

"EFEITO DO ÁCIDO NALIDÍXICO EM RATOS"

"EFFECT OF NALIDIXIC ACID ON RATS"

Romário de Araújo MELLO^{1,*}
Francisco Gomes de ALCÂNTARA¹
João Carlos BACCARELLI²
Ronaldo Barbosa de OLIVEIRA³
Rodrigo Caldas Ramos da SILVA³
Carlos André Domingues FERNANDES⁴

RESUMO

Ratos da linhagem Sprague-Dawley de ambos os sexos receberam, por intubação gástrica, 10 mg de ácido nalidíxico para cada 20 g de peso corpóreo, diariamente. Os animais foram sacrificados após 30, 60 e 75 dias de administração do fármaco, respectivamente, e deles retirados os seguintes órgãos: pulmões, baço, cérebro, coração, fígado e rins.

O exame histopatológico destes órgãos evidenciou necrose e alterações hemodinâmicas que ocorreram com maior frequência e intensidade nos pulmões, fígado, coração e rins.

A maioria destas alterações decorreu por causa dos efeitos tóxicos provocados pelo ácido nalidíxico, devendo-se, portanto, ter cautela na sua prescrição para seres humanos, levando-se em consideração, principalmente, a dose a ser utilizada.

Palavras chave: ácido nalidíxico, estudos histológicos e estudos patológicos.

ABSTRACT

Sprague-Dawley rats of both sexes received daily by way of gastric intubation (nalidixic acid for each 10 g of body weight). After 30, 60 and 75 days of nalidixic acid administration, the animals were sacrificed and their lungs, spleen, brain, heart, liver and kidneys, were removed.

The histopathologic exam of these organs indicates necrosis and hemodynamic alterations that occurred with more frequency and intensity in the lungs, liver, heart and kidneys.

Most of these changes were a consequence of the toxic effects of nalidixic acid it follows that caution is necessary when this drug is prescribed for people taking into consideration principally the dosage.

Key words: nalidixic acid, histological studies and pathological studies.

- ⁽¹⁾ Departamento de Ciências Morfológicas do ICBQ/PUC- Campinas. Av. John Boyd Dunlop s/n, Jd. Ipaussurama - Campinas, SP, Brasil. CEP: 13020-904. Fax: (0XX19) 729-8517.
- ⁽²⁾ Departamento de Patologia do ICBQ/PUC-Campinas. Av. John Boyd Dunlop s/n, Jd. Ipaussurama - Campinas, SP, Brasil. CEP 13020-904. Fax: (0XX19) 729-8517.
- ⁽³⁾ Bolsista de Iniciação Científica (CEAP/PUCC) do ICBQ/PUC-Campinas. Av. John Boyd Dunlop s/n, Jd. Ipaussurama, Campinas, SP, Brasil. CEP: 13020-904. Fax: (0XX19) 729-8517.
- ⁽⁴⁾ Estagiário do Departamento de Biologia do ICBQ/PUC-Campinas. Av. John Boyd Dunlop s/n, Jd. Ipaussurama - Campinas, SP, Brasil. CEP: 13020-904. Fax: (0XX19) 729-8517.
- ^(*) Autor para correspondência.

INTRODUÇÃO

O ácido 1-etil-1,4-diidro-7-metil-4-oxo-1,8-naftidirina-3-carboxílico ($C_{12}H_{12}N_2O_3$) ou ácido nalidíxico (AN) é uma quinolona antimicrobiana, administrada oralmente para o tratamento de infecções não complicadas do trato urinário inferior, causadas por bactérias Gram-negativas. O fármaco é ativo contra *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Proteus*. A dose terapêutica para adultos é de 1 g, quatro vezes ao dia, enquanto para crianças é de 55 mg, em quatro doses fracionadas. O seu uso não é recomendado para a quimioprevenção de infecções do trato urinário por longos períodos, a razão é o desenvolvimento de resistência bacteriana. O ácido nalidíxico foi sintetizado pela primeira vez, em 1962, por LEHER e colaboradores, e introduzido na clínica médica em 1964 (SILVA, 1980; FINCH & SNYDER, 1986; MANDELL & SANDE, 1987; LARA & VALLE, 1991; ZANINI & OGA, 1994; AMBLER & PINNEY, 1995).

O ácido nalidíxico, bem como os fármacos análogos (por exemplo, ácido oxolínico), inibem seletiva e reversivelmente a síntese do DNA bacteriano durante a sua replicação (FINCH & SNYDER, 1986; MANDELL & SANDE, 1987; KOROLKOVAS & BURCKHALTER, 1988; LARA & VALLE, 1991; KOROLKOVAS, 1994). O mecanismo específico de ação não está completamente esclarecido, mas parece que ele interfere com a síntese de DNA em algum ponto após a produção de desoxinucleosídeos trifosfato (FINCH & SNYDER, 1986). Segundo KOROLKOVAS (1994), a inibição seletiva sobre a síntese do DNA bacteriano talvez se deva à semelhança estrutural do ácido nalidíxico com os nucleosídeos purínicos, tais como, a guanosina.

