

UFRRJ

INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
VETERINÁRIAS

DISSERTAÇÃO

Intoxicações Natural e Experimental por
Salinomicina em Coelhos no Estado do Rio de
Janeiro

Vivian de Assunção Nogueira

2008



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**INTOXICAÇÕES NATURAL E EXPERIMENTAL POR
SALINOMICINA EM COELHOS NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**

VIVIAN DE ASSUNÇÃO NOGUEIRA

Sob a Orientação do Professor
Paulo Fernando de Vargas Peixoto

e Co-orientação da Professora
Ticiano do Nascimento França

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, no Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Área de Concentração Sanidade Animal

Seropédica, RJ
Março de 2008

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

VIVIAN DE ASSUNÇÃO NOGUEIRA

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, no Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de Concentração em Sanidade Animal.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 30/02/2008

Paulo Fernando de Vargas Peixoto. MV, Dr. UFRRJ



Marilene de Farias Brito. MV, Dr. UFRRJ



Jürgen Döbereiner. MV, Dr. hc. Embrapa

AGRADECIMENTOS

A Deus pela vida, família e amigos maravilhosos.

Aos meus pais, Maria Nélide de Assunção Nogueira e Heleno Saraiva Nogueira (in memoriam) que proporcionaram minha educação, tanto escolar quanto moral e me ensinaram que para viver é preciso ser perseverante. Obrigada pelo amor, apoio, carinho, cuidado e incentivo ao longo dos anos. Sem vocês jamais teria conseguido chegar até aqui.

Aos meus avós maternos e paternos, à minha irmã Mariana de Assunção Nogueira e à minha madrinha Bernadete Carneiro Assunção, pelo apoio e incentivo constantes.

Ao meu namorado e amigo Rodolfo Mariano de Souza Sève pelo amor, atenção, carinho, incentivo, cuidado e preocupação.

Ao Professor Paulo Vargas Peixoto, Patologista de extrema competência, por todo o apoio prestado na execução deste trabalho. Obrigada pela confiança, oportunidade, pelos ensinamentos técnicos e de vida, que levarei comigo para sempre.

À Professora Ticiano do Nascimento França, profissional por quem tenho grande admiração. Obrigada por ter me recebido com carinho como sua estagiária, pelo conhecimento e pela convivência durante este período, onde tive a oportunidade de crescer assimilando suas inúmeras lições não só profissionais, mas também de vida.

Ao Mestre Carlos Hübinger Tokarnia, maior pesquisador que tive a oportunidade de conhecer. Obrigada pelo exemplo profissional e pela ajuda durante a realização deste trabalho.

À Professora Marilene de Farias Brito, pela primeira oportunidade na Patologia, pela paciência, confiança e pelo apoio durante a realização deste trabalho.

À Professora Laura Iglesias de Oliveira, pela amizade e apoio a mim dispensados.

Às minhas amigas Simone Abrantes Saraiva, Amanda Carneiro da Silva, Caroline Rodrigues Pereira Martins, Lilian Brewer Lisboa, Barbara Melo da Silva, Thatiana da Paz Ribeiro, Aline Silva de Castro e Máira Cruz de Holanda Cavalcanti, que sempre estiveram presentes.

Ao CNPq e à FAPERJ, pelo apoio financeiro.

Por fim, agradeço a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

RESUMO

NOGUEIRA, Vivian de Assunção. **Intoxicações natural e experimental por salinomicina em coelhos no Estado do Rio de Janeiro.** 2008. 74p. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias, Sanidade Animal). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2008.

Relata-se, pela primeira vez, um surto de intoxicação por salinomicina em coelhos. De 2000 animais, no mínimo 27 morreram após troca do coccidiostático sulfaquinoxalina pela salinomicina. A análise de parte da ração detectou 26,9 ppm de salinomicina. Os sinais clínicos observados foram anorexia, apatia e lentidão com evolução para incoordenação dos movimentos e decúbito. As lesões macroscópicas consistiram de áreas pálidas na musculatura esquelética. O exame histopatológico evidenciou miopatia degenerativo-necrótica coagulativa. Adicionalmente, verificou-se reação inflamatória constituída por neutrófilos e macrófagos. Um coelho apresentou lesões similares no miocárdio. Em alguns casos, mineralização estava presente nos músculos esqueléticos afetados. Vinte coelhos experimentais foram divididos em 5 grupos que receberam 10, 25, 50, 75 e 100 ppm de salinomicina por via oral, com a finalidade de reproduzir a intoxicação. Os animais que receberam a partir de 50 ppm de salinomicina apresentaram sinais clínicos semelhantes aos observados no surto espontâneo. Nossos resultados indicam que, provavelmente, erro na mistura da substância à ração causou a morte dos coelhos.

Palavras-chave: salinomicina, miopatia, coelhos.

ABSTRACT

NOGUEIRA, Vivian de Assunção. **Spontaneous and experimental poisoning by salinomycin in rabbits in Rio de Janeiro State.** 2008. 74p. Dissertation (Master Science in Veterinary Science, Animal Health) Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica , RJ, 2008.

An outbreak of salinomycin poisoning in rabbits is described. From a total of 2000 rabbits, at least 27 died after coccidiostatic sulfaquinoxalin was substituted by salinomycin treatment. In the ration fed to the rabbits 26.9 ppm of salinomycin were detected. Clinical signs included anorexia, apathy and slowness with evolution to incoordination and recumbency. Gross lesions consisted of pale areas in the skeletal muscles. Histopathological findings were severe degenerative-necrotic myopathy associated with infiltration of neutrophils and macrophages. One rabbit presented similar myocardial changes. Mineralization was seen in affected skeletal muscles of some cases. Twenty rabbits were divided into five groups that received doses of 10, 25, 50, 75 and 100 ppm of salinomycin for reproduction of the suspected poisoning. The administration of doses from 50 ppm on resulted in clinical signs seen in the spontaneous outbreak. It was concluded that an error of the dosage for treatment was the cause of the rabbit deaths described.

Key words: salinomycin, myopathy, rabbits.

ÍNDICE DE FIGURAS

		Página
Figura 1	Estrutura química da salinomicina.	3
Figura 2	Estrutura química da narasina.	3
Figura 3	Estrutura química da monensina.	4
Figura 4	Estrutura química da lasalocida.	4
Figura 5	Intoxicação natural por salinomicina em coelhos. Animal com dificuldade para se locomover, incapaz de se levantar e de erguer a cabeça, devido à lesão no músculo cervical.	28
Figura 6	Intoxicação natural por salinomicina em coelhos. Pêlos sujos e aglutinados na região posterior, fezes semi-líquidas no períneo, incoordenação dos membros pélvicos, paralisia flácida da musculatura esquelética, incapacidade de executar movimentos e decúbito esterno-abdominal.	28
Figura 7	Intoxicação natural por salinomicina em coelhos. Coelho 3. Necrose coagulativa e leve reação inflamatória mista no músculo longo dorsal. HE, obj. 25x.	30
Figura 8	Intoxicação natural por salinomicina em coelhos. Coelho 3. Necrose coagulativa com moderado infiltrado inflamatório por polimorfonucleares neutrófilos e leve edema no músculo cervical. HE, obj. 40x.	30
Figura 9	Intoxicação natural por salinomicina em coelhos. Coelho 4. Tumefação, aumento da eosinofilia, necrose coagulativa, leve reação inflamatória mista no músculo longo dorsal e proliferação de células satélite. HE, obj. 25x.	31
Figura 10	Intoxicação natural por salinomicina em coelhos. Coelho 5. Necrose coagulativa e mineralização no músculo longo dorsal. HE, obj. 25x.	31
Figura 11	Intoxicação natural por salinomicina em coelhos. Coelho 5. Necrose hialina, necrose coagulativa e mineralização na musculatura da coxa. HE, obj. 25x.	32
Figura 12	Intoxicação natural por salinomicina em coelhos. Animal 5. Maior aumento da figura anterior. HE, obj. 40x.	32
Figura 13	Intoxicação experimental por salinomicina em coelhos. Necrose coagulativa e leve a moderado infiltrado inflamatório misto no músculo longo dorsal. HE, obj. 40x.	36

Figura 14 Intoxicação experimental por salinomicina em coelhos. Necrose 36
coagulativa, leve a moderado infiltrado inflamatório constituído por
neutrófilos e macrófagos e edema intersticial no músculo da coxa. HE,
obj. 25x.

ÍNDICE DE QUADROS

	Página
Quadro 1 Ionóforos obtidos a partir dos fungos <i>Streptomyces</i> spp. e <i>Actinomadura</i> spp.	2
Quadro 2 Manifestações clínicas da intoxicação pelos principais antibióticos ionóforos.	14
Quadro 3 Lesões macroscópicas da intoxicação pelos principais antibióticos ionóforos.	15
Quadro 4 Intoxicação por salinomicina em animais.	16
Quadro 5 Delineamento experimental. Intoxicação experimental por salinomicina em coelhos.	26
Quadro 6 Intoxicação natural por salinomicina em coelhos no Estado do Rio de Janeiro: lesões microscópicas.	33
Quadro 7 Aspectos clínicos e desfecho dos coelhos intoxicados experimentalmente com salinomicina.	37
Quadro 8 Intoxicação experimental por salinomicina em coelhos no Estado do Rio de Janeiro: lesões microscópicas.	39
Quadro 9 Intoxicação experimental por salinomicina em coelhos no Estado do Rio de Janeiro: achados histopatológicos nos demais órgãos.	40

LISTA DE ABREVIACOES

ALT	Alanino aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
ATP	Adenosina trifosfato
BALT	Tecido linfóide associado aos brônquios
CK	Creatinaquinase
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
ECG	Eletrocardiograma
IU	Unidade Internacional
LDH	Lactato desidrogenase
PPM	Parte por milhão
PSE	Plida, Mole, Exsudativa
SD	Sem data
TGI	Trato gastrintestinal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1 Produção dos Antibióticos Ionóforos	2
2.2 Caracterização dos Antibióticos Ionóforos	2
2.3 Modo de Ação dos Antibióticos Ionóforos	4
2.4 Utilização e Dosagens	5
2.5 Substâncias Potencializadoras dos Ionóforos	7
2.5.1 Tiamulin/salinomicina em suínos e frangos	7
2.5.2 Tiamulin/narasina em suínos e frangos	8
2.5.3 Tiamulin/monensina em suínos e frangos	8
2.5.4 Antibióticos macrolídeos (eritromicina e claritromicina)/ monensina em bovinos	9
2.5.5 Antibióticos macrolídeos (eritromicina e oleandomicina)/monensina em frangos	9
2.5.6 Antibióticos macrolídeos (eritromicina e tilosina)/narasina em frangos	9
2.5.7 Antibióticos macrolídeos (eritromicina e tilosina)/salinomicina em frangos	9
2.5.8 Sulfaquinoxalina/monensina em frangos	10
2.5.9 Sulfaquinoxalina/narasina em frangos	10
2.5.10 Sulfaquinoxalina/salinomicina em frangos	10
2.5.11 Cloranfenicol/monensina/ em perus	10
2.5.12 Cloranfenicol/lasalocida em galinhas	10
2.5.13 Selênio/monensina em frangos	10
2.5.14 Neomicina (antibiótico aminoglicosídeo) ou permetrina (piretróide sintético) /monensina “in vitro”	11
2.6 Quadro Clínico-Patológico na Intoxicação por Antibióticos Ionóforos	11
2.7 Intoxicação por Salinomicina em animais	12
2.8 Intoxicação por Salinomicina em Humanos	21
2.9 Intoxicação por Outros Antibióticos Ionóforos em Coelho	21
2.10 Outras Enfermidades que Cursam com Necrose de Músculos Esqueléticos e Miocárdio	22
2.10.1 Deficiência de vitamina E/Selênio	22
2.10.2 Intoxicação por <i>Senna (Cassia) occidentalis</i>	23
2.10.3 Síndrome do Estresse em Suínos (PSS)	24
2.10.4 Rabdomiólise em eqüinos	24

3 MATERIAL E MÉTODOS	25
3.1 Intoxicação Natural	25
3.1.1 Animais	25
3.1.2 Necropsia	25
3.1.3 Histopatologia	25
3.2 Intoxicação Experimental	25
3.2.1 Animais e instalações	25
3.2.2 Delineamento experimental	26
3.2.3 Estudos anátomo-histopatológicos	26
3.3 Análise da Ração	26
4 RESULTADOS	27
4.1 Intoxicação Natural	27
4.1.1 Dados epidemiológicos	27
4.1.2 Sinais clínicos	27
4.1.3 Achados de necropsia	29
4.1.4 Achados histopatológicos	29
4.2 Intoxicação Experimental	35
4.2.1 Sinais clínicos	35
4.2.2 Achados de necropsia	35
4.2.3 Achados histopatológicos	35
4.3 Análise da Ração	38
5 DISCUSSÃO	41
6 CONCLUSÕES	45
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

1 INTRODUÇÃO

A cunicultura, atividade importante para a pequena propriedade rural, tem na coccidiose um fator limitante, e por isso, depende muito de formulações comerciais que contêm substâncias que atuam como coccidiostáticos.

Entre os compostos utilizados no controle da coccidiose, encontra-se a salinomicina, antibiótico do grupo dos ionóforos, utilizado também para estimular ganho de peso em aves, coelhos, bovinos e suínos (NOVILLA, 1992). Essas drogas formam complexos lipídeo-solúveis com cátions mono e divalentes, que alteram a permeabilidade da membrana, facilitam o fluxo de íons para o seu interior e comprometem o equilíbrio osmótico e eletrolítico dos microorganismos, o que leva a turgidez e degeneração dos mesmos (DANFORTH, 1999; KAWAZOE, 2000).

Intoxicações podem ocorrer por ingestão excessiva de antibióticos ionóforos em função de erro na mistura da droga à ração (GANTER et al., 1989), engano no cálculo das dosagens (ROLLINSON et al., 1987), utilização em espécies mais susceptíveis (GRIFFITHS et al., 1989; SALLES et al., 1994), ou uso em associação com drogas que potencializam seus efeitos (GANTER et al., 1995). Em função desses equívocos, a intoxicação por salinomicina tem sido registrada em eqüinos, bovinos, frangos, gatos, perus e suínos.

Nos últimos anos, no Brasil, a utilização de coccidiostáticos ionóforos em formulações comerciais vem estendendo-se a outras criações com fins econômicos, como a cunicultura, por vezes, de forma inadequada (BARROS; WEIBLEN, 1987).

Em meados de 1989 foram enviados ao setor de Anatomia Patológica, do Convênio Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro - Embrapa, numerosos coelhos provenientes de uma granja do Município de Mendes, RJ. Neste estabelecimento havia sérios problemas no controle da coccidiose intestinal e, após a troca do coccidiostático sulfaquinoxalina para salinomicina, verificou-se séria mortalidade de animais. O objetivo desse trabalho é descrever os aspectos clínico, anátomo e histopatológico verificados nos animais que foram a óbito nesse surto e no estudo experimental.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Produção dos Antibióticos Ionóforos

Grande parte dos produtos anticoccídicos químicos surgiram nas décadas de 50 e 60, porém, somente após a década de 1970, apareceu o primeiro antibiótico anticoccídico, oriundo de fermentação, denominado *ionóforo* (DINIZ, 2007). A salinomicina foi colocada no mercado dos EUA em 1983, para controle da coccidiose em aves (NOVILLA, 1992) e tem sido utilizada, desde 1987, na Alemanha, como promotor de crescimento e engorda de suínos (GANTER et al, 1995).

O processo pelo qual os ionóforos são produzidos é a fermentação. Utiliza-se um micélio previamente selecionado, que fermentará por aproximadamente 120 dias. Neste tempo são inoculados ao meio de cultura, nutrientes adequados ao desenvolvimento do microorganismo como lipídeos, proteínas, açúcares, além de oxigênio; os parâmetros técnicos (O₂, N, S, P, CO₂) são avaliados a cada 30 segundos. Após esse período extrai-se o micélio do fluido de fermentação e, após uma secagem do mesmo, obtém-se o ionóforo. Existem apenas dois gêneros de fungos produtores de ionóforos: *Streptomyces* spp. e *Actinomadura* spp. (Quadro 1), contudo, os seis diferentes antibióticos apresentam características totalmente diferentes entre si (DINIZ, 2007).

Quadro 1. Ionóforos obtidos a partir dos fungos *Streptomyces* spp. e *Actinomadura* spp.

FUNGO	IONÓFORO
<i>Streptomyces albus</i>	salinomicina
<i>Streptomyces lasaliensis</i>	lasalocida
<i>Streptomyces cinnamonensis</i>	monensina
<i>Streptomyces aureofaciens</i>	narasina
<i>Actinomadura yumaense</i>	maduramicina
<i>Actinomadura roseorufa</i>	semduramicina

2.2 Caracterização dos Antibióticos Ionóforos

Os antibióticos ionóforos são divididos em três classes, de acordo com seu modo de transporte: *neutros*, *formadores de canal* e *carboxílicos*. Os neutros (por ex. valinomicina) não apresentam atividade antibacteriana eficaz e, por isso, não são muito usados, enquanto os formadores de canal (por ex. gramicidina) induzem a formação de pequenos poros na bicamada lipídica da membrana por onde os íons atravessam (PRESSMAN, 1976). Já os ionóforos carboxílicos (IC), também conhecidos como antibióticos poliéteres, são os mais utilizados e produzidos pela fermentação de várias espécies de *Streptomyces* spp e *Actinomadura* spp. (Quadro 1). Os IC têm peso molecular elevado que varia de 500 a 2000, possuem um grupo carboxílico terminal, o exterior da molécula é hidrofóbico, enquanto o

interior é hidrofílico. Há 76 diferentes tipos desses compostos, porém, os mais empregados são salinomicina, monensina, narasina e lasalocida (CORAH, 1991; BARRAGRY, 1994 cit. por McKELLAR; LAWRENCE, 1996). Estes ionóforos são subdivididos em mono e divalentes, de acordo com a carga do cátion a ser transportado através da barreira lipídica das membranas pelo processo de difusão passiva (PRESSMAN, 1976).

A salinomicina ou (2R)-2-((5S)-6-{5-[(10S,12R)-2-((6S,5R)-5-etil-5-hidroxi-6-metilperidro-2H-pirano-2-yl)-15-hidroxi-2,10,12-trimetil-1,6,8-trioxadispiro[4.1.5.3]pentadec-13-en-9-il](1S,2S,3S,5R)-2-hidroxi-1,3-dimetil-4-oxoeptil}-5-metilperidro-2H-pirano-2-il)ácido butanóico é expressa pela fórmula molecular $C_{42}H_{70}O_{11}$, tem peso molecular 750,999 e ponto de fusão 112,5 – 113,5°C (KINASHI et al., 1973). É um ácido carboxílico monobásico que contém cinco anéis cíclicos de éter, ou seja, um poliéter monocarboxílico (MITANI et al., 1975, PUBCHEM, 2007) (Figura 1).

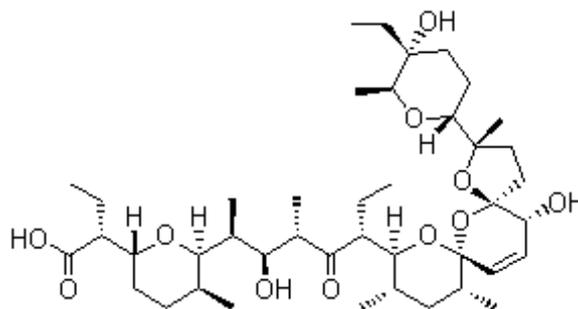


Figura 1. Estrutura química da salinomicina

A narasina ou 2H-pirano-2-ácido acético, alfa-etil-6-(5-(2-(5-etiltetraidro-5-hidroxi-6-metil-2H-pirano-2-il)-15-hidroxi 2,10,12-trimetil-1,6,8-trioxadispiro(4.1.5.3)pentadec-13-en-9-il)-2-hidroxi-1,3-dimetil-4-oxoeptil)tetraidro-3,5-dimetil possui a fórmula molecular $C_{43}H_{72}O_{11}$ e peso molecular 765,025. A narasina e a salinomicina possuem estruturas químicas muito semelhantes, porém a narasina apresenta um grupo metil no sexto éter cíclico do terminal carboxílico (WONG et al., 1976) (Figura 2).

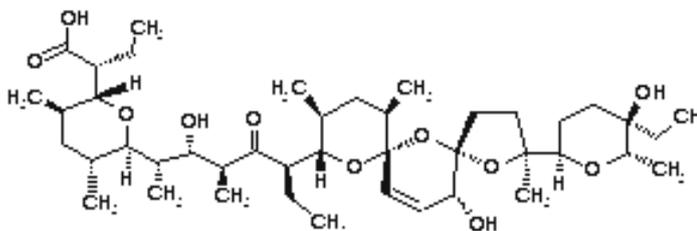


Figura 2. Estrutura química da narasina

A monensina ou 2-[5-etiltetraidro-5-[tetraidro-3-metil-5-[tetraidro-6-hidroxi-6-(hidroximetil)-3,5-dimetil-2H-pirano-2-il]-2-furil]-2-furil]-9-hidroxi-.beta.-metoxi-

.alfa., gama.,2,8-tetrametil-1,6-dioxaspiro[4.5]decano-7- ácido butírico tem fórmula molecular $C_{36}H_{62}O_{11}$ e peso molecular 670,871 g/mol (PUBCHEM, 2007) (Figura 3).

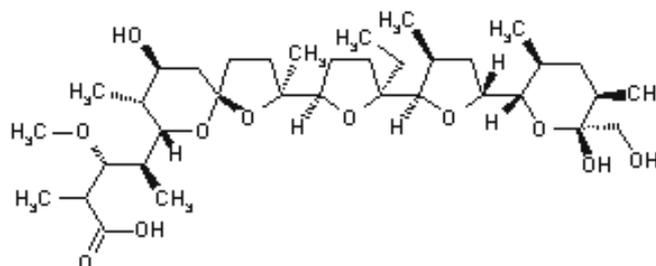


Figura 3. Estrutura química da monensina

A lasalocida (6-[(3R,4S,5S,7R)-7-[(2S,3S,5S)-5-etil-5-[(2R,5R,6S)-5-etil-5-hidroxi-6-metil-oxano-2-il]-3-metil-oxolano-2-il]-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-nonil]-2-hidroxi-3-metil-ácido benzóico) cuja fórmula molecular é $C_{34}H_{54}O_8$, possui peso molecular 590,788 g/mol (PUBCHEM, 2007) (Figura 4).

