
AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA DO BAÇO DE COELHOS NOVA ZELÂNDIA BRANCO TRATADOS COM GENTAMICINA

GIRARDI, Annita Morais¹
PACHECO, Maria Rita²
SILVA, Matheus Henrique Magalhães³
BARALDI-ARTONI, Silvana Martinez⁴

Recebido em: 2013-12-22

Aprovado em: 2014-04-19

ISSUE DOI: 10.3738/1982.2278.1029

RESUMO: Considerando-se a importância do baço para o sistema imunológico e o potencial imunodepressor do antibiótico gentamicina, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos deste aminoglicosídeo sobre a histologia do baço de coelhos da raça Nova Zelândia Branco, machos e fêmeas, após tratamento diário com 4,4 mg kg⁻¹ de gentamicina por via subcutânea, diariamente, durante sete dias. Foram analisadas, por meio de microscopia de luz, as características morfológicas da coroa e do centro germinativo dos corpúsculos esplênicos da polpa branca, além da polpa vermelha deste órgão. Os resultados demonstraram que, utilizando-se apenas a análise morfológica deste órgão, não foi possível detectar sinais indicativos de que este antibiótico, utilizado em dose terapêutica e pelo período recomendado, cause alterações esplênicas significativas nos animais tratados.

Palavras-chave: Aminoglicosídeo. Antibiótico. Coelho. Histologia. Imunodepressão

MORPHOLOGICAL EVALUATION OF SPLEEN OF NEW ZEALAND WHITE RABBITS TREATED WITH GENTAMICIN

SUMMARY: Considering the spleen importance for the immune system and the immunodepressive potential of gentamicin antibiotic, this study aimed to evaluate the effects of this aminoglycoside on the spleen histology of New Zealand White rabbits, male and female, after daily treatment with 4.4 mg kg⁻¹ of gentamicin subcutaneously for seven days. It were analyzed, by light microscopy, the morphological characteristics of cortex and germinal center of white pulp splenic corpuscles, and the red pulp of this organ. The results showed that using just morphological analysis of this organ, it was not possible to detect any indicative signal that this antibiotic caused significant splenic changes in treated animals, when used in therapeutic dosage and by the recommended period.

Keywords: Aminoglycoside. Antibiotic. Rabbit. Histology. Immunodepression

INTRODUÇÃO

O baço pode ser definido como a maior massa de tecido linfático do organismo (BANKS, 1992). Graças aos seus linfócitos T e B, macrófagos e células apresentadoras de antígenos, o baço é um importante órgão de defesa imunitária (SWENSON, 1988; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008). O parênquima deste órgão é constituído por 55% de linfócitos B, situados nos corpúsculos

¹ Doutoranda em Clínica Médica Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal, UNESP Univ Estadual Paulista. Autor para correspondência. Email: annitamgirardi@gmail.com

² Professor Assistente Doutor, Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal, UNESP Univ Estadual Paulista.

³ Mestre em Clínica Médica Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal, UNESP Univ Estadual Paulista.

⁴ Professor Adjunto, Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal, UNESP Univ Estadual Paulista.

esplênicos da polpa branca e por 45% de linfócitos T, localizados nas bainhas linfáticas periarteriais (BLPA) da mesma (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

A polpa branca do baço é formada por tecido linfático denso e corpúsculos esplênicos distribuídos ao longo do percurso de suas artérias, intercalados com as BLPA. Os nódulos primários não tem centros germinativos, enquanto os secundários são imunologicamente competentes, formados pelo centro germinativo e pela coroa externa. O centro germinativo contém linfócitos maduros, linfoblastos, plasmócitos, células dendríticas e macrófagos. Conforme os linfócitos são produzidos, eles migram periféricamente para formar a coroa do nódulo. Uma arteríola, chamada de arteríola central, ocupa a região central ou paracentral dos nódulos. Entre as polpas branca e vermelha, localiza-se a zona marginal que consiste de seios, uma lâmina de células dendríticas, macrófagos e uma camada de células linfáticas. A BLPA e a zona marginal são regiões timo dependentes ocupadas pelas células T, secretoras de interleucinas, enquanto os corpúsculos esplênicos produzem células B (BANKS, 1992). A região entre os corpúsculos esplênicos e as trabéculas refere-se à polpa vermelha, formada por seios e cordões esplênicos (cordões de Billroth), constituídos por uma rede frouxa de células e fibras reticulares que contém macrófagos, linfócitos B e T, plasmócitos, monócitos, leucócitos granulócitos, plaquetas e eritrócitos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008). O baço do coelho possui megacariócitos em grande quantidade, o que demonstra a sua capacidade hemocitopoiética, a qual tende a se inativar com a idade (PACHECO *et al.*, 2003).

