

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JÉSSICA DO ROCIO JANISZEWSKI

ESTUDO ECOCARDIOGRÁFICO E DAS ALTERAÇÕES
HEMATOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS EM BOVINOS
INTOXICADOS PELA MONENSINA

CURITIBA-PR

2023

JÉSSICA DO ROCIO JANISZEWSKI

ESTUDO ECOCARDIOGRÁFICO E DAS ALTERAÇÕES
HEMATOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS EM BOVINOS
INTOXICADOS PELA MONENSINA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, no Setor de Ciências Agrárias, na Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Veterinárias.

Orientador: Prof. Dr. Ivan Roque de Barros Filho.
Coorientador: Prof. Dr. Marlos Gonçalves Sousa.

CURITIBA-PR

2023

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS

Janiszewski, Jéssica do Rocio

Estudo ecocardiográfico e das alterações hematológicas e bioquímicas em bovinos intoxicados pela monensina / Jéssica do Rocio Janiszewski. – Curitiba, 2023.

1 recurso online: PDF.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias.

Orientador: Prof. Dr. Ivan Roque de Barros Filho

Coorientador: Prof. Dr. Marlos Gonçalves Sousa

1. Bovinos. 2. Antibióticos. 3. intoxicação. I. Barros Filho, Ivan Roque de. II. Sousa, Marlos Gonçalves. III. Universidade Federal do Paraná. Programa Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. IV. Título.

Bibliotecária: Telma Terezinha Stresser de Assis CRB-9/944



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
VETERINÁRIAS - 40001016023P3

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS VETERINÁRIAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **JÉSSICA DO ROCIO JANISZEWSKI** intitulada: **Estudo ecocardiográfico e avaliação de alterações hematológicas e bioquímicas de bovinos intoxicados pela monensina**, sob orientação do Prof. Dr. IVAN ROQUE DE BARROS FILHO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 08 de Março de 2023.

Assinatura Eletrônica

09/03/2023 14:50:07.0

IVAN ROQUE DE BARROS FILHO

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

08/03/2023 15:20:39.0

JOÃO HENRIQUE PEROTTA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

13/04/2023 20:13:10.0

SILVANA KRYCHAK FURTADO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE TUIUTI DO PARANÁ)

Dedico esta dissertação a minha mãe, Rejane, meu pai, Paulo, e às minhas madrinhas, Meire e Lorian que sempre me apoiaram e acreditaram em mim, incentivando-me a continuar e a acreditar que tudo daria certo.

Também dedico ao meu orientador, prof. Dr. Ivan Barros, por todo conhecimento compartilhado desde a graduação, paciência e por despertar em mim a paixão pela medicina de ruminantes.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, sem Ele nada seria possível. Dedico minha trajetória a cuidar de suas maravilhosas criações.

Agradeço a minha família que sempre me ofereceu apoio para poder ir em busca de meus sonhos e me dedicar à minha formação.

Agradeço a todos os professores que a Universidade Federal do Paraná me apresentou, aprendi muito com todos, e, hoje carrego um pouco de cada um em meu coração.

Agradeço especialmente ao meu orientador prof. Dr. Ivan Barros e ao meu coorientador prof. Dr. Marlos Sousa, que tornaram este trabalho possível e me orientaram no desenvolvimento dele.

Agradeço a toda equipe do setor de cardiologia da UFPR, pelo auxílio na coleta de dados, ensinamentos e acolhimento durante estes dois anos para que eu aprendesse mais sobre esta área da medicina veterinária. Em especial aos colegas Bruna Natali, Julio dos Santos, Vinícius Bentivoglio, Tamyres Beluque, Stephany Luncina, Giovana Tuleski e Mariângela Endrighi.

Agradeço ao setor de grandes animais, pelo auxílio na coleta dos dados. Em especial aos professores João Henrique Perotta e Juliana Sperotto Brum, e às colegas Lucimara Strugava, Andressa Lorga e Anny Gomes.

Agradeço ao laboratório de patologia clínica do HV UFPR, sob coordenação da profa. Dra. Rosangela Dittrich, pela análise das amostras.

Agradeço também à Capes pelo auxílio financeiro durante o período do Mestrado.

“A diferença entre o remédio e o veneno é a dose. ”

Paracelso

RESUMO

A presente dissertação teve como objetivo avaliar um surto de intoxicação por monensina em novilhas da raça Purunã na região dos Campos Gerais– PR, ocorrido no ano de 2019. Neste caso, 80 animais receberam acidentalmente monensina não diluída no cocho, e, conseqüentemente, 50 indivíduos vieram a óbito num período de até 72 horas. Vinte e dois dias após o acidente, um grupo de Médicos Veterinários dos setores de clínica médica de grandes animais e cardiologia do hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná foram avaliar os animais sobreviventes, sendo assim realizada a coleta de amostras de sangue de 20 animais para realização de exames de hemograma e bioquímica sérica, coleta de urina de seis para a realização de urinálise. Além disso, foi possível realizar exames de ecocardiograma em 18 novilhas e de eletrocardiograma em 16. Por meio da análise dos resultados dos exames podemos concluir que a intoxicação por monensina ocasiona lesões miocárdicas e musculares além de alterações hepáticas e renais, que podem culminar na morte do animal.

Palavras-chave: ruminantes; intoxicação; antibióticos ionóforos poliéteres; cardiologia de bovinos.

ABSTRACT

The present dissertation aimed to evaluate an outbreak of monensin poisoning in Purunã heifers in the Campos Gerais region – PR, which occurred in 2019. In this case, 80 animals accidentally received undiluted monensin, in the trough, and, consequently, 50 individuals came to death within a period of up to 72 hours. Twenty-two days after the accident, a group of Veterinarians from the clinical medicine of large animals and cardiology sectors of the veterinary hospital of the Federal University of Paraná went to evaluate the surviving animals, thus collecting blood samples from 20 animals for blood count and serum biochemistry tests, urine collection of six for urinalysis. In addition, it was possible to perform echocardiogram exams in 18 heifers and electrocardiogram exams in 16. Through the analysis of the results of the exams, we can conclude that monensin intoxication causes myocardial and muscular lesions and hepatic and renal alterations, which can culminate in the death of the animal.

Keywords: ruminant; intoxication; polyether ionophore antibiotics; bovine cardiology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Capítulo I	Página
Figura 1: Estrutura molecular dos principais ionóforos poliéteres	23
Capítulo III	Página
Figura 1: Avaliação em modo-M de ventrículo esquerdo em plano papilar em novilha intoxicadaa acidentalmente por monensina, evidenciando septo interventricular em diástole e sístole (SIVd e SIVs), câmara ventricular esquerda em diástole e sístole (VEd e VEs) e parede ventricular esquerda e, diástole e sístole (PLVEd e PLVEs)	72
Figura 2: Avaliação em modo-M de ventrículo esquerdo em plano papilar de novilha intoxicada acidentalmente por monensina, apresentando alteração de fração de encurtamento.	
*SIVd, septo interventricular em diástole; SIVs, septo interventricular em sístole; VEd, ventrículo esquerdo em diástole; VEs, ventrículo esquerdo em sístole; PLEd, parede livre de ventrículo esquerdo em diástole; PLVEs, parede livre de ventrículo esquerdo em sístole	73
Figura 3: Avaliação em modo-M do ventrículo esquerdo em plano mitral, evidenciando a separação septal (S) do ponto E (E), imagem obtida de novilha intoxicada acidentalmente por monensina.....	73
Figura 4: Avaliação em modo-B de corte ecocardiográfico transversal em altura de base cardíaca evidenciando átrio esquerdo (AE) e artéria aorta (Ao). Imagem obtida em exame de novilha intoxicada acidentalmente por monensina	74

LISTA DE TABELAS

Capítulo I	Página
Tabela 1: Antibióticos ionóforos e seus respectivos micro-organismos produtores e período de carência na carne	25
Tabela 2: Valores de Limites Máximos de Resíduos (LMR) adotados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para os Antibióticos Ionóforos utilizados no Brasil	35
Capítulo II	Página
Tabela 1: Resultados bioquímicos de 20 bovinos sobreviventes 22 dias após a intoxicação acidental por monensina	50
Tabela 2: Resultados do hemograma de 20 bovinos sobreviventes, 22 dias após intoxicação por monensina	51
Tabela 3: Resultados da urinálise de seis bovinos sobreviventes 22 dias após intoxicação por monensina	52
Capítulo III	Página
Tabela 1: Valores de média, mediana, variância e desvio padrão de medidas encontradas em exames de ecocardiograma de seis novilhas saudáveis da raça Purunã (grupo controle).....	70
Tabela 2: Achados Ecocardiográficos em 16 novilhas da raça Purunã, 22 dias após intoxicação acidental por monensina	71
Tabela 3: Achados em eletrocardiograma de 16 novilhas da raça Purunã 22 dias após intoxicação acidental por monensina	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AINE: Anti-inflamatório não esteroide;
- AE: Átrio esquerdo;
- ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária;
- Ao: Aorta;
- AS: Arritmia sinusal;
- AST: Aspartato aminotransferase;
- ATP: Adenosina trifosfato;
- Ba: Bário;
- Bi: Bifásica;
- Bpm: Batimentos por minuto;
- Ca: Cálcio;
- CK: Creatina quinase;
- Cs: Césio;
- cTnl: Troponina cardíaca I;
- ECG: Eletrocardiograma;
- EFSA: European Food Safety Authority;
- FA: Fosfatase alcalina;
- FC: Frequência cardíaca;
- FE: Fração de ejeção;
- FS: Fração de encurtamento;
- GGT: Gama glutamil Transferase;
- Ht: Hematócrito;
- IDA: Ingestão diária aceitável;
- JECFA: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
- K: Potássio;
- LDH: Lactato desidrogenase;
- Li: Lítio;
- LMR: Limites máximos de resíduos;
- Mg: Magnésio;
- Mm: milímetros;

- N: Nitrogênio;
- Na: Sódio;
- PLVEd: Parede livre do ventrículo esquerdo em diástole;
- PLVEs: Parede livre do ventrículo esquerdo em Sístole;
- Po: Positiva;
- PR: Paraná;
- PV Vmáx: velocidade máxima de fluxo em artéria pulmonar;
- PV PGmáx: Pressão máxima de artéria pulmonar;
- Rb: Rubídio;
- S: Sinusal;
- SCAN: Comitê Científico para Alimentação Animal;
- SIVd: Septo interventricular em diástole;
- SIVs: Septo interventricular em sístole;
- Sr: Estrôncio;
- UE: União Europeia;
- VEd: Ventrículo esquerdo em diástole;
- VEs: Ventrículo esquerdo em sístole.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	15
CAPÍTULO I	17
IONÓROFOS POLIÉTERES – O QUE SÃO, QUAIS AS VANTAGENS E RISCOS DO SEU USO NA PRODUÇÃO ANIMAL	18
RESUMO	18
INTRODUÇÃO	19
IONÓFOROS (ANTIBIÓTICOS POLIÉTERES)	22
AÇÃO DOS IONÓFOROS NOS BOVINOS	25
EFEITO DOS IONÓFOROS EM BOVINOS DE CORTE	26
EFEITO DOS IONÓFOROS EM BOVINOS DE LEITE	27
RESISTÊNCIA AOS IONÓFOROS	28
TOXICIDADE DOS IONÓFOROS	29
TOXICIDADE DE IONÓFOROS EM BOVINOS	31
RESÍDUOS DE IONÓFOROS POLIÉTERES EM PRODUTOS DE ORIGEM ANIMAL	33
CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
CAPÍTULO II	45
ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS EM BOVINOS INTOXICADOS NATURALMENTE POR MONENSINA	46
RESUMO	46
INTRODUÇÃO	46
MATERIAL E MÉTODOS	48
RESULTADOS	49
DISCUSSÃO	53
CONCLUSÃO	58
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
CAPÍTULO III	64
EXAMES ECOCARDIOGRÁFICOS E ELETROCARDIOGRÁFICOS EM NOVILHAS INTOXICADAS PELA MONENSINA	65
RESUMO	65
INTRODUÇÃO	65
MATERIAL E MÉTODOS	67

Animais Intoxicados	67
Grupo controle	68
Exame ecocardiográfico.....	68
Eletrocardiograma	69
RESULTADOS	69
DISCUSSÃO	76
CONCLUSÃO	81
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	82
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88

INTRODUÇÃO

A pecuária brasileira tem se desenvolvido muito nos últimos anos devido à busca constante dos produtores por melhora da qualidade do produto oferecido aos consumidores e aumento da produção, visando maior lucratividade. Para que isso ocorra, utilizam-se de técnicas que auxiliam no aumento da produção, como, por exemplo, a melhora genética dos rebanhos e o uso de aditivos alimentares. O uso destes aditivos é vantajoso tanto para o maior ganho de peso dos animais assim como para a prevenção de doenças (Salman et al., 2006; Araújo; Souza, 2016; Gomes et al., 2017; Medeiros et al., 2021).

Dentre os aditivos alimentares podemos citar os antibióticos ionóforos poliéteres, que possuem ação anticoccidiana e são muito utilizados na bovinocultura, tanto de corte quanto de leite, e na avicultura (Salman et al., 2006). As drogas que compõem esta classe são: a monensina, a lasalocida, a salinomicina, o propionato de laidomicina, a narasina e a maduramicina (Nagaraja et al., 1997; Nicodemo, 2001; Araújo; Souza, 2016)

Apesar das vantagens oferecidas pelos aditivos alimentares na melhora da produção, seu uso tem sido questionado, especialmente dos antibióticos, devido ao risco do surgimento de microrganismos resistentes que podem se tornar nocivos à saúde humana. Além disso, há o risco da intoxicação dos consumidores pela ingestão de resíduos do antibiótico nos produtos de origem animal. Devido a tais riscos, medida restritiva quanto ao uso destes produtos tem sido adotada na criação dos animais (Salman et al., 2006; Spisso; Nóbrega, 2010).

A margem de segurança dos antibióticos ionóforos poliéteres é baixa, havendo o risco de ocasionar intoxicações nos indivíduos que consomem doses acima das recomendadas para a espécie. Há relatos de intoxicações acidentais e experimentais em diversas espécies, sendo a espécie equina considerada a mais sensível (Bezerra et al., 2000; França et al., 2009; Pavarini et al., 2011; Machado et al., 2018; Brito et al., 2020).

Este trabalho tem como objetivo descrever um surto por ingestão acidental de monensina em bovinos ocorrido na região dos Campos Gerais– PR e os achados de exames de hemograma, bioquímica sérica, urinálise, ecocardiograma e eletrocardiograma de animais sobreviventes 22 dias após a receberem a dose excessiva do antibiótico.

CAPÍTULO I

IONÓROFOS POLIÉTERES – O QUE SÃO, QUAIS AS VANTAGENS E RISCOS DO SEU USO NA PRODUÇÃO ANIMAL

IONÓROFOS POLIÉTERES – O QUE SÃO, QUAIS AS VANTAGENS E RISCOS DO SEU USO NA PRODUÇÃO ANIMAL

Palavras-chave: monensina; aditivos alimentares; intoxicação; bovinocultura; anticoccidiano.

RESUMO

Os ionóforos poliéteres compõem uma classe de antibióticos utilizados na produção animal de forma preventiva, terapêutica e como aditivos alimentares. Os principais representantes desta classe são a monensina, a lasalocida, a narasina, a salinomicina e a maduramicina. São utilizados para prevenção e tratamento de coccidiose em aves e bezerros e, como aditivos alimentares, atuando na melhora da performance produtiva. Na bovinocultura de corte auxiliam no ganho de peso e desenvolvimento muscular e na bovinocultura de leite aumentam a produção leiteira, havendo controvérsias quanto a melhora de sólidos e gorduras do produto. Apesar dos benefícios do uso dos ionóforos há relatos, tanto experimentais quanto acidentais, de intoxicações ocasionadas por eles em diversas espécies animais em decorrência de erros de suplementação (oferecimento de quantidades acima da recomendada para a espécie), má homogeneização de ração contendo o aditivo e a ingestão de ração destinada a bovinos por outros animais. Além dos riscos de intoxicação de animais, há também o risco de intoxicação de consumidores de produtos advindos de animais suplementados com ionóforos poliéteres, sendo importante a investigação de resíduos destas substâncias em carnes, ovos e leite. Este capítulo tem como objetivo discutir o que são os antibióticos ionóforos poliéteres, quais as vantagens e riscos do seu uso na produção animal, os riscos de surgimento de resistência bacteriana a estas drogas e como isso pode interferir na saúde humana, além de investigar como ocorrem as intoxicações nos animais e seu curso clínico.

INTRODUÇÃO

Na produção animal, há uma grande busca pela melhora do produto e pela intensificação do crescimento e do ganho de massa muscular dos animais, para que cheguem mais rápido e saudáveis à terminação, pois existe muita competitividade entre os países produtores no mercado externo. Desde 1992 o Brasil ocupa o segundo lugar em relação à produção mundial de carne bovina, com um vasto mercado consumidor composto por países como China, Hong Kong, Estados Unidos e Egito (Salman et al., 2006; Gomes et al., 2017; Nogueira; Ustinova, 2021). Hoje, a maior parte do rebanho bovino de corte brasileiro é composta por raças zebuínas, principalmente a Nelore, por conta da resistência a ecto e endoparasitas. Porém, a carne zebuína não possui maciez comparável às raças europeias, sendo importante o cruzamento das raças para garantir a maciez da carne e o marmoreio, ou seja, a gordura entremeada entre a musculatura. A genética zebuína e a terminação a pasto não favorecem o marmoreio, tornando o produto mais magro, mas, por meio dos cruzamentos e com a terminação em confinamento de alguns rebanhos, o Brasil consegue atender a diferentes preferências no mercado (Gomes et al., 2017; Medeiros et al., 2021).

A evolução do Brasil na produção de carne bovina foi possível devido a melhoras zootécnicas no manejo, genética, alimentação e promoção de saúde animal. No tópico da alimentação, pode-se dar destaque aos aditivos alimentares que otimizam o crescimento, conversão alimentar e produção dos animais (Salman et al., 2006; Araújo; Souza, 2016; Gomes et al., 2017; Medeiros et al., 2021).

Os aditivos de produção são importantes no ganho de peso e na prevenção de doenças nos rebanhos. Dentre estes aditivos estão os ionóforos, antibióticos com poder anticoccidiano, que são muito utilizados na produção de frangos e ruminantes (Salman et al., 2006). Atualmente existem mais de 120 tipos de ionóforos, mas, no Brasil, tem-se o uso permitido pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), da monensina, da nasasina, daa

salinomicina, da maduramicina e da lasalocida (Nicodemo, 2001; Araújo; Souza, 2016; MAPA, 2020).

Apesar da melhora na produtividade, o uso de aditivos alimentares na pecuária, especialmente os antimicrobianos, tem sido questionado devido ao risco do surgimento de microrganismos resistentes que poderiam causar danos à saúde humana. Além disso, há o risco de intoxicação do consumidor por determinadas substâncias, como os ionóforos, que podem gerar lesões cardiovasculares (Spisso; Nóbrega, 2010). Em virtude disso, tem-se adotado medidas restritivas quanto ao uso destes medicamentos nos animais de produção e aquisição de produtos de origem animal nos quais tenha-se feito o uso destes aditivos (Salman et al., 2006).

A intoxicação dos consumidores por meio da ingestão destas substâncias nos produtos de origem animal é preocupante, mas há maior risco da intoxicação dos animais que consomem diretamente os ionóforos em sua forma pura ou misturados aos alimentos. Há relatos de intoxicações experimentais e acidentais, por erro de suplementação, mistura não homogênea em rações ou oferecimento de ração destinada a bovinos contendo ionóforos para outras espécies. Alguns estudos relatam maior sensibilidade de algumas espécies que outras, sendo a espécie equina considerada mais sensível com resultados fatais da intoxicação (Bezerra et al., 2000; França et al., 2009; Pavarini et al., 2011; Machado et al., 2018; Brito et al., 2020). Machado et al. (2018) relataram surto de intoxicação por ração contaminada com ionóforos em equinos, no qual 16 animais, pertencentes a um grupo de 27, morreram. Em comparação aos bovinos, os bubalinos possuem uma maior sensibilidade a doses mais elevadas de antibióticos ionóforos (Bence et al., 2018; Barbosa et al., 2021). Na espécie suína são poucos os relatos de intoxicações, estando associadas ao uso concomitante de outros antibióticos que intensificam a sua ação (Armién et al., 1997; Carvalho et al., 2019).

Os sinais clínicos ocasionados pela intoxicação por antibióticos ionóforos poliéteres são semelhantes nas diferentes espécies, sendo eles principalmente apatia, hiporexia a anorexia, ataxia, fraqueza muscular, claudicação, congestão de mucosas, sudorese, sialorreia, arritmia cardíaca, dispneia, diarreia, decúbito,

hipertermia e, quando gestantes, abortamento (França et al., 2009; Machado et al., 2018; Brito et al., 2020). Devido à insuficiência cardíaca ocasionada pela intoxicação, os bovinos podem desenvolver edema submandibular (Resende et al., 2015).

Os achados bioquímicos incluem níveis elevados de creatina quinase (CK) (Vargas, et al., 2009; Brito et al., 2020). A CK está presente na musculatura esquelética, miocárdio e tecido cerebral e sua elevação plasmática está fortemente relacionada a lesões musculares e, em seres humanos, ao infarto do miocárdio (Cardinet III, 1997). Equinos intoxicados por monensina apresentam elevação de CK e aspartato aminotransferase (AST) no sangue (Pavarini et al., 2011). Resende et al. (2015) relataram elevação de CK e AST em ovinos intoxicados por antibiótico ionóforo após a ingestão de varredura de fábrica de ração. Búfalas que receberam ração destinada a vacas leiteiras contendo monensina também apresentaram elevação de CK e AST, demonstrando ocorrência de lesão muscular (Bence et al., 2018).

Vargas et al. (2009) demonstraram a possibilidade de dosar Troponina Cardíaca I (cTnI) em animais intoxicados, sendo uma forma de mensurar o grau de lesão cardíaca ocasionada pela intoxicação por monensina, tendo como base a relação entre o aumento de cTnI e a redução da câmara e da função sistólica do ventrículo direito. Decloedt et al. (2012) relataram aumento da concentração plasmática de cTnI e diminuição da contratilidade de ventrículo esquerdo em equinos intoxicados por lasalocida.

Os achados de necropsia incluem áreas de palidez, degeneração e necrose em miocárdio e musculatura esquelética, hidroperitônio, hidrotórax e edema pulmonar (França et al., 2009; Brito et al., 2020; Barbosa et al., 2021). Em ovinos intoxicados por ionóforos pode ocorrer congestão em fígado, rins e pulmões (Resende et al., 2015).

Exames histopatológicos de animais intoxicados por monensina evidenciam lesões degenerativo-necróticas de musculatura esquelética e miocárdio, inflamação intersticial mononuclear e substituição de fibras musculares por tecido conjuntivo fibroso, perdas de estrias musculares ocasionando aumento da eosinofilia citoplasmática, necrose flocular de fibras

musculares, congestão cortical renal e hepática (França et al., 2009; Barbosa et al., 2021). Ademais, é possível identificar a presença de ionóforos em músculo e fígado de animais que ingeriram altas doses por meio do método de análise por cromatografia líquida de alta eficiência (Zavala et al., 2011).

Embora não seja comum, pois os ionóforos não são utilizados em pessoas, há dois relatos de intoxicações ocasionadas pela ingestão de monensina. Os sintomas da intoxicação assemelham-se aos que ocorrem nos animais como mialgia, taquicardia, taquipneia, sudorese e pigmentúria. Os exames laboratoriais confirmam ocorrência de rabdomiólise e insuficiência renal aguda (Caldeira et al., 2001; Kouyoumdjian et al., 2001).