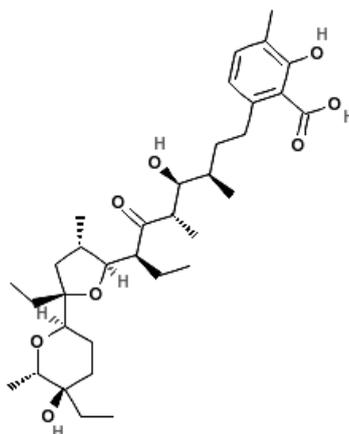


Figura 4. Estrutura química da lasalocida

2.3 Modo de Ação dos Antibióticos Ionóforos

O mecanismo de ação dos ionóforos ao nível celular baseia-se na formação de complexos lipídeo-solúveis dinamicamente reversíveis com uma variedade de cátions mono e divalentes. Esses antibióticos apresentam vários efeitos no sistema de membrana de mitocôndrias (GRAVEN et al., 1966; ESTRADA et al., 1968; FERGUSON et al., 1971; MITANI et al., 1976), retículo sarcoplasmático (LEVY et al., 1973), cloroplastos (SHAVIT et al., 1970) e membrana plasmática dos microrganismos (GRAVEN et al., 1966; DUFFUS; PATTERSON, 1974). A translocação de íons e o rompimento de gradientes iônicos são responsáveis pelos efeitos terapêuticos e tóxicos dos ionóforos (PRESSMAN, 1965; PRESSMAN, 1968). No primeiro caso, a ação dos ionóforos sobre a membrana celular de

bactérias ruminais, coccídios ou fungos patogênicos, resulta em efeitos benéficos para o animal hospedeiro (PRESSMAN, 1976; RUSSEL; STROBEL, 1989). No último caso, uma ação similar ocorre nas membranas de células de mamíferos e aves, quando a substância é ingerida acidentalmente ou em doses elevadas (ALPHARMA, 2002). Nos microorganismos, ocorre alteração do fluxo de íons através da membrana, o que modifica o equilíbrio hidroeletrolítico celular, bem como exaure suas reservas energéticas, gastas na tentativa de manter a homeostase (NETO; ALMEIDA, 2002).

A salinomicina e a narasina têm preferência por íons monovalentes K^+ e apresentam uma menor afinidade pelo Na^+ . A monensina catalisa as trocas de Na^+ por H^+ , pois sua afinidade pelo sódio é dez vezes maior que aquela pelo K^+ , já a lasalocida tem afinidade semelhante pelos íons Na^+ e Ca^{+2} , e maior pelo K^+ (PRESSMAN, 1976; RUSSEL; STROBEL, 1989).

Essas substâncias interrompem o mecanismo homeostático, responsável por manter a concentração extra e intracelular de íons através da membrana celular, o que altera o mecanismo de transporte de potássio através da mitocôndria, inibe a hidrólise da adenosina trifosfato (ATP), reduz a geração de energia celular e causa tumefação e fragmentação mitocondrial (OSWEILER, 1996). Esta perda de energia é a principal responsável pela morte celular e necrose tecidual associadas à intoxicação por ionóforo (ESTRADA et al., 1974; WONG et al., 1976). A passagem iônica, através da membrana plasmática induzida pelos ionóforos, também inibe a atividade de tecidos excitáveis. O desequilíbrio nas concentrações de potássio, cálcio e sódio altera o potencial de ação e a contratilidade. Essa alteração ocasiona decréscimo ou parada das funções neurológica, cardíaca e músculo-esquelética (SAFRAN et al., 1996). As alterações no pH intracelular pela exposição aos ionóforos, também podem contribuir na gênese das lesões (OEHME; PICKRELL, 1998; ALPHARMA, 2002).

Em protozoários e bactérias, o antibiótico ionóforo penetra através das membranas celulares, carrega íons sódio na sua molécula, o que provoca entrada de água para equilibrar a pressão osmótica e, em consequência, determina ruptura de suas paredes por aumento de pressão interna (ALPHARMA, 2002).

2.4 Utilização e Dosagens

Os antibióticos ionóforos são utilizados como coccidiostáticos, antimicrobianos e promotores do crescimento para muitas espécies animais (KINASHI et al., 1973; MIYAZAKI et al., 1974; BARRAGRY, 1994; HUYBEN et al., 2001) e como reguladores do pH ruminal (CHOW; RUSSEL, 1990). Essas substâncias são usadas em aves na prevenção da infecção por *Eimeria* spp., cujo controle traz benefícios imediatos à conversão alimentar e ganho de peso dos animais (NETO; ALMEIDA, 2002; HAESE; SILVA 2004).

A Comunidade Européia proibiu, a partir de 1º de janeiro de 2006, a adição de quatro antibióticos utilizados como promotores do crescimento na alimentação animal: salinomicina, monensina, avilamicina e flavofosfolipol (FIGUEIREDO, 2007). Na Europa, a salinomicina era utilizada como coccidiostático em galinhas, caprinos, coelhos e bovinos (OKERMAN; MOERMANS, 1980; SAMBETH, 1980; MILLER et al., 1986; VIEIRA et al., 2004; COSTA, 2007), como promotor do crescimento na engorda de suínos (MILLER et al., 1986; GANTER et al., 1995), porém era proibida para equinos e perus (MAPA, 2007). Em galinhas possui intensa atividade contra *Eimeria acervulina*, *E. necatrix*, *E. tenella* e mais fraca contra *E. brunetti* e *E. maxima* (COSTA, 2007). Na dose de 1 mg/kg é eficaz para o controle da eimeriose em caprinos leiteiros, desde que administrada a partir da segunda semana de vida (VIEIRA et al., 2004), assim como também é eficiente no tratamento de bovinos infectados experimentalmente por *E. bovis* na dose de 0,5 a 2,0 mg/kg (BENZ; ERNST, 1979). Por outro

lado, alguns autores recomendam a dose de 0,6 mg/kg para esta espécie (GAVA et al., 1997). Cabral et al. (1999) observaram que o uso de até 28 ppm de salinomicina por um período de 62 dias proporciona conversão alimentar da ordem de 29,18% em ovinos confinados. Em caprinos leiteiros, 1 mg/kg de salinomicina pode ser fornecida aos animais por via oral, junto ao leite ou na água (VIEIRA et al., 2004). Em coelhos, a salinomicina é eficaz no tratamento das coccidioses hepática e intestinal (OKERMAN; MOERMANS, 1980; SAMBETH, 1980) e também tem efeito profilático (SAMBETH; RAETHER, 1980). Coelhos naturalmente infectados por *Eimeria* spp. foram tratados com salinomicina, monensina e lasalocida fornecidos em “pellets”, na dose de 50 ppm. O ganho de peso foi maior nos animais tratados com monensina e salinomicina e a supressão na produção de oocistos foi maior pela utilização de salinomicina (PAKANDL, 1986).

A monensina sódica ajuda a restaurar o pH ruminal, já que inibe o crescimento de *Streptococcus bovis*, principal bactéria causadora da acidose láctica ruminal (CHOW, RUSSEL, 1990; ARAÚJO et al., 2006). Em coelhos, a atividade anticoccídica da monensina foi demonstrada contra *E. stiedae* (FITZGERALD, 1972; GWYTHER, 1976; SAMBETH, 1980).

Peeters et al. (1981) avaliaram o efeito da narasina nas coccidioses hepática e intestinal causadas por *E. flavescens*, *E. intestinalis*, *E. magna*, *E. perforans* e *E. stiedae* em animais experimentalmente infectados. A substância, nas doses de 12 a 24 ppm, foi altamente eficaz na redução de oocistos e na prevenção de sinais clínicos. O ganho de peso ótimo e consumo de comida máximo foram obtidos com níveis de 8 a 12 ppm.

A lasalocida, quando utilizada nas doses de 75 a 125 ppm nas rações de frangos, é eficaz em infecções causadas por espécies do gênero *Eimeria* (EDGAR; FLANAGAN, 1974; MITROVIC; SCHILDKNECHT, 1974), reduz a população de *E. bovis* e *E. zuernii* em bovinos infectados experimentalmente (STROMBERG et al., 1982) e, quando misturada ao leite, protege bezerros contra infecção por essas mesmas espécies de *Eimeria* (ERASMUS et al., 1999). Em coelhos, porém, não houve melhora significativa em animais naturalmente infectados e tratados com 50 ppm de lasalocida (PAKANDL, 1986), assim como verificou-se que concentrações de 90 e 125 ppm, fornecidas aos animais naturalmente infectados durante 5 semanas, resultam em baixo índice de produção. Os melhores resultados encontrados neste estudo foram obtidos com salinomicina nas dosagens de 25, 35 e 50 ppm (POLOZOWSKI, 1993). Na Tabela 1 encontram-se as utilizações e posologias dos principais antibióticos ionóforos.

Tabela 1. Utilização e posologia dos principais antibióticos ionóforos

Ionóforo	Espécie e/ou categoria animal	Idade	Teores mínimo/máximo
Salinomicina	Leitões	Até 4 meses	30/60 mg/kg ¹
	Suínos de engorda	Até 6 meses	15/30 mg/kg ¹
	Coelhos de engorda	-	20/25 mg/kg ¹
	Frangos de engorda	-	50/70 mg/kg ¹
	Bovinos de corte	-	0,6 mg/kg ²
Monensina	Bovinos de corte	-	10/40 mg/kg ¹
	Perus	16 semanas	90/100 mg/kg ¹
	Frangos de engorda	-	100/125 mg/kg ¹
	Frangos de postura	16 semanas	100/120 mg/kg ¹
Narasina	Frangos de engorda	-	60/70 mg/kg ¹
Lasalocida	Bovinos de corte	-	10/40 mg/kg ¹
	Frangos de engorda	-	75/125 mg/kg ¹
	Frangos de postura	16 semanas	75/125 mg/kg ¹

Fontes: ¹ JORNAL OFICIAL DA UNIÃO EUROPÉIA, 2004; ² GAVA et al., 1997.

2.5 Substâncias Potencializadoras dos Ionóforos

A interação com outras substâncias pode potencializar o efeito de vários ionóforos, por retardar a sua eliminação pelo animal (GANTER et al., 1995).

2.5.1 Tiamulin/salinomicina em suínos e frangos

O tiamulin é um antibiótico diterpeno semi-sintético, derivado de pleuromutilin, com pronunciada atividade contra *Serpulina hyodysenteriae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* (causador de pneumonia) e espécies de *Mycoplasma*, *Streptococcus* e *Staphylococcus*. É amplamente utilizado em clínica nas seguintes formulações: injetável, como pó solúvel em água, solução e “premix” (MILLER et al., 1986; GANTER et al., 1995). Essa substância retarda a eliminação da salinomicina e causa intoxicação mesmo se ambos os componentes forem utilizados nas dosagens recomendadas (BOUWKAMP; VRIES, 1991; GANTER et al.,

1995; WENDT et al., 1997). A partir de uma única aplicação parenteral na dosagem de 2,25 mg de salinomicina e 10 mg de tiamulin por kg de peso vivo, observou-se, na necropsia realizada entre 7 e 14 horas após a aplicação, acentuada degeneração no tecido muscular esquelético e morte dos suínos por colapso cardíaco (DOST, 1980 cit. por GANTER, 1995). Em uma granja de suínos com aproximadamente 1000 animais para engorda, adicionou-se à ração o antibiótico tiamulin, com a finalidade de combater a disenteria suína. No dia seguinte, observou-se mortalidade de cerca de 10% dos animais. As principais lesões consistiam de leve a moderada degeneração das fibras musculares e miosite não-purulenta, leve degeneração muscular multifocal do músculo cardíaco, miocardite focal não-purulenta, degeneração difusa dos hepatócitos e necrose focal de hepatócitos. No exame de sangue, os níveis de CK encontravam-se elevados (GANTER et al., 1995). A intoxicação resultante do uso simultâneo de tiamulin e salinomicina em suínos está relacionada com a dose das duas substâncias. A administração de salinomicina com tiamulin em níveis profiláticos (80 e 30 ppm, respectivamente) no alimento não resulta em aparecimento de sinais clínicos. Porém, quando 80 ppm de salinomicina são administrados junto com 0,006% de tiamulin na água, 120 ppm na comida ou 15 mg/kg injetável, os animais apresentam, em 24 horas, sinais clínicos de intoxicação por ionóforo (MILLER et al., 1986). Experimentos “in vitro” sugerem que o tiamulin inibe seletivamente o metabolismo oxidativo de outras drogas com as quais interage através da formação de complexo intermediário metabólico citocromo P450 (WITKAMP et al., 1995). O pré-tratamento de suínos com vitamina E ou selênio, antes da administração de salinomicina, não é eficaz para evitar sinais clínicos de intoxicação (WENDT et al., 1994).

Em um estudo experimental, 60 mg/kg de salinomicina misturadas à ração e níveis terapêuticos de tiamulin foram administrados durante quatro dias para frangos. Os animais apresentaram sinais de incompatibilidade como aumento nos níveis de AST, diminuição na ingestão de água e comida e, conseqüentemente, no ganho de peso (LACZAY et al., 1989).

2.5.2 Tiamulin/narasina em suínos e frangos

Um grupo de suínos jovens que ingeriram ração com 81,3 g/ton de narasina e 31,4 g/ton de tiamulin apresentou sinais clínicos caracterizados por fraqueza, depressão, ataxia e incoordenação motora. As lesões consistiam de difusa e extensa miopatia degenerativa (CARPENTER et al., 2005).

Em frangos, a administração de 70 mg/kg de narasina misturadas à ração e níveis terapêuticos de tiamulin adicionados à água durante quatro dias, cursou com aumento nos níveis de AST, diminuição na ingestão de água e comida e, conseqüentemente, no ganho de peso (LACZAY et al., 1989).

2.5.3 Tiamulin/monensina em suínos e frangos

A intoxicação experimental decorrente da interação dessas duas drogas em suínos foi descrita em 1981 (DRAKE, 1981; POTT; SHOV, 1981). Realizou-se um experimento em que os animais receberam 7,7 mg/kg de tiamulin na água e, três dias após, 15 e 25 mg de monensina/kg. Duas a seis horas após a ingestão do ionóforo verificaram-se sinais clínicos caracterizados por anorexia, hipermetria, ataxia, letargia, paresia e decúbito que culminaram com a morte dos animais, após 12 a 24 horas. Ao exame histopatológico observou-se necrose hialina multifocal na musculatura esquelética, com extensa infiltração macrofágica. A prévia administração de Se/vitamina E não alterou a severidade dos sinais clínicos, embora as lesões

na musculatura esquelética tenham sido menos acentuadas que às observadas na intoxicação pela monensina (VAN VLEET et al., 1987).

A ingestão de ração que continha monensina por frangos que receberam tiamulin na água ou por via intramuscular causou sinais de intoxicação pelos ionóforos, caracterizados por anorexia, diminuição no ganho e peso e aumento nos níveis séricos de AST, ALT e CK (LACZAY et al., 1990).

2.5.4 Antibióticos macrolídeos (eritromicina e claritromicina)/ monensina em bovinos

Mortes em bovinos ocorreram entre 72 e 96 horas após os animais terem sido alimentados com grãos secos contaminados com os antibióticos macrolídeos eritromicina e claritromicina. Os sinais clínicos consistiam de anorexia, depressão, dispnéia, dificuldade para se locomover e decúbito. À necropsia havia edema pulmonar, hepatomegalia, palidez das musculaturas cardíaca e esquelética, degeneração e necrose musculares. A concentração de monensina estava dentro dos níveis normais para bovinos (927 g/ton) (BASARABA et al., 1999). O mecanismo pelo qual os antibióticos macrolídeos potencializam a ação dos ionóforos é desconhecido. Uma hipótese é de que esses antibióticos tornam mais lenta a eliminação da monensina pelo fígado (MEINGASSNER et al., 1979; BASARABA et al., 1999). A eritromicina leva à formação de complexos inativos citocromo P450, que dificultam a biotransformação e eliminação da monensina pelo fígado (PESSARYRE, 1983).

2.5.5 Antibióticos macrolídeos (eritromicina e oleandomicina)/monensina em frangos

A administração de antibióticos macrolídeos com monensina resulta no decréscimo do consumo de comida e água e, conseqüentemente, no ganho de peso. Há aumento nos níveis de AST, LDH e CK (LACZAY et al., 1987; LACZAY et al., 1990).

O quadro clínico-patológico é semelhante aquele observado na intoxicação por monensina/tiamulin. As musculaturas do pescoço e dos membros são mais afetadas e não há alteração no miocárdio. Ao exame microscópico evidenciaram-se necrose hialina e flocular em um pequeno número de miofibras (UMEMURA et al., 1984 cit. por DOWLING, 1992).

2.5.6 Antibióticos macrolídeos (eritromicina e tilosina)/narasina em frangos

Animais que receberam experimentalmente, durante quatro dias, 70 mg/kg de narasina misturadas à ração e níveis terapêuticos de eritromicina ou tilosina adicionados à água apresentaram aumento nos níveis de AST, diminuição na ingestão de água e comida e no ganho de peso (LACZAY et al., 1989).

2.5.7 Antibióticos macrolídeos (eritromicina e tilosina)/salinomicina em frangos

Realizou-se um estudo experimental em que frangos receberam, durante quatro dias, 60 mg/kg de salinomicina misturadas à ração e níveis terapêuticos de eritromicina ou tilosina adicionados à água. Os animais tiveram aumento nos níveis de AST, queda no consumo de água e comida e no ganho de peso (LACZAY et al., 1989).

2.5.8 Sulfaquinoxalina/monensina em frangos

A administração simultânea dessas drogas nesta espécie causa aumento nos níveis de AST, LDH e CK (LACZAY et al., 1990).

2.5.9 Sulfaquinoxalina/narasina em frangos

Durante quatro dias, frangos receberam 70 mg/kg de narasina misturadas à ração e níveis terapêuticos de sulfaquinoxalina adicionados à água. Os animais apresentaram diminuição no consumo de água e comida, no ganho de peso e aumento nos níveis de AST (LACZAY et al., 1989).

2.5.10 Sulfaquinoxalina/salinomicina em frangos

A ingestão de 60 mg/kg de salinomicina misturadas à ração e níveis terapêuticos de sulfaquinoxalina adicionados à água durante quatro dias, causou redução no consumo de água e comida, no ganho de peso e aumento nos níveis de AST (LACZAY et al., 1989).

2.5.11 Cloranfenicol/monensina/ em perus

O cloranfenicol fornecido na água, na concentração de 500 mg/L, por quatro dias causou decréscimo na produção de ovos. Quando administrado com monensina, houve uma maior queda na produção de ovos e mortalidade das aves (FRIEDMAN et al., 1998).

2.5.12 Cloranfenicol/lasalocida em galinhas

A administração de 90 e 125 ppm de lasalocida na ração e 500 ppm de cloranfenicol oferecidos na ração e 500 mg/L na água resultou em sinais de intoxicação por ionóforos caracterizados por depressão, fraqueza e diminuição no ganho de peso (BROZ; FRIGG, 1987).

2.5.13 Selênio/monensina em frangos

A administração simultânea de 40 mg/kg de monensina e 1 mg/kg de selênio na ração causou sinais clínicos de intoxicação por ionóforo em frangos. Adicionalmente verificaram-se aumento dos níveis de selênio no fígado, decréscimo de peso, diminuição dos parâmetros hematológicos e bioquímicos (ALT, AST, proteína total e colesterol), aumento dos níveis de glutathione peroxidase e mortalidade dos animais (KHAN et al., 1993a,b; KHAN et al., 1995).

2.5.14 Neomicina (antibiótico aminoglicosídeo) ou permetrina (piretróide sintético) /monensina “in vitro”

Em um estudo “in vitro” com neurônios sensoriais, observou-se que a monensina interage sinergicamente com a neomicina ou permetrina e tem efeito neurotóxico, evidenciado pelo aumento da resposta à excitação (NATION; ROTH, 1993).

2.6 Quadro Clínico-Patológico na Intoxicação por Antibióticos Ionóforos

O início dos sinais clínicos pode ser agudo ou protraído. Geralmente, altas concentrações de ionóforos causam intoxicação aguda com início dos sinais clínicos em 6 a 24 horas (SAFRAN et al., 1993; SEGEV et al., 2004), entretanto, em menores concentrações, a manifestação clínica pode ocorrer em 2 semanas ou mais. Dessa forma, o efeito tóxico dessas drogas é dose-dependente (TODD et al., 1984; NOVILLA et al., 1994). Uma vez iniciados os sintomas, a duração dos efeitos é variável; mesmo que a exposição ao antibiótico cesse, a sintomatologia pode continuar por poucos dias até três meses (WILSON, 1980; NOVILLA et al., 1994). Por serem lipídeo-solúveis, e a intensidade dos sintomas ser dose-dependente, é provável que exista uma longa fase de eliminação dos ionóforos pelos compartimentos teciduais ou um longo período de reparação tecidual nos animais mais severamente afetados (PETERSON; TALCOTT, 2006).

A intoxicação por ionóforos pode causar morte rápida, em 7 horas, (PERL et al., 1991; WOUTERS et al., 1997a) ou doença com evolução crônica, com sinais de insuficiência cardíaca congestiva (RADOSTITIS et al., 2002). Os sinais clínicos mais frequentes são anorexia, diarreia, incoordenação motora, andar rígido e relutância em mover-se, tremores musculares, mioglobínúria, depressão, emaciação e decúbito (SCHWEITZER et al., 1984).

Os parâmetros hematológicos não são alterados como resposta primária ou direta à intoxicação por ionóforos. Mudanças secundárias em enzimas séricas podem ser usadas para monitorar a progressão ou recuperação de um dano muscular causado por essas substâncias. Especificamente, níveis elevados de CK, LDH, AST, proteinúria e mioglobínúria podem ser observados nas intoxicações (WILSON, 1980; SAFRAN et al., 1993; NOVILLA et al., 1994; SEGEV et al., 2004). No caso de intoxicação por salinomicina em gatos, apenas um de sete animais afetados apresentou hipocalcemia e leucocitose (VAN DER LINDE-SIPMAN, 1999). Não se conhece antídoto para toxicose por ionóforo (NOVILLA, 1992).

Embora necrose no miocárdio seja um dos achados principais da intoxicação por antibióticos ionóforos, não foram detectadas alterações no eletrocardiograma (ECG) de gatos intoxicados por salinomicina (VAN DER LINDE-SIPMAN, 1999) e por monensina em cães (WILSON, 1980). Deve-se considerar, contudo, que alterações no ECG estão diretamente relacionadas ao local e à severidade da necrose (PETERSON; TALCOTT, 2006).