As propriedades imunomodulatórias das drogas antimicrobianas podem ter implicações importantes na perspectiva prática, particularmente para pacientes nos quais o sistema imune está comprometido (IBRAHIM *et al.*, 1988). Os aminoglicosídeos, grupo de antibióticos que inclui a gentamicina, podem produzir graves efeitos tóxicos relacionados com a dose e a duração do tratamento (RANG *et al.*, 2004). Alguns autores relatam efeitos imunodepressores da gentamicina (VAN VLEM *et al.*, 1996) como diminuição no título de aglutininas séricas (ALEKSEEV, 1976), supressão da resposta imune (EXON *et al.*, 1989; ARTSIMOVICH *et al.*, 1991), decréscimo da quimiotaxia de neutrófilos (KHAN *et al.*, 1979; BURGALETA; MARTÍNEZ-BELTRÁN; BOUZA, 1982), depressão da atividade de macrófagos, neutrófilos e linfócitos (DE SIMONE *et al.*, 1984; MELBY; QUIE, 1984; VILLA *et al.*, 1986; ARIONE; MARIETTI; DI NOLA, 1987; METCALF; WILSON, 1987; BANERJEE; KAMDAR; KSHIRSAGAR, 1991; APRIKIAN; MIKHAILOVA; PETROV, 1992; SHCHERBAKOVA *et al.*, 1979; PAAPE; NICKERSON; ZIV, 1990; SACHA; ZAREMBA; JAKONIUK, 1999; RAHMAN; MAZUMDER, 2001) e interferência no sistema complemento (NUBILE *et al.*, 1985; LABRO, 2000). Entretanto, outros estudos não evidenciaram atividade imunodepressora para a gentamicina (SHCHERBAKOVA *et al.*, 1977; SEKLECKI; QUINTILIANI; MADERAZO,

1978; BURGALETA; MARTÍNEZ-BELTRÁN; BOUZA, 1982; EL-HAWARY; HEMIDA; SABBOUR, 1984; SAKAEVA; LAZAREVA, 1998; SACHA; ZAREMBA; JAKONIUK, 1999; BANERJEE; KAMDAR; KSHIRSAGAR, 1991; APRIKIAN; MIKHAILOVA; PETROV, 1992; MUNSTER *et al.*, 1977; VENEZIO; DIVICENZO, 1985; IBRAHIM *et al.*, 1988; VAN BAMBEKE *et al.*, 1993; AOSHIBA; NAGAI; KONNO, 1995; SILVA *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2013).

Quanto aos efeitos da gentamicina especificamente no baço observou-se, em camundongos, diminuição do número de células imunocompetentes (ALEKSEEV, 1976), diminuição nos títulos de anticorpos e no número de células formadoras de anticorpos (SHCHERBAKOVA *et al.*, 1979). Porém, estudos histológicos em camundongos (KERK; MYERS; HAYS, 1983) e coelhos (ASHA *et al.*, 1999; GIRARDI *et al.*, 2010) não detectaram alterações causadas por este aminoglicosídeo no baço. Adicionalmente, Ibrahim *et al.* (1988) descreveram que a gentamicina não teve efeito sobre a responsividade dos linfócitos B e T esplênicos de ratos *in vitro* e a transformação celular esplênica em resposta ao mitógeno *in vivo*, porém diminuiu a produção de interleucina 2 pelas células esplênicas.

Quanto à dose e o tempo de administração, Brown; Coppoc; Riviere (1986) relatam que, em ovelhas, as concentrações no baço dependem da quantidade total de gentamicina administrada e não da dose injetada por vez. Tran Ba Huy; Bemard; Schacht (1986) não observaram saturação por gentamicina no baço de ratos. Swenson *et al.* (1990) não detectaram atividade de gentamicina no baço de ratos uma hora após a administração de uma dose de 20 mg kg⁻¹. Além disso, Lecompte *et al.* (1981) concluíram que a desidratação em ratos aumenta o acúmulo de gentamicina no baço.

Assim, considerando-se a importância do baço para a imunidade do organismo e o potencial imunodepressor dos antibióticos, em especial a gentamicina, este trabalho objetivou investigar se este aminoglicosídeo, amplamente utilizado na rotina clínica veterinária, poderia causar alterações histológicas esplênicas, quando utilizado na dose terapêutica e pelo período recomendado, em coelhos da raça Nova Zelândia Branco.