IONÓFOROS (ANTIBIÓTICOS POLIÉTERES)

Os ionóforos poliéteres compõem uma classe de antibióticos utilizados como anticoccidianos na produção de aves e ruminantes. Recebe este nome por conta da sua habilidade de ionização, pois seus componentes formam complexos lipossolúveis com cátions e os transportam através da membrana lipídica das células. O nome poliéter deve-se ao fato destes compostos possuírem em sua estrutura molecular éteres cíclicos (Nagajara et al., 1997).

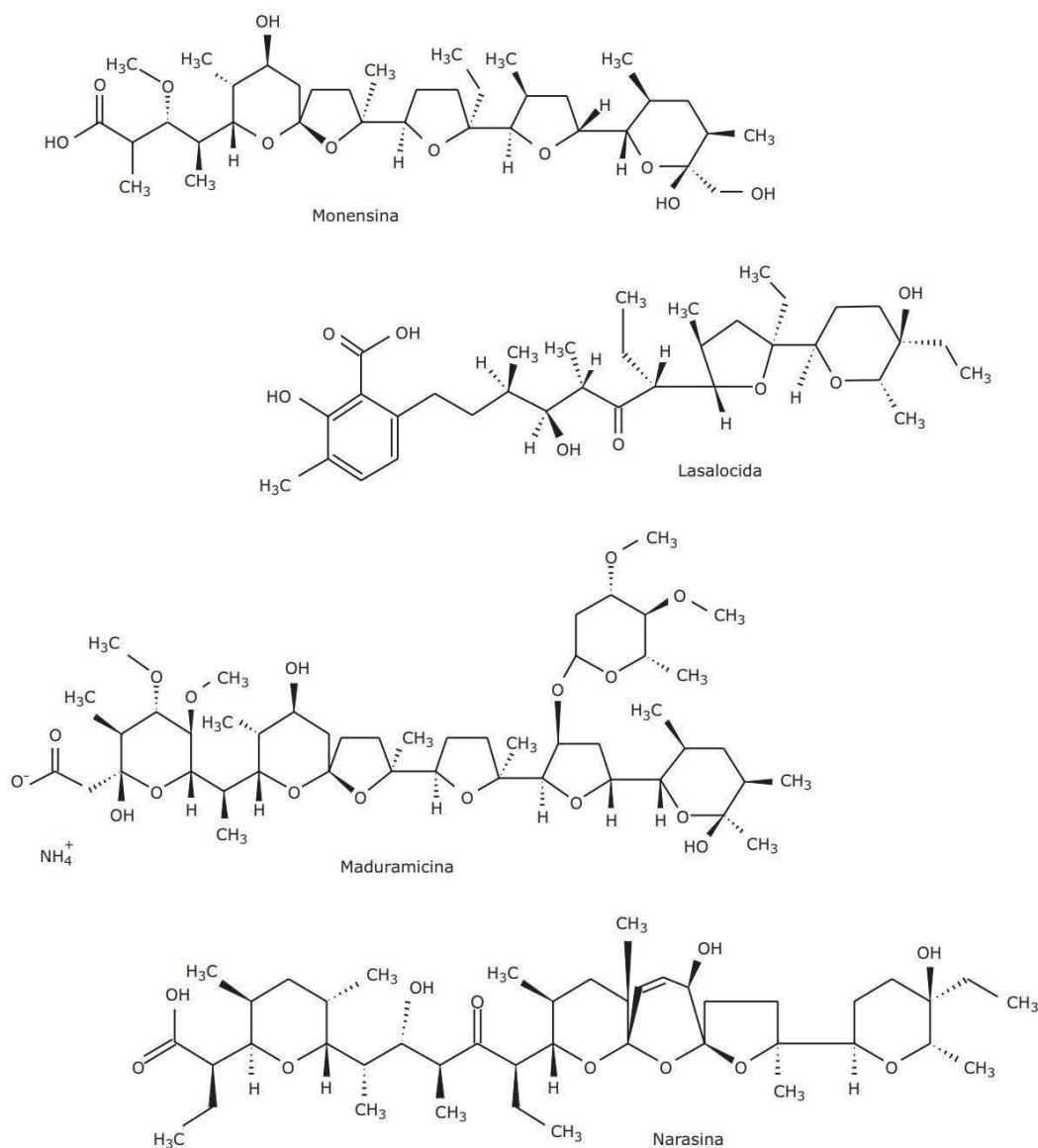
Estes antibióticos são produzidos por microrganismos do gênero *Streptomyces* sp. e *Actinomadura* sp. e são categorizados em neutros e carboxílicos:

- **Neutros:** considerados mais tóxicos por formarem complexos catiônicos que perturbam a estrutura e o transporte de íons nas membranas celulares;
- **Carboxílicos:** ao se ligarem aos íons, formam moléculas “zwitteriônicas”, que não são aniônicas nem catiônicas, promovendo a difusão de cátions de forma neutra, sendo por isso mais tolerados nos organismos. Desta forma, são amplamente utilizados na prevenção de coccidiose aviária (Ferreira; Pizarro, 2017).

Os principais representantes desta classe são a narasina, lasalocida, salinomina, monensina, senduramicina e maduramicina. Além da ação

anticoccidiana, agem também sobre bactérias Gram-positivas e alguns fungos, interferindo na digestibilidade de fibras no rúmen (Oliveira; Stasi, 2012; Davis; Gookin, 2018).

Figura 1: Estrutura molecular dos principais ionóforos poliéteres.



Fonte: Oliveira; Stasi, 2012.

Os antibióticos ionóforos foram descobertos na década de 1950, sendo que ao menos 74 deles foram descobertos em 1951, depois da lasalocida. No final de 1960, sua ação anticoccidiana foi reconhecida (Nicodemo, 2001; Oliveira; Stasi, 2012; Davis; Gookin, 2018). Nos Estados Unidos teve seu uso empregado

na bovinocultura extensiva desde 1976 e desde 1978 para animais confinados (Morais; Berchielli; Reis, 2006).

Quanto ao mecanismo de ação frente ao coccídios, sabe-se que, os ionóforos possuem característica hidrofóbica e por isso conseguem se difundir na membrana das células, ocasionando alteração no transporte de íons, especialmente para sódio e potássio, permitindo a ocorrência de difusão passiva destes compostos pela membrana. Além disso, são capazes de formar complexos lipofílicos com cátions de metais alcalis e os transportarem através das membranas. Por consequência destas alterações eletrolíticas ocorre mudança do pH interno, comprometendo a produção de adenosina trifosfato (ATP) pelas mitocôndrias, levando à exaustão energética, ocorrendo entrada de moléculas de água e ruptura do coccídio, que não possui organelas osmorreguladoras (Oliveira; Stasi, 2012; Davis; Gookin, 2018; Ferreira; Pizarro, 2021).

Diferentes ionóforos possuem afinidades diferentes com cátions distintos. Por exemplo, a monensina se liga a íons monovalentes como o sódio (Na) e o potássio (K), já a lasalocida tem maior afinidade por íons bivalentes como o cálcio (Ca) e o magnésio (Mg) (Ferreira; Pizarro, 2017).

Bovinos que recebem ionóforos melhoram o ganho de peso e a conversão alimentar sem alterar a quantidade de alimentos ingerida. Esse efeito ocorre devido à mudança na microbiota ruminal, levando à alteração na proporção de ácidos graxos voláteis (AGV) e na concentração de amônia. Além disso, diminui a incidência de acidose láctica ruminal, pois aumenta o pH ruminal e inibe bactérias que produzem ácido láctico (Oliveira; Stasi, 2012). Assim como são utilizados em aves para a prevenção e tratamento da coccidiose, os ionóforos podem ser utilizados com a mesma finalidade em bezerros (Peek, et al., 2018).

Tabela 1: Antibióticos ionóforos e seus respectivos micro-organismos produtores e período de carência na carne.

Ionóforo	Micro-organismo produtor	Período de Carência
Monensina	<i>Streptomyces cinnamonensis</i>	3 dias
Lasalocida	<i>Streptomyces lasaliensis</i>	5 dias
Narasina	<i>Streptomyces aureofaciens</i>	5 dias
Salinomicina	<i>Streptomyces albus</i>	5 dias
Maduramicina	<i>Actinomadura yumaense</i>	5 dias

Adaptado de: Nagaraja et al., 1997; Ferreira; Pizarro, 2017.

Hoje, estes medicamentos são amplamente utilizados na indústria aviária e na bovinocultura. Na avicultura são empregados por conta da resistência gerada por outros fármacos antiprotozoários e de seu grande espectro de ação (Davis; Gookin, 2018).

AÇÃO DOS IONÓFOROS NOS BOVINOS

Na bovinocultura os ionóforos poliéteres são empregados como aditivos alimentares, com a finalidade de melhorar o desempenho animal. O objetivo de seu uso é alcançado por meio da seleção da microbiota ruminal, pois esta droga atua sobre as bactérias Gram-positivas, inibindo seu crescimento, deixando assim o ambiente propício para um maior crescimento da população de Gram-negativas, produtoras de ácido propiônico (Viegas et al., 2019). Devido à redução da população de Gram-positivas ocorre a diminuição de seus produtos que são os ácidos acético, butírico e láctico (Morais et al., 2006).

A mudança da microbiota ruminal ocasiona melhora no metabolismo energético das bactérias selecionadas e, por consequência, alteração da proporção de ácidos graxos voláteis e a menor produção de metano. A

diminuição na produção do metano é benéfica para a conversão alimentar, pois a produção deste gás é responsável pela perda de 2 a 12% da energia alimentar. Outra ação é a alteração no metabolismo do nitrogênio (N) pelos micro-organismos, aumentando a quantidade de proteína que chega ao intestino do ruminante e diminuindo a absorção da amônia. Não está bem claro ainda o mecanismo pelo qual a monensina inibe esta degradação proteica, mas tal característica mostra-se vantajosa na dieta de bovinos criados a pasto (Nicodemo, 2001; Moraes et al., 2006).

Com o uso de ionóforos na dieta de ruminantes, algumas doenças podem ser evitadas, por exemplo, a coccidiose e a acidose láctica ruminal. Com a diminuição da produção de ácido láctico e o aumento do pH ruminal a incidência de acidose láctica ruminal pode ser diminuída, melhorando assim o desempenho animal (Nicodemo, 2001; Moraes et al., 2006).

Afonso et al. (2022) induziram acidose láctica em dois grupos de ovinos, um grupo controle e outro que recebia diariamente por fístula ruminal 33 mg/kg de monensina. A acidose foi induzida por meio da administração de sacarose na dose de 15g/kg de peso vivo, como resultado foi observado que todos os animais desenvolveram acidose láctica ruminal. A diferença da média do pH do suco ruminal entre os grupos foi de 0,05 mais alto no grupo que recebia monensina 24 horas após a indução da doença. Além disso, notou-se que os ovinos do grupo tratado se recuperaram mais rapidamente. Pesquisas com caprinos demonstraram que a monensina sódica não previne a ocorrência de acidose láctica ruminal nesta espécie, nem ocasiona alterações em parâmetros hematológicos quando comparados aos grupos controles (Miranda Neto et al., 2011; Silva et al., 2013).

EFEITO DOS IONÓFOROS EM BOVINOS DE CORTE

Bovinos que recebem muito concentrado na dieta, quando suplementados com ionóforos tendem a reduzir a ingestão de alimento em 8 a 10%, mantendo ou aumentando o ganho de peso. Em contrapartida, animais confinados que se

alimentam principalmente de volumosos melhoram a conversão alimentar e o ganho de peso, sem modificar o volume de alimento ingerido (Nicodemo, 2001). Bertipaglia e Reis (2008) observaram bovinos a pasto em períodos diferentes da pastagem, durante a transição da época das águas para o período seco, foi observado maior ganho de peso nos animais suplementados com monensina, mesmo com diminuição de 18% no consumo de forragem. Com estas vantagens é possível aumentar a lotação dos piquetes. Além disso, concluíram também que a monensina é benéfica para a fermentação ruminal, pois proporciona o aumento de ácido propiônico e melhora a eficiência energética do ambiente ruminal em novilhas a pasto.

Oliveira et al. (2005) procuraram demonstrar a influência da monensina no consumo e na fermentação ruminal de bovinos recebendo dietas com alto e baixo teor de proteína, por meio da avaliação do líquido ruminal. Durante o experimento, provou-se que a monensina diminui o consumo de matéria seca e aumenta a proporção de ácido propiônico e reduz a de ácido butírico. Além disso, associada a dieta com baixa proteína, a monensina reduz concentração de ácido acético, levando ao aumento do pH e a elevação de síntese proteica microbiana. Além de gerar benefícios para os bovinos com o ganho de peso e prevenção de doenças, o uso da monensina diminui custos de produção e traz benefícios ao ambiente com a redução da emissão de metano (Marcucci et al., 2014).

EFEITO DOS IONÓFOROS EM BOVINOS DE LEITE

Gandra e Rennó (2009) em estudo com vacas leiteiras em lactação consumindo rações com diferentes concentrações de monensina observaram que não ocorreu interferência no peso ou escore corporal dos animais. Contudo houve aumento na produção de leite e teores de gordura e lactose. A melhora na produção e composição láctea está relacionada ao mecanismo de ação dos ionóforos no rúmen, pois o aumento da produção de ácido propiônico melhora o fluxo de glicogênio hepático e, por consequência disso, melhora a produção. Possatti et al. (2015) notaram aumento na quantidade de sólidos totais no leite de animais em fase inicial de lactação.

Antes da década de 1990 houve relutância em buscar benefícios do uso de ionóforos para bovinos de leite, pois acreditava-se que a diminuição na ingestão de alimentos ocasionada por estas substâncias e o aumento da produção de ácido propiônico ocasionariam redução da gordura no leite. Entretanto, o ácido propiônico é precursor primário da síntese de lactose e um dos reguladores da osmolaridade do leite durante sua síntese, aumentando assim a produção de leite das vacas. Ademais, os ionóforos atuam na prevenção de doenças como a cetose e a acidose láctica ruminal, sendo benéfico seu uso em bovinos em lactação (Nagajara et al.; 1997).

Beckett et al. (1998) compararam dois grupos de vacas durante a prenhez e a lactação, destes grupos um recebia monensina na dieta e outro não. Neste estudo não foi observado alteração no teor de gordura e proteína no leite das vacas que recebiam o ionóforo.

A administração de monensina para vacas no periparto mostrou-se eficiente na prevenção de cetose, uma vez que diminui a produção de acetato e aumenta a de ácido propiônico no rúmen, que é convertido em glicose no fígado. O aumento de glicose disponível evita a hipoglicemia que poderia levar à mobilização de lipídios dos depósitos de gordura ocasionando a cetose (McArt, et al., 2018).

RESISTÊNCIA AOS IONÓFOROS

Devido ao modo de ação dos Ionóforos Poliéteres, é difícil a ocorrência de resistência de coccídios a esta classe farmacológica. Na década de 1980 foram detectadas algumas cepas de *Eimeria* spp. resistentes aos ionóforos. Atualmente, é comum identificar resistência a esses antibióticos ocorrendo inclusive resistência cruzada entre eles, ou seja, cepas resistentes a um antibiótico ionóforo se mostram resistente a outros ionóforos também (Davis; Gookin, 2018).

Diversos estudos indicam que algumas bactérias ruminais são capazes de se adaptar e desenvolver resistência a esta classe de antibióticos. Micro-

organismos do líquido ruminal de animais adaptados à lasalosida demonstraram maior resistência à monensina e à lasalosida em comparação aos animais que não eram adaptados. Além disso, também é sugerido que a resistência à monensina e a lasalocida ocorram por mecanismos semelhantes, pois notou-se que bactérias resistentes à lasalocida também eram resistentes à monensina (Dawson; Boling, 1984; Rumpler et al., 1986; Domescik; Martin, 1999).

Há populações bacterianas ruminais que se tornam resistentes à ionóforos, tanto bactérias Gram-negativas, quanto Gram-positivas, não sendo conhecido o mecanismo de desenvolvimento desta resistência. Micro-organismos aeróbicos e algumas enzimas podem degradar antibióticos ionóforos, mas estes métodos de degradação não funcionam no ambiente ruminal que é anaeróbio. Apesar de haver bactérias resistentes, acredita-se que seja mais uma seleção que ocorreu do que uma mutação e que os genes não possam ser transmitidos de uma bactéria para a outra. Desta maneira, torna-se difícil o surgimento de resistência de bactérias patogênicas para o homem a estas substâncias, uma vez que seu uso terapêutico não é permitido na medicina humana (Russell e Houlihan, 2003).

As bactérias Gram-negativas não sofrem a ação deste fármaco, pois possuem parede celular e uma membrana externa composta de proteínas, lipoproteínas e lipopolissacarídeos, que contém canais de aproximadamente 600 Dalton de diâmetro, pelos quais as moléculas de ionóforos são incapazes de passar (Morais et al., 2006).

Apesar do baixo risco de gerar resistência bacteriana que interfira de forma negativa na saúde humana e animal, os antibióticos ionóforos devem ser utilizados com cautela e mais pesquisas em relação ao assunto devem ser desenvolvidas.

.

TOXICIDADE DOS IONÓFOROS

Os ionóforos são rapidamente excretados após o consumo, mas quando excedida a dose recomendada de ingestão diária pode ocorrer sua acumulação

em tecidos e seus efeitos tóxicos aparecem tanto nos animais quanto nos seres humanos que venham a consumir os produtos provindos destes animais. Os sinais de intoxicação geralmente aparecem no início da suplementação ou por erros de cálculo na quantidade a ser oferecida. As intoxicações apresentam-se por inapetência, anorexia, apatia, necrose de musculatura esquelética e cardiomiopatia degenerativa (Nicodemo, 2001). Há relatos de intoxicação em diversas espécies, dentre elas suínos (Armién et al., 1997), bovinos (Brito et al., 2020), equinos (Pavarini et al., 2011), aves (Pavarini et al., 2011; Zavala et al., 2011) e cães (Bosch et al., 2018), havendo inclusive na literatura relato de intoxicação humana em adolescente que ingeriu 500mg de monensina e morreu após 11 dias (Caldeira et al., 2001).

Há espécies altamente suscetíveis a intoxicação por ionóforos, sendo a espécie equina considerada a mais sensível. Em animais intoxicados os sinais clínicos observados são: cólica, sudorese e ataxia de membros pélvicos, sendo decorrentes da degeneração muscular e miocárdica ocasionadas pela droga. Na histopatologia é notável a necrose de musculatura esquelética e cardiomiopatia degenerativa focal (Davis; Gookin, 2018).

As intoxicações são de ocorrência acidental na maioria das vezes, especialmente nas espécies mais sensíveis, devido ao acesso à ração com adição destes medicamentos destinado a ruminantes (Davis; Gookin, 2018). Procurando reproduzir um acidente que ocorreu com equinos que recebiam ração com monensina, Bezerra Jr. et al (2000) intoxicaram experimentalmente sete equinos oferecendo diferentes quantidades da ração e de um premix com frequências distintas durante o dia. Neste experimento dois animais vieram a óbito, dois foram submetidos a eutanásia devido à gravidade dos sinais que desenvolveram, um adoeceu e se recuperou e outros dois não desenvolveram sinais de intoxicação. Em cinco dos sete animais utilizados no experimento foi observado aumento da atividade da CK em consequência da degeneração muscular.

Em intoxicação experimental comparativa a espécie bubalina demonstrou ser mais sensível à monensina que a bovina. Um grupo de sete búfalos, que recebeu as mesmas doses diárias da droga que o grupo de quatro bovinos,

apresentou apatia, anorexia, diarreia, dispneia, problemas locomotores, sialorreia e distensão de veia jugular. O sangue dos animais foi coletado antes do início do experimento e 3, 6 e 9 dias após o começo da administração do ionóforo. Ocorreu aumento progressivo da concentração de CK nos bubalinos, já nos bovinos houve aumento no início, mas com o passar dos dias a concentração da enzima se estabilizou. Nenhum bovino veio a óbito, porém, em quatro bubalinos a intoxicação foi fatal e os achados de necropsia foram miopatia e miocardiopatia, hemorragia, congestão e enfisema pulmonar e enterite fibronecrótica (Rozza et al., 2007).

Estes aditivos devem ser utilizados com cautela nas propriedades e os funcionários que forem realizar a administração destes compostos aos animais devem estar cientes das intoxicações fatais que doses maiores das indicadas podem ocasionar. Além disso, as fábricas de rações que adicionam os ionóforos às fórmulas alimentares também devem fiscalizar continuamente o produto, evitando assim que quantidades maiores que as indicadas para os animais sejam adicionadas às rações ou que a homogeneização não seja adequada.

TOXICIDADE DE IONÓFOROS EM BOVINOS

Ionóforos em excesso são potencialmente tóxicos para bovinos, especialmente para bezerros. A sua ingestão junto a antibióticos macrolídeos pode potencializar os efeitos da monensina e ocasionar intoxicação. Os sinais clínicos ocasionados pela intoxicação são: anorexia, diarreia, febre, dispneia, letargia, sinais neurológicos centrais (em bezerros) e insuficiência cardíaca. Animais intoxicados apresentam elevação plasmática de cTnI (Troponina cardíaca I), hemorragia e necrose de miocárdio e musculatura esquelética, ascite e hidrotórax. O tratamento dos animais intoxicados é de suporte, podendo ser utilizado vitamina E e Selênio (Thompson e Goodrich, 2018).

Brito et al. (2020) relataram um caso de intoxicação por ionóforos em bezerros em Goiás, no qual ocorreram 21 mortes em um rebanho composto por 900 animais que haviam sido introduzidos na propriedade há 14 dias. Como

sinais clínicos esses bovinos apresentaram ataxia, fraqueza muscular, andar rígido, decúbito, distensão jugular bilateral e morte. Exames bioquímicos evidenciaram aumento na concentração de CK e lactato desidrogenase (LDH) no soro destes animais. Na necropsia de um dos animais foi encontrado 800 mL de líquido seroso na cavidade torácica e 100 mL dentro do pericárdio, e na histopatologia o coração e o diafragma apresentaram miopatia necrosante e degenerativa. Além disso, em fragmentos hepáticos e musculares foram reveladas quantidades superiores às permitidas para a monensina nesses órgãos, confirmando assim a intoxicação pelo aditivo.

Varga et al. (2009) em estudo experimental avaliaram dez vacas intoxicadas por monensina por meio de eletrocardiograma, ecocardiograma, exames bioquímicos, incluindo a dosagem de cTnl, e exame *post mortem*. Nesta pesquisa foi realizado um estudo piloto com dois animais, no qual um recebeu a dose de 30mg/kg de monensina e outro 40mg/kg. O estudo seguinte foi realizado com 8 animais que receberam uma dose de 50 mg/kg de monensina. Como resultado verificou-se a correlação positiva entre o aumento da concentração plasmática de cTnl 24 horas após a ingestão do antibiótico ionóforo, a elevação de CK 72 horas após a intoxicação, a diminuição da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo e as lesões correspondentes a necrose de miocárdio.

A forma de ofertar a monensina aos bovinos pode predispor à intoxicação. Em 2016 em Goiás foi relatado o óbito de cinco bovinos da raça Nelore em um rebanho de 160 animais. Antes da morte os animais apresentavam andar cambaleante, relutância para caminhar, fraqueza e tremores musculares. Por meio da investigação clínica foi revelado que os animais estavam recebendo quantidade de monensina acima da indicada para a espécie, que é de 10 mg/kg/dia. O ambiente em que os animais estavam dificultava o transporte dos suplementos, de tal forma que o produtor tentou solucionar o problema oferecendo uma maior quantidade do ionóforo, ademais, a pastagem estava em más condições, fatores que favoreceram a maior ingestão do aditivo culminando na intoxicação. Estima-se que os animais ingeriram 671,87 mg por dia. Em exames bioquímicos dos animais sobreviventes, observou-se elevação das enzimas CK e LDH (Marcelino et al., 2017).