Quase todo o fármaco administrado é absorvido (cerca de 96%) no trato gastrointestinal. Duas horas após a ingestão de 1 g do fármaco, alcança-se a concentração sanguínea máxima de 30 mg/ml; em condições normais, as concentrações do ácido nalidíxico na urina podem variar de 25 a 250 mg/ml. A taxa de ligação do fármaco com as proteínas plasmáticas varia de 93% a 97%. Cerca de 80% do fármaco, parcialmente inalterado e também sob a forma de metabólitos com atividade microbiana, é eliminado pela urina, num período de aproximadamente 8 horas após sua ingestão (SILVA, 1980; LARA & VALLE, 1991; ZANINI & OGA, 1994).

A metabolização do ácido nalidíxico ocorre no fígado por um processo de conjugação, originando monoglucuronatos sem ação bactericida. A ação terapêutica do fármaco, nas infecções urinárias, é

realizada pelo metabólito ativo, o ácido hidroxinalidíxico (SILVA, 1980; LARA & VALLE, 1991; ZANINI & OGA, 1994; GOLDSTEIN & CITRON, 1996).

Os efeitos colaterais mais frequentes do ácido nalidíxico são: náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, trombocitopenia, leucopenia e anemia hemolítica. Podendo, ocasionalmente, aparecer reações alérgicas e fotossensibilização, e, mais raramente, distúrbios visuais e do sistema nervoso central (SILVA, 1980; LARA & VALLE, 1991; KOROLKOVAS, 1994). Segundo LARA & VALLE (1991), uma parte do ácido nalidíxico é eliminada no leite materno; podendo desencadear anemia hemolítica em recém-nascidos com deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6PD).

Segundo a literatura, as quinolonas antibacterianas (ácido nalidíxico, ácido pipemídico, entre outras.) são extensivamente utilizadas na quimioterapia antimicrobiana. No entanto, o tratamento com esta classe de fármacos pode gerar, principalmente em crianças e adolescentes, artropatias com degeneração da matriz e erosão das cartilagens articulares. Embora estas artropatias, raramente, sejam observadas em adultos que fizeram uso de quinolonas antibacterianas, a toxicidade observada em filhotes de rato, de várias linhagens, resultou na desaprovação do seu uso em mulheres grávidas, crianças e adolescentes (LINSEMAN et al., 1995; STAHLMANN et al., 1998).

Segundo KOROLKOVAS & BURCKHALTER (1988), o ácido nalidíxico, e fármacos análogos, não interferem na síntese do DNA de mamíferos. No entanto, através de um ensaio em cultura de células amnióticas humanas, foi demonstrado que o fármaco teria efeito mutagênico, modificando a estrutura do DNA (STENCHEVER, 1970). E mais recentemente, por meio de estudos de biologia molecular, ficou constatado que o ácido nalidíxico é um forte inibidor da replicação do DNA, e isso em concentrações semelhantes a aquelas utilizadas para inibir o crescimento bacteriano, o que ocorre entre 2 a 10 mg/ml para *E. coli* e *B. subtilis* (COOK et al., 1996). Assim na literatura existe uma controvérsia sobre a ação do Ácido nalidíxico sobre o DNA de mamíferos.

Através de um estudo sobre os efeitos do plurifloxacino, uma fluorquinolona antibacteriana, sobre fêmeas de ratos da linhagem Sprague-Dawley, e seus filhotes, foram constatadas alterações morfológicas nos rins e túbulos renais das fêmeas que fizeram uso do fármaco (3.000 mg/Kg/dia; via oral) durante parte da gravidez, além de, retardamento do processo de ossificação e baixo peso nos filhotes das referidas fêmeas. Foi constatado também, que o fármaco

não tinha efeito sobre os índices de mortalidade e nascimento dos filhotes, ou no desenvolvimento biológico do feto, e nem no desenvolvimento, adaptação ou capacidade reprodutiva dos filhotes (MORINAGA *et al.*, 1997).

Embora nenhum caso de teratogênese humana tenha sido atribuído ao fármaco, deve-se evitar o uso do mesmo em mulheres no primeiro trimestre da gravidez, a razão, é que o ácido nalidíxico atua sobre a síntese do DNA - podendo verificar-se experimentalmente a formação de DNA com estrutura modificada - o que nos impede de afastar a possibilidade do fármaco ser capaz de alterar o DNA de células humanas, com decorrentes anomalias cromossômicas. Sendo, portanto, prudente evitar a indicação do ácido nalidíxico durante a gravidez (SCHAEFER *et al.*, 1998). Há, por outro lado, evidências de que o fígado fetal ou do recém nascido não dispõe dos sistemas enzimáticos necessários para a metabolização deste fármaco. Este fato constitui outro motivo pelo qual ele não deve ser utilizado por mulheres grávidas e nem por recém-nascidos (ATLAS *et al.*, 1967; CHAMFENIL & CURCIER, 1969; STAMEY *et al.*, 1969; HARRISON & COX, 1970; ROCHWEDDER *et al.*, 1970; ZINSSER, 1970a; ZINSSER, 1970b; MOURA, 1977; COOK *et al.*, 1996; SCHAEFER *et al.*, 1998).

O objetivo primordial desta pesquisa foi verificar e estudar as possíveis alterações histológicas no baço, cérebro, pulmões, coração, fígado e rins, de ratos da linhagem Sprague-Dawley, que foram submetidos ao uso prolongado de ácido nalidíxico.

