

ELIANA DE CASSIA PINHEIRO

Este exemplar corresponde à redação final da Tese defendida pela candidata Eliana de Cassia Pinheiro e aprovada pela Comissão Julgadora.

Boschero
21/12/88

EFEITO DA GENTAMICINA SOBRE A SEVERIDADE DO
DIABETES, INDUZIDO POR ALOXANA, EM RATOS

Tese apresentada ao
Instituto de Biologia da
Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do
título de MESTRE em Biologia
na área de Fisiologia e
Biofísica.

Orientador: Prof. Dr. ANTONIO CARLOS BOSCHERO

CAMPINAS

- 1988 -

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

"...Eu sei.

Sempre sei, realmente.

Só o que eu quis, todo o tempo,

o que eu pelegi para achar,

era uma só coisa - a inteira -

cujo significado e vislumbrado dela

eu vejo que sempre tive.

A que era:

que existe uma receita,

a norma dum caminho certo, estreito,

de cada uma pessoa viver -

e essa pauta cada um tem -

mas a gente mesmo,

no comum, não sabe encontrar;

como é que, sozinho, por si,

alguém ia poder encontrar e saber?..."

"Grande Sertão: Veredas", João Guimarães Rosa

A minha mãe, Sebastiana, ao meu pai, Narcizo e ao meu irmão
Eduardo,

Ao Carlos, por esses dois anos de convivência,

dedico

AGRADECIMENTOS

- Ao prof. Dr. Antonio Carlos Boschero, pela orientação e pela possibilidade de construção de uma amizade.
- Ao prof. Dr. Antonio Ari Gonçalves pela inestimável ajuda na finalização deste trabalho.
- Aos profs. Drs. Antonio Celso Ramalho, Ernesto José Dottaviano, Gilberto Assumpção e Marta Helena Krieger Azzolini pelas ótimas críticas e sugestões.
- Ao prof. Dr. José Eduardo Corrente pelo auxílio no tratamento estatístico.
- Ao prof. Dr. Luiz Roberto Giorgetti de Britto que primeiro despertou o meu interesse pela fisiologia.
- A profa. Dra. Auria Vieira: uma lembrança amiga.
- A Inês e à Derci Anésia Borella pelo trabalho de datilografia, à Soraia pelos gráficos e ao Marcelo pelo trabalho de digitação.
- As bibliotecárias do IBILCE, UNESP (São José do Rio Preto) pela ajuda na obtenção de publicações.
- Aos colegas do Depto. de Zoologia, IBILCE, UNESP (São José do Rio Preto) pela acolhida tão carinhosa e pelo grande incentivo.
- Ao Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"- Campus de São José do Rio Preto, pelo auxílio material na confecção deste trabalho.
- Aos colegas do Depto. de Fisiologia e Biofísica, IB, UNICAMP, pelo apoio e amizade.
- A Ana Alice pelo papel fundamental nessa luta, que continua...
- A Lígia, Walkiria & Viotto, Alpina, Lenice, Paulinho, Elaine, Rosemary, Joni & Leninha, Odival, Margarida, Erotilde, Célia,

Angélica, Cláudia & Paulo, Glauce, Ana Rita e Tânia pelo imenso carinho, tão importante nessa caminhada.

-A todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para esta luta, e que foram, involuntariamente omitidos aqui.

-Ao CNPq, Finep e A CAPES (através do Picd) pelo auxílio financeiro.

-E, finalmente, ao Carlos pelo amor, amizade e companheirismo, o que tornou mais florido o caminho.

INDICE

INTRODUÇÃO.....	1
1. Homeostase da Glicose.....	1
2. Secreção de Insulina.....	3
3. Antagonistas Inorgânicos do Cálcio.....	5
4. Antagonistas Orgânicos do Cálcio.....	6
OBJETIVOS.....	11
MATERIAL E METODOS.....	12
1. Animais.....	12
2. Obtenção de Animais Diabéticos.....	12
3. Dosagem de Glicemia.....	12
4. Distribuição dos Animais.....	12
5. Acompanhamento dos Animais.....	13
6. Avaliação Ponderal do Rim Direito e de Gorduras Epidi- dimal e Perirrenal.....	13
7. Tratamento Estatístico.....	14
8. Drogas e Reagentes.....	14
RESULTADOS.....	16
1. Glicemia.....	16
2. Ganho Ponderal.....	17
3. Consumo de Ração.....	17
4. Ingestão de água.....	17
5. Diurese de 24 horas.....	18
6. Peso do Rim Direito.....	18
7. Peso da Gordura Epididimal.....	18
8. Peso da Gordura Perirrenal.....	19
9. Uréia Sérica.....	19
10. Creatinina Sérica.....	19
DISCUSSÃO E CONCLUSÕES.....	36
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	44
APÊNDICE.....	54

INTRODUÇÃO

1. HOMEOSTASE DA GLICOSE

A regulação dos nutrientes no plasma constitui uma das mais importantes funções fisiológicas, determinando a habilidade do organismo em sobreviver nos ambientes que impõem mudanças tanto no suprimento quanto na demanda energética (UNGER et al., 1978).

Em animais superiores a glicemia é controlada por mecanismos homeostáticos bastante eficientes. Alguns órgãos e principalmente o sistema nervoso central dependem da glicose como substrato para a sua demanda energética, independentemente dos períodos de ingestão alimentar ou jejum (HEDESKOV, 1980). Portanto, um sistema para estoque e subsequente redistribuição de "combustíveis" é de suma importância para suprir as necessidades do organismo. Para esse fim, a homeostase da glicose depende de alguns hormônios para aumentar sua concentração sanguínea e apenas de um para diminuí-la: a **insulina**.

Dentre os hiperglicemiantes, atenção especial deve ser dada às **catecolaminas**, que estimulam a glicólise, a lipólise e a gliconeogênese (RESHEF & SHAPIRO, 1960; ENSINCK & WILLIAMS, 1974; BRENNER, 1982) e diminuem a utilização periférica de glicose; aos **glicocorticóides**, que aumentam o efeito lipolítico das catecolaminas e a proteólise e diminuem a captação periférica de glicose (LONG et al., 1980); ao **GH**, que também aumenta o efeito lipolítico das catecolaminas, diminui a glicólise, diminui a utilização periférica de glicose, porém aumenta a síntese de proteínas (ENSINCK & WILLIAMS, 1974; SONNTAG et al., 1982) e, finalmente, ao **glucagon**, que apresenta poderosa ação glicogenolítica e neoglicoge-

nética hepática (FRIEDMANN et al., 1967; VALENTINE, 1982). Todos esses hormônios agem no sentido de prevenir a hipoglicemia e manter a produção de glicose numa taxa suficiente para suprir as necessidades do sistema nervoso (UNGER, 1978).

Como único hormônio hipoglicemiante, a **insulina** tem papel crucial durante episódios de hiperglicemia, estimulando as reações anabólicas envolvendo carboidratos, gorduras e proteínas e inibindo as reações catabólicas. Desta forma, a insulina estimula a transferência de glicose, aminoácidos e ácidos graxos através da membrana celular, a oxidação de glicose, a glicogênese, principalmente no fígado e músculos, a lipogênese no fígado e tecido adiposo, e a proteogênese (WILLIAMS & PORTE Jr, 1974; VALENTINE, 1982; KAHN, 1985). Por outro lado, a insulina diminui a glicólise, a lipólise, a proteólise, a gliconeogênese, a ureogênese e a cetogênese.

Devido ao papel fundamental da insulina no controle da glicemia, as células beta devem responder rapidamente e com alta sensibilidade às mudanças na concentração extracelular de glicose. A perda dessa sensibilidade pode resultar em diminuição da tolerância à glicose em todo o organismo com consequências desastrosas, tal como ocorre no diabetes mellitus. Na ausência de insulina a glicemia está bastante aumentada, o que acarreta aumento da excreção renal de glicose (glicosúria), com aumento da carga de trabalho renal em função do maior fluxo sanguíneo e da hiperfunção glomerular, o que pode ocasionar aumento do peso renal (BRENNER et al., 1981).

Outras consequências, devido à ausência de insulina, podem ser observadas no metabolismo lipídico, onde ocorre grande diminuição da lipogênese e aumento da

lipólise com consequente aumento da cetogênese, o que contribui para o aparecimento de alguma resistência à insulina (WILLIAMS & PORTE Jr, 1974; DeFRONZO et al., 1982). A concentração de ácidos graxos livres no plasma também aumenta e os músculos começam a metabolizá-los preferencialmente. Da mesma forma, o fígado, recebendo grande quantidade de ácidos graxos, a maior parte dos quais será oxidada até acetil CoA, dará origem aos ácidos acetoacético e beta-hidroxibutírico, com consequente desenvolvimento de cetonemia e, finalmente, acidose metabólica (SHERWIN & FELIG, 1978).

Quanto ao metabolismo protéico, a deficiência de insulina leva à diminuição da síntese protéica e ao aumento de seu catabolismo. Essa alteração está associada ao menor crescimento e, conseqüentemente, menor peso corporal observados em animais mais jovens (WILLIAMS & PORTE Jr, 1974). Certos produtos liberados na proteólise muscular como alanina, piruvato e lactato, podem formar glicose através da gliconeogênese, principalmente no fígado. A utilização de proteínas nos requerimentos energéticos envolve a transaminação de aminoácidos e a excreção de nitrogênio sob a forma de uréia (REMESY & DEMIGNE, 1982). A uréia excretada pela urina possui elevado poder osmótico e consequente capacidade de aumentar a diurese (EDWARDS et al., 1973).

2. SECREÇÃO DE INSULINA

Ilhotas de Langerhans normais possuem a capacidade de detectar alterações na concentração de nutrientes, podendo evitar, através da secreção de insulina, perturbações potencialmente deletérias na concentração dos mesmos.

A importância do perfeito funciona-

mento desse sistema pode ser avaliada pelas inúmeras alterações causadas em caso de ausência parcial ou total de insulina, mencionadas anteriormente.

Dentre os nutrientes, a glicose é o principal estímulo para a secreção de insulina. Após sua entrada, e subsequente metabolização na célula beta, ocorrem alterações na permeabilidade iônica celular, levando à ativação do sistema contrátil (microtúbulos e microfilamentos) e a consequente extrusão (exocitose) dos grânulos que contêm insulina (LACY, 1970).

A exemplo de outras células secretoras, o Ca^{+2} é um componente importante no processo estímulo-secreção da insulina (DOUGLAS & RUBIN, 1961; GRODSKY & BENNETT, 1966; RUBIN, 1970; MALAISSE et al., 1978; WOLLHEIM & SHARP, 1981; MALAISSE, 1984).

Nesse aspecto, "in vivo", LITLEDIKE et al. (1968) constataram drásticas alterações na homeostase da glicose plasmática em vacas com hipocalcemia pós-parto. Em humanos hipocalcêmicos, GERDIK & ZILELI (1977) observaram, além de secreção basal de insulina reduzida, que a resposta secretória era deficiente. Essas alterações foram corrigidas com a normalização da calcemia.

Estudos "in vitro" também evidenciaram a necessidade de Ca^{+2} no meio extracelular para a secreção de insulina (GRODSKY & BENNETT, 1966; CURRY et al., 1968; DEVIS et al., 1975; 1977, entre outros).

É sabido que a secreção de insulina guarda relação direta com o nível de Ca^{+2} extracelular (CURRY et al., 1968; MALAISSE-LAGAE & MALAISSE, 1976; ATWATER et al., 1981) e que este cátion entra na célula beta por difusão e a favor de um gradiente eletroquímico. Este gradiente é mantido por vários mecanismos, dentre os quais; extrusão de cálcio na

membrana plasmática; armazenamento em organelas e ligação com diversas proteínas citoplasmáticas e de membrana. Presume-se que o Ca^{+2} dispare a exocitose dos grânulos secretórios, após ativar as proteínas contráteis dos microtúbulos e microfilamentos (MALAISSE et al., 1972) facilitando a fusão destes com a membrana celular.

Em suma, o processo secretório depende tanto do aumento do influxo quanto da mobilização de Ca^{+2} intracelular, processos estes que induzem o acúmulo deste íon no citoplasma da célula beta.

HARRISON et al. (1984) sugeriram a participação de três mecanismos distintos (todos eles envolvendo os íons cálcio) na via final do processo secretório. O mais importante seria formado pelo sistema nutrientes-calmodulina; um segundo, formado por neurotransmissores-trifosfato de inositol e diacilglicerol e, finalmente, um terceiro, formado pelo binômio hormônios-AMPC. Todas essas vias são direcionadas para a ativação das proteínas quinases, passo final no processo contrátil dos microtúbulos e microfilamentos, responsáveis pela extrusão dos grânulos de insulina.

Pelo exposto acima, conclui-se que situações experimentais que impedem o acúmulo intracelular de Ca^{+2} , dificultando a sua entrada e/ou sua mobilização intracelular, podem inibir a secreção de insulina. Tais situações podem ser conseguidas com a utilização de antagonistas inorgânicos e/ou orgânicos do Ca^{+2} .

3. ANTAGONISTAS INORGANICOS DO CALCIO

Alguns íons, como o magnésio, cobalto, níquel e lítio, foram identificados como antagonistas do cálcio. BENNET et al. (1969) e MALAISSE et al. (1976) observa-

ram bloqueio da secreção de insulina, "in vitro", por altas concentrações de magnésio. Tal bloqueio foi rapidamente revertido quando a concentração de Ca^{+2} , no meio perfusor, foi aumentada.

LAMBERT & HENQUIN (1974) e HENQUIN & LAMBERT (1975) obtiveram inibição da captação de Ca^{+2} e da secreção de insulina, tanto na ausência quanto na presença de glicose, com a utilização de cobalto no meio de incubação. Essa inibição foi maior em baixas concentrações de Ca^{+2} .

Ação inibitória da secreção de insulina foi igualmente observada por DORMER et al. (1968) em presença de níquel no meio de incubação e por ANDERSON & BLACKARD (1978), em presença de lítio.

4. ANTAGONISTAS ORGANICOS DO CALCIO

Várias drogas foram agrupadas como antagonistas orgânicos do Ca^{+2} , mesmo possuindo estruturas químicas bastante diferentes (SPEDDING & CAVERO, 1984).

"In vitro", DEVIS et al. (1975a) e MALAISSE et al. (1977) demonstraram que a secreção de insulina foi inibida, de maneira dose-dependente, pelo verapamil, um vasodilatador coronariano, bem como pelo seu derivado D600 (MALAISSE et al., 1976).

"In vivo", a ação cálcio-antagonista do verapamil também foi estudada por inúmeros autores. De MARINIS & BARBARINO (1980) observaram inibição da secreção de insulina durante infusão contínua de verapamil, em indivíduos normais. A droga também inibiu a secreção de insulina estimulada por glucagon e por sulfonilurea (COUTURIER & MALAISSE, 1980). Tais alterações não afetaram significativamente a glice-

mia.

Em indivíduos normais, ROJDMARK et al. (1980) não observaram alteração da insulinemia basal nem da glicemia, embora a resposta hipoglicêmica à insulina tenha sido reduzida e a hiperglicemia, induzida por glucagon, mais acentuada durante a infusão de verapamil.

ANDERSSON et al. (1981) não observaram alterações na tolerância à glicose oral em indivíduos normais, submetidos à infusão endovenosa ou ao tratamento oral crônico com verapamil. Por outro lado, em indivíduos diabéticos não-dependentes de insulina, tanto a infusão quanto o tratamento crônico com a droga melhoraram a tolerância à glicose oral, embora a secreção de insulina tenha permanecido inalterada.

GIUGLIANO et al. (1981) obtiveram, com infusão de verapamil, inibição da resposta insulínica aguda e da taxa de remoção de glicose, frente à uma sobrecarga endovenosa de glicose (5g) e arginina (5g), em indivíduos normais. O mesmo efeito inibitório do verapamil não foi observado quando a concentração de glicose usada foi maior (20g). Os autores observaram, também, que a administração oral de verapamil (10 dias) não provocou alteração na tolerância à glicose oral e na secreção de insulina. Por outro lado, o tratamento causou inibição da secreção de insulina e de glucagon, estimuladas por infusão de arginina.

Após infusão de verapamil, ROJDMARK et al. (1981) observaram aumento da glicemia em resposta à infusão de glucagon em indivíduos diabéticos não-dependentes de insulina. Entretanto, em indivíduos normais, a droga produziu aumento da glicemia em resposta ao hormônio.

Em 1984, ROJDMARK & ANDERSSON observaram que a infusão e o tratamento crônico com verapamil

reduziram drasticamente o aumento da glicemia em resposta à ingestão de glicose. Porém, não houve alteração da secreção de insulina em diabéticos do tipo II. De modo inverso, indivíduos saudáveis não foram afetados com os dois tipos de tratamento.

Mais recentemente, SHAMDON et al. (1985) avaliaram o efeito do tratamento crônico com verapamil na secreção de insulina induzida por glicose e na secreção de hormônios contra-regulatórios (glucagon, cortisol, adrenalina e noradrenalina) estimulados pela hipoglicemia, em indivíduos normais. Os autores não observaram mudanças nesses parâmetros em relação aos controles.

