



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO  
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO  
DEPARTAMENTO CIÊNCIAS ANIMAIS  
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

ESTELA IVONE BORGES LEMOS

**BIOMARCADORES SÉRICOS E URINÁRIOS EM EQUINO SUBMETIDO À  
ADMINISTRAÇÃO DE GENTAMICINA: ESTUDO PILOTO**

MOSSORÓ

2019

ESTELA IVONE BORGES LEMOS

**BIOMARCADORES SÉRICOS E URINÁRIOS EM EQUINO SUBMETIDO À  
ADMINISTRAÇÃO DE GENTAMICINA: ESTUDO PILOTO**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Universidade Federal  
Rural do Semi-Árido como requisito para  
obtenção do título de Bacharel em  
MEDICINA VETERINÁRIA.

Orientador: Michelly Fernandes de Macedo, Profa. Dra.

Co-orientador: Heider Irinaldo Pereira Ferreira, MSc.

MOSSORÓ

2019

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

L555b Lemos, Estela Ivone Borges Lemos.  
BIOMARCADORES SÉRICOS E URINÁRIOS EM EQUINO  
SUBMETIDO À ADMINISTRAÇÃO DE GENTAMICINA: ESTUDO  
PILOTO / Estela Ivone Borges Lemos Lemos. - 2019.  
32 f. : il.

Orientadora: Michelly Fernandes de Macedo  
Macedo.  
Coorientador: Heider Irinaldo Pereira Ferreira  
Ferreira.  
Monografia (graduação) - Universidade Federal  
Rural do Semi-árido, Curso de Medicina  
Veterinária, 2019.

1. Antimicrobiano. 2. Bioquímica. 3. Urinálise.  
4. Nefrotoxicidade. I. Macedo, Michelly Fernandes  
de Macedo, orient. II. Ferreira, Heider Irinaldo  
Pereira Ferreira, co-orient. III. Título.

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

ESTELA IVONE BORGES LEMOS

**BIOMARCADORES SÉRICOS E URINÁRIOS EM EQUINO SUBMETIDO À  
ADMINISTRAÇÃO DE GENTAMICINA: ESTUDO PILOTO**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Universidade Federal  
Rural do Semi-Árido como requisito para  
obtenção do título de Bacharel em  
MEDICINA VETERINÁRIA.

Defendida em: 14 / 08 / 20 19

**BANCA EXAMINADORA**

*Michelly Fernandes de Macedo*

Profa. Dra. Michelly Fernandes de Macedo  
Presidente da Banca Examinadora

*Heider Irinaldo Pereira Ferreira*

M.V. MSc. Heider Irinaldo Pereira Ferreira

*Desirée Coelho de Melo Seal*

M.V. Esp. Desirée Coelho de Melo Seal

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus sempre em primeiro lugar, pois sem ele eu apenas existiria. Cada vitória minha vem das mãos dele.

Agradeço a minha família, principalmente meus avós maternos (avó materna *in memoriam*) e avós paternos, ao meu pai, minha irmã Renata, minha tia Kátia Isabel e aos meus filhotes (Tchop, Mel e Aisha).

Meu sincero obrigada a todos os amigos que ganhei e cultivei a amizade nesses anos de faculdade, todo apoio, carinho e companheirismo veio de vocês. Obrigada Aluisio, Zacarias, Feitoza, Ariadne, Desirée, Paula, Letícia, Mariângela, André, Camila Pontes, Camila Maia, Lara, Ruana, Alysson e Clara.

Meu muito obrigada a todos docentes dos quais não teria aprendido de quase tudo um pouco dessa profissão linda da qual escolhemos nos dedicar. Obrigada professor Raimundo Alves Barreto Jr. e professora Michelly Fernandes de Macedo pela oportunidade dada, pelas portas do laboratório abertas quando precisei, estarei aqui para o que precisarem. Obrigada professora Nilza Dutra Alves por me mostrar o que é ter na alma o significado de ser médico veterinário!

Agradeço muito a história que construí no setor de grandes animais do Hospital Veterinário da UFERSA, aos colegas estagiários, aos residentes que tive o prazer de conhecer e aprender, em especial a Tales Gil de França (*in memoriam*). Sou muito agradecida a Heider Irinaldo Pereira Ferreira, pela orientação e incentivo dentro do setor e por ser meu professor fora das salas de aula.

Obrigada UFERSA, sentirei saudades!

*“Construí amigos, enfrentei derrotas, venci obstáculos, bati na porta da vida e disse-  
lhe: Não tenho medo de vivê-la. ”*

Augusto Cury

## RESUMO

A espécie equina alcançou importância dentro e fora da agricultura. Além de seu uso para o trabalho, os equinos conquistaram o reconhecimento como exímios atletas e valiosos reprodutores. A utilização de antimicrobianos na medicina veterinária é corriqueira, entretanto é prudente se certificar sobre a eficiência dos medicamentos na eliminação da infecção aliada à redução de efeitos adversos. Objetivou-se avaliar o desempenho de biomarcadores séricos e urinários para determinação precoce de uma possível injúria renal causada pela utilização de gentamicina em equinos. Foram realizadas coletas de sangue e urina para avaliação hematológica, bioquímica e urinária em 4 tempos experimentais durante o tratamento de um equino que recebeu 7 doses de 6,6 mg/kg de gentamicina por via endovenosa a cada 24 horas para avaliação da função renal. Os resultados obtidos corroboraram com a literatura pesquisada e não resultaram em alterações nos níveis séricos de ureia, creatinina, GGT, AST, proteínas, glicose, e nas razões GGT urinária/creatinina (GGTu/Cru) e proteína/creatinina urinárias (UPC). A urinálise também não sofreu modificações. A utilização associada de biomarcadores sanguíneos e urinários para confirmar ou negar a ocorrência de nefrotoxicidade durante o uso da gentamicina neste animal em estudo permitiu uma interpretação correta acerca do estado renal do paciente, proporcionando maior segurança aos clínicos médicos veterinários que acompanharam o estudo.

**Palavras-chave:** Antimicrobiano, bioquímica, urinálise, nefrotoxicidade.

## LISTA DE TABELAS

|          |   |                                                                                                            |    |
|----------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 | – | Parâmetros avaliados no exame físico, seus valores em cada tempo experimental e valores de referência..... | 21 |
| Tabela 2 | – | Perfil hematológico e protéico nos tempos experimentais .....                                              | 22 |
| Tabela 3 | – | Perfil bioquímico sérico nos tempos experimentais .....                                                    | 23 |
| Tabela 4 | – | Variáveis analisadas no exame físico da urina, resultados obtidos e referência.....                        | 24 |
| Tabela 5 | – | Bioquímica urinária nos tempos experimentais.....                                                          | 25 |

## SUMÁRIO

|            |                                                                        |           |
|------------|------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>   | <b>INTRODUÇÃO .....</b>                                                | <b>09</b> |
| <b>2</b>   | <b>REVISÃO DE LITERATURA .....</b>                                     | <b>10</b> |
| <b>2.1</b> | <b>Agronegócio equino.....</b>                                         | <b>10</b> |
| <b>2.2</b> | <b>Fisiologia renal e suas particularidades na espécie equina.....</b> | <b>10</b> |
| 2.2.1      | Produção da urina .....                                                | 11        |
| <b>2.3</b> | <b>Avaliação da função renal .....</b>                                 | <b>12</b> |
| 2.3.1      | Ureia.....                                                             | 13        |
| 2.3.2      | Creatinina.....                                                        | 14        |
| 2.3.3      | Gama Glutamiltransferase (GGT) .....                                   | 14        |
| 2.3.4      | Proteínas.....                                                         | 15        |
| 2.3.5      | Urinálise .....                                                        | 15        |
| <b>2.4</b> | <b>Gentamicina e seu potencial nefrotóxico.....</b>                    | <b>16</b> |
| <b>3</b>   | <b>OBJETIVOS.....</b>                                                  | <b>18</b> |
| <b>4</b>   | <b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>                                        | <b>18</b> |
| <b>5</b>   | <b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>                                    | <b>20</b> |
| <b>6</b>   | <b>CONCLUSÃO .....</b>                                                 | <b>27</b> |
|            | <b>REFERÊNCIAS.....</b>                                                | <b>29</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A equinocultura tem se mostrado como uma área promissora no que se diz respeito a movimentação econômica em atividades de esporte contando com um elevado número de animais, sendo estes bastante utilizados não só na agricultura, como também na produção de animais de alto valor genético. Desta forma, o cuidado com os animais de esporte se dá desde sua alimentação a tratamento de doenças sejam elas de caráter clínico ou cirúrgico, necessitando muitas vezes de exames complementares para melhor elucidação do caso. Para tanto, o médico veterinário destaca-se no tratamento, prevenção de doenças, como também pela manutenção do potencial produtivo e reprodutivo dos equinos. Dessa forma, atribuiu-se ao veterinário a responsabilidade da escolha de medicamentos que sejam satisfatórios para o tratamento de doenças e que não provoquem no paciente efeitos deletérios.