MATERIAL E MÉTODOS

Para este estudo utilizou-se 20 coelhos adultos, 10 machos e 10 fêmeas, hípidos, da raça Nova Zelândia Branco, os quais foram divididos em dois grupos (controle e tratado) com cinco machos e cinco fêmeas cada. Estes animais foram mantidos em gaiolas metálicas individuais, dotadas de comedouros fixos e bebedouros automáticos, com água e ração para manutenção *ad*

libitum, alojados no biotério do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP Campus de Jaboticabal.

Após sete dias de tratamento diário com 4,4 mg kg⁻¹ de gentamicina por via subcutânea, no oitavo dia, os animais foram mortos e seus baços, após coletados, foram fixados em solução de Bouin por 24 horas e processados, rotineiramente, para a inclusão em parafina. Após a microtomia semi-seriada à espessura de 5 µm, 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 histológica.

Este procedimento experimental foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP Campus de Jaboticabal, protocolo n° 25470/05.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As características histológicas do baço estão ilustradas nas de figuras 1 a 4. Em ambos os grupos experimentais, este órgão mostrou-se envolvido por cápsula de tecido conjuntivo denso, a qual origina septos ou trabéculas que dividem o parênquima em compartimentos incompletos, denominados polpa branca e polpa vermelha. A polpa branca está formada pelo conjunto de nódulos esplênicos espalhados pelo órgão, constituídos por uma região central, o centro germinativo e uma externa, a coroa ou córtex. Estes nódulos evidenciam a arteríola central. A polpa vermelha apresenta os cordões de Billroth entremeados pelos capilares sinusóides ou seios esplênicos. Estas evidências estão em conformidade com as descrições de Banks (1992) e Junqueira e Carneiro (2008).

FIGURA 1. Fotomicrografias dos baços de coelhos dos grupos tratado com gentamicina (**A**) e controle (**B**), indicando: cápsula e septo de tecido conjuntivo denso (→), polpa branca (**PB**) e polpa vermelha (**PV**). Tricrômico de Masson.