Com o vasodilatador nifedipina, antagonista de Ca⁺² largamente empregado na clínica, os resultados se mostram bastante controversos. "In vitro", MALAISSE & BOSCHERO (1977) observaram inibição da secreção de insulina assim como da captação de cálcio estimuladas por glicose. "In vivo", ao contrário, DONNELLY & HARROWER (1980) não obtiveram alteração na curva glicêmica de indivíduos diabéticos não-dependentes de insulina e de indivíduos normais tratados com nifedipina. A insulinemia também não foi diferente. Outros autores registraram desenvolvimento do diabetes e piora no estado diabético em indivíduos tratados cronicamente com nifedipina (BHATNAGAR et al., 1984; ZEZULKA et al., 1984). Por outro lado, um trabalho mais recente com nifedipina mostrou que tanto a administração aguda como crônica da droga, em indivíduos diabéticos, não alterou a tolerância à glicose e os níveis plasmáticos de glucagon, GH e insulina, embora os níveis basais de insulina estivessem ligeiramente reduzidos (ABADIE et al., 1985). Da mesma forma, nenhum indício de endocrinopatia, como alteração na glicemia de jejum e nas concentrações plasmáticas de glucagon e insulina foi encontrado em indivíduos normais

tratados cronicamente com a droga (DANTE, 1986).

Outro antagonista do Ca^{+2} , o antiespasmódico suloctidil, teve seu efeito observado em ilhotas. MALAISSE et al. (1977) evidenciaram inibição dose-dependente na liberação de insulina, "in vitro", com o emprego da droga tanto na ausência quanto na presença de glicose ou do ácido alfa-cetoisocapróico. Também observaram que o suloctidil inibe a translocação de cálcio estimulada pelo ionóforo A23187, numa interface óleo-água. Entretanto, "in vivo", não foi observada alteração importante na homeostase da glicose em presença de doses terapêuticas de suloctidil.

Outro antagonista do cálcio, o diltiazem, foi testado, "in vivo", em um indivíduo com insulinoma, por TANIGUCHI et al. (1977). Constatou-se que a infusão da droga suprimiu a liberação de insulina induzida por leucina, enquanto que a insulinemia basal foi diminuída transitoriamente. A administração crônica de diltiazem diminuiu a frequência de ataques hipoglicêmicos, no mesmo indivíduo. Diltiazem também causou completa inibição da primeira e segunda fases da secreção de insulina, em pâncreas isolado de rato (YAMAGUCHI et al., 1979). Por outro lado, não inibiu a secreção de insulina em cães anestesiados e em ratos acordados, mesmo em concentrações que reduziram drasticamente a pressão arterial desses animais.

Outra classe de antagonistas orgânicos do cálcio que vem sendo efetivamente estudada nos últimos anos é a dos antibióticos aminoglicosídicos. Esses antibióticos são empregados na clínica para o tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas (GOODMAN & GILMAN, 1980). Sua capacidade bloqueadora de cálcio tem sido amplamente constatada em diversos tecidos: transmissão neuromuscular (DRETCHEN et al., 1972; ADAMS et al., 1976) e sistema cardiovascular (ADAMS,

1975a e 1975b; ADAMS et al., 1976; GOODMAN & ADAMS, 1976), entre outros. Ação bloqueadora da secreção de insulina, "in vitro", por alguns antibióticos aminoglicosídicos tem sido mostrada nos últimos anos. BOSCHERO et al. (1981); DELATTRE (1981); DELATTRE et al. (1982); BOSCHERO & DELATTRE (1985) e PEREZ (1986) observaram que a sisomicina e a gentamicina reduzem tanto a secreção de insulina quanto a incorporação de cálcio radioativo por ilhotas isoladas. A inibição foi dose-dependente e prontamente revertida quando o cálcio foi adicionado ao meio de incubação. Entretanto, "in vivo", SANTOS (1982) não observou qualquer alteração na secreção de insulina em ratos normais, submetidos ao tratamento com gentamicina ou tobramicina por períodos de até 17 dias, mesmo com altas doses dos antibióticos, as quais causaram, inclusive, alterações renais significativas. Apenas com infusão contínua de gentamicina, foi observada alteração na secreção de insulina.

OBJETIVOS

Os resultados com gentamicina e sisomicina, citados anteriormente, referem-se a animais normais ou com a reserva pancreática de células beta que estariam, presumivelmente, íntegras. Animais com reserva pancreática de insulina previamente diminuída e, provavelmente, menor capacidade de secreção de insulina, poderiam ser mais sensíveis a um antagonista de cálcio, como a gentamicina, do que animais normais.

Portanto, decidimos testar a ação deste antibiótico na severidade do diabetes de ratos previamente aloxanizados (glicemia entre 150 - 500 mg/100 ml de plasma). Para isso os parâmetros glicemia, evolução ponderal, consumo de ração, ingestão de água e diurese de 24 horas, foram medidos, a intervalos regulares, antes, durante e após o tratamento com diferentes doses do antibiótico (10, 50 e 2 x 25 mg/Kg peso corporal/dia). Nos animais tratados com salina e 50 mg do antibiótico, foram também medidas, em cada período, a uréia e a creatinina séricas, a fim de avaliarmos a função renal dos animais.

MATERIAL E METODOS

1. ANIMAIS

Foram utilizados 24 ratos machos (*Rattus norvegicus albinus*, Wistar) pesando, inicialmente, entre 180 - 240 gramas, mantidos com ração balanceada Purina e água "ad libitum", antes e durante o procedimento experimental.

2. OBTENÇÃO DE ANIMAIS DIABÉTICOS

Após um período de jejum de 24 - 30 horas, os animais foram anestesiados com éter e injetados com aloxana^{*} na dose de 40 mg/Kg de peso corporal, dissolvida em solução salina, imediatamente antes da injeção por via endovenosa. O pH da solução foi, previamente, ajustado para 4,5 e o volume aplicado lentamente não ultrapassou a 0,5 ml para cada animal. Os animais tiveram livre acesso à alimentação 20 - 30 min. após a injeção da droga.

3. DOSAGEM DE GLICEMIA

Após 3 - 4 dias da administração da aloxana foi feita a primeira dosagem da glicemia dos animais no estado alimentado. As amostras de sangue foram colhidas da veia caudal, após pequena incisão feita com tesoura. A glicose foi dosada pelo método da ortotoluidina^{**} e as leituras foram feitas em fotocolorímetro (MICRONAL) em comprimento de onda de 625 nm. A mesma técnica foi utilizada para a determinação da glicemia durante todo o período experimental.

4. DISTRIBUIÇÃO DOS ANIMAIS

Após a determinação da glicemia, os animais foram distribuídos em três grupos principais e um auxi-

liar de 6 animais cada, de acordo com a dose de gentamicina ^{***} a ser administrada (i.m.), a saber:

GRUPO 0 : salina (controle)

GRUPO I : 10 mg de gentamicina/Kg peso corporal, a cada 24 h,

GRUPO-II : 50 mg de gentamicina/Kg peso corporal, a cada 24 h,

GRUPO Ila: 25 mg de gentamicina/Kg peso corporal, a cada 12 h.

5. ACOMPANHAMENTO DOS ANIMAIS

Após a administração de aloxana, os animais foram transferidos para gaiolas metabólicas individuais. Depois de 2 a 3 dias de adaptação, foi iniciada a fase de observação com duração de 30 dias, divididos em três etapas de 10 dias cada, ou seja: período controle, período de tratamento e período de recuperação. Foram avaliados, nos três períodos e a cada três dias, a evolução do peso corporal, a diurese de 24 horas, a ingestão hídrica, o consumo de ração e a glicemia nos grupos 0 (salina), I (10 mg de gentamicina) e II (50 mg de gentamicina). Nos grupos 0 e II foram feitas, ainda, dosagens de ^{****} uréia e ^{*****} creatinina séricas e no grupo auxiliar Ila, apenas foi avaliada a glicemia.

No segundo período foi efetuado o tratamento com gentamicina ou salina, enquanto se manteve a determinação dos parâmetros acima citados.

6. AVALIAÇÃO PONDERAL DO RIM DIREITO E DE GORDURAS EPIDIDIMAL E PERIRRENAL

Dez animais foram mortos ao final do período de tratamento (20 ^o dia) e 14 animais ao término do período de recuperação (30 ^o dia) para avaliação, em balança de torsão, dos pesos do rim direito, da gordura epididimal e da gordura perirrenal (GRUPOS 0, I, II e Ila).

7. TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Para a análise estatística dos dados de glicemia, peso corporal, ingestão de água, consumo de ração e diurese de 24 horas, foi utilizado um esquema de experimento fatorial, onde foram considerados 4 grupos e três períodos em cada grupo (4 X 3).

Inicialmente os dados foram organizados em uma tabela, considerando para cada grupo e cada período, 6 ratos. Como havia mais de uma observação, foram tomadas as médias de cada rato.

Antes de se considerar um modelo fatorial, foram realizadas análises individuais para cada grupo, observando as diferenças das médias nos três períodos de observação. A seguir, foi feito um teste de homogeneidade de variância (Teste de Bartlett) para proceder a análise conjunta.

Na análise conjunta foi utilizado o teste F, para verificar diferenças significativas entre períodos e grupos, conjuntamente. Detectadas as diferenças, foi feito detalhamento da análise, com decomposição em contrastes de interesse, de acordo com os dados obtidos.

Para a análise dos dados de peso do rim direito, da gordura epididimal, da gordura perirrenal, da uréia e da creatinina séricas foi utilizado o teste "t" de Student.

Foram considerados níveis de significância de 5% (para revisão, vide SOKAL & ROHLF, 1981).

8. DROGAS E REAGENTES

- * Monoidrato de aloxana - Carlo Erba. Gentilmente cedida pelo Dr. A. Carpinelli

** Kit A - 900, Doles, Goiânia, GO.

*** Gentamicina - Laboratório Schering, Rio de Janeiro, RJ.

Gentilmente cedida pelo Dr. Paulo Leal.

**** Kit A - 950, Doles, Goiânia, GO.

***** Kit A - 1000, Doles, Goiânia, GO.

RESULTADOS

1. GLICEMIA

As figuras 1a e 1b e a tabela I mostram os valores da glicemia dos animais submetidos ao tratamento com salina ou gentamicina. No período controle (10 dias) a média da glicemia do Grupo 0 (salina) foi de $338,2 + 149,6$ mg/dl de plasma, a do Grupo I (10 mg de gentamicina) foi de $350 + 101,3$ mg/dl, a do Grupo II (50 mg de gentamicina) foi de $305,5 + 137,7$ mg/dl e a do Grupo Ila (2 X 25 mg de gentamicina) foi de $218,3 + 65,8$ mg/dl. Os tratamentos (10 dias) com salina (Grupo 0) ou com gentamicina (Grupos I e II) não alteraram a glicemia dos ratos ($p > 0,05$). Os valores médios neste período foram de $315,0 + 154,7$ mg/dl para o Grupo 0, $333,8 + 144,8$ mg/dl para o Grupo I e de $214,4 + 125,2$ mg/dl para o Grupo II. Entretanto, o Grupo Ila (2 X 25 mg de gentamicina) mostrou redução da glicemia ($p < 0,05$) durante o tratamento ($134,3 + 17,8$ mg/dl) e também durante os 10 dias do período de recuperação ($154,1 + 4,9$ mg/dl), quando comparadas com o período controle.

A análise conjunta feita para os mesmos dados, considerando-se as médias dos três períodos de cada grupo (figura 2a), mostra que o Grupo Ila apresentou menor glicemia que os outros grupos, os quais não diferiram entre si. Por sua vez, na análise conjunta, quando foi considerada a média dos períodos de todos os grupos, o período de tratamento apresentou menor média que os demais (figura 2b). Na análise individual (figura 1 e tabela I) ficou evidenciado que o Grupo Ila foi o responsável pelas diferenças observadas na análise conjunta.

2. GANHO PONDERAL

As figuras 3a e 3b e a tabela II mostram a média dos pesos dos animais tratados com gentamicina ou salina. Os animais injetados com salina (Grupo 0) não apresentaram diferenças significativas ($p > 0,05$) do peso corporal médio entre os períodos controle (209,9 + 43,7 g), de tratamento (231,4 + 57,5 g) e de recuperação (223,7 + 65,5 g). A mesma tendência foi observada nos outros grupos (I e II) ($p > 0,05$).

Mesmo na análise conjunta, que considera tanto a média dos grupos (figura 4a), como dos períodos (figura 5b), não foi encontrada qualquer evidência de alteração de peso dos animais.

3. CONSUMO DE RAÇÃO

Em cada um dos grupos experimentais (0, I e II) a média do consumo de ração não foi diferente ($p > 0,05$) durante os três períodos de observação (figura 5 e tabela III), embora o Grupo II tenha mostrado uma tendência de menor consumo durante todos os períodos. A análise conjunta (figura 6a) evidenciou que o Grupo II realmente apresentou menor consumo de ração que os outros grupos ($p < 0,05$).

4. INGESTÃO DE ÁGUA

A figura 7 e a tabela IV apresentam a média de ingestão de água pelos animais durante 10 dias do período controle, de tratamento e de recuperação. Nenhuma diferença foi evidenciada entre as médias dos três períodos de cada grupo considerado ($p > 0,05$).

Porém, na análise conjunta (figura 8a) foi mostrado que os ratos do Grupo II apresentaram menor ingestão hídrica ($p < 0,05$) do que os demais (0 e I), o que

não foi demonstrado pelas outras formas de análise. A média dos períodos (figura 8b), não foi diferente.

5. DIURESE DE 24 HORAS

A figura 9 e a tabela V mostram a média da diurese dos três períodos de observação de cada grupo considerado. Podemos observar que tanto o tratamento com salina como com 10 mg de gentamicina/Kg de peso não alterou, significativamente, a diurese de 24 horas dos animais observados. Constatou-se também, que o Grupo II (50 mg de gentamicina) apresentou aumento ($p < 0,05$) da diurese no período de tratamento (11,5 + 3,7 ml) em relação aos períodos controle (3,1 + 0,9 ml) e de recuperação (7,8 + 1,9 ml). A análise conjunta (figura 10a) mostra que a diurese do Grupo II foi menor que a dos grupos 0 e I ($p < 0,05$).

6. PESO DO RIM DIREITO

A tabela VI mostra o peso médio do rim direito de cada grupo (0, I, II e IIa) medido ao final do período de tratamento (20 dia) e ao final do período de recuperação (30 dia). Não foram evidenciadas diferenças entre os rins removidos ao final do tratamento e ao final da recuperação em cada um dos grupos. Porém, foi possível constatar que o peso médio do rim direito dos animais do Grupo II foi maior que o dos demais ($p < 0,01$) (figura 11a).

7. PESO DA GORDURA EPIDIDIMAL

A tabela VII apresenta as medidas do peso da gordura epididimal dos ratos de cada um dos grupos (0, I, II e IIa). Os valores foram obtidos ao final do período de tratamento ou de recuperação. Nenhuma diferença significati-

va pode ser constatada no peso da gordura epididimal, comparando-se os dois períodos. Também não foi evidenciada diferença de peso entre os grupos ($p > 0,05$).

8. PESO DA GORDURA PERIRRENAL

A gordura perirrenal dos animais dos grupos 0, I, II e IIa foi removida ao final do período de tratamento ou ao final do período de recuperação (tabela VIII). Podemos observar que não houve alteração no peso da gordura perirrenal em cada um dos grupos, comparando-se o final dos períodos de tratamento e de recuperação. Entretanto, o exame da Tabela VIII revela uma tendência de diminuição da gordura perirrenal, ao final do período de recuperação, nos animais que foram injetados com 10 e 50 mg/Kg de peso corporal de gentamicina.

9. UREIA SERICA

A uréia sérica foi medida uma vez em cada período apenas nos grupos 0 (salina) e II (figura 12 e tabela IX). O Grupo 0 não apresentou variações durante os três períodos, sendo os valores $83,1 + 17,9$ mg/dl para o período controle; $95,8 + 45,5$ mg/dl para o período de tratamento e $67,1 + 15,4$ mg/dl para o período de recuperação. Todavia, o Grupo II apresentou aumento ($p < 0,01$) da uréia sérica durante o período de tratamento ($138,8 + 36,8$ mg/dl) em relação aos períodos controle ($72,3 + 18$ mg/dl) e de recuperação ($64 + 4$ mg/dl).

10. CREATININA SERICA

A creatinina sérica foi medida uma vez em cada período nos grupos 0 e II. Os valores obtidos

foram: Grupo 0; $2,3 \pm 0,4$; $3,2 \pm 1,4$ e $2,3 \pm 0,6$ mg/dl para os períodos controle, de tratamento e de recuperação, respectivamente, e Grupo II; $2,3 \pm 0,6$; $3,4 \pm 1,2$ e $3,9 \pm 0,4$ mg/dl também para os períodos controle, de tratamento e de recuperação, respectivamente. Observamos uma tendência destes valores aumentarem com a sucessão dos períodos. No período de recuperação o Grupo salina (0) apresentou aumento da creatinina sérica ($p < 0,05$). Entretanto, este valor não é diferente daquele medido no grupo II, no mesmo período (figura 13 e tabela X).