Em geral, os tecidos-alvos são o músculo esquelético e o miocárdio. Os sinais clínicos e as lesões resultantes da ingestão de níveis tóxicos de ionóforos são variáveis e dependem da espécie acometida e do tempo de exposição. Em casos de morte após curso agudo, as lesões macroscópicas podem ser pouco evidentes ou ausentes (ROLLINSON et al., 1987; GRIFFITHS et al., 1989; WOUTERS et al., 1997b). Em eqüinos (ROLLINSON et al., 1987) e bovinos (VAN VLEET et al., 1983; GEOR; ROBINSON, 1985; PERL et al., 1991), o coração tende a ser o órgão mais afetado pela toxicose. Nesta última espécie verificam-se áreas e estrias pálidas no miocárdio e hemorragias subepicárdicas e miocárdicas (VAN VLEET et al., 1983; WOUTERS et al., 1997a). Em cães, suínos e coelhos, as lesões são mais evidentes na musculatura esquelética (WILSON, 1980; SALLES et al., 1994). Em perus, a

musculatura esquelética e o miocárdio são igualmente afetados (GRIFFITHS et al., 1989). Em bovinos, hidropericárdio, hidrotórax, edema pulmonar, dilatação cardíaca, ascite, fígado com aspecto de noz moscada e edema subcutâneo de declive são observados com frequência (SCHWEITZER et al., 1984; PERL et al., 1991). Nessa espécie verificam-se também áreas pálidas em músculos esqueléticos, principalmente naqueles de movimentos mais intensos como diafragma e quadríceps femoral (WOUTERS et al., 1997a).

As lesões histológicas do miocárdio são representadas por degeneração e necrose de miofibras (VAN VLEET et al., 1983; SCHWEITZER et al., 1984; WOUTERS et al., 1997a, b), acompanhadas, dependendo do período de evolução, por infiltração por macrófagos e proliferação de fibroblastos entre as fibras. Mineralização, quando ocorre, é discreta. (VAN VLEET et al., 1983). Necrose e congestão centrolobulares podem ser observadas no fígado, associadas à fibrose nos casos mais crônicos de insuficiência cardíaca (SCHWEITZER et al., 1984). Pode haver também degeneração dos túbulos uriníferos proximais (GRANT, 1993).

2.7 Intoxicação por Salinomicina em Animais

Especificamente em relação à salinomicina, há relatos de intoxicação em bovinos, eqüinos, suínos, frangos, perus e gatos.

No Brasil, na cidade de Castro, Estado do Paraná, descreveu-se um surto de intoxicação por salinomicina em que 13 de 46 novilhas morreram após manifestação de andar rígido, diarreia, emagrecimento, tremores musculares, cansaço após mínima movimentação, dispnéia e, ocasionalmente, urina escura. Os animais eram encontrados mortos ou morriam subitamente quando movimentados. As lesões macroscópicas consistiam basicamente de áreas pálidas no miocárdio, hemorragias subpericárdicas, hidropericárdio, hidrotórax, congestão e edema pulmonar e, em alguns casos, edema de declive e fígado de noz-moscada. Os principais achados microscópicos foram lesões multifocais de necrose e perda de fibras miocárdicas, que eram substituídas por tecido conjuntivo fibroso. Cerca de nove dias antes do início da mortandade, as novilhas tinham sido medicadas para eimeriose, com um “premix” com 6% de salinomicina (GAVA et al., 1997).

Os eqüinos são altamente sensíveis à salinomicina. Relataram-se morte de 8 cavalos e o aparecimento de sintomas clínicos em mais de 100 outros animais de um total de 177 eqüinos alimentados com ração contaminada por salinomicina. Os cavalos deixaram de comer 12 horas após ingerirem ração com 440 mg/kg de salinomicina e morreram após 32 horas (AMSTEL; GUTHRIE, 1986). Em outro estudo nessa mesma espécie, a intoxicação experimental por salinomicina cursou com sinais clínicos de anorexia, fraqueza, cólica, taquiplnéia e taquicardia. O animal que sobreviveu apresentou baixo desempenho nas corridas por oito semanas após o episódio agudo de intoxicação. À necropsia de outro que ingeriu ração com 230-240 ppm de salinomicina, havia escurecimento da musculatura; as alterações histológicas consistiam de lesões “tóxicas” do fígado. Num outro cavalo que ingeriu ração com 40-50 ppm de salinomicina observaram-se necrose do miocárdio e nefrose tubular. Em um terceiro eqüino que consumiu ração com 15 ppm de salinomicina, notou-se apenas nefrose tubular, sem miopatia (ROLLINSON et al., 1987).

Em frangos de corte, a salinomicina é usada como coccidiostático na dose de 60 mg/kg de ração. Concentrações mais elevadas podem deprimir o crescimento e são tóxicas quando duplicadas (KAHN, 2005). Verificou-se significativa diminuição no ganho de peso de frangos de corte com idade entre um e 21 dias, que ingeriram ração com 77 ppm de salinomicina. Decréscimo de 10% no ganho de peso e de 13% no consumo de ração foram observados quando a dieta continha 88 ppm de salinomicina (HARMS; BURESH, 1987). A administração profilática (60 mg/kg de ração) de salinomicina simultaneamente com 250 mg

de tiamulin por litro de água, por três dias, a frangos de 15 dias de idade resultou em sinais de apatia, claudicação, diminuição do crescimento, de ingestão de água e de alimentos (FRIGG et al., 1983).

Verificou-se elevada mortalidade em perus que ingeriram entre 15 a 30 ppm de salinomicina na ração (STUART, 1983). Nesta mesma espécie, dietas com 46 a 66 ppm de salinomicina determinaram mortalidade e decréscimo no ganho de peso, que foram diretamente proporcionais à idade dos animais, isto é, quanto mais jovens, mais sensíveis (POTTER et al., 1986).

Adicionalmente, observou-se que o efeito tóxico da salinomicina em suínos e aves é potencializado pelo uso concomitante do tiamulin. Um grupo de 25 leitões com peso entre 25 e 30 kg, manifestou sinais de ataxia, anorexia e marcada instabilidade, quando foram alimentados com ração que continha 200 mg de tiamulin, 50 mg de salinomicina e 75 mg de furalozidina; destes, 21 suínos morreram. Num segundo grupo, 32 leitões com peso entre 15 e 70 kg ingeriram ração com salinomicina e furalozidina, na qual foram adicionados 150 g de um “premix” com 2% de tiamulin. Dos 32 leitões, 20 adoeceram após a terceira administração da ração. Os animais doentes receberam injeções de vitamina E e apenas um animal morreu (WANNER, 1984).

Em abril de 1996, um surto de polineuropatia em gatos ocorreu na Holanda. A análise química dos alimentos, do conteúdo estomacal, fígado e rins dos gatos afetados revelaram contaminação pelo antibiótico salinomicina. Nos 21 gatos afetados, observou-se debilidade, paralisia dos membros posteriores seguida de paralisia dos anteriores. O exame clínico-patológico indicou uma polineuropatia distal envolvendo nervos sensitivos e motores. Macroscopicamente havia áreas pálidas no miocárdio de 20 animais e hemorragia no trato gastrintestinal. O exame microscópico evidenciou, inicialmente, fragmentação e perda de axônios com bainha de mielina intacta que, após quatro dias, se encontrava destruída. Após 6 a 10 semanas, os axônios dos nervos periféricos estavam colapsados, havia presença de macrófagos espumosos, degeneração waleriana no funículo dorsal do cordão espinhal. Adicionalmente havia severa degeneração do miocárdio e degeneração hialina com presença de macrófagos na musculatura esquelética (VAN DER LINDE-SIPMAN et al., 1999).

Especificamente em coelhos, não há descrição, até o momento, da intoxicação por salinomicina. Schafer et al. (1984) no entanto, observaram que a salinomicina quando utilizada em doses incorretas, como um aditivo coccidiostático na alimentação, afeta profundamente o transporte eletrolítico no cólon distal de coelhos.

As manifestações clínicas em diferentes espécies causada pela intoxicação pelos principais ionóforos estão tabuladas no Quadro 2 e as principais alterações macroscópicas, no Quadro 3. No Quadro 4, encontram-se os principais dados relacionados à intoxicação por salinomicina nas diversas espécies animais.

Quadro 2. Manifestações clínicas da intoxicação pelos principais antibióticos ionóforos.

Manifestações clínicas	Bovino	Eqüino	Ovino	Suíno	Cão	Gato	Coelho	Galinha	Peru
Anorexia	M ^a ,L ^b ,S ^c	M ^{def} ,L ^g ,S ^h	M ⁱ ,L ^j	M ^k	M ⁿ ,	-	N ^q	-	-
Perda de peso	L ^b	-	-	-	-	-	-	-	-
Sudorese	-	M ^{def} ,L ^g	-	-	-	-	-	-	-
Hipertermia	-	-	-	-	-	-	-	-	S ^v
Diarréia	M ^a ,L ^b	-	M ⁱ	M ^k	-	-	N ^q	-	-
Atonia ruminal	L ^b	-	-	-	-	-	-	-	-
Dispnéia	M ^a ,S ^c	M ^{def} ,S ^h	M ⁱ	M ^k ,S ^r	M ⁿ	S ^p	N ^q	-	-
Hiperpnéia	L ^b	-	-	-	-	-	N ^q	-	-
Taquicardia	L ^b	-	-	S ^r	-	-	-	-	-
Cianose	-	-	-	S ^t	-	-	-	-	S ^s
Poliúria	-	M ^{def} ,L ^g	-	-	-	-	-	-	-
Urina escura	S ^c	-	-	S ^r	-	-	-	-	-
Ataxia	M ^a ,L ^b	M ^{def} ,L ^g	M ⁱ	M ^k ,L ^l	M ⁿ ,L ^o	-	-	-	-
Déficit neurológico	-	-	-	-	L ^o	-	-	-	-
Tremores musculares	M ^a ,L ^b ,S ^c	-	-	L ^l	L ^o	-	-	-	-
Paresia/paralisia	-	L ^g ,S ^h	-	-	L ^o	S ^p	N ^q	-	-
Depressão	M ^a ,L ^b ,S ^c	M ^{def} ,L ^g ,S ^h	M ⁱ ,L ^j	M ^k	M ⁿ ,L ^o	S ^p	N ^q	-	-
Decúbito	M ^a ,L ^b	M ^{def}	M ⁱ	M ^k ,S ^r ,N ^m	M ⁿ ,L ^o	S ^p	N ^q	-	-
Opistótono	-	-	-	-	-	-	-	S ^u	-
Morte tardia	M ^a ,L ^b	-	-	-	M ⁿ	-	-	-	-

L = lasalocida, M = monensina, S = salinomicina, N = narasina

(a) – SCHWEITZER et al., 1984; (b) – BENSON et al., 1998; (c) – GAVA et al., 1997; (d) – BEZERRA JÚNIOR et al., 2000; (e) – McCRACKEN et al., 1998; (f) – MATSUOKA, 1976; (g) – HANSON et al., 1981; (h) – ROLLINSON et al., 1987; (i) – ANDERSON et al., 1984; (j) – FOREYT, 1990; (k) – MISKIMINS; NEIGER, 1996; (l) – GALITZER; OEHME, 1984; (m) – ARMIÉN et al., 1997; (n) – WILSON, 1980; (o) – SAFRAN et al., 1993; (p) – VAN DER LINDE-SIPMAN et al., 1999; (q) – SALLES et al., 1994; (r) – GANTER et al., 1995; (s) – YONG, 1990; (t) – MILLER et al., 1986; (u) – NEUSCHL et al., 2001; (v) – NEUFELD, 1992.

Quadro 3. Lesões macroscópicas da intoxicação pelos principais antibióticos ionóforos.

Lesões macroscópicas	Bovino	Eqüino	Ovino	Suíno	Gato	Coelho	Galinha	Peru
Palidez do miocárdio	N ^f ,S ^g ,S ^o	M ^{acd}	M ^b , N ^e	-	S ⁿ	-	M ^h	S ⁱ
Hemorragias no epicárdio	-	L ^s	M ^t	-	-	-	-	-
Hemorragias subepicárdicas	S ^g	-	-	S ^m	-	-	-	-
Hemorragias no miocárdio	S ^g ,L ^w ,M ^v	-	-	S ^l	-	-	-	-
Hidropericárdio	S ^g	-	-	-	-	-	M ^h	-
Hidrotórax	S ^g ,S ^m ,N ^f	-	-	-	-	-	-	-
Edema subcutâneo de declive	S ^g ,N ^f	-	-	-	-	-	-	-
Edema pulmonar	S ^g ,S ^m ,N ^f	S ^r	M ^b	N ^x	-	-	-	-
Congestão pulmonar	S ^g ,L ^w ,M ^v	L ^s	-	N ^x	-	N ^y	M ^h	S ^w
Congestão hepática	S ^g ,S ^m	-	-	-	-	-	-	-
Palidez músculo-esquelética	N ^f	S ^r ,M ^d ,M ^{z'}	N ^e	S ^l ,N ^x ,M ^z	-	N ^y	S ^p ,S ^q	S ^j ,S ^w
Edema intermuscular	S ^m ,L ^w	M ^z	-	-	-	-	-	S ^k
Ascite	S ^g	L ^s	-	-	-	-	-	-
Hemorragia na mucosa gástrica	M ^v	L ^s	-	-	S ⁿ	N ^y	-	-
Erosão na mucosa gástrica	M ^v	L ^s	-	-	S ⁿ	N ^y	-	-

L = lasalocida, M = monensina, S = salinomicina, N = narasina

(a) – MUYLLE et al., 1981; (b) – ANDERSON et al., 1984; (c) – VAN DE KERK et al., 1978; (d) – McCRACKEN et al., 1998 (e) – WOUTERS et al., 1997-b; (f) – WOUTERS et al., 1997-a; (g) – GAVA et al., 1997-; (h) – HANRAHAN et al., 1981; (i) – YONG et al., 1990; (j) – HARRIES; HANSON 1991; (k) – NEUFELD, 1992; (l) – GANTER et al., 1995; (m) – BASTIANELLO et al., 1996; (n) – VAN DER LINDE-SIPMAN et al., 1999; (o) – HUYBEN et al., 2001; (p) – NEUSCHL et al., 2002; (q) – VÁCZI et al., 2006; (r) – AMSTEL; GUTHRIE et al., 1986; (s) – HANSON et al., 1981 ; (t) – NEWSHOLME et al., 1983 ; (u) – BENSON et al., 1998 ; (v) – SCHWEITZER et al., 1984; (x) – ARMIÉN et al., 1997; (y) – SALLES et al., 1994; (w) – ANDREASEN; SCHLEIFER, 1995 (z) – MISKIMINS, NEIGER, 1996; (z') – BEZERRA JÚNIOR et al., 2000.

Quadro 4. Intoxicação por salinomicina em animais. Continua.

Referência/ país/ espécie	Características do estudo	Quadro clínico	Achados de necropsia	Achados histopatológicos e/ou outros aspectos
POTTER et al., 1986 / EUA Perus	Experimentos foram realizados durante sete dias com animais de diferentes faixas de idade. Experimento a - 3 grupos, cada um com 56 animais de sete semanas de idade, receberam 22, 44 e 66 ppm de salinomicina. Experimento b – 24 animais com 11 semanas receberam cápsula de gelatina (20 mg) e 66 ppm de salinomicina adicionada a comida. Experimento c – 24 animais com 15 semanas receberam cápsula (25 mg) de salinomicina. Experimento d – quatro grupos de 10 animais com 32 semanas de idade receberam 0, 5.5, 11 e 22 ppm de salinomicina. Experimento e – quatro grupos de 10 animais com 27 semanas receberam 0, 22, 44 e 66 ppm de salinomicina.	Experimento a – decréscimo no consumo de alimento e morte de 1 animal (66 ppm). Experimento b – redução de 45% no ca; morte de 5 animais que receberam cápsula e de 1 animal (66 ppm). Experimento c – queda no ca de 25%, morte de 8 animais que receberam cápsula, decréscimo de 53% e morte de 4 animais (66 ppm). Experimento d- ingestão de 22 ppm levou a queda de 7% no ca e morte de 2 animais. Experimento e – 22, 44 e 66 ppm ocasionou queda no ca de 20, 47 e 58% e morte de 1, 6 e 7 animais, respectivamente.	-	-
MILLER et al., 1986/ Inglaterra Suínos	Dois experimentos (1- 18 animais - grupos A a C e 2- 42 animais - grupos D a J) foram realizados para observar a interação entre tiamulin e salinomicina adicionada à comida. Animais dos grupos A e C receberam 80 ppm de salinomicina 2 vezes ao dia por 12 dias e t (0,006% em água) foi fornecido aos grupos B e C nos últimos 5 dias. Os grupos D, G, H e J receberam 80 ppm de s por 21 dias e tiamulin foi incorporado à dieta do animais dos grupos E, F, G e H na concentração de 30 ppm por 14 dias. O grupos I e J receberam t por via intramuscular (15mg/kg) por 5 dias. Morreram 4 animais do grupo H e 3 animais do grupo J.	Experimento 1 (grupo C) - a partir do 7º dia os animais apresentaram inapetência, dificuldade para se levantar e se locomover, ataxia dos membros posteriores e tremores musculares. Experimento 2 (grupo H e J) animais apresentaram tremores musculares, inapetência, incapacidade de locomoção, ataxia, incoordenação, paralisia dos membros posteriores dificuldade respiratória e cianose.	Sem alterações.	Elevação nos níveis das enzimas séricas (AST, ALT e CK) nos animais do grupo C.
AMSTEL; GUTHRIE, 1986/ EUA Equínos	De 177 animais, 8 morreram e 100 apresentaram sinais clínicos após ingestão acidental de 440 mg/kg de salinomicina.	Anorexia e morte 12 e 32 horas após ingestão de salinomicina, respectivamente.		Miopatia degenerativa dos músculos intercostais e diafragma e edema pulmonar.

Quadro 4. Continuação.

ROLLINSON et al., 1987 / EUA Equínos	Seis eqüinos ingeriram acidentalmente ração com salinomicina e foram eutanasiados. A análise da ração revelou proporções de 230-240 ppm (equinos 1 e 2), 40-50 ppm (equinos 3 e 4) e 15 ppm (eqüino 6). Não foi analisada a ração ingerida pelo animal 5.	Eqüinos 1 e 2- taquipnéia, queda do apetite, inchaço agudo na região do masseter e pálpebra, disfagia, salivação intensa. Eqüino 3- pobre condição corporal e fraqueza dos membros posteriores. Eqüino 4- fraqueza muscular e ataxia. Eqüino5-diarreia, comportamento nervoso e tenso. Eqüino 6- pulso e respiração acelerados e musculatura esquelética flácida.	Apenas no eqüino 1 foi observada tonalidade escura da musculatura.	No eqüino 4 observaram-se áreas de necrose no miocárdio e nefrose tubular renal e no eqüino 6 nefrose sem quadro de miopatia.
GRIFFITHS et al., 1989/ Austrália Perus	De um total de 700 animais, 400 morreram após o consumo acidental de comida com 50 ppm de salinomicina.	-	-	Necrose segmentar na musculatura dos membros. Níveis de CK e AST elevados: 500,000 a 2,500,000 IU/l e 9000 a 25,000 IU/l, respectivamente.
KAVANAGH; SPARROW, 1990/ Irlanda Suínos	A inadequada inclusão de salinomicina (8 mg/kg de peso vivo) na alimentação de 400 suínos em terminação resultou na morte de 39. Dose recomendada: até 60mg/kg para animais acima de 4 meses e 20 a 30 mg/kg para animais menores de 4 meses de idade.	Quatro dias após a alimentação, os animais, ao serem movimentados, apresentaram dificuldade respiratória, anorexia, letargia e estresse.	-	Severa miopatia degenerativa no miocárdio e na musculatura esquelética.
KAMPHUES et al., 1990/ Alemanha Equinos	Eqüinos com sinais de intoxicação após ingerirem nova ração com 63,7 mg/kg de salinomicina e 8,8 mg/kg de monensina. Outro lote continha 7,9 mg/kg de lasalocida.	Cólica e ataxia.	-	Degeneração das fibras miocárdicas.
YONG, 1990 /Canadá Perus	De 6000 animais com 12 semanas de idade, 2000 morreram subitamente após terem sido alimentados naturalmente com ração com 16 a 64 mg/kg de salinomicina.	Cianose, depressão, perda de peso e decúbito esternal.	Cianose da musculatura esquelética, palidez do miocárdio.	Degeneração hialina, necrose e fibrose generalizadas.
HARRIES; HANSON, 1991 /Canadá Perus	De 3000 animais de 10 a 13 semanas de idade, 1200 morreram após serem alimentados naturalmente com ração para frangos; em outro lote alimentado com a mesma ração, 75 de 300 animais morreram.	Anorexia, fraqueza muscular, decúbito esternal, dedos estendidos e morte súbita.	Palidez da musculatura dos membros.	Necrose e fibrose da musculatura esquelética.

Quadro 4. Continuação.

NEUFELD, 1992/ Canadá Perus	Morreram 1296 de 7000 animais de 41 semanas de idade após ingestão natural de 15,5g/kg de salinomicina detectados no alimento.	Hipertermia, paralisia e morte súbita.	Edema dos músculos adutores.	Lesões pouco significativas (ruptura de algumas miofibras). Níveis de AST pouco alterados e de CK muito elevados (5,416 a 113,950 IU).
PLUMLEE et al, 1995/EUA Suínos	Intoxicação aguda por s em suínos com 11 a 16 semanas de idade, após terem sido alimentados com comida que era de aves de criação misturada à ração e alfafa. Morreram 25 de um total de 150 suínos. Amostras do alimento foram submetidas à análise cromatográfica. Detectou-se 720 ppm de salinomicina.	Ataxia e urina de coloração vermelho-amarronzada.	Fibrina na cavidade abdominal e entre os lobos do fígado e urina de coloração escura. Demais órgãos; sem alterações.	Nefrose tubular renal e edema pulmonar. Demais órgãos; sem alterações.
ANDREASEN; SCHLEIFER, 1995/ EUA Perus	Surto de intoxicação por salinomicina em perus com cerca de 48 semanas de idade. Morreram 130 de 600 animais. A análise cromatográfica identificou 13,4 e 18,4g/tonelada de salinomicina na comida. O limite aceitável para animais com essa idade é de 22 ppm.	Respiração ofegante, sonolência e incapacidade de locomoção.	Musculatura esquelética dos dedos com aspecto mosqueado e congestão esplênica.	Edema entre as fibras musculares esqueléticas, algumas com aparência hialinizada, degeneração e necrose da musculatura esquelética, infiltração por neutrófilos e macrófagos.
GANTER et al., 1995/ Alemanha Suínos de engorda	Observou-se quadro de intoxicação aguda por salinomicina/tiamulin. Morreram 100 de 1000 animais. A análise qualitativa detectou 6,3 mg/kg de tiamulin e 0,87 mg/kg de salinomicina. O indicado é 6 mg/kg de peso vivo (soma das duas drogas).	Incoordenação motora, dificuldade de locomoção, arqueamento do dorso, tremores musculares e dificuldade respiratória.	Hemorragia no miocárdio, palidez da musculatura esquelética e leve pneumonia catarral purulenta nos lobos apicais.	Degenerações musculares multifocais com elevada reação celular. Níveis de CK e AST elevados.
BASTIANELLO et al, 1996/ África do Sul Bovinos	Salinomicina foi ingerida naturalmente por 39 de 380 bovinos durante 11 semanas. Oito animais morreram e 2 foram necropsiados. A análise toxicológica identificou presença de 90 ppm de s na ração ingerida e o recomendado é 20 ppm.	Dificuldade respiratória, intolerância ao exercício, taquipnéia, taquicardia e anorexia.	Somente um animal apresentou hepatização dos bordos cranio-ventrais do pulmão, edema pulmonar, hidrotórax, hepatomegalia e petéquias no epicárdio.	Animal 1 – degeneração das fibras miocárdicas, extensa atrofia de fibras musculares com infiltração linfocítica, necrose e hemorragia da região periácinar do fígado. Animal 2- atelectasia, enfisema pulmonar e pneumonia fibrinopurulenta com presença de macrófagos alveolares.