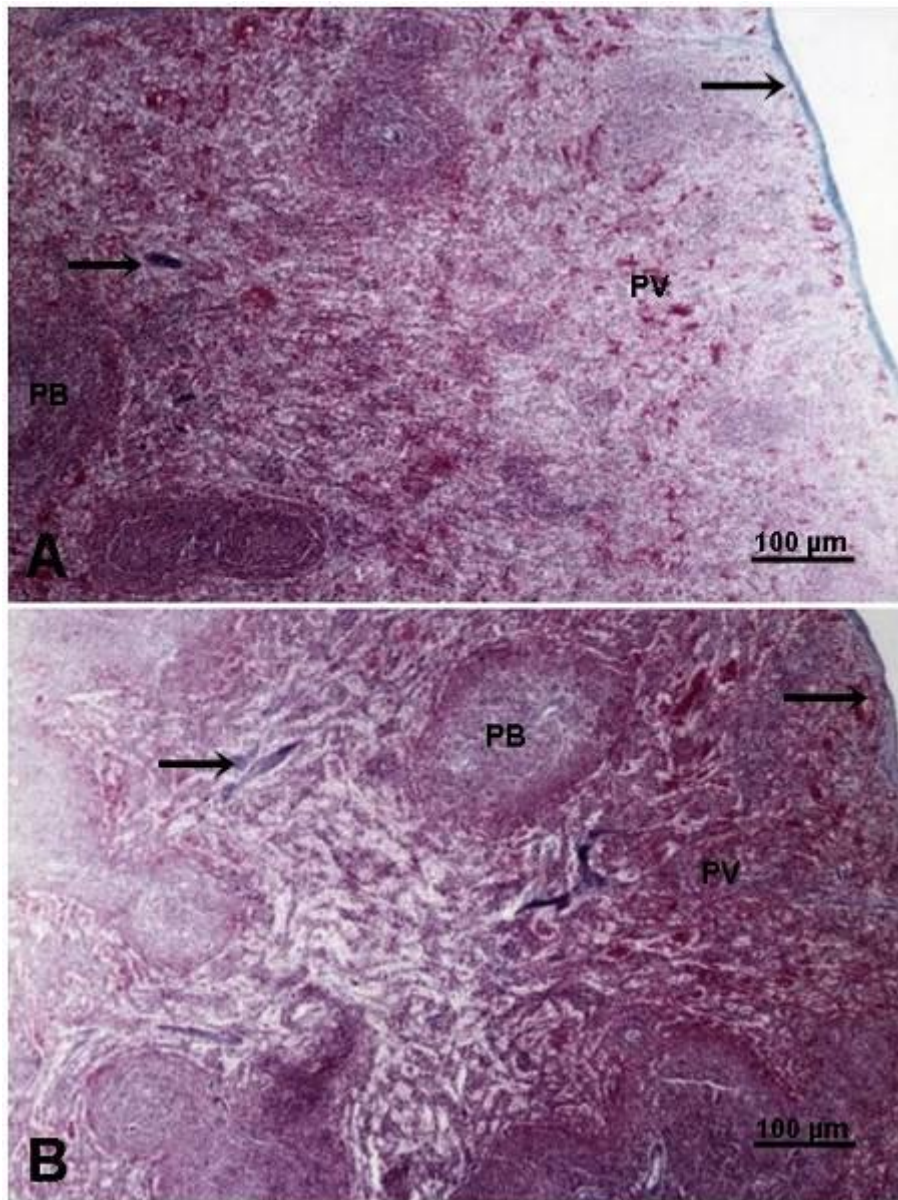


FIGURA 2. Fotomicrografias dos baços de coelhos dos grupos tratado com gentamicina (**A**) e controle (**B**), indicando: arteríola central (⇒), centro germinativo (**CG**) e coroa (**C**) da polpa branca (**PB**). Tricrômico de Masson.