Entretanto, na prática clínica da medicina veterinária, há uma variedade de antimicrobianos utilizados, e cada vez mais pesquisas são realizadas com o intuito de buscar novos medicamentos que tenham ação contra um maior espectro de microrganismos e que forneçam maior segurança no uso (RIBEIRO, 2018). A escolha do antimicrobiano está relacionada à susceptibilidade dos diferentes microrganismos, sendo suas diferenças relacionadas as propriedades gerais das bactérias as quais são essenciais para o tipo de escolha. Além disso, a escolha da droga deve se basear em suas propriedades farmacocinéticas e seus potenciais tóxicos e interações com outros medicamentos (BROWN, 1988). A utilização de drogas antimicrobianas nefrotóxicas é relatada há anos, e vários estudos tem sido realizados como forma de buscar novos protocolos para a utilização desses medicamentos afim de evitar tais danos ao sistema renal. Segundo Mingeot-Leclercq e Tulkens (1999), a gentamicina é uma droga comumente utilizada no tratamento de infecções causadas por bacilos gram-negativos e gram-positivos, e sua ação nefrotóxica pode ocorrer em 15% a 30% dos pacientes tratados (MATHEW, 1992). Novas abordagens terapêuticas sobre a utilização da gentamicina na clínica médica são consideradas importantes, uma vez que podem amplificar a segurança no uso desse fármaco (ALI, 2003). Diante deste fato, tem-se a utilização de biomarcadores séricos e urinários para a determinação da nefrotoxicidade pelo uso da gentamicina em um equino afim de proporcionar aos médicos veterinários maior segurança na utilização deste antimicrobiano.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Agronegócio do Cavalo**

Dados da ANUALPEC (2017) classificam o Brasil como maior rebanho de equinos da América Latina, chegando a 5,8 milhões de animais, e segundo o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (2016) mobilizam cerca de R\$16 bilhões de reais ao ano. São animais de alto valor genético, principalmente voltados para esportes, como o hipismo, por exemplo, em competições mundiais transmitidas nos jogos Pan-Americanos e Olimpíadas (SANTOS et al., 2018). Estatísticas do Censo agropecuário de 2006 demonstram que 72% dos equinos do Brasil são utilizados para trabalho, principalmente associados a atividades de pecuária bovina (MAPA, 2016). Segundo Vieira (2011), Minas Gerais se classifica como o Estado onde se concentram os principais criatórios de equinos no país, onde 49,49% dos estabelecimentos produzem animais para a lida no campo, 16,57% para lazer e esporte, 6,81% apenas para fins comerciais, 27,13% com duplo objetivo de criação. Segundo dados do IBGE (2014), a equideocultura tem se mostrado cada mais representativa e em crescimento no Brasil, onde investimentos e pesquisas em equinos tem direcionamento para a indústria equina, e áreas relacionadas com a fisiologia esportiva, a comercialização de animais vivos dentro e para fora do país com fins produtivos (ALMEIDA; SILVA, 2010).

### **2.2 Fisiologia renal e suas particularidades na espécie equina**

Os rins são órgãos que exercem diferentes funções no organismo que auxiliam na manutenção da integridade do fluido extracelular, além de sua função primária que é a formação de urina (MAGNUS, 2011). São responsáveis pela regulação do equilíbrio hídrico e eletrolítico, onde conservam água, cátions, glicose e aminoácidos necessários para manter as demandas corporais, exercem a regulação do equilíbrio ácido-básico, eliminam compostos nitrogenados derivados do metabolismo de proteínas, controlam o pH fisiológico dos fluidos corporais pela eliminação do excesso de íons hidrogênio ( $H^+$ ), remoção de metabólitos e substâncias tóxicas (TORIBIO, 2007; MAGNUS, 2011; TEIXEIRA, 2013). Os rins também exercem função endócrina, envolvendo-se na hematopoiese pela produção de eritropoietina que age na maturação dos eritrócitos, e por interagir na regulação da secreção de aldosterona pelas adrenais por meio da produção de renina, secretando também, metabólitos ativos de vitamina D (MAGNUS, 2011). A eficiência da atividade renal está

diretamente ligada ao padrão do fluxo sanguíneo, aos rins, taxa de filtração glomerular, excreção e reabsorção nos túbulos renais (TEIXEIRA,2013).

### 2.2.1 Produção da urina

Os rins são compostos por duas regiões, medular e cortical. Essas, estão divididas pela junção corticomedular, que na espécie equina forma apenas um lobo, assim como nos carnívoros e pequenos ruminantes (MAGNUS, 2011). O néfron é a unidade funcional dos rins, sendo dividido em glomérulo, cápsula urinária e túbulos renais. Os néfrons são capazes de filtrar até 20% do sangue que chega aos glomérulos e túbulos renais, se unem a ductos coletores que partem do córtex, região renal mais externa, e percorrem o rim até a região medular. O glomérulo é composto por uma rede de capilares sanguíneos que ficam entre as arteríolas corticais aferentes e eferentes, tendo a função de reter elementos celulares e proteínas, de médio e alto peso molecular, e produzir o ultrafiltrado, que a princípio se assemelha ao plasma na composição eletrolítica e aquosa que segue para a cápsula urinária. A taxa de filtração glomerular dos equinos é de aproximadamente 1,5 a 2,0 ml/min/kg, chegando a produzir aproximadamente 10 L de urina por dia. Os túbulos renais são subdivididos em túbulo contorcido proximal (TCP), alça de Henle, túbulo contorcido distal (TCD) e túbulo coletor (SAVAGE, 2008; BRAGATO, 2013). Cada segmento dos túbulos renais é composto por células epiteliais específicas que captam elementos plasmáticos e os secretam no líquido tubular. Pelos túbulos renais passa o ultrafiltrado vindo da cápsula urinária, que será significativamente alterado durante o trajeto, onde substâncias serão filtradas e reabsorvidas. O líquido tubular percorre o rim por meio dos ductos coletores corticais até a medula, onde sofre alterações finais nos ductos coletores medulares para formação da urina (LUNN, 2011). No túbulo contorcido proximal ocorre cerca de 60% de reabsorção de substâncias do ultrafiltrado, que incluem peptídeos e proteínas de baixo peso molecular, também sendo responsável pela remoção de uma ampla variedade de íons orgânicos do sangue, secretados no líquido tubular, incluindo resíduos metabólicos endógenos, tais como, drogas ou toxinas exógenas que não foram filtradas pelo glomérulo. Os compostos orgânicos endógenos que são secretados no líquido tubular no TCP incluem sais biliares, oxalato, urato, creatinina, prostaglandinas e adrenalina, além de reabsorver alguns antibióticos do sangue por reabsorção tubular passiva, como penicilina G, trimetoprim e a

gentamicina, entre outros (SOUZA; ELIAS, 2006; VERIANDER, 1999; JOHN; HERZENBERG, 2009; PIRES, 2010). Após o túbulo contorcido proximal, encontra-se a alça de Henle, onde ocorre principalmente a reabsorção de grande quantidade da água de forma passiva, permitindo a concentração da urina. Os segmentos do túbulo distal incluem o ramo ascendente espesso da alça de Henle e o túbulo contorcido distal, que são impermeáveis a água e onde ocorre a reabsorção ativa de soluto, que é importante para a regulação da volemia pelo rim, evitando a hipotonicidade plasmática (GOBE; JOHNSON, 2007; LUNN, 2011). Os túbulos coletores iniciam na região de transição do TCD para o túbulo coletor inicial que desembocam no ducto coletor indo pelo córtex e medula até a pelve renal, sendo o TCD e o ducto coletor importantes para manter a homeostase independente da dieta e perdas renais extras de sais e água, pois controlam a taxa final de excreção de eletrólitos e água (SOUZA; ELIAS, 2006; GOBE; JOHNSON, 2007). O hormônio antidiurético (ADH) tem influência no ducto coletor, determinando a concentração da urina que será excretada, sendo impermeável à água na ausência do ADH em condições de sobrecarga hídrica e liberando urina diluída, e em condições de desidratação ou hipovolemia, a hipófise libera ADH que tornará o ducto coletor permeável a água, liberando um líquido tubular concentrado (MERCADANTE; ARCURI, 2004).