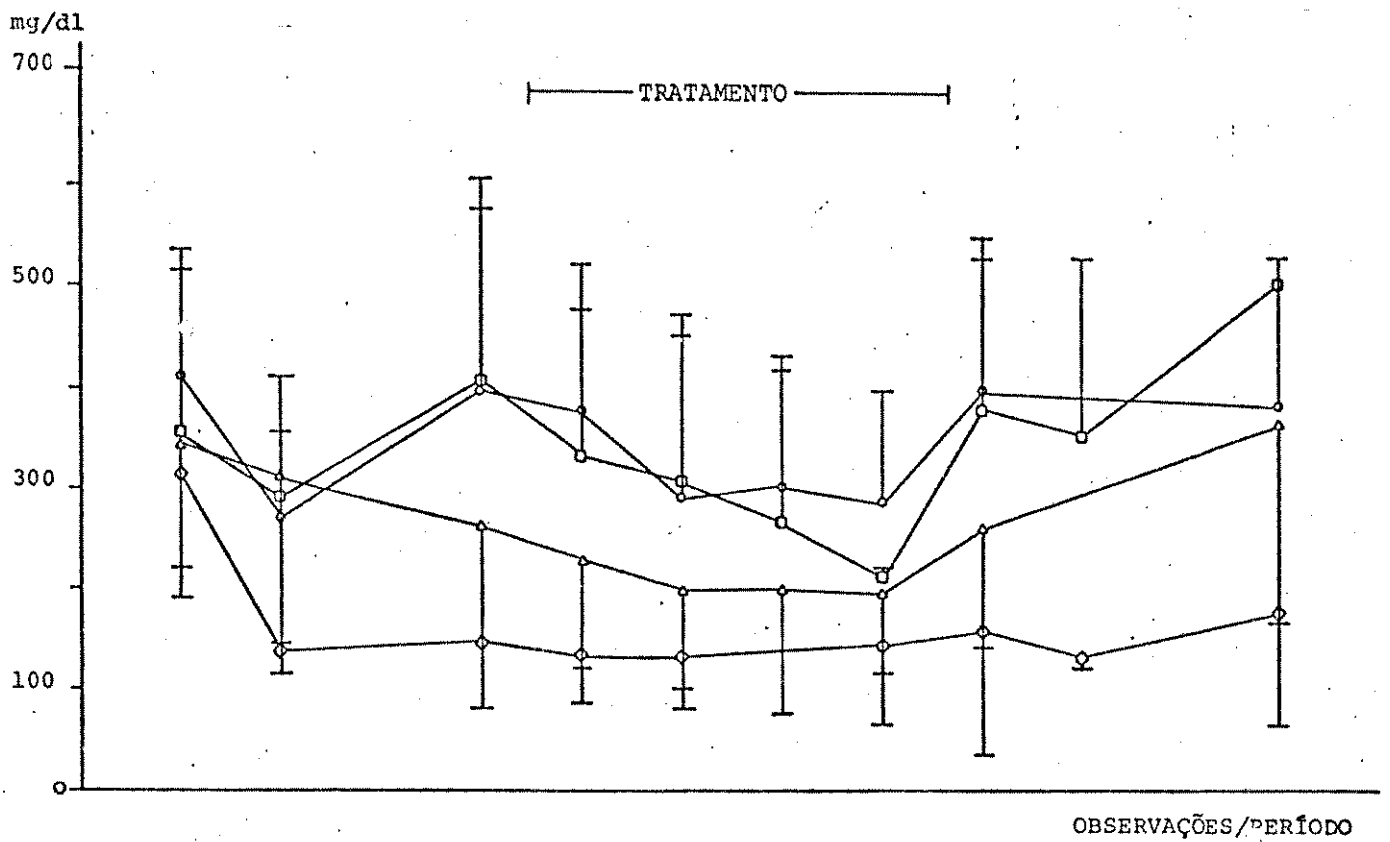


FIGURA 1a: Evolução da glicemia de ratos submetidos ao tratamento com salina (□), 10 (○), 50 (Δ) e 2 X 25 (◇) mg de gentamicina/Kg peso corporal/dia. Os pontos e barras verticais representam, respectivamente, média e desvio padrão da média. Os pontos sem barras verticais referem-se à glicemia de um animal.

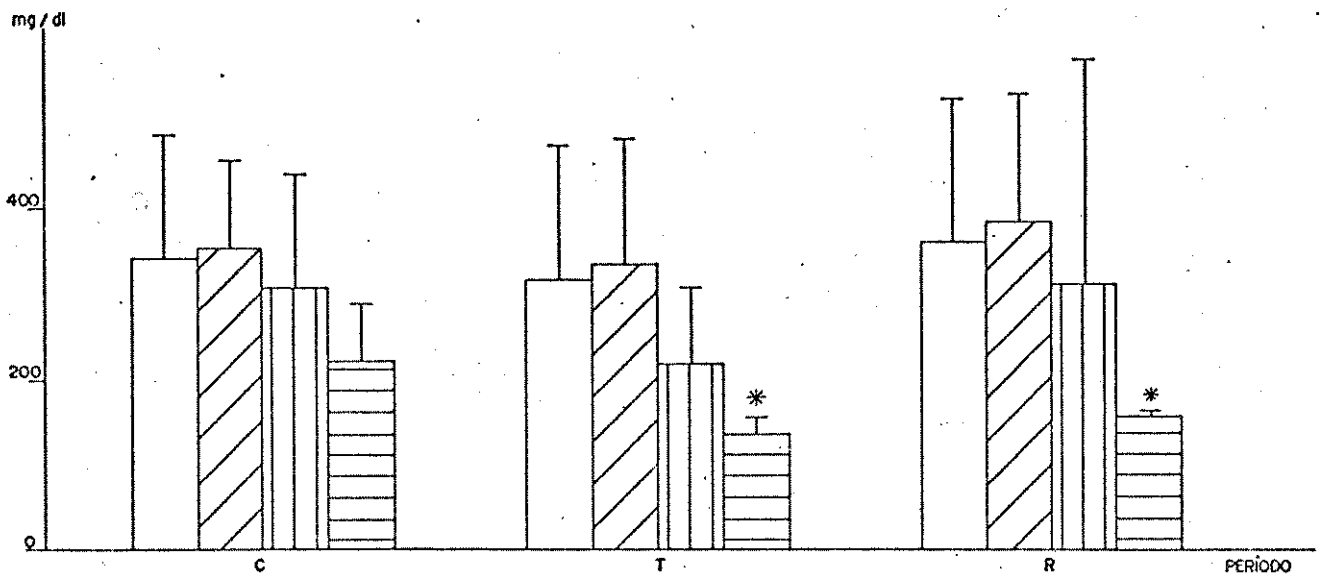


FIGURA 1b: Média da glicemia dos ratos nos três períodos de observação (controle: C, tratamento: T e recuperação: R), nos grupos O (salina: □); I (dez mg de gentamicina: ▨); II (50 mg de gentamicina: ▩) e IIa (2 X 25 mg de gentamicina/Kg peso corporal/dia: ▪). Os pontos e barras verticais representam, respectivamente, média e desvio padrão da média.
* p < 0,05.

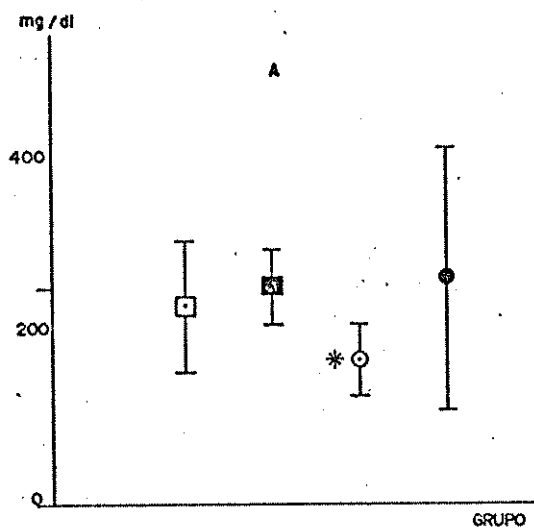


FIGURA 2a: Média da glicemia dos três períodos de observação (controle, tratamento e recuperação) dos grupos: O (salina: □); I (10: ■); II (50: ●) e IIa (2 X 25 mg de gentamicina/Kg peso corporal/dia: ○). Os pontos e barras verticais representam, respectivamente, a média e o desvio padrão da média. * $p < 0,05$.

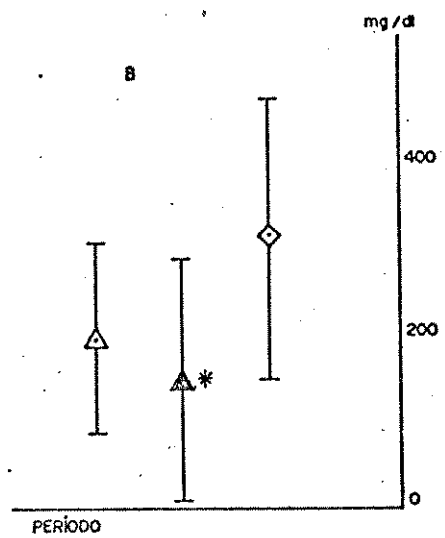


FIGURA 2b: Média da glicemia de cada período de observação (controle: Δ, tratamento: ▲ e recuperação: ◇) dos grupos O (salina), I (10), II (50) e IIa (2 X 25mg de gentamicina/Kg peso corporal/dia). Os pontos e barras verticais representam, respectivamente, a média e o desvio padrão da média. * $p < 0,05$.

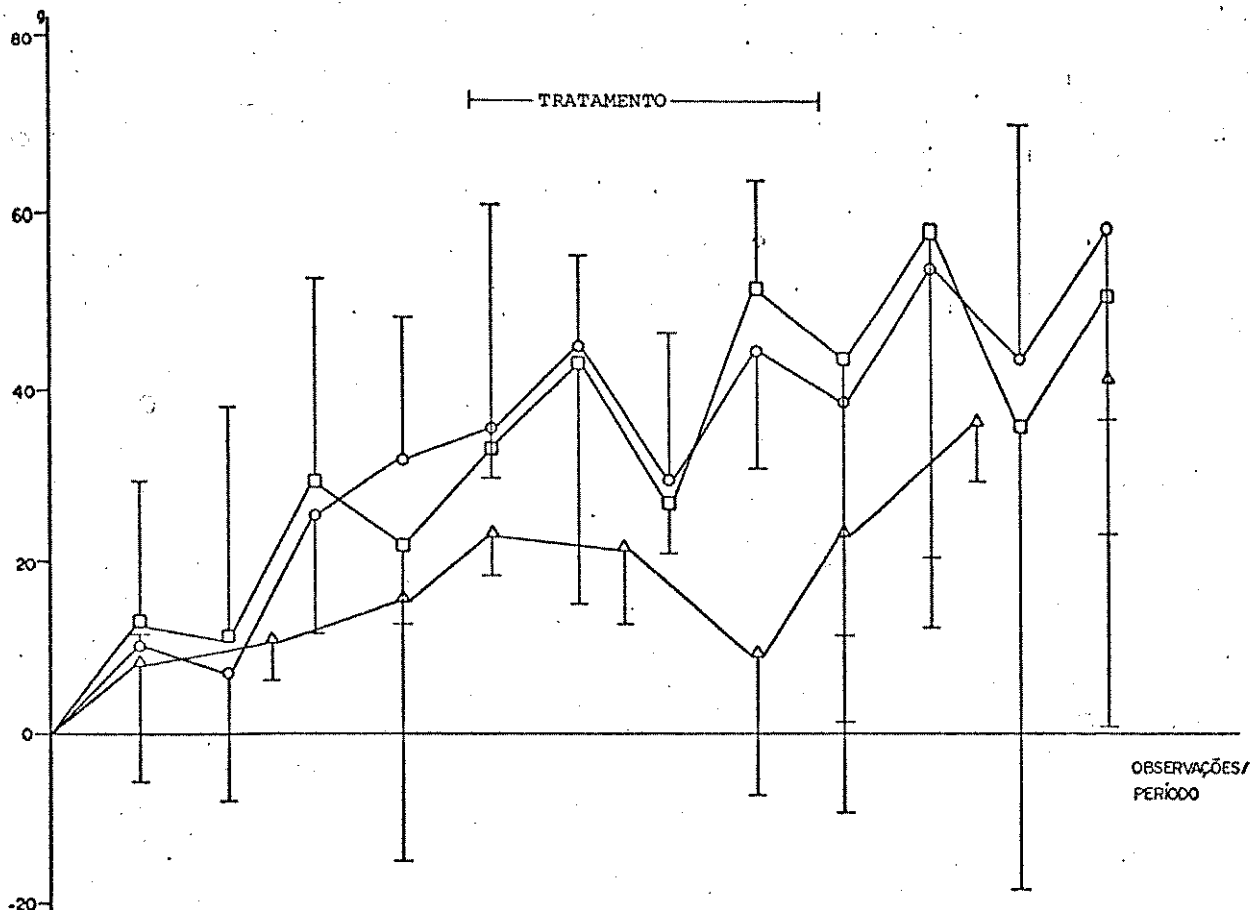


FIGURA 3a: Evolução ponderal de ratos submetidos ao tratamento com salina (□), 10 (○) ou com 50 mg de gentamicina/Kg peso corporal/dia (△). Os pontos e barras verticais representam, respectivamente, a média e o desvio padrão da média.

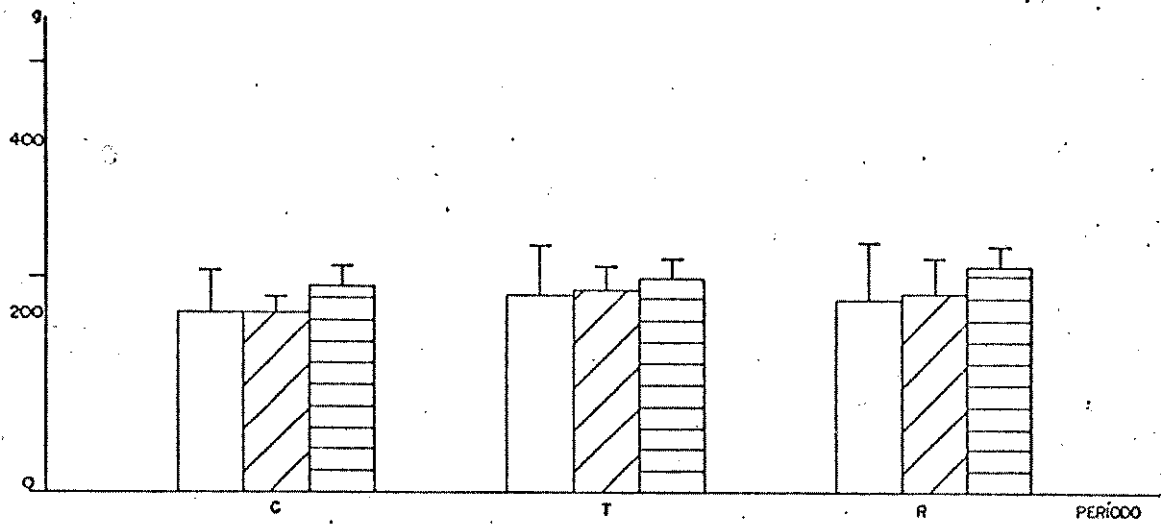


FIGURA 3b: Média do peso corporal dos ratos nos três períodos de observação (controle: C, tratamento: T e recuperação: R), nos grupos O (salina: □), I (10: ▨) e II (50 mg de gentamicina/Kg peso corporal/dia: ▩). Os pontos e barras verticais representam, respectivamente, média e desvio padrão da média. * $p < 0,05$.

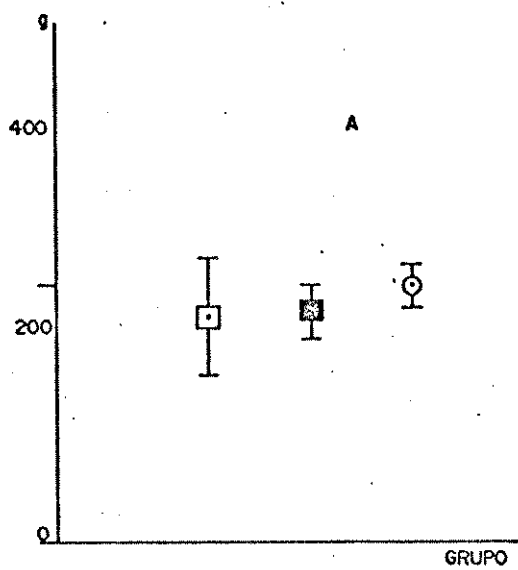


FIGURA 4a: Média do peso corporal dos três períodos de observação (controle, tratamento e recuperação) - dos grupos O (salina: □), I (10: ■) e II (50 mg de gentamicina/Kg peso corporal/dia: ○). Os pontos e barras verticais representam, respectivamente, média e desvio padrão da média.

*p < 0,05.

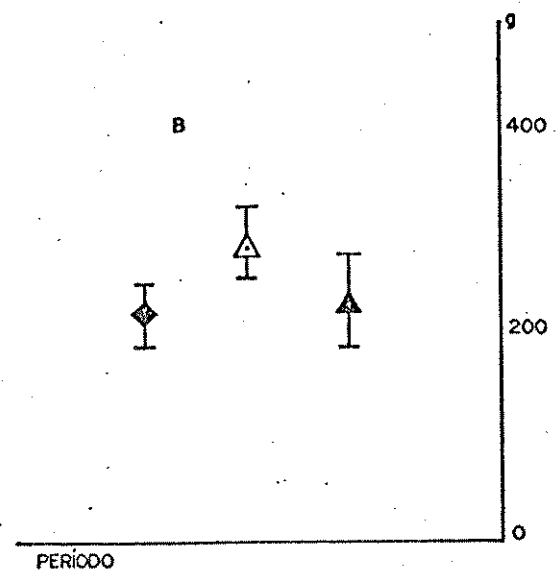


FIGURA 4b: Média do peso corporal de cada período de observação (controle: ◆, tratamento: △ e recuperação: ▲) dos grupos O (salina), I (10) e II (50 mg de gentamicina/Kg peso corporal/dia). Os pontos e barras verticais representam, respectivamente, média e desvio padrão da média.

*p < 0,05.