MATERIAL E MÉTODOS

O material biológico constou de 60 ratos albinos da linhagem Sprague-Dawley, de ambos os sexos, provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP); os quais foram desmamados aos 21 dias. Estes animais foram mantidos no Biotério da PUC-Campinas, onde permaneceram três animais por gaiola, e alimentados com ração comercial e água à vontade.

Ao completarem 90 dias de idade, foram divididos em dois grupos assim distribuídos:

- **Grupo A:** composto por 30 animais que receberam diariamente ácido nalidíxico, por intubação gástrica, numa dose de 10 mg diluída em água destilada para cada 20 g de peso corporal.

- **Grupo B:** composto por 30 animais, que serviram de grupo controle, os quais receberam diariamente, por intubação gástrica, uma solução placebo de cloreto de sódio (NaCl) 0,9%. Cada animal recebia diariamente 0,1 ml de soro fisiológico.

Os animais do grupo A foram pesados a cada dois dias com a finalidade de se verificar eventual interferência do fármaco sobre a curva ponderal, de forma a se ajustar a dosagem do fármaco em relação ao peso corporal atualizado do animal.

Uma quota de 10 (dez) animais de cada grupo foi sacrificada após 30, 60 e 75 dias, respectivamente, de administração diária de ácido nalidíxico, e deles foram retirados, para análise histopatológica, os seguintes órgãos: cérebro, coração, pulmões, fígado, baço e rins. As peças histológicas, fixadas em formol, foram preparadas segundo a rotina clássica de preparação de cortes histológicos.

RESULTADOS

Os resultados obtidos nos exames histológicos, realizados nos cortes seriados dos órgãos selecionados, dos animais que receberam ácido nalidíxico, quando comparados com os do grupo controle, mostram as seguintes alterações histopatológicas:

• Pulmão:

Os animais sacrificados após 30 dias de administração de ácido nalidíxico exibiam processo de congestão generalizada comprometendo capilares e vasos intersticiais de calibre maior, espessamento de septos interalveolares, hemorragia e edema moderado perivascular. Além de bronquiolite aguda com exsudato purulento, ocluindo totalmente a luz dos bronquíolos, hiperplasia linforreticular peribronquiolar, destruição de septos interalveolares e irregularidades morfológicas dos alvéolos.

Os animais sacrificados após 60 dias de administração do fármaco apresentavam a ocorrência de enfisema intenso com congestão capilar em quase todos os séptos, áreas de hemorragia intralveolar e de atelectasia; cerca de 20% do parênquima pulmonar apresentava aparente normalidade morfológica. Além disso, foi observado hiperplasia linforreticular peribronquiolar, irregularidades no contorno externo da musculatura lisa dos bronquíolos, mostrando, em determinadas áreas, adelgaçamento parietal sugerindo processo de ruptura.

Os animais que foram sacrificados com 75 dias de administração do ácido nalidíxico apresentavam

enfisema pulmonar subpleural, áreas atelectásicas, hemorragia intrabronquiolar, epitélio de revestimento displásico com hiper Cromatismo nuclear e congestão moderada de capilares e séptos interalveolares (*Figura 1 A*). Pôde-se ainda observar parênquima pulmonar com congestão dos capilares septais, hemorragia intralveolar, macrófagos misturados com células epiteliais descamadas, hemácias no interior de alvéolos enfisematosos, e, em algumas áreas, a falta de revestimento alveolar (*Figura 1 B*).

• **Baço:**

Os animais sacrificados após 30 dias de administração de ácido nalidíxico não exibiam alterações histopatológicas importantes, chamando porém a atenção, apenas para a aparente hipoplasia da polpa branca, irregularidades no contorno externo da adventícia folicular e ausência de parte do endotélio.

O quadro histopatológico dos animais sacrificados aos 60 dias era semelhante àquele dos

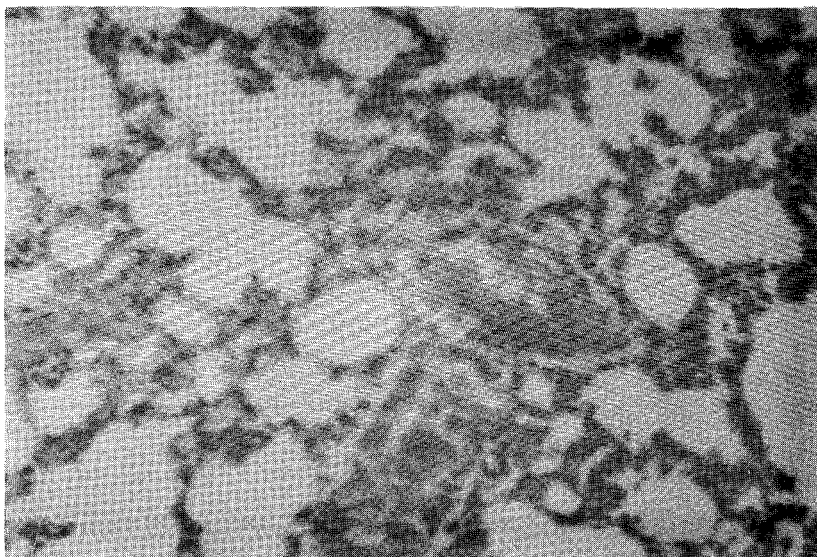


Figura 1A. Pulmão: mostrando congestão moderada de capilares septais. Coloração pela H-E (aumento de 128 x 0).

