



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE POS GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS

INTOXICAÇÃO POR SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS E MINERAIS
EM RUMINANTES NO BRASIL: DIAGNÓSTICO
EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO E ANATOMOPATOLÓGICO,
COM ÊNFASE NA PROFILAXIA

MARIANA CORREIA OLIVEIRA

2018



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE POS GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS

INTOXICAÇÃO POR SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS E MINERAIS
EM RUMINANTES NO BRASIL: DIAGNÓSTICO
EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO E ANATOMOPATOLÓGICO,
COM ÊNFASE NA PROFILAXIA

MARIANA CORREIA OLIVEIRA

Sob Orientação da Professora
Marilene de Farias Brito Queiroz

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Medicina Veterinária**, no Curso de Pós Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Patologia Animal.

Seropédica, RJ
Fevereiro de 2018

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

O48i Oliveira, Mariana Correia, 1987-
INTOXICAÇÃO POR SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS E MINERAIS EM
RUMINANTES NO BRASIL: DIAGNÓSTICO EPIDEMIOLÓGICO,
CLÍNICO, ANATOMOPATOLÓGICO, COM ÊNFASE NA PROFILAXIA /
Mariana Correia Oliveira. - 2018.
112 f.: il.

Orientadora: Marilene de Farias Brito.
Dissertação(Mestrado). -- Universidade Federal Rural
do Rio de Janeiro, Pós-graduação em Medicina
Veterinária, 2018.

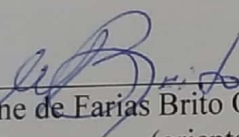
1. diagnóstico. 2. intoxicações. 3. substâncias
químicas. 4. minerais. 5. prevenção. I. Brito, Marilene
de Farias, 1960-, orient. II Universidade Federal
Rural do Rio de Janeiro. Pós-graduação em Medicina
Veterinária III. Título.

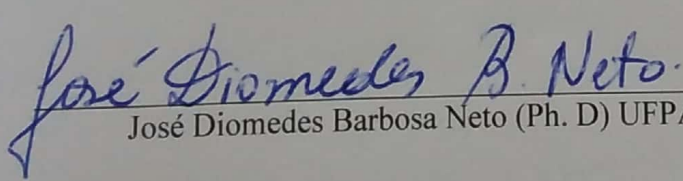
UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

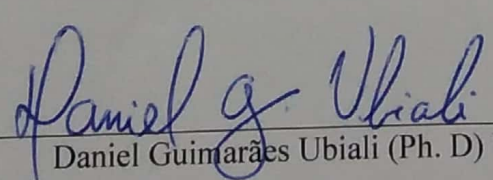
MARIANA CORREIA OLIVEIRA

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Medicina Veterinária, no Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de Concentração em Patologia Animal.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 28/02/2018


Marilene de Farias Brito Queiroz (Ph. D) UFRRJ
(orientador)


José Diomedes Barbosa Neto (Ph. D) UFPA


Daniel Guimarães Ubiali (Ph. D) UFRRJ

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Luiza
Correia e Manuel Oliveira, pelo
apoio na continuação dos meus
estudos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus pelo dom da vida e a todos que até aqui me ajudaram.

Agradeço à UFRRJ, na qual escolhi com muito carinho para ser a minha segunda casa;

Agradeço o apoio dos meus pais, *Luiza* e *Manuel*, do meu irmão, *André*, da minha sobrinha, *Carolina* e dos meus tios e avó, por me apoiarem na continuação dos meus estudos e compreenderem a minha ausência em alguns momentos;

Agradeço à minha orientadora e amiga, professora Marilene de Farias Brito Queiroz, pelos votos de confiança e credibilidade. Por estar sempre me incentivando e sonhando os meus sonhos. Por toda a atenção e ensinamentos transmitidos. Agradeço pela ajuda na elaboração deste trabalho.

Agradeço à professora Vivian de Assunção Nogueira pelo apoio, oportunidades e por ter dividido comigo uma das melhores fases do meu mestrado;

Agradeço ao professor Daniel Guimarães Ubiali, pelo incentivo, apoio, confiança e por todas as oportunidades;

Agradeço à professora Ticiano do Nascimento França e ao professor Paulo Fernando de Vargas Peixoto pela atenção e todos os conhecimentos transmitidos durante este período;

Agradeço à nossa querida técnica Letícia Pinto, pela amizade, ajuda e por sua dedicação ao nosso setor;

Agradeço aos meus amigos pós-graduandos pelo apoio e incentivo ao longo deste período; Ana Paula Pires, André Marandola, Gabriela Cid, Juliana Rocha, Mariana d'Ávila, Samay Costa e Samara Lopes;

Agradeço aos residentes, Bartolomeu Neves, Taïna Gonçalves e Yasmin Daoualibi pela ajuda, amizade e contribuição ao nosso setor;

Agradeço à CAPES pela concessão de bolsa.

RESUMO

OLIVEIRA, Mariana Correia. **Intoxicação por substâncias químicas e minerais em ruminantes no Brasil: diagnóstico epidemiológico, clínico e anatomopatológico, com ênfase na profilaxia.** 2018. 112p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária, Patologia Animal). Instituto de Veterinária, Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2018.

As maiores perdas econômicas que impactam e limitam a sanidade dos animais de produção no Brasil residem na ocorrência de enfermidades causadas por plantas tóxicas, deficiências minerais, desnutrição, raiva, botulismo e doenças parasitárias, porém, intoxicações por outras causas também levam muitos animais à morte, e contribuem para aumentar esses prejuízos. Existem inúmeras substâncias químicas, utilizadas como pesticidas, herbicidas, inseticidas e inúmeros medicamentos, que podem causar danos à saúde dos ruminantes ou morte de um ou de vários animais dentro do rebanho. Este estudo inclui uma revisão de literatura sobre as intoxicações por substâncias químicas e por minerais que foram relatadas em animais de produção no Brasil. Também foi realizado um estudo retrospectivo dos casos e surtos de intoxicações acidentais e experimentais por substâncias químicas e minerais diagnosticadas no Setor de Anatomia Patológica (SAP) da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ). A pesquisa foi realizada nas dependências do SAP/UFRRJ. As amostras foram obtidas de materiais recebidos no SAP e de animais necropsiados com suspeita de intoxicação acidental e dos surtos, e de casos experimentais por substâncias químicas e por minerais entre os anos de 1953 a 2017, provenientes do Estado do Rio de Janeiro e de outras regiões do Brasil. Os diversos fragmentos de órgãos coletados ou recebidos foram fixados em formalina a 10% foram cortados com auxílio de um micrótomo em cortes de 5µm de espessura e corados pela técnica de Hematoxilina-Eosina (HE) e por colorações especiais (Tricrômico de masson, ácido rubeânico e Ziehl-Neelsen). As substâncias químicas e minerais estudadas incluíram abamectina, organofosforados, derivados cumarínicos, chumbo, arsênico, antibióticos ionóforos, ureia, cloreto de sódio e cobre. O diagnóstico de intoxicação por substâncias químicas e minerais no presente levantamento foi baseado na epidemiologia, achados clínicos, anatomopatológicos, e em alguns casos por exames toxicológicos. Durante o período correspondente a 64 anos (1953-2017) foram diagnosticados no SAP/UFRRJ, 19 surtos e 25 casos isolados de intoxicação por substâncias químicas e minerais em ruminantes; essas intoxicações culminaram na morte de 390 ruminantes. A espécie mais acometida foi a bovina (327-83,9%), seguida pela ovina (30-7,7%), bubalina (20-5,1%) e caprina (13-3,3%). Os surtos de intoxicação por cobre foram os responsáveis pelo maior número de morte de ruminantes. Diante dos resultados, esse estudo chama atenção para os métodos de controle e profilaxia e conclui-se que é necessária a conscientização dos produtores rurais quanto à correta utilização de substâncias químicas e minerais, o que reduziria os custos de produção e a perda dos animais de forma isolada ou em surtos, já que a maioria das intoxicações não apresenta tratamento, o prognóstico em geral é reservado a desfavorável e a maioria dos animais intoxicados morre.

Palavras-chave: diagnóstico, intoxicações, substâncias químicas, minerais, prevenção, ruminantes.

ABSTRACT

OLIVEIRA, Mariana Correia. **Poisoning by elements and mineral component of ruminants in Brazil: epidemiological, clinical and pathology diagnosis with an emphasis on prophylactic measures.** 2018. 112p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária, Patologia Animal). Instituto de Veterinária, Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2018.

Poisonous plants, mineral deficiencies, malnutrition, rabies, botulism, and parasitic diseases are considered the greatest causes of economic losses in Brazilian livestock, whereas, poisoning by chemical and mineral substances are constantly neglected in economic loss assessments, despite recognized as an important cause of death farm animals. Of many chemicals commonly used as pesticides, herbicides, insecticides and pharmaceutical purposes are harmful for livestock, for being responsible for deaths within the herd. Our study aimed to survey cases of poisoning by elements and mineral component diagnosed in the Anatomical Pathology Sector of the Rural Federal University of Rio de Janeiro (SAP/UFRRJ). Pathology, we performed an extensive literature review regarding this subject. Our data were collected through the natural and experimental samples suspected of poisoning by elements and mineral component submitted histopathological evaluation at our sector between 1953 and 2017. The samples were fixed in 10% buffered formalin, processed routinely, embedded in paraffin wax and stained with Hematoxylin and Eosin (HE), Masson's trichrome, Ziehl-Neelsen, and rubeanic acid. We evaluated the following elements and mineral component: abamectin, organophosphates, coumarin derivatives, lead, arsenic, ionophores antibiotics, urea, sodium chlorite, and copper. The diagnosis was based on the clinical, epidemiological, histopathological, and toxicological findings. Between 1953 and 2017 (Sixty-four years), we diagnosed 19 outbreaks and 25 isolated cases of poisoning by elements and mineral component in farm animals, which yielded 390 deaths. Of 83,9% (327) cattle, 7,7% (30) sheep, 5,1% (20) buffaloes, and 3,3% (13) goats. Outbreaks of copper poisoning was associated with the of most frequent cause of death of farm animals in our study. The research emphasized the importance of prophylactic measures and reinforced the need to educate farmers about the danger of chemical elements and mineral supplements, hence the poisoning have a dark prognosis and are often untreatable.

Palavras-chave: diagnosis, poisoning, chemical, elements, mineral components, livestock, prophylaxis, measures.

LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro 1 Intoxicação por substâncias químicas e minerais e espécies acometidas, diagnosticados no Setor de Anatomia Patológica da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, entre 1953 e 2017.	51
Quadro 2 Delineamento experimental e desfecho na intoxicação por abamectina em bezerros.	54
Quadro 3 Identificação, procedência e sinais clínicos dos casos de intoxicação por cobre em ovinos e caprinos diagnosticados no Setor de Anatomia Patológica da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, entre 1953 e 2017.	66
Quadro 4 Identificação, procedência e sinais clínicos dos casos de intoxicação por cobre em bovinos diagnosticados no Setor de Anatomia Patológica da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, entre 1953 e 2017.	67
Quadro 5 Achados anatomopatológicos e coloração pelo ácido rubeânico dos casos de intoxicação por cobre em ovinos e caprinos diagnosticados no Setor de Anatomia Patológica da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, entre 1953 e 2017.	68
Quadro 6 Achados anatomopatológicos e coloração pelo ácido rubeânico dos casos de intoxicação por cobre em bovinos diagnosticados no Setor de Anatomia Patológica da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, entre 1953 e 2017.	71

LISTA DE GRÁFICOS

		Página
Gráfico 1	Frequência absoluta e porcentual das espécies acometidas por intoxicações por substâncias químicas e minerais, diagnosticadas no Setor de Anatomia Patológica da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, entre 1953 e 2017.	52
Gráfico 2	Frequência absoluta e porcentual de ruminantes intoxicados por substâncias químicas e minerais, diagnosticados no Setor de Anatomia Patológica da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, entre 1953 e 2017.	52

LISTA DE FIGURAS

		Página
Figura 1	Intoxicação por abamectina. Bezerro em decúbito lateral, com espasticidade de membros pélvicos, apatia e nistagmo, Nova Timboteua/ PA.	73
Figura 2	Intoxicação por abamectina. Bezerro com apatia, abdução dos membros torácicos e protrusão da língua, Nova Timboteua/ PA.	73
Figura 3	Intoxicação por arsênico. Perfuração da parede abdominal de um bovino (face externa). Peça fixada em formol (Museu de Anatomia Patológica Veterinária- UFRRJ), Marquês de Valença/ RJ.	74
Figura 4	Intoxicação por arsênico. Perfuração da parede abdominal com presença de parte do abomaso, musculatura esquelética, tecido fibroso e pele (face interna). Peça fixada em formol (Museu de Anatomia Patológica Veterinária- UFRRJ), Marquês de Valença/ RJ.	74
Figura 5	Intoxicação por ureia. Bovinos mortos em um surto por intoxicação por ureia, Rio Claro/ RJ.	75
Figura 6	Intoxicação por salinomicina. Ovino em decúbito esternal, com desvio lateral de cabeça e membros pélvicos voltados para trás, Santa Bárbara/ PA.	76
Figura 7	Intoxicação por salinomicina em ovino. Fragmento de músculo esquelético (fixado em formol) com áreas pálidas irregulares, em permeio às fibras musculares de aspecto normal, Santa Bárbara/ PA.	76
Figura 8	Necrose de miofibras na intoxicação por lasalocida em búfalo Murrah. Músculo esquelético. Hematoxilina-eosina, obj.40x.	77
Figura 9	Necrose de miofibras na intoxicação por lasalocida em búfalo Murrah. Músculo esquelético. Tricrômico de masson, obj.40x	77
Figura 10	10a: Intoxicação por cobre em ovino. Serosas, omento e vísceras amareladas (icterícia), Seropédica - RJ. 10b: Intoxicação por cobre em ovino. Rim marrom-enegrecido devido à hemólise (hemoglobinúria), Seropédica/ RJ.	78
Figura 11	Intoxicação por cobre. Evidenciação dos grânulos de tonalidade acastanhada no interior dos hepatócitos. Ácido rubeânico, obj.40x. RJ.	78

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 Intoxicação por abamectina	3
2.1.1 Conceito e epidemiologia	3
2.1.2 Patogênese	3
2.1.3 Quadro clínico-patológico	4
2.1.4 Diagnóstico	4
2.1.5 Controle e profilaxia	5
2.1.6 Relatos de intoxicação por abamectina no Brasil	5
2.2 Intoxicação por organofosforados	6
2.2.1 Conceito e epidemiologia	6
2.2.2 Patogênese	7
2.2.3 Quadro clínico-patológico	8
2.2.4 Diagnóstico	9
2.2.5 Controle e profilaxia	9
2.2.6 Relatos de intoxicação por organofosforados no Brasil	10
2.2.6.1 Intoxicação por Clorpirifós	10
2.2.6.2 Intoxicação por Clorfeninfós	11
2.2.6.3 Intoxicação por Triclorfon	11
2.2.6.4 Intoxicação por Diazinon	12
2.2.6.5 Intoxicação por Diclorvós	13
2.2.6.6 Intoxicação por Haloxon	14
2.2.6.7 Intoxicação por Fentione	14
2.3 Intoxicação por derivados cumarínicos	14
2.3.1 Conceito e epidemiologia	14
2.3.2 Patogênese	15
2.3.3 Quadro clínico-patológico	15
2.3.4 Diagnóstico	16
2.3.5 Controle e profilaxia	16
2.3.6 Relatos de intoxicação por derivados cumarínicos no Brasil	16
2.4 Intoxicação por chumbo	16
2.4.1 Conceito e epidemiologia	16
2.4.2 Patogênese	17
2.4.3 Quadro clínico-patológico	17
2.4.4 Diagnóstico	19
2.4.5 Controle e profilaxia	19
2.4.6 Relatos de intoxicação por chumbo no Brasil	19
2.5 Intoxicação por arsênico	21
2.5.1 Conceito e epidemiologia	21