### **2.3 Avaliação da Função Renal**

Testes bioquímicos são rotineiramente utilizados como exames diferenciais no diagnóstico de doenças renais ou insuficiência renal e hepática, auxiliando na elaboração de prognósticos quando avaliados em associação com a clínica do animal (FILLIPO et al., 2012). Disfunções renais e hepáticas geralmente se desenvolvem simultaneamente, quer seja por distúrbio hepático primário seguido de disfunção renal secundária, ou o inverso. A disfunção renal ocorre gradualmente, exceto quando há infecções ou absorção intencional ou acidental de drogas que afetem diretamente esses órgãos, causando insuficiência aguda em rins e fígado (BETROSIAN, 2007). A interpretação dos compostos químicos do sangue pode ser utilizada para traçar um perfil bioquímico, que na medicina veterinária clínica pode ser usado como auxílio na interpretação do funcionamento renal, assim como também no funcionamento hepático, pancreático, ósseo e muscular, sendo de maior importância a análise de metabólitos sanguíneos dos quais são conhecidos a fisiologia e metabolismo,

viabilizando a interpretação dos dados (GONZÁLEZ; SILVA, 2017). O estudo de biomarcadores ou variáveis biológicas como indicadores de processos normais, patológicos ou como resposta a um tratamento foi citado por Souza (2017) como método capaz de auxiliar no diagnóstico de insuficiência renal, por ser um método não invasivo, tendo como outras vantagens, a precisão e a praticidade para realização. De acordo com Coles (1984), por muito tempo, a mensuração sérica de ureia e creatinina foram utilizadas como métodos de eleição para o diagnóstico de doenças renais, porém, muitos estudos relatam que a quantificação apenas destes metabólicos no sangue e urina não são capazes de identificar danos renais em estágios iniciais, sendo necessária a ampliação do estudo dos compostos químicos, metabólitos sanguíneos e urinários, como a determinação da proteína sérica e urinária, avaliação física, química e de sedimento da urina e, também, atividade das enzimas urinárias, e outros biomarcadores de disfunção tubular como a gama glutamiltransferase (GGT) que é encontrada em altas concentrações na borda em escova do túbulo proximal no epitélio renal e túbulos biliares. (SOUZA, 2017; RUDOLPH; CORVALAN, 1992; THRALL et al., 2015; BATISTA, 2016).

### 2.3.1 Ureia

A ureia é um metabólito nitrogenado de origem hepática produzida pelo mecanismo de excreção da amônia a partir do catabolismo proteico (DORETTO, 2007; SOUZA, 2017). É um metabólito no qual sua excreção renal ocorre pela filtração glomerular onde cerca de 25% a 40% são reabsorvidos ao passar pelos túbulos renais, sendo sua concentração inversamente proporcional a taxa de filtração glomerular. Seu acúmulo no interstício tubular influencia na pressão osmótica, sendo importante para a regulação renal do equilíbrio hídrico (SOUZA, 2017; TEIXEIRA, 2013; DORETTO, 2007). Os níveis séricos de ureia sofrem influência da alimentação, quando esta for rica em proteínas, hemorragias intestinais, quadros febris e de inanição, hipovolemia e administração de medicamentos que elevem a produção de ureia, como glicocorticoides, por exemplo (SOUZA, 2017; DORETTO, 2007). Segundo Savage (2008), para que haja elevação nos níveis de ureia a taxa de filtração glomerular deverá diminuir cerca de 70% a 75%, portanto, os níveis de ureia não são medidas sensíveis da função renal, apresentando-se alterados em casos graves de insuficiência renal, descartando as exceções já citadas.

### 2.3.2 Creatinina

A creatinina é um metabólito com função de armazenar energia no músculo, é derivado da degradação da creatina e da fosfocreatina presentes no tecido muscular (TEIXEIRA, 2013). A eliminação da creatinina ocorre constantemente durante o dia por meio da filtração glomerular, e sua reabsorção tubular ocorre em quantidades insignificantes e, assim como a ureia, o aumento das concentrações séricas está ligado diretamente à diminuição de 70% a 75% da taxa de filtração glomerular, quando não influenciado pela espécie, idade, estado nutricional e massa muscular (SOUZA, 2017; TEIXEIRA, 2013; DORETTO, 2007).

### 2.3.3 Gama glutamiltransferase (GGT)

A GGT é uma enzima incluída no grupo aminoácido transferase, ela transporta e mantém as reservas de aminoácidos nas células. Na medicina clínica é referida como uma enzima que detecta colestase por estar presente nas membranas e no citosol das células, principalmente do epitélio dos ductos biliares e túbulos renais, está presente em altas concentrações em tecidos renais, pancreático e hepatobiliar de equinos (VROOM; ISRAILI, 1990; ROSSIER et al., 1995). É uma enzima de grande peso molecular que não é filtrada no glomérulo sendo eliminada na urina através das células tubulares proximais. Segundo Souza (2017) nos estudos realizados em cães que utilizaram gentamicina, a elevação da gama glutamiltransferase urinária (GGTu) pode ocorrer antes de alterações perceptíveis na urinálise. Vários autores descrevem enzimúria e valores da razão entre GG Tu e creatinina urinária (Cru) elevados em pacientes tratados com gentamicina com ou sem alterações séricas de GGT que podem ser detectados em até 6 dias antes do quadro de azotemia (ROSSIER et al., 1995), e para Savage (2008) a utilização da razão GG Tu/Cru tem valor prognóstico. Rudolph e Corvalan (1992) reforçam a importância da GGT urinária em seus trabalhos ao afirmarem que concentrações da GG Tu elevam-se mais rapidamente que proteína e glicose urinárias, antes até que os quadros de azotemia das lesões renais.

### 2.3.4 Proteínas

A permeabilidade seletiva glomerular impede a passagem de proteínas plasmáticas, devido seu peso molecular e carga elétrica. Proteínas muito pesadas e com carga negativa são impedidas de serem filtradas, dessa forma, a proteinúria é um

indicativo de que há falha na filtração glomerular. Afecções como as glomerulonefrites acabam permitindo a passagem de proteínas para o filtrado e sua concentração na urina torna-se elevada (TEIXEIRA, 2013). Em cavalos, a presença de proteínas na urina de animais com lesão renal não é incomum, portanto é considerada um dado importante para a investigação de injúrias renais quando não for associado ao excesso de proteínas na dieta (SAVAGE, 2008), que segundo Rudolph e Corvalan (1992) também poderia ser a causa da proteinúria. A razão proteína e creatinina urinárias foi citada por alguns autores como um método quantitativo de proteinúria, sendo utilizada como forma de classificação de doenças renais crônicas em proteinúrica, proteinúrica limítrofe não proteinúrica, pela International Renal Interest Society (TEIXEIRA, 2013).

#### 2.3.5 Urinálise

A urinálise é considerada, dentre outras, uma das principais ferramentas utilizadas para o diagnóstico de alterações renais em diversas espécies animais e espécie humana (SOUZA, 2017). Além da quantificação enzimática e protéica da urina que são itens avaliados no exame químico, a urinálise também inclui as análises física, química e sedimentoscopia. A coleta da urina pode ser por micção espontânea, cateterismo vesical ou cistocentese, sendo que a forma que a urina foi coletada poderá interferir na interpretação dos resultados da análise, onde são esperadas presença de hematúria e celularidade nas coletas por cistocentese e cateterismo vesical, respectivamente (MAGNUS, 2011). No exame físico da urina são avaliados critérios como coloração, sendo considerado padrão em equinos a variação entre amarelo claro e amarelo escuro a depender da hidratação do animal; turbidez, influenciada pela concentração e composição da urina, tendo no equino um caráter turvo devido à presença de muco e cristais de carbonato de cálcio, o mais frequentemente encontrado, ou fosfato de cálcio e oxalato de cálcio (SAVAGE, 2008). A densidade urinária ou a gravidade específica da urina fazem parte do exame físico da urina, e indicam a habilidade renal de concentrar a urina. É avaliada pelo uso do refratômetro ou tiras reagentes específicas para urina, onde a alteração da habilidade em concentrar a urina, é o primeiro sinal de doença tubular renal (MAGNUS, 2011; SAVAGE, 2008). A urina de equinos é normalmente mais concentrada que o plasma. Segundo Savage (2008) uma grande variação na densidade é esperada, podendo

variar de hipostenúrica em cavalos com danos renais ou naqueles alimentados com dieta contendo alto teor de água na ração ou volumoso, isostenúrica onde plasma e urina apresentam mesma osmolaridade e ocorre quando há perda de cerca de 66% do parênquima renal, ou urina muito concentrada, hipertenúrica, comum em animais desidratados ou alimentados com dietas ricas em proteína (MAGNUS, 2011; SAVAGE, 2008). A urina também é avaliada quanto ao pH urinário, que no equino é alcalino, quantidade de glicose e cetonas, raramente detectadas nessa espécie, quantidade de urobilinogênio e bilirrubinas, presença de sangue e leucócitos, que, se presentes, devem ser confirmados pela sedimentoscopia, e quanto à presença de bactérias pela reação positiva no teste do nitrito na tira reagente, onde o esperado é que seja negativo. O exame do sedimento urinário inclui uma avaliação citológica, investigação da presença de cilindros, parasitas e outros achados que indiquem contaminação bacteriana ou inflamações (MAGNUS, 2011; SAVAGE, 2008). O exame químico promove um monitoramento do aspecto bioquímico da urina, a enzimologia urinária que inclui a determinação das atividades de GGT, fosfatase alcalina (FA), N-acetil-beta- D-glicosaminidase (NAG), creatinina, e outros como algumas proteínas específicas (SAVAGE, 2008).