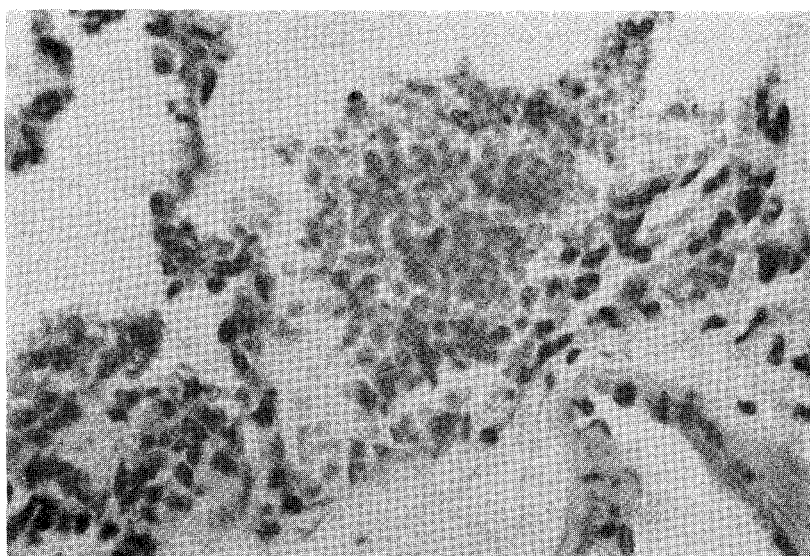


Figura 1B. Pulmão: mostrando enfisema intenso com hemorragia acentuada intralveolar. Aglomerado de hemácias, macrófagos e células epiteliais descamadas à luz de alvéolo enfisematoso. Coloração pela H-E (aumento de 320 x).

animais sacrificados com 30 dias, apenas acrescido da existência de arteríolas foliculares mostrando hialinose parietal moderada.

Os animais após 75 dias de administração do fármaco exibiam aparente hipoplasia da polpa branca e irregularidades em seus limites (*Figura 2*).

• **Cérebro:**

Os animais sacrificados após 30 dias de administração de ácido nalidíxico apresentavam, na

substância branca, alterações nucleares regressivas dos diversos elementos celulares que integram o tecido glial, e aparente hipoplasia da microglia. Na substância cinzenta, observou-se espaço dilatado circundando o pericário neuronal que se apresentava retraído e hiperconcentrado, mascarando o núcleo da maioria dos neurônios. Alguns núcleos apresentavam hiperconcentração e irregularidades no contorno da carioteca (*Figura 3*).

Os animais que foram sacrificados com 60 e 75 dias de ingestão do fármaco, exibiam alterações

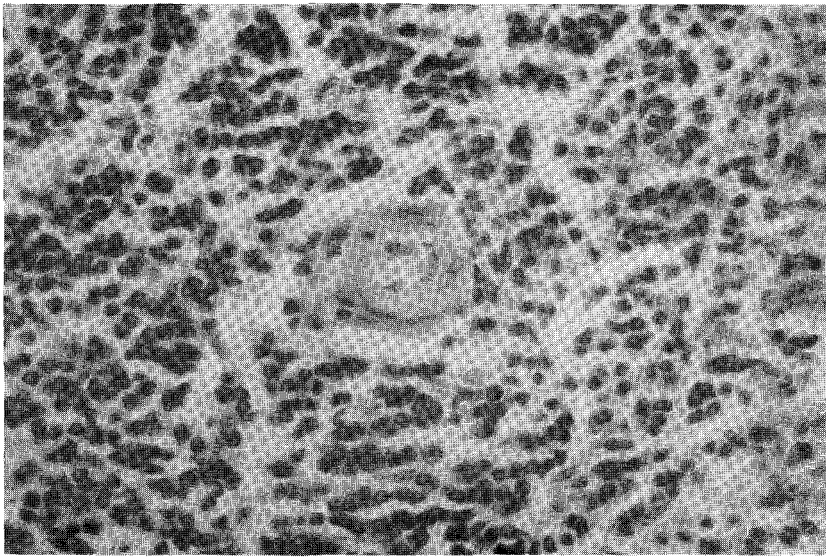


Figura 2. Baço: mostrando polpa branca hipoplásica, e polpa vermelha aparentemente sem alterações morfológicas. Coloração H-E (aumento de 128 x).