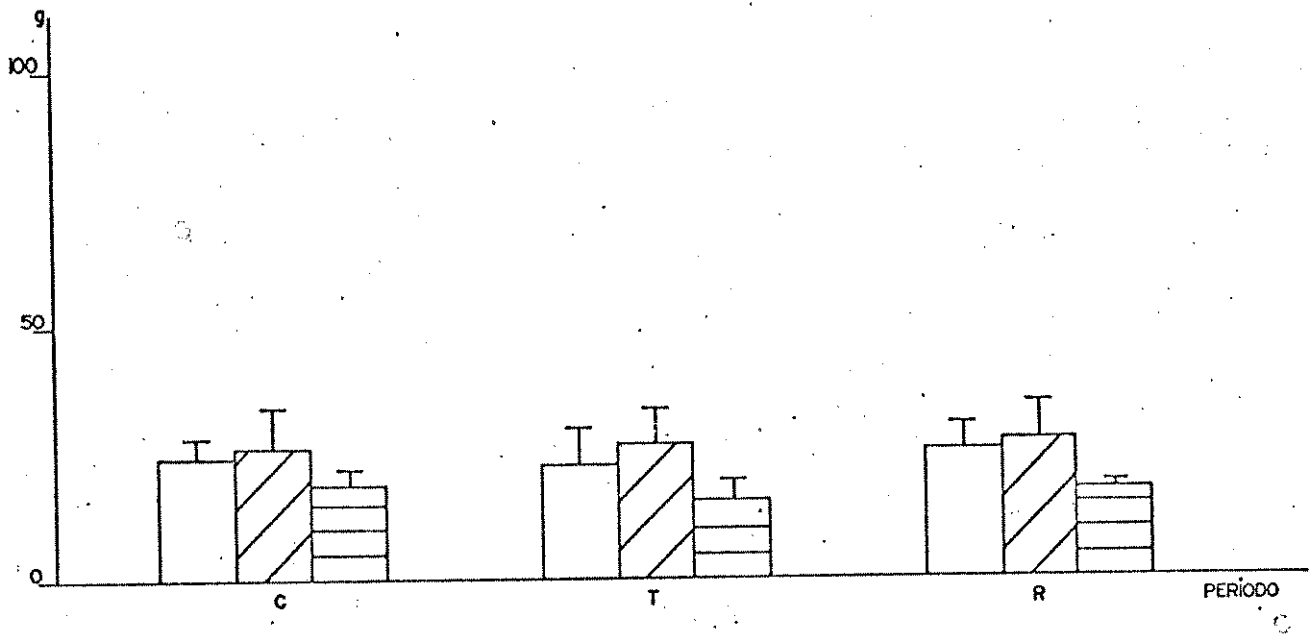


FIGURA 5: Média do consumo de ração dos ratos nos três períodos de observação (controle: C, tratamento: T e recuperação: R) nos grupos O(salina:□), I(10:▨) e II(50 mg de gentamicina/Kg de peso corporal/dia:▤). Os pontos e barras verticais representam, respectivamente, média e desvio padrão da média.

* $p < 0,05$.

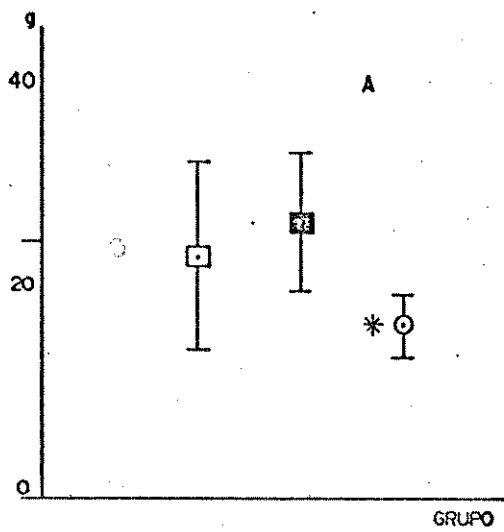


FIGURA 6a: Média do consumo de ração dos três períodos de observação - (controle, tratamento e recuperação) dos grupos O(salina: \square), I(10: \blacksquare) e II(50 mg de gentamicina/Kg peso corporal/dia: \bullet). Os pontos e barras verticais representam, respectivamente, média e desvio padrão da média. *p < 0,05.

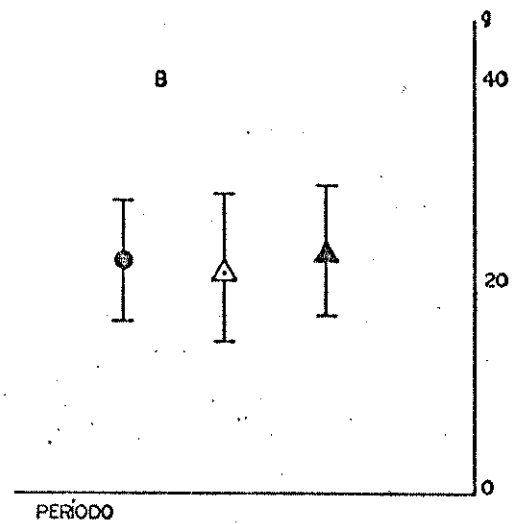


FIGURA 6b: Média do consumo de ração dos ratos nos três períodos de observação (controle: \circ , tratamento: \triangle e recuperação: \blacktriangle) nos grupos O(salina), I(10) e III(50 mg de gentamicina/Kg peso corporal/dia). Os pontos e barras verticais representam, respectivamente, média e desvio padrão da média. *p < 0,05.

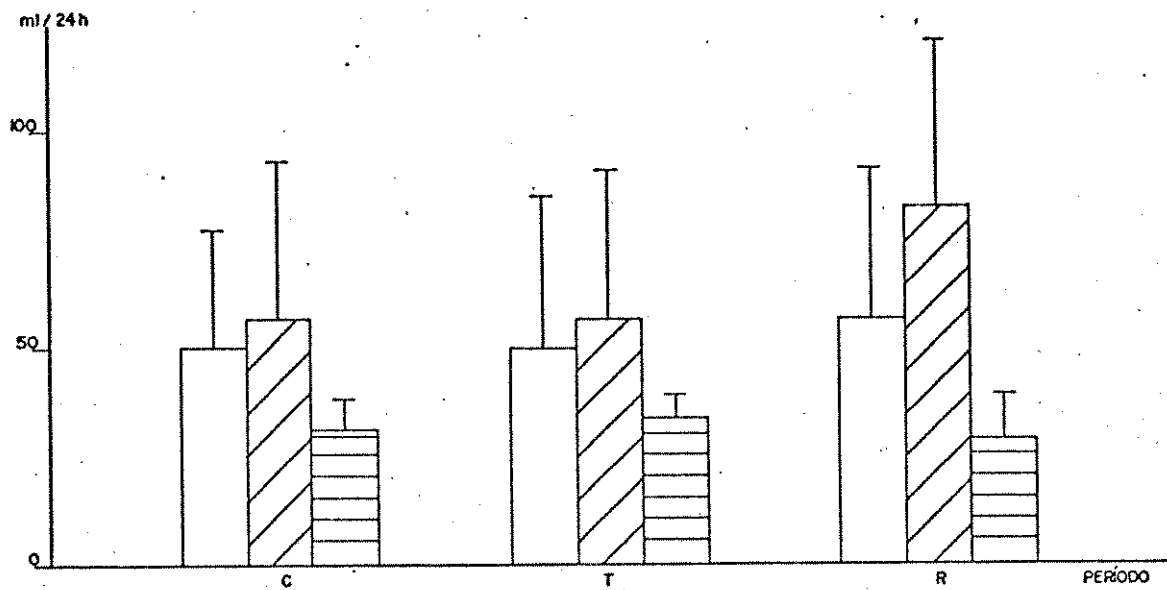


FIGURA 7: Média da ingestão de água dos ratos nos três períodos de observação (controle: C, tratamento: T e recuperação: R), nos grupos O(salina:□), I(10:▨) e II(50 mg de gentamicina/Kg de peso corporal/dia:▤). Os pontos e barras verticais representam, respectivamente, média e desvio padrão da média. *p < 0,05.

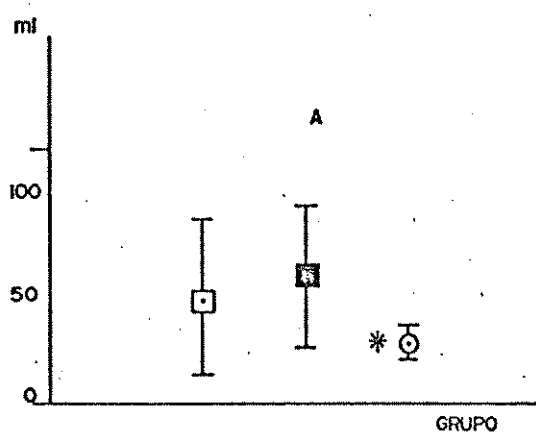


FIGURA 8a: média da ingestão de água dos três períodos de observação (controle, tratamento e recuperação) dos grupos O (salina: □) I (10: ■) e II (50 mg de gentamicina/Kg peso corporal/dia: ○). Os pontos e barras verticais representam, respectivamente, média e desvio padrão da média. * $p < 0,05$.

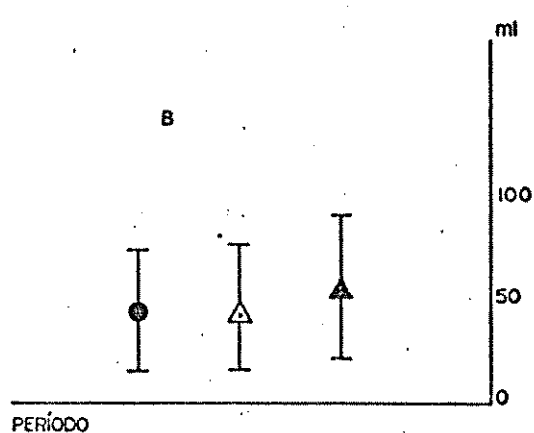


FIGURA 8b: Média da ingestão de água de ratos nos três períodos de observação (controle: ○, tratamento: △ e recuperação: ▲) nos grupos O (salina), I (10) e II (50 mg de gentamicina/Kg peso corporal/dia). Os pontos e barras verticais representam, respectivamente, média e desvio padrão da média. * $p < 0,05$.

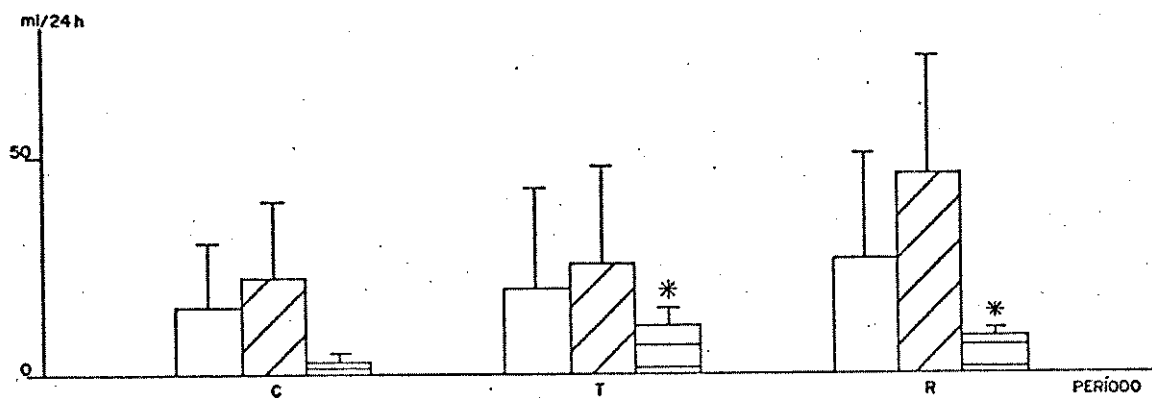


FIGURA 9: Média da diurese de 24 horas dos ratos nos três períodos de observação (controle: C, tratamento: T e recuperação: R), nos grupos O(salina: □), I(10: ▨) e II(50 mg - de gentamicina/Kg peso corporal/dia: ▤). Os pontos e barras verticais representam, respectivamente, média e desvio padrão da média. *p < 0,05.

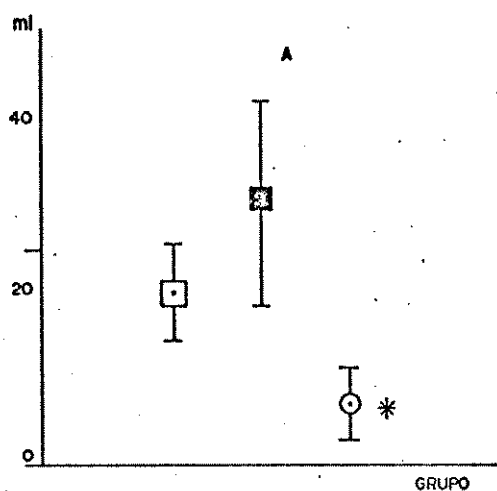


FIGURA 10a: Média da diurese de 24 horas dos três períodos de observação (controle, tratamento e recuperação) dos grupos O(salina: □), I(10: ■) e II(50 mg de gentamicina/Kg peso corporal/dia: ○). Os pontos e barras verticais representam, respectivamente, a média e o desvio padrão da média.

*p < 0,05.

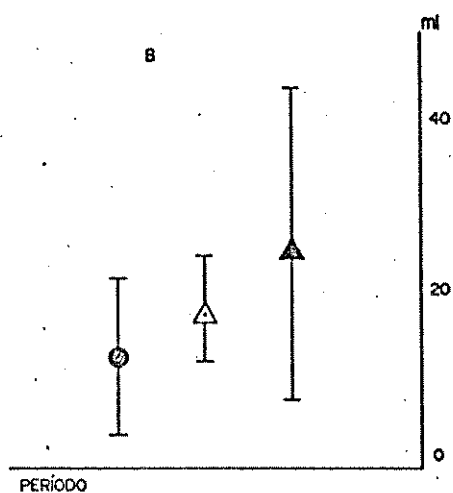


FIGURA 10b: Média da diurese de 24 horas dos ratos nos três períodos de observação (controle: ●, tratamento: Δ e recuperação: ▲) nos grupos O(salina), I(10) e II(50 mg de gentamicina/Kg peso corporal/dia). Os pontos e barras verticais representam, respectivamente, a média e o desvio padrão da média. *p < 0,05.

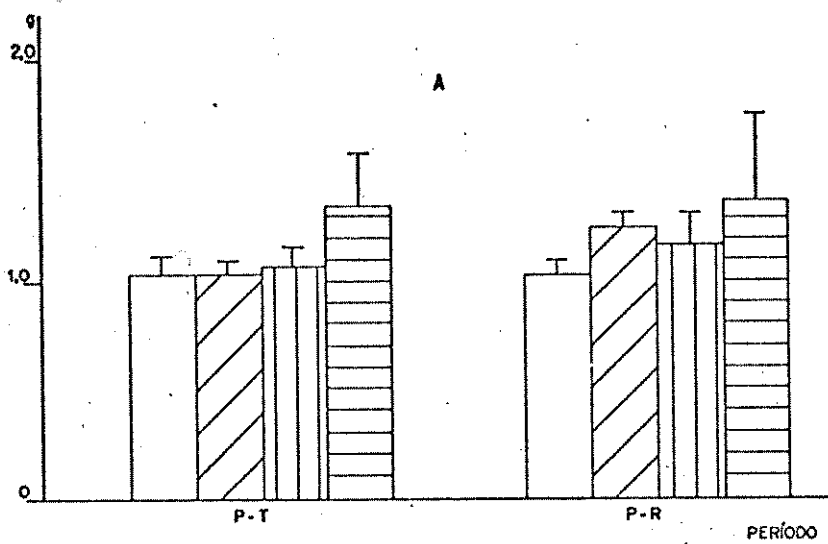


FIGURA 11a: Média do peso do rim direito dos ratos após o período de tratamento (P - T) e após o período de recuperação (P - R) dos grupos O (salina: □) I (10: ▨) II (50: ▩) e IIa (2 x 25 mg de gentamicina/Kg peso corporal/dia: ▪). Os pontos e barras verticais representam, respectivamente, média e desvio padrão da média. *p < 0,05.

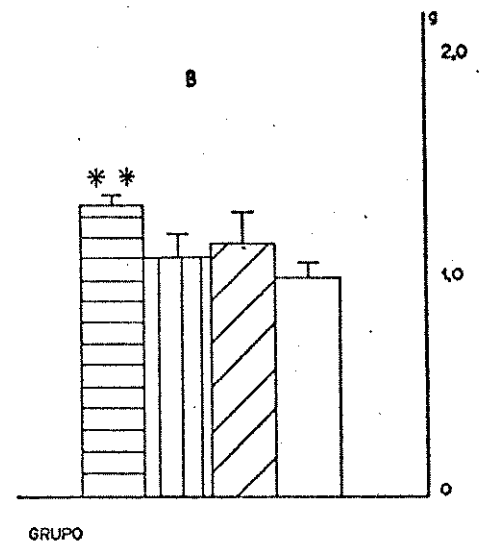


FIGURA 11b: Média do peso do rim direito dos ratos nos três períodos de observação (controle, tratamento e recuperação) dos grupos O (salina: □), I (10: ▨), II (50: ▩) e IIa (2 x 25 mg de gentamicina/Kg peso corporal/dia: ▪). Os pontos e barras verticais representam, respectivamente, média e desvio padrão da média. ***p < 0,01.