## **2.4 Gentamicina e seu potencial nefrotóxico**

A gentamicina é um antibiótico do grupo dos aminoglicosídeos amplamente utilizado na medicina equina devido sua ação acumulativa que produz efeito bactericida contra bactérias gram-negativas, aeróbias e estafilococos, a dose terapêutica varia de 2 – 4 mg/kg a cada 8 – 12 horas pelas vias endovenosa, intramuscular ou subcutânea (VIANA, 2007) a 6,6 mg/kg a cada 24 horas por via endovenosa (HAGGET; WILSON, 2008). Seu mecanismo de ação ocorre por meio da ligação da droga com a proteína receptora específica na subunidade 30S no ribossomo da bactéria interferindo na síntese proteica, mediado por transporte ativo dependente de oxigênio, causando a morte celular bacteriana (GIGUERE et al, 2006). Os aminoglicosídeos tem atividade limitada a bactérias aeróbias e gram-negativas e é eficaz no tratamento de infecções causadas por *P. aeruginosa*, *Proteus* spp e *Serratia* spp., sendo o aminoglicosídeo menos eficaz contra *P. pneumoniae* (HAGGET & WILSON, 2008). Segundo Brown (1988) já era de conhecimento que os aminoglicosídeos podem causar nefrose tubular proximal devido ao seu acúmulo, com

evidências de degeneração, picnose celular, cariólise e deposição de proteína intraluminal. A utilização dessa droga pode causar redução na produção renal de prostaglandinas vasodilatadoras, o que contribui para o potencial nefrotóxico desse aminoglicosídeo, que causa vasoconstrição devido à ação no músculo liso vascular induzindo ao relaxamento e estimulando a vasoconstrição pela redução do fluxo sanguíneo renal visto em 48 a 72 horas após o início do tratamento (RANDJELOVIĆ et al., 2017; DANTAS et al., 1997). Fatores ligados ao paciente aumentam a nefrotoxicidade pelo uso da gentamicina, como a desidratação, febre, utilização associada com outros fármacos nefrotóxicos e quando há uma doença renal pré-existente. A eliminação dos aminoglicosídeos ocorre quase que por completo por meio da filtração glomerular. Quase 90% são eliminados e estão presentes em sua forma ativa na urina cerca de 6 horas após a aplicação, e é por esse meio que a gentamicina se acumula nos túbulos renais proximais chegando a concentrações 30 vezes maior que no plasma. Para muitos autores, esta é a forma direta de citotoxicidade da droga (BROWN, 1988; HAGGET & WILSON, 2008; VAN DER HAST, 2005). Esse acúmulo da gentamicina nos túbulos renais proximais, possibilitam seu transporte via pinocitose até a membrana celular, diminuindo a carga negativa e alterando o funcionamento das fosfolipases (BROWM, 1988). Quando um nível de gentamicina é alcançado leva a desestabilização das membranas plasmáticas que se rompem e liberam seu conteúdo, incluindo a droga, no citoplasma, que para alguns autores é o ponto chave da citotoxicidade, no qual a gentamicina age diretamente nas mitocôndrias levando à apoptose celular decorrente da liberação de proteases lisossômicas e endonucleares, além de tornar as células sensíveis a agentes pró oxidantes reduzindo sua capacidade antioxidante (BROWM, 1988; CHOI et al, 2000; RANDJELOVIĆ et al., 2017). As células danificadas são liberadas para o lúmen dos túbulos proximais e podem levar à obstrução parcial ou completa, tendo como resultado um déficit da função excretora devido à obstrução formada, elevando a pressão hidrostática nos túbulos proximais e cápsula urinária, tendo como consequência direta a redução da filtração glomerular que, mesmo que inicialmente, pode causar aumentos séricos de uréia e creatinina quando não há obstrução acentuada no néfron (BROWM, 1988, DANTAS et al., 1997). Na ausência de obstrução tubular, os danos celulares que a gentamicina causa, podem levar à falha na função tubular que acarretará perdas excessivas de fluidos e eletrólitos, ativando

o *feedback* tubuloglomerular, reduzindo o fluxo sanguíneo e filtração renal (RANDJELOVIĆ et al., 2017). Esse aumento nos níveis de creatinina plasmática quando associado ao uso de gentamicina por período prolongado provoca comprometimento da função renal relacionado principalmente ao tempo de uso, e em menor grau à dose administrada (VAN DER HAST, 2005). O fármaco que permanece acumulado nos túbulos renais proximais pode voltar à corrente sanguínea, causando uma concentração baixa prolongada do aminoglicosídeos no soro, não sendo importante para a eficácia do tratamento, mas potencializando seu efeito nefrotóxico em vários animais após administração prolongada da droga (BROWN, 1988; VAN DER HAST, 2005).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral:**

O objetivo deste trabalho foi avaliar a ação nefrotóxica da gentamicina utilizada no tratamento de uma infecção bacteriana em um equino, baseado em biomarcadores hematobioquímicos e urinários.

#### **3.2 Objetivos Específicos:**

- Caracterização de uma possível correlação entre os parâmetros avaliativos preconizados;
- Determinação da nefrotoxicidade da gentamicina por meio de provas laboratoriais de morfofuncionalidade renal;
- Acompanhamento do retorno da função renal normal após o tratamento com gentamicina.

### **4 MATERIAL E MÉTODOS**

Para este estudo inicial, foi utilizado um equino do setor de grandes animais do Hospital Veterinário Jerônimo Dix-Huit Rosado Maia, na Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA) que apresentava uma lesão cutânea na região da cernelha inflamatória, proliferativa de caráter purulento há aproximadamente 6 meses. O animal foi submetido ao tratamento com gentamicina na dose de 6,6 mg/kg por via endovenosa, diluída em 500 ml de solução de cloreto de sódio 0,9%, a cada 24 horas, durante 7 dias. As coletas de sangue e urina foram feitas em 4 tempos experimentais

(T0, T1, T2 e T3), sendo T0 antes do início do tratamento, T1 no 4º dia de tratamento, T2 no 1º dia após o final do tratamento e T3 no 7º dia após o final do tratamento. O material coletado foi analisado no Laboratório Didático de Patologia Clínica. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal Rural do Semi-Árido com o parecer 14/2019.

#### 4.1 Exame físico

O animal foi avaliado diariamente durante a administração da gentamicina, antes de cada coleta, em cada um dos tempos experimentais. Foram mensurados os valores de frequência cardíaca (Fc) e frequência respiratória (Fr) com auxílio de estetoscópio, grau de desidratação por meio da avaliação da exsiccose, tempo de preenchimento capilar (TPC) por pressão na mucosa oral (gengiva) e temperatura retal (TR) utilizando termômetro clínico digital.

#### 4.2 Coleta de sangue e urina

O animal foi submetido à venopunção jugular para obtenção de 10 ml de sangue, posteriormente subdivididos em dois frascos, sendo: 5 ml no frasco contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) para exame hematológico e obtenção de plasma e, 5 ml em frasco sem anticoagulante para obtenção de soro. Foram coletados 10 ml de urina por meio de sonda uretral sendo este volume acondicionado em frascos estéreis apropriados. Cada frasco foi identificado e encaminhado ao laboratório para análise. As coletas foram realizadas em torno do mesmo horário, iniciando com a coleta de sangue seguido da coleta de urina, em ambiente calmo, utilizando brete para contenção de equinos.

#### 4.3 Análise laboratorial

As amostras de sangue obtidas em tubos com anticoagulante, foram homogeneizadas em equipamento apropriado antes da realização das análises hematológicas. As amostras obtidas em tubos sem anticoagulantes foram submetidas à centrifugação durante 5 minutos a 3000rpm. Ao término da centrifugação, o soro obtido foi removido com auxílio de uma pipeta, aliquotado em microtubos para posterior análise bioquímica. Em soro foram mensurados os parâmetros bioquímicos: ureia, creatinina, AST, GGT, proteínas totais e albumina. No sangue total, além das análises hematológicas que incluíram eritrograma e leucograma, foi determinado o teor de fibrinogênio plasmático. As contagens foram realizadas de forma manual, incluindo contagem global de hemácias, leucócitos e plaquetas, determinação do

hematócrito e concentração de hemoglobina por espectrofotometria. A glicose sérica foi mensurada por meio de aparelho glicosímetro portátil. Com os valores obtidos para hemácias, hematócrito e hemoglobina, foram calculados os índices hematimétricos volume corpuscular médio (VCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM). As contagens diferenciais de leucócitos foram realizadas em esfregaços sanguíneos corados com panótico rápido, enumerando-se 100 células e estabelecendo-se as fórmulas leucocitárias relativa e absoluta.