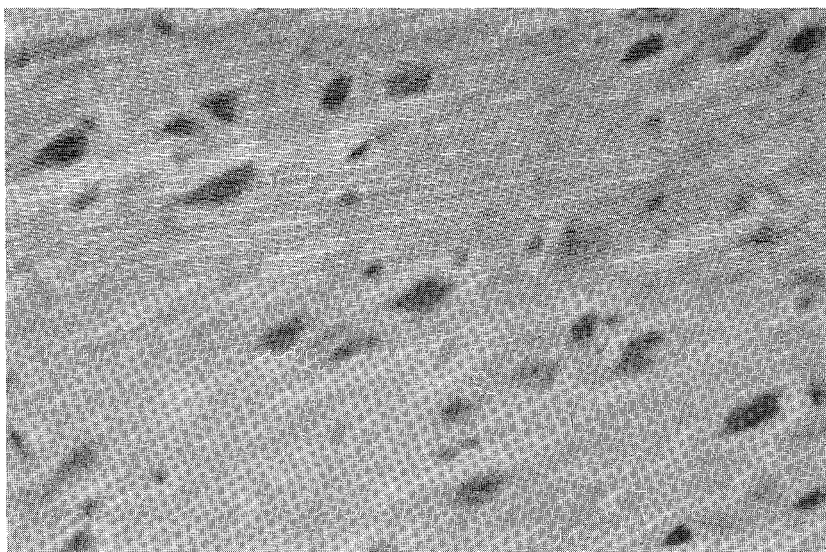


Figura 3. Cérebro: mostrando substância cinzenta com vários pericários hiperconcentrados com núcleos mascarados. A neuroglia mostra-se aparentemente hipoplásica. Espaços claros sugerem edema. Coloração H-E (aumento 320 x).

histopatológicas semelhantes às referidas para os animais sacrificados após 30 dias de administração do fármaco, apenas acrescidas de áreas de necrose em vários territórios do cérebro.

• Coração:

Os animais sacrificados após 30 dias de administração de ácido nalidíxico apresentavam as fibras miocárdicas necrosadas, sem estriação, fragmentadas, e algumas delas hipertróficas; além do aumento de tecido conjuntivo interfibrilar.

Nos animais sacrificados após 60 e 75 dias de administração de ácido nalidíxico, registraram-se as mesmas alterações histopatológicas verificadas nos animais sacrificados aos 30 dias, sendo porém, mais intensas e extensas as áreas de necrose (*Figura 4*).

• Fígado:

Os animais sacrificados após 30 dias de administração de ácido nalidíxico apresentavam hepatócitos hipertrofiados e com inchaço turva. Em algumas áreas ocorreu hipoplasia do sistema mononuclear fagocitário (células de Kupffer), ectasia e congestão de capilares sinusóides, além de hipertrofia dos cordões hepáticos.

Tanto os animais sacrificados após receberem o ácido nalidíxico por 60 e 75 dias apresentavam inchaço turva, ectasia de capilares sinusóides, necrose hepatocitária focal, hiperplasia do sistema mononuclear fagocitário (células de Kupffer) e hipertrofia dos cordões hepáticos (*Figura 7*).

• Rins:

O córtex renal dos animais sacrificados após 30 dias de administração do ácido nalidíxico exibia glomérulos fragmentados, hipotróficos, alargamento dos espaços de Bowman, necrose de túbulos proximais, congestão de vasos intersticiais, inchaço turva e alterações vasculares (*Figura 5*).

Na região medular, dos animais sacrificados aos 30 e 60 dias de administração de ácido nalidíxico, verificou-se a presença de áreas intensas e extensas de congestão e hemorragia; cilindro hialino e células de revestimento epitelial de túbulos coletores com citoplasma mascarado por numerosos vacúolos coalescentes (alteração vacuolar), remanescendo apenas os respectivos núcleos (*Figura 6*).

O córtex renal dos animais que tiveram a ingestão do fármaco por 75 dias exibiam processo de necrose

tubular nos túbulos contornados proximais e distais; hipertrofia e hipotrofia de glomérulos, sendo que os hipertróficos mostravam-se hiperemiados, ao contrário dos glomérulos hipotróficos que se apresentavam isquêmicos.

DISCUSSÃO

As alterações histopatológicas estavam presentes em todos os órgãos estudados, nos animais sacrificados após 30, 60 e 75 dias de administração do ácido nalidíxico sendo que estas alterações, foram mais frequentes e intensas no pulmão, merecendo, por isso, uma discussão mais ampla. Estas alterações foram eminentemente hemodinâmicas e se manifestaram por congestão dos capilares, principalmente dos septos inter-alveolares, tornando-os mais espessos e alterando a permeabilidade do complexo alvéolo-capilar, acarretando hipoxemia com consequente perfusão tissular defeituosa. Isto levaria ao bloqueio do sistema respiratório intracelular, com o comprometimento de enzimas respiratórias, além de outros distúrbios bioquímicos, e conduzindo a alterações regressivas como necrose, hipotrofia, degeneração parenquimatosa e alteração vacuolar. Quanto a causa destas alterações, existe a possibilidade de que as mesmas sejam resultado dos efeitos tóxicos provocados pelo ácido nalidíxico, que compromete, de maneira importante, o metabolismo das células parenquimatosas. O enfisema pulmonar teria sua etiologia representada pela destruição de septos intralveolares, causada, provavelmente, também pela ação tóxica do ácido nalidíxico.

A hemorragia vista em áreas enfisematosas do parênquima pulmonar, associada ao rompimento de septos inter-alveolares, resultaria de distúrbios envolvendo a contratilidade das fibras miocárdicas que se mostram hipotróficas e cuja causa seria atribuída à isquemia ou à ação tóxica do fármaco estudado.

A fibrose verificada em quase todos os órgãos estudados, exceto no baço, poderia ser interpretada como uma fibroplastia reparadora das lesões tissulares.