2.5.2 Patogênese	21
2.5.3 Quadro clínico-patológico	22
2.5.4 Diagnóstico	23
2.5.5 Controle e profilaxia	23
2.5.6 Relatos de intoxicação por arsênico no Brasil	24
2.6 Intoxicação por ureia	24
2.6.1 Conceito e epidemiologia	24
2.6.2 Patogênese	25
2.6.3 Quadro clínico-patológico	26
2.6.4 Diagnóstico	27
2.6.5 Controle e profilaxia	27
2.6.6 Relatos de intoxicação por ureia no Brasil	28
2.7 Intoxicação por antibióticos ionóforos	29
2.7.1 Conceito e epidemiologia	29
2.7.2 Patogênese	30
2.7.3 Quadro clínico-patológico	30
2.7.4 Diagnóstico	31
2.7.5 Controle e profilaxia	32
2.7.6 Relatos de intoxicação por organofosforados no Brasil	32
2.8 Intoxicação por cloreto de sódio	34
2.8.1 Conceito e epidemiologia	34
2.8.2 Patogênese	35
2.8.3 Quadro clínico-patológico	35
2.8.4 Diagnóstico	36
2.8.5 Controle e profilaxia	37
2.8.6 Relatos de intoxicação por cloreto de sódio (sal) no Brasil	37
2.8.7 Surto de polioencefalomalácia de causa desconhecida no Brasil	38
2.9 Intoxicação por cobre	39
2.9.1 Conceito e epidemiologia	39
2.9.2 Patogênese	39
2.9.3 Quadro clínico-patológico	40
2.9.4 Diagnóstico	42
2.9.5 Controle e profilaxia	42
2.9.6 Relatos de intoxicação por cobre no Brasil	43
3 MATERIAL E MÉTODOS	48
3.1 Local	48
3.2 Tipo de estudo	48
3.3 Amostras e espécies	48
3.4 Procedimentos	48
3.5 Substâncias estudadas	49
4 RESULTADOS	50
4.1 Casos de intoxicação por avermectinas encaminhados ao SAP/UFRRJ	53

4.1.1 Casos acidentais/ surtos de intoxicação por abamectina	53
4.1.2 Casos de intoxicação experimental por abamectina	53
4.1.3 Casos de intoxicação experimental por doramectina	54
4.2 Casos de intoxicação por organofosforados encaminhados ao SAP/UFRRJ	55
4.2.1 Casos acidentais/ surtos de intoxicação por organofosforados	55
4.3 Casos de intoxicação por derivados cumarínicos encaminhados ao SAP/UFRRJ	56
4.3.1 Casos acidentais/ surtos de intoxicação por derivados cumarínicos	56
4.4 Casos de intoxicação por arsênico encaminhados ao SAP/UFRRJ	57
4.4.1 Casos acidentais/ surtos de intoxicação por arsênico	57
4.5 Casos de intoxicação por chumbo encaminhados ao SAP/UFRRJ	59
4.5.1 Casos acidentais/ surtos de intoxicação por chumbo	59
4.6 Casos de intoxicação por ureia encaminhados ao SAP/UFRRJ	60
4.6.1 Casos acidentais/ surtos de intoxicação por ureia	60
4.6.2 Casos de intoxicação experimental por ureia	61
4.7 Casos de intoxicação por antibióticos ionóforos encaminhados ao SAP/UFRRJ	62
4.7.1 Casos acidentais/ surtos de intoxicação por antibióticos ionóforos	62
4.8 Casos de intoxicação por cloreto de sódio encaminhados ao SAP/UFRRJ	63
4.8.1 Casos acidentais/ surtos de intoxicação por cloreto de sódio	63
4.9 Casos de intoxicação por cobre encaminhados ao SAP/UFRRJ	64
4.9.1 Casos acidentais/ surtos de intoxicação por cobre	64
5 DISCUSSÃO	79
6 CONCLUSÕES	93
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95
8 ANEXO 1- Cartilha informativa sobre intoxicação por substâncias químicas e minerais	112

1. INTRODUÇÃO

A bovinocultura é uma das principais atividades do agronegócio brasileiro e proporciona o desenvolvimento das cadeias produtivas de carne e leite no país. A caprinocultura e ovinocultura vêm apresentando crescimento considerável nas regiões Nordeste e Sudeste do Brasil, pelo aumento da demanda por carnes e subprodutos dessas espécies animais (MAPA, 2015). A bubalinocultura vem ocupando lugar de destaque na produção de carne e de derivados lácteos, sua expansão tem sido expressiva e sua exploração se revela uma alternativa, não só em propriedades de melhor nível tecnológico como, principalmente, nas pequenas explorações, especialmente da Amazônia brasileira, onde essa espécie tem se revelado como importante fonte de elevação da renda média e fixação do homem no campo.

A raiva, a desnutrição, as parasitoses, o botulismo e as intoxicações por plantas constituem as causas mais importantes de perdas econômicas e da maioria das mortes em animais de interesse pecuário no Brasil (TOKARNIA et al., 2012), porém, intoxicações por outras causas também levam à morte muitos animais de produção, o que resulta em impacto econômico direto. Existem inúmeras substâncias químicas, utilizadas como pesticidas, herbicidas, inseticidas e vários medicamentos, especialmente os destinados ao controle de endo e ectoparasitos, os quais podem causar graves danos à saúde ou morte de um ou de vários animais dentro do rebanho (RIET-CORREA et al., 2007).

Alguns minerais são incriminados como causa de mortes em ruminantes no Brasil, seja em casos de intoxicações naturais ou iatrogênicas, que por vezes ocorrem sob forma de surtos, ou através da intoxicação experimental, com a finalidade da comprovação de casos acidentais.

Muitas dessas intoxicações são decorrentes de tentativas de corrigir deficiências nutricionais, como é o caso das intoxicações por ureia, cobre e sal (NaCl), ou ainda por descuidos, como na intoxicação por chumbo.

Levantamentos sobre prejuízos causados por diversas enfermidades em animais de produção já foram realizados em instituições de pesquisas e ensino no Brasil, porém, são escassas as revisões de literatura e estudos retrospectivos amplos e comparativos sobre a frequência de doenças causadas pelas intoxicações por substâncias químicas e por minerais. Portanto, não se sabe ao certo se essas enfermidades são verdadeiramente

representativas do ponto de vista das perdas com doenças graves e morte de animais de produção.

O presente estudo aponta e discute as intoxicações por substâncias químicas e por minerais em ruminantes no Brasil, segundo os aspectos epidemiológicos, clínicos, anatomopatológico e toxicológico. Para tal, se baseou em um estudo retrospectivo que reuniu casos e surtos de intoxicações provenientes dos arquivos do Setor de Anatomia Patológica (SAP) da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ). O material foi obtido de exames de rotina realizados entre os anos de 1953 e 2017. Também foi realizada uma ampla revisão de casos descritos na literatura nacional, assim como os principais diagnósticos diferenciais de cada substância química e mineral potencialmente tóxico.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Intoxicação por abamectina

2.1.1 Conceito e epidemiologia

A abamectina está incluída no grupo das avermectinas, juntamente com a ivermectina, doramectina, eprinomectina e selamectina. Estas correspondem a drogas químicas pertencentes ao grupo das lactonas macrocíclicas, no qual também estão incluídas as milbemicinas (RADOSTITS et al., 2012).

As avermectinas são parasiticidas produzidas pela fermentação do fungo *Streptomyces avermitilis*, e são indicadas no tratamento e controle de nematódeos gastrointestinais e pulmonares, parasitas resistentes ao oxfendazole, piolhos, carrapatos, sarnas, bernes e no tratamento da habronemose (MOYA-BORJA et al., 1993; RADOSTITS et al., 2012; ROCHA et al., 2015).

As avermectinas podem intoxicar qualquer espécie se a dose for a suficiente para penetrar a barreira hematoencefálica (ANDRADE; SANTARÉM, 2016). Em situações em que há falha na barreira hematoencefálica por deficiência genética da glicoproteína-P, em animal recém-nascido e naqueles desnutridos ocorrerá intoxicação, mesmo quando estes animais recebam a dose recomendada pela bula. Ainda há a possibilidade de intoxicação por abamectina secundária a drogas que inibam a glicoproteína-P (forma adquirida); exemplo dessas drogas incluem o cetoconazol e o veparamil (RADOSTITS et al., 2012; MEALEY, 2006).

Na maioria dos surtos de intoxicação por abamectina no Brasil, os animais eram jovens (35 dias a oito semanas), e as doses de abamectina administradas que causaram intoxicação foram de 2,5 a 4 vezes superiores à dose recomendada (GOMES et al., 2007), ou quando a mesma foi aplicada com base na estimativa equivocada do peso do animal (SOUZA et al., 2015). No entanto, observou-se também a intoxicação em bezerros quando a abamectina foi administrada na dose terapêutica (SEIXAS et al., 2006; GOMES et al., 2007).

2.1.2 Patogênese

A barreira hematoencefálica dos mamíferos previne o acúmulo da abamectina no cérebro, devido a uma proteína estrutural, a glicoproteína-P. Esta proteína é codificada pelo gene MDR1 e tem função de bomba ejetora de certas drogas que chegam ao SNC, mantendo desta forma a seletividade tão importante nessa barreira (MEALEY, 2006; RODRIGUES, 2007). Quando esta seletividade é perdida, as drogas pertencentes ao grupo das avermectinas, por serem agonistas dos neurotransmissores GABA (ácido gama-aminobutírico) e glutamato, estimularão o fluxo de cloro para o interior da célula nervosa, resultando em hiperpolarização, perda de função, alteração dos impulsos nervosos e paralisia flácida (MEALEY, 2006; RIET-CORREA, 2007).

2.1.3 Quadro clínico-patológico

Os sinais clínicos da intoxicação por avermectinas incluem depressão, apatia, ataxia, queda das orelhas, membros pélvicos deslocados para frente, protrusão da língua, sialorreia, dispneia, decúbito esternal e cabeça apoiada no chão (GOMES et al., 2007; GUERRA et al., 2011; ARRUDA et al., 2014). Por vezes, é visto uma fase inicial de hiperexcitabilidade, seguida por hipotonia muscular generalizada e depressão progressiva (SEIXAS et al., 2006).

Especula-se que os agrotóxicos utilizados na cultura da maçã, os quais incluem abamectina, organofosforados, organoclorados e carbamatos também possam ser fonte de intoxicação em bovinos ao serem alimentados com a casca da maçã. Sugerem-se que deformações graves caracterizadas por encurvamento e encurtamento dos membros possam ocorrer (WICPOLT et al., 2014).

Não são observadas lesões macroscópicas e histopatológicas significantes na intoxicação por abamectina (SEIXAS et al., 2006; RIET-CORREA, 2007; RADOSTITS et al., 2012; GUERRA et al., 2011; ARRUDA et al., 2014; SOUZA et al., 2015).

2.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico da intoxicação é feito através do histórico de tratamento com abamectina administrada em excesso, em animais jovens e/ou desnutridos e pelos sinais clínicos neurológicos (RADOSTITS et al., 2012).

2.1.5 Controle e profilaxia

Deve-se evitar o uso da abamectina e das demais avermectinas em doses elevadas, principalmente em animais jovens e/ou desnutridos, já que não existe tratamento eficiente (RIET-CORREA, 2007). Além disso, devem ser utilizadas com cautela em animais submetidos a terapias com agentes depressores do sistema nervoso central (NOBMANN et al., 2001).

2.1.6 Relatos de intoxicação por abamectina no Brasil

Em publicação de Seixas et al. (2006) há diversos relatos, feitos através de comunicação pessoal, de intoxicação acidental por abamectina, dentre eles, citam-se seis bezerros intoxicados no município de Cruz Alta - RS (DRIEMEIER, 2001), 14 bezerros em Açailândia - MA (BARBOSA; OLIVEIRA, 2004), 10 bezerros em Capitão Poço - PA (BARBOSA; OLIVEIRA, 2004), 12 bezerros em Rondon do Pará - PA (BARBOSA; OLIVEIRA, 2004), 40 bovinos no município de São Mamede - PB (RIET-CORREA, 2006) e dois episódios com 47 bovinos, nos municípios de Corumbá - MS e São Nicolau - RS (WOUTERS, 2005).

A intoxicação acidental por abamectina em bovinos foi estudada na região de Lavras - MG, durante três surtos. O primeiro surto ocorreu em um lote de 167 bezerros entre seis e 12 meses de idade, que culminou na morte de 11 bezerros que receberam 2,5 vezes a dose terapêutica da abamectina. O segundo surto ocorreu em um rebanho de 130 bovinos, dos quais dois bezerros de 14 a 16 meses e cinco novilhas de um a três anos morreram quando administrada a dose terapêutica. O terceiro surto ocorreu em um lote de 24 bovinos, com 18 a 24 meses, que receberam 3,2 a 4 vezes a dose terapêutica (GOMES et al., 2007).

Intoxicação acidental por abamectina foi estudada em 14 bezerros da raça Girolando, entre 35 e 75 dias de idade, no município de Jequetibá - MG. Os sinais clínicos se manifestaram nas primeiras 24 horas após a aplicação de 2ml do medicamento, e culminaram na morte de 11 bezerros (GUERRA et al., 2011).

Intoxicação acidental por abamectina foi descrita em um surto de mortandade em nove bezerros da raça Nelore, no município de Várzea Grande - MT. No dia do nascimento dos bezerros, com objetivo de impedir miíases no umbigo, foi administrado 1ml de solução injetável à base de abamectina a 1%, de longa ação, por via subcutânea,

em dose única. Apenas um dos nove bezerros que adoeceram se recuperou (ARRUDA et al., 2014).

Em um estudo retrospectivo de doenças tóxicas de bovinos em Mato Grosso do Sul, durante 13 anos, foram observados dois surtos de intoxicação por abamectina, devido à sua utilização em dosagem não ajustada de acordo com o peso do animal (SOUZA et al., 2015).

Um surto de intoxicação por abamectina ocorreu em caprinos em Lages - SC. No rebanho havia algumas fêmeas prenhes que abortaram ou que conceberam bezerros fracos e com sinais nervosos; alguns outros morreram em poucas horas e outros apresentaram desenvolvimento retardado (ALDO GAVA, comunicação pessoal, 2017).

Dois outros surtos de intoxicação por abamectina ocorreram em bovinos machos de dois anos de idade em Lages e São Joaquim - SC. A abamectina foi aplicada nas doses terapêuticas, recomendadas pela bula, mas mesmo assim os bovinos apresentaram sintomatologia típica; nesses casos os animais estavam magros e debilitados (ALDO GAVA, comunicação pessoal, 2017).

2.2 Intoxicação por organofosforados

2.2.1 Conceito e epidemiologia

Os organofosforados são produtos usados em atividades agropecuárias como inseticidas para lavouras e antiparasitários para animais (BARROS; DRIEMEIER, 2007). Eles são formados por ésteres, amidas ou derivados tiólicos dos ácidos fosfórico, fosfônico, fosforotióico e fosfonotióico. As moléculas apresentam um centro ativo, responsável pela inibição das colinesterases, unido a radicais alquilo ou arilo (VALE; LOTTI, 2015).

Dentre os diversos compostos deste grupo, se destacam como fonte de intoxicação em ruminantes no Brasil: clorpirifós (MOSCARDINI et al., 2007; GRECCO et al., 2009; DAMÉ, 2010), clorfeninfós (GAVA, dados não publicados), triclorfon (LOPES et al., 2014), diazinon (CASTRO et al., 2007; OLIVEIRA-FILHO et al., 2010; SANTOS et al., 2014), diclorvós (BARBOSA et al., 2004; MENDONÇA et al., 2010), haloxon (SOUZA et al., 1996) e fentione (GAVA, comunicação pessoal, 2017).

Algumas formulações de produtos contendo organofosforados vêm associadas à cipermetrina (piretroide), ou atualmente, alguns produtos associam dois diferentes tipos de organofosforados, e um dos compostos que está quase sempre presente é o clorpirifós. Este produto, atualmente, está sendo bastante difundido no país, o que potencializa ao aumento do número de casos de intoxicação.

Os animais jovens, estressados e privados de água, assim como zebuínos e seus cruzamentos são os mais suscetíveis à intoxicação (BARROS; DRIEMEIER, 2007). O composto clorpirifós é o mais tóxico para bovinos machos que apresentam alto nível tecidual de testosterona (RADOSTITS et al., 2012; MOSCARDINI et al., 2007).

A intoxicação ocorre através da ingestão direta do produto ou indiretamente, através da água e alimentos contaminados, ou quando são usados como antiparasitários, por erro de dosagem nos banhos de aspersão (OSWELEIR, 1998). A formulação usada, em especial o solvente ou o veículo, o tamanho das gotículas, o método de aplicação e a estocagem interferem na toxicidade (BARROS; DRIEMEIER, 2007).