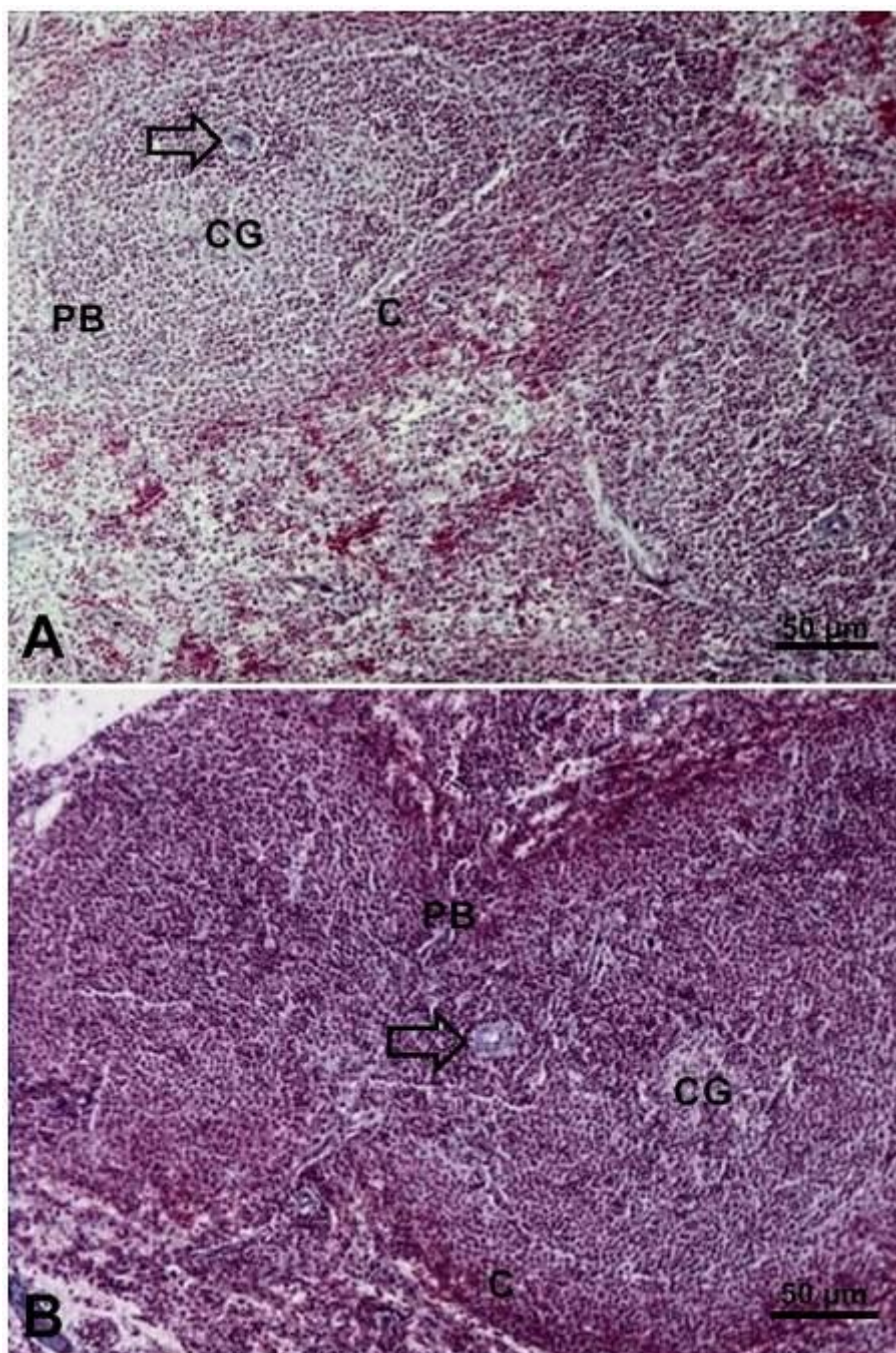


FIGURA 3. Fotomicrografias dos baços de coelhos dos grupos tratado com gentamicina (**A**) e controle (**B**), indicando: septo de tecido conjuntivo denso (→), cordões de Billroth (✱) e seios esplênicos (★) da polpa vermelha (**PV**). Tricrômico de Masson.