Quadro 4. Continuação.

<p>GAVA et al, 1997/ Brasil</p> <p>Bovinos</p>	<p>Quarenta e seis novilhas da raça Simental com idade de 2 a 3 anos se intoxicaram 9 dias após terem sido medicadas com um “premix” com 6% de s. Treze animais morreram.</p>	<p>Diarréia, andar lento com os membros rígidos, anorexia, emagrecimento, sinais de cansaço, taquipnéia após movimentação, urina escura, jugular ingurgitada e edema.</p>	<p>Áreas pálidas no miocárdio, hemorragias subepicárdicas, hidropericárdio, hidrotórax, congestão, edema pulmonar, edema e fígado noz- moscada.</p>	<p>Lesões multifocais de necrose e perda de miofibras, com substituição por tecido fibroso, congestão e hemorragia hepática centrolobular e necrose da musculatura esquelética.</p>
<p>VAN DER LINDE- SIPMAN, 1999/ Holanda</p> <p>Gatos</p>	<p>Observou-se um surto de polineuropatia tóxica em gatos. Vinte e um de 823 animais com paralisia aguda foram necropsiados Destes, 8 morreram espontaneamente e 13 foram eutanasiados Os níveis de salinomicina foram determinados por cromatografia líquida de alta eficiência, que detectou 13-21 ppm no alimento e 0,1 – 0.3 ppm no conteúdo do estômago, fígado e rim.</p>	<p>Paralisia dos membros posteriores, seguida dos anteriores e dos intercostais, tetraparalisia com marcada disфонia e dispnéia e reflexo espinhal ausente nos membros posteriores.</p>	<p>Áreas pálidas no miocárdio (20 animais), hemorragia no trato gastrointestinal e úlcera estomacal em 1 animal.</p>	<p>Agudo- perda de axônios e bainha de mielina intacta. 4 dias – destruição da bainha de mielina. 6 a 10 semanas –axônios colapsados, macrófagos espumosos, degeneração waleriana no funículo dorsal do cordão espinhal, severa degeneração do miocárdio e degeneração hialina com presença de macrófagos na musculatura esquelética.</p>
<p>HUYBEN et al, 2001/ Holanda</p> <p>Bovinos</p>	<p>Salinomicina em níveis elevados no leite em pó foi ingerida acidentalmente por bezerros. Quarenta e cinco animais morreram (8 eutanasiados). Amostras de fígado, rim, conteúdo do abomaso e leite em pó foram analisados por cromatografia líquida de alta pressão que detectou de 420-810 ppm de salinomicina. Os animais poderiam ter consumido até 1,5 mg/kg.</p>	<p>Redução do apetite, decúbito lateral, opistótono, espamos intensos, dificuldade respiratória, taquicardia, redução da atividade gastrointestinal, ataxia e decúbito esternal.</p>	<p>Animais em boas condições corporais. Miocárdio pálido, pêlos no rúmen, conteúdo líquido no abomaso e pastoso no intestino.</p>	<p>Degeneração vacuolar das miofibras do miocárdio. Musculatura esquelética com extensa degeneração vacuolar e nefrose tubular renal.</p>
<p>NEUSCHL et al., 2002/ Eslováquia</p> <p>Galinhas</p>	<p>Experimento com galinhas que receberam 100 a 120 mg/kg de salinomicina de sódio.</p>	<p>Ataxia, dispnéia, cianose e opistótono.</p>	<p>Brocopneumonia difusa e palidez da musculatura torácica.</p>	<p>-</p>

Quadro 4. Continuação.

ASSEN, 2006/ Canadá Perus	De 4287 perus que ingeriram acidentalmente s sódica, 34,5% morreram com sinais clínicos da intoxicação.	Dispnéia, decúbito esternal, membros estendidos e fraqueza muscular.	Sem alterações.	Extensa degeneração e necrose das fibras musculares esquelética e cardíaca.
VÁCZI et al., 2006/ Eslováquia Galinhas	Experimento com animais de 4 semanas de idade para calcular a DL 50. Sinais clínicos observados após ingestão de 100 mg/kg ⁻¹ (833,3 mg) de salinomicina. Morreram em 17 horas.	Ataxia, decúbito esternal, opistótono, dispnéia, cianose.	Hiperemia do fígado, pâncreas, baço e rins. Broncopneumonia difusa e palidez da musculatura torácica.	-

2.8 Intoxicação por Salinomicina em Humanos

Na Nova Zelândia relatou-se, pela primeira vez, um caso de intoxicação por salinomicina em um homem de 35 anos de idade que trabalhava em uma fábrica de ração para frangos. Após inalar e levar a mão contaminada à boca, ingeriu 1 mg/kg de salinomicina, o que resultou em dispnéia, fraqueza, fotofobia, náusea, dor generalizada, taquicardia, níveis aumentados de CK (atingiu pico de 40000 U/L) e trombose. Não foram encontradas alterações no ECG. Após seis semanas de internação com tratamento suporte baseado em fluidos intravenosos, oxigênio e warfarina, o paciente recebeu alta, mas ainda apresentava intolerância aos exercícios (STORY; DOUBE, 2004).

2.9 Intoxicação por Outros Antibióticos Ionóforos em Coelho

Tem-se verificado mortandades em coelhos que receberam antibióticos ionóforos, tanto no Brasil como em outros países.

Na Hungria, relatou-se o aparecimento de uma enfermidade em coelhos caracterizada por desordens locomotoras com 30 a 60% de mortalidade, após a inclusão de 140 a 150 mg/kg de narasina à ração. Alguns animais morriam subitamente, mas muitos deles demonstraram inapetência, seguida de progressiva incoordenação motora, fraqueza e paralisia flácida dos membros (especialmente posteriores) e, em casos mais severos, sintomas nervosos como espasmos tônico-clônicos, sialorréia e torcicolo. À necropsia, enterite, hepatite, coração “arredondado” e sinais de distúrbios circulatórios foram observados com frequência. Sinais de infecção respiratória secundária eram comuns. A principal lesão histopatológica foi degeneração de Zenker e infiltrado linfo-histiocítico no miocárdio e em músculos esqueléticos. A doença também foi reproduzida experimentalmente (OSZ et al., 1988).

No Brasil, em maio de 1987, descreveu-se mortandade de cerca de 5.000 (de um total de 35.000) coelhos em diversas cidades em Londrina, Paraná, após a introdução nos coelhários de uma ração peletizada com 30 ppm de narasina. Quatro animais foram encaminhados para necropsia. Os animais afetados apresentaram anorexia, paralisia dos membros posteriores, opistótono, decúbito e morte. Em alguns casos havia diarreia e dificuldade respiratória. Mortes ocorreram cerca de 7 dias após a ingestão da ração e a evolução do quadro clínico variou de algumas horas até uma semana. À necropsia havia palidez da musculatura esquelética com presença de estrias de coloração mais avermelhada, principalmente, na parte superior dos membros e no quadril. O coração de três animais apresentava dilatação do ventrículo direito e fígado com acentuação do padrão lobular. Em um animal observou-se erosão na mucosa gástrica e conteúdo sanguinolento no estômago e ceco. O exame histológico de quatro animais revelou degeneração, necrose e reparação musculares com presença de vacúolos sarcoplasmáticos arranjados paralelamente às miofibrilas. As células satélites encontravam-se tumefeitas e em maior número, tanto em miofibras afetadas, quanto nas adjacentes. Nos estágios mais avançados de degeneração, havia tumefação dos segmentos das miofibras, perda das estriações e necrose hialina. A reação inflamatória, associada às lesões necrótico-degenerativas, era caracterizada por edema intersticial, moderado infiltrado inflamatório mononuclear e raros neutrófilos. Frequentemente, as miofibras necróticas eram invadidas por células satélite ativadas e macrófagos. A regeneração consistiu de mioblastos com núcleo vesicular fusiforme e nucléolo proeminente. Células gigantes multinucleadas com citoplasma basofílico foram ocasionalmente vistas ao redor da miofibras necróticas ou em regeneração. No miocárdio, as lesões eram brandas e consistiam de vacuolização e presença de grânulos eosinofílicos no sarcoplasma. A doença foi reproduzida experimentalmente em treze animais. Os sinais

clínicos variaram de 24 horas a 21 dias e havia depressão, anorexia, fraqueza muscular, incoordenação, perda de peso, decúbito lateral, taquipnéia e dois animais tiveram diarreia. À necropsia, havia pobre condição corporal e, em sete coelhos, perda de massa muscular. Três animais apresentaram difusa palidez do miocárdio e coágulo no ventrículo esquerdo. Em seis deles houve acentuação do padrão lobular do fígado. As alterações histopatológicas foram similares às encontradas nos casos naturais. A ausência de fibrose em áreas de regeneração muscular foi confirmada pela coloração de Masson. A ração ingerida pelos coelhos foi fornecida também para 10 galinhas por 60 dias, o que resultou em ganho de peso (SALLES et al., 1994).

2.10 Outras Enfermidades que Cursam com Necrose de Músculos Esqueléticos e Miocárdio

A intoxicação por antibióticos ionóforos deve ser diferenciada de outras condições que causam lesões cardíacas e musculares.

2.10.1 Deficiência de vitamina E/Selênio

O selênio (Se) é um componente essencial da enzima glutathion peroxidase, que ocorre principalmente no citosol celular e detoxifica peróxidos de lipídeos que podem destruir a integridade estrutural da célula e causar desordens metabólicas. Esse elemento é importante na produção de hormônios da tireóide, pois é parte integrante da enzima iodotironina-deiodinase tipo I, responsável pela conversão de T₄ em T₃, que é a forma fisiologicamente ativa. A vitamina E também atua como antioxidante e complementa a ação do Se uma vez que este atua no meio intracelular, enquanto aquela age no meio extracelular (TAKAHASHI et al., 1986; GORGI, 2004).

Essas duas substâncias são encontradas em diversos tecidos do organismo animal e, no caso de deficiência, ocorre acúmulo de peróxidos nas membranas celulares, o que altera a permeabilidade e permite o influxo de cálcio para o citosol. Conseqüentemente, haverá acúmulo de cálcio nas mitocôndrias que resultará em necrose, principalmente, nos músculos esqueléticos e no miocárdio, com posterior calcificação dos segmentos necróticos. Essa enfermidade é conhecida como distrofia muscular nutricional (DMN) ou doença do músculo branco (RADOSTITS et al., 2002) e foi diagnosticada pela primeira vez no Rio Grande do Sul em 1988, onde morreram 40 de 140 bezerros criados em pastagens de *Lolium multiflorum* (azevém) (BARROS et al., 1988). Os animais, durante o período de 1 a 3 dias, apresentaram rigidez na musculatura dos membros e dificuldade para se locomoverem. Ao exame macroscópico de um bezerro observaram-se lesões nos músculos esqueléticos e cardíaco, embora as alterações fossem menos acentuadas no miocárdio. As lesões histológicas consistiram de degeneração com acentuada calcificação de fibras (BARROS et al., 1988). Descreveu-se, na Paraíba, em 2005, um surto de DMN em ovinos de 3-4 meses de idade. Após 48 horas, morreram 6 dos 70 animais que eram alimentados, à vontade, com leite, ração balanceada, capim *Tifton* e sal mineral. Os sinais clínicos incluíam temperatura entre 40 e 41°C, incoordenação, paralisia e decúbito, depressão, prostração e diminuição dos reflexos pupilar e de ameaça, flacidez da língua e mandíbula, salivação, edema submandibular, dispnéia e aumento da frequência cardíaca. A morte ocorreu entre 6 e 12 horas após o início dos sintomas. O exame macroscópico de três animais revelou palidez da musculatura esquelética, fígado aumentado de volume e com coloração amarelada, linfonodos parotídeos, submandibulares, retrofaríngeos, prescapulares e mediastínicos aumentados de volume e

avermelhados. Havia também áreas de cor vermelha nos pulmões. O exame microscópico evidenciou perda das estriações, aumento de volume e ruptura das fibras musculares, tumefação e hiperplasia dos núcleos sarcolemas e discreta infiltração de macrófagos nos músculos glúteos, psoas, língua e coração, além de congestão dos linfonodos e pulmão. A superalimentação em animais com rápido crescimento e o estresse causado pela restrição de água durante 2 dias, para aumentar o consumo de leite, parecem ter sido fatores predisponentes para a ocorrência da doença. É possível, também, que algum dos minerais suplementados tenha antagonizado o Se presente na alimentação (AMORIM et al., 2005). A DMN foi descrita em uma égua que apresentou dificuldade de locomoção, músculos glúteos firmes a palpação, elevação nos níveis de CK e AST e mioglobinúria. O tratamento com injeção intramuscular de vitamina E/Selênio, antibiótico de largo espectro, diuréticos e protetor gástrico foi capaz de reverter o quadro clínico (GORGI et al., 2004). Em coelhos, embora seja raro, a hipovitaminose E pode causar degeneração de fibras musculares, aumento nos níveis de CK (MEREDITH; JEPSON, s.d.) e, quando associada à deficiência de Se, pansteatite (JONES et al., 2000).

Em aves, a principal manifestação clínica da deficiência de vitamina E/ Se é a diátese exsudativa. Os animais apresentam edema generalizado, que aparece inicialmente no peito, asas, região do pescoço resultante do aumento na permeabilidade dos vasos capilares que permite o acúmulo de fluidos entre os músculos e a pele. Verificam-se, adicionalmente, hemorragia subcutânea e lesões degenerativas no músculo peitoral (NUNES, 2004). Severas condições de deficiência de selênio (que resulta em depleção de glutathion peroxidase) e baixos níveis de vitamina E no pâncreas podem predispor o órgão a lesões devido ao estresse oxidativo (WHITACRE et al., 1987). A fibrose pancreática e redução da eliminação de lipase, tripsinogênio e quimiotripsinogênio ocorrem nesta espécie antes mesmo dos seis dias de idade. O tratamento com administração de selênio por duas semanas geralmente é eficaz (SALTINSTITUTE, 2007).

A hepatose dietética causa elevada mortalidade em suínos de 3 a 15 semanas de idade e está associada a lesões necróticas no fígado, redução de selênio tecidual e aumento de enzimas hepáticas como a ornitina carbamiltransferase no sangue (LINDER, 1978). Em Minas Gerais, essa enfermidade determinou morte súbita de 29 suínos que eram alimentados com milho e sorgo pobres em Se. Macroscopicamente verificaram-se edema subcutâneo e pulmonar, hialinização da parede arteriolar e degeneração das musculaturas esquelética e cardíaca (MELLO et al., 1973 cit. por TOKARNIA et al., 1999).

A microangiopatia dietética ou “doença do coração de amora” também causa morte súbita em suínos em fase de crescimento. As lesões consistem de hemorragia intersticial associada à tumefação das miofibras cardíacas que perdem a estriação, encontram-se hipereosinofílicas e com núcleo picnótico. Verificam-se ainda hidropericárdio, congestão e edema pulmonares e congestão hepática (PALLARE’S et al., 2002).

2.10.2 Intoxicação por *Senna (Cassia) occidentalis*

Embora não existam casos de intoxicação natural por *Senna (Cassia) occidentalis* em coelhos, esta toxicose foi reproduzida experimentalmente (O’HARA; PIERCE, 1974a). A intoxicação, diferente do que ocorre em bovinos, causa uma severa cardiomiopatia e lesão mais branda na musculatura esquelética. Os principais sinais clínicos são letargia, depressão, anorexia, respiração acelerada e prostração. Ao exame macroscópico, há marcada cianose das membranas mucosas, dilatação das câmaras atriais e ventriculares e palidez do miocárdio. O exame histopatológico evidenciou principalmente vacuolização de fibras miocárdicas entre as miofibrilas. Havia também picnose nuclear e infiltração inflamatória constituída por neutrófilos e macrófagos (O’HARA; PIERCE, 1974a,b).

2.10.3 Síndrome do Estresse em Suínos (PSS)

O gene do estresse suíno ou gene halotano (*hal*), codifica para canais liberadores de cálcio do retículo sarcoplasmático do músculo esquelético. O gene *hal* em heterozigose (HalNn) ou homozigose recessiva (Halnn) provoca uma liberação muito mais rápida de cálcio sarcoplasmático após a sangria e condiciona a manifestação da PSS (BASTOS et al., 2001; STALDER; CONASTER, s.d.).

A anamnese é fundamental para a diferenciação das enfermidades, uma vez que a PSS está relacionada com a ocorrência de miopatia após fatores estressantes como o transporte ao matadouro, manejo de condução, jejum hídrico e alimentar, vacinação e castração. A PSS resulta no aparecimento da carne PSE (pálida, mole e exsudativa) (SOBESTIANSKY et al., 1999; BASTOS et al., 2001). Os animais susceptíveis são hipertróficos, baixos e apresentam a pele, na área da mandíbula e abdômen, bastante esticada. As lesões ocorrem, com maior frequência, nos músculos longo dorsal, glúteo médio e semitendinoso (SOBESTIANSKY et al., 1999). Clinicamente, observa-se um quadro de tremores da cauda e musculatura, rigidez muscular, taquipnéia, taquicardia, manchas cianóticas sobre áreas de pele pálida, dilatação pupilar, níveis de creatino-quinase elevados e hipertermia, que pode levar o animal à morte (BASTOS et al., 2001). Outro fator que deve ser levado em consideração para distinguir as lesões musculares de origem genética ou tóxica é o quociente entre as enzimas CK e AST que, no primeiro caso, encontra-se acima de 50 UI, o que normalmente não ocorre na intoxicação por ionóforos (GANTER et al., 1995).

2.10.4 Rbdomiólise em eqüinos

Em eqüinos, o principal diagnóstico diferencial da intoxicação por antibióticos ionóforos é a rbdomiólise de esforço, mioglobínúria paralítica ou doença da segunda-feira. Nessa enfermidade, os sinais relativos ao sistema locomotor normalmente ocorrem em cavalos de corrida que, após um período de repouso com alimentação completa, foram submetidos ao exercício físico (HULLAND, 1985; BEZERRA JÚNIOR, 2000). Clinicamente, é comum observarem-se níveis elevados de CK e AST e mioglobínúria nos casos mais avançados e, embora todos os músculos possam ser afetados, as lesões ocorrem com maior frequência nas regiões glútea e lombar. Macroscopicamente, a musculatura apresenta tonalidade escura, aspecto úmido e tumefeito. Ao exame histopatológico histopatologia, observam-se tumefação e degeneração principalmente de fibras do tipo II acompanhadas, às vezes, de processos reparativos (HULLAND, 1985). A miopatia por armazenamento de polissacarídeos caracteriza-se por um armazenamento excessivo de glicogênio no músculo esquelético (1,5 a 4 vezes o normal) e acúmulo de um polissacarídeo filamentososo em 1-20% das fibras musculares (VALBERG et al., 1992). Essa enfermidade tem sido descrita como uma das causas da rbdomiólise em muitas raças de eqüinos, principalmente no Quarto de Milha (VALBERG et al., 1992; VALBERG et al., 2002). Observa-se, ao exame histopatológico, elevada concentração de glicogênio muscular em mais de 5% das fibras musculares do tipo 2 (inclusões PAS - Periodic Acid Schiff - positivas). A histoquímica revelou tratar-se de ácido mucopolissacarídeo (VALBERG et al., 1992).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Intoxicação Natural

3.1.1 Animais

Vinte e sete coelhos de um total de 2000 animais, provenientes de uma granja localizada no Município de Mendes, RJ, foram recebidos em meados de 1989 pelo Setor de Anatomia Patológica, do Projeto Sanidade Animal, Convênio Embrapa-Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Km 47, Seropédica, RJ. A colheita do histórico foi realizada junto ao proprietário que fez diversas visitas ao instituto.

3.1.2 Necropsia

Os animais foram necropsiados, todos os órgãos foram examinados e fragmentos de músculos (longo dorsal, quadríceps, intercostais, diafragma, cervicais, abdominais, supra escapular), coração, pulmão, fígado, baço, rim, esôfago, traquéia, estômago, intestino grosso, intestino delgado, língua, pâncreas e todo o encéfalo foram colhidos e fixados em formalina a 10% para avaliação microscópica.

3.1.3 Histopatologia

Após fixação em formalina por um período de 48 horas, o material foi desidratado em álcool etílico absoluto, diafanizado pelo xilol, embebido e embocado em parafina. A seguir, com o micrótomo ajustado para 5 micrômetros, obtiveram-se de cada bloco dois ou três cortes histológicos que foram corados pela Hematoxilina & Eosina. Parte do material (músculo esquelético e miocárdio) também foi corada pelo tricômio de Masson e Von Kossa. Após montagem, as lâminas foram examinadas em microscópio óptico.

3.2 Intoxicação Experimental

3.2.1 Animais e instalações

Os experimentos foram realizados no Setor de Anatomia Patológica, do Projeto Sanidade Animal, Convênio Embrapa-UFRRJ e na Seção de Patologia Veterinária, Departamento de Patologia da Universidade Federal de Santa Maria. Foram utilizados 20 coelhos em terminação da raça Nova Zelândia, pesando entre dois e 3 kg e mantidos individualmente em gaiola medindo 1 x 0,8 x 0,6 m. Os animais receberam água, capim decumbens *Brachiaria* e ração livre de coccidiostáticos. Adicionalmente, dois coelhos serviram como controle.