As análises bioquímicas foram realizadas em aparelho semiautomatizado utilizando kits comerciais específicos para determinação dos valores de ureia <sup>1</sup> creatinina <sup>2</sup>, AST<sup>3</sup>, GGT<sup>3</sup>, proteínas totais <sup>3</sup> e albumina<sup>3</sup>. As análises urinárias verificaram os aspectos físico (cor, aspecto, turbidez), químico, por meio de tiras reagentes<sup>3</sup> e sedimentoscopia. A bioquímica urinária determinou a relação proteína/creatinina (UPC) e atividade enzimática de GGT (diluição de 1:25) através de kits comerciais específicos. Para apresentação dos valores finais de GGT urinária foram procedidos cálculos para correção em função da densidade urinária segundo De Schepper et al. (1989):

$$X = \frac{Y \times 25}{Z}$$

Onde: X= Concentração da GGT urinária calculada; Y= concentração da GGT urinária da amostra; Z= dois últimos dígitos da densidade urinária da amostra.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Avaliação clínica

No presente estudo, o protocolo realizado administrando em um equino 6,6 mg/kg de gentamicina por via endovenosa durante 7 dias não apresentou alterações significativas na avaliação clínica por meio da realização do exame físico nos tempos experimentais preconizados, aproximando-se dos valores de referência encontrados na literatura para frequência cardíaca, frequência respiratória, tempo de preenchimento capilar, coloração de mucosas oculopalpebrais, grau de desidratação e temperatura retal (tabela 1), segundo Feitosa (2014). Em todos os tempos

---

<sup>1</sup> Vida Biotecnologia®

<sup>2</sup> Kovalent® do Brasil Ltda

<sup>3</sup> Labtest Diagnóstica® S.A

experimentais o animal apresentou coloração de mucosas oculopalpebrais dentro dos padrões encontrados na literatura, com coloração rósea clara, brilhantes e úmidas.

TABELA 1 – Parâmetros avaliados no exame físico, seus valores em cada tempo experimental e valores de referência de acordo com Feitosa (2014).

| Parâmetros                           | T0   | T1   | T2   | T3   | Referência         |
|--------------------------------------|------|------|------|------|--------------------|
| <b>Frequência cardíaca</b> (bpm)     | 48   | 44   | 42   | 48   | 28 – 40            |
| <b>Frequência respiratória</b> (mrm) | 14   | 19   | 15   | 13   | 8 – 16             |
| <b>TPC</b> (segundos)                | 2    | 2    | 2    | 2    | 1 – 2 animal sadio |
| <b>Desidratação</b> (%)              | <5%  | <5%  | <5%  | <5%  | Até 5%             |
| <b>Temperatura retal</b> (°C)        | 37,8 | 38,4 | 38,0 | 37,8 | 37,5 – 38,5        |

T0 – tempos experimental antes do início do tratamento; T1 – tempo experimental no 4º dia de tratamento; T2 – Tempo experimental ao final do tratamento; T3 – tempo experimental no 7º dia após o final do tratamento; TPC – tempo de preenchimento capilar; bpm – batimentos por minuto; mrm – movimentos respiratórios por minuto; < 5% - menor que 5%

## 5.2 Análises laboratoriais

O perfil hematológico foi utilizado para avaliação de anemias, desidratação e quadros infecciosos, que serviram como auxílio para avaliar a função dos diferentes sistemas (GONZALEZ & SILVA, 2017). O animal utilizado no experimento apresentava um histórico de uma lesão cutânea inflamatória na região da cernelha, proliferativa, de caráter purulento há aproximadamente 6 meses. Durante todos os tempos experimentais, o animal apresentou quantidade de hemácias abaixo dos valores de referência, segundo Jain (1986), inferiores a 6,8 milhões de hemácias por mm<sup>3</sup>, com aumento de leucócitos totais, caracterizando um quadro de anemia regenerativa compatível com o quadro infeccioso crônico e estado nutricional do animal. Antes do início do tratamento o animal apresentou aumento dos leucócitos totais, devido a infecção crônica existente, e durante o tratamento com gentamicina, houve diminuição da leucocitose, como era esperado devido a ação antimicrobiana do aminoglicosídeo, e a contagem de leucócitos se manteve dentro dos valores de

referência, saindo de 22.500 leucócitos por  $\text{mm}^3$  antes do início do tratamento para 12.500 leucócitos por  $\text{mm}^3$  após o término do tratamento, estando dentro dos valores de referência determinados para a espécie. O hematócrito se manteve dentro dos valores considerados normais para a espécie durante o experimento, assim como os níveis de hemoglobina durante os tempos experimentais 0 e 1, apresentando redução discreta em T2 e T3, esperado devido à diminuição eritrocitária e anemia. Segundo Jain (1993), dentre as várias causas para explicar um quadro anêmico em equinos, a deficiência de nutrientes na dieta pode indispor nutrientes essenciais para a produção de eritrócitos, o que corrobora com o histórico do animal, além disso, a anemia de doenças inflamatórias crônicas é mais comum e clinicamente insignificante (SANTOS, 2013) por, normalmente, não apresentar sinais clínicos. Os valores de fibrinogênio mantiveram-se alterados em todos os tempos experimentais, sendo tal fato justificado pelo fibrinogênio ser considerado uma proteína de fase aguda (SOUZA, 2017). A albumina é uma proteína de fase aguda negativa, constitui até 60% das proteínas totais em animais saudáveis, sua diminuição pode estar relacionada aos seus fatores de síntese, desnutrição ou em perdas protéicas (SOUTO, 2019). Os valores de albumina mantiveram-se abaixo do valor mínimo de referência para a espécie, e segundo Kaneko et al. (1997) e Souto (2019) os níveis de albumina podem diminuir em animais que estejam sob condições inflamatórias em estado crônico.

TABELA 2 – Perfil hematológico protéico nos tempos experimentais.

| Parâmetro                                     | T0     | T1     | T2    | T3     | Referência     |
|-----------------------------------------------|--------|--------|-------|--------|----------------|
| <b>Hemácias</b> ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ) | 5,56   | 6,32   | 4,96  | 4,61   | 6,8 – 14,43    |
| <b>Hematócrito</b> (%)                        | 31     | 24     | 33    | 33     | 32 – 53        |
| <b>Hemoglobina</b> (g/dL)                     | 14,3   | 13,7   | 10,2  | 10,4   | 11,0 – 19,0    |
| <b>VCM</b> (fL)                               | 55     | 37     | 66    | 71     | 37 – 58        |
| <b>CHCM</b> (%)                               | 46,1   | 57,0   | 30,9  | 31,5   | 31,0 – 38,6    |
| <b>Leucócitos totais</b> ( $\mu\text{L}$ )    | 22.500 | 12.850 | 9.150 | 12.500 | 5.400 – 14.310 |
| Basófilos ( $\mu\text{L}$ )                   | 225    | 0      | 0     | 0      | 0 – 320        |
| Eosinófilos ( $\mu\text{L}$ )                 | 225    | 128    | 91    | 0      | 0 – 1000       |
| Bastonetes ( $\mu\text{L}$ )                  | 450    | 0      | 0     | 375    | 0 – 100        |
| Segmentados ( $\mu\text{L}$ )                 | 11.025 | 10.151 | 6.405 | 6.875  | 2.300 – 8.510  |

|                                        |       |       |       |       |               |
|----------------------------------------|-------|-------|-------|-------|---------------|
| Linfócitos (μL)                        | 9.675 | 2.313 | 3.294 | 4.375 | 1.500 – 7.710 |
| Monócitos (μL)                         | 900   | 257   | 274   | 375   | 0 – 100       |
| <b>Proteínas plasmáticas</b><br>(g/dL) | 8,8   | 8,8   | 8,8   | 8,6   | 6,0 – 8,0     |
| <b>Albumina</b> (g/dL)                 | 1,58  | 1,88  | 1,81  | 1,88  | 2,6 – 3,7     |
| <b>Fibrinogênio</b> (mg/dL)            | 600   | 600   | 600   | 800   | 100 – 400     |

T0 – tempos experimental antes do início do tratamento; T1 – tempo experimental no 4º dia de tratamento; T2 – Tempo experimental ao final do tratamento; T3 – tempo experimental no 7º dia após o final do tratamento; μL – microlitros; mg – miligramas; dL – decilitros; g – gramas; Referência – Jain (1986)

O perfil bioquímico sérico não demonstrou alterações para creatinina, ureia, AST, GGT e glicose, mantiveram-se dentro dos valores considerados normais para a espécie (KANEKO et al., 2008; EADS; BOUNOUS, 1997), corroborando com achados de Guimarães (2000) que utilizou gentamicina na dose terapêutica em outra espécie. Os valores de creatinina sérica nos tempos experimentais 1 e 3 apresentaram-se abaixo da referência para a espécie, assim como todos os valores da creatinina urinária, esses valores podem ser influenciados devido ao animal utilizado no estudo estar abaixo no peso, segundo Hanneke et al. (1983), o escore corporal deste animal se encontra entre 2 e 3, ou seja, entre muito magro e magro, como a creatinina é um metabólito derivado da creatina muscular, sendo sua produção diretamente proporcional a massa muscular no animal (BASTOS, 2011).