Formas de intoxicação relatadas incluem, o pastejo em áreas recentemente pulverizadas, emprego de fardos de feno feito de plantas pulverizadas ou concentração excessiva desses produtos (RADOSTITS et al., 2012; CASTRO et al., 2007, GAVA, comunicação pessoal, 2017), diluição de produtos à base de organofosforados em óleos vegetais (MOSCARDINI et al., 2007), ou contaminação por ingestão de água de lavagem dos equipamentos agrícolas contendo este produto (OLIVEIRA-FILHO et al., 2010). No Brasil a intoxicação por organofosforados ocorreu mesmo quando este foi administrado em doses terapêuticas em banhos carrapaticidas (LOPES et al., 2014).

2.2.2 Patogênese

Os organofosforados são substâncias lipossolúveis de fácil absorção pela pele, olhos, trato gastrointestinal ou por inalação (RADOSTITS et al., 2012). Os diferentes compostos desta classe sofrem absorção e metabolização hepática e distribuem-se de acordo com a solubilidade. Se a solubilidade for alta, o princípio tóxico atinge o sistema nervoso central e o tecido adiposo. Se a solubilidade for menor, os músculos são os primeiros a serem afetados por um excesso de acetilcolina, e surgem os sinais clínicos musculares (VALE; LOTTI, 2015).

Esses produtos atuam inibindo as colinesterases, principalmente a acetilcolinesterase, enzima que hidrolisa a acetilcolina em colina e ácido acético. Após

hidrólise ocorre um acúmulo de acetilcolina nas sinapses e aumento do número de despolarizações. As alterações são evidenciadas pelos efeitos nicotínicos e muscarínicos, e acarreta em respostas viscerais e locomotoras, respectivamente (ECOBICHON; JOY, 1991; RADOSTITS et al., 2012).

2.2.3 Quadro clínico-patológico

Os efeitos nicotínicos alteram o sistema locomotor e incluem tremores musculares, fraqueza e paralisia flácida. Os efeitos tóxicos muscarínicos caracterizam-se por respostas viscerais, como aumento no peristaltismo, sialorreia, constrição brônquica, aumento da secreção de muco, miose e sudorese. Os efeitos no sistema nervoso central manifestam-se com convulsões, depressão e coma. A morte ocorre por asfixia e hipóxia devidas à acentuada constrição brônquica (RADOSTITS et al., 2012).

Em surtos relatados em ruminantes no Brasil observaram-se sinais clínicos de intoxicação na forma aguda e na forma de neurotoxicidade tardia. Os sinais clínicos da intoxicação por organofosforados na forma aguda incluem ataxia, decúbito esternal-lateral, sialorreia, dispneia com ruídos, micção e defecação involuntária, paresia espástica, timpanismo e lacrimejamento (LOPES et al., 2014), relutância em se locomover, epífora, miose, tremores musculares (CASTRO et al., 2007), agressividade, em alguns casos diarreia, seguidos de decúbito esternal, lateral e morte com evolução clínica de poucas horas (OLIVEIRA-FILHO et al., 2010). Na forma de neurotoxicidade tardia observa-se principalmente paresia e paralisia flácida dos membros posteriores, além de anorexia, diarreia, salivação intensa, incoordenação motora, tremores musculares, decúbito lateral e morte observada após 15-60 da exposição (JOHNSON, 1975; BARROS; DRIEMEIER, 2007; GRECCO et al., 2009).

A neurotoxicidade tardia induzida pela intoxicação por organofosforados, pode ainda resultar em malformações congênitas e flacidez em bezerros recém-nascidos, devido à sua capacidade de atravessar a barreira placentária e deprimir a atividade da colinesterase nos fetos (RADOSTITS et al., 2012).

As lesões macroscópicas incluem congestão e hemorragias intestinais, enfisema e edema pulmonar (BARBOSA et al., 2004; GRECCO et al. 2009; MENDONÇA et al., 2015), mucosas cianóticas, congestão de fígado, baço, rins e de vasos mesentéricos, vesícula biliar repleta (LOPES et al., 2014) e congestão das leptomeninges (PEREIRA et al., 2015), porém em alguns casos não foram relatadas alterações dignas de nota à

macroscopia, principalmente nos casos de morte com evolução aguda (CASTRO et al., 2007; MOSCARDINI et al., 2007; OLIVEIRA-FILHO et al., 2010; SANTOS et al., 2014; MENDONÇA et al., 2015).

Lesões microscópicas podem ser ausentes em muitos casos (CASTRO et al., 2007; OLIVEIRA-FILHO et al., 2010; SANTOS et al., 2014; MENDONÇA et al., 2015), ou em outros são relatadas alterações degenerativas de fibras nervosas isoladas ou de fascículos, principalmente nos nervos tibial e laríngeo, assim como, degeneração neuroaxonal em núcleos do cerebelo, bulbo e trato espinhal do nervo trigêmeo, axônios tumefeitos principalmente na região cervical da medula espinhal, cromatólise e necrose de neurônios do tronco encefálico com esferoides axonais na substância branca (HUMPHREYS, 1988; SOUZA et al., 1996).

2.2.4 Diagnóstico

A epidemiologia, os achados clínicos, resposta terapêutica à atropina e a dosagem de acetilcolinesterase caracterizam um surto de intoxicação por organofosforados (DALTO et al., 2011). O histórico de aplicação com produtos à base de organofosforados, em dose acima da recomendada pelo fabricante, ou até mesmo em dose terapêutica, deve ser considerado na conclusão do diagnóstico (MOSCARDINI et al., 2007).

O valor de referência para a dosagem da enzima acetilcolinesterase é bem esclarecido na espécie bovina e varia entre 5.000 e 13.000 U/L (DALTO et al., 2011). Para a realização da dosagem da enzima colinesterase deve-se coletar sangue e tecidos e enviar refrigerado ao laboratório (VALENTINE, 1990).

2.2.5 Controle e profilaxia

Devem ser seguidas rigorosamente as recomendações da bula para cada produto (RADOSTITS et al., 2012). Segundo Raina et al. (1990), a dose recomendada para bovinos não deve ser utilizada em bubalinos, os quais seriam mais sensíveis a esse produto. Especula-se também, que cabras possam ser mais sensíveis aos organofosforados quando comparadas aos ovinos (LOPES et al., 2014).

Não se deve utilizar produtos à base de organofosforados em fêmeas no terço final da gestação, em animais com menos de três meses, ou em animais que estiverem consumindo uma alimentação rica em proteínas, de modo a não haver sobrecarga hepática. Os animais tratados com organofosforados devem ter acesso à água em abundância (BARBOSA et al., 2003; RADOSTITS et al., 2012).

Não se recomenda soltar os animais para o pasto após a pulverização com organofosforados, assim como não se recomenda a aplicação de organofosforados em bovinos machos adultos, pois estes compostos são mais tóxicos para machos com alto nível tecidual de testosterona (MOSCARDINI et al., 2007).

Os óleos vegetais devem ser evitados como diluidores de produtos à base de organofosforados, por conta da sua baixa solubilidade. Especula-se que quando se utiliza o óleo como meio diluidor, dose excessiva possa estar sendo aplicada em alguns animais, além disso, os horários mais quentes do dia podem influenciar e levar a morte (BARBOSA et al., 2003).

2.2.6 Relatos de intoxicação por organofosforados no Brasil

2.2.6.1 Intoxicação por Clorpirifós

Um surto de intoxicação por clorpirifós foi descrita em uma fazenda de criação extensiva com 450 bovinos na Região administrativa do Paranoá - DF. Foram aplicados cerca de 100ml de produto à base de clorpirifós no dorso de cada um dos touros da raça Nelore, totalizando 15 animais. O produto foi diluído em óleo vegetal, não obedecendo às recomendações de diluição em água, dadas pelo fabricante. Dois touros foram encontrados mortos em 15 horas após a aplicação deste composto (MOSCARDINI et al., 2007).

Um surto de intoxicação por clorpirifós foi registrado na Região Administrativa do Gama - DF, em uma propriedade leiteira com 32 bovinos da raça Pardo Suíço. No histórico relata-se que foram pulverizados cerca de cinco litros de solução à base de clorpirifós diluídos em água, em dose recomendada pelo fabricante, em todos os bovinos do rebanho. Um touro e uma vaca apresentaram sinais clínicos sete horas após a pulverização e apresentaram melhora clínica após dose única de atropina (0,15 a 5mg/kg), por via endovenosa (MOSCARDINI et al., 2007).

Intoxicação por clorpirifós foi relatada em 61 dos 267 búfalos, na região sul do Rio Grande do Sul, após aplicação *pour-on*, na dose de 12mg/kg de peso animal, para controle de infestação por piolhos. Os búfalos desenvolveram sinais clínicos em um período de sete a 45 dias após a exposição ao produto (GRECCO et al. 2009).

Foram diagnosticados dois surtos de intoxicação por clorpirifós em búfalos no estado do Rio Grande do Sul, após aplicação na dose de 12mg/kg e 7mg/kg de peso vivo, o que resultou na morte de 23% e 10% do rebanho, respectivamente. Os sinais clínicos apareceram entre sete a 45 dias após a administração do produto e os búfalos morreram entre 24 horas e cinco dias após o início dos sinais clínicos (DAMÉ, 2010).

No município de Xaxim - SC ocorreu um surto de intoxicação por clorpirifós que culminou na morte de três vacas que foram banhadas com este organofosforado na forma de *pour-on*, com dosagem três vezes superior à dose terapêutica (GAVA, comunicação pessoal, 2017).

No Paraná, em 2017, ao menos uma vaca adulta morreu devido a um produto que continha clorpirifós associado a cipermetrina (GAVA, comunicação pessoal, 2017).

2.2.6.2 Intoxicação por Clorfeninfós

Em Santa Catarina, dois surtos de intoxicação por clorfeninfós foram diagnosticados em bovinos de corte. Em uma das propriedades, a intoxicação ocorreu em um touro da raça Guzerá, no qual foi usado um produto, semanalmente, à base de clorfeninfós, na forma *pour-on*, para combater a mosca do chifre. Na outra propriedade, um produto com o mesmo princípio era utilizado com frequência e produziu intoxicação em quatro bovinos, dos quais três morreram (GAVA, dados não publicados, 2006).

Mais dois surtos em propriedades diferentes foram observados em Lages - SC, em 2017, onde os bovinos eram banhados por clorfeninfós na forma *pour-on*, e culminou na morte de cinco touros em uma propriedade e em dois touros em outra (GAVA, comunicação pessoal, 2017).

2.2.6.3 Intoxicação por Triclorfon

Em diversos municípios do estado de Santa Catarina foram observados surtos de intoxicação por organofosforados diagnosticados no hospital veterinário (LEOPOLDO MEDEIROS, 2000, comunicação pessoal, citado por GAVA, 2001). Esses surtos

ocorreram após o uso de triclorfon diluído em óleo queimado, para combate de berne (*Dermatobia hominis*).

Em um estudo realizado na Universidade Estadual de Maringá - PR, descreve-se um surto de intoxicação por triclorfon em 20 cabras. Os sinais clínicos apareceram em 40 minutos após a administração da dose terapêutica do princípio ativo (100mg/kg). Após 48 a 72 horas, três cabras morreram. Os autores sugerem alguma sensibilidade mais elevada desta droga na espécie caprina, devido ao fato das cabras serem adultas, apresentarem boas condições clínicas e por terem recebido a dose terapêutica recomendada na bula. A mesma formulação foi administrada a ovinos, porém nenhum efeito colateral foi observado (LOPES et al., 2014).

2.2.6.4 Intoxicação por Diazinon

Um caso de intoxicação por diazinon foi relatado em uma propriedade rural localizada na Região Administrativa do Paranoá - DF. Durante o levantamento epidemiológico, o proprietário informou que havia pulverizado 23 bovinos adultos, de raça não informada, e sete bezerros, com produto à base de diazinon, diluído em água, com concentração cinco a seis vezes maiores que a recomendada pelo fabricante, sob a alegação de que na diluição correta, o produto apresentava-se ineficaz no controle dos carrapatos. Onze bovinos adultos apresentaram sinais de intoxicação, porém não morreram. Posteriormente, para comprovação do surto, realizou-se um estudo experimental. Com o restante do produto previamente diluído, contido no pulverizador, um bezerro de oito meses foi banhado, mantido ao sol e com movimentação frequente, o qual manifestou sinais clínicos após 15 minutos da exposição ao produto. O princípio ativo foi detectado em amostras de fígado e córtex cerebral em um dos bovinos, através do método de cromatografia em camada delgada sílica gel (CASTRO et al., 2006).

No Rio Grande do Sul, a intoxicação por diazinon foi relatada por Oliveira-Filho et al. (2010) em bovinos a partir da contaminação por ingestão de água de lavagem dos equipamentos agrícolas contendo este composto. A intoxicação por organofosforados foi confirmada pelo exame toxicológico de amostras de conteúdo de abomaso e fígado, e através de amostras de água coletadas.

Foram relatados nove surtos de intoxicação por diazinon em bovinos, diagnosticados no Laboratório Regional de Diagnóstico da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas - RS. Dos 330 bovinos tratados com diazinon, 151

morreram. O produto foi administrado *pour-on*, em oito dos nove surtos, e estes quadros de intoxicação foram atribuídos à concentração entre duas e 151 vezes superiores à recomendada para bovinos, em banhos de imersão ou aspersão. Em três dos nove surtos, os bovinos usavam um brinco inseticida que também continha organofosforados que, desta forma, contribuíram para a intoxicação. Os autores ainda atribuíram a temperatura ambiental elevada como um fator predisponente para aumentar a absorção dos organofosforados. Os bovinos que sobreviveram receberam 2ml de atropina via endovenosa, em dose única, logo após o aparecimento dos sinais clínicos (SANTOS et al., 2014).

Um lote de 32 bovinos no município de Uruguaiana - RS, provenientes de diferentes categorias, foi submetido a banho por aspersão com produtos não identificados, visando o manejo estratégico para controle de carrapatos. Após uma hora do banho os animais foram conduzidos à propriedade de origem. Ainda na estrada apresentaram sinais clínicos e todos os bovinos morreram. O diagnóstico foi realizado com base na epidemiologia, no histórico e pela ausência de lesões. Fragmentos de fígado e rins foram encaminhados para análise toxicológica e os foram positivos para diazinon, com concentrações residuais do composto de 0,3mg/g (PEREIRA et al., 2015).

2.2.6.5 Intoxicação por Diclorvós

Intoxicação por diclorvós foi relatado no Mato Grosso, por Mendonça et al. (2010). De 25 bovinos, 11 vacas foram intoxicadas acidentalmente pela aplicação *pour-on* de diclorvós associado à cipermetrina (piretroide). O diagnóstico foi estabelecido com base no histórico da aplicação do produto, nos sinais clínicos, nos achados de necropsia e pela presença de resíduos desses produtos, detectados por cromatografia gasosa e cromatografia em camada delgada, no fígado e rins de dois dos bovinos intoxicados.

Outro surto de intoxicação por organofosforados foi relatado por Barbosa et al. (2005), em um lote de bezerras entre sete e oito meses. Nestes animais foi aplicado um produto à base de 15% de cipermetrina (piretroide), diluído em óleo comestível, na proporção de 1:2. No mesmo dia, apenas horas depois, foi aplicado um produto à base de 60% de organofosforado (dimetil diclorvinilfosfato- DDVP) e 5% de cipermetrina diluído em óleo vegetal comestível, na proporção de 1:2. A dose aplicada foi de 20ml

dessa mistura na região dorso-lombar (*pour-on*). O aparecimento dos sinais clínicos foi evidenciado durante a aplicação da mistura. O diagnóstico foi baseado no histórico e quadro clínico-patológico.

2.2.6.6 Intoxicação por Haloxon

Souza et al. (1996) estudaram, experimentalmente, a intoxicação crônica pelo organofosforado haloxon em 11 ovinos, os quais, receberam uma ou duas doses em quantidades excessivas desta droga por via oral. Apenas seis ovinos apresentaram sinais clínicos, 16 a 25 dias após a administração do haloxon. Os ovinos que apresentaram sinais clínicos foram eutanasiados.

2.2.6.6 Intoxicação por Fentione

Um surto de um produto comercial à base de Fentione resultou na morte de 18 novilhas no Paraná, em 2017. O proprietário usava o produto no combate de berne (*Dermatobia hominis*). Os sinais clínicos consistiram em neurotoxicidade tardia com sinais clínicos de 2 a 60 dias após a aplicação (GAVA, comunicação pessoal, 2017). Este produto é aplicado de forma *spot-on*, em embalagem auto-dosadora, aplicada em qualquer parte do corpo do animal, exceto ao longo de todo o dorso. A bula informa que não deve ser aplicado em bezerros com idade inferior a seis meses (BAYER, 2016). Especula-se que esta pode ser a causa que levou a intoxicação nestas novilhas.