3.2.2 Delineamento experimental

Os coelhos foram divididos em 5 grupos (I a V), cada um com 4 animais, que receberam a salinomicina por via oral, através de sonda gástrica. O delineamento dos experimentos realizados encontra-se detalhado no Quadro 5. As dosagens foram baseadas no consumo diário de ração de coelhos em terminação, isto é, cerca de 150 g/dia. Os animais sobreviventes foram pesados semanalmente, durante um mês, e a quantidade de ração não-ingerida foi pesada diariamente. Nos animais que apresentaram alterações, realizou-se exame clínico detalhado, cujo resultado foi anotado em fichas clínicas individuais.

3.2.3 Estudos anátomo-histopatológicos

Após o óbito, os animais intoxicados experimentalmente foram necropsiados. Fragmentos de músculos (longo dorsal, quadríceps, intercostais, diafragma, cervicais, abdominais e supra escapular), coração, pulmão, fígado, baço, rim, esôfago, traquéia, estômago, intestino grosso, intestino delgado, língua, pâncreas e todo o encéfalo foram coletados e fixados em formalina 10% por pelo menos 48 horas, desidratados em álcool etílico absoluto, diafanizados em xilol, embebidos, incluídos em parafina e cortados em micrótomo à espessura de 5 micrômetros. Os cortes foram corados pela Hematoxilina & Eosina e também (músculo esquelético e miocárdio) pelo tricômio de Masson e Von Kossa e as lâminas examinadas em microscópio óptico.

Quadro 5. Delineamento experimental. Intoxicação experimental por salinomicina em coelhos.

Grupos	Dose (mg/kg/dia)	Correspondente em ppm na ração
I	1,50	10
II	3,75	25
III	7,50	50
IV	11,25	75
V	15,00	100
Controle	0,00	0,00

3.3 Análise da Ração

Amostras da ração foram enviadas ao Laboratório Pfizer, em São Paulo e analisadas qualitativa e quantitativamente por CLAE (cromatografia líquida de alta eficiência).

4 RESULTADOS

4.1 Intoxicação Natural

4.1.1 Dados epidemiológicos

Em novembro de 1989, iniciou-se alta mortalidade de coelhos, em parte com diarreia, após a troca da ração comercial em um estabelecimento localizado em Mendes, RJ. O proprietário havia solicitado a troca da ração junto à fábrica com a finalidade de controlar melhor a coccidiose, motivo de perdas econômicas significativas. O coccidiostático sulfaquinoxalina foi então substituído pela salinomicina.

4.1.2 Sinais clínicos

Clinicamente, os coelhos mostravam anorexia, apatia, incapacidade de erguer a cabeça e lentidão de movimentos com evolução para incoordenação. Mais tarde, os coelhos permaneciam o tempo todo em decúbito e assumiam posições atípicas (Figura 5). Em geral havia perda de tonicidade da musculatura. Alguns animais apresentavam flacidez muscular extrema, a ponto de permanecerem incapacitados de qualquer movimento, na posição em que eram colocados no chão (Figura 6).

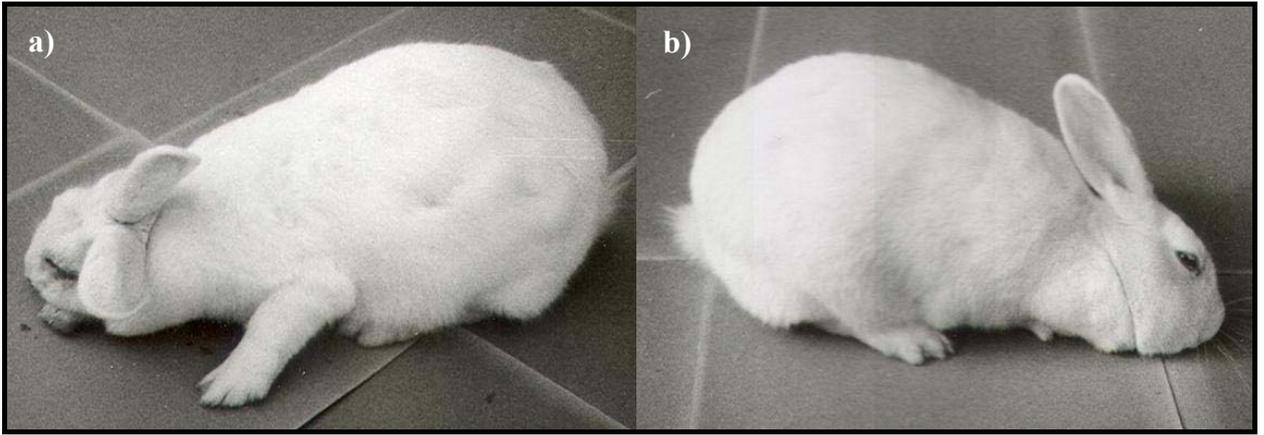


Figura 5. Intoxicação natural por salinomicina em coelhos. Animal com dificuldade para se locomover, incapaz de se levantar e de erguer a cabeça, devido à lesão no músculo cervical.



Figura 6. Intoxicação natural por salinomicina em coelhos. Pêlos sujos e aglutinados na região posterior, fezes semi-líquidas no períneo, incoordenação dos membros pélvicos, paralisia flácida da musculatura esquelética, incapacidade de executar movimentos e decúbito esterno-abdominal.

4.1.3 Achados de necropsia

O exame macroscópico dos 27 coelhos revelou, em vários casos, uma tonalidade mais clara da musculatura como um todo.

As demais alterações observadas consistiram de pêlos sujos e aglutinados na região posterior, espessamento da mucosa de parte do cólon e fezes semi-líquidas no reto (dois animais). Em outro animal, verificaram-se pleurite e pericardite fibrinosas e pequenos focos supurativos no pulmão. Um coelho apresentou urina de coloração escura e outro, dois focos pneumônicos, um deles abrangendo um terço do pulmão esquerdo. Em dois animais, parte do intestino delgado tinha conteúdo muco-gelatinoso, o conteúdo do ceco estava semi-líquido, o fígado com aspecto de noz-moscada e havia uma pequena área avermelhada no pulmão.

4.1.4 Achados histopatológicos

Foram coletados separadamente grupos musculares de seis coelhos e as lesões pormenorizadas estão descritas no Quadro 6.

O exame histopatológico evidenciou áreas com alterações denegerativo-necróticas envolvendo variável número de fibras musculares. Em alguns locais as lesões eram quase difusas, enquanto que em outros, eram observadas em fibras isoladas ou em pequeno número delas. A necrose coagulativa (degeneração ou necrose de Zenker, degeneração hialina) caracterizava-se por zonas citoplasmáticas homogeneamente eosinofílicas, com aspecto vítreo, com perda de estriação e de núcleos adjacentes, ou com núcleos picnóticos (Figuras 7 e 8). Havia também, por vez, fibras musculares pálidas e com aspecto tumefeito, com evolução para lise. Muitos animais também apresentaram necrose coagulativa de aspecto flocular com formação de massas citoplasmáticas eosinofílicas, por vezes vacuolizadas, em porções de fibras musculares esqueléticas. Ruptura e hipercontração segmentar de fibras (fibras com aspecto “ondulado”) também foram observadas. Por vezes, percebia-se leve a moderado edema entre as miofibras, moderada proliferação de células satélite e leve a moderado infiltrado inflamatório constituído por neutrófilos e macrófagos, por entre as fibras musculares lesadas (Figura 9). Havia também fibras em regeneração, com vários núcleos centrais em fila, bem como, mitoses em células satélites e proliferação de mioblastos alongados. Invasão de fibras hialinas por macrófagos e células satélites também foi observada. Adicionalmente, em alguns animais, verificou-se mineralização, caracterizada pela deposição de material basofílico granular ou em placas em porções de miofibras necróticas (Figuras 10 a 12). No coração de um animal foram observadas lesões semelhantes às descritas anteriormente, mas sem mineralização.

Achados adicionais, não associados diretamente à morte e à intoxicação, foram leve vacuolização de hepatócitos, proliferação das vias biliares e infiltrado inflamatório mononuclear periportal. No pulmão de um coelho, havia edema e enfisema leves, foco de broncopneumonia supurativa com presença de bactérias e BALT (tecido linfóide associado ao brônquio) levemente proliferado. Isolou-se, nesse caso, *Staphylococcus* no exame bacteriológico. No rim deste mesmo animal, havia depósito de proteína nos túbulos e leve congestão.

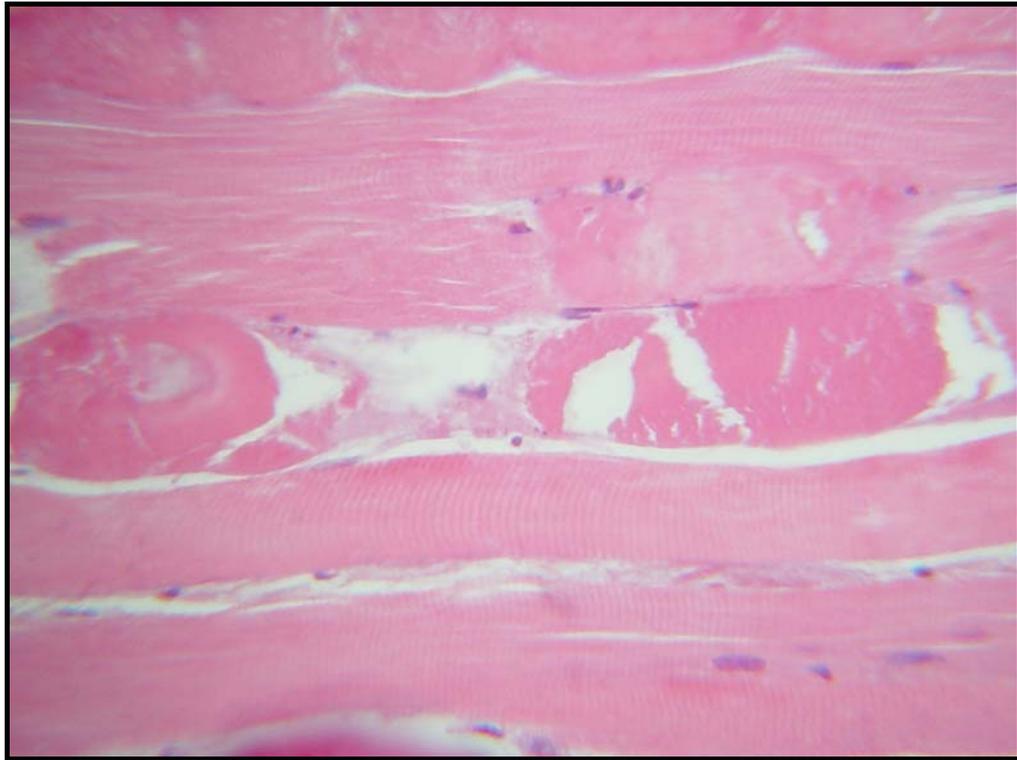


Figura 7. Intoxicação natural por salinomicina em coelhos. Coelho 3. Necrose coagulativa e leve reação inflamatória mista no músculo longo dorsal. HE, obj. 25X.

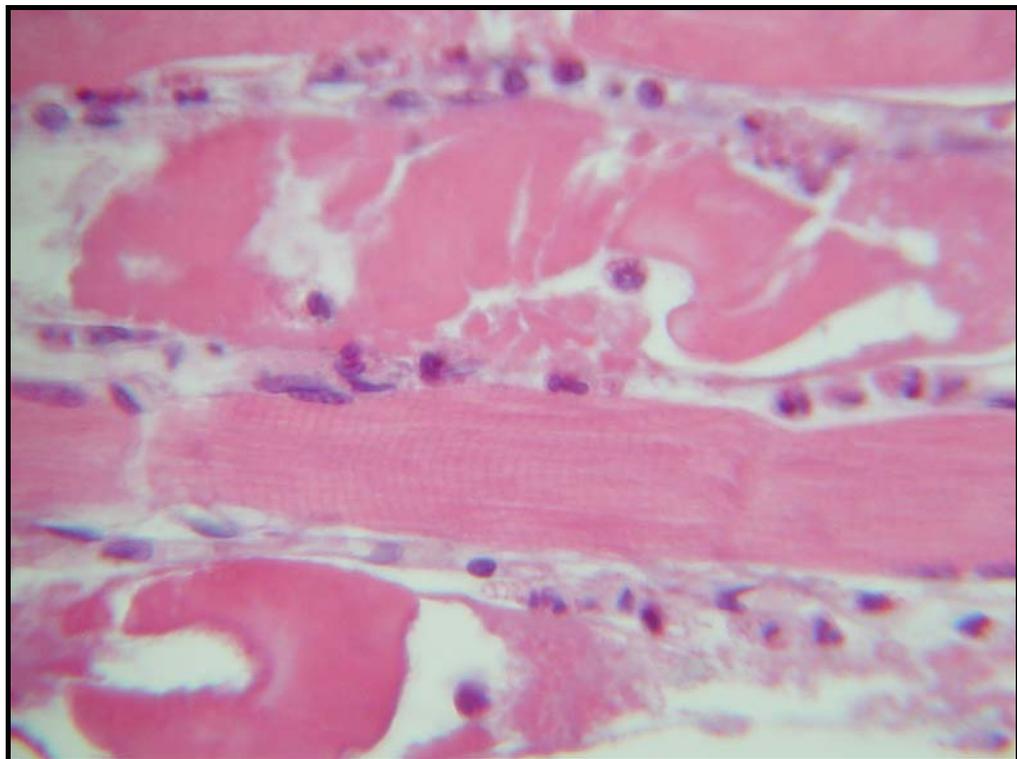


Figura 8. Intoxicação natural por salinomicina em coelhos. Coelho 3. Necrose coagulativa com moderado infiltrado inflamatório por polimorfonucleares neutrófilos e leve edema no músculo cervical. HE, obj. 40X.

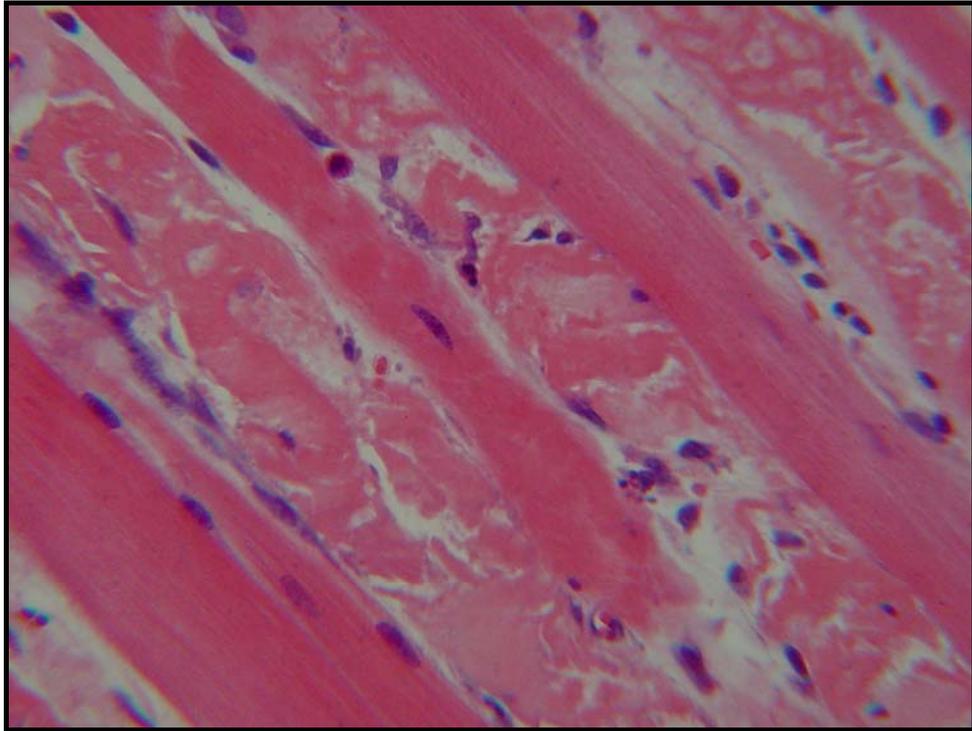


Figura 9. Intoxicação natural por salinomicina em coelhos. Coelho 4. Tumefação, aumento da eosinofilia, necrose coagulativa, leve reação inflamatória mista no músculo longo dorsal e proliferação de células satélite. HE, obj. 25X.

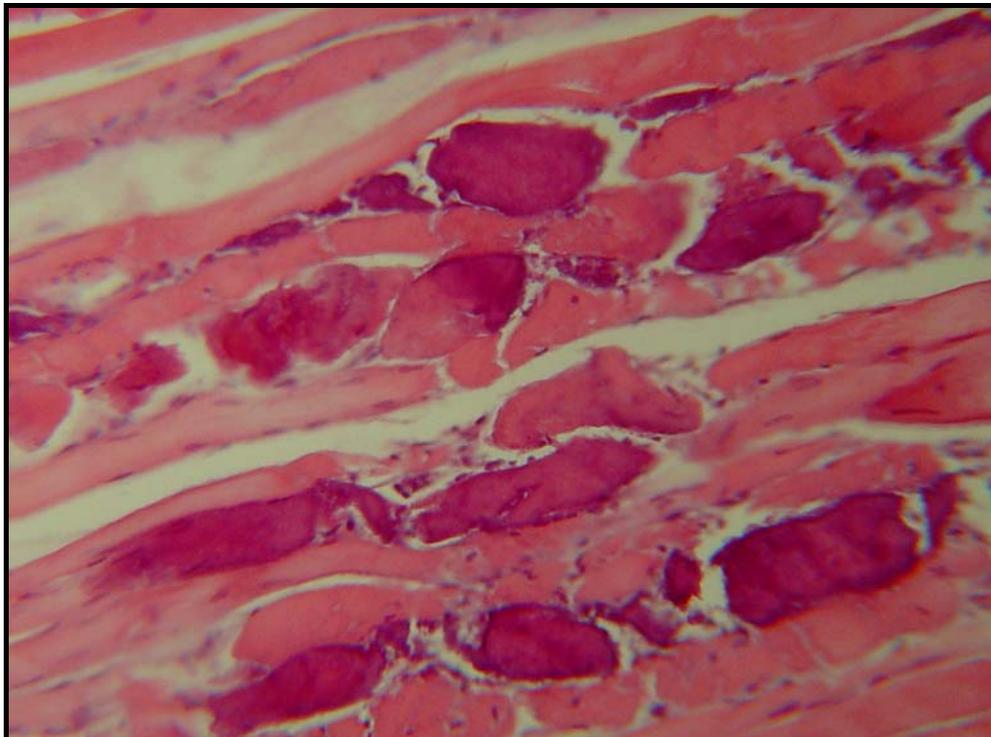


Figura 10. Intoxicação natural por salinomicina em coelhos. Coelho 5. Necrose coagulativa e mineralização no músculo longo dorsal. HE, obj. 25X.

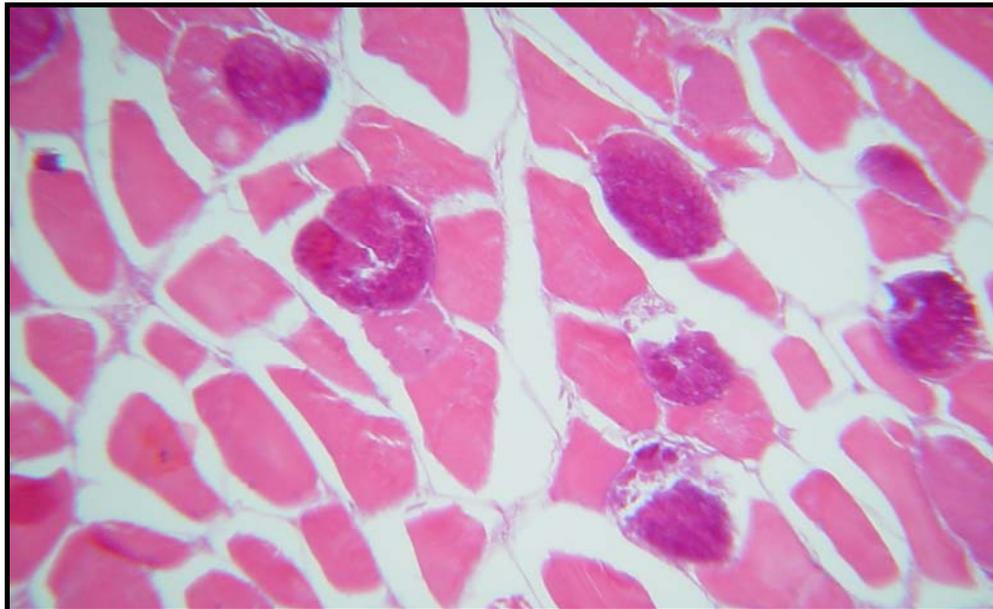


Figura 11. Intoxicação natural por salinomicina em coelhos. Coelho 5. Necrose hialina, necrose coagulativa e mineralização na musculatura da coxa. HE, obj. 25X.

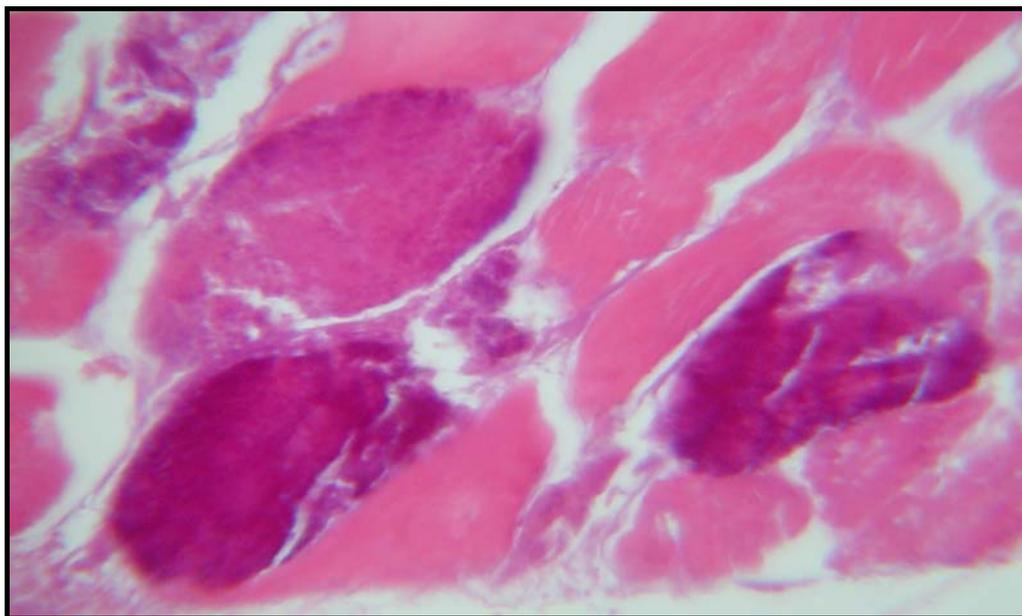


Figura12. Intoxicação natural por salinomicina em coelhos. Animal 5. Maior aumento da figura anterior. HE, obj. 40X.