TABELA 3 – Perfil bioquímico sérico nos tempos experimentais.

| Parâmetro                 | T0   | T1   | T2   | T3   | Referência<br>(KANEKO<br>et al., 2008) | Referências<br>(EADS &<br>BOUNOUS,<br>1997) |
|---------------------------|------|------|------|------|----------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Creatinina</b> (mg/dL) | 1,4  | 0,8  | 1,2  | 0,6  | 1,2 – 1,9                              | -                                           |
| <b>Ureia</b> (mg/dL)      | 23   | 26   | 26   | 26   | 21 - 51                                | -                                           |
| <b>AST</b> (U/L)          | 330  | 350  | 361  | 340  | -                                      | 160 – 412                                   |
| <b>GGT</b> (U/L)          | 28,1 | 32,1 | 22,1 | 24,1 | -                                      | 6,0 – 32,0                                  |

|                        |    |    |    |    |          |   |
|------------------------|----|----|----|----|----------|---|
| <b>Glicose (mg/dL)</b> | 76 | 86 | 78 | 82 | 75 - 115 | - |
|------------------------|----|----|----|----|----------|---|

T0 – tempos experimental antes do início do tratamento; T1 – tempo experimental no 4º dia de tratamento; T2 – Tempo experimental ao final do tratamento; T3 – tempo experimental no 7º dia após o final do tratamento; mg – miligramas; dL – decilitros; UI – Unidade internacional; L – litros; g – gramas

Valores de ureia e creatinina sérica alterados são esperados em animais com perda de 70% a 75% do parênquima renal e redução da taxa de filtração glomerular, o que não foi observado neste estudo. Os valores de proteínas plasmáticas totais apresentaram-se acima do normal para a espécie segundo a literatura pesquisada, entretanto, várias proteínas estão inclusas nos valores de proteínas totais séricos mensurados, como a albumina, as globulinas e o fibrinogênio, sendo que este último se manteve elevado durante todo o experimento (GONZALEZ & SCHEFFER, 2003).

As análises físicas observadas para cor, aspecto e turbidez da urina não apresentaram alterações segundo padrão descrito para a espécie de acordo com Savage (2008).

As análises químicas de pH e densidade tem seus valores obtidos descritos na tabela 4 e segundo a literatura consultada, houve alterações quanto a valores de referência descrito por Savage (2008), entretanto a densidade urinária sofre grandes variações, assim como o pH urinário, o que não indica, necessariamente, danos renais quando tais variações não são associadas com as demais variáveis alteradas, sendo resultado de interferências de fatores externos, como uma dieta rica em grãos que pode tornar o pH urinário mais ácido (SAVAGE, 2008).

Tabela 4 – Variáveis analisadas no exame físico da urina, resultados obtidos e referência segundo Savage (2008).

| Parâmetro      | T0               | T1                 | T2                 | T3               | Referência                |
|----------------|------------------|--------------------|--------------------|------------------|---------------------------|
| <b>Cor</b>     | Amarelo<br>palha | Amarelo<br>palha   | Amarelo<br>palha   | Amarelo<br>palha | Amarelo claro<br>a escuro |
| <b>Aspecto</b> | Transparente     | Levemente<br>turvo | Levemente<br>turvo | Turvo            | Turvo                     |

| <b>Odor</b>      | Inodoro | Inodoro | Inodoro | <i>Sui</i>     | <i>Sui</i>     |
|------------------|---------|---------|---------|----------------|----------------|
|                  |         |         |         | <i>generis</i> | <i>Generis</i> |
| <b>Densidade</b> | 1005    | 1005    | 1010    | 1020           | 1030 – 1040    |
| <b>pH</b>        | 6,5     | 7,5     | 8,5     | 6,0            | 7,5 – 8,5      |

T0 – tempos experimental antes do início do tratamento; T1 – tempo experimental no 4º dia de tratamento; T2 – Tempo experimental ao final do tratamento; T3 – tempo experimental no 7º dia após o final do tratamento

As análises químicas urinárias foram realizadas por meio da tira reagente e consistiram na determinação de glicose, cetonas, sangue, nitrito, leucócitos, urobilinogênio e bilirrubinas, apresentando resultados normais para a espécie e negativos para alterações detectáveis pela tira reagente.

Em todos os tempos experimentais, na avaliação microscópica do sedimento urinário foram visualizados cristais de carbonato de cálcio e em menor quantidade cristais de oxalato de cálcio, não foram observadas quantidades significativas de hemácias, alcançando a média de 1 hemácia por campo nos tempos T0 e T1, não sendo visualizadas nos tempos T2 e T3, não foram encontrados leucócitos, celularidade, e bactérias em nenhum sedimento urinário analisado, entretanto, as urinas coletadas nos tempos experimentais T0, T1 e T2 apresentaram-se diluídas e não formaram sedimentos urinários visíveis após centrifugação.

Foram realizadas análises bioquímicas na urina para determinação de GGT, creatinina e proteína total. O aumento da excreção de GGT pela urina é a primeira alteração observada em animais com lesão renal tubular causada por aminoglicosídeos (BROWN et al., 1985; RUDOLPH & CORVALAN, 1992; MEYER et al., 1995; RIVERS et al., 1996). Segundo Rossier et al. (1995), utiliza-se a relação GGT urinária (GGTu) e creatinina urinária (Cru) como um parâmetro para verificar se há algum comprometimento renal. Essa razão GG Tu/Cru é considerada como um marcador importante para investigar se há lesão renal de caráter agudo, principalmente tubular (GORI et al., 2019). Para Guimarães (2000) este é um método mais sensível para detectar esse tipo de lesão quando comparado ao método descrito por De Schepper et al. (1989) que relaciona GG Tu com a densidade urinária. Para o

cálculo da razão GGTu/Cru, foi utilizada a fórmula proposta por Rudolph e Corvalan (1982):

$$[\text{GGTu (UI/L)}] / [\text{Cru (mg/dL)} \times 100]$$

Os valores obtidos são descritos na tabela 5. Segundo Savage (2008) e Geor (2007), se os resultados da razão GGTu/Cru forem inferiores a 25 UI/g indica que a borda em escova dos túbulos renais não foi significativamente afetada, portanto, a função tubular renal continua normal, e é utilizada como uma medida importante para detecção precoce de doença renal induzida por aminoglicosídeos, porém não deve ser interpretada como medida única para confirmar uma insuficiência renal grave.

TABELA 5– Bioquímica urinária nos tempos experimentais.

| Parâmetro                      | T0   | T1   | T2   | T3  | Referência <sup>1</sup> | Referência <sup>2</sup> | Referência <sup>3</sup> |
|--------------------------------|------|------|------|-----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>Creatinina</b><br>(mg/dL)   | 40   | 30   | 50   | 50  | 114 - 198               | -                       | -                       |
| <b>GGT (UI/L)</b>              | 4,0  | 4,0  | 10,0 | 6,0 | 1 – 15                  | -                       | -                       |
| <b>Relação GGT/Cr (UI/g)</b>   | 10,0 | 13,3 | 20   | 12  | -                       | 9,1 – 36,5              | -                       |
| <b>Proteínas</b><br>(mg/L)     | 0,0  | 30,0 | 15,0 | 0,0 | -                       | -                       | -                       |
| <b>Relação pro I/Cr (mg/L)</b> | 0,0  | 0,1  | 0,0  | 0,0 | -                       | -                       | < 2,0                   |

T0 – tempos experimental antes do início do tratamento; T1 – tempo experimental no 4º dia de tratamento; T2 – Tempo experimental ao final do tratamento; T3 – tempo experimental no 7º dia após o final do tratamento; Pt – proteína total; Cr – Creatinina; g – gramas; L – litro; UI – Unidade internacional; <sup>1</sup>(BROBST et al., 1986); <sup>2</sup>(ROSSIER et al., 1995); <sup>3</sup>(AROSALO, 2007)

Segundo Rossier et al. (1995) em seu estudo com animais em tratamento utilizando gentamicina, verificou-se um aumento na relação GGTu e Cru após o início do tratamento. O mesmo ocorreu nos tempos T1 e T2 deste estudo, porém, os valores mantiveram-se dentro dos valores de referência. Autores relatam que animais que recebem tratamento com gentamicina podem apresentar um aumento de GGT urinária e não ser decorrente de alteração na função glomerular, uma vez que essa enzima

pode elevar-se na urina em até 24 horas após a administração da gentamicina. Esse aumento pode ser reflexo da sensibilidade do epitélio tubular ao início do tratamento com a gentamicina seguido de uma resposta diminuída ao fármaco, essa resposta pode ocorrer também devido à diminuição da liberação de GGT em células epiteliais suscetíveis ou por uma resistência aos efeitos da gentamicina no epitélio tubular (ROSSIER et al., 1995; HENNEMANN et al., 1997).