Os ionóforos poliéteres são antibióticos que podem causar lesões miocárdicas quando administradas doses mais elevadas que as recomendadas, podendo ocasionar arritmias e elevação de cTnI plasmático (Peek e Buczinski, 2018). Em bezerros a intoxicação por monensina pode ocasionar sinais neurológicos que se assemelham à meningite, mas sem envolvimento infeccioso ou falha na transferência de imunidade passiva (PEEK, et al.; 2018).

No Brasil, a monensina é comercializada com o nome de Rumensin® e a sua recomendação de uso é de 50 a 100mg/cabeça/dia nos primeiros cinco a sete dias de uso, podendo chegar até 400mg/cabeça/dia após a adaptação (Scot consultoria, 2006). O nome comercial da lasalocida é Taurotec® e a dose diária recomendada é 0,4g a 0,8g ao dia para bezerros em aleitamento, de 0,6g a 1,5g ao dia para animais em crescimento e de 1g a 2 g para bovinos em terminação. Para animais em terminação em confinamento a dose diária pode ser até 2,4g por dia, a mesma dosagem vale para vacas em lactação (Zoetis).

RESÍDUOS DE IONÓFOROS POLIÉTERES EM PRODUTOS DE ORIGEM ANIMAL

Há uma grande preocupação em relação à presença de resíduos de medicamentos veterinários nos produtos de origem animal, não apenas pela possibilidade de surgimento de resistência bacteriana, mas também de algumas substâncias ocasionarem danos à saúde dos consumidores. Por conta disso, deve-se existir um controle sobre os resíduos de aditivos e medicamentos nos produtos (Spisso; Nóbrega, 2010; Lima et al., 2018). O uso de antimicrobianos no tratamento e prevenção de doenças nos animais e nos seres humanos tem sido frequentemente vinculado ao surgimento de cepas bacterianas resistentes a vários antibióticos, sendo assim, faz-se necessário o controle destas substâncias nos produtos de origem animal, tais como, leite, ovos e carne (Lima et al., 2018).

A inocuidade alimentar é controlada pela Análise de Risco determinada pelo *Codex Alimentarius*. Tal avaliação é dividida em etapas, por meio das quais realiza-se a identificação do perigo, a caracterização do perigo; a avaliação da

exposição e a caracterização do risco. Com estas avaliações é possível determinar variáveis como valor da Ingestão Diária Aceitável (IDA) de uma substância e os Limites Máximos de Resíduos (LMR) permitido nos produtos (Codex Alimentarius Commission, 2010).

O Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) é um órgão que recomenda ao comitê do Codex valores de LMRs de resíduos de medicamentos veterinários sobre alimentos (Spisso; Nóbrega, 2010). O JECFA determinou LMR para monensina e narasina. Para monensina foi determinado um LMR de 10µg/Kg em músculo, fígado e rins de frangos, codornas e perus e um LMR de 100 µg/Kg para a gordura. Já para a Narasina foi determinado um LMR de 15µg/Kg em músculo, fígado e rins de frangos e suínos e 50µg/Kg em gorduras.

Valores de IDAs para ionóforos poliéteres foram determinados pelo Comitê Científico para Alimentação Animal (SCAN) da União Europeia (UE) e pela European Food Safety Authority (EFSA), sendo definidos atualmente 2,5 µg/Kg para a lasalocida, 1 µg/Kg e 1,25 µg/Kg para a maduramicina e a senduramicina respectivamente. EFSA também determinou valores para salinomicina (5 µg/Kg), narasina (5 µg/Kg) e monensina (3 µg/Kg). Mas ocorre uma grande variedade de limites determinados em diferentes países para IDA de ionóforos (Scientific Committee On Animal Nutrition, 1982; European Food Safety Authority, 2004a; 2004b; 2004c, 2004d; Spisso; Nóbrega, 2010).

No Brasil, o órgão que controla a presença de resíduos de medicamentos veterinários em produtos de origem animal é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), estabelecendo IDA e LMR para os alimentos (Lima et al. 2018). Desta forma, há valores LMR definidos para a lasalocida, a maduramicina, a monensina, narasina e senduramicina, que podem ser observados na tabela 1. Tais valores são adotados pela ANVISA, tendo como base documentos internacionais.

Tabela 2: Valores de Limites Máximos de Resíduos (LMR) adotados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para os Antibióticos Ionóforos utilizados no Brasil.

Ionóforo	Espécie Animal	Tecido	LMR (µg/Kg)	Referência
Lasalocida	Bovino	Músculo	10	EU
		Fígado	100	
		Rim	20	
Maduramicina	Aves	Músculo	240	EUA
		Fígado	720	
		Pele	480	
		Gordura	480	
Monensina	Bovino	Músculo	10	CODEX
		Fígado	100	
		Rim	10	
		Gordura	100	
		Leite	2	
	Ovino e Caprino	Músculo	10	CODEX
		Fígado	20	
		Rim	10	
		Gordura	100	
	Frango, Peru e Codorna	Músculo	10	CODEX
		Fígado	10	
		Rim	10	
		Gordura	100	
Narasina	Bovino	Músculo	15	CODEX
		Fígado	50	
		Rim	15	
		Gordura	50	
	Suíno	Músculo	15	CODEX
		Fígado	50	
		Rim	15	
		Gordura	50	
	Frango	Músculo	15	CODEX
		Fígado	50	
		Rim	15	
		Gordura	50	
Senduramicina	Aves	Músculo	130	EUA
		Fígado	400	

Adaptada de Lima et al., 2018; MS e VISA, 2019.

Apesar da determinação de LMR para diversos produtos de origem animal, nota-se que não há valores determinados para a presença de resíduos de ionóforos em ovos. Com objetivo de investigar vestígios destes antibióticos em ovos, Spisso e Nóbrega (2010) utilizaram ovos adquiridos na região

metropolitana do Rio de Janeiro para a pesquisa da presença Ionóforos poliéteres nestes produtos. Como resultado houve a detecção de salinomicina em 21% das amostras.

São poucos os métodos analíticos existentes para a detecção de ionóforos em leite. Com o objetivo de investigar a presença de ionóforos em leite UHT integral, Pereira et al. (2015), analisou 102 amostras do produto, detectando a presença de monensina em 14% das amostras, mas a concentração deste antibiótico era inferior à recomendada pelo *Codex Alimentarius* e pela Comunidade Europeia. A atualização do *Codex alimentarius* de 2018 manteve o LMR de 2 µg/kg de monensina no leite.

Nota-se que ainda existem falhas nas detecções de resquícios de medicações veterinárias em produtos de origem animal, tais falhas devem ser corrigidas com a finalidade de proteger a saúde do consumidor final, pois algumas substâncias, como ionóforos, por exemplo, podem ocasionar danos à saúde por meio de intoxicações graves quando consumidos em grande quantidade, provocando distúrbios em miocárdio e em musculatura esquelética.

CONCLUSÃO

O uso de Antibióticos Ionóforos Poliéteres traz muitos benefícios para a alimentação animal, melhorando a conversão alimentar, otimizando o ganho de peso e prevenindo doenças. Contudo, seu uso deve ser controlado para diminuir os riscos tanto para a saúde dos animais quanto para a saúde dos consumidores dos produtos advindos destes indivíduos, que podem conter resíduos dos medicamentos. Os principais riscos relacionados ao uso de ionóforos na dieta dos rebanhos são a intoxicação dos animais e dos consumidores dos produtos e a geração de resistência bacteriana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFONSO, J. A. B.; CIARLINI, P. C.; KUCHEMBUCK, M. R. G.; KOHAYAGAWA, A.; FELTRIN, L. P. Z.; CIARLINI, L. D. R. P.; LAPOSY, C. B.; MENDONÇA, C. L.; TAKAHIRA. Metabolismo oxidativo dos neutrófilos de ovinos tratados com monensina sódica e experimentalmente submetidos à acidose ruminal. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro - RJ , v. 22, n.4., p. 129-134, 2022.

ARAÚJO, L. S.; SOUZA, B. B. **Efeitos de diferentes níveis de ionóforo na dieta sobre os parâmetros fisiológicos e hematológicos de ovinos mestiços (1/2 dorper+1/2 santa inês) em confinamento nas condições climáticas do semiárido**. 73f. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) – Programa de Pós-graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Campina Grande, Patos – PB, 2016.

ARMÍEN, A. G.; PEIXOTO, P. V.; DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C. H. Surto de intoxicação por narasina em suínos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro – RJ, v. 17, p. 63-68, 1997.

BARBOSA, J. D.; OLIVEIRA, C. M. C.; DOMICIANO, T. O.; OLIVEIRA, M. C.; PIRES, A. P. C.; BRITO, M. F.; MALAFAIA, P. Intoxicação por lasalocida em bezerros búfalos no Estado do Pará, Brasil. **Acta Scientiae Veterinariae**, Castanhal – PA, v. 49, n.697, p.1-5, 2021.

BECKETT, S.; LEAN, I.; DYSON, R.; TRANTER, W.; WADE, L. Effects of monensin on the reproduction, health, and milk production of dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 81, p. 1563-1573. 1998.

BENCE, A.R.; GARCÍA, J.; FERNÁNDEZ, E.; MORRELL, E.; CANTÓN, G. Hallazgos clínico-patológicos compatibles con intoxicación con ionóforos en búfalas: primer reporte en Argentina. **Revista Veterinária**. Argentina, v. 29, n. 2, p. 79-82, 2018.

BERTIPAGLIA, L. M. A.; REIS, R. A. **Suplementação protéica associada a monensina sódica e *Saccharomyces cerevisiae* na dieta de novilhas mantidas em pastagem de capim-marandu**. 134f. Tese (Doutorado em Zootecnia) - Faculdade de Ciências Agrárias - UNESP, Jaboticabal - SP, 2008.

BEZERRA Jr, P. S.; ILHA, M. R. S.; LANGOHR, I. M.; BARROS, C. S. L. Intoxicação experimental por monensina em equinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro - RJ, v.20, n. 3, p. 102-108, jul./set. 2000.

BRITO, E. S. A.; ANDRADE, T. G.; OLIVEIRA, C. H. S.; MOURA, V. M. B. D. Outbreak of monensin poisoning in cattle due to supplementation error. **Ciência Rural**. Santa Maria – RS, v.50, n. 11, p. 1-5, 2020.

BOSCH, L.; BERSENAS, A. M.; BATEMAN, S. Acute polyneuromyopathy with respiratory failure secondary to monensin intoxication in a dog. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. Ontario – Canadá, v. 28, n.1, p.62-68, 2018.

CALDEIRA, C.; NEVES, W. S.; CURY, P. M.; SERRANO, P.; BAPTISTA, M. A. S. F.; BURDMANN, E. A. Rhabdomyolysis, Acute Renal Failure, and Death After Monensin Ingestion. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 38, n. 5, p. 1108-1112, November, 2001.

CARDINET III, G. H. Chapter 16 – Skeletal Muscle Function. In.: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 5ª ed. New York-USA: Academic Press, 1997, p. 124-128.

CARVALHO, A. Q.; TRAVERSO, S. D.; CRISTANI, J. **Intoxicação por Salinomicina em suínos do estado de Santa Catarina**. 2019. 74. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Centro de Ciências Agroveterinárias, Universidade do Estado de Santa Catarina, Lages – SC, 2019.
CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION. **Procedural Manual**. 19ª ed. Rome: FAO/WHO, 2010.

CODEX ALIMENTARIUS INTERNATIONAL FOODS STANDARDS. **Maximum residue limits (MRLs) and risk management recommendations (RMRs) for residues of veterinary drugs in foods**. CX/MRL 2-2018.

DAVIS, J.L.; GOOKIN, J.L. Capítulo 42 – Fármacos Antiprotozoários. In: RIVIERE, J.E.; PAPICH, M.G. **Farmacologia e Terapêutica Veterinária**. 10ªed. Rio de Janeiro-RJ: **Editora Guanabara Koogan Ltda.**, 2018. p. 915-916. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527738309/>. Acesso em: 01 nov. 2021.915 -916

DAWSON, K. A.; BOLING, J. A. Factors affecting resistance of monensin-resistant and sensitive strains of *Bacteroides rumenicola*. **Canadian Journal of Animal Science**, Ottawa, v. 64 (suplemento), p. 132-133, 1984.

DECLOEDT, A.; VERHEYEN, T.; DE CLERCQ, D.; SYS, S.; VERCAUTEREN, G.; DUCATELLE, R.; DELAHAUT, P.; VAN LOON, G. Acute and Long-Term Cardiomyopathy and Delayed Neurotoxicity after Accidental Lasalocid Poisoning in Horses. **Journal Veterinary Internal Medicine**. Belgium, v.26, p. 1005-1011, 2012.

DOMESCIK, E. J.; MARTIN, S. A. Effects of laidlomycin propionate and monensin on the in vitro mixed ruminal microorganism fermentation. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 77, n. 8, p. 2305-2312, 1999.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Opinion of the scientific panel on additives and products or substances used in animal feed on a request from the Commission on the re-evaluation of coccidiostat Sacox 120 microGranulate in accordance with article 9G of Council Directive 70/524/EEC (Question N° EFSA-2003-047). Adopted on 30 June 2004. **The EFSA Journal**, v. 76, p. 1-49, 2004a.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Opinion of the scientific panel on additives and products or substances used in animal feed on a request from the Commission on the re-evaluation of efficacy and safety of the coccidiostat Monteban G100 in accordance with article 9G of Council Directive 70/524/EEC (Question N° EFSA-2003-046). Adopted on 27 July 2004. **The EFSA Journal**, v. 90, p. 1-44, 2004b.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Opinion of the scientific panel on additives and products or substances used in animal feed on the request of the Commission on the reevaluation of coccidiostat Elancoban in accordance with article 9G of Council Directive 70/524/EEC (EFSA-Q- 2003-0045). Adopted on 4 March 2004. **The EFSA Journal**, v. 42, p. 1-61, 2004c.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Opinion of the scientific panel on additives and products or substances used in animal feed on the reevaluation of coccidiostat Avatec in accordance with article 9G of Council Directive 70/524/EEC (EFSA-Q-2003-042). Adopted on 15 April 2004. **The EFSA Journal**, v. 53, p. 1-44, 2004d.

FRANÇA, T. N.; NOGUEIRA, V. A.; YAMASAKI, E. M.; CALDAS, S. A.; TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V. Intoxicação acidental por monensina em

ovinos no Estado do Rio de Janeiro. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro – RJ, v.29, n. 9, p. 743-746, setembro, 2009.

FERREIRA, A.J.P.; PIZARRO, L.D.C.R. 45 – Agentes Antiprotozoários. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 6ªed. Rio de Janeiro-RJ: **Editora Guanabara Koogan Ltda.**, 2017. p. 585-586. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527731348/>. Acesso em: 01 nov. 2021.

GANDRA, J. R.; RENNÓ, F. P. **Avaliação do uso de monensina sódica em rações de vacas leiteiras: desempenho produtivo e resíduos no leite**. 93f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Programa de Pós-graduação em Nutrição e Produção Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, Pirassununga – SP, 2009.

GOMES, R. C.; FEIJÓ, G. L. D.; CHIARI, L. **Evolução e Qualidade da Pecuária Brasileira. Embrapa-Gado de Corte – Nota Técnica**, Campo Grande – MS, 2017.

KOUYOUMDJIAN, J. A.; MORITA, M. P. A.; SATO, A. K.; PISSOLATTI, A. F. Fatal Rhabdomyolysis after acute sodium monensin (Rumensin®) toxicity – Case report. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**. São José do Rio Preto-SP, v. 59, n. 3-A, p.596-598, 2001.

LIMA, T. A. S.; AQUINO, A. M.; VARGAS, R. M.; RAUBER, T. L.; SCHREINER, L. L.; VIEIRA, C. A.; DUTRA, E. G.; BRAGA, F. M.; PORTO, L. B. G.; INUMARU, L. E.; GONÇALVES, M. F.; RODERO, S. O. R. Limites Máximos de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal - Documento de base para discussão regulatória. **ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, Brasília – DF, 2018.

LUCENA, R. B.; FIGHERA, R. A.; TESSELE, B.; GIARETTA, P. R.; BARROS, C. S. L. Surtos de intoxicação por salinomicina em chinchilas (*Chinchilla lanígera*). **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Santa Maria – RS, v. 32, n. 1, p. 43-48, 2012.

MACHADO, M.; ANDRADE, L. R.; MORAES, D. D. A.; CASTRO, M. B.; TEIXEIRA NETO, A. R.; KELLER, K. M.; SOTO-BLANCO, B.; CÂMARA, A. C. L. Intoxicação por antibióticos ionóforos e elucoencefalomalácia concomitantes pelo consumo de ração comercial contaminada em equinos. **Acta Scientiae Veterinariae**. Brasília-DF, v. 46 , n.336, p. 1-6, 2018.

MARCELINO, N. F.; PINHEIRO, V. T. P.; QUEIROZ, P. J. B.; CUNHA, P. H. J.; OLIVEIRA, C. H. S. Intoxicação por monensina em bovinos associada a suplementação mineral proteica de umidade baixa. **Revista Acadêmica Ciência Animal**. Goiás –GO, v. 15, p. 73-74, 2017.

MARCUCCI, M. T.; TOMA, H. S.; SANTOS, M. D.; ROMERO, J. V.; TOMA, C. D.M.; CARVALHO, A. M.; CAMARGO, L. M. Efeito do aditivo monensina sódica no metabolismo ruminal de bovinos de corte. **Revista Científica de Medicina Veterinária**. Garça - SP, n. 22, 2014.

MCART, J. A. A.; DIVERS, T. J.; PEEK, S. F. Chapter 15: Metabolic Diseases. In.: PEEK, S. F.; DIVERS, T. J. **Rebhun's Diseases of Dairy Cattle**. Third Edition. St. Louis, Missouri: ELSEVIER, 2018, p. 722.

MEDEIROS, S. R.; DIAS, F. R. T.; MALAFAIA, G. C. A carne brasileira e sua competitividade no mercado internacional. **Boletim CiCarne – Embrapa**, 2021.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. **Aditivos aprovados pelo MAPA para uso na alimentação animal**. 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/alimentacao-animal/arquivos-alimentacao-animal/Listaaditivos17.03.2020.pdf>>

MINISTÉRIO DA SAÚDE; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Instrução Normativa nº 51, de 19 de dezembro de 2019**.

MIRANDA NETO, E. G.; SILVA, S. T. G.; MENDONÇA, C. L.; DRUMMOND, A. R.; AFONSO, J. A. B. Aspectos clínicos e a bioquímica ruminal de caprinos submetidos à acidose láctica experimental e suplementados ou não com monensina sódica. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro - RJ, v. 31, n. 5, p. 416-424, 2011.

MORAIS, J. A. S.; BERCHIELLI, T. T.; REIS, R. A. 18 – Aditivos. In.: BERCHIELLI, T. T.; PIRES, A. V.; OLIVEIRA, S. G. **Nutrição de Ruminantes**. 1ªed. JABOTICABAL – SP: ABDR, 2006. 540-549.

NAGAJARA, T.G., NEWBOLD, C.J., VAN NEVEL, C.J. Manipulation of ruminal fermentation. In: Hobson, P. N., Stewart, C. S. (eds). **The Rumen Microbial ecosystem**. Blackie Academic e professional, London. p. 523-632, 1997.

NICODEMO, M. L. F. Uso de Aditivos na Dieta de Bovinos de Corte. **Embrapa – Documentos 106**, Campo Grande – MS, 2001.

NOGUEIRA, S.; USTINOVA, E. Livestock and Products Annual. **USDA – United States Department of Agriculture – Foreign Agricultural Service**. Brasília, Brazil, 2021.

OLIVEIRA, D.M.C.; STASI, L.C.D. Capítulo 4 – Antiprotozoários, Seção VIII – Fármacos Antiparasitários. In: BARROS, C.M.; STASI, L.C.D. **Farmacologia Veterinária**. 1ªed. Barueri-SP: Editora Manole, 2012. p. 504. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520449981/>. Acesso em: 01 nov. 2021.

OLIVEIRA, M. V. M.; LANA, R. P.; JHAM, G. N.; PEREIRA, J. C.; PÉREZ, J. R. O.; VALADARES FILHO, S. C. Influência da Monensina no Consumo e na Fermentação Ruminal em Bovinos Recebendo Dietas com teores Baixo e Alto de Proteína. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 34, n. 5, p. 1763-1774, 2005.

PAVARINI, S. P.; WOUTERS, F.; BANDARRA, P. M.; SOUZA, F. S.; DALTO, A. G. C.; GOMES, D. C.; CRUZ, C. E. F.; DRIEMEIER, D. Surto de intoxicação por monensina em avestruzes e equinos no sul do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Porto Alegre –RS, v.31, n. 10, p. 844-850, 2011.

PEEK, S. F.; MCGUIRK, S. M.; SEWEENEY, R. W.; CUMMINGS, K. J. Chapter 6 - Infectious Diseases of the Gastrointestinal Tract. In.: PEEK, S. F.; DIVERS, T. J. **Rebhun's Diseases of Dairy Cattle**. Third Edition. St. Louis, Missouri: ELSEVIER, 2018, p. 251, 287-288.

PEEK, S. F.; BUCZINSKI, S. Chapter 3- Cardiovascular Diseases. In.: PEEK, S. F.; DIVERS, T. J. **Rebhun's Diseases of Dairy Cattle**. Third Edition. St. Louis, Missouri: ELSEVIER, 2018, p. 53- 60.

PEREIRA, M. U.; SPISSO, B. F.; JACOB, S. C.; FERREIRA, R. G.; MONTEIRO, M. A.; COSTA, R. P.; NÓBREGA, A. W. Ocorrência de resíduos de ionóforos poliéteres em leite UHT comercializado na região metropolitana do Rio de Janeiro. **Revista VISA em debate – sociedade, ciência & tecnologia**. Rio de Janeiro – RJ, v.3, n. 3, p. 70-77, 2015.

POSSATI, C. D.; HADDADE, I. R.; KILL, J. L.; HAESE, D.; CHAMBELA NETO, A.; SIMON, C. P.; ROCHA, I. A.; NASCIMENTO, J. V. M.; GARCIA, W. A. Monensina sódica sobre vacas em fase inicial de lactação: produção de leite e peso vivo. **Ciência Rural**. Santa Maria –RS, V. 45, N.1, P. 9297, 2015.

RESENDE, A. E.; LIMA, P. A.; VARASCHIN, A. S.; BEZERRA JÚNIOR, P. S.; WOUTERS, A. T. B.; SEIXAS, J. N. Intoxicação por antibiótico ionóforo em ruminantes alimentados com varredura de fábrica de ração – relato de caso. **Veterinária Notícias**. Uberlândia, v. 21, n. 2, p. 28-32, 2015.

ROZZA, D. B.; CORRÊA, A. M. B.; LEAL, J. S.; BANDARRA, P. M.; GUAGNINI, F. S.; RAYMUNDO, D. L.; DRIEMEIER, D. Intoxicação experimental por monensina em Búfalos e Bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro - RJ, v. 27, n. 4, p. 172-178, abril. 2007.

RUSSELL, J. B.; HOULIHAN, A. J. Ionophore resistance of ruminal bacteria and its potential impact on human health. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 27, p. 65-74, 2003.

RUMPLER, W. V.; JOHNSON, D. E.; BATES, D. B. The effect of high dietary cation concentration on methanogenesis by steers fed diets with and without ionophores. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 62, p. 1737-1741, 1986.

SALMAN, A. K. D.; PIAZIANI, S. F.; SOARES, J. P. G. Utilização de ionóforos para bovinos de corte. **Embrapa – Documentos 101**. 1ªed. Porto Velho-RO, 2006.