Quadro 6. Intoxicação natural por salinomicina em coelhos no Estado do Rio de Janeiro: lesões microscópicas. Continua.

Lesão	Animal n°	Longo dorsal	Coxa	Cervical	Abdominal	Intercostais	Diafragma	Supraescapular
Necrose flocular	1	-	++	+	-	-	++	-
	2	-	-	-	+	+	+	-
	3	++	+	++	-	-	-	+
	4	-	-	+	-	-	-	-
	5	+++	+++	+++	+	-	-	+
	6	-	+	+	-	-	-	-
Necrose hialina	1	-	+	-	-	+	++	-
	2	+	++	+	-	+	-	-
	3	+++	+	+++	++	+	++	+
	4	-	-	+	+	-	++	+
	5	++++	++	++	++	+++	+	+
	6	-	+	++	+++	+	-	-
Ruptura de fibras	1	-	+	+	-	+	-	++++
	2	+	+	-	+	+	-	-
	3	+	+	+++	++	+	-	++
	4	-	-	+	+	-	-	+
	5	-	-	+++	++	-	+	+++
	6	-	-	++	+++	-	-	-
Fibras "onduladas"	1	-	-	++	-	-	-	-
	2	+	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	+
	4	-	-	-	-	-	-	+
	5	-	-	-	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	-	-	+
Edema	1	-	++	++	-	-	++	+++
	2	+	++	-	-	+	-	+
	3	+	-	-	-	-	-	-

* - ausente, + discreta, ++ leve, +++ moderada, ++++ acentuada.

Quadro 6. Continuação.

	4	-	-	-	-	-	-	+
	5	-	-	-	-	-	-	+
	6	-	-	++	+	-	-	-
Infiltração macrofágica	1	-	+	-	-	-	++	-
	2	-	+	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	++
	4	-	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	-	-	-
		6	-	-	-	-	-	-
Infiltração neutrofílica	1	-	-	-	-	-	++	+
	2	-	-	-	+	-	-	-
	3	-	-	+++	-	-	-	++
	4	-	-	-	-	-	++++	-
	5	-	-	-	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	-	-	-
Satelitose / Regeneração	1	-	-	+	-	-	-	-
	2	-	+	-	-	-	-	-
	3	-	+	-	-	-	-	-
	4	+	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	-	-	-
Mineralização	1	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-
	3	++	+(incipiente)	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-	-	-
	5	+(incipiente)	++++	++++	-	++	-	+++
	6	-	-	-	-	-	-	+(1 fibra)

* - ausente, + discreta, ++ leve, +++ moderada, ++++ acentuada.

4.2 Intoxicação Experimental

4.2.1 Sinais clínicos

Os dados relativos à sintomatologia dos coelhos intoxicados experimentalmente estão descritos no Quadro 7.

4.2.2 Achados de necropsia

Nos animais do grupo V (100 ppm), observou-se musculatura, em geral, mais clara, esbranquiçada, semelhante à “carne de peixe”. Nos demais grupos não foram encontradas alterações dignas de nota.

4.2.3 Achados histopatológicos

O exame microscópico dos coelhos que receberam 100 ppm de salinomicina evidenciou alterações similares às observadas nos animais mortos na intoxicação natural. As lesões eram acentuadas nos músculos da coxa, cervical, longo dorsal e abdominal, e caracterizadas por degeneração e necroses hialina e floccular, presença de infiltrado inflamatório composto principalmente por neutrófilos e macrófagos (Figuras 13 e 14) e proliferação de células satélite. Nos animais do grupo IV (75 ppm), observaram-se lesões semelhantes, porém com intensidade moderada. Nos coelhos que ingeriram 50 ppm verificaram-se poucas fibras necróticas. A avaliação histopatológica dos animais pertencentes aos grupos I (10 ppm) e II (25 ppm), não revelou quaisquer alterações (Quadro 8). Tanto nos coelhos tratados, quanto nos controles, verificaram-se alguns grupos de fibras miocárdicas eosinofílicas. Alguns animais apresentaram lesões histológicas em outros órgãos (Quadro 9).

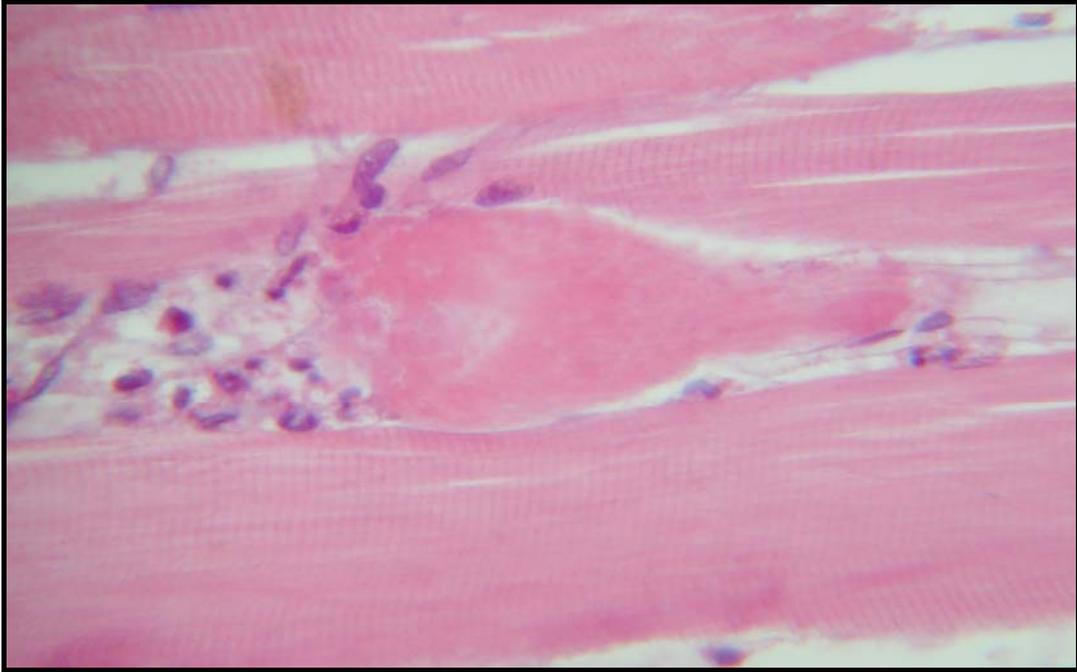


Figura 13. Intoxicação experimental por salinomicina em coelhos. Necrose coagulativa e leve a moderado infiltrado inflamatório misto no músculo longo dorsal. HE, obj. 40X.

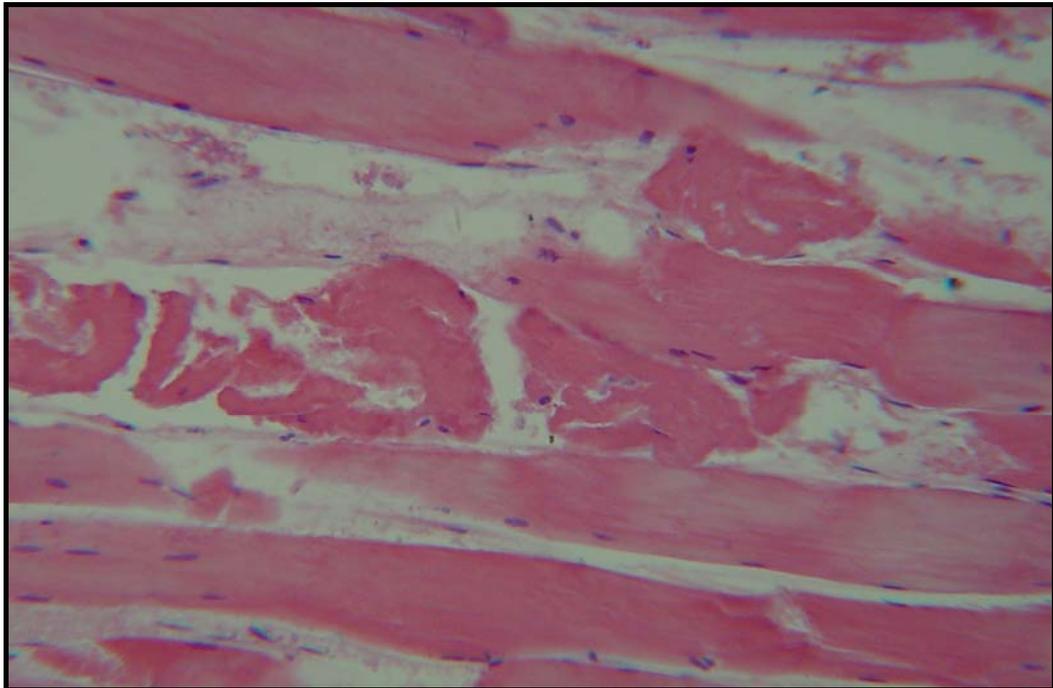


Figura 14. Intoxicação experimental por salinomicina em coelhos. Necrose coagulativa, leve a moderado infiltrado inflamatório constituído por neutrófilos e macrófagos e edema intersticial no músculo da coxa. HE, obj. 25X.

Quadro 7. Aspectos clínicos e desfecho dos coelhos intoxicados experimentalmente com salinomicina

Grupos	Dose (ppm)	Achados clínicos
I	10	Não apresentaram quaisquer sintomas. Eutanasiados no 9º dia do experimento.
II	25	Não apresentaram quaisquer sintomas. Eutanasiados no 9º dia do experimento.
III	50	Três animais mostraram anorexia e apatia leves. Eutanasiados no 9º dia do experimento.
IV	75	Todos apresentaram moderada apatia e marcada perda de peso. Eutanasiados no 9º dia do experimento.
V	100	Três animais morreram espontaneamente no 4º dia do experimento e, outro, no 5º dia. Todos eles, já no início do 3º dia, adotavam posições anormais, inicialmente com membros posteriores à frente dos anteriores. Apresentavam-se apáticos, com marcada anorexia e leve taquipnéia. O quadro progrediu rapidamente com incoordenação motora, marcada taquipnéia, respiração abdominal e, mais tarde, paralisia flácida generalizada e morte.
Controle	0	Eutanasiados no 9º dia do experimento.

4.3 Análise da Ração

A análise quantitativa e qualitativa de uma amostra da ração consumida pelos animais intoxicados naturalmente, revelou teor de 26,9 ppm de salinomicina.

Quadro 8. Intoxicação experimental por salinomicina em coelhos no Estado do Rio de Janeiro: lesões microscópicas

Lesão	Dosagem (ppm)	Longo dorsal	Coxa	Cervical	Abdominal
Necrose flocular	100	++++	++++	++++	++++
	75	+++	+++	+++	+++
	50	++	++	++	++
	25	-	-	-	-
	10	-	-	-	-
Necrose hialina	100	++++	++++	++++	++++
	75	+++	+++	+++	+++
	50	++	++	++	++
	25	-	-	-	-
	10	-	-	-	-
Infiltração por macrófagos	100	++++	++++	++++	++++
	75	+++	+++	+++	+++
	50	-	-	-	-
	25	-	-	-	-
	10	-	-	-	-
Infiltração por neutrófilos	100	++++	++++	++++	++++
	75	+++	+++	+++	+++
	50	-	-	-	-
	25	-	-	-	-
	10	-	-	-	-
Proliferação de células satélite	100	++++	++++	++++	++++
	75	+++	+++	+++	+++
	50	-	-	-	-
	25	-	-	-	-
	10	-	-	-	-

* - ausente, + discreta, ++ leve, +++ moderada, ++++ acentuada.

Quadro 9. Intoxicação experimental por salinomicina em coelhos no Estado do Rio de Janeiro: achados histopatológicos nos demais órgãos.

Coelho nº	Órgãos diversos
1033	<p>Coração: infiltrado inflamatório mononuclear intersticial +. Pulmão: enfisema + e hiperplasia de Balt +. Fígado: infiltrado inflamatório mononuclear periportal ++ e tumefação difusa de hepatócitos. Baço: congestão +. Rins: foco de inflamação granulomatosa no córtex e medular. SNC: foco de inflamação granulomatosa. Estômago, cerebelo: sem alterações significativas.</p>
1034	<p>Pulmão: pneumonia intersticial + e hiperplasia de Balt +. Fígado: infiltrado inflamatório mononuclear periportal ++ e tumefação difusa de hepatócitos. Baço: congestão + e hiperplasia folicular +. Rins: nefrite intersticial +++. Cérebro: perivasculite mononuclear ++ e inflamação granulomatosa ++. Cerebelo: perivasculite mononuclear ++. Coração, estômago: sem alterações significativas.</p>
1035	<p>Coração: foco de infiltrado inflamatório mononuclear intersticial +. Pulmão: broncopneumonia supurativa +, leucocitostase ++, hiperplasia de Balt + e congestão +. Fígado: calcificação envolvida por fibrose (<i>Eimeria stiedae?</i>), infiltração inflamatória periportal por linfócitos e eosinófilos + e vacuolização de hepatócitos +. Baço: congestão + e hiperplasia folicular +. Rins: congestão ++. Intestino delgado: infiltrado inflamatório por eosinófilos e neutrófilos +. Cérebro, cerebelo, timo, estômago: sem alterações significativas.</p>
1057	<p>Pulmão: congestão +, enfisema + e hiperplasia de Balt +. Fígado: infiltrado inflamatório mononuclear periportal +. Baço: congestão +. Rins: congestão +. Intestino delgado: infiltrado inflamatório mononuclear + e hiperplasia linfóide +++ Coração, supra-renal, bexiga, pâncreas, estômago, língua, intestino grosso, cérebro, cerebelo: sem alterações significativas.</p>
1059	<p>Pulmão: pneumonia intersticial ++, eosinófilos +, enfisema + e proliferação de BALT +. Fígado: abscesso encapsulado, calcificado, com pús e inflamação crônica periportal ++. Supra-renal, rins, baço: sem alterações significativas.</p>

* + discreta, ++ leve, +++ moderada, ++++ acentuada.

5 DISCUSSÃO

O diagnóstico da intoxicação por salinomicina como causa da mortalidade no coelhário do Município de Mendes, RJ, baseou-se na epidemiologia, nos achados clínicos e anátomo-patológicos confirmados pela presença de salinomicina na ração ingerida pelos coelhos.

O teor de salinomicina detectado na ração enviada para análise foi 26,9 ppm. Embora não tenhamos conseguido reproduzir experimentalmente a intoxicação com teores semelhantes, possivelmente o surto ocorreu por erro na mistura da droga na ração, como freqüentemente tem sido descrito (WHITLOCK et al., 1986; ROLLINSON et al., 1987; NOVILLA, 1992). A utilização de uma substância potencializadora de ionóforos, eventualmente presente na ração, contudo, não pode ser totalmente excluída, uma vez que tem ocorrido em suínos com utilização de tiamulin (WANNER, 1984; GANTER et al., 1995; WENDT et al., 1997) e em frangos com tiamulin, eritromicina, tilosina ou sulfaquinoxalina (LACZAY, 1989).

Salinomicina, administrada por via oral, mostrou-se tóxica para coelhos, ao induzir nas concentrações de 100, 75 e 50 ppm, quadro de miopatia grave, moderada e leve, respectivamente.

O significado econômico dessa intoxicação não se resume apenas à elevada mortalidade dos animais, mas também à redução do ganho de peso diário, que já ocorreu em coelhos que receberam a dose de 50 ppm de salinomicina.

Segundo o Comitê Internacional de Nutrição Animal, a ingestão de 20 a 25 ppm de salinomicina é eficaz no controle das coccidioses intestinal e hepática e concentrações inferiores a 18 ppm não previnem a coccidiose hepática em coelhos de engorda. Dosagens acima de 50 ppm causam efeitos negativos na performance dos animais infectados, como depressão no crescimento e diminuição na ingestão de comida. Por outro lado, relata-se o uso de 50 ppm de salinomicina para tratar durante 43 dias, vinte coelhos naturalmente infectados por *Eimeria*. Houve diminuição na produção de oocistos e ganho de peso após 33 dias do início do tratamento (PAKANDL, 1986). Polozowski (1993) também tratou com 50 ppm de salinomicina, por cinco semanas, coelhos de cinco a sete semanas de idade infectados naturalmente por nove espécies de *Eimeria*. É preciso, contudo, avaliar com cautela esses resultados, uma vez que os autores mencionam apenas que não houve morte dos animais durante o tratamento. Níveis de 50 ppm também não causaram mortalidade nos nossos animais, mas anorexia e apatia leves. Pelo que foi levantado junto à firma multinacional que produz o coccidiostático, na época que ocorreu o surto, seu uso não era preconizado para coelhos.

Pela comparação com estudos realizados em bovinos (0,6 ppm), os coelhos parecem mais resistentes à salinomicina (GAVA et al. 1997). O contrário ocorre com os suínos, leitões e frangos de engorda, que podem consumir até 70, 60 e 30 ppm de salinomicina, respectivamente (JORNAL OFICIAL DA UNIÃO EUROPÉIA, 2004).

Os sinais clínicos associados à intoxicação por salinomicina em coelhos não são específicos (OSZ et al., 1988) e alguns são similares aos observados na intoxicação por outros ionóforos nas demais espécies. Estes incluem anorexia, apatia, fraqueza muscular, opistótono, dispnéia, ataxia e diarreia (OSZ et al., 1988; NOVILLA, 1992). Com exceção de opistótono, os demais foram encontrados nos animais deste estudo.

O quadro clínico apresentado pelos animais resultou de desordem locomotora causada pelas lesões na musculatura esquelética. O mesmo já havia sido relatado na intoxicação por narasina em coelhos (OSZ et al., 1988; SALLES et al., 1994) e por salinomicina em suínos

(MILLER et al., 1986; GANTER et al., 1995), eqüinos (ROLLINSON et al., 1987), perus (HARRIES; HANSON, 1991; ANDREASEN; SCHLEIFER, 1995; ASSEN, 2006), bovinos (BASTIANELLO et al., 1996; GAVA et al., 1997) e gatos (VAN DER LINDE SIPMAN, 1999).

A anorexia é freqüentemente observada na intoxicação por ionóforos (NOVILLA, 1992) e foi descrita em bovinos (VAN VLEET et al., 1983; GAVA et al., 1997), ovinos (NATION et al., 1982; WOUTERS et al., 1997b), suínos (HALDEREN et al., 1993), caninos (WILSON, 1980; KARSAI et al., 1990), eqüinos (ROLLINSON et al., 1987) e coelhos (SALLES et al., 1994). Alguns autores sugerem que o ionóforo altera a palatabilidade da ração e que isso funcionaria como um fator de defesa do animal (SCHLOSBERG et al., 1986 cit. por WOUTERS et al., 1997b). Esse argumento talvez pudesse ser considerado no surto espontâneo, já que os experimentos foram realizados administrando-se salinomicina através de sonda. Wouters et al. (1997b) citam a possibilidade de alterações fisiopatológicas induzidas pelo ionóforo serem responsáveis pela perda parcial ou total do apetite em ovinos intoxicados experimentalmente por narasina.

Diarréia tem sido verificada na intoxicação por salinomicina em eqüinos (ROLLINSON et al., 1987), bovinos (GAVA et al., 1997) e por narasina em coelhos (SALLES et al., 1994), mas sua patogenia é desconhecida. Tem sido sugerido que seria resultante da alteração iônica provocada pela droga (BERGEN; BATES, 1984), o que está de acordo com a observação de Schafer et al. (1984), segundo o qual observaram que a salinomicina afeta profundamente o transporte eletrolítico do cólon distal de coelhos.

Opistótono, embora tenha sido observado na intoxicação por salinomicina em suínos (MILLER et al., 1986; PLUMLEE et al., 1995), eqüinos (ROLLINSON et al., 1987; KAMPHUES et al., 1990), bovinos (HUYBEN et al., 2001), galinhas (NEUSCHL et al., 2002) e por narasina em coelhos (SALLES et al., 1994), não foi evidenciado neste estudo. Quando presente, não parece ter relação com lesão no sistema nervoso central, embora alguns autores tenham associado a vacuolização da substância branca com essa sintomatologia (NEWSHOLME et al., 1983). Alguns animais apresentaram focos de inflamação granulomatosa nos rins e no sistema nervoso central, ao que parecem associados à infecção por *Encephalitozoon cuniculi*.

Ataxia literalmente significa desordem ou confusão. O termo ataxia locomotora tem sido utilizado desde o século XIX como sinônimo de incoordenação motora (HARDING, 1984 cit. por WERNECK, 2007) ou perda da habilidade para coordenar movimentos musculares (FREEDICTIONARY, 2007). É um dos sintomas das doenças do sistema nervoso com comprometimento da função proprioceptiva, cerebelar e da medula espinhal (MAYHEW, 1989; RIET-CORREA et al., 2002). Embora haja o relato de que a intoxicação experimental por monensina em suínos cursa com sinais de ataxia porque o ionóforo pode interferir na neurotransmissão periférica (VAN VLEET et al., 1987), acreditamos que a ataxia verificada nos coelhos desse estudo ocorreu devido à fragilidade causada por lesão primária na musculatura esquelética (SALLES et al., 1994).

Um animal apresentou urina com coloração marrom escura, ao que tudo indica, por presença de mioglobinúria, indicativa de dano muscular grave (HULLAND, 1985) e tem sido observada na intoxicação por salinomicina em suínos (MISKIMINS, NEIGER, 1996), bovinos (GAVA et al., 1997) e por outros ionóforos em bovinos (VAN VLEET et al., 1983), ovinos (WOUTERS et al. 1997b) e cães (WILSON, 1980).