2.3 Intoxicação por derivados cumarínicos

2.3.1 Conceito e epidemiologia

Os derivados cumarínicos possuem como base do composto a cumarina. Eles se dividem, e se distinguem clinicamente, em compostos de primeira e segunda geração, e são utilizados como raticidas. Os compostos ou derivados da cumarina (segunda geração) diferem-se pela maior toxidez em uma única dose (PETTERINO; PAOLO, 2001), principalmente nas espécies não-alvo (LANGFORD et al., 2013) e por apresentarem uma semi-vida mais curta (VALCHEV et al., 2008), quando comparados aos da primeira geração.

Os derivados cumarínicos incluem a warfarina, fumarina, pindone, diphacinone, difenacoum, menaphthone, coumachlor, brodifacoum, bromadiolone e coumatetralyl (HUMPHREYS, 1988).

A intoxicação por derivados cumarínicos é mais frequentemente vista em cães e gatos e considerada rara nas demais espécies (RADOSTITS et al., 2012).

A intoxicação por derivados cumarínicos pode ocorrer através da ingestão de iscas, tabletes, granulados contendo esses compostos, pelo consumo de alimentos e roedores contaminados (RADOSTITS et al., 2012; BRITO et al., 2005; MUSCARELLA et al., 2016).

2.3.2 Patogênese

Os derivados cumarínicos são antagonistas da vitamina K e causam alteração na produção de protrombina e de alguns fatores de coagulação no fígado (fatores VII, IX e X), o que culmina em aumento no tempo de sangramento (RIET-CORREA, 2007), agravado pela não alteração do fibrinogênio ou interferência no número ou função das plaquetas (HUMPHREYS, 1988).

2.3.3 Quadro clínico-patológico

Os sinais clínicos incluem apatia, anorexia, sialorreia, diarreia aquosa e/ou sanguinolenta, redução dos movimentos ruminais, presença de coágulos na cavidade oral e ânus, decúbito esterno-abdominal, cabeça voltada para o flanco, instabilidade ao levantar e caminhar, incoordenação, respiração superficial e predominantemente abdominal, exsudato catarral/sanguinolento nasal bilateral, anúria, ausência de reflexo ocular, hifema e hemoptise (BRITO et al., 2005). A evolução do quadro clínico em bovinos varia de 19 a 116 horas (BRITO et al., 2005).

A warfarina administrada nas doses de 0,1 a 0,3mg/kg induziu ao aborto ou morte de bezerros, nascidos de vacas que receberam dose não-letal durante a gestação, pela ruptura de vasos de grande calibre (RADOSTITS et al., 2012).

Grandes e súbitas hemorragias no interior das cavidades corpóreas ou cérebro podem causar morte imediata, ou esta pode ocorrer lentamente, acompanhada de claudicação devido a hemorragias nos tecidos subcutâneos (RADOSTITS et al., 2012).

As lesões macroscópicas incluem petéquias e equimoses difusas no tecido subcutâneo, laringe, faringe, traqueia, pericárdio, ventrículo esquerdo, omaso, abomaso, intestinos e baço. Observa-se enfisema subpleural e interlobular, áreas difusamente hemorrágicas nos pulmões, fígado levemente escurecido e vesícula biliar edemaciada e com áreas hemorrágicas, conteúdo do omaso ressecado, coágulos na cavidade oral, muco e sangue aderido nas narinas e ao redor do esfíncter anal. Uma grande quantidade de conteúdo líquido sanguinolento pode ser encontrada nos intestinos. À microscopia são observadas alterações hemorrágicas em diversos órgãos (BRITO et al., 2005).

2.3.4 Diagnóstico

O diagnóstico deve ser concluído através dos achados epidemiológicos, clínico-patológicos e pela análise toxicológica, que revela a presença de derivados cumarínicos em conteúdo gastrointestinal, fígado, rim ou na alimentação ingerida pelos animais (BRITO et al., 2005; RADOSTITS et al., 2012).

2.2.5 Controle e profilaxia

Deve-se evitar o armazenamento de raticidas (ou produtos que contêm a cumarina e seus derivados) próximos a baias, cochos ou ao alcance dos animais (RADOSTITS et al., 2012).

2.2.6 Relato de intoxicação por derivados cumarínicos no Brasil

A intoxicação por derivados cumarínicos foi relatada por Brito et al. (2005), e encontra-se descrita nos resultados como parte deste estudo.

2.4 Intoxicação por chumbo

2.4.1 Conceito e epidemiologia

O chumbo é considerado o elemento químico de maior risco à saúde dos animais de criação, particularmente da espécie bovina (MARÇAL, 2005). Além das mortes, a

alta concentração de chumbo nos tecidos é um indicativo do potencial de contaminação ambiental, visto que o mesmo é bioacumulativo (MUNHOZ et al., 2009).

Os animais mais afetados são os jovens, pelo comportamento curioso e pela tendência de lamber ou ingerir objetos estranhos que contenham chumbo. A intoxicação também ocorre em caprinos, ovinos e equinos (DRIEMEIER; BARROS, 2007).

A intoxicação por chumbo ocorre quando os animais ingerem acidentalmente produtos que contêm chumbo (baterias, tintas, óleo, graxa de motores de carros ou de máquinas agrícolas, inseticidas e pastagens contaminadas por lixo industrial). Outra fonte de contaminação é a ingestão de pastagens em áreas próximas a indústrias que emitem poluentes à base de chumbo ou pela inalação prolongada de vapores contendo chumbo (MARÇAL, 2005; DRIEMEIER; BARROS, 2007).

No Brasil já foram registrados casos de intoxicação por chumbo em bovinos que tinham acesso a fonte de água aonde foram encontradas latas de tinta a óleo corroídas (TRAVERSO et al., 2004), em área de pastejo em um campo de treinamento militar (CORRÊA et al., 2005), em área de acesso à baterias de caminhões usadas para armazenar a energia captada por painéis solares (BARBOSA et al., 2014) e por inalação de vapores contendo chumbo, oriundos da fumaça produzida por usina de reciclagem de baterias de automóveis (LEMOS et al., 2004).

2.4.2 Patogênese

O chumbo pode se apresentar na forma orgânica ou inorgânica. O chumbo orgânico é facilmente absorvido pela via cutânea, respiratória e digestiva, já o chumbo inorgânico é absorvido pela via respiratória e digestiva (RADOSTITS et al., 2012).

As alterações nervosas observadas nesta intoxicação são consequência do edema devido ao depósito de chumbo no endotélio capilar, enquanto que lesões digestivas ocorrem pela ação cáustica dos sais de chumbo na mucosa (RADOSTITS et al., 2012).

Alguns animais desenvolvem anemia normocítica normocrômica em intoxicações crônicas, por meio da inibição da enzima hemesintetase, o que impossibilita a ligação do ferro com a protoporfirina e culmina no seu aumento (RADOSTITS et al., 2012).

2.4.3 Quadro clínico-patológico

Os sinais clínicos incluem depressão, alternada com movimentos de hiperexcitabilidade, tremores musculares, pressão de cabeça contra obstáculos, cegueira (TRAVERSO et al., 2004; CORRÊA et al., 2005; BARBOSA et al., 2014), anorexia, ranger de dentes, sialorreia profusa (TRAVERSO et al., 2004), emagrecimento progressivo, afastamento do rebanho, incoordenação motora, andar a esmo (CORRÊA et al., 2005), dificuldade respiratória, corrimento nasal, opacidade da córnea, decúbito (BARBOSA et al., 2014), andar em círculos e convulsões (BORELLI et al., 2013). Um sinal clínico característico da intoxicação é a fasciculação dos músculos da face, pescoço e orelhas (RADOSTITS et al. 2012).

O chumbo pode causar desmielinização em nervos periféricos, principalmente quando a intoxicação é causada por baixas concentrações deste metal (CEBRA; CEBRA, 2004). Abortos e malformações espinhais têm sido descritas em ovinos expostos ao chumbo, uma vez que o mineral atravessa a placenta e se deposita nos tecidos fetais (CEBRA; CEBRA 2004).

As lesões macroscópicas mais características localizam-se no córtex cerebral, principalmente na região occipital, onde pode ocorrer amolecimento, cavitação, congestão, achatamento e coloração amarelada da substância cinzenta (RADOSTITS et al., 2012) e herniação cerebelar (TRAVERSO et al., 2004). Resíduos de bateria podem ser encontrados no conteúdo do retículo e rúmen (BORELLI et al., 2013). Ausência de lesões macroscópicas também é relatada (LEMOS et al., 2004; SOUZA et al., 2015).

Microscopicamente, há evidências de vasculite, com edema e necrose laminar (polioencefalomalácia), especialmente nos giros cerebrais nos lobos occipitais, vacuolização do neurópilo, hipertrofia do endotélio vascular do córtex cerebral, degeneração das células epiteliais dos túbulos proximais renais e hemossiderose do rim, baço e fígado (LEMOS et al., 2004).

Quando se trata de casos com evolução aguda e subaguda da doença, alterações macro e microscópicas podem não ser encontradas (BORELLI et al., 2013).

Os hepatócitos, as células dos túbulos renais e o citoplasma de osteoclastos podem conter corpúsculos de inclusão intranucleares, observados na coloração de Ziehl-Neelsen, especialmente na toxicose subaguda ou crônica (GUAGNINI et al., 2018). As inclusões intranucleares são compostas por proteína e chumbo (GUAGNINI et al., 2018), porém estas inclusões são mais vistas em cães e raras ou ausentes em bovinos (GAVA, comunicação pessoal, 2017; GUAGNINI et al., 2018).

2.4.4 Diagnóstico

Para o diagnóstico devem-se procurar possíveis fontes de intoxicação por chumbo, além de observar os sinais nervosos, incluindo cegueira e a confirmação diagnóstica das concentrações de chumbo no sangue ($>0,3\text{mg/kg}$), tecido renal ($>25\text{mg/kg}$) e fígado ($>10\text{-}20\text{ mg/kg}$) (MAZEO et al., 1984; RADOSTITS et al., 2012).

2.4.5 Controle e profilaxia

É importante evitar o alcance dos animais aos materiais que contenham chumbo, além de não utilizar na alimentação, as pastagens próximas a indústrias que emitam poluentes contendo este metal (BARBOSA et al., 2005).

2.4.6 Relatos de intoxicação por chumbo no Brasil

Em meados de 1983, ocorreu um surto de intoxicação por chumbo no município de Treze de Maio - SC, no qual vários bovinos morreram. Parte da água da fábrica de chumbo caía no pasto que era consumido pelos bovinos (GAVA, comunicação pessoal, 2017).

Um surto de intoxicação por chumbo, proveniente de resíduos de bateria, foi observado no município do Alto Piquiri - PR, em um grupo de 45 bovinos dos quais 11 morreram (RIBEIRO et al., 1999).

No Rio Grande do Sul ocorreu um surto de intoxicação por chumbo em um lote de 25 novilhas, no qual três destas apresentaram sinais nervosos. Todos os bovinos afetados morreram uma semana após o início dos sinais clínicos. À inspeção da propriedade encontraram-se grande quantidade de latas, algumas íntegras, outras enferrujadas e corroídas, que deixaram vazar tinta a óleo no ambiente próximo à fonte de água dos bovinos. As análises bioquímicas realizadas em amostras de tecidos da novilha necropsiada revelaram níveis de chumbo de 2037mg/kg nos rins e 110mg/kg no fígado. As amostras de solo continham $27,3\text{mg/kg}$ de chumbo. Nas amostras de sangue coletadas de quatro bezerros, apenas uma apresentou concentração de chumbo detectável de $1,1\text{mg/kg}$. O solo próximo a água continha $27,3\text{mg/kg}$ de chumbo (TRAVERSO et al., 2004).

No Mato Grosso do Sul a intoxicação por chumbo foi descrita em um rebanho de 120 vacas Nelore, das quais 35 adoeceram e morreram após um curso clínico de dois a sete dias, com sinais clínicos relacionados a distúrbios neurológicos corticais. A fonte de chumbo era oriunda de uma falha no sistema de filtragem de uma fábrica de reciclagem de baterias de carro. Concentrações de chumbo no fígado e nos rins de duas vacas revelaram 39 a 431mg/kg de chumbo, 147 a 431mg/kg no solo e 245mg/kg na pastagem (LEMOS et al., 2004).

A intoxicação por chumbo, em uma vaca leiteira, motivou Marçal (2005) a realizar um estudo com bovinos, a fim de avaliar a poluição ambiental ocasionada por uma indústria metalífera, no estado do Paraná. Os resultados demonstraram haver comprometimento da saúde dos animais pela poluição ambiental nos efluentes industriais líquidos e gasosos incorporados às pastagens e às fontes de água. Tanto nas amostras de capim quanto nas amostras de solo, os resultados encontrados estavam muito acima das concentrações aceitáveis (MARÇAL, 2005).

Um surto de intoxicação por chumbo em bovinos ocorreu em Treze Tílias - SC, em três episódios ao longo dos anos. O primeiro ocorreu no início da década de 1990, quando os bovinos eram mantidos em uma pastagem de aveia próxima a uma fábrica de baterias, cujos resíduos da fumaça eram depositados nas redondezas. Uma lavoura de milho que havia nesse mesmo local foi utilizada para silagem e provocou intoxicação e morte em vários bovinos. No segundo surto, os bovinos tinham o hábito de lambar a parede ao lado da fábrica de baterias e acabaram se intoxicando (GAVA, comunicação pessoal 2017). A mesma fábrica passou para o município de Água Doce - SC, onde 19 bovinos de leite, da raça Holandesa, morreram após permanecerem em piquetes contaminados por chumbo. Dos 19, quatro bovinos foram necropsiados. O período de evolução da doença variou entre 24 horas a cinco dias. A contaminação ocorreu através de um trator de esteira que, após executar trabalho de remoção de resíduos de uma fábrica de baterias, foi transferido diretamente para a propriedade, para construção de um açude. A máquina agrícola continha placas de bateria aderida às suas esteiras. Neste caso, não foram encontradas alterações macro e microscópicas importantes, visto se tratar de um caso agudo e subagudo da doença; no entanto, foram encontrados resíduos de placas de bateria no conteúdo dos pré-estômagos e elevadas concentrações de chumbo foram observados no fígado (173,9mg/kg) e no conteúdo ruminal (4514,4mg/kg) de um bovino (BORELLI et al., 2013).

Intoxicação por chumbo foi relatada por Barbosa et al. (2014) em bovinos e em galinhas no estado do Pará. Em relação aos achados pertinentes aos bovinos constatou-se que, de um lote composto por 80 bezerros de um rebanho leiteiro, 10 ficaram doentes e nove morreram, e um bezerro se recuperou após ter sido removido do piquete. Após a inspeção deste piquete, foi observada a presença de baterias de caminhões usadas para armazenar a energia captada por painéis solares. As concentrações de chumbo no fígado e nos rins dos bezerros eram 93,91mg/kg e 209,76mg/kg, respectivamente.

Um rebanho de 60 bovinos foi colocado a pastejo numa área de 100ha, num campo de treinamento de artilharia militar no município de Butiá - RS. Após três semanas, 15 bovinos apresentaram sinais clínicos da intoxicação. No total, oito bovinos morreram e dois deles foram necropsiados. Os níveis de chumbo mensurados nos rins e fígados dos dois bovinos necropsiados foram de 51,7µg/g; 41,00µg/g e 431µg/g; 39,0µg/g, respectivamente. Após o diagnóstico da intoxicação, os bovinos foram retirados da área e segundo informações do médico veterinário responsável, os sete bovinos restantes afetados se recuperaram (GUAGNINI et al., 2018).

2.5 Intoxicação por arsênico

2.5.1 Conceito e epidemiologia

O arsênico é um metal não biodegradável e bioacumulativo que acarreta em intoxicações graves em animais e humanos (RADOSTITS et al., 2012).

Os carrapaticidas à base de arsênico foram muito utilizados no Brasil até o início dos anos de 1980, e as intoxicações ocorriam quando este metal pesado era utilizado em concentrações maiores do que as recomendadas, ou quando por evaporação aumentava a concentração de arsênico nos banhos de aspersão (RIET-CORREA, 2007). Porém, atualmente, o arsênico é uma das causas menos frequentes de intoxicação devido ao seu banimento na atividade pecuária (Portaria SAR N°31, de 29 de janeiro de 2002).