SCIENTIFIC COMMITTEE ON ANIMAL NUTRITION (SCAN). Report of the Scientific Committee for Animal Nutrition on the Use of Lasalocid Sodium in Feedstuffs for Chickens. Opinion expressed 14 December 1982.

SCOT CONSULTORIA. **Utilização de ionóforos na produção de bovinos em confinamento**. Maio, 2006.

SILVA, S. T. G.; MIRANDA NETO, G. E.; MENDONÇA, C. L.; CARVALHO, C. C. D.; AFONSO, J. A. B. Avaliação clínico-laboratorial do emprego da monensina sódica na prevenção da acidose láctica ruminal em caprinos. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**. Garanhuns-PE, v. 35, n.1, p. 76-84, 2013.

SPISSO, B. F.; NÓBREGA, A. W. **Inocuidade de alimentos de origem animal: determinação de resíduos de ionóforos poliéteres, macrolídeos e lincosamidas em ovos e de tetraciclinas em leite por CLAE-EM/EM.** 132f. Tese (Doutorado em Vigilância Sanitária) - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2010.

TAUROTEC® - LASALOCIDA SÓDICA 15%. Responsável técnico Renato Beneduzzi Ferreira. São Paulo: Zoetis.

THOMPSON, B. S.; GOODRICH, E. L. Chapter 17: Toxities, Poisonings, and Deficiencies. In.: PEEK, S. F.; DIVERS, T. J. **Rebhun's Diseases of Dairy Cattle.** Third Edition. St. Louis, Missouri: ELSEVIER, 2018, p. 785.

VARGA, A.; SCHOBBER, K.E.; HOLLOMAN, C. H.; STROMBERG, P. C.; LAKRITZ, J.; RINGS, D. M. Correlation of Serum Cardiac Troponin I and Myocardial Damage in Cattle with Monensin Toxicosis. **Journal Veterinary Internal Medicine.** Columbus-Ohio, v. 23, p. 1108 – 1016, 2009.

VIEGAS, C. R.; ALMEIDA, J. C. C.; ARAUJO, R. P. **Aditivos Ionóforos e Não Ionóforos na Dieta de Tourinhos na Fase de Recria e Terminação.** 75f. Tese (Doutorado em Zootecnia) – Instituto de Zootecnia, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2019.

ZAVALA, G.; ANDERSON, D. A.; DAVIS, J. F.; DUFUR-ZAVALA, L. Acute Monensin Toxicosis in Broiler Breeder Chickens. **Summarized from Avian Diseases.** V. 55, n.3, p. 516-521, 2011.

CAPÍTULO II

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS EM BOVINOS INTOXICADOS NATURALMENTE POR MONENSINA

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS EM BOVINOS INTOXICADOS NATURALMENTE POR MONENSINA

Palavras-chave: intoxicação; antibióticos ionóforos; rabdomiólise; miocardite; aditivo alimentar.

RESUMO

Os antibióticos ionóforos são frequentemente usados como aditivos na alimentação de ruminantes, pois melhoram a conversão alimentar, ganho de peso, produção de leite e previnem algumas doenças, como a acidose lática ruminal. Porém, superdosagens podem ocasionar intoxicações fatais ou deixar sequelas. Este trabalho tem como objetivo relatar um surto de intoxicação ocorrido no Estado do Paraná, em que 80 novilhas da raça Purunã foram intoxicadas por monensina. A intoxicação ocorreu porque o aditivo foi ofertado aos animais em quantidades maiores que as recomendadas, pois foi confundido com sal mineral. Após ingestão, 50 animais vieram a óbito em 72 horas. Passados 22 dias, amostras de sangue e urina de 20 animais foram coletadas para exames de hemograma, bioquímica sérica e urinálise. Nestes exames 65% dos animais apresentaram elevação de uréia e 80% elevação de Gama glutamil transferase. Já, no hemograma, doze animais apresentaram aumento de proteína plasmática total, 55% apresentaram diminuição nos valores de fibrinogênio.

INTRODUÇÃO

A monensina é um antibiótico ionóforo poliéter carboxílico, produzido pelo fungo *Streptomyces cinnamonensis* por meio de processo fermentativo. Foi utilizada inicialmente para o controle da coccidiose aviária, mas a partir da década de 1970 passou a ser empregado também na bovinocultura, como aditivo alimentar (Nicodemo, 2001; Ferreira e Pizarro, 2017). Este antibiótico é utilizado em bovinos com a finalidade de promover melhor crescimento, ganho de peso,

prevenir algumas doenças e aumentar a produção de leite (Oliveira; Stasi, 2012; Possatti et al., 2015; McArt, et al., 2018).;

A nível celular, a monensina age criando complexos lipofílicos com cátions de metais alcalis, permitindo o transporte passivo dessas moléculas pela membrana celular. Por consequência ocorre mudança eletrolítica intracelular, alterando assim o pH, comprometendo a produção de ATP, ocasionando então exaustão energética e entrada de água, culminando na ruptura celular (Oliveira; Stasi, 2012; Davis; Gookin, 2018; Ferreira; Pizarro, 2017).

. Após a sua ingestão, os ionóforos são excretados rapidamente pelo organismo, mas quando o consumo é maior que a dose recomendada para a espécie, pode ocorrer o acúmulo em tecidos ocasionando a intoxicação (Nicodemo, 2001). As intoxicações geralmente ocorrem de forma não intencional, por equívocos no oferecimento da substância aos animais, erros de homogeneização de rações ou fornecimento de ração contendo a droga a espécies para as quais não há indicação (Bezerra Jr et al., 2000; Davis; Gookin, 2018).

Na literatura há relatos de intoxicações em diversas espécies, como equinos (Bezerra et al., 2000; Pavarini et al., 2011; Decloedt et al., 2012; Machado et al., 2018), bubalinos (Bence et al., 2018; Barbosa et al., 2021), bovinos (Varga et al., 2009; Marcelino et al., 2017; Brito et al., 2020), ovinos (França et al., 2009), suínos (Armien et al., 1997; Carvalho et al., 2019), chinchilas (Lucena et al., 2012), avestruzes (Pavarini et al., 2011), frangos (Zavala et al., 2011) e até mesmo em humanos (Caldeira et al. 2001; kouyoumdjian et al., 2001).

O mecanismo de intoxicação ocasionado pela monensina não está bem elucidado, mas pode-se ter como base a ação dos ionóforos no organismo, que ocasiona alteração no transporte de íons através das membranas celulares, levando a um acúmulo de sódio intracelular. Este acúmulo culmina no influxo de cálcio (Ca) extracelular e liberação das reservas de Ca intracelulares, os quais induzem alterações estruturais e funcionais nas células, alterando os níveis séricos deste elemento (Deljou et al., 2012).

A intoxicação por monensina ocasiona danos em tecido muscular esquelético e miocárdico que podem ser mensurados por meio da dosagem da concentração sanguínea de CK (creatina quinase e cTnI (troponina cardíaca tipo I) (Varga et al., 2009). Ruminantes intoxicados após ingerirem “varredura” de fábrica de rações contaminada com ionóforos apresentaram elevação de CK e AST (aspartato amino transferase) na avaliação bioquímica (Resende et al., 2015).

Neste trabalho será relatado um surto de intoxicação por monensina, no qual um rebanho de 80 bovinos da raça Purunã recebeu uma overdose de monensina, pois o funcionário confundiu o produto com sal mineral.

MATERIAL E MÉTODOS

Em abril de 2019, em Ponta Grossa, Paraná, um lote composto por 80 novilhas com 22 meses de idade, da raça Purunã recebeu uma grande quantidade de monensina diretamente no cocho devido à confusão com sal mineral. Após a ingestão da grande quantidade do ionóforo 50 animais morreram num período de até 72 horas. As fêmeas eram sadias, criadas a pasto, destinadas à engorda. Antes do óbito, os animais apresentaram taquipneia, ataxia, anorexia, hipertermia, fraqueza muscular e decúbito. Após o início dos óbitos uma equipe de veterinários do Setor de Grandes Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná foi acionada para investigar as mortes e examinar os animais sobreviventes. Vinte e dois dias após o acidente, devido a questões burocráticas da instituição, a equipe de conseguiu se deslocar até a propriedade para avaliar os animais.

No total, 20 animais que ingeriram a monensina não diluída e possuíam sinais de intoxicação foram examinados e amostras de sangue e urina foram coletadas para realização de hemograma, exames bioquímicos e urinálise. Para tal, foram utilizados tubos com EDTA K2 (BD Vacutainer®) e sem anticoagulante e coletores universais. O sangue foi coletado por meio da punção da veia coccígea e a urina por meio de micção espontânea com massagem vulvar. As

novilhas com sinais de intoxicação receberam tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) na propriedade.

Foram coletadas amostras de sangue de 20 novilhas e de urina de seis animais. Muitos animais não urinaram no tronco, o que impediu a obtenção de um número maior de amostras.

A análise das amostras foi realizada no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná, tendo como base os parâmetros hematológicos e bioquímicos citados por Kaneko et al. (2008), como demonstra a Tabela 1 com valores de referência para exames bioquímicos.

As análises bioquímicas foram realizadas em analisador automático BS-200 da Mindray®, utilizando kits Kovalent (Kovalent do Brasil Ltda - São Gonçalo - RJ). Já os exames de hemograma, e os esfregaços sanguíneos foram corados conforme a técnica de segundo May-Grumwald-Giemsa (Newprov®).

RESULTADOS

Dentre as enzimas relacionadas à função renal, a ureia foi a que apresentou alterações de concentração nos soros mais evidentes, 65% (13) dos animais sobreviventes apresentaram elevação e 10 % (2) diminuição. Já, quanto à creatinina, apenas um animal apresentou elevação.

Oitenta por cento dos animais avaliados estavam com elevação de GGT (Gama glutamil transferase), quatro estavam com a AST (aspartato aminotransferase) elevada e nove com esta enzima com valores reduzidos. Notou-se também a diminuição da albumina no soro de oito animais. Cinco novilhas estavam com elevação de creatina quinase (CK) no plasma.

Tabela 1: Resultados bioquímicos de 20 bovinos sobreviventes 22 dias após a intoxicação acidental por monensina.

Exame/ Animal	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Média	Mediana	Valores de Referência
Creatinina mg/dl	1	1,2	1	1,3	1,4	1,1	1,3	1,3	1,7	1,3	1,4	1,4	1,7	1,1	1,1	1,5	1,3	2,3	1,7	2	1,405	1,3	1,0-2,0
Ureia mg/dL	15,9	27,7	25,4	28,2	42,1	45,1	18,1	26,9	36,3	40,3	33,3	46,8	31,4	21,2	32,1	41,1	35,5	80,9	66,2	58,7	37,66	34,4	20-30
GGT U/L	28,7	25,2	21,7	23,9	23,4	71,6	19,1	22,9	20,7	15,6	24	21,9	16,6	21,4	18,7	23,8	21,5	17,3	16,9	21	23,795	21,6	6,1-17,4
AST/U/L	1270,1	70,6	368,9	166,7	90,1	73	63,1	75,7	81,8	65,2	77,9	86,1	81,3	62,2	81	81,9	72,7	5,6	151,6	6,2	151,585	79,5	78-132
Albumina g/dL	2,2	2,8	2,6	2,5	2,5	2	2,8	2,9	2,8	2,6	2,9	2,8	2,7	2,3	2,6	2,4	2,9	2,8	2,5	2,2	2,59	2,6	2,6 – 3,7
CK UI/L	1570,7	111,3	566,7	236,6	156,3	2575,4	90,4	116,2	172,7	105,7	116,5	188	135,8	123,4	79,5	116,7	107	38364	1057,8	450,5	2322,06	146,1	0-350

*Valores de referência com base em Kaneko et al. (2008).

Tabela 2: Resultados do hemograma de 20 bovinos sobreviventes, 22 dias após intoxicação por monensina.

Exame/Animal	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Valores de Referência
Hemácias	8,19	10,3	8,43	9,1	7,31	7,68	6,62	7,96	9,34	9,6	8,65	8,12	8,93	8,54	6,72	6,78	7,71	10,68	7,75	6,47	5-10
Ht (%)	30	35	42	39	32	40	34	37	47	42	39	41	40	36	31	32	44	51	39	30	22-33%
Hemoglobina	11,2	10	11,9	11,4	9,4	11,2	10,2	10,9	13,8	12,1	11,8	12,4	12	10,6	9,6	10,2	10,4	14,3	11,4	8,8	8-15
PPT	8,2	7,2	8,2	7	7,2	7	7,2	8,6	8,2	7,6	7,6	8,6	7,6	7,2	7,6	7,2	8	7,2	7,6	7,6	6,5-7,5
Fibrinogênio	0,2	0,2	0,6	0,2	0,2	0,2	0,4	0,4	0,2	0,4	0,4	0,4	0,4	0,2	0,4	0,2	0,2	0,2	0,2	0,4	0,3-0,7
Plaquetas	512	552	289	236	Ag	Ag	566	636	Ag	320	376	896	Ag	588	Ag	Ag	584	Ag	Ag	Ag	160-650
Leuc. Totais	20400	17800	15100	18200	10600	32100	13200	17200	11300	10200	12600	17400	11600	11100	15900	8000	11400	21800	18900	16700	4900-12000
Segmentados	83	25	33	33	24	72	46	44	23	24	21	12	14	29	26	14	33	47	44	11	18-63
Bastonetes	1	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1	2	1	-	1	-	-	3	-	-	0-2
Metamielócitos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	0
Linfócitos	14	68	62	63	67	26	54	52	72	74	77	77	76	63	63	83	54	49	55	87	16-56
Eosinófilos	-	4	4	1	8	-	-	2	5	-	1	5	8	8	-	3	13	-	-	1	0-9
Monócitos	2	3	-	3	1	2	-	1	-	2	-	4	1	-	6	-	-	1	1	1	0-8
Basófilos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0-3

*Ht: Hematócrito; PPT: proteína plasmática total.

**Valores de referência com base em Kaneko et al. (2008).

Tabela 3: Resultados da urinálise de seis bovinos sobreviventes 22 dias após intoxicação por monensina.

Exame/Animal	3	4	5	6	7	8	Valores de Referência
Volume ml	60	40	20	18	5	20	-
Cor	Amarelo palha	Amarelo palha	Amarelo palha	Amarelo	Castanho claro	Amarelo palha	Amarelo palha, amarelo
Aspecto	Límpido	Límpido	Límpido	Levemente turvo	Turvo	Levemente turvo	Límpido
Densidade	1,01	1,014	1,012	1,028	1,006	1,002	1,02-1,05
PH	6,5	6	9	8	7	7	7,4-8,4
Proteína	-	-	-	100 (2+)	Traços	-	-
Sangue	-	250	-	250 (4+)	250 (4+)	250(4+)	-
Glicose	-	-	Traços	-	-	-	-
Bilirrubina	-	-	-	1 +	-	-	-
Urobilinogênio	-	-	-	-	-	-	-
Corpos cetônicos	-	-	-	-	-	-	-
Nitrito	-	-	-	-	-	-	-
Bactérias	Raras	-	Raras	2+	2+	2+	-
Leucócitos	-	-	-	5 a 7/campo	1 a 2/campo	-	-
Hemácias	-	2 a 3	-	-	-	-	-
Células	2 a 3	-	Raras	-	Raras	-	-
Cel. Ep. de transição	Raras	Raras	-	8 a 10/campo	Raras	-	-
Cel. Ep. Renais	-	-	-	-	Raras	-	-
Cilindros hialinos	-	-	-	Raros cilindros granulosos	-	Raros	-
Observações	Sem RPC	Sem RPC	Sem RPC		-	-	-

*Cel.: células; ep.: epiteliais.

**Valores de referência com base em Kaneko et al. (2008).

O hemograma destes animais revelou aumento de proteína plasmática em 12 (60%) das amostras e de hematócrito em 15 (75%). Cinquenta e cinco por cento das novilhas apresentaram diminuição de fibrinogênio. No leucograma 12 (60%) animais apresentaram leucocitose, sendo seis por linfocitose.

Foi possível coletar a urina de seis animais vítimas de intoxicação para urinálise e os resultados do exame estão demonstrados na tabela 2. Nota-se que uma das amostras ainda apresentava coloração castanha e aspecto turvo. Outras alterações notáveis foram a diminuição da densidade urinária em cinco amostras, presença de sangue, células de transição, células renais, proteinúria, presença de bactérias e alteração de pH.

DISCUSSÃO

A monensina ocasiona mudanças benéficas na microbiota ruminal, favorecendo o crescimento de bactérias produtoras de ácido propiônico, reduzindo assim a produção de ácido butírico e láctico. Ademais, previne doenças parasitárias, como coccidiose e metabólicas, como acidose láctica ruminal e cetose, e, diminui a produção de metano, melhorando assim a conversão alimentar (Morais et al., 2006; Viegas et al., 2019).

Entretanto, apesar dos benefícios propostos pelo uso da monensina, deve-se ofertar o produto aos animais seguindo as dosagens recomendadas para a espécie destinada, pois ingestão maior que a recomendada pode ocasionar intoxicações fatais (Brito et al. 2020), como a do caso relatado neste artigo, no qual 50 animais morreram no período de até 72 horas após a ingestão do ionóforo.

O diagnóstico da intoxicação é realizado por meio da anamnese, na qual investiga-se a ingestão da monensina e quadro clínico pregresso, além da realização de exames hematológicos e cardiológicos. Ocorre lesão muscular e miocárdica intensas, e, por consequência pode ocorrer a elevação plasmática de creatina quinase (CK), AST e lactato desidrogenase (LDH) (Cardinet III, 1997; Marcelino et al., 2017). A CK é a enzima mais específica para o diagnóstico de lesão muscular, além da musculatura esquelética está presente também no miocárdio e no cérebro, em humanos sua elevação pode estar relacionada com o infarto agudo do miocárdio (Cardinet III, 1997; Santos, 2011). Cinco (25%)

animais sobreviventes estavam com a CK elevada, mesmo após 22 dias do acidente, indicando a gravidade da possível miosite ocasionada pela intoxicação por monensina. Outra enzima utilizada no diagnóstico de lesões musculares é a Aspartato aminotransferase (AST), que estava elevada em 20% dos animais, como indicado na tabela 1.

Em comparação à AST, a CK eleva-se mais rapidamente, demonstrando a ocorrência de lesão muscular aguda ou em processo de degeneração, já a AST, é uma enzima mais tardia, eleva-se alguns dias após a lesão (Cardinet III, 1997).

Brito et al. (2020) notaram a elevação plasmática de CK e AST em bezerros sobreviventes de intoxicação por monensina. O rebanho a que pertenciam era composto por 900 animais que receberam monensina junto a suplementação proteica e mineral por 20 dias sem a introdução gradual do suplemento na alimentação. Alguns animais deste grupo começaram a apresentar sinais de intoxicação por ionóforos como os animais deste relato, ocorrendo 20 mortes.

Rozza et al. (2007) relataram aumento de CK sanguíneo em búfalos experimentalmente intoxicados com monensina. Resende et al. (2015) relataram intoxicação em um rebanho de 144 ovinos e um lote de 33 bovinos por monensina por meio da ingestão de “varredura” de fábrica de ração. Decorridas quatro horas após a ingestão da substância iniciaram-se os óbitos dos animais. Antes do óbito os animais apresentaram sinais semelhantes aos das novilhas deste caso. Os exames de bioquímica sérica de dois ovinos 9 e 15 dias após a ingestão da “varredura” revelaram elevação da concentração de CK muscular (14.496 U/L) e cardíaca (1.098 U/L) e níveis de AST (36 U/L) normais no sangue do primeiro ovino e, elevação de CK muscular (1.060 U/L) e AST (660 U/L) na amostra do segundo animal. Tais informações reafirmam a possibilidade da concentração destas enzimas permanecer elevada no plasma mesmo decorridos mais de 15 dias após a intoxicação.

A especificidade da AST para lesões musculares é menor que da CK, pois possui atividade elevada no fígado (Cardinet III, 1997). A AST está presente em grande quantidade nos hepatócitos, sendo uma enzima de escolha para a

investigação de lesões hepáticas, mas, pelo fato de estar presente em células musculares também, não pode ser considerada hepato-específica. Para diferenciar a elevação da concentração plasmática de AST de lesões no fígado ou em musculatura sugere-se dosá-la juntamente com a CK, assim, se houver elevação desta enzima também, podemos considerar que sua origem é muscular (Allison, 2015).

Neste estudo também foram observados nove animais com a concentração plasmática de AST abaixo dos valores de referência, o decréscimo na concentração desta enzima pode ocorrer em casos de progresso de fibrose hepática (Kadima et al. 2000). Rivas et al. (2021) notaram o decréscimo de enzimas hepáticas em animais com o fígado comprometido por *Fasciola hepatica*, demonstrando que o comprometimento avançado do órgão pode ocasionar a diminuição destas proteínas no plasma. O comprometimento do parênquima hepático pode ocasionar também a diminuição da albumina (Cardoso et al. 2012), como foi notado nas amostras sanguíneas de oito novilhas intoxicadas, sendo que três apresentaram concentração abaixo dos valores de referência tanto para a albumina quanto para a AST. Como neste caso não foram coletadas amostras hepáticas dos animais acometidos pela intoxicação não houve comprovação dos danos hepáticos além das alterações nos exames de bioquímica sérica.

Além da relação com a insuficiência hepática, o nível sanguíneo da albumina também está relacionado com a quantidade de proteica da dieta, mas como possui síntese e degradação lenta pode-se levar meses para haver mudanças nos níveis plasmáticos. Quando há diminuição da albumina juntamente com a ureia, como pode-se observa no caso de um animal, pode haver relação com deficiência proteica. Contudo, quando há diminuição da albumina mantendo-se níveis de ureia normais seguidos do aumento de enzimas hepáticas pode-se suspeitar de lesão hepática (González e Scheffer, 2003). Dezeses (80%) animais do acidente apresentaram elevação de GGT, sendo que sete apresentaram essa alteração concomitante com a diminuição da albumina. Apesar da alteração plasmática da concentração de albumina e GGT, indicando dano possível dano hepático, não podemos afirmar que a ingestão da dose elevada de monensina ocasionou essas alterações, uma vez que, por se tratar

de um acidente, não sabemos exatamente o quanto de monensina cada novilha ingeriu.

A diminuição do fibrinogênio no plasma de 11 animais foi outra alteração notada. O fibrinogênio é uma proteína de fase aguda que tende a aumentar em casos de resposta inflamatória aguda ou desidratação, juntamente com o aumento da proteína plasmática. A diminuição plasmática pode ocorrer em casos de alterações hepáticas (González e Scheffer, 2003; Alisson, 2015).

Os possíveis problemas hepáticos indicados nos exames podem ser explicados pela metabolização hepática da monensina. Esse antibiótico ionóforo é metabolizado pelo fígado e grande parte de seus metabólitos são excretados pela bile (Novilla et al., 2017). França et al. (2009), em achados de necropsia de ovinos intoxicados por monensina, relataram coloração amarelada do órgão e, microscopicamente, foram observados vacuolização e afastamento de hepatócitos juntamente com focos de necrose e infiltrado inflamatório misto. Bubalinos intoxicados experimentalmente com monensina apresentaram degeneração gordurosa do fígado (Rozza et al., 2007).

Outra alteração evidente foi a elevação da ureia em 65% (13) das novilhas e da creatinina em 5% (1). O animal identificado na tabela 1 como 18 apresentou elevação concomitante de ureia, creatinina e CK. A elevação sanguínea de creatinina e ureia são indicativos de insuficiência renal (Santos, 2011). A falência renal ocorre por conta das lesões ocasionadas nos néfrons pela mioglobina, que é excretada na urina. A azotemia pode ocorrer também de forma pré-renal, em decorrência das causas que diminuem o fluxo sanguíneo renal, como a desidratação, por exemplo, ocasionando assim o aumento da ureia e creatinina no plasma (Meuten, 2015). Em dois animais a dosagem de ureia estava abaixo dos valores de referência. A diminuição da ureia juntamente com a diminuição da albumina pode indicar deficiência nutricional, principalmente proteica (González e Scheffer, 2003).