A necrose, alteração regressiva mais constante e grave, seria atribuída, principalmente, aos efeitos tóxicos do ácido nalidíxico.

No que se refere ao fígado, as alterações histopatológicas afetam tanto o parênquima quanto o estroma. Uma possibilidade, é que estas alterações hepatocitárias sejam consequência da ação tóxica do fármaco sobre as células do fígado. O que aliás, é o mais provável.

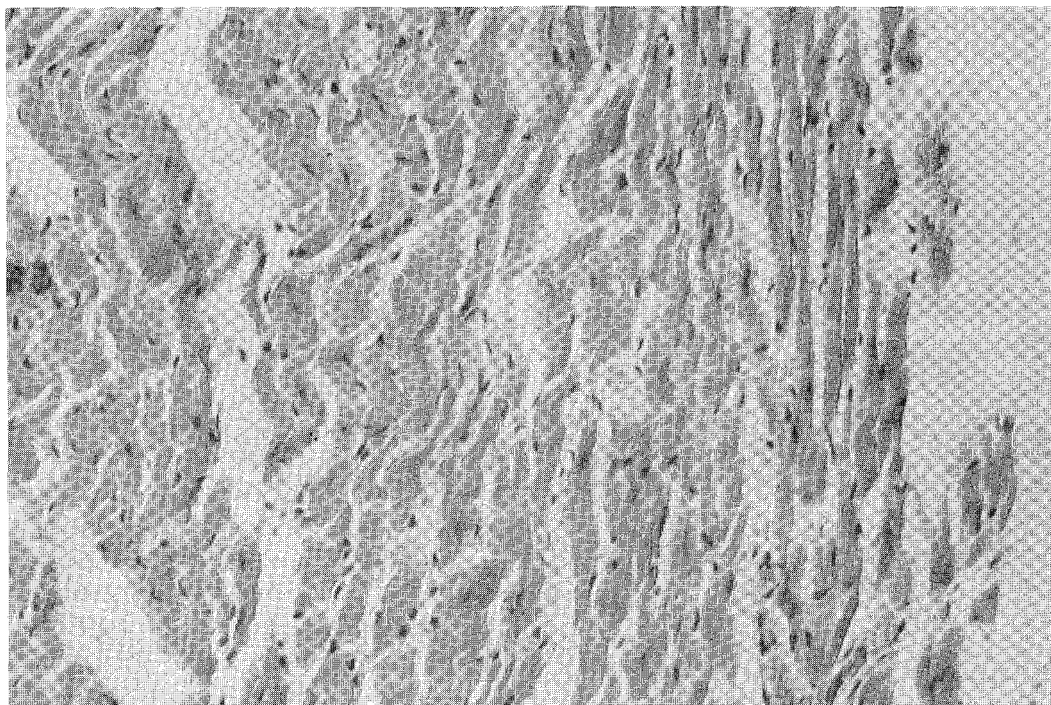


Figura 4. Coração: mostrando área de necrose intensa e extensa, fibras miocárdicas hipertróficas, fragmentadas, estriação ausente, cariopcnose, cariorrexe, hiperchromatismo e polimorfismo nuclear. Coloração pela H-E (aumento de 128 x).

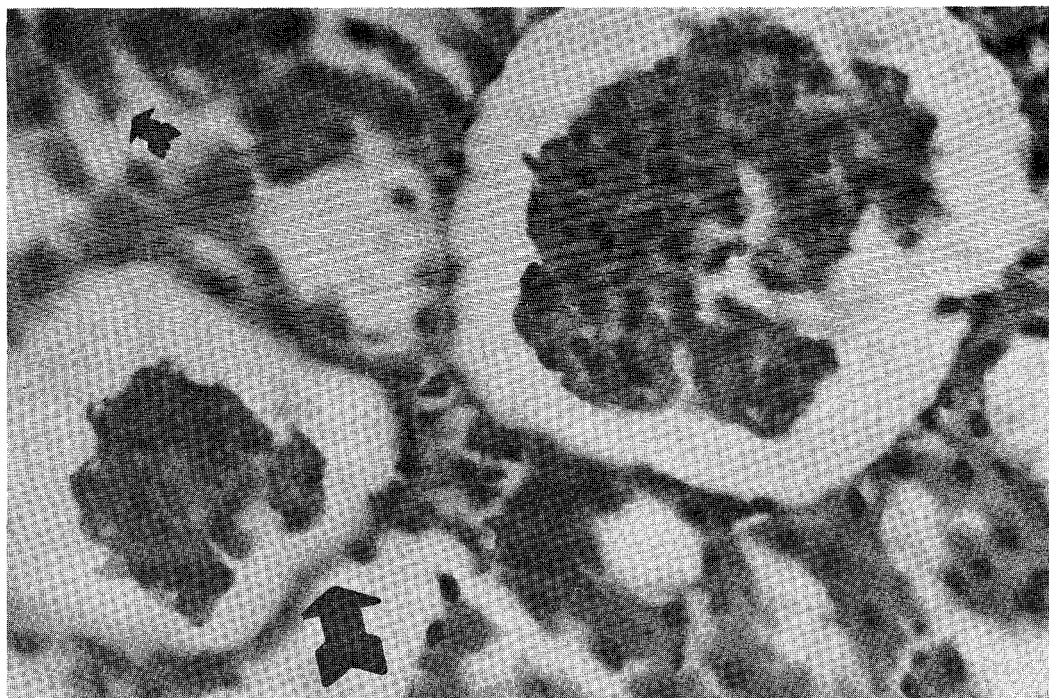


Figura 5. Rim: mostrando região cortical com necrose do epitélio de revestimento do título proximal (seta superior) e atrofia glomerular com alteração do epitélio da cápsula de Bowman (seta inferior). Coloração pela H-E (aumento de 320 x).