Assim como os demais metais pesados, o arsênico não é biodegradável. Este fato, associado à bioacumulação, contribui para a possível contaminação do ambiente (BERTIN et al., 2013).

Os produtos comerciais à base de arsênico incluem conservantes de madeiras, pesticidas, herbicidas, fungicidas, inseticidas e tintas (HLLINGER et al., 2008; RADOSTITS et al., 2012; BERTIN et al., 2013).

2.5.2 Patogênese

A absorção tanto para o arsênico orgânico, quanto para o inorgânico pode ocorrer por via respiratória, gastrointestinal ou percutânea. Ao se ligar aos elementos celulares, os compostos arsenicais inibem a respiração mitocondrial e desacoplam a fosforilação oxidativa (REHNER, 2003). Portanto, ao interferir no metabolismo energético, a intoxicação por arsênico resulta em lesões no trato gastrointestinal, sistema nervoso central, fígado e rins (BERTIN et al., 2013), órgãos estes com elevadas exigências de ATP (VALENTINE et al., 2007).

2.5.3 Quadro clínico-patológico

Os produtos arsenicais, em especial os de origem inorgânica, podem causar intoxicação aguda, subaguda ou crônica. Na intoxicação aguda os animais morrem três a quatro horas após a observação dos primeiros sinais clínicos. Na intoxicação subaguda e crônica, o curso clínico pode variar de dias a semanas (RIET-CORREA, 2007).

Os transtornos gastrointestinais são mais característicos da forma aguda e subaguda de intoxicação por arsênico e cursam com dor abdominal intensa, sialorreia, ranger de dentes, completa estase ruminal, vômito, diarreia fétida e líquida e desidratação (NEIGER et al., 2004; RADOSTITS et al., 2012). As manifestações neurológicas também podem ser observadas na forma aguda e são caracterizadas por parestesias, tremores musculares, incoordenação e convulsões clônicas seguidas de coma (GOTIJO; BITTENCOURT, 2005).

Nos casos crônicos observam-se pelo seco e hirsuto, com perda de vigor e dermatite crônica, que inicia com hiperemia, seguida de necrose e perda do epitélio (RADOSTITS et al., 2012), eritema das conjuntivas e mucosas, edema das pálpebras e conjuntivite (NEIGER et al., 2004).

Os principais sinais clínicos relatados em surtos no Brasil foram caracterizados pelo abaulamento e perfuração da parede abdominal na região umbilical, com saída de conteúdo estomacal e prolapso do abomaso (DÖBEREINER et al., 1967), apatia, anorexia, palidez das mucosas, diarreia líquida e fétida, severa desidratação (GONÇALVES et al., 2017) e queda brusca da produção leiteira (DANTAS et al., 2012).

À necropsia observam-se sinéquias entre a pele e a parede do abomaso e a presença de perfuração da pele com exposição de parte do abomaso, e por vezes de alças intestinais, com formação de úlceras (DÖBEREINER et al. 1967), rúmen com mucosa avermelhada e com grandes úlceras multifocais a coalescentes, congestão e edema dos pré-estômagos e abomaso, congestão das camadas do intestino delgado e grosso e também da região medular renal (DANTAS et al., 2012; GONÇALVES et al., 2017).

Histologicamente observam-se necrose de arteríolas e capilares dos pré-estômagos, trombose e múltiplas áreas de infarto da mucosa e submucosa, focos de necrose e hemorragia abrangendo a mucosa e submucosa do abomaso (GONÇALVES et al., 2017), abomasite e omasite necro-hemorrágica multifocal acentuada e necrose tubular renal difusa (DANTAS et al., 2012), acentuada necrose dos linfonodos mesentéricos (NEIGER et al., 2004), e pielonefrite supurativa (BERTIN et al., 2013). Em casos crônicos observam-se depleção da medula óssea e degeneração gordurosa hepática (HUEZA et al., 2008).

2.5.4 Diagnóstico

A epidemiologia, os sinais clínicos característicos e lesões anatomopatológicas são indicativos de intoxicação por arsênico (RADOSTITS et al., 2012).

A urina, rins e fígado são considerados os materiais de eleição para a determinação da concentração do arsênico em bovinos e em humanos (BERA et al., 2010). O pelo de animais intoxicados também pode ser utilizado como marcador de exposição crônica a pequenas doses do elemento (DATTA et al., 2010). No trabalho realizado por Döbereiner et al. (1967), amostras de pelo foram coletadas e foram positivas para este metal.

Concentrações elevadas de arsênico foram observadas também na musculatura esquelética em bovinos (GONÇALVES et al., 2017), e em tecidos de feto de vaca gestante, 18 vezes maiores que o limite tolerável para tecidos bovinos (DANTAS et al., 2012).

2.5.5 Controle e profilaxia

Indústrias próximas a propriedades rurais que utilizam o arsênico em sua produção devem realizar periodicamente o monitoramento da água de efluentes, ou de qualquer fonte natural que sirva como suprimento de água de beber dos animais (HUEZA et al., 2008; DATTA et al., 2010; BERTIN et al., 2013). Também deve-se evitar o pastejo de animais em áreas em que foram pulverizadas herbicidas que contenham em sua fórmula substâncias arsenicais, como o metano arseniato ácido monossódico (DANTAS et al., 2012; GONÇALVES et al., 2017).

2.5.6 Relatos de intoxicação por arsênico no Brasil

Surto de intoxicação por arsênico ocorreu de forma acidental em bovinos leiteiros provenientes do município de Avaré - SP. Em um dos lotes, 24 vacas em lactação permaneceram por 10 horas em um piquete pulverizado com o herbicida à base de metano arseniato ácido monossódico. Os sinais clínicos apareceram em 34 horas após a exposição em alguns bovinos, e do segundo ao sexto dia em outros bovinos, e em 21 dias após a aplicação do herbicida em uma vaca. As concentrações médias de arsênico em vacas com sinais clínicos foram $1,19 \pm 0,40$, $10,52 \pm 2,16$ e $76,06 \pm 48,37$ mg/kg no sangue, leite e fezes, respectivamente. As concentrações de arsênico encontradas em dois animais necropsiados foram 25,58 e 23,85mg/kg no fígado e 28,71 e 35,94mg/kg nos rins, respectivamente. No feto de uma vaca necropsiada, as concentrações de arsênico mensuradas no fígado e rins foram 9,0 e 8,92mg/kg, respectivamente. A concentração de arsênico no capim do piquete pulverizado foi 111,58mg/kg (DANTAS et al., 2012).

Um surto de intoxicação acidental por arsênico foi relatado em um rebanho de bovinos no município de Barra do Ribeiro - RS. O histórico clínico revelou a aspersão de um herbicida que continha metano arseniato ácido monossódico, em pastagens de tifton (*Cynodon* sp.) para o controle de ervas invasoras. Os bovinos se intoxicaram após terem tido acesso ao pasto no momento da aspersão, através da inalação, contato cutâneo e ingestão do pasto. Dezesseis animais morreram neste surto e seis foram eutanasiados. A apresentação, neste caso, foi caracterizada pelo desenvolvimento do quadro clínico em até 20 dias e durante este período houve a recuperação de cerca de 90% dos bovinos. Concentrações tóxicas de arsênio ($>1.5\mu\text{g/g}$) foram detectadas no rim, fígado, urina e músculo esquelético de seis bovinos (GONÇALVES et al., 2017).

2.6 Intoxicação por ureia

2.6.1 Conceito e epidemiologia

A ureia é uma substância nitrogenada, solúvel, utilizada na agricultura como fertilizante e na pecuária como fonte de nitrogênio (N) não proteico para os ruminantes. Dentre as fontes de nitrogênio, a ureia é muito usada, por ser a mais barata por kg de N. Sua larga utilização se deve pelo fato dela prover amônia, que é a principal fonte de N para as bactérias ruminais fibrolíticas, que promovem a digestão da parede celular vegetal (fibra) presente nos pastos (JÚNIOR et al., 2016).

A ureia é usada principalmente para promover a manutenção dos animais, especialmente durante a época seca, quando as forragens estão fibrosas e com reduzido teor de proteína. Entretanto, deve-se ter muita cautela durante sua utilização devido aos riscos de intoxicação (MALAFAIA, comunicação pessoal, 2017).

Devido a sua elevada taxa de degradação ruminal, a ingestão de quantidades muito acima das recomendadas resulta em intoxicação superaguda que pode produzir a morte dos bovinos em poucos minutos, sendo comum encontrar bovinos mortos próximos aos cochos (RIET-CORREA et al., 2007).

A intoxicação ocorre quando há erros de cálculo na quantidade ofertada e/ou quando os bovinos consomem a ureia imediatamente, sem a prévia adaptação, ou ainda quando a ureia é incorretamente incorporada nos alimentos (SMITH et al., 1993; ORTOLANI; MORI; FILHO, 2001; BARBOSA et al., 2005; GAVA, comunicação pessoal, 2017).

A administração contínua de doses corretas de ureia leva os animais a desenvolverem um mecanismo de tolerância hepática a amônia produzida no rúmen e absorvida pela parede ruminal. Se houver uma interrupção na administração da ureia por poucos dias, os animais tornam-se suscetíveis novamente (SMITH et al., 1993).

2.6.2 Patogênese

Logo após a ingestão a ureia é degradada, pela urease produzida pelos microrganismos ruminais, a dióxido de carbono e amônia. A amônia é absorvida pela mucosa ruminal e, pela circulação, chega ao fígado, onde será convertida a ureia endógena através do ciclo da ureia. Nos casos de consumo excessivo de ureia, a

intoxicação ocorre devido à elevada concentração de amônia no rúmen, que excede a capacidade dos microrganismos ruminais em convertê-la a proteína microbiana. A amônia em excesso no rúmen, ao ser absorvida pela parede ruminal, chega ao fígado.

Se a concentração de amônia hepática superar a capacidade do fígado em convertê-la em ureia endógena, a amônia acaba sendo lançada na circulação sistêmica e chega ao sistema nervoso central, onde afeta o metabolismo dos neurônios. Essa incapacidade de detoxicação, pelo fígado, gera um quadro agudo de intoxicação, que culmina muitas vezes com a morte do animal. A quantidade de ureia necessária para provocar o quadro de intoxicação depende de diversos fatores, principalmente da quantidade ingerida, da velocidade de ingestão e do grau de adaptação do animal. Geralmente, 0,45 a 0,50g de ureia/kg PV, ingeridos num curto período de tempo, provoca intoxicação em animais não adaptados (MALAFAIA, comunicação pessoal, 2017).

Condições que favorecem o pH alcalino incluem o jejum, baixo teor de carboidratos solúveis e/ou dieta rica em fibra e pela ingestão excessiva de ureia (MALAFAIA, 2017).

Acredita-se que a morte ocorra pela arritmia, parada cardíaca e respiratória devido às altas concentrações de amônia na corrente sanguínea (BARTLEY et al., 1976; RADOSTITS et al., 2012).

2.6.3 Quadro clínico-patológico

A intensidade dos sinais clínicos está relacionada com a concentração de amônia no sangue. Em função da rápida taxa de degradação da ureia no rúmen, os sinais clínicos da intoxicação aparecem rapidamente, de minutos a poucas horas (MALAFAIA, comunicação pessoal, 2017).

Os sinais clínicos de intoxicação por ureia nos ruminantes são observados pela perda de elasticidade da pele devido à desidratação, acentuada quantidade de fluido ruminal (BARTLEY et al., 1976), vasos episclerais congestos, nistagmo horizontal, midríase, vocalização, mufla seca, taquicardia (KITAMURA, 2002), incoordenação, dor abdominal intensa, dispneia, timpanismo, mugidos altos (RIET-CORREA, 2007), apatia, hiperexcitabilidade, instabilidade, perda do equilíbrio, boca aberta, dispneia, sialorreia (BARBOSA et al., 2005), tremores musculares intensos, decúbito e morte (MALAFAIA, comunicação pessoal, 2017). As alterações musculares são

caracterizadas por tremores dos músculos da face e movimentos frequentes das orelhas, seguido de fraqueza muscular e enrijecimento dos membros, com evolução para tetania (ANTONELLI et al., 2004).

Não existem lesões macroscópicas características (SOUZA et al., 2015), porém pode-se encontrar congestão generalizada, hemorragias, edema pulmonar (RADOSTITS et al., 2012), forte odor de amônia no conteúdo ruminal, hidropericárdio, hidrotórax, estase venosa generalizada e degeneração gordurosa hepática (RIET-CORREA et al., 2007). Congestão e equimoses na traqueia, associada a pH ruminal acima de 7,0, são fortes indícios de intoxicação por ureia (GAVA, comunicação pessoal 2017).

Ao exame histológico pode-se não encontrar lesões ou observar *status spongiosus* do neurópilo, necrose neuronal (RIET-CORREA et al., 2007), congestão generalizada, edema pulmonar intenso e nefrose tubular leve (ORTOLANI; MORI; FILHO, 2001).

2.6.4 Diagnóstico

A confirmação do diagnóstico é dada pelo histórico de sobredosagem de ureia ou pela oferta desta aos animais não previamente adaptados, além dos sinais clínicos e ausência de achados macroscópicos específicos. A confirmação do diagnóstico através da dosagem da concentração de amônia nos alimentos, sangue total, conteúdo ruminal ou líquor é fundamental nos casos em que não se tenha o histórico de oferta de ureia aos animais (RIET-CORREA, 2007).

Em um experimento com intoxicação por ureia em bezerros observou-se que quanto mais elevados os teores de amônia, maiores eram as atividades de AST e CK encontrada no sangue e estas foram indicativas de lesão muscular (ANTONELLI et al., 2007). Antonelli et al. (2009) realizaram um estudo experimental com bezerros, no qual observaram que quanto mais elevado o teor de amônia, maiores eram as concentrações de lactato-L, glicose, creatinina e volume globular. Esses autores sugerem que os teores de glicose e de lactato-L são os melhores indicadores para monitorar alterações bioquímicas na intoxicação por ureia.

2.6.5 Controle e profilaxia

A adaptação às quantidades de ureia recomendadas deve ser feita em um período que pode variar de duas a quatro semanas. Na primeira semana é recomendável iniciar com 30% da dose, que aumenta para 50% na segunda, 75% na terceira e 100% a partir da quarta semana (RIET-CORREA et al., 2007). A tolerância à ureia alimentar é perdida rapidamente se os animais não a ingerirem por poucos dias. Nesta situação voltam a ser susceptíveis e correm riscos de se intoxicarem; portanto, devem ser novamente readaptados (MALAFAIA, comunicação pessoal, 2017). Recomenda-se uma nova adaptação à ureia, gradualmente, toda vez que se interromper por mais de sete a 10 dias o seu fornecimento (RIET-CORREA, 2007).

É importante que os cochos sejam cobertos, ligeiramente inclinados e com furos nas extremidades, para evitar que a chuva molhe os alimentos contendo ureia e essa se solubilize na água e seja ingerida excessivamente, podendo gerar quadros de intoxicação (RADOSTITS et al., 2012).

2.6.6 Relatos de intoxicação por ureia no Brasil

No Mato Grosso do Sul, casos de intoxicação por ureia em bovinos ocorreram devido à adição de ureia em sal mineralizado, principalmente após as primeiras chuvas, em propriedades onde os cochos não eram cobertos. Neste surto, os animais foram encontrados doentes ou mortos nas proximidades dos cochos (NAKAZATO; BRUM, 1998).

Em São Paulo ocorreu um surto de intoxicação por ureia em um rebanho caprino que recebeu concentrado contendo 4,2% de ureia. Das 54 cabras, 18 apresentaram sinais agudos, e 10 morreram após uma hora a partir da ingestão. As demais ou se recuperaram após a administração de vinagre e infusão de solução salina, diuréticos e atropina, ou conseguiram se recuperar após uma hora a partir da ingestão, sem tratamento, por apresentarem sinais clínicos brandos. A concentração média de amônia foi de 820mg/L e o pH do rúmen foi de 7,7. Não ocorreram mais casos de intoxicação quando a dieta foi removida (ORTOLANI; MORI; FILHO, 2001).

No Pará, a intoxicação por ureia foi diagnosticada em um rebanho de bovinos leiteiros que recebiam ureia em excesso como suplementação proteica. Neste surto morreram três animais, e um bovino foi encontrado vivo em decúbito esternal, tentando se manter em estação, e morreu horas depois (BARBOSA et al., 2005).