São poucos os relatos que mostram a dosagem de creatinina e ureia nos casos de intoxicação em bovinos, visto que a maioria das investigações ocorre durante a fase aguda da doença, em que ainda não há lesão renal. Neste

trabalho, as coletas das amostras foram realizadas 22 dias após o acidente, com os animais em fase de recuperação da intoxicação (Rozza et al., 2007; Varga et al., 2009; Brito et al., 2020).

Os animais intoxicados neste acidente apresentaram lesão da musculatura esquelética e miocárdica, pressuposta pela elevação de CK e AST. e, por consequência da provável mioglobinúria, apresentaram insuficiência renal aguda, demonstrada pela elevação de ureia observada em 13 animais, sendo observada a elevação de concomitante de ureia em 60% (3) dos bovinos com elevação de CK.

As alterações urinárias encontradas nas amostras, como a diminuição da densidade, a presença de sangue, células de transição, células renais e proteinúria indicam ocorrência de lesões em trato urinário. Além disso, foi notada a coloração castanha em uma das amostras, tal característica pode ter relação com mioglobinúria (Meuten, 2015).

A diminuição da densidade urinária pode ser atribuída à disfunção glomerular, na qual o néfron perde a capacidade de concentrar a urina, fazendo com que seja eliminada maior quantidade de água por via urinária (Meuten, 2015).

A proteinúria ocorre em casos de lesões em glomérulos ou túbulos renais, mas pode-se ter causas pós-renais, como cistites e urolitíases. A presença de mioglobina, hemoglobina e células na urina também ocasionam o aumento da proteína na urina (Divers, 2018). Quatro (66,66%) das mostras de urina constatarem a presença de sangue, que pode ser associada a pielonefrite, urilitíase, nefrose tubular e infarto renal. Além disso, a proteinúria é uma alteração que antecede a hipoalbuminemia e a azotemia (Meuten, 2015).

Em quatro amostras foi detectada a presença de sangue. Como a coleta foi por micção espontânea causas traumáticas relacionadas à coleta podem ser descartadas. Esta alteração pode ser atribuída a infecção, nefrose, pielonefrite, cálculos, tumores em trato urinário, cistite, estro ou coagulopatias, que são causas não traumáticas de presença de sangue em amostras urinárias (Meuten, 2015; Divers, 2018).

Foram detectados cilindros hialinos em uma amostra e granulosos em outra. Os cilindros são originários dos lúmens tubulares e apresentam forma característica, seu aparecimento na urina tem relação com disfunção renal e suas características e quantidade indicam a gravidade e estágio da doença. A presença de poucos cilindros hialinos pode ser considerada normal, principalmente em casos de urina concentrada, mas sua presença em urina mais diluída, como é o caso da amostra deste estudo, é anormal. Os cilindros granulosos são formados por células de descamação e sua presença pode indicar necrose, infarto ou pielonefrite.

CONCLUSÃO

Avaliando os resultados das urinálises junto ao caso clínico e exames bioquímicos podemos considerar que a overdose de monensina ocasionou lesões musculares e miocárdicas com elevação de CK e AST plasmáticas. A rabdomiólise pode ter ocasionado a mioglobínúria que culminou em injúria renal aguda ocasionando elevação de ureia e creatinina sanguíneas e alterações urinárias.

A ingestão de monensina em grandes quantidades por bovinos pode ocasionar intoxicações fatais ou deixar sequelas em animais sobreviventes, que podem apresentar sinais de lesão muscular e cardíaca por dias após a ingestão da sobredose do iionóforo, apresentando em exames laboratoriais elevação plasmática de CK e AST. A função renal também pode ser comprometida por consequência dessas lesões musculares que ocasionam o aumento de mioglobina na urina. Além disso, o fígado pode apresentar, ocasionando o aumento de GGT sanguíneo e diminuindo a produção de albumina e outras proteínas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLISON, R. W. Avaliação Laboratorial da Função Hepática. In.: THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2ªed. Rio de Janeiro – RJ: Editora Roca LTDA. 2015, p. 350.

ALLISON, R. W. Avaliação Laboratorial das Proteínas do Plasma e do Soro Sanguíneo. In.: THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2ªed. Rio de Janeiro – RJ: Editora Roca LTDA. 2015, p. 398 – 410.

ARMIÉN, A. G.; PEIXOTO, P. V.; DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C. H. Surto de intoxicação por narasina em suínos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro – RJ, v. 17, p. 63-68, 1997.

BARBOSA, J. D.; OLIVEIRA, C. M. C.; DOMICIANO, T. O.; OLIVEIRA, M. C.; PIRES, A. P. C.; BRITO, M. F.; MALAFAIA, P. Intoxicação por lasalocida em bezerros búfalos no Estado do Pará, Brasil. **Acta Scientiae Veterinariae**, Castanhal – PA, v. 49, n.697, p.1-5, 2021.

BENCE, A.R.; GARCÍA, J.; FERNÁNDEZ, E.; MORRELL, E.; CANTÓN, G. Hallazgos clínico-patológicos compatibles con intoxicación con ionóforos en búfalos: primer reporte en Argentina. **Revista Veterinária**. Argentina, v. 29, n. 2, p. 79-82, 2018.

BEZERRA Jr, P. S.; ILHA, M. R. S.; LANGOHR, I. M.; BARROS, C. S. L. Intoxicação experimental por monensina em equinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Santa Maria-RS, v.20, n. 3, p. 102-108, jul./set. 2000.

BRITO, E. S. A.; ANDRADE, T. G.; OLIVEIRA, C. H. S.; MOURA, V. M. B. D. Outbreak of monensin poisoning in cattle due to supplementation error. **Ciência Rural**. Santa Maria – RS, v.50, n. 11, p. 1-5, 2020.

CALDEIRA, C.; NEVES, W. S.; CURY, P. M.; SERRANO, P.; BAPTISTA, M. A. S. F.; BURDMANN, E. A. Rhabdomyolysis, Acute Renal Failure, and Death After Monensin Ingestion. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 38, n. 5, p. 1108-1112, November, 2001.

CARDINET III, G. H. Chapter 16 – Skeletal Muscle Function. In.: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 5ª ed. New York-USA: Academic Press, 1997, p. 124-128.

CARDOSO, C.; CREMERS, I.; OLIVEIRA, A. P. Spontaneous bacterial peritonitis caused by *Listeria monocytogenes*: a case report and literature review. **Annals of Hepatology**. Setúbal – Portugal, v. 11, p. 955-957, 2012.

CARVALHO, A. Q.; TRAVERSO, S. D.; CRISTANI, J. **Intoxicação por Salinomomicina em suínos do estado de Santa Catarina**. 2019. 74. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Centro de Ciências Agroveterinárias, Universidade do Estado de Santa Catarina, Lages – SC, 2019.

DAVIS, J.L.; GOOKIN, J.L. Capítulo 42 – Fármacos Antiprotozoários. In: RIVIERE, J.E.; PAPICH, M.G. **Farmacologia e Terapêutica Veterinária**. 10ªed. Rio de Janeiro-RJ: **Editora Guanabara Koogan Ltda.**, 2018. p. 915-916.

DECLOEDT, A.; VERHEYEN, T.; DE CLERCQ, D.; SYS, S.; VERCAUTEREN, G.; DUCATELLE, R.; DELAHAUT, P.; VAN LOON, G. Acute and Long-Term Cardiomyopathy and Delayed Neurotoxicity after Accidental Lasalocid Poisoning in Horses. **Journal Veterinary Internal Medicine**. Belgium, v.26, p. 1005-1011, 2012.

DELJOU, M.; MOHRI, M.; ASLANI, M. R.; HEIDARPOUR, M.; MOVASSAGHI, A. R. The effect of subacute intoxication of monensin on minerals and trace elements in goats. **Comparative Clinical Pathology**. London, V. 23, p. 311-315, 2012.

DIVERS, T. J. Chapter 11 – Urinary Tract Diseases. In.: PEEK, S. F.; DIVERS, T. J. **Rebhun's Diseases of Dairy Cattle**. Third Edition. St. Louis, Missouri: ELSEVIER, 2018, p. 526-529.

FERREIRA, A.J.P.; PIZARRO, L.D.C.R. 45 – Agentes Antiprotozoários. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 6ªed. Rio de Janeiro-RJ: **Editora Guanabara Koogan Ltda.**, 2017. p. 585-586.

FRANÇA, T. N.; NOGUEIRA, V. A.; YAMASAKI, E. M.; CALDAS, S. A.; TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V. Intoxicação acidental por monensina em ovinos no Estado do Rio de Janeiro. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro – RJ, v.29, n. 9, p. 743-746, setembro, 2009.

GANDRA, J. R.; RENNÓ, F. P. **Avaliação do uso de monensina sódica em rações de vacas leiteiras: desempenho produtivo e resíduos no leite**. 93f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Programa de Pós-graduação em Nutrição e Produção Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, Pirassununga – SP, 2009.

GONZÁLEZ, F. H. D.; SCHEFFER, J. F. S. Perfil Sanguíneo: Ferramenta de Análise Clínica, Metabólica e Nutricional. **Anais do I Simpósio de Patologia Clínica Veterinária da Região Sul do Brasil**. Porto Alegre, p. 73-89, 2003.

KADMA, B. K.; GYANG, E. O.; SAROR, D. I.; ESIEVO, K. A. N. Serum biochemical values of *Trypanosoma vivax*-infected cattle and the effects of lactose in saline infusion. **Veterinarski Arhiv**. Croatia, v. 70, n. 2, p. 67-74, 2000.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 6th edition. Elsevier, 2008.

KOUYOUMDJIAN, J. A.; MORITA, M. P. A.; SATO, A. K.; PISSOLATTI, A. F. Fatal Rhabdomyolysis after acute sodium monensin (Rumensin®) toxicity – Case report. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**. São José do Rio Preto-SP, v. 59, n. 3-A, p.596-598, 2001.

LUCENA, R. B.; FIGHERA, R. A.; TESSELE, B.; GIARETTA, P. R.; BARROS, C. S. L. Surto de intoxicação por salinomicina em chinchilas (*Chinchilla lanígera*). **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Santa Maria – RS, v. 32, n. 1, p. 43-48, 2012.

MACHADO, M.; ANDRADE, L. R.; MORAES, D. D. A.; CASTRO, M. B.; TEIXEIRA NETO, A. R.; KELLER, K. M.; SOTO-BLANCO, B.; CÂMARA, A. C. L. Intoxicação por antibióticos ionóforos e elucoencefalomalácia concomitantes pelo consumo de ração comercial contaminada em equinos. **Acta Scientiae Veterinariae**. Brasília-DF, v. 46 , n.336, p. 1-6, 2018.

MARCELINO, N. F.; PINHEIRO, V. T. P.; QUEIROZ, P. J. B.; CUNHA, P. H. J.; OLIVEIRA, C. H. S. Intoxicação por monensina em bovinos associada a suplementação mineral proteica de umidade baixa. **Revista Acadêmica Ciência Animal**. Goiás –GO, v. 15, p. 73-74, 2017.

MCART, J. A. A.; DIVERS, T. J.; PEEK, S. F. Chapter 15: Metabolic Diseases. In.: PEEK, S. F.; DIVERS, T. J. **Rebhun's Diseases of Dairy Cattle**. Third Edition. St. Louis, Missouri: ELSEVIER, 2018, p. 722.

MENESES, R. M.; CARVALHO, A. U. Síndrome do Fígado Gorduroso e Cetose em Bovinos. In.: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; LEMOS, R.; BORGES, J. R.; MENDONÇA, F. S.; MACHADO, M. **Doenças de Ruminantes e Equídeos**. 4ª ed - Vol II. São Paulo – SP: Editora MedVet, 2023, p. 378-386.

MEUTEN, D. Avaliação e Interpretação Laboratorial do Sistema Urinário. In.: THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2ªed. Rio de Janeiro – RJ: Editora Roca LTDA. 2015, p. 278-305.

MORAIS, J. A. S.; BERCHIELLI, T. T.; REIS, R. A. 18 – Aditivos. In.: BERCHIELLI, T. T.; PIRES, A. V.; OLIVEIRA, S. G. **Nutrição de Ruminantes**. 1ªed. JABOTICABAL – SP: ABDR, 2006. 540-549.

NICODEMO, M. L. F. Uso de Aditivos na Dieta de Bovinos de Corte. **Embrapa – Documentos 106**, Campo Grande – MS, 2001.

NOVILLA, M. N.; McCLARY, D.; LAUDERT, S. B. Ionophores. In: **Reproductive and Developmental Toxicology**. 2 .ed. Elsevier, Academic Press: Oxford, 2017.

OLIVEIRA, D.M.C.; STASI, L.C.D. Capítulo 4 – Antiprotozoários, Seção VIII – Fármacos Antiparasitários. In: BARROS, C.M.; STASI, L.C.D. **Farmacologia Veterinária**. 1ªed. Barueri-SP: Editora Manole, 2012. p. 504.

PAVARINI, S. P.; WOUTERS, F.; BANDARRA, P. M.; SOUZA, F. S.; DALTO, A. G. C.; GOMES, D. C.; CRUZ, C. E. F.; DRIEMEIER, D. Surto de intoxicação por monensina em avestruzes e equinos no sul do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Porto Alegre –RS, v.31, n. 10, p. 844-850, 2011.

POSSATI, C. D.; HADDADE, I. R.; KILL, J. L.; HAESE, D.; CHAMBELA NETO, A.; SIMON, C. P.; ROCHA, I. A.; NASCIMENTO, J. V. M.; GARCIA, W. A. Monensina sódica sobre vacas em fase inicial de lactação: produção de leite e peso vivo. **Ciência Rural**. Santa Maria –RS, V. 45, N.1, P. 9297, 2015.

RESENDE, A. E.; LIMA, P. A.; VARASCHIN, A. S.; BEZERRA JÚNIOR, P. S.; WOUTERS, A. T. B.; SEIXAS, J. N. Intoxicação por antibiótico ionóforo em ruminantes alimentados com varredura de fábrica de ração – relato de caso. **Veterinária Notícias**. Uberlândia, v. 21, n. 2, p. 28-32, 2015.

RIVAS, R. E. C.; PAZ-CALDERÓN NIETO, M.; BAÑALES, J. A. B.; PÉREZ, A. L. Fasciolosis effects on the metabolic profile in Creole cattle in Mexico. **Archivos Latinoamericanos de Produccion Animal**. Puebla-México, a. 29, p. 59 – 65.

ROZZA, D. B.; CORRÊA, A. M. B.; LEAL, J. S.; BANDARRA, P. M.; GUAGNINI, F. S.; RAYMUNDO, D. L.; DRIEMEIER, D. Intoxicação experimental por monensina em Búfalos e Bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 27, n. 4, p. 172-178, Abril. 2007.

SANTOS, L. C. Capítulo 7 – Bioquímica. In.:_. **Laboratório Ambiental**. 2ª ed. Cascavel-PR: Edunioeste, 2011, p. 181-183.

VARGA, A.; SCHOBBER, K.E.; HOLLOMAN, C. H.; STROMBERG, P. C.; LAKRITZ, J.; RINGS, D. M. Correlation of Serum Cardiac Troponin I and Myocardial Damage in Cattle with Monensin Toxicosis. **Journal Veterinary Internal Medicine**. Columbus-Ohio, v. 23, p. 1108 – 1016, 2009.

VIANA, F. A. B. Valores bioquímicos e hematológicos de mamíferos domésticos. In.:_. **Guia Terapêutico Veterinário**. 4ªed. Lagoa Santa – MG: Gráfica e Editora CEM, 2019, p. 417.

VIEGAS, C. R.; ALMEIDA, J. C. C.; ARAUJO, R. P. **Aditivos Ionóforos e Não Ionóforos na Dieta de Tourinhos na Fase de Recria e Terminação**. 75f. Tese (Doutorado em Zootecnia) – Instituto de Zootecnia, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2019.

ZAVALA, G.; ANDERSON, D. A.; DAVIS, J. F.; DUFUR-ZAVALA, L. Acute Monensin Toxicosis in Broiler Breeder Chickens. **Summarized from Avian Diseases**. V. 55, n.3, p. 516-521, 2011.

CAPÍTULO III

EXAMES ECOCARDIOGRÁFICOS E ELETROCARDIOGRÁFICOS EM NOVILHAS INTOXICADAS PELA MONENSINA

EXAMES ECOCARDIOGRÁFICOS E ELETROCARDIOGRÁFICOS EM NOVILHAS INTOXICADAS PELA MONENSINA

Palavras-chave: cardiologia de ruminantes; antibióticos Ionóforos; intoxicação; miocardite.

RESUMO

Este estudo tem o objetivo de relatar um acidente em que um lote de novilhas da raça Purunã foi intoxicado acidentalmente por monensina, em que 50 animais vieram a óbito num período de até 72 horas. Após 22 dias 18 animais sobreviventes foram avaliados por meio de exames ecocardiográficos e eletrocardiográficos. Os principais achados foram a diminuição da fração de ejeção (FE) e da fração de encurtamento (FS) em seis animais, estes parâmetros são indicadores de função sistólica, demonstrando que a ingestão de doses acima da recomendada de monensina para a espécie bovina pode ocasionar lesões miocárdicas que alteram a função cardíaca.

INTRODUÇÃO

A monensina é um antibiótico ionóforo poliéter produzido pelo fungo *Streptomyces cinnamonensis*, o qual foi descoberto na década de 1950 e hoje é utilizado como aditivo na produção animal, pois auxilia no ganho de peso e na prevenção de doenças em ruminantes (Nagaraja et al., 1997; Salman et al., 2006; Ferreira; Pizarro, 2017).

Nos bovinos a ação da monensina ocorre no rúmen, realizando uma seleção na microbiota ruminal, que culmina na diminuição da produção de ácido acético, láctico e butírico e no aumento da de ácido propiônico. O uso deste ionóforo ocasiona melhora no metabolismo do nitrogênio e previne doenças como a acidose láctica ruminal, a cetose e a coccidiose (Nicodemo, 2001; Morais et al., 2006; McArt, et al., 2018; Viegas et al., 2019).

Esta classe de antibióticos age a nível celular, pois possui a capacidade de se difundir na membrana das células e alterar o transporte de íons, permitindo

que ocorra de forma passiva, principalmente dos íons sódio e potássio. Além disso, transportam cátions de metais alcalis através da membrana pela formação de complexos lipofílicos. Essa modificação na membrana ocasiona alteração do pH no interior da célula, levando à exaustão energética devido ao comprometimento da produção de adenosina trifosfato (ATP) pelas mitocôndrias. Outra consequência dessas alterações é o influxo de água na célula (Oliveira; Stasi, 2012; Ferreira; Pizarro, 2017; Davis; Gookin, 2018).

Contudo, apesar da suplementação de antibióticos ionóforos ser benéfica aos animais, a ingestão de doses superiores às recomendadas para cada espécie ou o oferecimento a espécies para as quais não existe indicação pode gerar intoxicações fatais (Davis; Gookin, 2018). As intoxicações geralmente ocorrem de maneira não intencional, devido ao oferecimento acidental de doses acima das recomendadas para a espécie, ou ao oferecimento à animais não habituados com a ingestão do suplemento (Bezerra Jr. et al, 2000; Thompson; Goodrich, 2018; Brito et al., 2020).

Os sinais de intoxicação por ionóforos são semelhantes em diversas espécies apresentando-se como apatia, inapetência, anorexia, sudorese, tremores, cólicas, ataxia, dispneia, sialorreia, claudicação, congestão de mucosas, fraqueza muscular, hipertermia e, até mesmo, aborto quando gestantes (Nicodemo, 2001; Rozza et al., 2007; França et al., 2009; Machado et al., 2018; Brito et al., 2020).

As alterações histopatológicas frequentemente encontradas são lesões degenerativo-necróticas em musculatura, tanto esquelética quanto cardíaca. No miocárdio ocorre substituição de fibras musculares por tecido conjuntivo fibroso, inflamação intersticial mononuclear, perda de estrias musculares e aumento da eosinofilia citoplasmática (França et al., 2009; Barbosa et al., 2021).

Devido às alterações cardíacas ocorre também o aumento da concentração sanguínea de Troponina Cardíaca I (cTnI) em bovinos e equinos, podendo a sua dosagem ser utilizada como forma de mensurar a gravidade de lesão cardíaca. (Varga et al., 2009; Decloedt et al., 2012).

Exames de ecocardiograma e eletrocardiograma são técnicas de diagnóstico não invasivas, normalmente utilizadas em pequenos animais ou em equinos (Hallowell et al., 2007; Netto, 2020). Contudo, têm sido úteis na avaliação cardíaca de ruminantes intoxicados por monensina. O ECG é relativamente simples e básico para a avaliação do coração, com ele pode-se analisar o ritmo cardíaco, podendo observar arritmias. Já o ecocardiograma é um exame que permite uma avaliação dinâmica da função e estruturas do coração (Lightowler, 2011; Peek; Buczinski, 2018).

Varga et al. (2009) identificaram a ocorrência de elevação na concentração plasmática de cTnI juntamente com a diminuição da fração de encurtamento observada no exame ecocardiográfico de bovinos intoxicados experimentalmente por monensina.

Tendo como base as lesões cardíacas ocasionadas pela intoxicação monensina, este trabalho tem como objetivo relatar as principais alterações observadas em exames de ecocardiograma e eletrocardiograma de novilhas da raça Purunã acidentalmente intoxicadas por monensina na região dos Campos Gerais do Paraná.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais Intoxicados

Em 2019 um lote composto por 80 novilhas de 22 meses de idade da raça Purunã, situadas na região dos Campos Gerais, Paraná, ingeriu acidentalmente monensina, a qual foi oferecida no cocho de maneira inadvertida. Destes animais, 50 vieram a óbito dentro de 72 horas após ingestão. Decorridos 22 dias do acidente uma equipe de Médicos Veterinários da Universidade Federal do Paraná foi até o local e realizou avaliações clínicas, laboratoriais, além de exames eletrocardiográficos e ecocardiográficos em 18 bovinos sobreviventes.

Grupo controle

Seis novilhas da raça Purunã, híbridas, com 22 meses de idade passaram por exames de ecocardiograma e eletrocardiograma também, como grupo controle para determinação de parâmetros ecocardiográficos de referência da raça, pois os animais Purunã possuem componentes genéticos dos cruzamentos das raças Charolês, Aberdeen Angus, Caracu e Canchin, que lhe deram origem.

Exame ecocardiográfico

Os exames foram realizados pela equipe de Cardiologia Veterinária da UFPR, composta por alunos da pós-graduação, habituados a realizar exames cardiológicos em pequenos animais. Os exames ecocardiográficos foram realizados de acordo com a técnica descrita por Buczinski (2009), com os animais em posição quadrupedal com o membro torácico direito levemente estendido cranialmente, contidos em tronco de contenção específico para bovinos, com aparelho de ultrassom portátil Samsung U6 e transdutor Samsung P2-4 (2-4 MHz). Para a realização adequada do exame, a região do terceiro ao quinto espaço intercostal direito foi depilada, a fim de melhorar o contato do aparelho com a pele. Após a retirada dos pelos foi feita a limpeza da região com água e aplicado álcool e gel para ultrassom para exame ecocardiográfico.

Durante o exame foram capturados imagens e vídeos em modo-B e em modo-M. O modo-B refere-se a imagens bidimensionais, por meio das quais são possíveis fazer análises qualitativas do órgão e quantitativas por meio de medidas. O modo-M é obtido a partir da imagem bidimensional, neste modo um feixe de ultrassom unidimensional foca em uma porção pequena para a visualização da região em movimento. Este último modo descrito permite dimensionar espessura de paredes, tamanho de câmaras, movimentação das paredes durante a sístole e a diástole, dimensões de grandes vasos e movimento de válvulas (Boon, 2011).