De acordo com Gori et al. (2019), a proteinúria é um mau prognóstico e um dado de maior importância na urinálise quando se investiga falha renal. O método mais confiável para quantificar a excreção de proteínas urinárias seria por meio da coleta de urina em 24 horas, entretanto, segundo Freitas et al. (2014) esse método é de difícil execução, e como alternativa utiliza-se a razão proteína e creatinina urinária que, segundo o autor, se correlaciona com a excreção diária de proteína durante o dia, ajustando volume e concentração. A razão proteína e creatinina urinária (UPC) é descrita por Arosalo (2007) na seguinte fórmula:

$$\text{Prou/Cru}(\text{mmol/L}) \times 8,84$$

Onde a razão proteína e creatinina urinárias é multiplicada por 8,84 para converter a creatinina de mmol para miligramas. No estudo de Arosalo (2007) para detectar danos renais precoces em cavalos com cólica medindo proteínas e enzimas urinárias, a razão Prou/Cru é descrita como um método importante para detectar danos tubulares e falha na taxa de filtração glomerular, uma vez que nos animais saudáveis as proteínas são reabsorvidas nos túbulos renais proximais, e portanto, uma quantidade muito pequena ou até nenhuma proteína é encontrada em amostras de urinas em animais hígidos. Valores inferiores a 2,0 mg/L da razão Prou/Cru, indicam funcionamento tubular e filtração glomerular inalteradas. Há poucas informações sobre a razão entre proteína e creatinina urinária na literatura, mas de acordo com valores encontrados neste trabalho, houve semelhança com valores obtidos no trabalho de Arosalo (2007) para esta variável, e esses estão descritos na tabela 5.

## 6 CONCLUSÃO

No presente estudo, não foram observadas diferenças significativas nas variáveis analisadas em sangue, soro e urina. Desta forma, pode-se afirmar que a utilização da gentamicina na dose de 6,6 mg/kg a cada 24 horas durante 7 dias não

proporcionou danos tubulares ou falha na filtração glomerular que poderiam ser identificados por meio das análises realizadas, não havendo indícios de nefrotoxicidade deste aminoglicosídeo no animal da espécie equina utilizado neste estudo. A função renal se manteve dentro dos níveis esperados para a espécie durante todo o experimento.

## REFERÊNCIAS

- ALI, B.h.. Agents ameliorating or augmenting experimental gentamicin nephrotoxicity: some recent research. **Food And Chemical Toxicology**, v. 41, n. 11, p.1447-1452, nov. 2003. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0278-6915\(03\)00186-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0278-6915(03)00186-8) Acesso em: 23 de julho de 2019.
- ALMEIDA, F.Q.; SILVA, V.P. Progresso científico em equideocultura na 1ª década do século XXI. **Revista Brasileira de Zootecnia**. v.39, p.119-129, 2010.
- ANUALPEC. 2017. **Anuário da Pecuária Brasileira**, 20th edn. Instituto FNP, São Paulo, SP, Brasil.
- AROSALO, B.M. et al. Detecting early kidney damage in horses with colic by measuring matrix metalloproteinase -9 and -2, other enzymes, urinary glucose and total proteins. **Acta Veterinaria Scandinavica**. v. 49, n. 4, p.1-6, 2007.
- BASTOS, Marcus G. **Biomarcadores na nefrologia**. Biomarcadores de Função Renal na DRC. São Paulo: Hugo Abensur, 2011, 114 p. Disponível em: <https://arquivos.sbn.org.br/pdf/biomarcadores.pdf> Acesso em: 12 de agosto de 2019.
- BATISTA, Ch. **Indicadores de lesão e função hepática**. Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do Tecido Animal, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2016. p. 10.
- BETROSIAN, Alex P. Acute renal dysfunction in liver diseases. **World Journal Of Gastroenterology**, v. 13, n. 42, p.5552-5559, 2007.
- BRAGATO, Nathália. **Fisiologia renal e insuficiência renal aguda em pequenos animais: causas e consequências**. Seminário apresentado na disciplina SEMINÁRIOS APLICADOS. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Federal de Goiás, 2013. Disponível em: [https://ppgca.evz.ufg.br/up/67/o/2013\\_Nathalia\\_Bragato\\_Seminario1corrig.pdf](https://ppgca.evz.ufg.br/up/67/o/2013_Nathalia_Bragato_Seminario1corrig.pdf) Acesso em: 23 de julho de 2019.
- BROBST, D. F.; CARROLL, R. J.; BAYLY, W. M. Urinary enzyme concentrations in healthy horses. **Cornell Vet**, 76 (3), 986.
- BROWN, S. Anthony. Treatment of Gram-Negative Infections. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, v. 18, n. 6, p.1141-1165, nov. 1988.
- CHOI, K. H., KIM, I., CHONG, D.L., LEE, H.Y. e HAN, D.S. GM induced apoptosis of renal tubular epithelial (LLC-Pkl) cells. **Kovean Jouvnl of Intevnal Medicine**, 15, 218–223, 2000.
- COLES, E. H. **Patologia clínica veterinária**. 3.ed. São Paulo. Editora Manole. 565p. 1984

DANTAS, Antônio Flávio Medeiros; KOMMERS, Glaucia Denise; HENNEMANN, Carla Rosane de Aguiar. Intoxicação experimental por gentamicina em cães. **Ciência Rural**, v. 27, n. 3, p.451-456, ago. 1997.

DE SCHEPPER, J.; DE COCK, I.; CAPIAU, E. Urinary  $\gamma$ -glutamyl transferase and the degree of renal dysfunction in 75 bitches with pyometra. Research in Veterinary Science. **American Journal of Veterinary Research**, v. 46, p. 396-400, 1989.

DORETTO, Juliana Salomão; SILVA, Maria Adriana Machado Lobo e; LAGOS, Marina Santos. Determinação dos valores de referência para ureia e creatinina sérica em equinos. **Bol. Med. Vet.**, v. 3, n. 3, p. 67 – 71, 2007.

EADES, S.C.; BOUNOUS, D.I. (Eds). **Laboratory profiles of equine diseases**. Georgia: Mosby-Year Book, 1997. 304p

FEITOSA, Francisco Leydson F... In: FEITOSA, Francisco Leydson F. Semiologia Veterinária: A arte do diagnóstico. (Org.). **Exame Físico Geral ou de Rotina**. 3. ed. Brasil: Roca, 2014. Cap. 4, p. 77 – 102.

FILIPPO, Paula Alessandra di et al. PARÂMETROS BIOQUÍMICOS DE AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL E HEPÁTICA DE EQUINOS COM CÓLICA SUBMETIDOS A LAPAROTOMIA, SOBREVIVENTES OU NÃO. **Ciência Animal Brasileira**, Universidade Federal do Goiás, v. 13, n. 4, p.460-465, 14 dez. 2012.

FREITAS, Gabrielle Coelho; VEADO, Júlio César Cambraia; CARREGARO, Adriano Bonfim. Testes de avaliação de injúria renal precoce em cães e gatos. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 35, n. 1, p.411-426, 27 fev. 2014

GEOR, Raymond J.. Acute Renal Failure in Horses. **Veterinary Clinics Of North America: Equine Practice**, v. 23, n. 3, p.577-591, dez. 2007. Elsevier BV.

GIGUERE, S., PRESCOTT, J.F., BAGGOT, J.D., WALKER, R.D. **Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine**, 4ª edição. Iowa State University Press, Ames, Iowa, 2006, p 606.