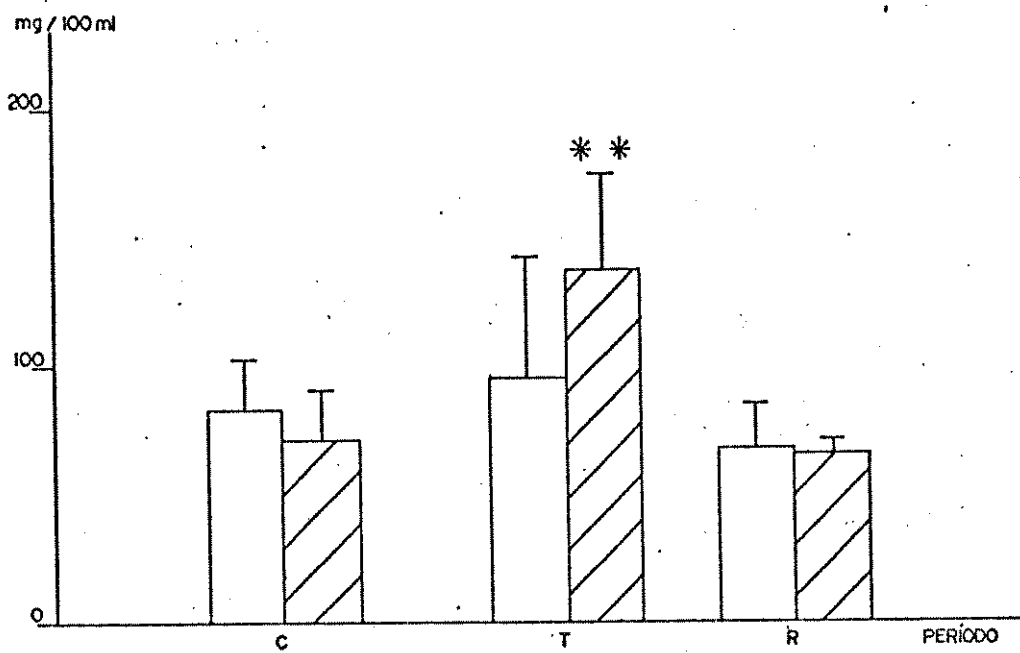


FIGURA 12: Média da uréia sérica dos ratos nos três períodos de observação (controle: C, tratamento:T e recuperação: R) dos grupos 0 (salina:□) e II (50 mg de gentamicina/Kg peso corporal/dia: ▨). Os pontos e barras verticais representam, respectivamente, a média e o desvio padrão da média. ***p < 0,01.

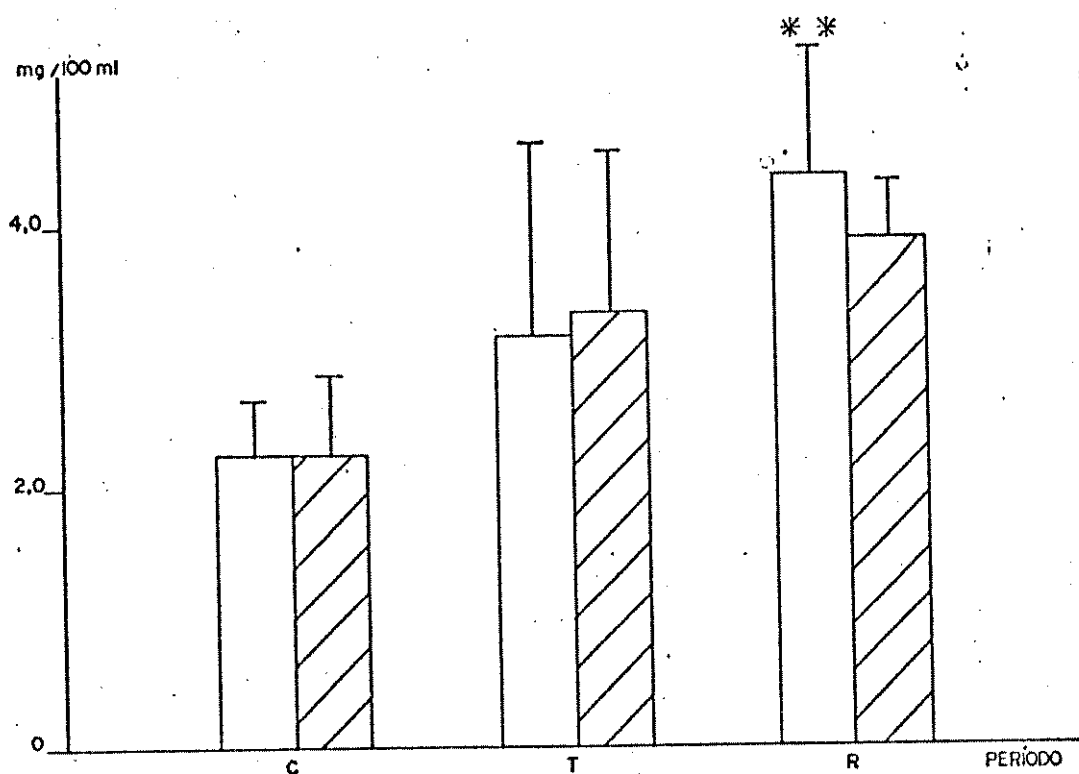


FIGURA 13: Média da creatinina sérica dos ratos nos tres períodos de observação (controle: C, tratamento; T e recuperação: R) - dos grupos 0 (salina: □) e II (50 mg de gentamicina/Kg peso corporal/dia: ▨). Os pontos e barras verticais representam, respectivamente, média e desvio padrão da média. **p < 0,01.

DISCUSSÃO

Trabalhos recentes têm mostrado que os antibióticos aminoglicosídicos são potentes inibidores da secreção de insulina "in vitro", devido à sua ação antagonista de Ca^{2+} (BOSCHERO *et al.*, 1981; DELATTRE, 1981; DELATTRE *et al.*, 1982; BOSCHERO & DELATTRE, 1985).

"In vivo", porém, aminoglicosídicos como a gentamicina e a tobramicina não inibiram a secreção de insulina (SANTOS, 1982) em ratos normais tratados cronicamente durante 30 e 17 dias, respectivamente, com injeções (i.m.) de 50, 100 e 200 mg/Kg de peso corporal de tobramicina e 5, 10 e 50 mg/Kg de peso corporal de gentamicina. Todavia, sob infusão contínua de gentamicina, a curva de tolerância à glicose (i.v.) foi alterada, apresentando uma diminuição mais lenta da glicose sérica em relação aos animais do grupo controle. Por outro lado, observou-se acentuada hipoglicemia durante a realização de testes de tolerância à insulina em ratos, após 17 dias de tratamento crônico com gentamicina (10 e 50 mg/Kg peso corporal/dia) e após 30 dias de tratamento com tobramicina (50, 100 e 200 mg/Kg peso corporal/dia). Esses resultados de SANTOS (1982), aparentemente contraditórios entre si, foram obtidos em ratos cujas ilhotas de Langerhans estavam íntegras no início do período experimental.

O que poderia acontecer com os diversos parâmetros (como glicemia, peso corporal, consumo de ração, ingestão de água, diurese de 24 horas, peso do rim direito, da gordura epididimal e da gordura perirrenal), que evidenciam a homeostase da glicose dos animais, se antes de serem submetidos ao tratamento com uma antagonista de Ca^{2+} (como a gentamicina)

o número de células beta e, portanto, a secreção de insulina, fosse reduzido?

Nesse trabalho, ratos injetados com aloxana e apresentando glicemia entre 150 e 500 mg/dl, foram observados em gaiolas metabólicas por 30 dias e submetidos ao tratamento com gentamicina ou solução salina durante 10 dias. O período experimental de 30 dias, foi dividido em período controle, de tratamento e de recuperação (10 dias cada).

A concentração de 10 mg de gentamicina, empregada inicialmente, foi uma aproximação das doses utilizadas na clínica, contando inclusive com os 10 dias de tratamento normalmente prescritos (LUFT *et al.*, 1978; SANTOS, 1982; CHAGAS, 1982). Nossos resultados mostram diferenças quanto à dosagem de gentamicina aplicada (10 e 50 mg/Kg peso corporal) e quanto à forma de distribuição das doses (1 x 50 mg ou 2 x 25 mg/dia).

O tratamento com 10 mg de gentamicina não afetou a glicemia, ganho ponderal, consumo de ração, ingestão de água e diurese de 24 horas. Também não foram evidenciadas diferenças entre os pesos do rim direito e das gorduras epididimal e perirrenal dos animais.

Em termos de glicemia, SANTOS (1982), utilizando a mesma dose do antibiótico (10 mg), observou aumento de glicemia em animais normais após 15 dias de tratamento, enquanto que em nosso trabalho não observamos qualquer alteração deste parâmetro.

Quanto ao ganho ponderal, nossos resultados são semelhantes aos obtidos por SANTOS (1982), quando a dose de gentamicina utilizada foi 10 mg/Kg peso corporal. Em ambos os trabalhos não foram evidenciadas diferenças entre o início e o final do tratamento, apesar destes diferirem quanto

a duração.

Entretanto, nossas observações contrastam com as do mesmo autor quando a dose de gentamicina empregada foi de 50 mg/Kg peso corporal. Este observou perda de peso durante os 15 dias de tratamento com o antibiótico, enquanto que, em nosso trabalho, não observamos diferenças entre o peso corporal medido nos períodos controle, de tratamento e de recuperação,

A evolução ponderal de ratos diabéticos, observada durante 30 dias em nosso trabalho, é semelhante ao observado durante 80 dias por BOSCHERO (1973), em animais diabéticos por aloxana e por EIZIRIK (1982), em animais diabéticos por estreptozotocina, observados durante 15 dias. Esses autores constataram que o peso corporal de animais diabéticos se mantém constante, o que difere do observado em animais normais, onde há nítido ganho de peso corporal.

Como não observamos alterações importantes na avaliação metabólica dos animais tratados com 10 mg de gentamicina/dia (GRUPO I), decidimos testar o efeito de uma dose mais elevada desse antibiótico, 50 mg/Kg peso corporal/dia, administrada em dose única (GRUPO II) ou administrada em duas doses de 25 mg a cada 12 horas (GRUPO IIa). Este procedimento visou reduzir a flutuação sérica diária do antibiótico. Nesse último grupo foram avaliados apenas a glicemia, os pesos do rim direito, da gordura epididimal e da gordura perirrenal.

Observamos que a dose elevada de gentamicina (50 mg), administrada de uma só vez, não afetou os parâmetros: glicemia, peso corporal, consumo de ração, ingestão de água, peso do rim direito, da gordura epididimal e da gordura perirrenal. Entretanto, provocou aumento da diurese de 24

horas e da uréia sérica, em relação aos períodos controle e de recuperação. A creatinina sérica mostrou uma tendência de aumento durante o período de tratamento.

O aumento da diurese de 24 horas, da uréia sérica e a tendência do aumento da creatinina sérica poderiam ser explicados por alterações renais provocadas pela gentamicina, visto que existem, na literatura, muitos relatos sobre a falência renal provocada por aminoglicosídeos, principalmente gentamicina. BOWMAN *et al.* (1977) observaram diminuição na osmolaridade da urina, aumento do volume urinário, da excreção proteica, da creatinina sérica e necrose tubular renal em ratos tratados com 50 mg de gentamicina/Kg peso corporal/dia, durante 15 dias. LUFT *et al.* (1978) observaram diminuição da osmolaridade urinária, proteinúria, enzimúria e outras alterações, em ratos tratados com 45 mg de gentamicina durante 15 dias. SCHOR *et al.* (1981) também obtiveram alterações na função glomerular em ratos tratados com 50 mg de gentamicina/Kg peso corporal, durante 10 dias. CHAGAS (1982) observou diminuição da capacidade de concentração urinária, com aumento do fluxo urinário e diminuição da osmolaridade da urina, bem como da filtração glomerular, em cães tratados cronicamente ou com dose única de 30 mg/Kg peso corporal de gentamicina. HSU *et al.* (1974) observaram aumento da uréia sérica em ratos normais e desenvolvimento de acidose metabólica, tratados durante 16 dias com 20 e 40 mg de gentamicina/Kg peso corporal.

Por outro lado, nossos resultados diferem de VAAMONDE *et al.* (1984) os quais afirmam que o diabetes experimental, induzido por estreptozotocina, protege contra a nefrotoxicidade induzida pela gentamicina em ratos tratados com doses de 40 mg/Kg peso corporal, administrada em 2

doses diárias, durante 9 dias.

Constatamos de salientar que o grupo II apresentou, desde o início do período experimental, menor diurese de 24 horas, menor consumo de ração e menor ingestão de água que os outros dois grupos (0 e I).

Em relação ao grupo auxiliar IIa, onde apenas os parâmetros de glicemia, peso do rim direito, da gordura epididimal e da gordura perirrenal foram medidos, os resultados parecem, à primeira vista, controversos. A dose de 50 mg de gentamicina, aplicada em 2 doses diárias a cada 12 horas, parece não afetar o peso da gordura epididimal e perirrenal. Entretanto, durante o tratamento com o antibiótico e no período de recuperação a glicemia diminuiu.

Caso o antibiótico, nessa dose, interfirisse principalmente na secreção de insulina, diminuindo-a, da mesma maneira que "in vitro" (BOSCHERO & DELATTRE, 1985), a resposta esperada, em princípio, seria o aumento da concentração da glicose sérica durante e, talvez, após o tratamento, desprezados os efeitos nos hormônios hiperglicemiantes. Nossas observações entretanto, mostraram que a glicemia diminuiu durante e após o tratamento. Os dados de SANTOS (1982) apontam no mesmo sentido, pois durante a realização de testes de tolerância à insulina, o autor observou que os ratos apresentaram acentuada hipoglicemia após 17 dias de tratamento com doses de 10 e 50 mg de gentamicina e após 30 dias de tratamento com tobramicina, nas doses de 50, 100 e 200 mg/Kg peso corporal. Tal redução da glicemia poderia ser explicada, pelo menos em parte, por uma possível inibição da secreção de hormônios hiperglicemiantes induzida pela gentamicina, como, por exemplo, das catecolaminas. A propósito, a secreção desses hormônios também é dependente de cálcio (RUBIN, 1970),

Outra explicação apresentada por SANTOS (1982), frente a hipoglicemia acentuada observada em ratos normais tratados com gentamicina e tobramicina, é de que possa ter ocorrido um aumento na sensibilidade periférica e/ou um aumento no número de receptores à insulina, durante o tratamento. Assim, uma possível redução na insulinemia basal, pelo efeito da gentamicina, (embora não suficiente para alterar a glicemia de jejum) seria o bastante para induzir um aumento da sensibilidade periférica à insulina (DE FRONZO *et al.*, 1982). Esta possibilidade também foi aventada, recentemente, por SHAMOON *et al.* (1985), usando experimentalmente verapamil.

A diminuição da glicemia pelos aminoglicosídicos, como observada neste trabalho, não é caso único entre os antagonistas de cálcio estudados. A diminuição da glicemia causada pelo antagonista de cálcio verapamil, foi descrita recentemente por ANDERSSON & RÖJDMARK (1981), RÖJDMARK *et al.* (1981) e RÖJDMARK & ANDERSSON (1984). Estes observaram melhora na tolerância à glicose oral em indivíduos diabéticos não-dependentes de insulina e menor resposta hiperglicêmica ao glucagon, também em diabéticos não-dependentes de insulina. Entretanto, o verapamil não afetou estes parâmetros em indivíduos normais. Os autores aventaram a possibilidade de que o antagonista de cálcio tenha efeito direto nas membranas das células hepáticas, aumentando a sua permeabilidade à glicose. Outra hipótese considerada pelos mesmos é a de que o verapamil, a exemplo do seu efeito nas células beta, também bloquearia a entrada de cálcio nos hepatócitos, e assim inibiria reações enzimáticas citosólicas sensíveis ao cálcio, envolvidas na glicogenólise e na gliconeogênese, promovidas pelo glucagon (RÖJDMARK & ANDERSSON, 1986). Os autores não descartaram a possibilidade de uma redução na secreção de glucagon provocada

pelo verapamil.

Porém, SHAMOON *et al.* (1985) observaram que indivíduos hipertensos, tratados durante duas semanas com duas doses diárias de 160 mg/Kg peso corporal de verapamil, não apresentaram alteração na secreção de insulina e de hormônios hiperglicemiantes, como glucagon, cortisol, noradrenalina e adrenalina. Mesmo assim, os autores não desprezaram a possibilidade de que alterações na secreção de insulina poderiam estar mascaradas por mudanças na sensibilidade periférica para a mesma.

Os resultados obtidos em nosso trabalho e consoante a literatura citada em termos de diminuição de glicemia, durante e após o tratamento com 2 x 25 mg de gentamicina, possibilitam aventar algumas hipóteses:

1. Ação do antibiótico a nível hepático, aumentando a captação da glicose;
2. Diminuição da ação do glucagon, tanto a nível hepático, em termos de inibição da glicogenólise e da neoglicogênese, como também inibição da própria secreção deste hormônio, assim como de outros hiperglicemiantes cuja secreção também depende de cálcio;
3. E, finalmente, aumento da sensibilidade periférica à insulina.

Acreditamos que somente a realização de trabalhos posteriores poderiam indicar qual(is) a(s) alternativa(s) mais próxima(s) da realidade.

CONCLUSÕES

1. Ratos com grau moderado de diabetes não apresentaram alterações significativas na severidade do mesmo, avaliada por glicemia, evolução ponderal, ingestão de água, diurese de 24 horas, consumo de ração, pesos do rim direito, da gordura epididimal e da gordura perirrenal, pelo tratamento diário com 10 mg de gentamicina/Kg peso corporal/dia.

2. Ratos com diabetes moderado tratados com 50 mg de gentamicina/Kg peso corporal/dia não apresentaram alterações na glicemia, na evolução ponderal, na ingestão de água, no consumo de ração, nos pesos do rim direito, da gordura epididimal e da gordura perirrenal. Por outro lado, apresentaram aumento da diurese de 24 horas, da uréia sérica e tendência de aumento da creatinina sérica. Esses dados avaliados em conjunto sugerem o desenvolvimento de alterações renais provocadas pela alta dose do antibiótico do que para o aumento da severidade do diabetes.

3. Ratos com diabetes moderado tratados diariamente com 2 x 25 mg de gentamicina/Kg peso corporal apresentaram diminuição da glicemia no período de tratamento, a qual se manteve no período de recuperação. Tal alteração poderia significar a ação hepática do antibiótico, aumentando a captação de glicose e/ou diminuindo a ação do glucagon, também a nível hepático; aumento da sensibilidade periférica da insulina e/ou diminuindo a secreção de outros hormônios hiperglicemiantes.

