2 indica que: não houve diferença significativa ($p>0,05$), entre os animais do grupo controle e do grupo tratado com gentamicina; houve diferença significativa, entre machos e fêmeas, apenas para o perímetro ($p<0,05$) e o fator de forma ($p<0,01$), com os maiores valores médios para os machos; não houve interação significativa ($p>0,05$) entre tratamento e sexo dos animais.

Estas evidências sobre os resultados, obtidos neste estudo, em relação ao tratamento com gentamicina, indicaram que este aminoglicosídeo, administrado em coelhos da raça Nova Zelândia Branco, na dose terapêutica e no período recomendado, não alterou o sistema imunológico destes animais, considerando-se os aspectos morfométricos pesquisados na córtex, formada por linfócitos B, e no centro germinativo, constituído por células dendríticas, linfoblastos, linfócitos maduros (B), plasmócitos e macrófagos dos corpúsculos esplênicos. Estes achados se respaldam em outras pesquisas, também realizadas com o mesmo antibiótico, por alguns pesquisadores, tais como: Shcherbakova et al. (1977); Aprikian et al. (1992); Sakaeva e Lazareva (1998); Sacha et al (1999); Seklecki et al. (1978); Khan et al. (1979); Burgaleta et al. (1982); Kerk et al. (1983); El-Hawary et al. (1984); Venezio et al. (1985); Banerjee et al. (1991); Aoshiba et al.(1995); Munster et al. (1977); Ibrahim et al. (1988); Artsimovich et al. (1991) e Van Bambeke et al. (1993).

Os relatos dos autores mencionados, ao estudarem parcialmente o sistema imune, com referência a não alteração em macrófagos, neutrófilos e linfócitos corroboram, assim como na polpa branca, algumas outras observações adquiridas, neste estudo, com alusão à polpa vermelha, a qual se apresentou histologicamente normal, tanto no aspecto dos cordões de Billroth como dos seios esplênicos, estruturas compostas, além de outras, por aquelas mesmas células citadas. Pelo exposto, pode-se

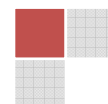


aumentar a hipótese de que a polpa vermelha, à semelhança da polpa branca, também não tenha sido influenciada pela dose de gentamicina administrada, o que pareceu manter o potencial imune do baço, considerando-se que os macrófagos presentes no centro germinativo da polpa branca e na polpa vermelha, pareceram não ter sido alterados e, por desempenharem, mediante a produção de IL-1 e IL-6, funções imunes importantes tais como a ativação de granulócitos (fagocitose), sensibilização de linfócitos T a sinais moleculares, diferenciação dos linfócitos B e crescimento dos timócitos. Ainda, pode-se supor que os monócitos existentes na polpa vermelha não sofreram alterações e produziram IL-8 que estimula a quimiotaxia e ativação dos neutrófilos. Pode, ainda, se sugerir que a proliferação e a diferenciação dos linfócitos T, presentes entre o centro germinativo e a coroa e na polpa vermelha, não tenham sofrido alteração pelo aminoglicosídeo, ora aqui estudado, salientando que estas células, por meio da produção de IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 e IL-10, estimulam a proliferação de linfócitos T, B, NK, de células hemocitopoéticas jovens, eosinófilos, timócitos e mastócitos, controlam o isotipo do linfócito B, mudando para IgG e IgE, produção de IgA e diferenciação dos linfócitos B. Além disso, estas sugestões se apóiam nos achados de Asha et al. (1999), que ao estudarem os efeitos da gentamicina no baço e linfonodos de coelhos, também não encontraram nenhum sinal de lesão celular ou citotoxicidade, nos cortes histológicos destes órgãos linfóides dos animais utilizados.

Finalmente, os resultados obtidos neste estudo, ainda, refletiram as sugestões de Exon et al. (1989) quanto ao uso de dose adequada e tempo de administração não excessivo ao recomendado.

CONCLUSÕES

Pelos resultados obtidos sobre a análise morfométrica dos parâmetros medidos nos corpúsculos esplênicos e nos seus centros germinativos da polpa branca do baço de coelhos da raça Nova Zelândia Branco tratados com gentamicina, pode-se concluir que a dose de gentamicina utilizada e o tempo de administração deste aminoglicosídeo



foram adequados, e condizentes à recomendação terapêutica. Este antibiótico não alterou a morfometria deste órgão e pareceu não ser imunodepressor.

AGRADECIMENTOS

Ao apoio financeiro concedido pela FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, por meio de bolsa de Iniciação Científica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

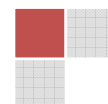
ADAMS, H. R. (Ed.). **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 1034 p.

AOSHIBA, K.; NAGAI, A.; KONNO, K. Erythromycin shortens neutrophil survival by accelerating apoptosis. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 39, n. 4, p. 872-877, 1995.

APRIKIAN, V. S.; MIKHAILOVA, A. A.; PETROV, R. V. Changes in the phagocytic activity of macrophages under the action of different doses of antibiotics. **Zhurnal Mikrobiologii Epidemiologii i Immunobiologii**, n. 9-10, p. 71-74, 1992.

ARTSIMOVICH, N. G.; NASTOIASHCHAIA, N. N.; MUL'TANOVSKAIA, V. N.; MATVIENKO, M. A.; NAVASHIN, P. S. Study of the immunotropic activity of aminoglycoside antibiotics. **Antibiotiki Khimioterapiya**, v. 36, n. 2, p. 27-29, 1991.