GOBE, G. C.; JOHNSON, D. W. Distal tubular epithelial cells of the kidney: Potential support for proximal tubular cell survival after renal injury. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, Exeter, v. 39, p. 1551– 1561, 2007.

GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. da. **Introdução à bioquímica clínica veterinária**. 3. ed. Porto Alegre: Editora da Ufrgs, 2017. 538 p.

GONZÁLEZ, F. H. D.; SCHEFFER, J. F. S. **Perfil sanguíneo: Ferramenta de análise clínica, metabólica e nutricional**. Porto Alegre: Gráfica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2003, p. 73-89.

GORI, Eleonora et al. Urinalysis and Urinary GGT-to-Urinary Creatinine Ratio in Dogs with Acute Pancreatitis. **Veterinary Sciences**, v. 6, n. 1, p.27-34, 13 mar. 2019.

GUIMARÃES, Fabíola Voznika. **AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA GAMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASE URINÁRIA EM CÃES QUE RECEBERAM GENTAMICINA EM DOSE TERAPÊUTICA**. 2000. 68 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2000.

HAGGETT, E. F.; WILSON, W. D.. Overview of the use of antimicrobials for the treatment of bacterial infections in horses. **Equine Veterinary Education**, v. 20, n. 8, p.433-448, 1 ago. 2008.

HENNEKE, D. R.; POTTER, G. D.; KREIDER, J. L.; YEATS, B. F. Relationship between body conditionscore, physical measurements and body fat percentage in mares. **Equine Veterinary Journal**, v. 15, n. 4, p. 371 – 372, nov. 1983.

HENNEMANN, Carla Rosane de Aguiar et al. Atividade da gama glutamil transpeptidase urinária, dosagens séricas de uréia e creatinina como meios diagnósticos auxiliares na nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeo em cães. **Ciência Rural**, v. 27, n. 2, p.237-244, jun. 1997.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - **IBGE**. Produção da Pecuária Municipal. 2014. Disponível em: <http://seriesestatisticas.ibge.gov.br/> Acesso em: 23 de julho de 2019.

JAIN, Nemi C. **Essentials of Veterinary Hematology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. 417 p.

JAIN, N.C. **Schalm's Veterinary Hematology**. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. 1221 p.

JOHN, R. M.; HERZENBERG, A. Renal toxicity of therapeutic drugs. **Journal of clinical pathology**. 62. 2009, p. 505-15.

KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. (Eds). **Clinical biochemistry of domestic animals**. California: Academic, 1997. 932p.

KANEKO, J. Jerry; HARVEY, John W.; BRUSS, Michael L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 6. ed. Eua: Elsevier, 2008. 928 p.

LUNN, K. F. The kidney in critically ill small animals. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 41, p. 727-744, 2011.

MAGNUS L. D. **Urinálise no diagnóstico de doenças renais**. Seminário apresentado na disciplina BIOQUÍMICA DO TECIDO ANIMAL. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011. Disponível em: [http://www.ufrgs.br/lacvet/restrito/pdf/magnus\\_urinalis\\_e.pdf](http://www.ufrgs.br/lacvet/restrito/pdf/magnus_urinalis_e.pdf) Acesso em: 23 de julho de 2019.

MAPA. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. 2016. **Revisão do Estudo do Complexo do Agronegócio Cavalos**. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/camaras-setoriais/tematicas/documentos/camarasetoriais/equideocultura/anosanteriores/revi>

[sao-do-estudo-do-complexo-doagronegocio-do-cavalo/view](#) . Acesso em: 22 de julho de 2019.

MATHEW, T.H. Drug-induced renal disease. **Medical Journal of Australia** 156, 724–728, 1992.

MEYER, D. J.; COLES, E. H. & RICH, L. J. **Medicina de laboratório veterinária interpretação e diagnóstico**. Editora Roca, SP, 1995, p. 8-9, 53, 71.

MERCADANTE, S.; ARCURI, E. Opioids and renal function. **The Journal of Pain**, Seattle, v. 5, n.1, p 2-19, 2004.

MINGEOT-LECLERQ, M., TULKENS, P.M. Aminoglycosides: activity and resistance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy** 43, 727–737, 1999.

PIRES, Juliana. **Excreção de medicamentos**. 2010. Disponível em: <https://www.infoescola.com/farmacologia/excrecao-de-medicamentos/> Acesso em: 12 ago. 2019.

RANDJELOVIĆ, Pavle et al. GENTAMICIN NEPHROTOXICITY IN ANIMALS: CURRENT KNOWLEDGE AND FUTURE PERSPECTIVES. **Excli Journal**, Serbia, v. 1, n. 16, p.388-399, mar. 2017.

RIBEIRO, Roberto Carlos Nunes; CORTEZI, Alessandra Maria; GOMES, Deriane Elias. UTILIZAÇÃO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS NA CLÍNICA VETERINÁRIA. **Revista Científica Unilago**: União das Faculdades dos Grandes Lagos, São José do Rio Preto, v. 1, n. 1, p.109-121, 2018.

RIVERS, B. J., WALTER, P. A.; O'BRIEN, T.D. et al. Evaluation of urine gammaglutamyl transpeptidase-to-creatinine ratio as a diagnostic tool in an experimental model of aminoglycoside-induced acute renal failure in the dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 32, n. 4, p. 323- 336, 1996.

ROSSIER, Y.; DIVERS, T. J.; SWEENEY, R. W.. Variations in urinary gamma glutamyl transferase/urinary creatinine ratio in horses with or without pleuropneumonia treated with gentamicin. **Equine Veterinary Journal**, v. 27, n. 3, p.217-220, maio 1995.

RUDOLPH, W. G.; CORVALAN, E. O. Urinary and serum gamma glutamyl transpeptidase in to urinary pH and proteinuria in healthy Thoroughbred horses in training. **Equine Veterinary Journal**. Santiago, p. 316-317. abr. 1992.

SANTOS, Bruna Egydio de Sousa; BRANDI, Roberta Ariboni; GAMEIRO, Augusto Hauber. Estudo do mercado e produção do cavalo Brasileiro de hipismo no estado de São Paulo. **Pubvet**, v. 12, n. 2, p.1-11, fev. 2018.

SANTOS, Mariana Simões dos. **Anemia, caquexia e desnutrição em equino de tração: Relato de caso**. 2013. 36 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

SAVAGE, Catherine J. Urinary Clinical Pathologic Findings and Glomerular Filtration Rate in the Horse. **Veterinary Clinics Of North America: Equine Practice**, [s.l.], v. 24, n. 2, p.387-404, ago. 2008.

SILVA, Malena Noro. **Hematologia Veterinária**. Produção de material didático. 1ª ed. Pará: editAedi, associação de educação a distância da UFPA, 2016, 114 p.

SOUTO, Pollyanna Cordeiro. **PROTEINOGRAMA SÉRICO DE EQUINOS SADIOS E ACOMETIDOS NATURALMENTE PELA SÍNDROME CÓLICA**. 2019. 73 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2019. Disponível em: <https://www.locus.ufv.br/bitstream/handle/123456789/25787/texto%20completo.pdf?sequence=1> Acesso em: 12 ago. 2019.

SOUZA, M. H. L.; ELIAS, D. O. Fisiologia renal. **Fundamentos da circulação extracorpórea**. Rio de Janeiro: Centro Editorial Alfa Rio, 2 ed., 2006. p. 101-113.

SOUZA, Saura Nayane de. **BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA RENAL EM CÃES**. 2017. 134 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2017.

TEIXEIRA, Liege. **Indicadores bioquímicos da função renal**. Seminário apresentado na disciplina BIOQUÍMICA DO TECIDO ANIMAL. Programa de Pós-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL. JOHN, R.; HERZENBERG, A. M. Renal toxicity of therapeutic drugs. **Journal of clinical pathology**, London, v. 62, p. 505-515, 2009.

THRALL M.A. et. al. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**, 2 ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2015, p. 349 a 360.

VERIANDER, J. W. Fisiologia renal. In: CUNNINGHAM, J. G. **Tratado de fisiologia veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 409-442.

VIANA, Fernando A. Bretas. **Guia Terapêutico Veterinário**. 3. ed. São Paulo: Editora Cem, 444 p., 2007.

VIEIRA, E.R. **Aspectos econômicos e sociais do complexo agronegócio cavalo no Estado de Minas Gerais**. 2011.140p. Dissertação (Mestrado em: Zootecnia). Escola de Veterinária Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

VROON, David H.; ISRAILI, Zafar. **Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations**. 3. ed. Boston: Butterworths, 1990. Cap. 100. p. 1087.

TORIBIO, Ramiro E. Essentials of Equine Renal and Urinary Tract Physiology. **Veterinary Clinics Of North America: Equine Practice**, [s.l.], v. 23, n. 3, p.533-561, dez. 2007.