Foram relatados três surtos de intoxicação por ureia em Mato Grosso do Sul. Os bovinos foram encontrados mortos e, em um destes, foi constatada a morte em cerca de 50 minutos após a administração de ureia misturada à palha de arroz e ao farelo. Nestes surtos não foi possível determinar a dose de ureia administrada aos animais (SOUZA et al., 2015).

Surtos de intoxicação por ureia em bovinos foram observados em diversos municípios de Santa Catarina, em geral por fornecimento excessivo de ureia. No município de Itajaí e São Joaquim, a causa foi o consumo de sal mineral contendo ureia em excesso. No município de Lages e em cinco surtos em outros municípios de Santa Catarina, nos últimos 20 anos, a causa foi pela associação de sal mineral contendo ureia e presença de cocho descoberto (GAVA, comunicação pessoal, 2017).

Doze novilhos foram experimentalmente intoxicados por administração intraruminal com alta dose de ureia (0,5g/kg PV). Onze bovinos apresentaram quadro clínico típico desta intoxicação, porém apenas um animal morreu. A musculatura esquelética e o fígado foram coletados e os valores de suas enzimas encontraram-se elevadas (ANTONELLI et al., 2007).

Um estudo de intoxicação por ureia foi realizado experimentalmente, em São Paulo, em 12 garrotes da raça Girolando que nunca tinham sido alimentados com ureia. Os garrotes foram distribuídos em dois grupos de seis animais cada, e um quadro de intoxicação foi induzido através da administração de ureia “protegida” ou granulada, em dose única (0,5g/kg PV). O estudo teve como objetivo dosar os teores de amônia, glicose, L-lactato, ureia, creatinina, e volume globular no sangue total. Os resultados permitiram concluir que o grau de hiperamoniemia aumentou a gliconeogênese, a glicólise anaeróbica, a síntese de ureia endógena e o grau de desidratação (ANTONELLI et al., 2009).

2.7 Intoxicação por antibióticos ionóforos

2.7.1 Conceito e epidemiologia

Os antibióticos ionóforos foram elaborados com a finalidade com ação coccidiostática, antimicrobiana, promotores do crescimento, reguladores do pH ruminal, produtores de alterações nas proporções molares dos ácidos graxos voláteis e redutores da metanogênese (NOVILLA, 1994).

Embora com características positivas, essas substâncias possuem como pontos desfavoráveis a possibilidade de resistência microbiana e de deixarem resíduos nos produtos de origem animal, bem como riscos de intoxicação aos animais. Os principais ionóforos utilizados na nutrição animal incluem a monensina, virginiamicina, salinomicina, narasina e lasalocida (RIET-CORREA, 2007).

As intoxicações ocorrem pela ingestão excessiva de ionóforos (FRANÇA et al., 2009; DIAS; CORREA, 2016), por falhas na mistura da droga à ração, fornecimento para espécies mais sensíveis (WOUTERS et al., 1997; ROZZA et al., 2006), acesso acidental ao ionóforo (RISSI; BARROS, 2010) e uso em associação com drogas que potencializam seus efeitos tóxicos (GANTER et al., 1995).

Drogas que potencializam o efeito dos antibióticos ionóforos relatadas em mamíferos incluem a associação do antibiótico tiamulin com o ionóforo monensina e salinomicina em suínos (POTT; SHOV, 1981; GANTER et al., 1995; CROUBELS et al., 2001). Além disso, grãos secos contaminados com antibióticos macrolídeos eritromicina e claritromicina juntamente com a monensina, mesmo em doses adequadas, já foram relatados como potencializadores na intoxicação por ionóforos em bovinos (BASARABA et al., 1999). Demais potencializadores da intoxicação por ionóforos incluem a tilosina, sulfaquinoxalina e cloranfenicol (RADOSTITS et al., 2012).

2.7.2 Patogênese

A translocação de íons e o rompimento de gradientes iônicos nas membranas celulares são responsáveis pelos efeitos terapêuticos e tóxicos dos ionóforos (PRESSMAN; FAHIM, 1982). Considera-se que a causa da morte em casos de intoxicação por essas substâncias seja devido à paralisia dos músculos respiratórios ou de alterações nos mecanismos contráteis do miocárdio (GAIDE et al., 1984; PERELMAN et al., 1993).

2.7.3 Quadro clínico-patológico

Geralmente, altas concentrações de ionóforos causam intoxicação aguda com início dos sinais clínicos em seis a 24 horas (SAFRAN et al., 1993). Em um estudo experimental de intoxicação por narasina em bovinos, os sinais clínicos iniciaram entre

12 horas e quatro dias após a ingestão e a duração do curso clínico variaram de 24 horas até nove dias (WOUTERS et al., 1997).

Os sinais clínicos incluem andar rígido, tremores musculares, dispneia, diarreia (GAVA et al., 1997; ROZZA et al., 2006), taquicardia (ROZZA et al., 2007; SOUZA et al., 2008), hiperemia das mucosas, hipertermia, desidratação, movimentos ruminais fracos, taquipneia, resistência a exercícios (SOUZA et al., 2008), lentidão dos movimentos com evolução para incoordenação (FRANÇA et al., 2009), secreção nasal, decúbito esternal, urina vermelho-escura (RISSI; BARROS, 2010; DIAS; CORREA, 2016), insuficiência cardíaca (WOUTERS et al., 1997), fraqueza muscular de membros pélvicos, relutância ao se mover e decúbito, e morte súbita após desenvolver angústia respiratória (HEADLEY et al., 2001).

As lesões macroscópicas consistem em áreas pálidas nos músculos esqueléticos e cardíaco com áreas ou estrias branco-amareladas focalmente extensas ou difusas (ROZZA et al., 2006; SILVA et al., 2009), hepatomegalia (HEADLEY et al., 2001; ROZZA et al., 2007), fígado de noz-moscada (GAVA et al., 1997; SILVA et al., 2009), petéquias em diversos músculos e edema da vesícula biliar (HEADLEY et al., 2001), hidrotórax, congestão e edema pulmonar (GAVA et al., 1997; HEADLEY et al., 2001; ROZZA et al., 2006; RISSI; BARROS, 2010). Quando ovinos e equinos morrem com evolução rápida por altas doses de ionóforos não são observadas alterações macro e microscópicas (GAVA, comunicação pessoal, 2017).

As lesões histológicas incluem necrose muscular, caracterizada pelo aumento da eosinofilia e perda de estriações ou fragmentação de fibras musculares (ROZZA et al., 2007), ruptura e hipercontração segmentar de fibras, infiltrado inflamatório mononuclear, fibras em regeneração, tumefação/degeneração de miócitos e proliferação de células satélites (FRANÇA et al., 2009), degeneração e hemorragia muscular, necrose tubular renal e degeneração em gotas hialinas (HEADLEY et al., 2001), proliferação de tecido conjuntivo fibroso, congestão e hemorragias hepáticas centrolobulares, edema e congestão pulmonar (GAVA et al., 1997). A mineralização de fibras musculares necróticas ocorre raramente na intoxicação por antibióticos ionóforos (VAN VLEET et al., 1983).

2.7.4 Diagnóstico

O surgimento de mortes súbitas ou associadas à movimentação prévia dos animais, e os achados de necropsia e histopatologia são altamente sugestivos de intoxicação por antibióticos ionóforos (BARROS, 2007).

2.7.5 Controle e profilaxia

Como não há antídotos para a intoxicação por ionóforos, a melhor opção é prevenir a toxicose (NOVILLA et al., 1994; BARROS, 2007; RADOSTITS et al., 2012). Uma vez diagnosticada a doença, a ração deve ser suspensa (BARROS, 2007; DIAS; CORREA, 2016).

O aumento gradual dos valores medianos da enzima creatina quinase (CK), em estudos experimentais, indica que as dosagens de CK podem ser úteis para o monitoramento da saúde de rebanhos criados em sistema de produção que fornecem monensina na dieta (ROZZA et al., 2007).

Deve-se ressaltar que a cama de frango tem causado intoxicação, tendo em vista que as aves são mais resistentes e se utiliza com frequência esses antibióticos na ração. Ademais, o uso da cama de frango como alimento para ruminantes é proibido no Brasil (Instrução Normativa 49/2008 de 16/09/2008).

2.7.6 Relatos de intoxicação por antibióticos ionóforos no Brasil

Surto de intoxicação acidental por salinomicina em bovinos foi relatado no Paraná em um grupo de 46 novilhas da raça Simental, em que 13 destas morreram após manifestação de sinais clínicos. Cerca de nove dias antes do início da mortandade, as novilhas foram medicadas para eimeriose, com um premix contendo 6% de salinomicina em cocho coletivo, o que permitiu que algumas novilhas ingerissem maior quantidade da droga (GAVA et al., 1997).

A intoxicação acidental por monensina foi relatada em búfalos da raça Murrah alimentados juntamente com bovinos. Do total alimentado pela mistura contendo a monensina, 40 búfalos ficaram doentes e 10 deles morreram, mas nenhum bovino apresentou sinais clínicos. A formulação da monensina era recomendada apenas para uso em bovinos. Para comparar a susceptibilidade das espécies, três bezerros bovinos e três bezerros búfalos receberam, por via oral, 5,0, 7,5 e 10mg/kg de PV da monensina e

apenas os bezerros búfalos adoeceram e morreram, já os três bezerros bovinos não adoeceram (ROZZA et al., 2006).

Foi relatado um surto de intoxicação acidental por monensina em 20 ovinos provenientes do município de Cabaceiras do Paraguaçu - BA, no qual o proprietário modificou a dieta do rebanho e forneceu monensina sódica à vontade, misturada ao sal mineral indicado para o uso em bovinos (SOUZA et al., 2008).

Um surto de intoxicação por antibióticos ionóforos foi relatado em 22 bovinos no município de São Bento - PB. Dentre estes, 14 adoeceram e oito morreram entre 24 horas e nove dias. A anorexia foi um achado em comum aos bovinos que adoeceram. Três bovinos deram entrada no Hospital Veterinário de Grandes Animais de Campina Grande, e em apenas um foi feita a necropsia. Os bovinos eram alimentados com grama, concentrado à base de farelo de trigo e milho e cama de frango. Para as aves era fornecido antibiótico ionóforo não especificado (SILVA et al., 2009).

Um surto de intoxicação por ionóforos ocorreu em um lote de 50 ovinos SRD, no município de Patos - PB, no qual em um período de 20 dias, morreram três dos nove ovinos acometidos. Além de pastagem nativa, uma mistura de cama de frango e farelo de milho era fornecida aos animais, à vontade uma vez ao dia. A cama fornecida aos frangos continha o ionóforo monensina sódica, em concentrações de 1,56 gramas em cada quilo de ração, misturados com farelo de trigo, na proporção de 40:60 kg, respectivamente (SALVADOR et al., 2009).

Um surto de intoxicação por antibióticos ionóforos ocorreu em Santa Maria - RS, em que 16 ovelhas de um rebanho de 42 ovinos tiveram acesso acidental a um aditivo alimentar para frangos contendo 250g/kg do ionóforo narasina (RISSI; BARROS, 2010).

Um surto de intoxicação por ionóforos foi relatado em ovinos e bovinos em Itumirim - MG. Os animais receberam sobras provenientes de uma fábrica de ração (popularmente conhecidas como varredura). Quatro horas após o acesso dos ovinos à ração contaminada alguns ovinos foram encontrados mortos e vários outros estavam doentes. Os bovinos manifestaram sinais clínicos um dia após ingestão da ração. Morreram 61 ovinos e oito bovinos jovens após quatro a 20 dias. A análise cromatográfica de uma amostra da ração utilizada revelou 97,14mg de monensina/kg (RESENDE et al., 2015).

No município de Dourados - MS, 85 de 102 ovinos, criados no sistema semi-intensivo e alimentados com ração (milho, farelo de soja e mineral) à qual era

adicionada monensina sódica a 10%, apresentaram sinais de intoxicação. Durante a anamnese descobriu-se que 200g de monensina sódica eram misturada a 100kg de ração e eram fornecidos 35kg de ração/dia para os ovinos, além de 400g de monensina sódica misturada em 30kg de sal mineral, sendo fornecido 1kg de sal/dia (DIAS; CORREA, 2016).

No município de Tubarão - SC foram registrados surtos de intoxicação por monensina em bovinos que receberam esse ionóforo em doses excessivas. No município de São José do Cerrito - SC foram observados casos de intoxicação pelo ionóforo monensina, ao ser mal homogeneizado ao sal mineral. No município de Lages - SC ocorreram mais dois surtos de intoxicação pelo ionóforo monensina e culminou na morte de oito bovinos. No município de São Joaquim - SC ocorreram mortes pelo ionóforo monensina, ao ser mal homogeneizado e culminou na morte de nove bovinos (GAVA, comunicação pessoal, 2017).

No município de Bom Jesus - RS, foi registrado um surto de intoxicação por monensina, misturada erroneamente no sal mineral, culminando na morte de 33 bovinos (GAVA, comunicação pessoal, 2017).

Foi observado um surto de intoxicação por ionóforos em ovinos no município de Castelo Branco - SC, pelo fornecimento de monensina mal homogeneizada aos alimentos e em dois surtos por narasina em uma mesma propriedade em épocas diferentes, no município de Lages - SC (GAVA, comunicação pessoal, 2017).

Um estudo experimental de intoxicação por narasina foi relatado em 11 bovinos. Os sinais clínicos iniciaram entre 12 horas e quatro dias após a ingestão da narasina. O curso clínico variou de 24 horas até nove dias. Os autores sugeriram que os ovinos são mais sensíveis que os bovinos, pois através deste experimento, doses de 4mg/kg foram letais para ovinos e não causaram morte de bovinos, mesmo quando administradas por quatro dias consecutivos (WOUTERS et al., 1997).

No Rio Grande do Sul, foram realizados experimentos com intoxicação por monensina em oito búfalos machos, da raça Murrah, de nove a 11 meses de idade e em cinco bezerros mestiços de Hereford e Zebu, com um ano de idade. A dose mínima para o aparecimento das lesões nos búfalos foi de 5mg/kg/dia, em seis e sete dias após a administração. Os bovinos não apresentaram distúrbios locomotores, além de não apresentarem alteração nas concentrações de CK (ROZZA et al., 2007).

2.8 Intoxicação por cloreto de sódio

2.8.1 Conceito e epidemiologia

O cloreto de sódio, ou sal comum, é o mais barato e palatável de todos os suplementos minerais (DUARTE et al., 2014). Dentre suas propriedades, destaca-se a propagação do potencial de ação na fibra muscular, a manutenção da pressão osmótica, a regulação do equilíbrio ácido-básico, o controle do metabolismo hídrico e a participação no transporte de glicose e aminoácidos para o interior da célula (BAILEY, 2007).

Fontes de intoxicação por sal em ruminantes incluem a disponibilização dos blocos de sal diretamente na pastagem ou bebedouros associada ou não a privação de água (ŠIROKÁ et al., 2017), ingestão excessiva de cloreto de sódio oriundo do beneficiamento do leite ou quando o soro de leite é a única fonte de água para os animais (FRADE et al., 2016), uso de soluções eletrolíticas mal preparadas (LEMO; RIET-CORREA, 2012), e fornecimento interrompido do sal, seguido de sua disponibilização aos animais (DUARTE et al., 2014). Os ruminantes são os mais resistentes a esta intoxicação, quando comparado com os suínos (BRUM et al., 2013; FRADE et al., 2016).

2.8.2 Patogênese

As altas concentrações de sódio no sangue (145-185mEq/L) impedem o transporte ativo de sódio para fora do compartimento cérebro-espinhal; portanto, cria-se um gradiente osmótico e a água passa do sangue para o encéfalo, levando ao edema cerebral e ao surgimento dos sinais nervosos (CEBRA; CEBRA, 2004). A hemólise intravascular é notada durante a reidratação, quando ocorre o acentuado influxo de água em eritrócitos (CEBRA; CEBRA, 2004).

A gastroenterite que ocorre na intoxicação aguda é devida aos efeitos irritantes da elevada concentração de sal associada à desidratação (RADOSTITS et al., 2012).

2.8.3 Quadro clínico-patológico

A polioencefalomalácia (necrose de liquefação da substância cinzenta), designa uma lesão característica de uma série de enfermidades, das quais incluem a intoxicação

por cloreto de sódio. Os sinais clínicos observados são referentes geralmente à quantidade e rapidez da ingestão de sal (CEBRA; CEBRA, 2004).