- ABADIE, E.; VILLET, J.M.; GAUVILLE, C.; TABUTEAU, G.; FIET, J. & PASSA, P.H. "Effects de la nifedipine sur le metabolisme hydrocarbure chez le diabétique non insulino-dependant." *Diabete & Metabolisme* (Paris), 11: 141-146, 1985.
- ADAMS, H.R. "Cardiovascular depressant effects of neomycin and gentamycin in *Rhesus* monkeys" *Br. J. Pharmac.*, 54: 453-462, 1975a.
- ADAMS, H.R. "Cardiovascular depressant effects of the neomycin-streptomycin group of antibiotics." *Am. J. Vet. Res.*, 36(1): 103-108, 1975b.
- ADAMS, H.R.; MATHEW, B.P.; TESKE, R.H. & MERCER, H.D. "Neuromuscular blocking effects of aminoglycoside antibiotics on fast-and-slow-contracting muscles of the cat." *Anesth. & Analg.*, 55: 500-507, 1976.
- ANDERSON, J.H. & BLACKARD, W.G. "Effect of lithium on pancreatic islet insulin release." *Endocrinology*, 102: 291-295, 1978.
- ANDERSSON, D.E.H. & ROJDMARK, S. "Improvement of glucose tolerance by verapamil in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus." *Acta Med. Scand.*, 210: 27-33, 1981.
- ATWATER, I.; DAWSON, C.; EDDLESTONE, J.T. & ROJAS, E. "Voltage noise measurements across the pancreatic beta-cell membrane: calcium characteristics." *J. Physiol.*, 314: 195-212, 1981.
- BENNET, L.L.; CURRY, D.L. & GRODSKY, G.M. "Calcium-magnesium antagonism in insulin secretion by the perfused rat pancreas." *Endocrinology*, 85: 594-596, 1969.

- BHATNAGAR, S.K.; AMIN, M.M.; AL-YUSUF, A.Z. "Diabetogenic effects of nifedipine" *British Medical Journal*, 289: 19, 1984.
- BOSCHERO, A.C. "Transplantes homogêneos de ilhotas de Langerhans em ratos diabéticos." Tese de Doutorado apresentada ao Instituto de Biologia, UNICAMP, 1973.
- BOSCHERO, A.C.; DELATTRE, E. & SANTOS, M.L. "Inhibition of insulin release by aminoglycoside antibiotic sisomicin." *Horm. Metabol. Res.*, 13: 531-532, 1981.
- BOSCHERO, A.C. & DELATTRE, E. "The mechanism of gentamicin-inhibited insulin release by isolated islets". *Arch. int. Pharmacodyn. Ther.*, 273: 167-176, 1985.
- BOWMAN, R.L.; SILVERBLATT, F.J. & KALOYANIDES, G.J. "Comparison of the nephrotoxicity of netilmicin and gentamicin in rats." *Antimicrob. Agents Chemother.*, 12: 474-478, 1977.
- BRENNER, G.M. "Adrenal medulla." in: *Handbook of Endocrinology*. G.H. GASS & H.M. KAPLAN, CRC Press, Inc, Florida, 1982. p.229-240
- BRENNER, B.M.; HOSTETTER, I.H. OLSON, J.L. RENNKE, H.G. & VENKATACHALAM, M.A. "The role of glomerular hyperfiltration in initiation and progression of diabetic nephropathy." *Acta Endocrinol.*, 92(suppl. 242): 7-10, 1981.
- CHAGAS, A.M. "Estudo da nefrotoxicidade induzida pelo sulfato de gentamicina em cães com ou sem sobrecarga hídrica: manuseio de água e eletrólitos." Tese de Doutorado apresentada à FMRP, USP, 1982.
- COURTURIER, E. & MALAISSE, W.J. "Ionophoretic activity of hypoglycemic sulfonylureas." *Arch. int. Pharmacodyn.*, 245: 323-324, 1980.

- CURRY, D.L.; BENNET, L.L. & GRODSKY, G.M. "Requirements for calcium ion in insulin secretion by the perfused rat pancreas." *Am. J. Physiol.*, 214(1): 174-178, 1968.
- DANTE, A. "Nifedipine and fasting glycemia" *Annals of Internal Medicine*, 104(1): 125-126, 1986.
- DeFRONZO, R.A.; HENDLER, R. & SIMONSON, D. "Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes." *Diabetes*, 31: 795-801, 1982.
- DELATTRE, E. "Efeito de antibióticos aminoglicosídicos da família da gentamicina sobre a secreção de insulina." Tese de mestrado apresentada ao Instituto de Biologia, UNICAMP, 1981.
- DELATTRE, E.; SANTOS, M.L. & BOSCHERO, A.C. "Effects of gentamycin upon insulin release and 45-Ca net uptake by isolated islets." *Experientia*, 38: 1320-1321, 1982.
- DeMARINIS, L. & BARBARINO, A. "Calcium antagonists and hormone release. I. Effects of verapamil on insulin release in normal subjects and patients with islet-cell tumor." *Metabolism*, 29(7): 599-604, 1980.
- DEVIS, G.; SOMERS, G. & MALAISSE, W.J. "Stimulation of insulin release by calcium." *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 67(2): 525-529, 1975a.
- DEVIS, G.; SOMERS, G. & MALAISSE, W.J. "Dynamics of calcium-induced insulin release." *Diabetologia*, 13: 531-536, 1977.
- DEVIS, G.; SOMERS, G.; VAN OBBERGHEN, E. & MALAISSE, W.J. "Calcium antagonists and islets function. I. Inhibition of insulin release by verapamil." *Diabetes*, 24: 547-551, 1975b.

- DONNELLY, M.B. & HARROWER, A.D.B. "Effect of nifedipine on glucose tolerance and insulin secretion in diabetic and non-diabetic patients." *Curr .Med. Res. Opin.*, 6: 690-693, 1980.
- DORMER, R.L.; KERBEY, A.L.; McPHERSON, M.; MANLEY, S.; ASHCROFT, S.J.H.; SCHOFIELD, J.G. & RANDLE, P.J. "The effect of nickel on secretory systems. - Studies on the release of amylase, insulin and growth hormone" *Biochem. J.*, 140: 135-142, 1973.
- DOUGLAS, W.W. & RUBIN, R.P. "The role of calcium in the secretory response of adrenal medulla to acetylcholine." *J. Physiol.*, 159: 40-57, 1961.
- DRETCHEN, K.L.; GERGIS, S.D.; SOKOL, M.D. & LONG, J.P. "Effect of various antibiotics on neuromuscular transmission." *Europ. J. Pharmacol.*, 18: 201-203, 1972.
- EDWARDS, B.F.; NOVAKOVA, A.; SUTTON, R.A.L. & DIRKS, J.H. "Effects of acute urea infusion on proximal tubular reabsorption in the dog kidney." *Am. J. Physiol.*, 224: 73-79, 1973.
- EIZIRIK, D.L. "Efeito de uma dieta hiperprotéica sobre a ação diabetogénica da estreptozotocina em ratos." Tese de Mestrado apresentada à FMRP, USP, 1982.
- ENSINCK, J.W. & WILLIAMS, R.H. "Disorders causing hypoglycemia." in: *Textbook of Endocrinology*. R.H. Williams, W.B. Saunders Company, 1974. p.627-660
- FRIEDMANN, N.; EXTON, J.H. & PARK, C.R. "Interaction of adrenal steroid and glucagon on gluconeogenesis in perfused rat liver." *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 29(2): 113-119, 1967.

- GERDIK, O. & ZILELI, M.S. "Effects of hypocalcemia and theophylline on glucose tolerance and insulin release in human beings." *Diabetes*, 26(9): 813-818, 1977.
- GIUGLIANO, D.; GENTILE, S.; VERZA, M.; PASSARIELO, N.; GIANETTI, G & VARRICCHIO, M. "Modulation by verapamil of insulin and glucagon secretion in man." *Acta diabet. lat.*, 18: 163-171, 1981.
- GOODMAN, F.R. & ADAMS, H.R. "Contractile function and ⁴⁵-Ca movements in vascular smooth muscle on nonhuman primates: effects of aminoglycoside antibiotics." *Gen. Pharmac.*, 7: 227-232, 1976.
- GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. "The pharmacological basis of therapeutics." MacMillan, New York, 1980, p. 1162-1179.
- GRODSKY, G.M. & BENNET, L.L. "Cation requirements for insulin secretion in the isolated perfused pancreas." *Diabetes*, 15(12): 910-913, 1966.
- HARRISON, D.E.; ASHCROFT, S.J.H.; CHRISTIE, M.R. & LORD, M. "Protein phosphorylation in the pancreatic beta-cell." *Experientia*, 40: 1075-1084, 1984.
- HEDESKOV, C.J. "Mechanism of glucose-induced insulin secretion." *Physiol. Rev.*, 60: 442-509, 1980.
- HENQUIN, J.C. & LAMBERT, A.E. "Cobalt inhibition of insulin secretion and calcium uptake by isolated rat islets" *Am. J. Physiol.*, 228: 1669-1677, 1975.
- HSU, C.N.; KURTZ, T.W.; EASTERLING, R.E. & WELLER, J.M. "Potential of gentamicin nephrotoxicity by metabolic acidosis." *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 146: 894-897, 1974.
- KAHN, C.R. "The molecular mechanism of insulin action." *Ann. Rev. Med.*, 36: 429-451, 1985.

- LACY, P.E. "Beta cell secretion - from the standpoint of a pathologist." *Diabetes*, 19: 895-905, 197..
- LAMBERT, A.E. & HENQUIN, J.C. "The use of a divalent metal cobalt (Co++) to study the role of calcium (Ca++) in immunoreactive insulin (IRI) secretion" *Diabetes*, 23(suppl. 1): 337, 1974. (abstract)
- LITLEDIKE, E.T.; WITZEL, D.A. & WHIPP, S.C. "Insulin: evidence of inhibition of release in spontaneous hypocalcemia." *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 129: 135-139, 1968.
- LONG, C.N.H.; KATZIN, B. & FRY, E.G. "The adrenal cortex and carbohydrate metabolism." *Endocrinology*, 26(1): 309-315, 1980.
- LUFT, F.C.; BLOCH, R.; SLOAN, R.S.; YUM, M.N.; COSTELLO, R. & MAXWELL, D.R. "Comparative nephrotoxicity of amino-glycoside antibiotics in rats." *J. Infect. Dis.*, 138(4): 541-545, 1978.
- MALAISSÉ-LAGAE, F. & MALAISSÉ, W.J. "Stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin release. III. Uptake of ⁴⁵-calcium by isolated islets of Langerhans." *J. Biol. Chem.*, 251: 72-80, 1976.
- MALAISSÉ, W.J. "Calcium-antagonists and islet function. X. Effect of suloctidil" *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 228: 339-344, 1977.
- MALAISSÉ, W.J. "Role of calcium in the regulation of hormonal secretion." *Hormone Res.*, 20: 28-37, 1984.
- MALAISSÉ, W.J. & BOSCHERO, A.C. "Calcium antagonists and islets function. XI. Effect of nifedipine." *Hormone Res.*, 8: 203-209, 1977a.

- MALAISSSE, W.J.; DEVIS, G.; HERCHUELZ, A.; SENER, A. & SOMERS, G.
"Calcium antagonists and islet function. VIII. The effect of magnesium" *Diabete and Metabolism* (Paris) 2: 1-4, 1976.
- MALAISSSE, W.J.; DEVIS, G.; PIPELEERS, D.G. & SOMERS, G. "Calcium-antagonists and islet function. IV. Effect of D600." *Diabetologia*, 12: 77-81, 1976a.
- MALAISSSE, W.J.; HERCHUELZ, A.; DEVIS, G.; SOMERS, G.; BOSCHERO, A.C.; HUTTON, J.C., KAWAZV, S. & SENER, A. "Regulation of calcium fluxes and their regulatory roles in pancreatic islets." *Ann. N. Y. Ac. Sc.*, 307: 562-582, 1978.
- MALAISSSE, W.J.; HERCHUELZ, A.; LEVY, J. & SENER, A. "Calcium antagonists and islet function. III. The possible site of action of verapamil." *Biochem. Pharmacol.*, 26: 735-740, 1977b.
- MALAISSSE, W.J.; MAHY, M.; BRISSON, G.R. & MALAISSSE-LAGAE, F. "The stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin release. VIII. Combined effects of glucose and sulphonylureas." *Europ. J. Clin. Invest.*, 2: 85-90, 1972.
- PEREZ, A.C. "Permeabilidade do Ca⁺⁺ nas células B: efeito da gentamicina." Tese de Mestrado apresentada ao Instituto de Biologia, UNICAMP, 1986.
- REMESY, C. & DEMIGNE, C. "Impaired lactate utilization in livers of rats fed high protein diets." *J. Nutr.*, 112: 60-69, 1982.
- RESHEF, L. & SHAPIRO, B. "Effect of epinephrine, cortisone and growth hormone on release of unesterified fatty acids by adipose tissue in vitro." *Metabolism*, 9(2): 551-560, 1960.

- RÖJDMARK, S.; ANDERSSON, D.E.H.; HED, R. & SUNDBLAD, L. "Effect of verapamil on glucose response to intravenous injection of glucagon and insulin in healthy subjects." *Horm. Metab. Res.*, 12: 285-290, 1980.
- RÖJDMARK, S. & ANDERSSON, E.H. "Influence of verapamil on glucose tolerance." *Acta Med. Scand.*, 681: 37-42, 1984.
- RÖJDMARK, S.; ANDERSSON, E.H.; HED, R. & SUNDBLAD, L. "Calcium-antagonistic effects on glucose response to glucagon in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus and in normoglycemic subjects." *Horm. Metab. Res.*, 13: 664-667, 1981.
- RÖJDMARK, S. & ANDERSSON, E. "Influence of verapamil on human glucose tolerance." *Am. J. Cardiol.*, 57: 39D-43D, 1986.
- RUBIN, R.P. "The role of calcium in the release of neurotransmitter substances and hormones." *Pharmacol. Rev.*, 22(3): 389-428, 1970.
- SANTOS, M.L. "Efeito de antibióticos aminoglicosídicos sobre a glicemia de ratos." Tese de Mestrado apresentada ao Instituto de Biologia, UNICAMP, 1982.
- SCHOR, N.; ICHIKAWA, I.; RENNKE, H.G.; TROY, J.L. & BRENNER, B.M. "Pathophysiology of altered glomerular function in aminoglycoside-treated rats." *Kidney Int.*, 19: 288-296, 1981.
- SHERWIN, C. & FELIG, P. "Pathophysiology of diabetes mellitus" *The Medical Clinics of North America - Diabetes Mellitus*, 62(4): 695-711, 1978.

- SHAMOON, H.; BAYLOR, P.; KAMBOSOS, D.; CHARLAP, S.; PLAWES, S. & FRISHMAN, W. H. "Influence of oral verapamil on glucoregulatory hormones in man." J. Clin. Endocrinol. Metabol., 60(3): 536-541, 1985.
- SONNTAG, W. E.; FORMAN, L. J.; MIKI, N. MEITES, J. "Growth hormone secretion and neuroendocrine regulation." in: Handbook of Endocrinology. G. H. GASS & H. M. KAPLAN, CRC Press, Inc, Florida, 1982. p. 35-39.
- SOKAL, R. R. & ROHLF, F. J. "Biometry: the principles and practice of statistics in biological research." (2a. ed.) W. H. Freeman and Co., San Francisco, 1981.
- SPEEDING, M. & CAVERO, I. "Calcium antagonists : a class of drugs with a bright future. Part II. Determination of basic pharmacological properties." Life Science, 35(6): 575-587, 1984.
- TANIGUCHI, H.; MURAKAMI, K.; MORITA, S. et al. "Calcium antagonist (diltiazem) for reversal of hypoglycemic symptoms in insulinoma." Lancet, 9: 501, 1977 Apud: "Calcium antagonist and hormone release. I. Effects of verapamil on insulin release in normal subjects and patients with islet-cell tumor." L. DeMarinis & A. Barbarino. Metabolism, 29: 599-604, 1980.
- UNGER, R. H.; DOBBS, R. E. & ORCI, L. "Insulin, glucagon and somatostatin secretion in the regulation of metabolism." Ann. Rev. Physiol., 40: 307-343, 1978.
- VAMONDE, C. A.; BIER, R. T.; ALPERT, H.; KELLEY, J. & PARDO, V. "Effect of duration of diabetes on the protection observed in the diabetic rat against gentamicin-induced acute renal failure." Mineral Electrolyte Metab., 10: 209-216, 1984.

VALENTINE, J.L. "Pancreas." in: Handbook of Endocrinology. CRC Press, Inc, Florida, 1982. p.335-342

WILLIAMS, R.H. & PORTE Jr., D. "The pancreas." in Hanbook of Endocrinology. R.H.Williams, W.B.Saunders Company, 1974. p.502-626.

WOLLHEIM, C.B. & SHARP, G.W.G. "Regulation of insulin release by calcium." Physiol. Rev., 61(4): 914-973, 1981.

YAMAGUCHI, I.; AKIMOTO, Y.; NAKAJIMA, H. & KIYOTO, A. "Effect of diltiazem on insulin secretion. II. Experiments on perfused rat pancreas, anesthetized dogs and conscious rats." Japan J. Pharmacol., 29: 375-383, 1979.

ZEZULKA, A.V.; GILL, J.S. & BEEVERS, D.G. "Diabetogenic effects of nifedipine." British Medical Journal, 289: 437-438, 1984.

A. Quadro Geral dos parâmetros avaliados em animais aloxanizados e tratados durante 10 dias com salina ou gentamicina. Foi comparado o período de tratamento contra o período controle.