Na avaliação ecocardiográfica dos animais foi realizado um corte longitudinal, no qual é possível avaliar a estrutura das quatro câmaras cardíacas

(ventrículo esquerdo e direito, átrio esquerdo e direito), assim como a saída do ventrículo esquerdo com a valva aórtica e a saída do ventrículo direito com a valva pulmonar e tronco pulmonar. Além disso, também foi possível visualizar três cortes transversais, um deles a nível dos ventrículos, sendo possível a observação dos músculos papilares, outro para avaliação de diâmetro do átrio esquerdo e da aorta e um terceiro que possibilitou a avaliação da artéria pulmonar.

Eletrocardiograma

O exame de eletrocardiograma foi realizado com o aparelho de eletrocardiograma inPulse – Incardio com os animais em posição quadrupedal, em tronco de contenção próprio para a espécie, utilizando o sistema de monitoramento “base-ápice”, mais adequado para a espécie. Para a avaliação dos parâmetros foram adotados os valores de referência para vacas holandesas propostas por Cedeno et al. (2016).

RESULTADOS

Onze animais do grupo intoxicado apresentaram elevação significativa da frequência cardíaca durante a realização do exame de ecocardiograma e, durante a realização do eletrocardiograma, nove estavam com a frequência cardíaca elevada.

Em avaliação do corte transversal de ventrículo esquerdo em plano papilar no modo-M, representado nas figuras 1 e 2, sete novilhas apresentaram alteração de dimensão de ventrículo esquerdo durante a diástole, sendo que 57,14% (quatro) estavam com aumento. Três destes animais também apresentaram aumento desta câmara cardíaca durante a sístole. O septo interventricular permaneceu sem alterações em todos os animais durante a diástole, mas durante a sístole cinco apresentaram diminuição de espessura do

septo e 22,2 % (quatro) apresentaram aumento da espessura em relação aos valores de referência.

Tabela 3: Valores de média, mediana, variância e desvio padrão de medidas encontradas em exames de ecocardiograma de seis novilhas saudáveis da raça Purunã (grupo controle).

Parâmetro	Variância	Desvio Padrão	Média	Mediana
FC (bpm)	547,37	23,39	84,17	74
SIVd (mm)	4,41	2,09	15,91	15,85
VEd (mm)	53,75	7,33	78,18	80,1
PLVEd (mm)	1,86	1,36	15,28	15,8
SIVs (mm)	11,09	3,33	24,72	24,15
VEs (mm)	110,25	10,5	47,22	47,5
PLVEs (mm)	18,71	4,32	24,95	24,15
FE (%)	123,22	11,1	68,19	67,35
FS(%)	83,06	9,11	40,14	38,74
E-septo (mm)	20,32	4,51	11,62	10,7
AE (mm)	141,41	11,89	58,05	55,72
Ao (mm)	54,11	7,35	48,96	1,2
AE/Ao	0,03	0,18	1,19	1,03
PV Vmáx (cm/s)	205,89	14,35	124,35	122,27
PV PGMáx (mmHg)	2,05	1,43	6,25	5,99

Abreviações: FC, frequência cardíaca; SIVd, diâmetro do septo interventricular em diástole; VEd, diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole; PLVEd, diâmetro da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole; SIVs, diâmetro do septo interventricular em sístole; VEs, diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole; PLVEs, diâmetro da parede livre do ventrículo esquerdo em sístole; FE, fração de ejeção; FS, função sistólica; E-septo, ponto de separação septal; AE, átrio esquerdo; Ao, aorta; AE/Ao, relação átrio esquerdo/aorta; PV Vmáx, velocidade máxima de fluxo em artéria pulmonar; PV PG máx, pressão, Pressão máxima de artéria pulmonar.

Tabela 4: Achados Ecocardiográficos em 16 novilhas da raça Purunã, 22 dias após intoxicação accidental por monensina.

Animal	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	Valores de referência
FC (bpm)	77	106	145	121	100	104	84	124	104	96	108	104	118	66	107	77	-	-	52 a 112
SIVd (mm)	16,6	15	13,4	17,8	14,3	17,8	19	13,5	13,9	15,1	18,2	20,6	14,3	16	16,6	19,6	17	17,2	12 a 20
VEd (mm)	82,4	78,4	78,4	88,2	72,1	73,1	87,1	68,9	91,1	78,4	86,3	80,8	75,2	79,3	71,3	83,8	83,1	71,8	74 a 85
PLVED (mm)	18,2	13,5	15,1	14,3	14,3	15,1	14,3	16,6	17,8	15,1	15,8	23,8	13,5	18,7	15,8	17,8	15,2	14,7	12 a 16
SIVs (mm)	26,9	21,4	16	19,6	27,7	23,2	22,2	29,3	30,7	26,7	19	31,7	23,8	26,7	19	29,4	22	19,8	21 a 29
VEs (mm)	57,8	53,1	57,9	67,7	44,4	55,2	60,2	31,7	49,5	54,4	69,7	52,3	52,3	54,4	49,9	45,4	63,2	53	40 a 60
PLVEs (mm)	25,3	23	28,5	19,6	23,8	23,2	23,8	29,3	35,6	26,7	22,2	26,9	19	29,4	24,6	36,5	22,7	19,6	20 a 30
FE (%)	55,04	58,81	49,62	44,65	67,24	47,05	56,47	83,78	74,87	56,47	38,04	62,78	56,37	57,55	55,77	75,22	45,9	49,2	51 a 84
FS (%)	29,81	32,32	26,14	23,23	38,46	24,39	30,91	54,02	45,65	30,68	19,27	35,29	30,53	31,46	30	45,74	24	26	27 a 54
E-septo (mm)	8,7	21,4	17,8	16,9	8,7	15,1	9,5	13,5	12,9	8	8,7	9,5	10,3	10,7	12,7	11,6	15,7	10,7	7 a 12
AE (mm)	68,5	56,15	65,5	59,05	50,65	55	65,2	58,25	65,35	56,05	54,35	66,5	57,2	67,45	64,35	59,65	60,4	60,4	46 a 62
Ao (mm)	55,05	46,85	62,75	48,9	49,3	51,25	53,05	46,65	54,9	51,55	47,4	56,1	46,8	50,75	54,5	58,15	46,1	46,1	46 a 61
AE/Ao média	1,24	1,19	1,04	1,21	1,03	1,07	1,21	1,25	1,19	1,09	1,15	1,18	1,22	1,33	1,18	1,02	1,31	1,31	1,6
PV Vmáx (cm/s)	-	101,25	104,69	129,79	-	90,96	99,97	-	100,83	101,25	93,1	129,2	82,81	89,67	111,51	137,83	97	103	120 a 128
PV PGmáx (mmHg)	-	4,1	4,38	6,74	-	3,31	4	-	4,07	4,1	3,47	6,68	2,74	3,22	4,97	7,6	3,76	4,24	5 a 8

*Abreviações: FC, frequência cardíaca; SIVd, diâmetro do septo interventricular em diástole; VEd, diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole; PLVED, diâmetro da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole; SIVs, diâmetro do septo interventricular em sístole; VEs, diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole; PLVEs, diâmetro da parede livre do ventrículo esquerdo em sístole; FE, fração de ejeção; FS, fração de encurtamento; E-septo, ponto de separação septal; AE, átrio esquerdo; Ao, aorta; AE/Ao, relação átrio esquerdo/aorta; PV Vmáx, velocidade máxima de fluxo em artéria pulmonar; PV PG máx, pressão, Pressão máxima de artéria pulmonar.

**Osvalores de referência foram determinados com base nos resultados obtidos no grupo controle

A avaliação do ventrículo esquerdo em plano mitral, demonstrado na figura 2 mostrou aumento da separação septal do ponto E (E-septo) em oito (44,44%) novilhas.

Seis animais (33,3%) apresentaram diminuição da fração de ejeção e da função sistólica. Oito novilhas apresentaram aumento no valor de separação de ponto septal, corte representado pela figura 3.

Outras alterações observadas foram em relação ao fluxo sanguíneo na artéria pulmonar. A velocidade estava diminuída em cinco animais e a pressão estava reduzida em 61,11 % (11) das novilhas. Em três animais não foi possível aferir os parâmetros relacionados à artéria pulmonar devido ao temperamento destes animais que não eram habituados à contenção para o exame.

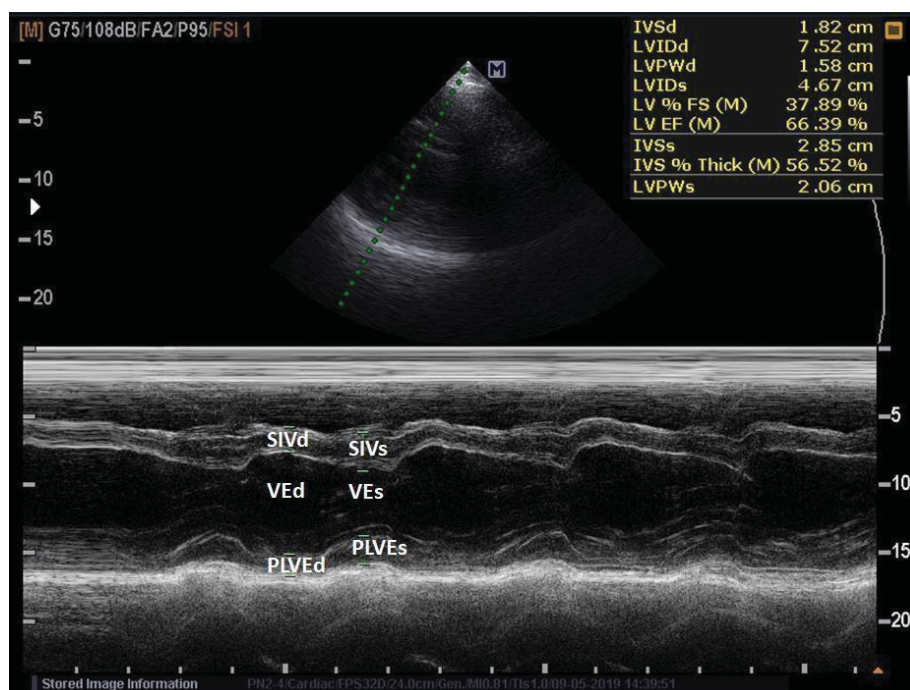


Figura 1: Avaliação em modo-M de ventrículo esquerdo em plano papilar em novilha intoxicadaa acidentalmente por monensina, evidenciando septo interventricular em diástole e sístole (SIVd e SIVs), câmara ventricular esquerda em diástole e sístole (VEd e VEs) e parede ventricular esquerda e, diástole e sístole (PLVEd e PLVEs).

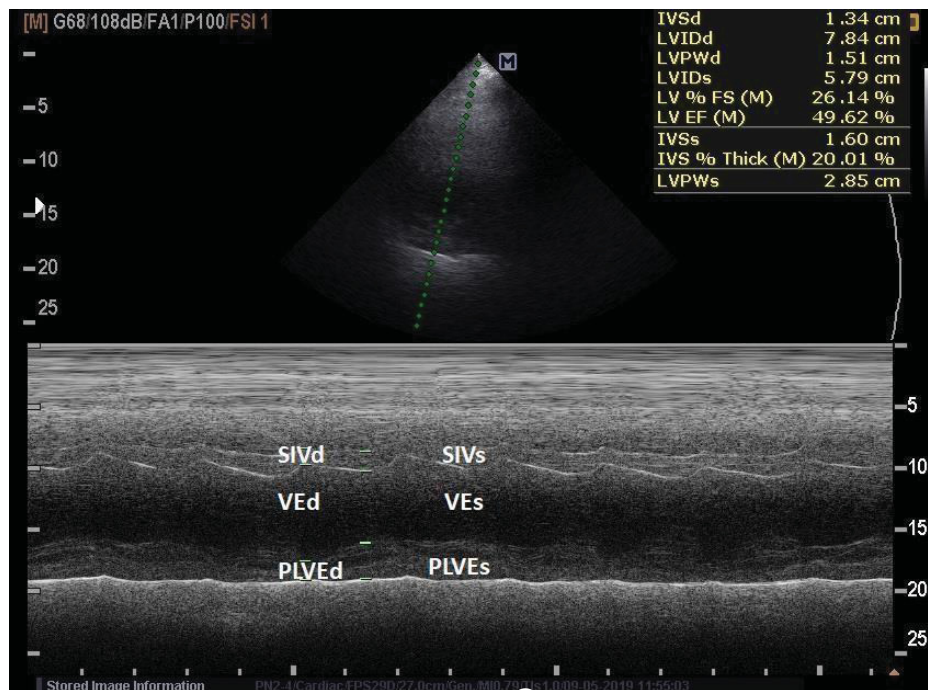


Figura 2: Avaliação em modo-M de ventrículo esquerdo em plano papilar de novilha intoxicada acidentalmente por monensina, apresentando alteração de fração de encurtamento.

*SIVd, septo interventricular em diástole; SIVs, septo interventricular em sístole; VEd, ventrículo esquerdo em diástole; VEs, ventrículo esquerdo em sístole; PLVEd, parede livre de ventrículo esquerdo em diástole; PLVEs, parede livre de ventrículo esquerdo em sístole.

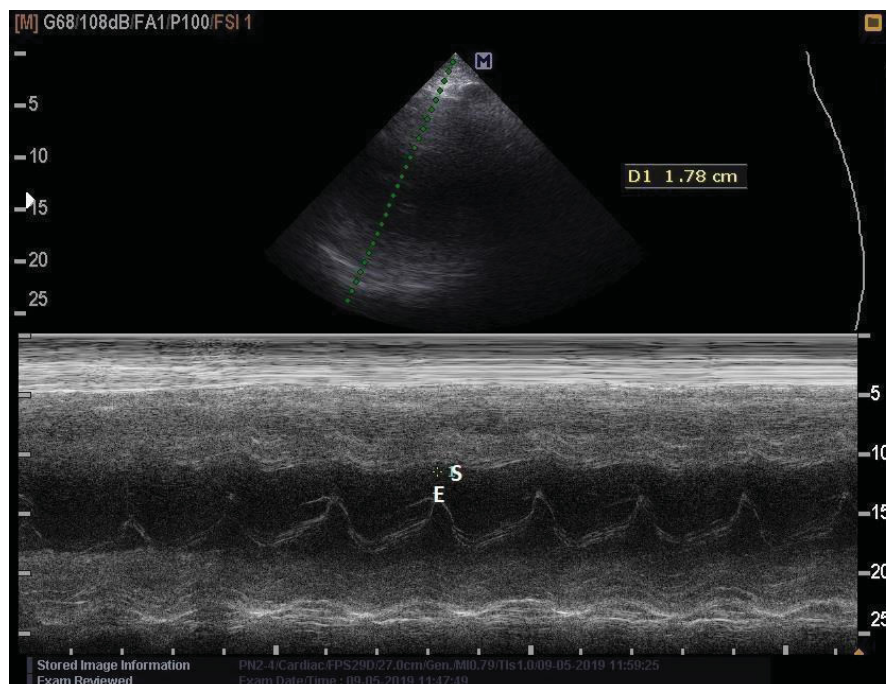


Figura 3: Avaliação em modo-M do ventrículo esquerdo em plano mitral, evidenciando a separação septal (S) do ponto E (E), imagem obtida de novilha intoxicada acidentalmente por monensina.

A relação de tamanho do átrio esquerdo com a artéria aorta, possível de ser visualizada e medida no corte transversal na altura da base cardíaca, como mostra a figura 4, estava aumentada em oito animais.

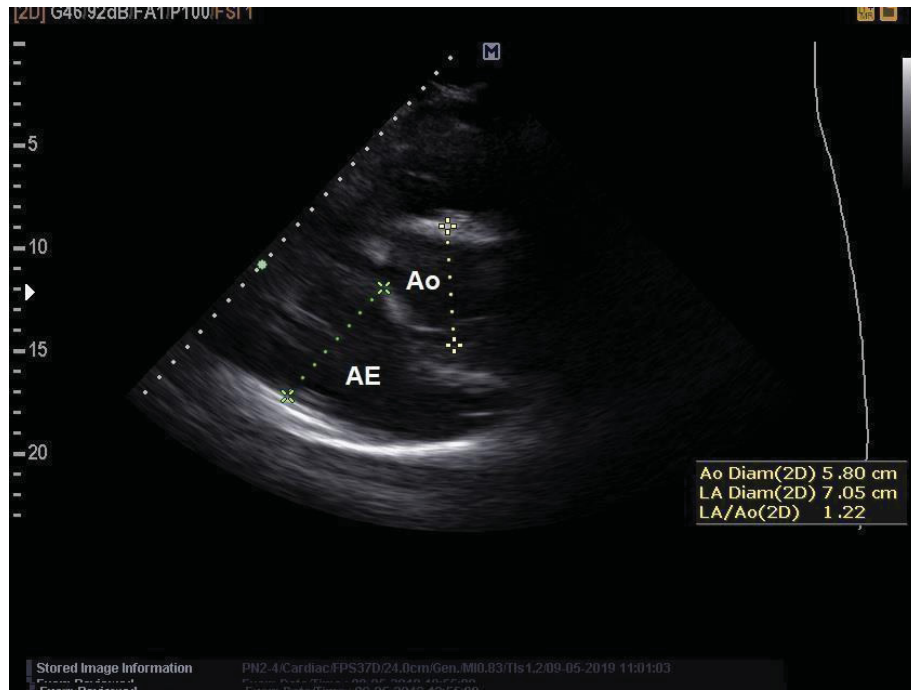


Figura 4: Avaliação em modo-B de corte ecocardiográfico transversal em altura de base cardíaca evidenciando átrio esquerdo (AE) e artéria aorta (Ao). Imagem obtida em exame de novilha intoxicada acidentalmente por monensina.

Foi possível realizar a avaliação eletrocardiográfica em 16, constatando ritmo cardíaco sinusal em 13 dos indivíduos e arritmia sinusal no restante. Quatro novilhas estavam com taquicardia durante o exame.

Tabela 3: Achados em eletrocardiograma de 16 novilhas da raça Purunã 22 dias após intoxicação accidental por monensina.

Animal	1	2	4	5	6	7	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Valores de Referência
Ritmo	S	S	S	S	S	AS	S	S	S	S	S	S	S	S	AS	AS	S / AS
FC média (bpm)	72	101	117	114	105	74	140	86	110	119	100	112	66	102	65	71	52 a 112
Onda P	Po	Po	Bi	Po	Po	Bi	Bi	Po	Po	Po	Po	Po	Bi	Po	Pos	Bi	Positiva
Duração P (ms)	80	80	100	72	70	118	58	84	64	70	110	88	86	62	82	102	0 a 130
Intervalo PR (ms)	152	150	136	130	148	174	82	180	138	114	204	180	180	116	138	196	160 - 260
Segmento PR (ms)	72	70	36	58	78	56	24	96	74	44	94	92	94	54	56	94	80 a 500
Duração QRS (ms)	42	42	40	38	40	38	40	38	38	38	44	38	40	38	40	36	60 - 150
Intervalo QT (ms)	336	278	252	276	284	306	264	306	266	282	316	292	360	302	370	304	310 a 540
Duração T (ms)	88	82	66	96	80	72	116	82	80	112	124	78	84	118	60	98	50 a 120
Amplitude P (mV)	0,12	0,15	0,06	0,14	0,17	0,12	0,08	0,17	0,14	-0,13	0,13	0,17	0,08	0,07	0,16	0,07	0,05 a 0,62
Amplitude Q (mV)	0	-0,01	-0,04	-0,02	0	-0,05	0	-0,04	-0,01	-0,05	0,03	-0,02	-0,07	-0,03	-0,03	0	0 a 0,19
Amplitude R (mV)	0,19	0,06	0,16	0,27	0,07	0,12	0,05	0,09	0,2	0,07	0,16	0,1	0,03	0,03	0,06	0,1	0,0 a 0,4
Amplitude S (mV)	-0,98	-0,84	-0,9	-0,75	-0,74	-0,91	-0,73	-0,75	-1,26	-1,3	-1,07	-1,07	-1,15	-0,84	-0,92	-0,85	0,0 a 0,83
Amplitude T (mV)	0,55	0,54	0,26	0,62	0,63	0,49	0,92	0,28	0,89	1,3	0,81	0,49	0,34	0,76	0,42	0,65	0,04 a 0,56

* Valores de referência baseados em Cedeno et al. (2016).

**S, sinusal; AS, arritmia sinusal; Po, positiva; Bi, bifásica

A onda P estava bifásica em cinco animais, sua duração estava aumentada em três e diminuída em dois. O intervalo entre as ondas P e R estava aumentado em cinco das novilhas. Outras alterações evidentes nos exames foram a diminuição de duração do complexo QRS e a onda S negativa em todos os animais intoxicados.

DISCUSSÃO

A intoxicação por monensina geralmente ocasiona lesões em miocárdio e insuficiência cardíaca, como já relatado em diversas espécies, incluindo humanos e bovinos (Caldeira et al., 2001; Rozza et al., 2007; Varga et al., 2009; Brito et al., 2020). Em muitos casos as lesões cardíacas são encontradas apenas em exames *post-mortem* dos animais a partir de análises macroscópicas e histopatológicas (Rozza et al., 2007). Apesar de muitos casos progredirem rapidamente para o óbito do animal, há a possibilidade de se utilizar métodos de diagnóstico auxiliares para mensurar a gravidade das lesões miocárdicas e da insuficiência cardíaca, dentre esses podemos citar o ecocardiograma e o eletrocardiograma (ECG), que foram utilizados neste trabalho (Varga et al., 2009).

A frequência cardíaca dos bovinos é variável entre as raças e temperamentos, podendo apresentar a frequência abaixo do esperado. Quando submetidos a situações estressantes podem apresentar elevação da frequência cardíaca, como foi observado em 11 animais durante a realização do ecocardiograma e em quatro durante o ECG, podendo também a taquicardia estar relacionada às alterações cardíacas ocasionadas pela monensina. Como são bovinos de corte, habituados ao baixo manejo e a permanência a campo, esses procedimentos e a contenção geraram estresse, o que pode justificar a taquicardia (Peek; Buczinski, 2018).

Rozza et al. (2007) realizaram experimento comparativo de intoxicação por monensina em búfalos e bovinos. Neste experimento, seis búfalos de um grupo composto por sete animais apresentaram taquicardia entre um a sete dias após receberem overdose de monensina, cinco destes animais foram

necropsiados e quatro apresentavam alterações cardíacas, como coágulos em ventrículos e áreas de palidez em miocárdio. Exames de histopatologia revelaram cardiomiopatia degenerativa. A taquicardia pode ter relação com alterações cardíacas induzidas pela monensina nos animais deste acidente.

Vários relatos de intoxicação por monensina em ruminantes descrevem como consequência miocardite, geralmente diagnosticada em exames de necropsia e avaliações histopatológicas do miocárdio, mas sem a avaliação com exames ecocardiográficos e ECG (Resende et al., 2015; Bence et al., 2018; Brito et al., 2020; Silva et al., 2022). Informações em relação a alterações ecocardiográficas ocasionadas pela miocardite em bovinos são escassas devido à baixa incidência da realização deste exame na espécie, sendo a maioria dos casos relatados relacionados a abscessos cardíacos (Buczinski, 2009; Rodrigues et al., 2015).