Figura 6. Rim: mostrando região medular com intensa hemorragia intraductal (seta).

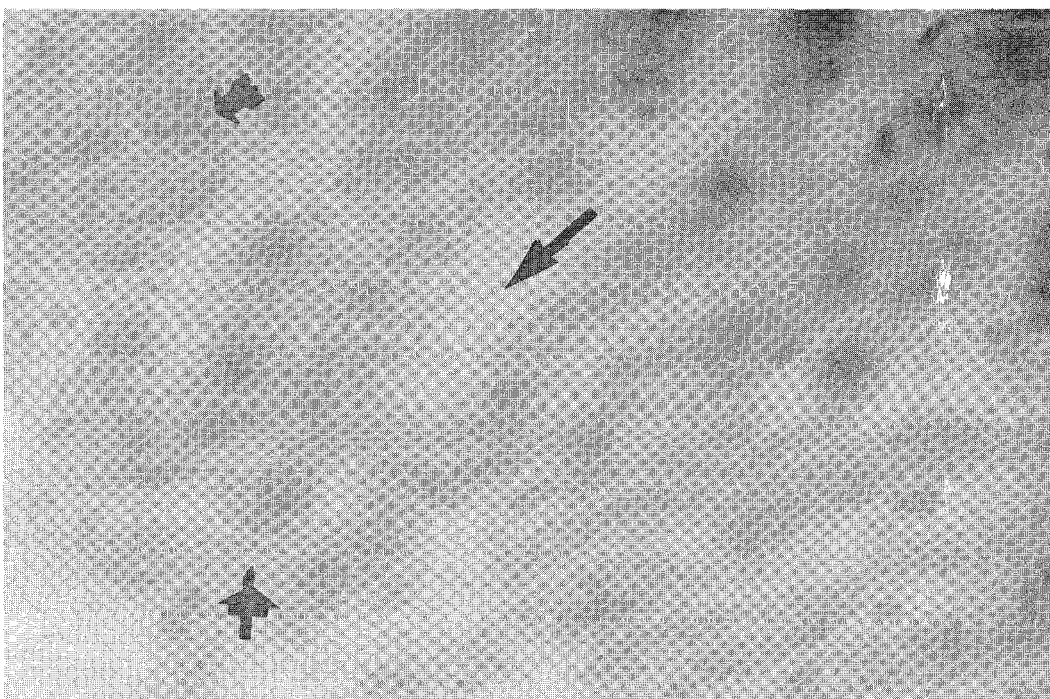


Figura 7. Fígado: Mostrando inchação turva (seta inferior), ectasia sinusoidal (seta mediana) e necrose hepatocitária (seta superior). Coloração HE (aumento de 320 x).

A hiperplasia das células do sistema fagocitário mononuclear (SFM) hepático, isto é, das células de Kupffer, teria a finalidade de fagocitar detritos celulares resultantes da necrose do estroma e do parênquima hepático. A hipóxia cerebral contribuiu para as alterações regressivas dos neurônios e de células neurogliais, culminando com a aparente hipoplasia, principalmente, da microglia.

As lesões renais, tanto no córtex quanto na medula, se exteriorizaram através de necrose tubular, incluindo os glomérulos. Estas constatações foram mais freqüente e grave, atingindo, predominantemente, os túbulos contornados proximais. A patologia destas nefropatias, ao que tudo indica, teria ligação com a ação tóxica do ácido nalidíxico, ao lado das perturbações circulatórias não só de capilares glomerulares, como também de vasos intersticiais.

CONCLUSÃO

As alterações histopatológicas ocorreram na quase totalidade dos órgãos estudados, e, ao que tudo indica, decorreriam da administração em doses inadequadas de ácido nalidíxico. Devendo, por isso, ter-se muito cuidado na sua prescrição para seres humanos. Processos de necrose constituíram-se na alteração regressiva mais comum, afetando principalmente o fígado, coração e rins, exceção feita ao baço. Já, as alterações hemodinâmicas, ocorreram com mais freqüência nos pulmões e rins; e foram representadas, principalmente, por processos de congestão e hemorragia.