GRUPO	GLICEMIA	GANHO PONDERAL	CONSUMO RAÇÃO	INGESTÃO ÁGUA	DIURESE 24 H	PESO RIM DIREITO	Gordura EPIDIDIMAL	Gordura PERIRENAL	URÉIA SÉRICA	CREATININA SÉRICA
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↑ *
I	-	-	-	-	-	-	-	-	N.M.	N.M.
II	-	-	-	-	↑ *	-	-	-	↑ **	-
IIa	↑ * +	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.	-	-	-	N.M.	N.M.

↑ aumento

↓ diminuição

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

+ alteração observada no período de recuperação

- sem alteração

N.M. não medido

B. Quadro Geral dos parâmetros avaliados em animais aloxanizados e tratados durante 10 dias com salina ou gentamicina. Foram comparadas as médias dos grupos.

GRUPO	GLICEMIA	GANHO PONDERAL	CONSUMO RAÇÃO	INGESTÃO ÁGUA	DIURESE 24 H	PESO RIM DIREITO	GORDURA EPIDIDIMAL	GORDURA PERIRENAL	URÉIA SÉRICA	CREATININA SÉRICA
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
I	-	-	-	-	-	-	-	-	N.M.	N.M.
II	-	-	↑ *	↑ *	↑ *	-	-	-	-	-
IIa	↑ *	N.M.	N.M	N.M	N.M.	-	-	-	N.M.	N.M.

↑ aumento

↓ diminuição

* $p < 0,05$

- sem alteração

N.M. não medido

TABELA I. MEDIDAS INDIVIDUAIS DA GLICEMIA (mg/dl) DE RATOS WISTAR EM CADA GRUPO EXPERIMENTAL DURANTE OS TRÊS PERÍODOS DE OBSERVAÇÃO. AS MEDIDAS FORAM REALIZADAS A CADA TRÊS DIAS. ALGUNS ANIMAIS FORAM MORTOS (+) NO FINAL DO 2º PERÍODO (TRATAMENTO) PARA AVALIAÇÃO DOS PESOS DO RIM DIREITO, DA GORDURA EPIDIDIMAL E GORDURA PERIRENAL.

GRUPO	RATO PERÍODO	1	2	3	4	5	6	$\bar{X} \pm DP$
0 (SALINA)	CONTROLE	100	470	200	450	400	494	352,3±163,9
		152	216	224	382	292	475	290,2±119,6
		176	-	-	542	500	-	406,0±200,3
	$\bar{X} \pm DP$	142,7±38,9	343±179,6	212±17	458±80,3	397,3±104	484,5±13,4	338,2±149,6
	TRATAMENTO	165	264	200	500	496	358	330,5±145,4
		180	165	138	500	500	335	303,0±167,4
-		218	142	-	-	432	264,0±150,4	
$\bar{X} \pm DP$	172,5±10,6	212,3±41,0	171,25±36,2	500,0±0,0	498±2,8	336,3±87,7	315,0±154,8	
RECUPERAÇÃO	318	190	+	+	500	500	377,0±151,3	
	186	217	+	+	500	500	350,8±172,8	
	-	-	+	+	500	-	500,0	
$\bar{X} \pm DP$	252,0±93,3	203,5±19,1	+	+	500,0±0,0	500,0±0,0	363,9±158,4	
I (10 mg GENTAMICINA/Kg/DIA)	CONTROLE	500	418	454	494	164	418	408,0±124,7
		416	300	218	290	216	184	270,7± 84,4
		-	500	500	-	-	188	396,0±180,1
	$\bar{X} \pm DP$	458,0±59,4	406,0±100,5	390,7±151,3	392,0±144,3	190,0±36,8	263,3±134,0	350,0±101,3
	TRATAMENTO	500	494	500	343	200	200	372,8±146,7
		342	434	500	145	120	178	286,5±161,2
446		-	-	254	200	-	300,0±129,3	
$\bar{X} \pm DP$	424,0±66,4	464,0±42,4	500,0±0,0	243,0±81,4	183,0±42,4	189,0±15,6	333,8±144,7	
RECUPERAÇÃO	395	500	500	+	+	176	392,8±152,7	
	333	490	500	+	+	194	379,3±145,3	
	-	-	-	-	-	-	-	
$\bar{X} \pm DP$	364,0±43,8	495,0±7,1	500,0±0,0	+	+	185,0±12,7	386,0±148,1	
IIA (2x25 mg GENTAMICINA/Kg/DIA)	CONTROLE	412	358	152	376	162	422	313,7±123,6
		130	147	117	163	117	147	136,8± 18,6
		-	-	-	145	-	-	145
	$\bar{X} \pm DP$	271,0±199,4	252,5±149,2	134,5±24,7	228,0±128,5	139,5±31,8	284,5±194,5	218,3± 65,8
	TRATAMENTO	125	150	125	130	145	122	132,8± 11,8
		118	180	103	141	110	-	130,4± 31,2
135		-	118	-	171	-	141,3± 27,1	
$\bar{X} \pm DP$	126,0±8,5	165,0±21,2	115,3±11,2	135,5±7,8	142,0±30,6	122,0	134,3± 17,8	
RECUPERAÇÃO	172	+	+	146	+	153	157,0± 13,5	
	120	+	+	142	+	131	131,0± 11,0	
	187	+	+	168	+	168	174,3± 11,0	
$\bar{X} \pm DP$	159,7±35,2	+	+	152,0±14,3	+	150,7±18,6	154,1± 4,9	
II (50 mg GENTAMICINA/Kg/DIA)	CONTROLE	256	452	142	354	484	380	344,7±127,4
		294	560	186	100	292	432	310,7±165,8
		303	546	107	100	134	377	261,2±180,1
	$\bar{X} \pm DP$	284,3±25,0	519,3±58,7	145,0±39,6	184,7±146,7	303,3±175,3	396,3±30,9	305,5±137,7
	TRATAMENTO	175	488	122	147	138	293	227,2±141,8
		139	439	135	125	137	216	198,5±122,4
154		439	108	139	124	224	198,0±124,7	
$\bar{X} \pm DP$	167,8±27,8	455,3±28,3	121,7±13,5	152,5±32,3	144,5±23,9	244,3±42,3	214,4±125,3	
RECUPERAÇÃO	+	415	100	+	+	+	257,5±222,7	
	+	570	152	+	+	+	361,0±295,6	
	-	-	-	-	-	-	-	
$\bar{X} \pm DP$	+	492,5±109,6	126,0±36,8	+	+	+	309,3±259,2	

TABELA II. MEDIDAS INDIVIDUAIS DE PESO (g) DE RATOS WISTAR DOS GRUPOS O, I e IIA DURANTE OS TRÊS PERÍODOS DE OBSERVAÇÃO. AS MEDIDAS FORAM REALIZADAS A CADA TRÊS DIAS. ALGUNS ANIMAIS FORAM MORTOS (+) NO FINAL DO 2º PERÍODO (TRATAMENTO) PARA AVALIAÇÃO DOS PESOS DO RIM DIREITO, DA GORDURA EPIDIDIMAL E DA GORDURA PERIRENAL.

GRUPO	RATO PERÍODO	1	2	3	4	5	6	X _± DP
O (SALINA)	CONTROLE	180	221	254	175	130	211	195,2 _± 43,0
		205	242	264	162	163	214	208,3 _± 41,2
		200	237	244	145	164	250	206,7 _± 44,4
		227	257	295	146	169	254	224,7 _± 56,8
		215	-	-	156	180	-	183,7 _± 29,7
	X _± DP	205,4 _± 17,6	239,3 _± 14,8	264,3 _± 22,1	156,8 _± 12,4	161,2 _± 18,7	232,3 _± 22,9	209,9 _± 43,7
	TRATAMENTO	241	264	303	165	141	257	228,5 _± 62,4
		255	280	304	169	172	252	238,7 _± 56,1
		-	253	283	-	-	231	255,7 _± 26,1
		-	272	317	-	-	251	280,0 _± 33,7
X _± DP	248,0 _± 9,9	267,3 _± 11,5	301,8 _± 14,0	167,0 _± 2,8	156,5 _± 21,9	247,8 _± 11,5	231,4 _± 57,5	
RECUPERAÇÃO	270	275	+	164	170	+	219,8 _± 61,0	
	285	290	+	171	192	+	234,5 _± 61,8	
	260	287	+	135	165	+	211,8 _± 73,2	
	281	289	+	159	180	+	227,3 _± 67,3	
X _± DP	274,0 _± 11,3	285,3 _± 6,9	+	157,3 _± 15,6	176,8 _± 11,9	+	223,3 _± 65,7	
I (10 mg GENTAMICINA/Kg/DIA)	CONTROLE	207	188	162	218	226	178	196,5 _± 24,7
		207	200	199	220	219	195	173,7 _± 75,3
		209	195	195	224	214	185	203,7 _± 14,5
		231	203	199	249	231	218	221,8 _± 18,9
		-	208	206	-	-	-	207,0 _± 1,4
	X _± DP	213,5 _± 11,7	198,8 _± 7,7	192,2 _± 17,3	227,8 _± 14,4	222,5 _± 7,5	194,0 _± 17,5	208,1 _± 15,2
	TRATAMENTO	241	215	200	260	259	218	232,2 _± 24,9
		251	216	211	268	267	237	241,7 _± 24,7
		255	-	-	245	240	-	246,7 _± 7,6
		254	-	-	275	256	-	261,7 _± 11,6
X _± DP	250,3 _± 6,4	215,5 _± 0,7	205,5 _± 7,8	262,0 _± 12,9	255,5 _± 11,3	227,5 _± 13,4	236,0 _± 26,2	
RECUPERAÇÃO	256	171	187	+	+	275	222,3 _± 50,9	
	259	204	211	+	+	276	237,5 _± 35,4	
	250	202	203	+	+	254	227,3 _± 28,6	
	257	212	213	+	+	286	242,0 _± 36,1	
X _± DP	255,5 _± 3,9	197,3 _± 18,0	203,5 _± 11,8	+	+	272,8 _± 13,5	232,3 _± 37,6	
II (50 mg GENTAMICIN)	CONTROLE	232	233	211	243	211	259	231,5 _± 18,6
		241	246	216	253	220	266	207,8 _± 92,8
		243	253	220	254	221	265	242,7 _± 18,5
		251	253	227	257	223	275	247,7 _± 19,5
	X _± DP	241,8 _± 7,8	246,3 _± 9,4	218,5 _± 6,8	251,8 _± 6,1	218,8 _± 5,3	266,3 _± 6,6	240,5 _± 18,9
	TRATAMENTO	258	264	233	267	228	280	255,0 _± 20,4
		257	261	237	271	231	264	253,5 _± 15,9
		248	246	193	275	220	264	241,0 _± 30,0
		X _± DP	254,3 _± 5,5	257,0 _± 9,6	221,0 _± 24,3	271,0 _± 4,0	226,3 _± 5,7	269,3 _± 9,2
	RECUPERAÇÃO	252	+	+	280	225	+	252,3 _± 27,5
267		+	+	287	241	+	265,0 _± 23,1	
271		+	+	290	249	+	270,0 _± 20,5	
X _± DP	263,3 _± 10,0	+	+	285,7 _± 5,1	238,3 _± 12,2	+	262,4 _± 23,7	

TABELA III. MEDIDAS INDIVIDUAIS DO CONSUMO DE RAÇÃO (g) DE RATOS WISTAR DOS GRUPOS O, I e IIa DURANTE OS TRÊS PERÍODOS DE OBSERVAÇÃO. AS MEDIDAS FORAM REALIZADAS A CADA TRÊS DIAS. ALGUNS ANIMAIS FORAM MORTOS (+) NO FINAL DO 29 PERÍODO (TRATAMENTO) PARA AVALIAÇÃO DOS PESOS DO RIM DIREITO, DA GORDURA EPIDIDIMAL E GORDURA PERIRENAL.

GRUPO	RATO PERÍODO	1	2	3	4	5	6	$\bar{X} \pm DP$
O (SALINA)	CONTROLE	23,5	24,5	22	30	30	18,5	24,8 \pm 4,6
		18,5	16	24,5	28	19,5	26,5	22,2 \pm 4,8
		26	21,5	21	33	20	24	24,3 \pm 4,8
		16	35	26	34	23	23	26,2 \pm 7,3
		28	23	20	30	20,5	18	23,3 \pm 4,8
		17,5	-	-	32,5	20	-	23,3 \pm 8,0
	18,5	-	-	33	17,6	-	23,0 \pm 8,6	
	$\bar{X} \pm DP$	21,1 \pm 4,7	24,0 \pm 6,9	22,7 \pm 2,5	31,5 \pm 2,2	21,5 \pm 4,1	22,0 \pm 3,7	23,8 \pm 3,9
	TRATAMENTO	34	21	21	34,5	20	12	23,8 \pm 8,8
		18,5	14	21,5	37	26,5	18	22,6 \pm 8,2
		29	18	27,5	38	23	18	25,6 \pm 7,6
		20	11	23,5	28	19	20	20,3 \pm 5,6
$\bar{X} \pm DP$	25,4 \pm 7,4	16,0 \pm 4,4	23,4 \pm 3,0	34,4 \pm 4,5	22,1 \pm 3,4	17,0 \pm 3,5	23,1 \pm 6,7	
RECUPERAÇÃO	27,5	19	+	37	24	+	26,9 \pm 7,6	
	18	33,5	+	30	23,5	+	26,3 \pm 6,9	
	23	20	+	34,5	20,5	+	24,5 \pm 6,8	
	16,5	-	+	31	28,5	+	25,3 \pm 7,8	
$\bar{X} \pm DP$	21,3 \pm 5,0	24,2 \pm 8,1	+	33,1 \pm 3,2	24,1 \pm 3,3	+	25,7 \pm 5,2	
I (10 mg GENTAMICINA/Kg/DIA)	CONTROLE	16,5	39	22	24	16	19	22,8 \pm 8,5
		1	34	19	25,5	9,5	19	18,0 \pm 11,6
		27	38	34	45	20,5	7	28,6 \pm 13,6
		25	42	20	30	24	56	32,8 \pm 13,7
		21	43,5	40	29	18	22,5	29,0 \pm 10,6
		-	43,5	36,5	-	-	-	40,0 \pm 4,9
	-	31	31,6	-	-	-	31,3 \pm 0,4	
	$\bar{X} \pm DP$	18,1 \pm 10,4	38,7 \pm 4,8	29,0 \pm 8,6	30,7 \pm 8,4	17,6 \pm 5,4	24,7 \pm 18,5	26,5 \pm 8,1
	TRATAMENTO	30	41	25	25	19	21,5	26,9 \pm 7,8
		24,5	44	28,5	22,5	15	31,3	27,3 \pm 9,8
		18	40	35	18	23	20	25,7 \pm 9,5
		50	31	30	21,5	17,5	19	28,2 \pm 12,1
$\bar{X} \pm DP$	30,6 \pm 13,8	39,0 \pm 5,6	29,6 \pm 4,2	21,8 \pm 2,9	18,6 \pm 3,4	23,0 \pm 5,7	27,1 \pm 7,5	
RECUPERAÇÃO	24	33,5	38	+	+	18,5	28,5 \pm 8,9	
	20,5	34,5	34,5	+	+	20	27,4 \pm 8,2	
	27,5	35	35	+	+	20	29,4 \pm 7,2	
	-	22	37	+	+	21	26,7 \pm 9,0	
$\bar{X} \pm DP$	24,1 \pm 3,6	31,3 \pm 6,2	36,1 \pm 1,7	+	+	19,9 \pm 1,0	27,8 \pm 7,3	
II (50 mg GENTAMICINA/Kg/DIA)	CONTROLE	18	17,5	15,5	19,5	14	17	16,9 \pm 1,9
		19	19	16	22,5	14	19	18,3 \pm 2,9
		21,5	22,5	17,5	22	15	21,5	20,0 \pm 3,0
		23	21	19	26,5	15,5	22	21,2 \pm 3,7
	$\bar{X} \pm DP$	20,4 \pm 2,3	20,0 \pm 2,2	17,0 \pm 1,6	22,6 \pm 2,9	14,6 \pm 0,8	19,8 \pm 2,3	19,1 \pm 2,8
	TRATAMENTO	20	14	14	16,5	19	14	16,3 \pm 2,7
		15	23	11,5	22	13	19,5	17,3 \pm 4,8
		16,5	14	1,5	20	13,5	19	14,1 \pm 6,7
	$\bar{X} \pm DP$	17,2 \pm 2,6	17,0 \pm 5,2	9,0 \pm 6,6	19,5 \pm 2,8	17,2 \pm 3,3	17,5 \pm 3,0	15,9 \pm 3,7
	RECUPERAÇÃO	18	+	+	21,5	18	+	19,2 \pm 2,0
17,5		+	+	17	15	+	16,5 \pm 1,3	
21,5		+	+	19	18,5	+	19,7 \pm 1,6	
$\bar{X} \pm DP$	19,0 \pm 2,2	+	+	19,2 \pm 2,3	17,2 \pm 1,9	+	18,5 \pm 1,1	

TABELA IV . MEDIDAS INDIVIDUAIS DO CONSUMO DE ÁGUA (ml) DE RATOS WISTAR DOS GRUPOS O, I e IIa, DURANTE OS TRÊS PERÍODOS DE OBSERVAÇÃO. AS MEDIDAS FORAM REALIZADAS A CADA TRÊS DIAS. ALGUNS ANIMAIS FORAM MORTOS (+) NO FINAL DO 2º PERÍODO (TRATAMENTO) PARA AVALIAÇÃO DOS PESOS DO RIM DIREITO, DA GORDURA EPIDIDIMAL E DA GORDURA PERIRENAL.