Em muitos casos, a intoxicação por ionóforos não cursa com lesão nas musculaturas esquelética e cardíaca ou, quando cursa, nem sempre todos os grupos musculares são afetados (BEZERRA JÚNIOR et al., 2000). Estes fatores devem ser considerados no diagnóstico da intoxicação não somente por salinomicina, mas por todos os outros ionóforos. Por isso torna-se necessária a coleta de diversos músculos esqueléticos para exame histopatológico. Em

coelhos intoxicados por narasina, os grupos musculares mais afetados foram, em ordem decrescente, os do membro posterior, anterior, diafragma, abdominais e intercostal (SALLES et al., 1994). Na intoxicação por salinomicina, as lesões são mais marcadas nos músculos da coxa, cervicais, longo dorsal e abdominais. Não foram encontradas lesões na musculatura lisa dos animais, provavelmente porque os ionóforos atuam comprometendo a produção de energia pela célula e os músculos cardíaco e esquelético têm metabolismo mais fortemente dependente de energia do que os músculos lisos, e por isso são mais sensíveis.

Acreditamos que a insuficiência respiratória, causada pelas lesões nos músculos intercostais e diafragma, tenha sido responsável pela morte dos animais, da mesma forma que ocorre em casos de intoxicação por salinomicina em eqüinos (AMSTEL; GUTHRIE, 1986).

Apenas um animal do surto espontâneo apresentou lesão no miocárdio. Isso poderia ser explicado pela susceptibilidade individual (NOVILLA, 1992). Não houve lesão típica de intoxicação por ionóforo no coração dos animais do estudo experimental. Em casos de intoxicação por narasina em coelhos, as lesões no miocárdio foram leves ou ausentes (SALLES et al., 1994). Consideramos que as demais alterações encontradas no miocárdio, como alguns grupos de células mais eosinofílicas, porém com núcleo inalterado, não são significativas, uma vez que ocasionalmente foram vistas nos animais-controle. No entanto, devemos analisar com cautela essas alterações, uma vez que a eosinofilia de fibras miocárdicas pode estar associada à ação de catecolaminas endógenas (BASTIANELLO et al., 1995) e a salinomicina aumenta os níveis plasmáticos de catecolaminas nos animais (NOVILLA, 1992). Por outro lado, artefatos resultantes da contração de fibras ocasionada pelo fixador também podem resultar em eosinofilia (STIGGER et al., 2001). Para evitar uma interpretação equívoca das lesões, é necessária a avaliação histológica da musculatura cardíaca de um maior número de animais-controle possível.

Alguns animais da intoxicação natural apresentaram sinais de insuficiência cardíaca, como edema pulmonar, congestão nos rins, baço e pulmão e fígado com aspecto noz-moscada mesmo sem estarem presentes alterações macro ou microscópicas no miocárdio. Tal situação pode ter ocorrido pelo fato da salinomicina ter causado lesões ultra-estruturais nas mitocôndrias do miocárdio (MITANI et al., 1976), por hipercalemia, devido à liberação de potássio dos músculos esqueléticos lesados (NUYTEN et al., 1981 cit. por BEZERRA JUNIOR et al., 2000) ou pelo aumento nos níveis de cálcio no sarcoplasma das miofibras (SAFRAN et al., 1996).

Mineralização distrófica de grupos de fibras musculares esqueléticas estava presente em alguns coelhos intoxicados naturalmente. Em um animal, essa lesão era acentuada nos músculos da coxa, cervical, longo dorsal, intercostais e supraescapular. Em outro, foi moderada no longo dorsal e incipiente na coxa. Este achado não foi observado em nenhum animal da intoxicação experimental e, segundo Hulland (1985), pode ser devido à destruição precoce das mitocôndrias dos músculos lesados pelos antibióticos ionóforos.

Sinais de regeneração representados por proliferação de células satélite estavam presentes nos músculos da coxa, longo dorsal e cervical e têm sido observados na intoxicação por ionóforos em suínos (VAN VLEET; FERRANS, 1984). Estas são células miogênicas mononucleadas, localizadas entre o sarcolema e a membrana basal da miofibrila, que sofrem mitoses após agressão às fibras musculares, formam os mioblastos, nos quais há abundante retículo endoplasmático rugoso, que sintetiza actina e miosina para formar miofibrilas. Os mioblastos fundem-se, originam miotubos, que formarão a fibra muscular regenerada (MORGAN; PARTRIDGE, 2003).

O diagnóstico diferencial da toxicose por ionóforos em coelhos deve incluir principalmente a deficiência de vitamina E e selênio e a intoxicação por *Senna (Cassia) occidentalis* (fedegoso). A deficiência de vitamina E e selênio geralmente acomete coelhos jovens, na maioria das vezes, em lactação, meses após a introdução da ração deficiente

(RINGLER; ABRAMS, 1970); esteatite pode estar associada a essa enfermidade (JONES et al., 2000). No presente estudo, os animais não recebiam selênio e em nenhum dos que morreram verificou-se pansteatite. Embora tenhamos trabalhado com coelhos em fase de terminação durante os experimentos, no surto espontâneo foram recebidos animais de todas as idades, sobretudo coelhas em lactação, o que nos faz acreditar que coelhos de todas as idades são susceptíveis à intoxicação por salinomicina, mas as matrizes em lactação, por comerem, em média, o dobro da ração, ingeriram maior quantidade de salinomicina. Por outro lado, tão logo a salinomicina foi retirada da alimentação dos coelhos, cessou a mortalidade.

No segundo caso, não há relato de casos naturais em coelhos. Porém, nos estudos experimentais com sementes do fedegoso, há uma severa cardiomiopatia e o envolvimento da musculatura esquelética é mínimo, o que não foi observado em nosso estudo. Segundo os autores, a inatividade dos animais devida às condições experimentais pode ter sido responsável pelas poucas alterações verificadas nos músculos esqueléticos (O'HARA; PIERCE, 1974a). Essas condições, entretanto, foram similares às do nosso experimento, uma vez que os animais permaneceram em gaiolas e não foram submetidos ao exercício físico. Dessa forma, podemos considerar para a diferenciação, não só a evidência de lesão miocárdica acentuada na intoxicação pelo fedegoso, mas também o grau de comprometimento músculo-esquelético para diferenciação das duas enfermidades, além dos dados epidemiológicos.

Nesse estudo, a salinomicina não apresentou poder acumulativo. Se a ação produzida por uma droga no organismo é mais pronunciada quando esta é administrada em doses repetidas do que em dose única, há efeito acumulativo. No nosso estudo, animais que receberam doses diárias de 10 e 25 ppm, não apresentaram sinais de intoxicação até o 9º dia do experimento. Não encontramos trabalhos que discutam este possível efeito da salinomicina em outras espécies. Contudo, relata-se que os ionóforos são rapidamente absorvidos no trato gastrointestinal devido a sua lipossolubilidade e, em coelhos, cerca de 56 a 80% da salinomicina é eliminada pelas fezes em 3 a 8 dias. Em bovinos, apenas 5% é eliminada pela urina e o restante pelas fezes em 48 a 72 horas (SCAN, 1991).

Não há antídoto para intoxicação por ionóforos. O que pode ser feito é um tratamento suporte baseado na utilização de óleo mineral para impedir uma maior absorção pelo intestino, soroterapia com fluidos isotônicos endovenosos para combater a desidratação e o choque hipovolêmico e minimizar possíveis danos renais (ROLLINSON et al., 1987). Outros autores descrevem que, embora a vitamina E possa prevenir contra os danos musculares, a utilização desta ou do selênio não é eficaz na reversão dos sinais clínicos agudos causados pela intoxicação por ionóforo (VAN VLEET et al., 1987). Portanto, a melhor opção é prevenir a toxicose e, para isso, devem ser utilizadas dosagens preconizadas (específicas para cada espécie), além de distribuir-se o ionóforo na ração de forma homogênea, para evitar a ingestão de maior quantidade por alguns animais bem como verificar se há uso concomitante de outra droga potencializadora.

É importante também adotar medidas sanitárias adequadas para o controle da eimeriose, como higienização das instalações, a fim de evitar que oocistos eliminados pelas fezes se tornem infectantes. A nosso ver, erros na prática de manejo ocasionaram resistência do parasita a sulfaquinoxalina, o que acarretou na decisão de trocá-la pela salinomicina, responsável pelo quadro de miopatia verificado neste estudo.

6 CONCLUSÕES

- O quadro de miopatia esquelética responsável pela mortalidade dos coelhos da granja do Município de Mendes, no Estado do Rio de Janeiro, foi determinado por salinomicina.
- A causa da intoxicação foi, ao que tudo indica, erro na mistura da salinomicina à ração.
- As lesões foram observadas principalmente nos músculos da coxa, cervical, longo dorsal e abdominal.
- Trata-se do primeiro relato de intoxicação por salinomicina em coelhos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALPHARMA, Technical Bulletin, 2002. Safety and toxicity of polyether ionophores in livestock and poultry.

Disponível em: [http://www.alpharma.com/newahd/pages/getfile.aspx?m=view&id=%5C%5CPdf%5CTechbullpdf%](http://www.alpharma.com/newahd/pages/getfile.aspx?m=view&id=%5C%5CPdf%5CTechbullpdf%5C) . Acesso em: 10 fev. 2007.

AMORIM, S. L.; OLIVEIRA, A. C. P.; RIET-CORREA, F.; SIMÕES, S. V. D.; MEDEIROS, R. M. T.; CLEMENTINO, I. J. Distrofia muscular nutricional em ovinos na Paraíba. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.25, n. 2, p. 120-124, abr/jun. 2005.

AMSTEL, S.R.V; GUTHRIE, A.J. Salinomycin poisoning in horses: case report. **Proceeding of the Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners**, EUA, v. 31, p.373-382, 1986.

ANDERSON, T.D.; VAN ALSTINE, W.G.; FICKEN, M.D.; MISKIMINS, D.W.; CARSON, T.L.; OSWEILER, G.D. Acute monensin toxicosis in sheep: light and electron microscopic changes. **American Journal of Veterinary Research**, v.45, n.6, p.1142-1147, 1984.

ANDREASEN, J.R.; SCHLEIFER, J.H. Salinomycin toxicosis in male breeder turkeys. **Avian Diseases**, v.39, p.638-642, 1995.

ARAÚJO, J.S.; PEREZ, J.R.O.; PAIVA, P.C.A.; PEIXOTO, E.C.T.M.; BRAGA, G.C.; OLIVEIRA, V.; VALLE, L.C.D. Efeito da monensina sódica no consumo de alimentos e pH ruminal em ovinos. **Archives of Veterinary Science**, v.11, n.1, p. 39-43, 2006.

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

ASSEN, E.J. V. A case of salinomycin intoxication in turkeys. **Canadian Veterinary Journal**, v. 47, n.3, p.256-258, 2006.

BARRAGRY, T.B. **Growth promoting agents in veterinary drug therapy**. Philadelphia. Lea & Febiger, 1994, p.607-615.

BARROS, C.S.L.; WEIBLEN, R. **Centro de Diagnóstico Veterinário**. Relatório. Imprensa Universitária, UFSM. 1987, 64p.

BARROS, C.S.L.; BARROS, S.S.; SANTOS, M.N.; METZDORF, L.L.. Miopatia nutricional em bovinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.8, n. 3/4, p.51-55, 1988.

BASARABA, R.J.; OEHME, F.W.; VORHIES, M.W.; STOKKA, L. Toxicosis in cattle from concurrent feeding of monensin and dried distiller's grains contaminated with

macrolide antibiotics. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v.11, p.79-86, 1999.

BASTIANELLO, S.S.; FOURIE, N.; PROZESKY, L.; NEL, P.W.; KELLERMAN, T.S. Cardiomiopathy of ruminants induced by litter of poultry fed on rations containing the ionophore antibiotic maduromycin. II. Macropathology and histopathology. **Onderstepoort Journal Veterinary Research**, v. 65, p.5-18, 1995.

BASTIANELLO, S.S.; MCGREGOR, H.L.; PENRITH, M.L.; FOURIE, N. A chronic cardiomyopathy in feedlot cattle attributed to toxic levels of salinomycin in the feed. **Journal South African Veterinary Association**, v.67, n.1, p.38-41, 1996.

BASTOS, R.G.; FEDERIZZI, J.; DESCHAMPS, J.C.; CARDELLINO, R.A.; DELLAGOSTIN, O.A. Efeito do gene do estresse suíno sobre características de quantidade e qualidade de carcaça. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.30, n.1, p.37-40, 2001.

BENSON, J.E. Lasalocid toxicosis in neonatal calves. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v.20, p.210, 1998.

BENZ, G.W.; ERNST, J.V. Efficacy of salinomycin in treatment of experimental *Eimeria bovis* infections in calves. **American Journal of Veterinary Research**, v.40, n.8, p.1180-1186, 1979.

BERGEN, W.G.; BATES, D.B. Ionophores: their effect on production efficiency and mode of action. **Journal of Animal Science**, v. 58, n. 6, p.1465-1483, 1984.

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

BOUWKAMP, F.T.; VRIES, T.J. A case of piglet mortality caused by the combination salinomycin and tiamulin. **Tijdschr. Diergeneeskd.**, v. 116, n. 8, p. 409, 1991.

BROZ, J.; FRIGG, M. Incompatibility between lasalocid and cloramphenicol in broiler chicks after a long-term simultaneous administration. **Veterinary Research Communication**, v. 11, n. 2, p. 159-172, 1987.

CABRAL, M.M.; SILVEIRA, A.C.; ARRIGONI, M.B.; COSTA, C.; OLIVEIRA, H.N.; CHARDULO, L.A.L. Efeito de diferentes níveis de salinomicina sobre o desempenho e funções enzimáticas de ovinos em regime de confinamento. **Ciências e Agrotécnica**, v. 23, n.4, p. 968-972, 1999.

CARPENTER, J. A.; CHARBONNEAU, G.; JOSEPHSON, G. Tiamulin and narasin toxicosis in nurse piglets. **Journal of Swine Health and Production**, v. 13, n. 6, p. 333-336, 2005

CHOW, J.M.; RUSSEL, J.B. Effect of ionophores and pH on growth of *Streptococcus bovis* in batch and continuous culture. **Applied and Environmental Microbiology**, v.56, n.6, p.1588-1593, 1990.

- CORAH, L.R. Polyether ionophores- effect on rumen function in feedlot cattle. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v.7, p.127-132, 1991.
- COSTA, C.A.F. **Controle da coccidiose: possíveis avanços**, 2007. Disponível em: <http://www.cnpsa.embrapa.br>. Acesso em: 15 mar. 2007.
- DANFORTH, H. **Mecanismo de indução de resistência às drogas anti-coccidianas**. In: Simpósio Internacional sobre Coccidiose Aviária II, Foz do Iguaçu, Brasil, 1999, p.45-52.
- DOST, G. Salinomycinein neues Polyäther-antibiotikum als Wachstumsförderer bei Schweinen. *Landwirtsch. Forsch. Sonderheft 37, Kongresband, Braunschweig*, 1980.
- DOWLING, L. Ionophore toxicity in chickens: a review of pathology and diagnosis. **Avian Pathology**, v.21, p.355-368, 1992.
- DINIZ, G.S. **Controle da coccidiose: atualização técnica**. 2007. Disponível em: <http://www.zoonews.com.br>. Acesso em: 05 fev. 2007.
- DRAKE, J.N. Monensin-tiamulin interaction risk to pigs. **Veterinary Record**, v. 108, p. 219-220, 1981.
- DUFFUS, J.H.; PATTERSON, L.J. Control of cell division in yeast using the ionophore, A23187 with calcium and magnesium. **Nature**, v. 251, p.626-627, 1974.
- EDGAR, S.A.; FLANAGAN, E. Efficacy of a new drug, lasalocid sodium, in the prevention of coccidiosis in chickens. **Poultry Science**, v.53, p.1637, 1974.
- ERASMUS, L.J.; SMITH, I.; MULLER, A.; O'HAGAN, O. Effects of lasalocid on performance of lactating dairy. **Journal of Dairy Science**, v.82, n,8, p.1817-1823, 1999.
- ESTRADA, O.S.; CELIS, H.; CALDERON, E.: Model translocators for divalent and monovalent ion transport in phospholipids membranes: the effects of ion translocator X-537 A on the energy-conserving properties of mitochondrial membranes. **Journal of Membrane Biology**, v.18, p.201-218, 1974.
- ESTRADA, O.S.; RIGHTMIRE, B.; LARDY, A. Antibiotics as tools for metabolic studies. XI. Specific inhibition of ion transport in mitochondria by monensin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, p. 279-288, 1968.
- FERGUSON, S.M.F.; ESTRADA, O.S.; LARDY, H.A. Potassium-specific uncoupling by nigericin. **Journal of Biological Chemistry**, v.246, p.5645-5652, 1971.
- FIGUEIREDO, L. **Rede de espanhóis que oferece frascos com “rótulo branco” e falta de fiscalização deixa veterinários muito preocupados**, 2007. Disponível em: <http://www.va-industria.pt/news.html>. Acesso em: 12 mar. 2007.
- FITZGERALD, P.R. Efficacy of monensin or amprolium in the prevention of hepatic coccidiosis in rabbits. **Journal of Protozoology**, v.19, p.332-334, 1972.

- FOREYT, W. Evaluation of toxicity of lasalocid in sheep. **Sheep Research Journal**, v. 6, p.35–38, 1990.
- FREEDITIONARY. 2007. Disponível em: <http://www.freedictionary.com/ataxia>. Acesso em: 12 set. 2007.
- FRIEDMAN, Y.; WEISMANN, Y.; AVIDAR, Y.; BOGIN, E. The toxic effects of monensin and chloramphenicol on laying turkey breeder hens. **Avian Pathology**, v.27,p. 205-208, 1998.
- FRIGG, M.; BROZ, J.; WEBER, G. Compatibility studies of ionophores anticoccidialo with various antibiotics and chemotherapeutics in broiler chicks. **Archv Für Geflügelkunde**, v. 47, n. 5, p.213-220, 1983.
- GALITZER, S. J.; OEHME, F.W. A literature review on the toxicity of lasalocid, a polyether antibiotic. **Veterinary and Human Toxicology**, v.26, p.322–326. 1984.
- GANTER, M.; WENDT, M.; KUCZA, A. Salinomycinvergiftung in einem Schweinemastbestand. **Prakt Tierarzt**, v. 10, p.7-12, 1989.
- GANTER, M.; KIECKHOFER, H. M.; KUCZA, A. Intoxicação aguda por salinomicina/tiamulin em suínos. **Hora Veterinária**, Porto Alegre, v.15, n .85, p.12-16, 1995.
- GAVA, A.; WOUTERS, A.T.B.; WOUTERS, F.; NIZGOSKI, L.; BARROS, C.S.L. Intoxicação por salinomicina em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.17, n.3, p.127-130, jul/dez. 1997.
- GEOR, R.J.; ROBINSON, W.F. Suspected monensin toxicosis in feedlot cattle. **Australian Veterinary Journal**, v.62, p.130-131, 1985.
- GORGI, A.A. White muscle disease in foals. In: Cornell University Seminar, EUA, 2004, p.34-37.
- GRANT, M.M. Urinary system. In: JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C.; PALMER, N. (eds). **Pathology of Domestic Animals**. 5th ed, vol 2, San Diego, Academic Press, 1993, p. 489.
- GRAVEN, S.N.; ESTRADA, O.S.; LARDY, H.A. Alkali metal cation release and respiratory inhibition induced by nigericin in rat liver mitochondria. **Biological Chemistry**, v. 56, p.654-658, 1966.
- GRIFFITHS, G. L.; HILLER, P.; SUTHERLAND, R. J. Salinomycin poisoning in point-of-lay turkeys. **Australian Veterinary Journal**, v. 66, n. 10, p. 326-329, 1989.
- GWYTHER, M.J. **Efficacy of monensin and sulfaquinoxaline against the coccidium *Eimeria stiedae* in rabbits**. 1976. Dissertação de Mestrado, Clemson University.
- HAESE, D.; SILVA, B.A.N. **Antibióticos como promotores do crescimento em monogástricos**. Revista Eletrônica Nutritime, v.1, n.1, p.7-19, 2004. Disponível em:

http://www.nutritime.com.br/Arquivos/002V1N1P07_19_JUL2004.pdf. Acesso em: 15 mar. 2007.

HALDEREN, A. V.; BASTIANELLO, S.S.; FOURIE, N.; ZUMPT, I. F. An outbreak of narasin poisoning in swine. **Journal South African Veterinary Association**, v. 64, n. 1, p. 43-46, 1993.

HANRAHAN, L.A.; CORRIER, D.E.; NAGI, S.A. Monensin toxicosis in broiler chickens. **Veterinary Pathology**, v. 18, n.5, p.665-671, 1981.

HANSON, L.J.; EISENBEIS, H.G.; GIVENS, S.V. Toxic effects of lasalocid in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 42, p. 456-461, 1981.

HARDING, A.E. **The hereditary ataxias and related disorders**. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1984, p.129-165.

HARMS, R.M.; BURESH, R.E. Influence of salinomycin on the performance of broiler chicks. **Poultry Science**, v.66, p.51-54, 1987.

HARRIES, N.; HANSON, J. Salinomycin toxicity in turkeys. **Canadian Veterinary Journal**, v.32, p.117, 1991.

HULLAND, T.J. Muscle and tendon. In: JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C.; PALMER, N. (eds). **Pathology of Domestic Animals**, 4th ed, vol 2, San Diego, Academic Press, 1985, p. 174-176.

HUYBEN, M.W.; SOL, J.; COUNOTTE, G.H.; ROUMEN, M.P.; BORST, G.H. Salinomycin poisoning in veal calves. **Veterinary Record**, v.149, n.6, p.183-184, 2001.

JONES, T.C., HUNT, R.D., KING, N.W. **Patologia Veterinária**. São Paulo : Manole, 2000. 1415p.

JORNAL OFICIAL DA UNIÃO EUROPÉIA, 2004. Disponível em: <http://www.eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:031:0006:0008:P T:PDF>. Acesso em: 18 abr. 2007.

KAHN, C.M. The Merck Veterinary Manual. John Wiley & Sons; 9th edition 2712 p., 2005.

KAMPHUES, J.; MEYER, H.; LIEBLER, E.M.; JOHANNSEN, A. Animal nutrition for veterinarians: recent cases of clinical disorders in horses after intake of ionophore-containing feed. **Deutsche Tierärztliche Wochenschrift**, v.97, n.12, p.537-539, 1990.

KARSAI, F.; PAPP, L.; SÁLYI, G.; BAGÓ, Gy.; KÁNTÁS, K. Gehäuft auftretende Narazin-Vergiftung bei Hunden. **Tierärztliche Umschau**, v. 45, p. 316-324, 1990.

KAVANAGH, N.T.; SPARROW, D.S.H. Salinomycin toxicity in pigs. **Veterinary Record**, v.17, p.507, 1990.

KAWAZOE, U. Coccidiose. In: JUNIOR, A.B.; MACARI, M. **Doença das aves**, FACTA, p.391-406, 2000.