ASHA, H. B.; HONNEGOWDA; VIJAYASARATHI, S. K.; RAO, S.; KRISHNAPPA, G.; NARAYANA, K.; JAYAKUMAR, K. Effect of gentamicin on spleen and lymphnodes of rabbits. **Indian Journal of Animal Sciences**, v. 69, p. 795-796, 1999.



BANERJEE, M.; KAMDAR, S.; KSHIRSAGAR, N. A. Effect of antibiotics on polymorphonuclear function in iron deficiency anaemia patients & normal volunteers. **Indian Journal of Medical Research**, v. 94, p. 102-106, 1991.

BANKS, W. J. **Histologia veterinária aplicada**. 2. ed. São Paulo: Manole, 1992. 629 p.

BURGALETA C.; MARTÍNEZ-BELTRÁN, J.; BOUZA, E. Comparative effects on moxalactam and gentamicin on human polymorphonuclear leukocyte functions. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 21, n. 5, p. 718-720, 1982.

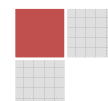
EL-HAWARY, A.; HEMIDA, K.; SABBOUR, M. In vitro effect of some antibiotics on phagocytic index of human neutrophils. **Chemioterapia**, v. 3, n. 6, p. 354-357, 1984.

EXON, J. H.; STEVENS, M. G.; KOLLER, L. D.; MATHER, G. G. Immunotoxicity assessment of gentamycin and liquamycin. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 31, n. 5, p. 427-430, 1989.

GILMAN, A. G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 1996. 1436 p.

IBRAHIM, M. S.; MAGED, Z. A.; HARON, A.; KHALIL, R. Y.; ATTALLAH, A. M. Antibiotics and immunity: Effects of antibiotics on mitogen responsiveness of lymphocytes and interleukin-2 production. **Chemioterapia**, v. 7, n. 6, p. 369-372, 1988.

JUNQUEIRA, L. C; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 488 p.



KERK, D. K.; MYERS, C. P.; HAYS, E. F. Gentamicin reduces the self-renewal capacity of murine pluripotent hemopoietic stem cells. **Experimental Hematology**, v. 11, n. 9, p. 819-827, 1983.

KHAN, A. J.; EVANS, H. E.; GLASS, L.; KHAN, P.; CHANG, C. T.; NAIR, S. R. Abnormal neutrophil chemotaxis and random migration induced by aminoglycoside antibiotics. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 93, n. 2, p. 295-300, 1979.

MUNSTER, A. M.; LOADHOLDT, C. B.; LEARY, A. G.; BARNES, M. A. The effect of antibiotics on cell-mediated immunity. **Surgery**, v. 81, n. 6, p. 692-695, 1977.

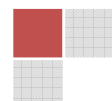
PACHECO, M. R.; NAKAGHI, L. S. O.; ARTONI, S. M. B.; GANECO, L. N.; CARVALHO, A. C. F. Morfologia da megacariocitopoiese esplênica em coelhos da raça Nova Zelândia Branco, no final da gestação e pós-natal. *Acta Scientiarum. Animal Sciences*, v. 25, n.1, p. 109-114, 2003.

PIMENTEL GOMES, F. **Curso de estatística experimental**. 14. ed. Piracicaba: Pimentel Gomes, 2000. 477 p.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 904 p.

ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. **Imunologia**. 5. ed. São Paulo: Manole, 1999. 423 p.

SACHA, P. T.; ZAREMBA, M. L.; JAKONIUK, P. The influence of antibiotics on phagocytic and bacteriocidal activity of rabbit peritoneal macrophages stimulated by



filtrates of cultured t-lymphocytes. **Medycyna Doswiadczalna i Mikrobiologia**, v. 51, n. 3-4, p. 399-412, 1999.

SAKAEVA, D. D.; LAZAREVA, D. N. The effect of gentamycin on immunity in immunodeficiency and the action of immunomodulators. **Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologija**, v. 61, n. 3, p. 50-53, 1998.

SEKLECKI, M. M.; QUINTILIANI, R.; MADERAZO, E. G. Aminoglycoside antibiotics moderately impair granulocyte function. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 13, n. 31, p. 552-554, 1978.

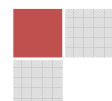
SHCHERBAKOVA, E. G.; RASTUNOVA, G. A.; MEDVEDEVA, M. M.; ZHURAVLEVA, T. P.; KUCHUSHEV, SHA. Effect of gentamicin on the state of cellular resistance. **Antibiotiki**, v. 22, n. 5, p. 413-417, 1977.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 752 p.

SWENSON, M. J. **Dukes**: fisiologia dos animais domésticos. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. 799 p.

TOLOSA, E. M. C.; RODRIGUES, C. J.; BEHMER, O. A.; FREITAS NETO, A. G. **Manual de técnicas para histologia normal e patológica**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2003. 331 p.

VAN BAMBEKE, F.; MINUETO-LECLERCQ, M. P.; SCHANCK, A.; BRASSEUR, R.; TULKENS, P. M. Alterations in membrane permeability induced by aminoglycoside antibiotics: studies on liposomes and cultured cells. **European Journal of Pharmacology**, v. 247, n. 2, p. 155-168, 1993.



VENEZIO, F. R.; DIVINCENZO, C. A. Effects of aminoglycoside antibiotics on polymorphonuclear leukocyte function in vivo. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 27, n. 5, p. 712-714, 1985.