Os sinais clínicos incluem cegueira total ou parcial, de origem central (com reflexo pupilar), opistótono, movimentos de pedalagem, incoordenação (SANTOS et al., 1983; LEMOS; RIET-CORREA, 2000; CEBRA; CEBRA, 2004), marcha em círculos ou a esmo, tremores musculares, pressão da cabeça contra objetos, nistagmo, estrabismo lateral, diminuição dos reflexos palpebral e pupilar, pupilas dilatadas, paralisia espástica, ataxia, diminuição do tônus da língua (LEMOS; RIET-CORREA, 2007), decúbito, depressão, anorexia (NAKAZATO; LEMOS; RIET-CORREA, 2000), taquipneia, expiração dupla, timpanismo e diarreia (DUARTE et al., 2014).

À macroscopia observa-se necrose do córtex cerebral com achatamento das circunvoluções cerebrais e tonalidade amarelada (SANTOS et al., 1983; CEBRA; CEBRA, 2004; LEMOS; RIET-CORREA, 2007; SANT´ANA et al., 2009; DUARTE et al., 2014), porém, há casos em que não se observam lesões (SANT´ANA et al., 2009). Ainda pode-se observar serosa intestinal e mucosa ruminal e abomasal avermelhadas e conteúdo do abomaso e intestino pastoso (FRADE et al., 2016).

Microscopicamente, evidencia-se vacuolização do neurópilo, particularmente nas lâminas intermediárias do córtex cerebral, com aumento dos espaços perineural e perivascular em ovinos (DUARTE et al., 2014; FRADE et al., 2016), acentuada tumefação e edema dos astrócitos em ovinos (DUARTE et al., 2014), necrose laminar do córtex cerebral (neurônios “vermelhos”), principalmente ao redor dos sulcos das circunvoluções, nas lâminas profundas e médias das camadas corticais de neurônios, hemorragias submeningeanas e infiltrado inflamatório composto por eosinófilos em bovinos (NAKAZATO; LEMOS; RIET-CORREA, 2000), acúmulo de “*gitter cells*”, principalmente ao redor dos vasos (SANTOS et al., 1983; CEBRA; CEBRA, 2004, SANT´ANA et al., 2009), gliose em estruturas como tálamo, hipocampo e colículos, espongirose e satelitose em ovinos (FRADE et al., 2016).

A infiltração por eosinófilos no sistema nervoso central é tipicamente encontrada em suínos, porém também foi observada em bovinos (NAKAZATO; LEMOS; RIET-CORREA, 2000), mas esta não deve ser considerada como critério para o diagnóstico, uma vez que os eosinófilos podem ser substituídos por macrófagos posteriormente. O ideal é a observação do histórico e a dosagem de sódio (DUARTE et al., 2014).

2.8.4 Diagnóstico

O histórico, os sinais clínicos e as lesões características são utilizados para diagnosticar a intoxicação por sal, mas a intoxicação deve ser confirmada ainda pela determinação das concentrações de sódio no líquor e no soro (LEMOS; RIET-CORREA, 2007; DUARTE et al., 2014). A determinação das concentrações de sódio no fluido ruminal, tecidos corporais, dieta e água também podem ajudar a estabelecer o diagnóstico (CEBRA; CEBRA, 2004).

2.8.5 Controle e profilaxia

Recomenda-se não ultrapassar 4% de sal na alimentação ou 0,3% na água fornecida a ruminantes; porém, concentrações inferiores podem ser tóxicas se houver restrição hídrica (CEBRA; CEBRA, 2004).

Deve-se assegurar fornecimento hídrico adequado com bebedouros que possibilitem o acesso simultâneo de 10 a 20% da quantidade total de animais do lote.

Deve-se evitar a adição de sal ao alimento concentrado, quando este já estiver disponível para consumo voluntário (RADOSTITS et al., 2012; DUARTE et al., 2014), e deve-se ter cuidado com a interrupção no fornecimento das misturas minerais, devendo-se reintroduzi-las gradativamente para evitar consumo excessivo (FRADE et al., 2016).

2.8.6 Relatos de intoxicação por cloreto de sódio (sal) no Brasil

A intoxicação por sal em caprinos foi observada em uma propriedade no município de Benevides - PA. De 191 caprinos, quatro adoeceram e nenhum morreu, porém no segundo surto que ocorreu no mesmo rebanho, após 30 dias, oito caprinos adoeceram e dois deles morreram. Os principais fatores predisponentes foram à ingestão excessiva de mistura mineral e a restrição hídrica. A evolução do quadro clínico nos caprinos variou de quatro a 24 horas, e no segundo surto, de seis a oito horas nos que morreram, e dois a três dias nos que se recuperaram. A dosagem de sódio no encéfalo de dois caprinos revelou valores elevados de 3073mg/kg e 3675mg/kg. A concentração sérica evidenciou 167mEq/l de sódio e 4,7mEq/l de potássio. Não foram encontradas lesões macro e microscópicas. (DUARTE, 2014).

Dois surtos de intoxicação por sal em bovinos foram registrados em um levantamento feito no Mato Grosso do Sul por excesso de sal fornecido. Os bovinos apresentaram sintomatologia nervosa e lesões histológicas que se caracterizavam por meningoencefalite eosinofílica. Nestes surtos não foi possível realizar a dosagem da concentração de sódio no líquido cefalorraquidiano (SOUZA et al., 2015).

Um surto de intoxicação por sal em um rebanho de ovinos da raça Dorper e Santa Inês foi relatado no Ceará, no qual, de 300 ovinos, 14 adoeceram e 11 morreram em aproximadamente 48 horas. Os ovinos recebiam, em cochos, pastagem nativa e soro de queijo de coalho à vontade, duas vezes ao dia. Além disso, os ovinos recebiam sal comum e água à vontade nos cochos. O soro também era oferecido a bovinos, caprinos e suínos, mas apenas os ovinos se intoxicaram. O diagnóstico neste surto foi concluído pela epidemiologia, sinais clínicos e achados anatomopatológicos em dois ovinos necropsiados (FRADE et al., 2016).

2.8.7 Surtos de polioencefalomalácia de causa desconhecida no Brasil

Casos de polioencefalomalácia ocorreram em três bovinos com idade de oito a 12 meses no Rio Grande do Sul. Apesar de não confirmada a causa exata da polioencefalomalácia, os autores acreditam que tenha ocorrido pela deficiência de tiamina, pois um dos bovinos doentes recuperou-se após o tratamento (SANTOS et al., 1983).

Trinta focos de polioencefalomalácia em bovinos foram diagnosticados no período de agosto de 1993 a outubro de 1997, em um levantamento feito no Mato Grosso do Sul e em São Paulo. Os sinais clínicos observados foram exclusivamente nervosos e a evolução variou de 12 horas a quatro dias. Os autores não distinguiram a causa específica que culminou, nestes surtos, com polioencefalomalácia (NAKAZATO; LEMOS; RIET-CORREA, 2000).

Foram relatados sete surtos de polioencefalomalácia em caprinos e três surtos em ovinos no semi-árido nordestino. Apenas em um dos surtos, pôde-se estabelecer a causa de intoxicação, devido aos ovinos terem recebido à vontade uma mistura múltipla contendo 1,3% de flor de enxofre. O curso clínico variou de dois a 15 dias (LIMA et al., 2005).

Em um levantamento com 31 casos de polioencefalomalácia em bovinos diagnosticados em dois laboratórios de Anatomia Patológica, 13 casos eram oriundos do

Rio Grande do Sul e 18 do Centro-Oeste brasileiro. A duração dos sinais clínicos variou de 12 horas a oito dias. Em nenhum dos casos houve suspeita de intoxicação por sal (SANT'ANA et al., 2009).

2.9 Intoxicação por cobre

2.9.1 Conceito e epidemiologia

O cobre é um elemento essencial por atuar como componente de muitas metaloproteínas como a ceruloplasmina, a superóxido dismutase e a citocromo oxidase (TOKARNIA et al., 2002). A maior disponibilidade desse elemento para os animais encontra-se em sais de sulfato, carbonato e nitrato (FERREIRA et al., 2008).

A toxicidade do cobre depende não somente do excesso do cobre ingerido, mas também da interação com o molibdênio e sulfatos no rúmen. Estes propiciam a síntese microbiológica de tiomolibdatos, os quais podem ligar-se fortemente ao cobre, impossibilitando-o de ser absorvido (BRADLEY, 1993). Dietas ricas em zinco também interagem com o cobre por aumentarem a síntese de metalotioneína do enterócito (FERREIRA et al., 2008).

Entre os ruminantes, a espécie ovina é a mais sensível à intoxicação pelo cobre (CARDOSO et al., 2014). Os fatores de manejo predisponentes à intoxicação por cobre em ovinos relacionam-se ao consumo de concentrados e misturas minerais formulados para bovinos, ou a erros de cálculo nas dietas, os quais podem resultar em oferta excessiva ao animal e toxicidade crônica (RIET-CORREA et al., 1989; BANDINELLI et al., 2013).

Outras fontes de intoxicação por cobre incluem a contaminação de pastagens por emanções de indústrias, fornecimento de grãos tratados com agentes antifúngicos que contêm cobre (RADOSTITS et al., 2012), ingestão de resíduos de aves (cama de frango) que foram tratadas com sulfato de cobre (TOKARNIA et al., 2000) e pastejo em pomares de macieiras e videiras pulverizadas com compostos à base de cobre (RIBEIRO et al., 1995; RIBEIRO et al., 1997; CARDOSO et al., 2014).

2.9.2 Patogênese

Após a ingestão, o cobre é absorvido principalmente no intestino delgado e seu transporte pela mucosa intestinal é controlado pela metalotioneína. Ao passar pela mucosa intestinal, o cobre liga-se à albumina e é transportado ao fígado para ser incorporado à ceruloplasmina, podendo desta forma se distribuir para todo organismo (FERREIRA et al., 2008).

A intoxicação cúprica pode ser dividida nas formas aguda (decorrente da ingestão abrupta de grandes quantidades de cobre em um curto espaço de tempo) e a intoxicação cúprica acumulativa (onde o depósito de cobre hepático é progressivo, e pode durar de meses a anos) (RADOSTITS et al., 2012).

Em relação à intoxicação aguda, o cobre passa para o abomaso e para os intestinos na sua forma ionizável, combina-se com estruturas da mucosa e provoca severa gastroenterite, hemorragias e choque grave (BRADLEY, 1993).

Na intoxicação cúprica acumulativa, o cobre se acumula nos hepatócitos e nos seus lisossomos, o que faz com que estes aumentem de volume. Ao atingir o limiar máximo, ocorre a morte celular difusa e liberação do cobre. O cobre livre se desloca para a corrente circulatória onde, após entrar nas hemácias, oxida a glutatona, substância responsável pela integridade destas células, o que resulta em intensa hemólise, culminando em um quadro de anemia (RADOSTITS et al., 2012). A hemoglobina livre aumentará a produção de bilirrubina, a qual se acumulará nos tecidos, o que resulta em um acentuado quadro de icterícia (FERREIRA et al., 2008).

No decorrer da passagem do cobre, radicais livres liberados, lisozimas e a hemoglobina filtrada pelos rins provoca um intenso quadro lesivo nos glomérulos e túbulos renais, o que resulta em marcada insuficiência renal, sendo esta a principal causa da morte (SOARES, 2004).

Outra classificação divide a intoxicação por cobre em primária ou secundária. A primária é causada pela ingestão de alimentos contendo altas concentrações de cobre. A intoxicação secundária inclui a intoxicação crônica fitógena (devido à ingestão de pastagens com baixas concentrações de molibdênio, mesmo com a ingestão de cobre normal) e a hepatógena, na qual o cobre, ingerido em concentrações normais, se acumula em consequência de lesões hepáticas causadas pela ingestão de plantas tóxicas que contêm alcaloides ou micotoxinas que causam dano hepático (TOKARNIA et al., 2012).

2.9.3 Quadro clínico-patológico

A fase aguda da intoxicação por cobre desencadeia sinais de gastroenterite severa, com dor abdominal, diarreia, anorexia, desidratação, choque, taquipneia, taquicardia, fasciculação e rigidez muscular generalizada, decúbito lateral ou esternal e morte. Quando os animais sobrevivem ao quadro digestivo evoluem para a fase crônica caracterizada por hemólise e hemoglobinúria (BANDINELLI et al., 2013; MIGUEL et al., 2013).

Em casos observados no Brasil foram relatados sinais clínicos de debilidade geral, incoordenação, mucosas pálidas, decúbito lateral (ROSA; GOMES, 1982), apatia, anorexia, icterícia, hemoglobinúria (RIET-CORREA et al., 1989; RIBEIRO et al., 1995; RIBEIRO et al., 1997; TOKARNIA et al., 2000; CASTRO et al., 2007; HEADLEY et al., 2001; CARDOSO et al., 2014), fezes líquidas, fétidas e escuras (RIET-CORREA et al., 1989), ou fezes secas e com muco (CARDOSO et al., 2014) e andar cambaleante (RIBEIRO et al., 1995).

À necropsia observa-se icterícia generalizada, presença de líquido seroso nas cavidades, fígado friável de cor amarelada ou laranja, urina de cor escura (ROSA; GOMES, 1982; RIET-CORREA et al., 1989; RIBEIRO et al., 1995; LEMOS et al., 1997; TOKARNIA et al., 2000; CASTRO et al., 2007; HEADLEY et al., 2008; BANDINELLI et al., 2013; CARDOSO et al., 2014; REIS et al., 2015), intensa coloração amarela da gordura abdominal, fígado com aspecto de noz-moscada (ROSA; GOMES, 1982), petéquias no epicárdio (TOKARNIA et al., 2000), petéquias e sufusões na mucosa da bexiga (REIS et al., 2015), amolecimento do baço (HEADLEY et al., 2008), edema pulmonar, esplenomegalia (CARDOSO et al., 2014), mucosa abomasal congesta e com pequenas erosões (MINERVINO et al., 2009).

À microscopia observam-se hepatócitos tumefeitos, com vacuolização, retenção biliar, proliferação de células dos ductos biliares e discreta fibrose (RIET-CORREA et al., 1989; RIBEIRO et al., 1995; RIBEIRO et al., 2007; MINERVINO et al., 2009; CARDOSO et al., 2014; REIS et al., 2015), necrose predominantemente centrolobular (TOKARNIA et al., 2000; HEADLEY et al., 2008), ou periacinar (CASTRO et al., 2007; RIBEIRO et al., 2007), ou sem padrão zonal (MIGUEL et al., 2013). Nos rins observa-se espessamento das cápsulas de Bowman com acúmulo de material eosinofílico, presença de cilindros granulares avermelhados ricos em hemoglobina (RIET-CORREA et al., 1989; RIBEIRO et al., 2007), degeneração e necrose do epitélio tubular (RIBEIRO et al., 1995; TOKARNIA et al., 2000), e necrose em nódulos

linfóides esplênicos. Ainda pode-se evidenciar necrose de neurônios, associado a edema da substância cinzenta e edema de astrócitos (TOKARNIA et al., 2000; HEADLEY et al., 2008).

2.9.4 Diagnóstico

O diagnóstico de intoxicação por cobre deve ser baseado nos achados epidemiológicos, clínicos, anatomopatológicos e laboratoriais (MINERVINO et al., 2007).

Os indicadores precoces de que está ocorrendo acúmulo hepático de cobre são as alterações detectadas nos níveis séricos das enzimas gama glutamil transferase (GGT), transaminase glutâmico-oxalacética (AST) e sorbitol desidrogenase (SDH), além das dosagens de creatinina e ureia.

Os exames de urina indicam hemoglobinúria, proteinúria, glicosúria, hipostenúria e intensa quantidade de cilindros granulosos no decorrer da primeira semana após o início da crise hemolítica (ANTONELLI, 2007; MINERVINO et al., 2007; FERREIRA et al., 2008).

O método de diagnóstico, a partir da determinação dos níveis de cobre em amostras de fígado ou rim, indica valores acima de 500mg/g e 80mg/g, respectivamente, e são considerados tóxicos (RADOSTITS et al., 2012).

Para auxiliar no diagnóstico microscópico, pode-se utilizar a técnica histoquímica pelo ácido rubeânico ou coloração de rodanina em fragmentos de fígado e rins. Espera-se evidenciar grânulos de coloração marrom no citoplasma de macrófagos, hepatócitos e células dos túbulos renais (RIBEIRO et al., 2007; REIS et al., 2015).