KHAN, M.Z.; SZAREK, J.; MARCHALUK, E.; MACIG, A.; BARTLEWSKI, P.M. Effects of concurrent administration of monensin and selenium on erythrocyte glutathione peroxidase activity and liver selenium concentration in broiler chickens. **Biological Trace Element Research**, v.49, n.2/3, p. 129-138, 1995.

KHAN, M.Z.; SZAREK, J.; MARKIEWICZ, K. Concurrent oral administration of monensin and selenium to broiler chickens: effects on concentration of different element in the liver. **Acta Veterinaria Hungarica**, v.42, n.3/4, p.365-379, 1993a.

KHAN, M.Z.; SZAREK, J.; SAEED, M.; KONCICKI, A.; KRASNODEBSKA-DEPTA, A. Effects of concurrent oral administration of monensin and selenium on some hematological and biochemical parameters in broiler chickens. **Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe B**, v.40, n.9/10, p.667-675, 1993b.

KINASHI, H.; OTAKE, N.; YONEHARA, H.; SATO, S.; SAITO, Y. The structure of salinomycin, a new member of the polyether antibiotics. **Tetrahedron Letter**, v.49, p.4955-4958, 1973.

LACZAY, P.; SIMON, F.; MORA, Z.; LEHEL, J. Study on biochemical characteristics of the toxic interaction between monensin and other chemotherapeutics, as well as antioxidants in broilers. **Magyar Allatorvosok Lapja**, v.45, n.2, p. 103-107, 1990.

LACZAY, P.; BOZZAY, L.; SIMON, F.; LEHEL, J.; DOBOS-KOVACS, M.; MORA, Z.; RIBICZEI, P. Study of the compatibility between monensin and other chemotherapeutics in broiler. **Magyar Allatorvosok Lapja**, v.42 n.2, p.109-114, 1987.

LACZAY, P.; SIMON, F.; MORA, Z.; LEHEL, J. The compatibility of the new ionophore-coccidiostats with other chemotherapeutics in broilers. **Deutsche Tierärztliche Wochenschrift**, v.96, n.9, p.449-451, 1989.

LEVY, J.V.; COHEN, J.A.; INESI, G. Contractile effects of a calcium ionophore. **Nature** v.242, p.461-463, 1973.

LINDER, M.C. Nutrition and metabolism of the trace elements. In: LINDER, M.C.(ed) **Nutritional biochemistry and metabolism with clinical applications** 2th ed., vol.7, Elsevier Science Publishing Company, New York, 1978, p.215-276.

MAPA. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br>. Acesso em: 19 jun. 2007.

MATSUOKA, T. Evaluation of monensin toxicity in the horse. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.169, n.10, p.1098-100, 1976.

MAYHEW, I.G. **Large animal neurology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989. 380p.

McCRACKEN, M.; BUCLKES, E.; BOWMAN, L. Monensin intoxication in five horses. **Veterinary Pathology**, v. 35, p.420, 1998.

McKELLAR, Q.; LAWRENCE, K. Ionophores- Potential Toxicities. **In Practice**, p.385-386, 1996.

MEINGASSNER, J.G.; SCHMOOK, F.P.; CZOK, R.; MIETH, H. Enhancement of the anticoccidial activity of polyether antibiotics in chickens by tiamulin. **Poultry Science**, v. 58, n. 2, p.308-313, 1979.

MELLO, M.A.; FERREIRA, P.M.; LUCIO, N.F.; SILVA, J.M.L.; MARQUES, D.C. 1973. Hepatose dietética em suínos associada a deficiência de selênio na dieta. In: Anais do Encontro de Pesquisa da Escola de Veterinária da UFMG, v.8, p.9. Cit. por ORTOLANI, E.L. Selenium deficiency in domestic animals of Brazil. Impresso de 4 p. sem data e procedência.

MEREDITH, A.; JEPSON, L. The rabbit, s.d. Disponível em: <http://www.aquavet.i12.com/Rabbit.htm>. Acesso em: 03 set. 2007.

MILLER, D.J.S.; O'CONNOR, J.J.; ROBERTS, N.L. Tiamulin/salinomycin interactions in pigs. **Veterinary Record**, v.118, p.73-75, 1986.

MISKIMINS, D.W.; NEIGER, R.D. Monensin toxicosis in swine. **Journal of Veterinary and Diagnostic Investigation**, v. 8, p. 396-397, 1996.

MITANI, M.; YAMANISHI, T.; MIYAZAKI, Y. Salinomycin: a new monovalent cation ionophore. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.66, p.1231-1236, 1975.

MITANI, M.; YAMANISHI, T.; MIYAZAKI, Y.; OTAKE, N. Salinomycin effects on mitochondrial ion translocation and respiration. **Antimicrobial Agent and Chemotherapy**, v.9, n.4, p.655-660, 1976.

MITROVIC, M.; SCHILDKNECHT, E.G. Anticoccidial activity of lasalocid (X-537A) in chicks. **Poultry Science**, v.53, p.1448-1455, 1974.

MIYAZAKI, Y.; SHIBUYA, M.; SUGAWARA, O.; KAWAGUCHI, C.; HIROSE, J.; NAGATSU, J.; ESUMI, S. Salinomycin, a new polyether antibiotic. **The Journal of Antibiotics**, v.27, p.814-821, 1974.

MORGAN, J.E.; PARTRIDGE, T.A. Muscle satellite cells. **International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 35, n. 8, p. 1151-1156, 2003.

MUYLLE, E.; VANDENHENDE, C.; OYAERT, W.; THOONEN, H.; VLAEMINCK, K. Delayed monensin sodium toxicity in horses. **Equine Veterinary Journal**, v.13, p.107-108, 1981.

NATION, P.N.; CROWE, S.P.; HARRIES, W.N. Clinical signs and pathology of accidental monensin poisoning in sheep. **Canadian Veterinary Journal**, v. 23, p.323-326, 1982.

NATION, P.N.; ROTH, S.H. Synergistic effects of monensin in combination with permethrin or neomycin on neuronal activity. **Veterinary and Human Toxicology**, v.35, n.5, p.414-418, 1993.

NETO, J.P.; ALMEIDA, R.T. Antimicrobianos como aditivos em animais de produção. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. (eds) **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, p. 559-573.

NEUFELD, J. Salinomycin toxicosis of turkeys: serum chemistry as an aid to early diagnosis. **Canadian Veterinary Journal**, v.33, p. 677, 1992.

NEUSCHL J., ŠÁLY J., KREMENŤ J., ŠIMKO Š., ŠUTIÁK V. Acute toxicity of sodium salinomycin in 2- and 4-week old chickens. **Folia Veterinaria**, v.46 ,n.4, p.185-188, 2002.

NEWSHOLME, S.J.; HOWERTH, E.W.; BASTIANELLO, S.S.; PROZESKY, L.; MINNE, J.A. Fatal cardiomyopathy in feedlot sheep attributed to monensin toxicosis. **Journal South African Veterinary Association**, v.53, n.1, p.29-32, 1983.

NOVILLA, M. N. The veterinary importance of the toxic syndrome induced by ionophores. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 34, n.1, p.66-70, 1992.

NOVILLA, M.N.; OWEN, N.V.; TODD, G.C.: The comparative toxicology of narasin in laboratory animals. **Veterinary and Human Toxicology**, v.36, n.4, p. 318-323, 1994.

NUNES, V.A. Efeito de antioxidante na morte celular induzida por estresse oxidativo em fibroblastos bovinos e células musculares de frangos. Tese de Doutorado do curso de Biologia Molecular apresentada a Universidade Federal de São Paulo. 164p, 2004.

NUYTTEN, J.; BRUYNOOGHE, D.; MUYLLE, E.; Van den HENDE, C.; VLAEMINCK, K.; OYAERT, W. Acute en subacute verschijnselen bij monensin intoxicatie bij paarden. **Vlaams Diergeneesk. Tijdsch**, v. 50, p.242-249, 1981.

OEHME, F.W., PICKRELL, J.A. **Comparative toxicology laboratories**, Kansas State University, Manhattan, 1998.

O'HARA, P.J.; PIERCE, K.R. A toxic cardiomyopathy caused by *Cassia occidentalis*. I. Morphologic studies in poisoned rabbits. **Veterinary Pathology**, v.11, p.97-109, 1974a.

O'HARA, P.J.; PIERCE, K.R. A toxic cardiomyopathy caused by *Cassia occidentalis*. II. Biochemical studies in poisoned rabbits. **Veterinary Pathology**, v.11, n.2, p.110-24, 1974b.

OKERMAN, F.; MOERMANS, R.J. De invloed van het coccidiostaticum salinomycine als additief in samengesteld voeder op de produktieresultaten van slachtkonijnen. **Landbouwtijdschrift**, v.33, p.1295-1306, 1980.

OSWEILER, G.D. Toxicology. In: OSWEILER, G.D.(ed) **Toxicology**. Ed. Williams and Wilkins, The Waverly Company, Philadelphia, 1996, p.1499.

OSZ, M.; SALYI, G.; MALIK, G.; DOMBI, J.; BAGÓ, G. Narasin poisoning in rabbits. **Magyar Allatowosok Lapja**, v. 43, n.8, p.489-494, 1988.

PAKANDL, M. Efficacy of salinomycin, monensin and lasalocid against spontaneous eimeria infection in rabbits. **Folia Parasitologica**, v.33, n.3, p.195-198, 1986.

PALLARE'S, F.J.; YAEGER, M.J.; JANKE, B.H.; FERNANDEZ, G.; HALBUR, P.G. Vitamin E and selenium concentrations in livers of pigs diagnosed with mulberry heart disease. **Journal of Veterinary and Diagnostic Investigation**, v.14, p.412-414, 2002.

PEETERS, J.E.; GEEROMS, R.; ANTOINE, O.; MAMMERICKX, M.; HALEN, P. Efficacy of narasin against hepatic and intestinal coccidiosis in rabbits. **Parasitology**, v. 83, p.293-301, 1981.

PERL, S.; SHLOSBERG, A.; HOIDA, G.; DAVIDSON, M.; YAKOBSON, B.; ORGAD, U. Cardiac failure in beef cattle fed poultry litter. **Veterinary Record**, v. 129, p. 35-36, 1991.

PESSARYRE, D. Effects of macrolide antibiotics on drug metabolism in rats and in humans. **International Journal of Clinical Pharmacology**, v.3, p.449-458, 1983.

PETERSON, M.E.; TALCOTT, P.A. **Small animal toxicology**. Saunders. 2 ed. University Idaho, Moscow. 2006, 1232 p.

PLUMLEE, K.H.; JOHNSON, B.; GALEY, F.D. Acute salinomycin toxicosis of pigs. **Journal of Veterinary and Diagnostic Investigation**, v.7, p.419-420, 1995.

POLOZOWSKI, A. Coccidiosis of rabbits and its control. **Wiadomości parazytologiczne**, v.30, n.1, p.13-28, 1993.

POTT, J.M.; SHOV, B. Monensin-tiamulin interactions in pigs. **Veterinary Record**, v.109, n.24, p.545, 1981.

POTTER, L.M.; BLAKE, J.P.; BLAIR, M.E.; BLISS, B.A.; DEMBOW, D.M. Salinomycin toxicity in turkeys. **Poultry Science**, v. 65, n. 10, p. 62-63, 1986.

PRESSMAN, B.C.: Induced active transport of ions in mitochondria, **Proceedings Nature Academy Science**, v.53, p.1076-1083, 1965.

PRESSMAN, B.C.: Ionophorus antibiotics as models for biological transport, **Federation Proceedings**, v.27, p.1283-1288, 1968.

PRESSMAN, B. C. Biological applications of ionophores. **Annual Review Biochemistry**, v. 45, p.501-530, 1976.

PUBCHEM, 2007. Disponível em: <http://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search>. Acesso em: 14 fev. 2007.

RADOSTITIS, O.M.; BLOOD, D.C.; GAY, C.C. **Veterinary Medicine**. 8th ed. Bailliere Tindall, London. 2002, 1793 p.

- RIET-CORREA, F.; RIET-CORREA, G.; SCHILD, A.L. Importância do exame clínico para o diagnóstico das enfermidades do sistema nervoso em ruminantes e eqüídeos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.22, n.4, p.161-168, out/dez. 2002.
- RINGLER, D.H.; ABRAMS, C.D. Nutritional muscular dystrophy and neonatal mortality in a rabbit breeding colony. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.157, p.1928-1934, 1970.
- ROLLINSON, J.; TAYLOR, F.G.R.; CHESNEY, J.N. Salinomycin poisoning in horses. **Veterinary Record**, v. 121, p.126-128, 1987.
- RUSSEL, J.B.; STROBEL, H.J. Effect of ionophores on ruminal fermentation. **Applied and Environmental Microbiology**, v.55, n.1, p.1-6, 1989.
- SAFRAN, N.; AIZENBERG, I.; BARK, H.: Paralytic syndrome attributed to lasalocid residues in a commercial ration fed to dog. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.202, p.1273-1275, 1993.
- SAFRAN, N.; HARING, R.; GURWITZ, D. Selective neurotoxicity induced by the ionophore lasalocid in rat dissociated cerebral cultures, involvement on the NMDA receptor/channel. **Neurotoxicology**, v.17, p.883-895, 1996.
- SALLES, M.W.S.; BARROS, C.S.L.; BARROS, S.S. Ionophore antibiotic (narasin) poisoning in rabbits. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 36, n. 5, p. 437-444, 1994.
- SALTINSTITUTE, 2007. Disponível em: <http://www.saltinstitute.org.br>. Acesso em: 22 mar. 2007.
- SAMBETH, W. Salinomycin, ein neues Coccidiostatikum für Kanichen. In Proceedings of the 2nd World's Rabbit Congress, Barcelona, 1980, p.293-296,
- SAMBETH, W.; RAETHER, W. Prophylactic effect of salinomycin against rabbit coccidiosis. **Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe B**, v.27, n.6, p.446-458, 1980.
- SCAN, Scientific Committee for Animal Nutrition. Report of the scientific committee for animal nutrition on the use of salinomycin-sodium in feedingstuffs for rabbits for fattening, 1991. Disponível em: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/oldcomm6/antibiotics/47_en.pdf. Acesso em: 22 mar. 2007.
- SCHAFFER, H.; CLAUSS, W.; HORNICKE, H. Cationophore properties of the new polyether antibiotic salinomycin investigated in distal rabbit colon in vivo and in vitro. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v.79, n.3, p.387-392, 1984.
- SCHLOSBERG, A.; HARMELIN, A.; PERL, S. The chronic course of a probable monensin toxicosis in cattle. **Veterinary and Human Toxicology**, v.28, p.230-233, 1986.
- SCHWEITZER, D.; KIMBERLING, G.; SPRAKER, T.; STERNER, E.E. Accidental monensin sodium intoxication of feeder cattle. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 184, n. 10, p. 1273-1276, 1984.

SEGEV, G.; BANETH, G.; LEVITIN, B.: Accidental poisoning of 17 dogs with lasalocid, **Veterinary Record**, v.155, p.174-176, 2004.

SHAVIT, N.; DEGANI, H.; SAN PIETRO, A. Effects of ionophorous antibiotics in chloroplasts. **Biochimica Biophysica Acta**, v.216, p.208, 1970.

SOBESTIANSKY, J.; MORÉS, N.; BARCELLOS, D. E. S.; OLIVEIRA, S. J.; CARVALHO, L. F. O.; MORENO, A. M.; ROEHE, P. M. **Clínica e patologia suína**. 2 ed. Goiânia, 1999, v.1. 464 p.

STALDER, K.; CONASTER, G. **Porcine stress syndrome and its effects on maternal, feedlot and carcass quantitative and qualitative traits.**, s.d. The University of Tennessee, EUA. Disponível em: <http://www.utextension.utk.edu/publications/pbfiles/PB1606.pdf>. Acesso em: 15 abr. 2007.

STIGGER, A.L.; BARROS, C.S.L.; LANGOHR, I.M.; BARROS, S.S. Intoxicação experimental por *Ateleia glazioviana* (Leg. Papilionoideae) em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 21, n. 3, p.98-108, jul/set. 2001.

STROMBERG, B.E.; ARMSTRONG, B.D.; BRANDT, W.E.; LISS, C. Efficacy of lasalocid sodium against coccidiosis (*Eimeria zuernii* and *Eimeria bovis*) in calves. **American Journal of Veterinary Research**, v.43, n.4, p.583-5, 1982.

STORY, P.; DOUBE, A. A case of human poisoning by salinomycin, an agricultural antibiotic. **The New Zealand Medical Journal**, v. 117, n.190, p.799-803, 2004.

STUART, J.C. Salinomycin poisoning in turkeys. **Veterinary Record**, v. 113, n. 25, p. 597-600, 1983.

TAKAHASHI, K.; NEWBURGER, P.E.; COHEN, H.J. Glutathione peroxidase protein. Absence in selenium deficiency states and correlation with enzymatic activity. **Journal of Clinical Investigation**, v.77, p.1402-1404, 1986.

TODD, G.C.; NOVILLA, M.N.; HOWARD, L.C.: Comparative toxicology of monensin sodium in laboratory animals. **Journal of American Science**, v.58, p.1512-1517, 1984.

TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; MORAES, S.S.; PEIXOTO, P.V. Deficiências e desequilíbrios minerais em bovinos e ovinos: revisão dos estudos realizados no Brasil de 1987 a 1998. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.19, n.2, p.47-62, abr/jun. 1999.

UMEMURA, T.; NAKAMURA, H.; GORYO, M'; ITAKURA, C. Histopathology of monensin-tiamulin myopathy in broiler chicks. **Avian Pathology**, v.13, p.459-467, 1984.

VÁCZI, P.; NEUSCHL, J.; SALY, J; LENHARDT, L. Comparasion of the acute toxicity of sodium salunomycin in synvertas and sacox preparations in chickens. **Bulletin Veterinary**, v.50, p.379-382, 2006.

VALBERG, S.J. A review of the diagnosis and treatment of rhabdomyolysis in foals. **AAEP Proceedings**, v.48, 2002.

VALBERG, S.J.; CARDINET, G.H.; CARLSON, G.P.; DiMAURO, S. Polysaccharide storage myopathy associated with recurrent exertional rhabdomyolysis in horses. **Neuromuscular Disorders**, v. 2, n. 5/6, p. 351-359, 1992.

VAN DE KERK, P. Monensin poisoning in horses. **Tijdschrift voor Diergeneeskunde**, v. 103, p. 699-700, 1978.

VAN DER LINDE-SIPMAN, J.S.; VAN DEN INGH, T.S.G.A.M.; VAN NES, J.J.; VERHAGEN, H.; KERSTEN, J.G.T.M.; BEYNEN, A.C.; PLEKKRINGA, R. Salinomycin-induced polyneuropathy in cats: morphologic and epidemiologic data. **Veterinary Pathology**, v. 36, p.152-156, 1999.

VAN VLEET, J.F.; AMSTUTZ, H.E.; WEIRICH, W.E.; REBAR, A.H.; FERRANS, V.J. Clinical, clinico-pathological alterations in acute monensin toxicosis in cattle. **American Journal of Veterinary Research**, v. 44, n.11, p. 2133-2144, 1983.

VAN VLEET, J.F.; FERRANS, M.A. Ultrastructural alterations in skeletal muscle of pigs with acute monensin mycotoxicosis. **American Journal of Pathology**, v. 114, p. 461-471, 1984.

VAN VLEET, J. F.; RUNNELS, L. J.; COOK, J.R.; SCHEIDET, A. B. Monensin toxicosis in swine: Potentiation by tiamulin administration and ameliorative effect of treatment with selenium and/or vitamin E. **American Journal of Veterinary Research**, v. 48, n.10, p.1520-1524, 1987.

VIEIRA, L.S.; BARROS, N.N.; CAVALCANTE, A.C.R.; XIMENES, L.J.F.; CARVALHO, R.B. A salinomicina para o controle da eimeriose de caprinos leiteiros nas fases de cria e recria. **Ciência Rural**, v.34, n.3, p.873-878, mai/jun. 2004.

WANNER, M. Incompetibility of tiamulin and salinomycin in swine. **Schweizer Archiv für Tierheilkunde**, v. 126, n.10, p. 521-6, 1984.

WENDT, M.; BUSING, S.; BOLLWAHN, W. Toxicity of the combination of salinomycin and tiamulin in swine. **Deutsche Tierärztliche Wochenschriften**, v.104, n. 9, p.405-410, 1997.

WENDT, M.; FUHRMANN, H.; DAMSCH, S. Effect of treatment with vitamin E or selenium on development of a salinomycin toxicosis in swine. **Deutsche Tierärztliche Wochenschrift**, v. 101, n.4, p. 141-145, 1994.

WERNECK, L.C. **Estudo molecular das ataxias cerebelares**. Universidade Federal do Paraná. In: 14º Evento de Iniciação Científica, Curitiba, Paraná, 2007.

WHITACRE, M. E.; COMBS, G. F.; COMBS, S. B.; PARKER, R. S. Influence of dietary vitamin E on nutritional pancreatic atrophy in selenium-deficient chicks. **Journal of Nutrition**, v.117, n.3, p.460-467, 1987.

WHITLOCK, R.H.; WHITE, N.A.; ROULAND, G.N. PLUE, R. American Association of Equine Practitioners. In: 24th Annual Proceedings. St. Louis, Missouri. p.473, 1986.

WILSON, J.S. Toxic myopathy in a dog associated with the presence of monensin in dry food. **Canadian Veterinary Journal**, v. 21, p. 31-31, 1980.

WITKAMP, R.F.; NIJMEIJER, S.M.; MONSHOUWER, M.; VAN MIERT, A.S. The antibiotic tiamulin is a potent inducer and inhibitor of cytochrome P4503A via the formation of a stable metabolic intermediate complex. Studies in primary hepatocyte cultures and liver microsomes of the pig. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 23, n 5, p. 542-547, 1995.

WONG, D.T.; BERG, D.H.; HAMILL, R.H.: Ionophorus properties of narasin, a new polyether monocarboxylic acid antibiotic, in rat liver mitochondria. **Biochemistry and Pharmacology**, v. 26, p.1373-1376, 1976.

WOUTERS, A.T.B.; WOUTERS, F.; BARROS, C.S.L. Intoxicação experimental por narasina em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 17, n. 2, p. 82-95, abr/jun. 1997a.

WOUTERS, A.T.B.; WOUTERS, F.; BARROS, C.S.L. Intoxicação experimental por narasina em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 17, n. 3, p. 89-95, jul/set. 1997b.

YONG, C.W. Salinomycin toxicity in turkeys. **Canadian Veterinary Journal**, v.31, n.3, p. 220, 1990.