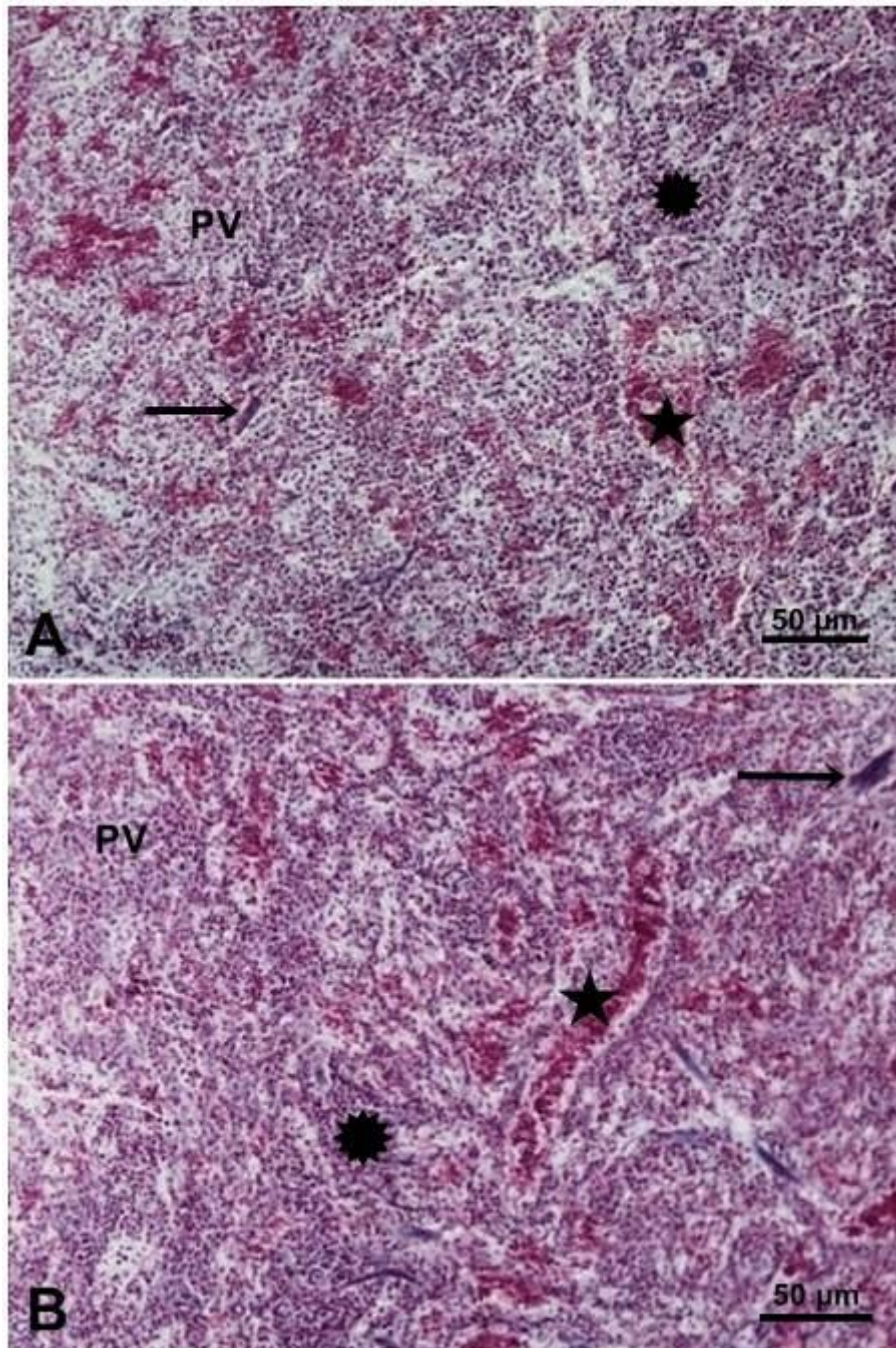
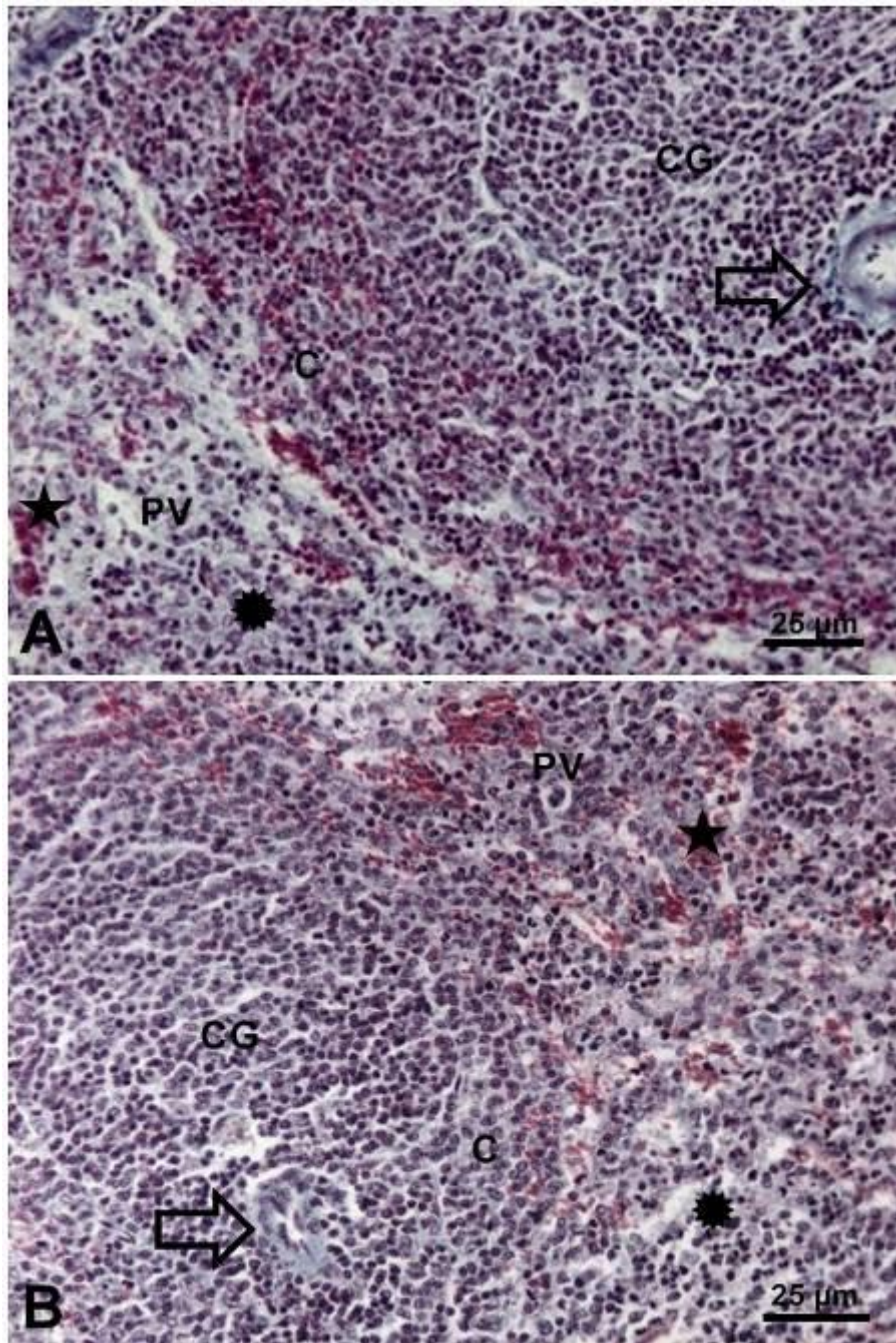


FIGURA 4. Fotomicrografias dos baços de coelhos dos grupos tratado com gentamicina (A) e controle (B), indicando: centro germinativo (CG), arteríola central (⇨), coroa (C) e a polpa vermelha (PV) com cordões de Billroth (✱) e seios esplênicos (★). Tricrômico de Masson.



