

ASPECTOS DA FARMACOCINÉTICA DA GENTAMICINA (GENTOCIN*) EM CÃES

Pharmacokinetics Aspects of Gentamicin in Dogs

Pedro Inácio Vaucher**, Ana Maria Chagas***, Ruben Boelter**** e
Murilo Nogueira dos Santos*****

RESUMO

Neste trabalho estudou-se a ação da gentamicina sobre o rim e o sangue, quando administrada de acordo com a sua farmacocinética.

Utilizaram-se 15 cães machos jovens, entre 2 e 4 kg, nas mesmas condições experimentais. Realizaram-se exames de urina e de sangue e estudo histológico do rim em todos os animais, não se observando anormalidades. Concluiu-se que a dose e a frequência de 5 mg/kg/12h não produzem efeitos colaterais.

SUMMARY

Possible alterations of urine, blood and kidneys produced by gentamicin administered according to its pharmacokinetics in young dogs were studied.

Fifteen male dogs with 2 to 4 kg in similar experimental conditions, were used.

There were no abnormalities in urine or blood samples from all dogs neither alterations were observed in the kidneys by histologic examination.

It was concluded that the gentamicin in the used dosage and frequency (5 mg/kg/12h) did not have any collateral effect.

INTRODUÇÃO

A gentamicina pertence ao grupo dos antibióticos aminoglicosídeos e foi isolada em 1963 por WEINSTEIN et alii (12) do cultivo de

* Gentocin-Schering S.A. - Divisão de Produtos Veterinários.

** Bolsista da Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

*** Professor Assistente do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

**** Professor Adjunto do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

***** Professor Adjunto do Departamento de Patologia da Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

uma bactéria do grupo micromonospora. Estes antibióticos não são absorvidos pelo tubo digestivo e por isso são usados somente por via parenteral de acordo com PLANELLES & JARITONOVA (9).

Em 1973, KING & COX (7) observaram que a gentamicina é mais tóxica que outros antibióticos do grupo, como por exemplo amicacina e tobramicina. LACAZ (8) relatou que a gentamicina pode causar comprometimento renal ou agravar afecções pré-existentes.

Para FONSECA (4) a gentamicina, quando usada parenteralmente, produz, em maior ou menor grau, alterações auditivas e renais, lesões que são agravadas quando a droga é usada por via endovenosa.

GINSBURG et alii (5) verificaram o aparecimento de lesões nos túbulos proximais em coelhos que receberam doses de gentamicina significativamente maiores (8 mg/kg) que as indicadas clinicamente.

BOELTER et alii (2) observaram que a neomicina (antibiótico do mesmo grupo) produz afecções renais, após 10 dias, com doses 10 mg/kg de 12 em 12 horas, em cães.

Devido às recomendações incorretas das frequências indicadas na bula do Gentocin, produto de uso veterinário, contendo gentamicina, resolveu-se estudar as possíveis alterações sangüíneas, urinárias e renais produzidas por este antibiótico, em doses e frequências terapêuticas, baseadas na sua farmacinética (intra-muscular 5 mg/kg, 12 em 12 horas) segundo GOODMAN & GILMAN (6).

MATERIAL E MÉTODOS

As experiências realizaram-se em 15 cães de raças variadas, com idades entre 1 e 2 anos, pesos entre 2 e 4 kg, mantidos, no Biotério do Departamento de Fisiologia, com água e alimento "ad libitum". Os animais receberam 5 mg/kg de gentamicina (gentocin) por via intramuscular na frequência de 12 em 12 horas, durante 10 dias.

De todos os animais foi colhida urina cada dois dias, sendo as amostras analisadas através de exame físico, químico e de sedimento. Retiraram-se também, dois mililitros de sangue venoso para dosagens de sódio, potássio, cálcio e glicose em espectrofotômetro Zeiss. Exames semelhantes foram feitos, em amostras de urina, nos mesmos dias.

No término do tratamento, os animais foram sacrificados e deles retirados os rins para exame histológico.