Varga et al. (2009) em estudo experimental promoveu a intoxicação de 10 vacas por monensina. Os animais foram submetidos a exames de ecocardiograma e ECG antes da ingestão da substância e 48 e 72 horas após a ingestão. Foi observado alterações nos exames de ECG e ecocardiograma 48 e 72 horas após a ingestão da monensina. Nos animais do grupo A (estudo piloto) foi notado aumento do segmento ST no ECG e diminuição da fração de encurtamento e de ejeção no ecocardiograma. No grupo B houve aumento de duração do complexo QRS e de amplitude da onda R, já no exame ultrassonográfico, foi observado diminuição da função sistólica do ventrículo esquerdo, ventrículo esquerdo diminuído em diástole e aumentado em sístole. A fração de encurtamento e ejeção também estavam diminuídas neste grupo.

Nos exames de ecocardiograma dos animais do surto relatado encontramos alterações semelhantes às observadas por Varga et al. (2009) em seu experimento, dentre elas pode-se citar a diminuição da fração de encurtamento e da fração de ejeção em 37,5 % (6) dos animais, diminuição do diâmetro do ventrículo esquerdo durante a diástole em três novilhas e aumento durante a sístole em quatro. Os achados eletrocardiográficos não são condizentes entre os relatos, pois Varga et al. (2009) relataram aumento de duração no complexo QRS e redução da amplitude de R. Entretanto, neste

trabalho observou-se que ocorreu diminuição da duração do complexo QRS em todos os animais e não houve alterações na amplitude da onda R. Tal alteração pode não ter sido encontrada neste trabalho em decorrência do período de 22 dias após a intoxicação para realização do exame com os animais já em recuperação.

Hughes et al. (2009) acompanharam um surto de intoxicação em uma fazenda de equinos por um longo período. Neste surto 37 equinos se intoxicaram por monensina ao consumirem ração para equinos contaminada com o antibiótico por nove dias. Após oito semanas da intoxicação os animais foram avaliados e já não apresentavam mais sinais clínicos. No exame de ecocardiograma nove apresentaram diminuição da fração de encurtamento, assim como as seis novilhas deste caso, e foram acompanhados com exames realizados após 44 meses, no segundo exame a fração de encurtamento já havia aumentado novamente, demonstrando que é possível a recuperação dos animais. O eletrocardiograma foi realizado nos cavalos em repouso e durante um teste ergométrico, durante o exercício nove apresentaram despolarizações ventriculares prematuras, característica que não foi observada durante o ECG das novilhas. Contudo, não é possível descartar tal alteração nos ruminantes deste relato, uma vez que, o período de realização do exame foi curto devido ao temperamento dos animais e ao limite de tempo disponibilizado à equipe de veterinários para a realização dos exames.

Decloedt et al. (2012) relataram surto de intoxicação por lasalocida, antibiótico ionóforo, em 81 equinos. Após 29 dias da ingestão do produto sete animais que ainda possuíam sinais clínicos de intoxicação foram hospitalizados e passaram por exames. Em exame de ecocardiograma três apresentavam efusão pericárdica e cinco estavam com diminuição da contratilidade cardíaca. Um destes equinos apresentou fibrose cardíaca mesmo 370 dias após a intoxicação, outros dois recuperaram a função cardíaca, mas apresentaram por um longo período despolarização ventricular prematura. Neste caso podemos observar mais uma vez a ocorrência da diminuição da contratilidade cardíaca.

A fração de ejeção (FE) e a fração de encurtamento (FS) são importantes para determinar a função sistólica. A fração de encurtamento pode ser

considerada uma mensuração de função cardíaca e pode ser afetada pela alteração da pós-carga, pré-carga e contratilidade (Goldfeder e Larsson, 2015). Seis animais apresentavam diminuição tanto dos valores de FE quanto de FS, demonstrando assim o comprometimento da função cardíaca devido aos efeitos da monensina sobre o miocárdio.

O comprometimento da função cardíaca ocorre devido às alterações ocasionadas pela miocardite decorrente da intoxicação pelo ionóforo. Em equinos pode-se observar áreas focais ou difusas de miocardite que pode ocasionar alterações estruturais, como a dilatação de câmaras cardíacas e até mesmo alterações na condução do impulso elétrico devido à modificação tecidual, em decorrência da intoxicação por monensina (Schwarzwald, 2018). Pode-se observar que em algumas novilhas houve alteração de tamanho de ventrículo e átrios esquerdos, provavelmente decorrentes da miocardite induzida pelo antibiótico ionóforo.

O E-septo é a medida que indica a distância máxima da valva mitral do septo interventricular durante a diástole, alterações neste parâmetro estão fortemente relacionados às disfunções do ventrículo esquerdo (Boon, 2011). Cinquenta por cento das novilhas avaliadas com exame ecocardiográfico apresentaram aumento no valor do E-septo, indicando assim a presença alterações em função ventricular.

A diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo na artéria pulmonar (observada em seis novilhas), assim como a pressão mais baixa (vista em 11 animais), podem indicar alterações miocárdicas, como a diminuição da função sistólica. Tal alteração faz com que uma quantidade menor de sangue seja ejetada do coração durante a contração, diminuindo assim o fluxo e pressão nas artérias.

O exame de eletrocardiograma avalia a atividade elétrica do coração e identifica arritmias. A onda P indica a despolarização atrial e nos ruminantes normalmente é monofásica e positiva. O complexo QRS está relacionado à despolarização ventricular e a onda T à repolarização, sendo normalmente unipolar e positiva (Netto, 2020). As vacas intoxicadas por monensina apresentaram alterações nos exames de ECG, como a onda P bifásica em cinco

animais, com maior duração em três e menor duração em duas. A duração do complexo QRS estava diminuída em todos os indivíduos, demonstrando que a overdose de monensina ocasionou alteração tecidual do miocárdio, interferindo em sua estrutura e propagação elétrica.

Os antibióticos ionóforos poliéteres são hidrofóbicos e conseguem se difundir facilmente pela membrana celular e causam alteração no transporte de íons, principalmente de sódio e potássio, ocasionando assim um desequilíbrio eletrolítico (Oliveira; Stasi, 2012; Davis; Gookin, 2018; Ferreira; Pizarro, 2021). Outro mecanismo de ação da monensina é o aumento do influxo de Ca extracelular e a liberação de reservas intracelulares do elemento, fator que pode interferir na repolarização das células cardíacas (Deljou et al., 2012).

Desequilíbrios eletrolíticos podem alterar a função cardíaca e a duração do potencial de ação. A hipercalcemia encurta o potencial de ação e acelera a repolarização, ao passo que a hipocalcemia aumenta o tempo de duração do potencial de ação. A hipercalemia, por exemplo, aumenta o potencial de repouso e diminui a velocidade de condução (Santilli et al., 2020). O influxo de Ca desencadeado pela monensina nas células do miocárdio ocasiona redução do potencial, nos miócitos ventriculares, tal evento ocasiona a redução do potencial de ação que é observada como encurtamento no intervalo QT no eletrocardiograma (Deljou et al., 2012; Santilli et al., 2020). Foi observado redução do intervalo QT em 11 novilhas intoxicadas por monensina.

Alterações na onda P estão relacionadas a alterações atriais, um prolongamento desta onda indica aumento atrial esquerdo, ao passo que o aumento da sua amplitude pode indicar aumento atrial direito (Santilli et al., 2020). Três animais apresentaram aumento na duração da onda P, dentre estes animais dois (quatro e sete) apresentaram aumento de átrio esquerdo em diástole na avaliação ecocardiográfica.

A Troponina Cardíaca I é uma enzima específica para lesões em miocárdio, equinos e bovinos intoxicados por antibióticos ionóforos apresentaram elevação em sua concentração sanguínea (Vargas et al., 2009; Decloedt et al., 2012). Vargas et al. (2009) encontraram relação entre o aumento da cTnI e a diminuição da função sistólica em bovinos intoxicados. Neste

acidente relatado não houve a possibilidade de realizar a dosagem de cTnI no soro destes animais, pois é um exame de custo mais elevado, o qual o laboratório que processou as amostras não dispunha.

CONCLUSÃO

A ingestão de doses de monensina maiores que as recomendadas para a espécie bovina ocasiona insuficiência cardíaca. As alterações ocorrem a nível eletrolítico e estrutural. Os distúrbios eletrolíticos decorrentes da ação do ionóforo interferem na condução do impulso elétrico no miocárdio e em sua morfologia, levando à degeneração do tecido, aumento de câmaras cardíacas e deficiência sistólica, diagnosticada com a diminuição da fração de ejeção e da fração de encurtamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBOSA, J. D.; OLIVEIRA, C. M. C.; DOMICIANO, T. O.; OLIVEIRA, M. C.; PIRES, A. P. C.; BRITO, M. F.; MALAFAIA, P. Intoxicação por lasalocida em bezerros búfalos no Estado do Pará, Brasil. **Acta Scientiae Veterinariae**, Castanhal – PA, v. 49, n.697, p.1-5, 2021.

BENCE, A.R.; GARCÍA, J.; FERNÁNDEZ, E.; MORRELL, E.; CANTÓN, G. Hallazgos clínico-patológicos compatibles con intoxicación con ionóforos en búfalos: primer reporte en Argentina. **Revista Veterinaria**. Argentina, v. 29, n. 2, p. 79-82, 2018.

BERTIPAGLIA, L. M. A.; REIS, R. A. **Suplementação protéica associada a monensina sódica e *Saccharomyces cerevisiae* na dieta de novilhas mantidas em pastagem de capim-marandu**. 134f. Tese (Doutorado em Zootecnia) - Faculdade de Ciências Agrárias - UNESP, Jaboticabal - SP, 2008.

BEZERRA Jr, P. S.; ILHA, M. R. S.; LANGOHR, I. M.; BARROS, C. S. L. Intoxicação experimental por monensina em equinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Santa Maria-RS, v.20, n. 3, p. 102-108, jul./set. 2000.

BLAIN, M.; GARRARD, A.; POPPENG, R.; CHEN, B.; VALENTO, M.; GITTINGER, M. H. Survival After Severe Rhabdomyolysis Following Monensin Ingestion. **Journal of Medical Toxicology**. Washington – USA, v. 13, p. 259-262, 2017.

BOON, J. A. **Veterinary Echocardiography**. Second Edition, Garsington – Oxford: Wiley – Blackwell, 2011.

BRITO, E. S. A.; ANDRADE, T. G.; OLIVEIRA, C. H. S.; MOURA, V. M. B. D. Outbreak of monensin poisoning in cattle due to supplementation error. **Ciência Rural**. Santa Maria – RS, v.50, n. 11, p. 1-5, 2020.

BUCZINSKI, S. Cardiovascular Ultrasonography in Cattle. **Vet Clin Food Anim**, Saint-Hyacinthe – Canadá, v. 25, p. 611-612, 2009.

CALDEIRA, C.; NEVES, W. S.; CURY, P. M.; SERRANO, P.; BAPTISTA, M. A. S. F.; BURDMANN, E. A. Rhabdomyolysis, Acute Renal Failure, and Death After Monensin Ingestion. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 38, n. 5, p. 1108-1112, November, 2001.

CEDENO, A. D.; LOURENÇO, M. L. G.; DAZA, C. A. B.; PAGNANI FILHO, P.; CHIACCHIO, S. B. Electrocardiogram assessment using the Einthoven and base-apex lead systems in healthy Holstein cows and neonates. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.36, p.1-7, Junho, 2016.

DAVIS, J.L.; GOOKIN, J.L. Capítulo 42 – Fármacos Antiprotozoários. In: RIVIERE, J.E.; PAPICH, M.G. **Farmacologia e Terapêutica Veterinária**. 10ªed. Rio de Janeiro-RJ: Editora Guanabara Koogan Ltda., 2018. p. 915-916. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527738309/>. Acesso em: 01 nov. 2021.915 -916.

DECLOEDT, A.; VERHEYEN, T.; DE CLERCQ, D.; SYS, S.; VERCAUTEREN, G.; DUCATELLE, R.; DELAHAUT, P.; VAN LOON, G. Acute and Long-Term Cardiomyopathy and Delayed Neurotoxicity after Accidental Lasalocid Poisoning in Horses. **Journal Veterinary Internal Medicine**. Belgium, v.26, p. 1005-1011, 2012.

DECLOEDT, A.; VERHEYEN, T.; SYS, S.; DE CLERCQ, D.; VAN LOON, G. Tissue Doppler Imaging and 2-Dimensional Speckle Tracking of Left Ventricular Function in Horses Exposed to Lasalocid. **Journal Veterinary Internal Medicine**. Belgium, v.26, p. 1209-12016, 2012.

DELJOU, M.; MOHRI, M.; ASLANI, M. R.; HEIDARPOUR, M.; MOVASSAGHI, A. R. The effect of subacute intoxication of monensin on minerals and trace elements in goats. **Comparative Clinical Pathology**. London, V. 23, p. 311-315, 2012.

FERREIRA, A.J.P.; PIZARRO, L.D.C.R. 45 – Agentes Antiprotozoários. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 6ªed. Rio de Janeiro-RJ: Editora Guanabara Koogan Ltda., 2017. p. 585-586. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527731348/>. Acesso em: 01 nov. 2021.

FRANÇA, T. N.; NOGUEIRA, V. A.; YAMASAKI, E. M.; CALDAS, S. A.; TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V. Intoxicação acidental por monensina em ovinos no Estado do Rio de Janeiro. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro – RJ, v.29, n. 9, p. 743-746, setembro, 2009.

GANDRA, J. R.; RENNÓ, F. P. **Avaliação do uso de monensina sódica em rações de vacas leiteiras: desempenho produtivo e resíduos no leite**. 93f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Programa de Pós-graduação em Nutrição e Produção Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, Pirassununga – SP, 2009.

GOLDFEDER, G. T.; LARSSON, M. H. M. A. 129 – Exame Ecocardiográfico. In.: JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KPGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1ª ed. Rio de Janeiro – RJ: Editora Guanabara Koogan Ltda., 2015.

HUGHES, K. J.; HOFFMANN, K. L.; HODGSON, D. R. Long-term assessment of horses and ponies post exposure to monensin sodium in commercial feed. **Equine Veterinary Journal**. Sydney-Australia, v. 41, p. 47-52, 2009.

LIGHTOWLER, C. H. Bases de la Eletrocardiografía. In.: __. **Eletrocardiografía Veterinaria**. 2ªed. 2011. p. 13-36.

LUCENA, R. B.; FIGHERA, R. A.; TESSELE, B.; GIARETTA, P. R.; BARROS, C. S. L. Surtos de intoxicação por salinomomicina em chinchilas (*Chinchilla lanígera*). **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Santa Maria – RS, v. 32, n. 1, p. 43-48, 2012.

MACHADO, M.; ANDRADE, L. R.; MORAES, D. D. A.; CASTRO, M. B.; TEIXEIRA NETO, A. R.; KELLER, K. M.; SOTO-BLANCO, B.; CÂMARA, A. C. L. Intoxicação por antibióticos ionóforos e elucoencefalomalácia concomitantes pelo consumo de ração comercial contaminada em equinos. **Acta Scientiae Veterinariae**. Brasília-DF, v. 46 , n.336, p. 1-6, 2018.

MCART, J. A. A.; DIVERS, T. J.; PEEK, S. F. Chapter 15: Metabolic Diseases. In.: PEEK, S. F.; DIVERS, T. J. **Rebhun's Diseases of Dairy Cattle**. Third Edition. St. Louis, Missouri: ELSEVIER, 2018, p. 722.

MORAIS, J. A. S.; BERCHIELLI, T. T.; REIS, R. A. 18 – Aditivos. In.: BERCHIELLI, T. T.; PIRES, A. V.; OLIVEIRA, S. G. **Nutrição de Ruminantes**. 1ªed. JABOTICABAL – SP: ABDR, 2006. 540-549.

NAGAJARA, T.G., NEWBOLD, C.J., VAN NEVEL, C.J. Manipulation of ruminal fermentation. In: Hobson, P. N., Stewart, C. S. (eds). **The Rumen**

Microbial ecosystem. Blackie Academic e professional, London. p. 523-632, 1997.

NETTO, D. M. Semiologia do Sistema Circulatório. In.: FEITOSA, F. L. F. **Semiologia Veterinária – A Arte do Diagnóstico.** 4ªed. Rio de Janeiro-RJ: Editora Guanabara Koogan Ltda., 2020. P. 221-226.

NICODEMO, M. L. F. Uso de Aditivos na Dieta de Bovinos de Corte. **Embrapa – Documentos 106**, Campo Grande – MS, 2001.

OLIVEIRA, D.M.C.; STASI, L.C.D. Capítulo 4 – Antiprotozoários, Seção VIII – Fármacos Antiparasitários. In: BARROS, C.M.; STASI, L.C.D. **Farmacologia Veterinária.** 1ªed. Barueri-SP: Editora Manole, 2012. p. 504. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520449981/>.

PAVARINI, S. P.; WOUTERS, F.; BANDARRA, P. M.; SOUZA, F. S.; DALTO, A. G. C.; GOMES, D. C.; CRUZ, C. E. F.; DRIEMEIER, D. Surto de intoxicação por monensina em avestruzes e equinos no sul do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira.** Porto Alegre –RS, v.31, n. 10, p. 844-850, 2011.

PEEK, S. F.; BUCZINSKI, S. Cardiovascular Diseases. In.: PEEK, S. F.; DIVERS T. J. **Rebhun's Diseases of Dairy Cattle.** 3th ed. St. Louis – Missouri: Elsevier, 2018. p. 46-53.

POSSATI, C. D.; HADDADE, I. R.; KILL, J. L.; HAESE, D.; CHAMBELA NETO, A.; SIMON, C. P.; ROCHA, I. A.; NASCIMENTO, J. V. M.; GARCIA, W. A. Monensina sódica sobre vacas em fase inicial de lactação: produção de leite e peso vivo. **Ciência Rural.** Santa Maria –RS, V. 45, N.1, P. 9297, 2015.

RESENDE, A. E.; LIMA, P. A.; VARASCHIN, A. S.; BEZERRA JÚNIOR, P. S.; WOUTERS, A. T. B.; SEIXAS, J. N. Intoxicação por antibiótico ionóforo em ruminantes alimentados com varredura de fábrica de ração – relato de caso. **Veterinária Notícias.** Uberlândia, v. 21, n. 2, p. 28-32, 2015.

RODRIGUES, M. K. F.; CARVALHO, R. O. A.; SANTOS JÚNIOR, M. B.; SANT'ANA, F. J. F.; CUNHAS, P. H. J. Uso do Ecocardiograma na Avaliação Cardíaca de Bovinos. **Enciclopédia Biosfera.** Goiânia – GO, v. 11, n. 22, p. 2749-2771, 2015.

ROZZA, D. B.; CORRÊA, A. M. B.; LEAL, J. S.; BANDARRA, P. M.; GUAGNINI, F. S.; RAYMUNDO, D. L.; DRIEMEIER, D. Intoxicação experimental por monensina em Búfalos e Bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Porto Alegre – RS, v. 27, n. 4, p. 172-178, abril. 2007.

SALMAN, A. K. D.; PIAZIANI, S. F.; SOARES, J. P. G. Utilização de ionóforos para bovinos de corte. **Embrapa – Documentos 101**. 1ªed. Porto Velho-RO, 2006.

SANTILLI, R.; MOÏSE, N. S.; PARIAUT, R.; PEREGO, M. Anatomia e Fisiologia do Sistema de Condução. In:_. **Eletrocardiografia de cães e gatos**. 2ª ed. São Paulo –SP: Editora MedVet, 2020, p.19.

SANTILLI, R.; MOÏSE, N. S.; PARIAUT, R.; PEREGO, M. Aumento das Câmarass. In:_. **Eletrocardiografia de cães e gatos**. 2ª ed. São Paulo – SP: Editora MedVet, 2020, p.83-93.

SCHWARZWALD, C. C. Disorders of the Cardiovascular System. In.: REED, S. M.; BAYLY, W. M.; SELLON, D. C. **Equine Internal Medicine**. Fourth edition. St. Louis, Missouri: ELSEVIER, 2018, p. 389-397.

SILVA, A. W. O.; MENDONÇA, M. F. F.; FREITAS, M. D.; RIBEIRO FILHO, E. L.; SILVA, R. D. G.; LEAL, P. V.; PIMENTEL, L. A.; PEIXOTO, T. Accidental monensin poisoning in buffaloes in Bahia, Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Savador – BA, v. 42, 2022.

THOMPSON, B. S.; GOODRICH, E. L. Chapter 17: Toxities, Poisonings, and Deficiencies. In.: PEEK, S. F.; DIVERS, T. J. **Rebhun's Diseases of Dairy Cattle**. Third Edition.St. Louis, Missouri: ELSEVIER, 2018, p. 785.

VARGA, A.; SCHOBBER, K.E.; HOLLOMAN, C. H.; STROMBERG, P. C.; LAKRITZ, J.; RINGS, D. M. Correlation of Serum Cardiac Troponin I and Myocardial Damage in Cattle with Monensin Toxicosis. **Journal Veterinary Internal Medicine**. Columbus-Ohio, v. 23, p. 1108 – 1016, 2009.

VIEGAS, C. R.; ALMEIDA, J. C. C.; ARAUJO, R. P. **Aditivos Ionóforos e Não Ionóforos na Dieta de Tourinhos na Fase de Recria e Terminação**. 75f. Tese (Doutorado em Zootecnia) – Instituto de Zootecnia, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2019.

ZAVALA, G.; ANDERSON, D. A.; DAVIS, J. F.; DUFUR-ZAVALA, L. Acute Monensin Toxicosis in Broiler Breeder Chickens. **Summarized from Avian Diseases**. V. 55, n.3, p. 516-521, 2011.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLISON, R. W. Avaliação Laboratorial da Função Hepática. In.: THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2ªed. Rio de Janeiro – RJ: Editora Roca LTDA. 2015, p. 350.

ALLISON, R. W. Avaliação Laboratorial das Proteínas do Plasma e do Soro Sanguíneo. In.: THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2ªed. Rio de Janeiro – RJ: Editora Roca LTDA. 2015, p. 398 – 410.

AFONSO, J. A. B.; CIARLINI, P. C.; KUCHEMBUCK, M. R. G.; KOHAYAGAWA, A.; FELTRIN, L. P. Z.; CIARLINI, L. D. R. P.; LAPOSY, C. B.; MENDONÇA, C. L.; TAKAHIRA. Metabolismo oxidativo dos neutrófilos de ovinos tratados com monensina sódica e experimentalmente submetidos à acidose ruminal. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro - RJ , v. 22, n.4., p. 129-134, 2022.

ARAÚJO, L. S.; SOUZA, B. B. **Efeitos de diferentes níveis de ionóforo na dieta sobre os parâmetros fisiológicos e hematológicos de ovinos mestiços (1/2 dorper+1/2 santa inês) em confinamento nas condições climáticas do semiárido**. 73f. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) – Programa de Pós-graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Campina Grande, Patos – PB, 2016.

ARMÍÉN, A. G.; PEIXOTO, P. V.; DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C. H. Surto de intoxicação por narasina em suínos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro – RJ, v. 17, p. 63-68, 1997.

BARBOSA, J. D.; OLIVEIRA, C. M. C.; DOMICIANO, T. O.; OLIVEIRA, M. C.; PIRES, A. P. C.; BRITO, M. F.; MALAFAIA, P. Intoxicação por lasalocida em bezerros búfalos no Estado do Pará, Brasil. **Acta Scientiae Veterinariae**, Castanhal – PA, v. 49, n.697, p.1-5, 2021.

BECKETT, S.; LEAN, I.; DYSON, R.; TRANTER, W.; WADE, L. Effects of monensin on the reproduction, health, and milk production of dairy cows. **Journal of Dairy Science**, v. 81, p. 1563-1573. 1998.

BENCE, A.R.; GARCÍA, J.; FERNÁNDEZ, E.; MORRELL, E.; CANTÓN, G. Hallazgos clínico-patológicos compatibles con intoxicación con ionóforos en búfalas: primer reporte en Argentina. **Revista Veterinária**. Argentina, v. 29, n. 2, p. 79-82, 2018.