Não foram observadas diferenças morfológicas entre os grupos controle e tratado. Estes resultados indicam que este aminoglicosídeo, administrado em coelhos da raça Nova Zelândia Branco, na dose terapêutica e no período recomendado, não provocou alterações visíveis à microscopia de luz no baço destes animais, corroborando com o descrito por Kerk; Myers; Hays (1983), os quais não observaram mudanças morfológicas nas colônias esplênicas de

camundongos causadas por este antibiótico; com o estudo de Asha *et al.* (1999), que não encontrou sinais de lesão celular ou citotoxicidade nos cortes histológicos esplênicos de coelhos que receberam este antibiótico e concorda, também, com Girardi *et al.* (2010), que não detectaram alterações morfométricas no baço de coelhos tratados com gentamicina. Confirma-se que a dose administrada e o período de fornecimento do medicamento foram adequados, conforme as sugestões de Exon *et al.* (1989), o que não permitiu o desenvolvimento de lesões esplênicas, possivelmente pela ausência de acúmulo deste aminoglicosídeo no baço, assim como o relatado Brown *et al.* (1986), Tran Ba Huy; Bemard; Schacht (1986) e Swenson *et al.* (1990). Além disso, o fornecimento de água *ad libitum* pode ter auxiliado na manutenção da normalidade morfológica deste órgão, considerando-se as observações de Lecompte *et al.* (1981), os quais concluíram que a desidratação aumenta o acúmulo de gentamicina no baço.

Apesar da análise histológica por microscopia de luz não ter fornecido indicativos de alterações esplênicas causadas pela gentamicina, o potencial imunodepressor deste antibiótico sobre o baço não pode ser desprezado, o que justifica a realização de pesquisas mais aprofundadas e direcionadas para as áreas de Biologia Celular e Imunologia.

Sabe-se que a gentamicina é amplamente utilizada para o tratamento de diversas enfermidades, tais como infecções causadas por bactérias gram-negativas e gram-positivas, que acometem animais de estimação e de interesse zootécnico. Assim, julga-se que as informações adquiridas sobre o estudo possam ser transponíveis às outras espécies de animais domésticos.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste estudo demonstraram que, utilizando-se apenas a análise histológica do baço à microscopia de luz, não foi possível detectar sinais indicativos de que a gentamicina, administrada em dose terapêutica e pelo período recomendado, cause alterações morfológicas neste órgão em coelhos da raça Nova Zelândia Branco.

AGRADECIMENTO

Ao apoio financeiro concedido pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP, por meio de bolsa de Iniciação Científica (Processo nº 05/60845-8).

REFERÊNCIAS

- ALEKSEEV, A. M. Effect of gentamicin and pentoxyl on the immunological reactivity of the body in the treatment of sepsis caused by *Ps. aeruginosa*. **Antibiotiki**, v. 21, n. 4, p. 358-366, 1976.
- 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.
- ARIONE, R.; MARIETTI, G.; DI NOLA, F. Changes in the phagocytic activity of human polymorphonuclear neutrophils induced in vitro by cefotiam vs 6 other antibiotics. **Minerva Medica**, v. 78, n. 13, p. 933-940, 1987.
- ARTSIMOVICH, N. G. et al. Study of the immunotropic activity of aminoglycoside antibiotics. **Antibiotiki Khimioterapiya**, v. 36, n. 2, p. 27-29, 1991.
- ASHA, H. B. et al. Effect of gentamicin on spleen and lymphnodes of rabbits. The **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.
- BROWN, S. A.; COPPOC, G. L.; RIVIERE, J.E. Effects of dose and duration of therapy on gentamicin tissue residues in sheep. **Amer. J. Vet. Res.**, v. 47, n. 11, p. 2373-2379, 1986.
- 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.
- DE SIMONE, C. et al. Pharmacokinetic assessment of immunosuppressive activity of antibiotics in human plasma by a modification of the mixed lymphocyte reaction. **Critical Care Medicine**, v. 12, n. 6, p. 483-485, 1984.
- 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. et al. Immunotoxicity assessment of gentamycin and liquamycin. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 31, n. 5, p. 427-430, 1989.
- GIRARDI, A. M. et al. Morfometria do baço de coelhos Nova Zelândia Brancos tratados com gentamicina. **Rev. Cient. Eletr. Med. Vet.**, v. 8, n. 15, 2010. Disponível em: <<http://www.revista.inf.br/veterinaria15/artigos/ANOIII15ART03.pdf>> . Acesso em: 21 jun. 2012.