As dosagens sangüíneas e urinárias foram avaliadas pelo teste "t" de Student, segundo as especificações de SNEDECOR & COCHRAN (11).

RESULTADOS

Analisando-se os dados físico-químico e de sedimento do exame de urina (Tabelas 1 e 2), dos 15 animais, observou-se que não houve alterações significativas e que, as pequenas alterações existentes, estavam dentro dos limites normais segundo SCHALM et alii (10). O mesmo ocorreu com o sangue (Tabelas 3 e 4), e no estudo histológico dos rins, não foram verificadas alterações.

Tabela 1. Valores médios do exame físico-químico (pH, densidade, aspecto, albumina e glicose) antes do uso da gentamicina (gentocin 5 mg/kg/12h) até 10 dias após a administração deste fármaco pela via intramuscular.

DIA	pH	DENSIDADE	ASPECTO	ALBUMINA	GLICOSE
0	6,5	1030	Pouco turvo	+	-
2	6,5	1030	Turvo	+	-
4	6,5	1025	Turvo	+	-
6	6,0	1025	Turvo	+	-
8	6,5	1025	Turvo	+	-
10	6,5	1025	Turvo	+	-

Tabela 2. Representação dos valores do exame microscópico de urina, antes do uso da droga e diariamente até 10 dias após a administração de 5 mg/kg/12h de gentamicina (gentocin) pela via intramuscular.

DIA	CÉLULAS PAVIMEN TOSAS	BACTERIANA	CILINDROS HIALINOS	CILINDROS GRANULOSOS	FILAMEN TO DE MUÇO	CÉLULAS TRANSI ÇÃO	CÉLULAS EPITE LIAIS
0	-	Discreta	-	-	+	+	+
2	-	Discreta	-	-	+	+	+
4	-	Discreta	-	-	+	+	+
6	-	Moderada	1 a 2	2	+	+	+
8	-	Moderada	1 a 2	1 a 3	+	++	+
10	-	Moderada	1 a 2	1 a 2	+	++	+

Tabela 3. Valores médios das dosagens de sódio, de potássio, de cálcio e de glicose no sangue de cães, expressos em mEq/l, com intervalos de dois dias até 10º dia da administração de gentamicina (gentocin 5 mg/kg/12h), pela via intramuscular.

DIA	SÓDIO (Na ⁺⁺)	POTÁSSIO (K ⁺)	CÁLCIO (Ca ⁺⁺)	GLICOSE
0	159,5 ± 15,9	5,00 ± 0,05	8,80 ± 1,06	73 ± 1,0
2	154,3 ± 10,7	5,00 ± 0,47	7,68 ± 1,10	80 ± 1,7
4	155,2 ± 8,6	5,40 ± 0,50	8,82 ± 2,08	77 ± 1,3
6	158,1 ± 10,5	5,20 ± 0,47	8,94 ± 1,25	78 ± 1,2
8	155,0 ± 7,1	5,20 ± 0,62	7,90 ± 1,07	81 ± 1,6
10	156,7 ± 5,1	5,40 ± 0,80	7,88 ± 1,10	82 ± 1,3

Tabela 4. Valores médios das dosagens de sódio, de potássio e de cálcio na urina de cães, expressos em Eq/l antes, com intervalos de dois dias até 10º dia da administração de gentamicina (gentocin 5 mg/kg/12h) pela via intramuscular.

DIA	SÓDIO (Na ⁺⁺)	POTÁSSIO (K ⁺)	CÁLCIO (Ca ⁺⁺)
0	4,1 ± 0,1	89,0 ± 0,3	2,2 ± 0,01
2	4,3 ± 0,3	91,0 ± 0,4	2,3 ± 0,03
4	4,3 ± 0,4	90,0 ± 0,6	2,2 ± 0,05
6	4,2 ± 0,1	91,0 ± 0,1	2,4 ± 0,01
8	4,3 ± 0,2	89,0 ± 0,3	2,3 ± 0,04
10	4,3 ± 0,3	90,0 ± 0,4	2,2 ± 0,02

DISCUSSÃO

Os resultados mostraram que não ocorreram alterações urinárias, sangüíneas e renais na dose e frequência recomendadas pela farmacocinética da gentamicina (1). WEINSTEIN et alii (12) administraram, em cães, sulfato de gentamicina na dose de 13,2 mg/kg seis vezes por semana durante 3 semanas, não causando nenhuma alteração renal detectável, acreditando-se que a não observação de lesões renais com a dose utilizada fosse devida à frequência de dosagem ser de 24 horas o que não produz nível sangüíneo elevado do medicamento (3, 6, 8).