GRUPO	RATO PERÍODO	1	2	3	4	5	6	$\bar{X} \pm DP$
O (SALINA)	CONTROLE	50	42	32	86	76	33	53,2 \pm 22,8
		24	33	30	88	56	42	45,5 \pm 23,6
		42	30	25	136	53	40	54,3 \pm 41,2
		38	42	40	114	49	40	53,8 \pm 29,7
		39	32	38	78	50	27	44,0 \pm 18,4
		34	-	-	100	54	-	62,7 \pm 33,8
		34	-	-	121	-	-	77,5 \pm 61,5
	$\bar{X} \pm DP$	37,3 \pm 8,0	35,8 \pm 5,8	33,0 \pm 6,1	103,3 \pm 21,1	56,3 \pm 9,9	36,4 \pm 6,3	50,4 \pm 27,3
	TRATAMENTO	18	25	34	110	58	32	46,2 \pm 34,1
		36	16	27	123	63	25	48,3 \pm 39,9
52		32	38	136	68	35	60,2 \pm 39,5	
28		31	28	94	66	23	45,0 \pm 28,6	
$\bar{X} \pm DP$	33,5 \pm 14,4	26,0 \pm 7,4	31,7 \pm 5,2	115,8 \pm 18,0	63,8 \pm 4,4	28,8 \pm 5,7	49,9 \pm 35,1	
$\bar{X} \pm DP$	36	26	+	119	69	+	62,5 \pm 41,9	
	28	24	+	78	68	+	49,5 \pm 27,5	
	37	22	+	98	60	+	54,3 \pm 33,1	
	32	-	+	104	84	+	73,3 \pm 37,2	
	$\bar{X} \pm DP$	33,3 \pm 4,1	24,0 \pm 2,0	+	99,8 \pm 16,9	70,3 \pm 10,0	+	56,8 \pm 34,9
I (10 MG GENTAMICINA/KG/DIA)	CONTROLE	42	118	88	55	32	33	61,3 \pm 34,6
		36	105	53	50	13	34	48,5 \pm 31,1
		18	134	118	58	21	11	60,0 \pm 53,9
		59	136	53	47	40	19	59,0 \pm 40,1
		50	102	90	32	80	28	55,3 \pm 32,7
		-	94	136	-	-	-	115,0 \pm 29,7
	-	92	94	-	-	-	93,0 \pm 1,4	
	$\bar{X} \pm DP$	41,0 \pm 15,5	111,6 \pm 18,1	90,3 \pm 30,7	48,4 \pm 10,1	27,2 \pm 10,3	25,0 \pm 9,8	57,3 \pm 35,6
	TRATAMENTO	92	119	69	28	26	32	61,2 \pm 38,9
		58	117	95	30	30	30	60,0 \pm 37,9
58		113	94	30	34	32	60,2 \pm 35,6	
19		89	76	28	30	30	45,5 \pm 29,5	
$\bar{X} \pm DP$	56,9 \pm 29,6	109,8 \pm 13,6	83,7 \pm 12,8	29,0 \pm 1,2	30,2 \pm 3,3	31,0 \pm 1,2	56,7 \pm 33,7	
RECUPERAÇÃO	80	90	117	+	+	32	79,8 \pm 35,5	
	76	86	86	+	+	25	68,3 \pm 29,2	
	96	128	128	+	+	33	96,3 \pm 44,8	
	-	137	104	+	+	25	88,7 \pm 57,6	
$\bar{X} \pm DP$	84,0 \pm 10,6	110,3 \pm 26,0	108,8 \pm 18,1	+	+	28,8 \pm 4,4	82,9 \pm 38,1	
II (50 MG GENTAMICINA/KG/DIA)	CONTROLE	30	28	23	38	24	38	30,2 \pm 6,6
		27	32	24	38	20	31	28,7 \pm 6,4
		30	36	33	36	28	34	32,8 \pm 3,3
		28	30	29	58	20	36	33,5 \pm 13,1
	$\bar{X} \pm DP$	28,8 \pm 1,5	31,5 \pm 3,4	27,3 \pm 4,7	42,5 \pm 10,4	23,0 \pm 3,8	34,8 \pm 2,9	31,3 \pm 6,8
	TRATAMENTO	28	25	24	26	36	22	26,8 \pm 4,9
		31	31	39	38	30	51	36,7 \pm 8,0
		36	32	23	51	32	53	37,8 \pm 11,8
	$\bar{X} \pm DP$	31,7 \pm 4,0	29,3 \pm 3,8	28,7 \pm 9,0	38,3 \pm 12,5	32,7 \pm 3,1	42,0 \pm 17,4	33,8 \pm 5,3
	RECUPERAÇÃO	38	+	+	40	18	+	32,0 \pm 12,2
34		+	+	31	15	+	26,7 \pm 10,2	
31		+	+	34	18	+	27,9 \pm 8,2	
$\bar{X} \pm DP$	34,3 \pm 3,5	+	+	35,0 \pm 4,6	17,2 \pm 1,9	+	28,8 \pm 10,1	

TABELA V. MEDIDAS INDIVIDUAIS DA DIURESE (ml) DE 24 HORAS DE RATOS WISTAR DOS GRUPOS O, I e IIa DURANTE OS TRÊS PERÍODOS DE OBSERVAÇÃO. AS MEDIDAS FORAM REALIZADAS A CADA TRÊS DIAS. ALGUNS ANIMAIS FORAM MORTOS (+) NO FINAL DO 2º PERÍODO (TRATAMENTO) PARA AVALIAÇÃO DOS PESOS DO RIM DIREITO, DA GORDURA EPIDIDIMAL E GORDURA PERIRENAL.

GRUPO	PERÍODO	1	2	3	4	5	6	$\bar{X} \pm DP$
O (SALINA)	CONTROLE	1	3,2	3	30	25	8	11,7 \pm 12,6
		4	12,6	2,2	25	34,5	17	15,9 \pm 12,4
		6,4	2,7	11,6	78	23	5,8	21,3 \pm 28,7
		6,8	2,7	4,4	64	20,3	6,8	17,5 \pm 23,6
		1,8	3,6	3,3	23,9	27,5	4,6	10,8 \pm 11,6
		10,2	-	-	35	32	-	25,7 \pm 13,5
		6	-	-	30	30,5	-	22,2 \pm 14,0
	$\bar{X} \pm DP$	5,2 \pm 3,2	5,0 \pm 4,3	4,9 \pm 3,8	40,8 \pm 21,3	27,5 \pm 5,1	8,4 \pm 4,9	15,3 \pm 15,3
	TRATAMENTO	4,8	5,5	9,3	30	37	8,2	15,8 \pm 14,0
		5,5	5	5,8	73	39	9	22,9 \pm 27,9
10,6		3,2	3,9	90	22,5	7	22,9 \pm 33,6	
5,3		2,2	1,8	59	24	1,5	15,6 \pm 22,9	
$\bar{X} \pm DP$	6,6 \pm 2,7	4,0 \pm 1,5	5,2 \pm 3,2	63,0 \pm 25,4	30,6 \pm 8,6	6,4 \pm 3,4	19,3 \pm 23,7	
RECUPERAÇÃO	6,9	5,7	+	84	46,5	+	35,8 \pm 37,3	
	5,7	3,6	+	68	55,7	+	33,3 \pm 33,4	
	3,2	3	+	52	41,5	+	24,9 \pm 25,6	
	3	-	+	9	19,5	+	10,5 \pm 8,4	
	$\bar{X} \pm DP$	4,7 \pm 1,9	4,1 \pm 1,4	+	53,3 \pm 32,2	40,8 \pm 15,3	+	25,7 \pm 25,1
I (10 mg GENTAMICINA/Kg/DIA)	CONTROLE	9,6	25	32	29	5,5	17	19,7 \pm 10,7
		35,8	67	30	23,2	7	3	27,7 \pm 23,1
		10,3	60	30	9,3	1,8	1	18,7 \pm 22,8
		23,7	51	25	10,2	1,5	3,6	19,2 \pm 18,5
		20,6	27,5	48	8	-	5	21,8 \pm 17,3
		-	48	70	-	-	-	59,0 \pm 15,6
		-	50	51	-	-	-	50,5 \pm 0,7
	$\bar{X} \pm DP$	20,0 \pm 10,8	46,9 \pm 15,6	40,6 \pm 16,7	15,9 \pm 9,5	3,9 \pm 3,3	7,2 \pm 6,6	22,5 \pm 17,7
	TRATAMENTO	35	56,3	20	15,3	2,4	4,8	22,3 \pm 20,4
		45	73	55	10,9	6	13,2	33,8 \pm 27,7
		24	67,6	56	2,9	1,1	5,9	26,2 \pm 29,0
		18	46	39	4,4	1,2	3,2	18,6 \pm 19,2
	$\bar{X} \pm DP$	30,5 \pm 11,9	60,8 \pm 12,0	42,5 \pm 17,0	8,4 \pm 5,9	2,7 \pm 2,2	6,7 \pm 4,5	25,3 \pm 23,3
RECUPERAÇÃO	43,5	24	60	+	+	9,8	34,3 \pm 22,0	
	47	61,2	71	+	+	5,6	46,2 \pm 28,8	
	80	78,6	78,6	+	+	4,2	60,4 \pm 37,4	
	-	53	53	+	+	2,6	36,2 \pm 29,1	
$\bar{X} \pm DP$	56,8 \pm 20,1	54,2 \pm 23,0	65,7 \pm 11,4	+	+	5,6 \pm 3,1	45,6 \pm 27,1	
II (50 mg GENTAMICINA/Kg/DIA)	CONTROLE	1	1	1	2,4	1	1,8	1,4 \pm 0,6
		2,1	5,8	5,2	9,5	3,8	4,2	5,1 \pm 2,5
		2,7	1,6	1,6	1	1,5	1	1,6 \pm 0,6
		3	4,2	4,8	6,5	3,9	3,6	4,3 \pm 1,2
	$\bar{X} \pm DP$	2,2 \pm 0,9	3,2 \pm 2,3	3,2 \pm 2,2	4,9 \pm 3,9	2,6 \pm 1,5	2,7 \pm 1,5	3,1 \pm 0,9
	TRATAMENTO	5,2	3,4	4,4	6	5	6	5,0 \pm 1,0
		5,8	13,8	14,4	7	5,4	18,4	10,9 \pm 5,5
		11,5	12,5	21,3	14,8	22,1	29,4	16,6 \pm 6,9
	$\bar{X} \pm DP$	7,5 \pm 3,5	9,9 \pm 5,7	13,4 \pm 8,5	9,3 \pm 4,8	10,8 \pm 9,8	17,9 \pm 11,7	11,5 \pm 3,7
	RECUPERAÇÃO	26	+	+	8	9,6	+	14,5 \pm 9,9
1		+	+	5,7	4,9	+	3,9 \pm 2,5	
2,7		+	+	4,6	7,4	+	4,9 \pm 2,4	
$\bar{X} \pm DP$	9,9 \pm 13,9	+	+	6,1 \pm 1,7	7,3 \pm 2,4	+	7,8 \pm 1,9	

TABELA VI. MEDIDAS INDIVIDUAIS DOS PESOS DO RIM DIREITO (g) DE RATOS WISTAR NOS GRUPOS O, I, IIA e IIB MORTOS (+) APÓS OS PERÍODOS DE TRATAMENTO E DE RECUPERAÇÃO.

GRUPO	RATO PERÍODO	PESOS (g)						X̄+DP
		1	2	3	4	5	6	
O (SALINA)	PÓS- TRATAMENTO	-	-	1,1	-	-	0,98	1,0±0,1
	PÓS- RECUPERAÇÃO	1,1	1,1	+	1	1	+	1,0±0,1
I (10 mg)	PÓS- TRATAMENTO	-	-	-	1,1	0,98	-	1,1±0,1
	PÓS- RECUPERAÇÃO	1,3	1,3	1,2	+	+	1,2	1,3±0,1
II (50 mg)	PÓS- TRATAMENTO	1,1	-	-	1,1	0,98	-	1,1±0,1
	PÓS- RECUPERAÇÃO	+	1,2	1,0	+	+	1,3	1,2±0,1
IIa (2x25 mg)	PÓS- TRATAMENTO	-	1,1	1,4	-	1,6	-	1,4±0,3
	PÓS- RECUPERAÇÃO	1,1	+	+	1,8	+	1,2	1,4±0,4

TABELA VII. MEDIDAS INDIVIDUAIS DOS PESOS DA GORDURA EPIDIDIMAL (g) DE RATOS WISTAR EM CADA GRUPO EXPERIMENTAL, MORTOS APÓS OS PERÍODOS DE TRATAMENTO E DE RECUPERAÇÃO.

GRUPO	RATO PERÍODO	1	2	3	4	5	6	$\bar{X} \pm DP$
0 (SALINA)	PÓS-TRATAMENTO	-	-	3,3	-	-	1,9	2,6 \pm 1,0
	PÓS-RECUPERAÇÃO	5,1	3,1	+	0,7	1,1	+	2,5 \pm 2,0
I (10 mg)	PÓS-TRATAMENTO	-	-	-	3,5	2	-	2,8 \pm 1,0
	PÓS-RECUPERAÇÃO	2,6	1,8	1,4	+	+	1,2	1,8 \pm 0,6
II (50 mg)	PÓS-TRATAMENTO	2,0	-	-	2,6	2,2	-	2,3 \pm 0,3
	PÓS-RECUPERAÇÃO	+	2,5	1,6	+	+	1,6	1,9 \pm 0,5
IIa (2x25 mg)	PÓS-TRATAMENTO	-	1,1	1,4	-	1,6	-	1,4 \pm 0,3
	PÓS-RECUPERAÇÃO	2,5	+	+	2,4	+	2,2	2,4 \pm 0,2

TABELA VIII. PESO DA GORDURA PERIRRENAL (g) DE RATOS WISTAR MORTOS (+) APÓS OS PERÍODOS DE TRATAMENTO OU DE RECUPERAÇÃO.

GRUPO	RATO PERÍODO	1	2	3	4	5	6	$\bar{X} \pm DP$
		O (SALINA)						
PÓS-TRATAMENTO		-	-	3,8	-	-	1,5	2,7 \pm 1,6
	PÓS-RECUPERAÇÃO	4,3	2,4	+	0,1	0,6	+	1,9 \pm 1,9
PÓS-TRATAMENTO		-	-	-	3,5	1,7	-	2,6 \pm 1,3
	PÓS-RECUPERAÇÃO	1,5	0,1	0,1	+	+	1,5	0,8 \pm 0,9
I (10 mg)								
PÓS-TRATAMENTO		-	1,4	3,0	-	2,4	-	2,3 \pm 0,8
	PÓS-RECUPERAÇÃO	1,9	+	+	2,7	+	2,3	2,3 \pm 0,4
IIa (2x25 mg)								
PÓS-TRATAMENTO		1,7	-	-	2,4	1,2	-	1,8 \pm 0,6
	PÓS-RECUPERAÇÃO	+	0,1	0,1	+	+q	1	0,4 \pm 0,5
II (50 mg)								

TABELA IX. MEDIDAS INDIVIDUAIS DA URÉIA SÉRICA (mg / dl) DE RATOS WISTAR DOS GRUPOS O (SALINA) e IIa (50 mg GENTAMICINA) DURANTE OS TRÊS PERÍODOS DE OBSERVAÇÃO, SENDO FEITA UMA DOSAGEM POR PERÍODO. ALGUNS ANIMAIS FORAM MORTOS (+) NO FINAL DO 2º PERÍODO (TRATAMENTO) PARA AVALIAÇÃO DOS PESOS DO RIM DÍREITO, DA GORDURA EPIDIDIMAL E DA GORDURA PERIRENAL.

GRUPO	PERÍODO	RATO						$\bar{X} \pm DP$
		1	2	3	4	5	6	
O (SALINA)	CONTROLE	82,6	69,3	61,3	86,6	85,3	113,3	83,1 \pm 17,9
	TRATAMENTO	61,2	68,6	70,4	183,6	89,3	101,6	95,8 \pm 45,5
	RECUPERAÇÃO	-	74,6	49,3	77,3	-	-	67,1 \pm 15,5
II (50 mg)	CONTROLE	80	46,6	72	93,9	86,6	57,3	72,7 \pm 17,9
	TRATAMENTO	134,6	159	107	159	186	86,9	138,6 \pm 36,8*
	RECUPERAÇÃO	70	-	-	-	66	62	66,0 \pm 4,0

TABELA X. MEDIDAS INDIVIDUAIS DA CREATININA SÉRICA (mg / dl) DE RATOS WISTAR DOS GRUPOS O e IIA DURANTE OS TRÊS PERÍODOS DE OBSERVAÇÃO SENDO FEITA UMA DOSAGEM POR PERÍODO. ALGUNS ANIMAIS FORAM MORTOS (+) NO FINAL DO 2º PERÍODO (TRATAMENTO) PARA AVALIAÇÃO DOS PESOS DO RIM DIREITO, DA GORDURA EPIDIDIMAL E DA GORDURA PERIRENAL.

GRUPO	PERÍODO	RATO						$\bar{x} \pm DP$
		1	2	3	4	5	6	
O (SALINA)	CONTROLE	2,1	2,7	2	1,9	2,1	2,8	2,3 \pm 0,4
	TRATAMENTO	3,2	-	1,3	3,7	-	4,6	3,2 \pm 1,4
	RECUPERAÇÃO	-	3,3	4,7	5,1	-	-	4,4 \pm 0,9
II (50 mg)	CONTROLE	2,1	1,3	2,1	2,6	2,6	2,8	2,3 \pm 0,6
	TRATAMENTO	2,5	2,1	2,4	4,4	4,7	4,1	3,4 \pm 1,2
	RECUPERAÇÃO	3,6	-	-	-	4,2	-	3,9 \pm 0,4