- IBRAHIM, M. S. et al. 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**. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, 524 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. et al. Abnormal neutrophil chemotaxis and random migration induced by aminoglycoside antibiotics. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 93, n. 2, p. 295-300, 1979.
- LABRO, M. T. Interference of antibacterial agents with phagocyte functions: immunomodulation or “immuno-fairy tales”? **Clinical Microbiology Reviews**, v. 13, n. 4, p. 615-650, 2000.
- LECOMPTE, J. et al. Effect of water deprivation and rehydration on gentamicin disposition in the rat. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, V. 218, N. 1, P. 231-236, 1981.
- MELBY, K.; QUIE, P. G. Effects of metotrexate, ampicillin and gentamicin alone and in combination on the in vitro locomotion on human polymorphonuclear cells (PMN). **Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica Series C: Immunology**, v. 92C, n. 1-6, p. 331-333, 1984.
- METCALF, J. F.; WILSON, G. B. Use of mitogen-induced lymphocyte transformation to assess toxicity of aminoglycosides. **Journal of Environmental Pathology Toxicology and Oncology**, v. 7, n. 4, p. 27-37, 1987.
- MUNSTER, A. M. et al. The effect of antibiotics on cell-mediated immunity. **Surgery**, v. 81, n. 6, p. 692-695, 1977.
- NUBILE, G. et al. Effects of aminoglycosides on T and B lymphocyte populations: in vitro study. **Quaderni Sclavo di Diagnostica Clinica e di Laboratorio**, v. 21, n. 1, p. 130-134, 1985.
- PAAPE, M. J.; NICKERSON, S. C.; ZIV, G. In vivo effects of chloramphenicol, tetracycline, and gentamicin on bovine neutrophil function and morphologic features. **American Journal of Veterinary Research**, v. 51, n. 7, p. 1055-1061, 1990.
- PACHECO, M. R. *et al.* Morfologia da megacariocitopoiese esplênica em coelhos da raça Nova Zelândia Branco, no final da gestação e pós-natal. **Acta Sci. Anim. Sci.**, v. 25, n. 1, p. 109-114, 2003.
- RAHMAN, M.U.; MAZUMDER, A. The immunomodulatory effects of gentamicin, imipenem, piperacillin and amphotericin B on LAK effector function in vitro. **FEMS Immunology & Medical Microbiology**, v. 30, n. 3, p. 249-252, 2001.
- RANG, H.P. et al. **Farmacologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004, 904 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. et al. Effect of gentamicin on the state of cellular resistance. **Antibiotiki**, v. 22, n. 5, p. 413-417, 1977.

SHCHERBAKOVA, E. G. et al. Effect of gentamycin in combination with prodigiozan on the immunological reactivity of the body. **Antibiotiki**, v. 24, n. 9, p. 679-84, 1979.

SILVA, M. H. M. et al. Morfometria do timo de coelhos Nova Zelândia Brancos tratados com gentamicina. **Biotemas**, v. 23, n. 3, p. 143-148, 2010.

SILVA, M. H. M. et al. Morfologia do timo de coelhos Nova Zelândia Brancos tratados com gentamicina. **Nucleus Animalium**, v. 5, n. 1, p. 31-39, 2013.

SWENSON, C. E. et al. Pharmacokinetics and in vivo activity of liposome-encapsulated gentamicin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 34, n. 2, p. 235-240, 1990.

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

TOLOSA, E. M. C. et al. **Manual de técnicas para histologia normal e patológica**. 2 ed. São Paulo: Manole, 2003, 331 p.

TRAN BA HUY, P.; BEMARD, P.; SCHACHT, J. Kinetics of Gentamicin Uptake and Release in the Rat. Comparison of Inner Ear Tissues and Fluids with Other Organs. **Journal of Clinical Investigation**, v. 77, p. 1492-1500, 1986.

VAN BAMBEKE, F. et al. 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.

VAN VLEM, B. et al. Immunomodulating effects of antibiotics: literature review. **Infection**, v. 24, n. 4, p. 275-291, 1996.

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

VILLA, M. L. et al. The interference of antibiotics with antigen-specific antibody responses in man. **Internacional Journal of Immunopharmacology**, v. 8, n. 7, p. 805-809, 1986.