De modo geral, o exame histopatológico demonstrou uma repetição do quadro das alterações desta natureza em todos os órgãos estudados, variando apenas de intensidade de órgão para órgão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMBLER, J.E.; PINNEY, R.J. 1995. Positive R plasmid mutator effect on chromosomal mutation to nalidixic acid resistance in nalidixic acid exposed cultures of *Escherichia coli*. **J. Antimicrob. Chemother.**, v.35, n.5, p. 603-609.
- ATLAS, E. 1967. Nalidixic acid and oxolinic acid in the treatment of chronic bacteriuria. **Ann. Int. Med.**, v.70, p. 713.
- CHAMFENIL, R.; CURCIER, H. 1969. Étude de l'activité de l'acide nalidixique sur 3186 souches de bacilles Gram négatif: application au traitement des infections urinaires. **Pres. Med.**, v.77, p. 1763.
- COOK, T.; GOSS, W.A.; DEITZ, W.H. 1996 Mechanism of action of nalidixic acid. V. Possible mutagenic effect. **J. Bacteriol.**, v.91, n.1, p. 780-783.
- FINCH, R.G.; SNYDER, I.S. 1986 Antimicrobianos orgânicos sintéticos. In: CRAIG, C.R.; STITZEL, R.E. (Ed.) **Farmacologia moderna**. São Paulo: Roca Editora, Cap. 44, p. 583-593.
- GOLDSTEIN, M.; CITRON, R.S. 1996 A critical evaluation of nalidixic acid in urinary tract infections. **New Eng. J. Med.**, v.275, p. 1081.
- HARRISON, L.H.; COX, C.E. 1970. Bacteriologic and pharmacodynamic aspects of nalidixic acid. **J. Urol.**, v.104, p. 908,
- KOROLKOVAS, A. 1994 **Dicionário Terapêutico Guanabara (1994-1995)**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Cap. 18: Quimioterápicos para o trato urinário.
- KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J.H. 1988 **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, Cap. 30, p. 522-546: Agentes anti-sépticos, anti-fúngicos e anti-bacterianos.
- LARA, P.F.; VALLE, L.B.S. 1991. Quimioterápicos antimicrobianos. In: VALLE, L.B.S.; OLIVEIRA-FILHO, R.M.; DeLUCIA, R.; OGA, S. (Ed.) **Farmacologia integrada: fundamentos farmacológicos da terapêutica**. São Paulo: Livraria Atheneu Editora, Cap. 38, p. 607-622.
- LINSEMAN, D.A.; HAMPTON, L.A.; BRANSTETTER, D.G. 1995. Quinolone-induced arthropathy in the neonatal mouse. Morphological analysis of articular lesions produced by pipemidic acid and ciprofloxacin. **Fundam. Appl. Toxicol.**, v.28, n.1, p. 59-64.
- MACHIDA, M.; KUSAJIMA, H.; AIJIMA, H.; MAEDA, A.; ISHIDA, R.; UCHIDA, H. 1990. Toxicokinetic study of norfloxacin-induced arthropathy in juvenile animals. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, v.105, n.3, p. 403-412.
- MANDELL, G.L.; SANDE, M.A. 1987. Drogas antimicrobianas. In: GOODMAN, L.S.; GILMAN, A.G. (Ed.) **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Cap. 49, p. 718-730.
- MORINAGA, T.; FURUKAWA, S.; KIKUMORI, M.; YASUHIRA, K.; SHINDO, Y.; WATANABE, M.; SURNI, N. 1997 Reproductive and developmental toxicity studies of plurifloxacin (NM441). II. A teratogenicity study in rats by oral administration. **J. Toxicol. Sci.**, v.21, Supl.1, p. 187-206.
- MOURA, T.J.A. 1977. **Investigação do efeito "in vitro" do ácido nalidíxico sobre os índices de transformação blástica e mitótica, e sobre os cromossomos humanos**. Campinas, 1977. 132p. Dissertação de mestrado - Instituto de Biologia - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).
- ROCHWEDDER, H.J. 1970. Untersuchungen über die pharmakokinetik von nalidixin saure bei kindern verschiedenen alters. **Z. Kinderheilk.**, v.109, p. 124.

- SCHAEFER, C.; AMOURA-ELEFANT, E.; VIAL, T.; ORNOY, A.; GARBIS, H.; ROBERT, E.; RODRIGUEZ-PINILLA, E.; PEXIEDER, T.; PRAPAS, N.; MERIOB, P. 1998. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Service (ENTIS). **Eur. J. Obst. Gynecol. Reprod. Biol.**, v.69, n.2, p. 83-89.
- SILVA, P. 1980. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 1094.
- STAHLMANN, R.; ZIPPEL, U.; SCHNABE, R.; SHAKIBAEÍ, M.; MERKER, H.J.; BORNER, K. 1998. Chondrotoxicity and toxicokinetics of sparfloxacin in juvenile rats. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.42, n.6, p. 1470-1475.
- STAMEY, T.A.; NEMOY, N.J.; HIGGINS, M. 1969. The clinical use of nalidixic acid. A review and some observations. **J. Inv. Urol.**, v.6, p. 582.
- STENCHEVER, M.A.; POWELL, W.; JAVIS, J.A.; 1970. Effect of nalidixic acid on human chromosome integrity. **Amer. J. Obstet. Gynec.**, v.107, n.2, p. 239.
- ZANINI, A.C.; OGA, S. 1994. **Farmacologia Aplicada**. São Paulo: Atheneu Editora, p. 505-525.
- ZINSSER, H.H. 1970 a. Nalidixic acid in acute and chronic urinary tract infection. **Med. Clin. N. Amer.**, v.54, p. 1347.
- ZINSSER, H.H. 1970 b. Intravenous use of nalidixic acid in urogenital sepsis. **J. Urol.**, v.103, p. 476.