BERTIPAGLIA, L. M. A.; REIS, R. A. **Suplementação protéica associada a monensina sódica e *Saccharomyces cerevisiae* na dieta de novilhas mantidas em pastagem de capim-marandu**. 134f. Tese (Doutorado em Zootecnia) - Faculdade de Ciências Agrárias - UNESP, Jaboticabal - SP, 2008.

BEZERRA Jr, P. S.; ILHA, M. R. S.; LANGOHR, I. M.; BARROS, C. S. L. Intoxicação experimental por monensina em equinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro - RJ, v.20, n. 3, p. 102-108, jul./set. 2000.

BLAIN, M.; GARRARD, A.; POPPENG, R.; CHEN, B.; VALENTO, M.; GITTINGER, M. H. Survival After Severe Rhabdomyolysis Following Monensin Ingestion. **Journal of Medical Toxicology**. Washington – USA, v. 13, p. 259-262, 2017.

BOON, J. A. **Veterinary Echocardiography**. Second Edition, Garsington – Oxford: Wiley – Blackwell, 2011.

BOSCH, L.; BERSENAS, A. M.; BATEMAN, S. Acute polyneuromyopathy with respiratory failure secondary to monensin intoxication in a dog. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. Ontario – Canadá, v. 28, n.1, p.62-68, 2018.

BRITO, E. S. A.; ANDRADE, T. G.; OLIVEIRA, C. H. S.; MOURA, V. M. B. D. Outbreak of monensin poisoning in cattle due to supplementation error. **Ciência Rural**. Santa Maria – RS, v.50, n. 11, p. 1-5, 2020.

BUCZINSKI, S. Cardiovascular Ultrasonography in Cattle. **Vet Clin Food Anim**, Saint-Hyacinthe – Canadá, v. 25, p. 611-612, 2009.

CALDEIRA, C.; NEVES, W. S.; CURY, P. M.; SERRANO, P.; BAPTISTA, M. A. S. F.; BURDMANN, E. A. Rhabdomyolysis, Acute Renal Failure, and Death After Monensin Ingestion. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 38, n. 5,

p. 1108-1112, November, 2001.

CARDINET III, G. H. Chapter 16 – Skeletal Muscle Function. In.: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 5ª ed. New York-USA: Academic Press, 1997, p. 124-128.

CARDOSO, C.; CREMERS, I.; OLIVEIRA, A. P. Spontaneous bacterial peritonitis caused by *Listeria monocytogenes*: a case report and literature review. **Annals of Hepatology**. Setúbal – Portugal, v. 11, p. 955-957, 2012.

CARVALHO, A. Q.; TRAVERSO, S. D.; CRISTANI, J. **Intoxicação por Salinomicina em suínos do estado de Santa Catarina**. 2019. 74. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Centro de Ciências Agroveterinárias, Universidade do Estado de Santa Catarina, Lages – SC, 2019.

CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION. **Procedural Manual**. 19ª ed. Rome: FAO/WHO, 2010.

CEDENO, A. D.; LOURENÇO, M. L. G.; DAZA, C. A. B.; PAGNANI FILHO, P.; CHIACCHIO, S. B. Electrocardiogram assessment using the Einthoven and base-apex lead systems in healthy Holstein cows and neonates. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.36, p.1-7, Junho, 2016.

CODEX ALIMENTARIUS INTERNATIONAL FOODS STANDARDS. **Maximum residue limits (MRLs) and risk management recommendations (RMRs) for residues of veterinary drugs in foods**. CX/MRL 2-2018.

DAVIS, J.L.; GOOKIN, J.L. Capítulo 42 – Fármacos Antiprotozoários. In: RIVIERE, J.E.; PAPICH, M.G. **Farmacologia e Terapêutica Veterinária**. 10ªed. Rio de Janeiro-RJ: **Editora Guanabara Koogan Ltda.**, 2018. p. 915-916. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527738309/>. Acesso em: 01 nov. 2021.915 -916

DAWSON, K. A.; BOLING, J. A. Factors affecting resistance of monensin-resistant and sensitive strains of *Bacteroides ruminalis*. **Canadian Journal of Animal Science**, Ottawa, v. 64 (suplemento), p. 132-133, 1984.

DECLOEDT, A.; VERHEYEN, T.; DE CLERCQ, D.; SYS, S.; VERCAUTEREN, G.; DUCATELLE, R.; DELAHAUT, P.; VAN LOON, G. Acute and Long-Term Cardiomyopathy and Delayed Neurotoxicity after Accidental Lasalocid Poisoning in Horses. **Journal Veterinary Internal Medicine**. Belgium, v.26, p. 1005-1011, 2012.

DECLOEDT, A.; VERHEYEN, T.; SYS, S.; DE CLERCQ, D.; VAN LOON, G. Tissue Doppler Imaging and 2-Dimensional Speckle Tracking of Left Ventricular Function in Horses Exposed to Lasalocid. **Journal Veterinary Internal Medicine**. Belgium, v.26, p. 1209-12016, 2012.

DELJOU, M.; MOHRI, M.; ASLANI, M. R.; HEIDARPOUR, M.; MOVASSAGHI, A. R. The effect of subacute intoxication of monensin on minerals and trace elements in goats. **Comparative Clinical Pathology**. London, V. 23, p. 311-315, 2012.

DIVERS, T. J. Chapter 11 – Urinary Tract Diseases. In.: PEEK, S. F.; DIVERS, T. J. **Rebhun's Diseases of Dairy Cattle**. Third Edition. St. Louis, Missouri: ELSEVIER, 2018, p. 526-529.

DOMESCIK, E. J.; MARTIN, S. A. Effects of laidlomycin propionate and monensin on the in vitro mixed ruminal microorganism fermentation. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 77, n. 8, p. 2305-2312, 1999.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Opinion of the scientific panel on additives and products or substances used in animal feed on a request from the Commission on the re-evaluation of coccidiostat Sacox[®] 120 microGranulate in accordance with article 9G of Council Directive 70/524/EEC (Question N° EFSA-2003-047). Adopted on 30 June 2004. **The EFSA Journal**, v. 76, p. 1-49, 2004a.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Opinion of the scientific panel on additives and products or substances used in animal feed on a request from the Commission on the re-evaluation of efficacy and safety of the coccidiostat Monteban[®] G100 in accordance with article 9G of Council Directive 70/524/EEC (Question N° EFSA-2003-046). Adopted on 27 July 2004. **The EFSA Journal**, v. 90, p. 1-44, 2004b.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Opinion of the scientific panel on additives and products or substances used in animal feed on the request of the Commission on the reevaluation of coccidiostat Elancoban in accordance with article 9G of Council Directive 70/524/EEC (EFSA-Q- 2003-0045). Adopted on 4 March 2004. **The EFSA Journal**, v. 42, p. 1-61, 2004c.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Opinion of the scientific panel on additives and products or substances used in animal feed on the reevaluation of coccidiostat Avatec in accordance with article 9G of Council Directive 70/524/EEC (EFSA-Q-2003-042). Adopted on 15 April 2004. **The EFSA Journal**, v. 53, p. 1-44, 2004d.

FRANÇA, T. N.; NOGUEIRA, V. A.; YAMASAKI, E. M.; CALDAS, S. A.; TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V. Intoxicação acidental por monensina em ovinos no Estado do Rio de Janeiro. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro – RJ, v.29, n. 9, p. 743-746, setembro, 2009.

FERREIRA, A.J.P.; PIZARRO, L.D.C.R. 45 – Agentes Antiprotzoários. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 6ªed. Rio de Janeiro-RJ: **Editora Guanabara Koogan Ltda.**, 2017. p. 585-586. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527731348/>. Acesso em: 01 nov. 2021.

GANDRA, J. R.; RENNÓ, F. P. **Avaliação do uso de monensina sódica em rações de vacas leiteiras: desempenho produtivo e resíduos no leite**. 93f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Programa de Pós-graduação em Nutrição e Produção Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, Pirassununga – SP, 2009.

GOLDFEDER, G. T.; LARSSON, M. H. M. A. 129 – Exame Ecocardiográfico. In.: JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KPGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1ª ed. Rio de Janeiro – RJ: Editora Guanabara Koogan Ltda., 2015.

GOMES, R. C.; FEIJÓ, G. L. D.; CHIARI, L. Evolução e Qualidade da Pecuária Brasileira. **Embrapa-Gado de Corte – Nota Técnica**, Campo Grande – MS, 2017.

GONZÁLEZ, F. H. D.; SCHEFFER, J. F. S. Perfil Sanguíneo: Ferramenta de Análise Clínica, Metabólica e Nutricional. **Anais do I Simpósio de Patologia Clínica Veterinária da Região Sul do Brasil**. Porto Alegre, p. 73-89, 2003.

HUGHES, K. J.; HOFFMANN, K. L.; HODGSON, D. R. Long-term assessment of horses and ponies post exposure to monensin sodium in commercial feed. **Equine Veterinary Journal**. Sydney-Australia, v. 41, p. 47-52, 2009.

KADMA, B. K.; GYANG, E. O.; SAROR, D. I.; ESIEVO, K. A. N. Serum biochemical values of Trypanosoma vivax-infected cattle and the effects of lactose in saline infusion. **Veterinarski Arhiv**. Croatia, v. 70, n. 2, p. 67-74, 2000.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 6th edition. Elsevier, 2008.

KOUYOUMDJIAN, J. A.; MORITA, M. P. A.; SATO, A. K.; PISSOLATTI, A. F. Fatal Rhabdomyolysis after acute sodium monensin (Rumensin®) toxicity – Case report. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**. São José do Rio Preto-SP, v. 59, n. 3-A, p.596-598, 2001.

LIGHTOWLER, C. H. Bases de la Eletrocardiografía. In.: __. **Eletrocardiografía Veterinaria**. 2^aed. 2011. p. 13-36.

LIMA, T. A. S.; AQUINO, A. M.; VARGAS, R. M.; RAUBER, T. L.; SCHREINER, L. L.; VIEIRA, C. A.; DUTRA, E. G.; BRAGA, F. M.; PORTO, L. B. G.; INUMARU, L. E.; GONÇALVES, M. F.; RODERO, S. O. R. Limites Máximos de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal - Documento de base para discussão regulatória. **ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, Brasília – DF, 2018.

LUCENA, R. B.; FIGHERA, R. A.; TESSELE, B.; GIARETTA, P. R.; BARROS, C. S. L. Surtos de intoxicação por salinomicina em chinchilas (*Chinchilla lanígera*). **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Santa Maria – RS, v. 32, n. 1, p. 43-48, 2012.

MACHADO, M.; ANDRADE, L. R.; MORAES, D. D. A.; CASTRO, M. B.;

TEIXEIRA NETO, A. R.; KELLER, K. M.; SOTO-BLANCO, B.; CÂMARA, A. C. L. Intoxicação por antibióticos ionóforos e elucoencefalomalácia concomitantes pelo consumo de ração comercial contaminada em equinos. **Acta Scientiae Veterinariae**. Brasília-DF, v. 46 , n.336, p. 1-6, 2018.

MARCELINO, N. F.; PINHEIRO, V. T. P.; QUEIROZ, P. J. B.; CUNHA, P. H. J.; OLIVEIRA, C. H. S. Intoxicação por monensina em bovinos associada a suplementação mineral proteica de umidade baixa. **Revista Acadêmica Ciência Animal**. Goiás –GO, v. 15, p. 73-74, 2017.

MARCUCCI, M. T.; TOMA, H. S.; SANTOS, M. D.; ROMERO, J. V.; TOMA, C. D.M.; CARVALHO, A. M.; CAMARGO, L. M. Efeito do aditivo monensina sódica no metabolismo ruminal de bovinos de corte. **Revista Científica de Medicina Veterinária**. Garça - SP, n. 22, 2014.

MCART, J. A. A.; DIVERS, T. J.; PEEK, S. F. Chapter 15: Metabolic Diseases. In.: PEEK, S. F.; DIVERS, T. J. **Rebhun's Diseases of Dairy Cattle**. Third Edition. St. Louis, Missouri: ELSEVIER, 2018, p. 722.

MEDEIROS, S. R.; DIAS, F. R. T.; MALAFAIA, G. C. A carne brasileira e sua competitividade no mercado internacional. **Boletim CiCarne – Embrapa**, 2021.

MENESES, R. M.; CARVALHO, A. U. Síndrome do Fígado Gorduroso e Cetose em Bovinos. In.: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; LEMOS, R.; BORGES, J. R.; MENDONÇA, F. S.; MACHADO, M. **Doenças de Ruminantes e Equídeos**. 4ª ed - Vol II. São Paulo – SP: Editora MedVet, 2023, p. 378-386.

MEUTEN, D. Avaliação e Interpretação Laboratorial do Sistema Urinário. In.: THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2ªed. Rio de Janeiro – RJ: Editora Roca LTDA. 2015, p. 278-305.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. **Aditivos aprovados pelo MAPA para uso na alimentação animal**. 2020.

Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/alimentacao-animal/arquivos-alimentacao->

MINISTÉRIO DA SAÚDE; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Instrução Normativa nº 51, de 19 de dezembro de 2019.**

MIRANDA NETO, E. G.; SILVA, S. T. G.; MENDONÇA, C. L.; DRUMMOND, A. R.; AFONSO, J. A. B. Aspectos clínicos e a bioquímica ruminal de caprinos submetidos à acidose láctica experimental e suplementados ou não com monensina sódica. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro - RJ, v. 31, n. 5, p. 416-424, 2011.

MORAIS, J. A. S.; BERCHIELLI, T. T.; REIS, R. A. 18 – Aditivos. In.: BERCHIELLI, T. T.; PIRES, A. V.; OLIVEIRA, S. G. **Nutrição de Ruminantes**. 1ªed. JABOTICABAL – SP: ABDR, 2006. 540-549.

NAGAJARA, T.G., NEWBOLD, C.J., VAN NEVEL, C.J. Manipulation of rumianl fermentation. In: Hobson, P. N., stewart, C. S. (eds). **The Rumen Microbial ecosystem**. Blackie Academic e professional, London. p. 523-632, 1997.

NETTO, D. M. Semiologia do Sistema Circulatório. In.: FEITOSA, F. L. F. **Semiologia Veterinária – A Arte do Diagnóstico**. 4ªed. Rio de Janeiro-RJ: Editora Guanabara Koogan Ltda., 2020. P. 221-226.

NICODEMO, M. L. F. Uso de Aditivos na Dieta de Bovinos de Corte. **Embrapa – Documentos 106**, Campo Grande – MS, 2001.

NOGUEIRA, S.; USTINOVA, E. Livestock and Products Annual. **USDA – United States Department of Agriculture – Foreign Agricultural Service**. Brasilia, Brazil, 2021.

NOVILLA, M. N.; McCLARY, D.; LAUDERT, S. B. Ionophores. In: **Reproductive and Developmental Toxicology**. 2 .ed. Elsevier, Academic Press: Oxford, 2017.

OLIVEIRA, D.M.C.; STASI, L.C.D. Capítulo 4 – Antiprotozoários, Seção VIII – Fármacos Antiparasitários. In: BARROS, C.M.; STASI, L.C.D. **Farmacologia**

Veterinária. 1ªed. Barueri-SP: Editora Manole, 2012. p. 504. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520449981/>. Acesso em: 01 nov. 2021.

OLIVEIRA, M. V. M.; LANA, R. P.; JHAM, G. N.; PEREIRA, J. C.; PÉREZ, J. R. O.; VALADARES FILHO, S. C. Influência da Monensina no Consumo e na Fermentação Ruminal em Bovinos Recebendo Dietas com teores Baixo e Alto de Proteína. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 34, n. 5, p. 1763-1774, 2005.

PAVARINI, S. P.; WOUTERS, F.; BANDARRA, P. M.; SOUZA, F. S.; DALTO, A. G. C.; GOMES, D. C.; CRUZ, C. E. F.; DRIEMEIER, D. Surto de intoxicação por monensina em avestruzes e equinos no sul do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Porto Alegre –RS, v.31, n. 10, p. 844-850, 2011.

PEEK, S. F.; MCGUIRK, S. M.; SEWEENEY, R. W.; CUMMINGS, K. J. Chapter 6 - Infectious Diseases of the Gastrointestinal Tract. In.: PEEK, S. F.; DIVERS, T. J. **Rebhun's Diseases of Dairy Cattle**. Third Edition. St. Louis, Missouri: ELSEVIER, 2018, p. 251, 287-288.

PEEK, S. F.; BUCZINSKI, S. Chapter 3- Cardiovascular Diseases. In.: PEEK, S. F.; DIVERS, T. J. **Rebhun's Diseases of Dairy Cattle**. Third Edition. St. Louis, Missouri: ELSEVIER, 2018, p. 53- 60.

PEREIRA, M. U.; SPISSO, B. F.; JACOB, S. C.; FERREIRA, R. G.; MONTEIRO, M. A.; COSTA, R. P.; NÓBREGA, A. W. Ocorrência de resíduos de ionóforos poliéteres em leite UHT comercializado na região metropolitana do Rio de Janeiro. **Revista VISA em debate – sociedade, ciência & tecnologia**. Rio de Janeiro – RJ, v.3, n. 3, p. 70-77, 2015.

POSSATI, C. D.; HADDADE, I. R.; KILL, J. L.; HAESE, D.; CHAMBELA NETO, A.; SIMON, C. P.; ROCHA, I. A.; NASCIMENTO, J. V. M.; GARCIA, W. A. Monensina sódica sobre vacas em fase inicial de lactação: produção de leite e peso vivo. **Ciência Rural**. Santa Maria –RS, V. 45, N.1, P. 9297, 2015.

RESENDE, A. E.; LIMA, P. A.; VARASCHIN, A. S.; BEZERRA JÚNIOR, P. S.; WOUTERS, A. T. B.; SEIXAS, J. N. Intoxicação por antibiótico ionóforo em ruminantes alimentados com varredura de fábrica de ração – relato de caso. **Veterinária Notícias**. Uberlândia, v. 21, n. 2, p. 28-32, 2015.

RIVAS, R. E. C.; PAZ-CALDERÓN NIETO, M.; BAÑALES, J. A. B.; PÉREZ, A. L. Fasciolosis effects on the metabolic profile in Creole cattle in Mexico. **Archivos Latinoamericanos de Produccion Animal**. Puebla-México, a. 29, p. 59 – 65.

RODRIGUES, M. K. F.; CARVALHO, R. O. A.; SANTOS JÚNIOR, M. B.; SANT'ANA, F. J. F.; CUNHAS, P. H. J. Uso do Ecocardiograma na Avaliação Cardíaca de Bovinos. **Enciclopédia Biosfera**. Goiânia – GO, v. 11, n. 22, p. 2749-2771, 2015.

ROZZA, D. B.; CORRÊA, A. M. B.; LEAL, J. S.; BANDARRA, P. M.; GUAGNINI, F. S.; RAYMUNDO, D. L.; DRIEMEIER, D. Intoxicação experimental por monensina em Búfalos e Bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro - RJ, v. 27, n. 4, p. 172-178, abril. 2007.

RUSSELL, J. B.; HOULIHAN, A. J. Ionophore resistance of ruminal bacteria and its potential impact on human health. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 27, p. 65-74, 2003.

RUMPLER, W. V.; JOHNSON, D. E.; BATES, D. B. The effect of high dietary cation concentration on methanogenesis by steers fed diets with and without ionophores. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 62, p. 1737-1741, 1986.

SALMAN, A. K. D.; PIAZIANI, S. F.; SOARES, J. P. G. Utilização de ionóforos para bovinos de corte. **Embrapa – Documentos 101**. 1ªed. Porto Velho-RO, 2006.

SANTILLI, R.; MOÏSE, N. S.; PARIAUT, R.; PEREGO, M. Anatomia e Fisiologia do Sistema de Condução. In:_. **Eletrocardiografia de cães e gatos**. 2ª ed. São Paulo –SP: Editora MedVet, 2020, p.19.

SANTILLI, R.; MOÏSE, N. S.; PARIAUT, R.; PEREGO, M. Aumento das Câmarass. In:_. **Eletrocardiografia de cães e gatos**. 2ª ed. São Paulo –SP: Editora MedVet, 2020, p.83-93.

SANTOS, L. C. Capítulo 7 – Bioquímica. In:_. **Laboratório Ambiental**. 2ª ed.

Cascavel-PR: Edunioeste, 2011, p. 181-183.

SCHWARZWALD, C. C. Disorders of the Cardiovascular System. In.: REED, S. M.; BAYLY, W. M.; SELLON, D. C. **Equine Internal Medicine**. Fourth edition. St. Louis, Missouri: ELSEVIER, 2018, p. 389-397.

SCIENTIFIC COMMITTEE ON ANIMAL NUTRITION (SCAN). Report of the Scientific Committee for Animal Nutrition on the Use of Lasalocid Sodium in Feedstuffs for Chickens. Opinion expressed 14 December 1982.

SCOT CONSULTORIA. **Utilização de ionóforos na produção de bovinos em confinamento**. Maio, 2006.

SILVA, A. W. O.; MENDONÇA, M. F. F.; FREITAS, M. D.; RIBEIRO FILHO, E. L.; SILVA, R. D. G.; LEAL, P. V.; PIMENTEL, L. A.; PEIXOTO, T. Accidental monensin poisoning in buffaloes in Bahia, Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Salvador – BA, v. 42, 2022.

SILVA, S. T. G.; MIRANDA NETO, G. E.; MENDONÇA, C. L.; CARVALHO, C. C. D.; AFONSO, J. A. B. Avaliação clínico-laboratorial do emprego da monensina sódica na prevenção da acidose láctica ruminal em caprinos. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**. Garanhuns-PE, v. 35, n.1, p. 76-84, 2013.

SPISSO, B. F.; NÓBREGA, A. W. **Inocuidade de alimentos de origem animal: determinação de resíduos de ionóforos poliéteres, macrolídeos e lincosamidas em ovos e de tetraciclinas em leite por CLAE-EM/EM**. 132f. Tese (Doutorado em Vigilância Sanitária) - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2010.

TAUROTEC® - LASALOCIDA SÓDICA 15%. Responsável técnico Renato Beneduzzi Ferreira. São Paulo: Zoetis.

THOMPSON, B. S.; GOODRICH, E. L. Chapter 17: Toxities, Poisonings, and Deficiencies. In.: PEEK, S. F.; DIVERS, T. J. **Rebhun's Diseases of Dairy Cattle**. Third Edition. St. Louis, Missouri: ELSEVIER, 2018, p. 785.

VARGA, A.; SCHOBBER, K.E.; HOLLOMAN, C. H.; STROMBERG, P. C.; LAKRITZ, J.; RINGS, D. M. Correlation of Serum Cardiac Troponin I and Myocardial Damage in Cattle with Monensin Toxicosis. **Journal Veterinary Internal Medicine**. Columbus-Ohio, v. 23, p. 1108 – 1016, 2009.

VIANA, F. A. B. Valores bioquímicos e hematológicos de mamíferos domésticos. In:_. **Guia Terapêutico Veterinário**. 4ªed. Lagoa Santa – MG: Gráfica e Editora CEM, 2019, p. 417.

VIEGAS, C. R.; ALMEIDA, J. C. C.; ARAUJO, R. P. **Aditivos Ionóforos e Não Ionóforos na Dieta de Tourinhos na Fase de Recria e Terminação**. 75f. Tese (Doutorado em Zootecnia) – Instituto de Zootecnia, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2019.

ZAVALA, G.; ANDERSON, D. A.; DAVIS, J. F.; DUFUR-ZAVALA, L. Acute Monensin Toxicosis in Broiler Breeder Chickens. **Summarized from Avian Diseases**. V. 55, n.3, p. 516-521, 2011.