Analisando-se a bula do Gentocin (gentamicina) verificou-se que a dose preconizada é de 4,4 mg/kg no primeiro dia, 2 vezes de 6 em

6 horas e nos dias subsequentes uma dose por dia. Concluindo-se ser esta prescrição totalmente fora das normas da antibiótoterapia, uma vez que o nível sanguíneo não se mantém por mais de 12 horas (3, 6, 8).

Após estas observações afirma-se que este fármaco deve ser administrado de 4 a 5 mg/kg de 12 em 12 horas, podendo-se fazê-lo até 10 dias consecutivos sem causar problemas renais ou sanguíneos.

CONCLUSÕES

1. A gentamicina (gentocin) na dose de 5 mg/kg/12h pela via intramuscular, não produz alterações urinárias ou sanguíneas, em cães.
2. Nas doses e frequência utilizadas a gentamicina não produz alterações renais, em cães.
3. A gentamicina em veterinária deve ser utilizada nas doses e frequências preconizadas por sua farmacocinética.

LITERATURA CITADA

1. ANDREI, O. - *Compêndio Médico*. 2 ed. São Paulo. Ed. Drasin dice Gráfica, 1979. 900p.
2. BOELTER, R.; CHAGAS, A.M.; CUNHA, C.M. - Ação nefrótica após o uso parenteral de neomicina em cães. *Rev. Centro Ciências Rurais*, 8(1):65, 1978.
3. CORBETT, C.E. - *Farmacodinâmica*. 5.ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1977. 955p.
4. FONSECA, A.L. - Atualização em antibiótoterapia. *Jornal Brasileiro de Medicina*. Suplemento, p.1-50, 1979.
5. GINSBURG, D.S.; QUINTANILLA, A.P.; LEVIN, M. - Renal Glycosuria due to gentamicin in rabbits. *Journal Infectious Diseases*, 134(2):119-122, 1976.
6. GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. - *As bases farmacológicas da Terapêutica*. 5.ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1978. 1487p.
7. KING, W.W. & COX, C.E. - BB-kg therapy of urinary tract infections; Clinical and pharmacologic studies abstracted. In: INTERNI CONFR. ANTIMICROB. AGENTES CHEMOTHER., 13, Washington D.C., 1973. *Proceedings*. Washington D.C.. 1973. p.19.
8. LACAZ, C.S. - *Antibióticos*. 3.ed., São Paulo, Edgard, 1975. 510p.
9. PLANELLES, J. & JARITONOVA, H. - *Nocividad de los antibióticos*. Mir-Moscu., 1967. 150p.
10. SCHALM, O.W.; JAINS, N.C.; ARROL, E.J. - *Veterinary Hematology*. Philadelphia, Lea E. Febiger, 1975. 900p.

11. SNEDECOR, C.W. & COCHRAN, W.G. - Two or more random samples of measurement data: Analysis of variance. In: _____, *Statistical Methods*, 5.ed., State University Press., E. Ames Iown, 1956. cap.10, p.246-247.
12. WEINSTEIN, M.J.; LUDEMANN, G.M.; ODEN, E.M.; WAGMAN, G.H.; ROSSELET, J.P.; MARQUEZ, J.A.; CONIGLIO, C.T.; CHARNLY, W.; HERZOC, H.L.; BLACK, J. - Gentamicina a new antibiotic complex from micromonospora. *J.Med.Pharma.Chem.*, 6: 6365, 1963.