2.9.5 Controle e profilaxia

Para prevenir a intoxicação por cobre em ovinos, inclui-se o uso de ração em concentração adequada não excedendo o limite de 10mg/kg de cobre, e o uso de minerais não excedendo a 0,1% de cobre (ROSA; GOMES, 1982; CASTRO et al., 2007).

Não recomenda-se o uso do bagaço de uva para a alimentação de ruminantes, assim como, o pastoreio em pomares de maçã (RIBEIRO et al., 2007; CARDOSO et al., 2014; REIS et al., 2015), por conta da aspersão de fungicida à base de cobre nestas

culturas. Em um estudo, o bagaço de uva foi retirado da alimentação dos ovinos e não houve mais mortes (REIS et al., 2015).

Um estudo realizado por Antonelli et al. (2007) revelou que o uso de sal mineral com molibdênio promoveu uma redução de 40% na mortalidade de ovinos que receberam dietas ricas em cobre.

2.9.6 Relatos de intoxicação por cobre no Brasil

Um surto de intoxicação por cobre em ovinos foi relatado no Mato Grosso do Sul pela ingestão de suplemento mineral que continha cobre em excesso. Nesse surto morreram 15 ovinos de um rebanho de aproximadamente 150, em um período de 30 dias. Segundo os autores, os ovinos ingeriram 43mg de cobre por dia, através da forrageira e suplemento mineral. Nas análises do fígado havia 584mg/kg de cobre na matéria seca (ROSA; GOMES, 1982).

Um rebanho de ovinos estabelecidos em quatro estabelecimentos no Rio Grande do Sul era alimentado com ração comercial para bovinos, de diferentes marcas e procedências. A análise dos níveis de cobre em fígados e rins de cinco ovinos afetados variou de 489 a 1760mg/kg e 60 a 470mg/kg na matéria seca, respectivamente. A concentração de cobre também estava aumentada na ração (RIET-CORREA et al., 1989).

No Rio Grande do Sul um surto de intoxicação por cobre ocorreu em um rebanho de 120 ovinos sem raça definida, que pastejavam em um pomar de macieiras pulverizadas com solução de sulfato de cobre. Os ovinos ainda pastavam trevo branco (*Trifolium repens*), no qual as concentrações de molibdênio são baixas. Morreram 21 ovinos (17,5% do rebanho). A concentração de cobre encontrada na pastagem foi de 60mg/kg, assim como a análise do fígado e rins, revelou 1313 e 300mg/kg, respectivamente (RIBEIRO et al., 1995).

Em São Paulo a intoxicação por cobre foi relatada em duas ovelhas que morreram após serem alimentadas com ração de coelho e sais minerais designados para vacas. À necropsia, os ovinos apresentaram hepatopatia e nefropatia. As concentrações de cobre hepático foram de 414mg/kg. A insuficiência hepática e a anemia hemolítica causaram a morte nestas duas ovelhas (MAIORKA et al., 1998).

Um surto de intoxicação por cobre foi relatado em ovinos da raça Corriedale em São Paulo. Os ovinos apresentavam lesões podais e foram tratados com antibiótico e

solução de sulfato de cobre a 5% nas patas acometidas. Alguns ovinos beberam a água utilizada no pedilúvio e se intoxicaram. Um agravamento consistiu no fato dos ovinos ficarem privados de água por mais de 17 horas. De 27 ovelhas, 16 adoeceram e destas 10 morreram. A ingestão de solução de cobre causou uma lesão gastrointestinal intensa que resultou em úlceras, petéquias e equimoses na mucosa. Os valores sanguíneos de AST, GGT, ureia e creatinina sanguínea estavam elevados (ORTOLANI; ANTONELLI, SARKES, 2004).

Um surto de intoxicação em um rebanho de ovelhas foi relatado por Rodrigues et. (2004), em Bento Gonçalves – RS. De 98 ovelhas, 45 morreram em quatro semanas. As ovelhas eram alimentadas com cama de frango e polpa cítrica, além de milho e soja. As quantidades de cobre encontradas no fígado e nos rins de uma ovelha foram de 1518mg/kg e 262mg/kg, respectivamente. As análises da quantidade de cobre da cama de frango e da polpa cítrica foram de 171mg/kg e 40mg/kg, respectivamente (RODRIGUES et al., 2004).

Fornecimento de ração concentrada e peletizada de bovinos de leite a ovinos foram as causas de intoxicação por cobre em São Paulo. No total, seis de 20 ovinos morreram. Níveis elevados de cobre foram detectados mediante espectrofotometria de absorção atômica, no soro, fígado e rins de dois ovinos acometidos e na ração fornecida (20mg/kg). Os níveis de cobre no soro das duas ovelhas variaram de 22 a 315mg/kg, no fígado de 390 a 440mg/kg e no rim de 230 a 280mg/kg. Acúmulos de cobre foram demonstrados nos hepatócitos e macrófagos hepáticos pela coloração de rodanina (CASTRO et al., 2007).

Ovinos introduzidos com o objetivo de controlar o crescimento da pastagem em um pomar de videiras foram intoxicados por cobre no Rio Grande do Sul. O pomar era aspergido anualmente com sulfato de cobre a 2%, para controle de pragas, e o solo foi adubado com cama de aviário. Além disso, a ração fornecida aos ovinos era formulada para bovinos e continha 18mg/kg de cobre. A AST no soro de seis ovinos variou de 48,8 a 403,3UI/L. A concentração de cobre encontrado na cama aviária, bagaço de uva, pastagem e concentrado foram de 637, 158, 86 e 18mg/kg, respectivamente. Ainda foi realizada a coloração pelo ácido rubeânico que resultou positiva (RIBEIRO et al., 2007).

A intoxicação por cobre em ovinos foi relatada no Paraná devido à ingestão de um suplemento mineral, comercialmente preparado, destinado aos bovinos por quase um ano antes do primeiro caso observado, e resultou na morte de sete dos 14 ovinos

afetados. A avaliação toxicológica do fígado revelou 1314,42mg/kg de matéria seca de cobre (HEADLEY et al., 2008).

Foram relatados 21 casos de intoxicação crônica por cobre em um levantamento realizado pelo laboratório de patologia da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)- RS. Os ovinos haviam sido suplementados com concentrado para exposição agropecuária (intoxicação crônica primária). As concentrações de cobre foram avaliadas na ração de três ovinos. Em um deles havia 10mg/kg de cobre e em outros dois havia 120mg/kg de cobre (RISSI et al., 2010).

No Rio Grande do Sul, a intoxicação por cobre foi relatada em ovinos da raça Santa Inês, pela introdução do sal mineral comercial para bovinos na dieta dos ovinos. A coloração pelo ácido rubeânico resultou positiva (BANDINELLI et al., 2013).

Um ovino proveniente de um rebanho com 400 animais da raça Texel, foi suplementado com sal mineral destinado a bovinos por oito meses. A mistura mineral bovina continha 1250mg/kg de cobre, porém é possível que a quantidade de cobre na dieta fosse superior, devido à provável presença desse mineral no solo e na gramínea *Brachiaria brizanta* consumida pelos ovinos. As concentrações de cobre no fígado e rins foram de 1850mg/kg e 72mg/kg, respectivamente (MIGUEL et al., 2013).

Foram relatados 15 surtos de intoxicação por cobre em ovinos em Santa Catarina. Desses, quatro surtos ocorreram em ovinos que se alimentavam de azevém e trevo branco em meio às macieiras aspergidas com oxiclureto de cobre e calda bordalesa (sulfato de cobre, cal e água). Em cinco surtos, a intoxicação ocorreu devido ao excesso do teor de cobre no sal mineral fornecido. Três surtos foram associados ao pastejo dos ovinos em área com trevo vermelho, justificado pela baixa concentração de molibdênio. Em dois surtos, a intoxicação ocorreu devido ao consumo de ração com cobre, no primeiro foi fornecido aos ovinos 1,5kg de ração enriquecida com 50mg de Cu/kg e no segundo foi fornecido ração para aves, à vontade, com teor de cobre variando entre oito e 26mg/kg. Outro surto ocorreu devido ao descarte de 60kg de sulfato de cobre na pastagem. Nos demais surtos não foram identificados à origem da intoxicação por cobre (CARDOSO et al., 2014).

Um rebanho de 75 ovinos alimentados com bagaço de uva, pasto nativo e farelo de milho foram intoxicados por cobre no Rio Grande do Sul. No intervalo de um mês, registrou-se a morte de 15 ovinos da raça Texel. A dosagem do cobre nos fígados revelaram valores de 1848µg/g em um ovino e 1000 µg/g para outro ovino. O bagaço de

uva apresentou concentração de 197µg/g. A coloração pelo ácido rubeânico resultou positiva nos ovinos intoxicados (REIS et al., 2015).

Um rebanho de 100 ovinos suplementados com sal mineral à vontade para bovinos foi intoxicado por cobre no Pará, e 25 deles morreram. As análises das amostras de sal revelaram 4127,3mg/kg, 1924mg/kg e 1796mg/kg na matéria seca do fígado de três ovinos necropsiados (BARBOSA et al., 2000).

Dois surtos de intoxicação por cobre foram descritos, um em ovinos no município de Mossoró, RN e o outro em ovinos e caprinos no município de Icapuí, CE. No primeiro surto, os ovinos eram alimentados com dieta à base de pastagem nativa e suplementados com cama de frango. Aproximadamente dois meses após o início da oferta de cama de frango, seis dos ovinos adoeceram. No segundo surto os ovinos e caprinos eram alimentados com cama de frango misturada com farelo de milho e torta de algodão nos últimos três meses. Nestes casos, a evolução clínica até o óbito variou entre um a oito dias, mas nenhum caprino foi afetado pela doença. A análise dos níveis de cobre por espectrometria de absorção atômica em duas ovelhas mostrou 730,1 e 1526,5mg/kg no fígado e 485,1 e 519,4 mg/kg nos rins (CÂMARA et al., 2016).

Intoxicação por cobre foi registrada em ovinos a partir do fornecimento de sal mineral de bovinos e pelo fornecimento de grãos de cereais com alto teor de cobre, em vários municípios de Santa Catarina (GAVA, comunicação pessoal, 2017).

Demais surtos de intoxicação por cobre em ovinos em Santa Catarina foram observados a partir da aspersão de sulfato de cobre em macieiras (Água Doce – SC), por consumo acidental de sacas contendo sulfato de cobre (Lages – SC) e por consumo de trevo branco (*Trifolium repens*) (Curitibanos – SC) (GAVA, comunicação pessoal, 2017).

Intoxicação experimental por cobre em ovinos foi realizada pela administração de sulfato de cobre nas doses de 15, 30, 60 e 120mg/kg de PV, até surgirem os primeiros sinais da intoxicação. Foram evidenciadas elevações dos níveis de AST e GGT e valores de cobre entre 1097,5 e 1366,9mg/kg hepático (LEMOS et al., 1997).

Em São Paulo, Minervino et al. (2007) induziram a intoxicação experimental por cobre em bovinos mestiços, pela administração diária de sulfato de cobre pentahidratado (CuSO₄.5.H₂O) no rúmen, através de injeção por cânula ruminal. A dose inicial utilizada foi de 2mg/kg/PV, sendo esta acrescida de mais 2mg/kg/PV a cada semana, até o aparecimento de quadro de intoxicação, ou até o final do experimento, após sete quinzenas. Valores de amostra de fígado revelaram 4389 e 4901mg/kg (bovinos com

sinais clínicos atípicos) e 3987mg/kg (bovinos com sinais clínicos típicos). Havia ainda aumento na atividade das enzimas GGT, AST, concentrações séricas de ureia e cobre sanguíneo.

Em São Paulo, Minervino et al. (2009), suplementaram o cobre, experimentalmente, a bubalinos jovens da raça Murrah, através de administração diária de solução aquosa, por meio de fistula ruminal. A dose diária inicial era de 2mg de Cu/kg/PV ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), durante sete dias, sendo esta dose de cobre aumentada em 2mg/kg/PV a cada semana, até o término do experimento (105 dias). Os valores de cobre hepático e sérico dos búfalos foram de 2053; 2051mg/kg e 48,3; 20,5 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Local

Este estudo foi realizado nas dependências da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ) /Anexo I do Instituto de Veterinária (IV) / Setor de Anatomia Patológica (SAP).

3.2 Tipo de estudo

O estudo foi observacional e descritivo, com o objetivo de levantar dados sobre intoxicação por substâncias químicas e minerais em ruminantes.

3.3 Amostras e espécies

Foram reavaliados todos os casos diagnosticados e encaminhados ao SAP/UFRRJ durante 64 anos, no período compreendido entre 1953 e 2017, através de uma leitura criteriosa dos históricos, laudos de necropsias e lâminas, provenientes de material emblocado em parafina, coletado de necropsias e de biópsias, procedentes de bovinos, caprinos, ovinos e bubalinos com histórico de intoxicação por substâncias químicas e minerais.

As amostras (necropsias e biópsias) foram encaminhadas de todo o estado do Rio de Janeiro e de diversos estados de diferentes regiões do Brasil.

3.4 Procedimentos

Para a análise dos laudos de necropsia e de biópsia foram levantados dados epidemiológicos referentes à espécie, raça, sexo, idade e procedência dos animais afetados, além de informações sobre histórico, quadro clínico e achados anatomopatológicos.

Foram separados os fragmentos de diversos órgãos emblocados em parafina de casos retrospectivos, provenientes de ruminantes com suspeita clínica de intoxicação por substâncias químicas e minerais. Os blocos parafinados foram novamente cortados

com auxílio de um micrótomo na espessura de 5µm e corados pela técnica de Hematoxilina-Eosina (HE).

A histoquímica foi utilizada como ferramenta para esclarecer alguns diagnósticos. Em casos suspeitos de intoxicação por antibióticos ionóforos, fragmentos de musculatura estriada esquelética e cardíaca foram corados pelo tricrômico de masson. Para a visualização do cobre depositado em amostras de fígado nos casos suspeitos de intoxicação por este mineral utilizou-se a coloração pelo ácido rubeânico, e nos casos suspeitos de intoxicação por chumbo utilizou-se a coloração por Ziehl-Neelsen

Os diagnósticos definitivos foram realizados com base na associação dos achados epidemiológicos, clínicos, anatomopatológicos, e em alguns casos por exames toxicológicos. Naqueles casos, que por ventura, não foi possível revisar as lâminas, foram considerados os diagnósticos morfológicos que constam dos protocolos originais.

Posteriormente, os dados clínico-epidemiológicos e anatomopatológicos foram compilados, e os diagnósticos agrupados segundo os grupos de substâncias químicas e minerais que cursaram como fonte de intoxicação em ruminantes. Após a análise, os dados foram organizados e transmitidos na forma de tabelas e gráficos e de forma descritiva.

3.5 Substâncias estudadas

As substâncias químicas e minerais correspondem aos casos de intoxicação natural, de casos isolados ou de surtos, e ou por indução experimental, todos pertencentes ao material do arquivo SAP/UFRRJ. As substâncias químicas selecionadas foram: avermectinas (abamectina e doramectina), organofosforados, derivados cumarínicos, chumbo, arsênico, ureia, antibióticos ionóforos, cloreto de sódio e cobre.

4. RESULTADOS

Durante 64 anos (1953-2017), foram diagnosticados no SAP/UFRRJ, casos de intoxicação por substâncias químicas e minerais em ruminantes (bovinos, caprinos, ovinos e bubalinos). No total foram 16 surtos, 27 casos isolados de intoxicação de natureza acidental e três casos de intoxicação experimental, o que culminou na intoxicação de 397 ruminantes.

Dos 397 ruminantes acometidos, 87,2% eram da espécie bovina, enquanto os 12,8% corresponderam a ovinos, bubalinos e caprinos (Gráfico 1). O detalhamento das espécies acometidas e suas respectivas intoxicações estão elencadas no Quadro 1. Dentre as substâncias químicas e minerais diagnosticadas neste estudo, destacaram-se as intoxicações por cobre, arsênico, antibióticos ionóforos, abamectina, ureia, organofosforados, substância de natureza desconhecida, sal, derivados cumarínicos, chumbo e doramectina. A frequência absoluta e percentual das substâncias químicas e minerais diagnosticados neste estudo encontram-se no Gráfico 2.

Quadro 1. Intoxicação por substâncias químicas e minerais por espécies acometidas, diagnosticados no Setor de Anatomia Patológica da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, entre 1953 e 2017.

Substância química e mineral	Bovinos		Caprinos		Ovinos		Bubalinos	
	Acidental	Experimental	Acidental	Experimental	Acidental	Experimental	Acidental	Experimental
Abamectina	16	9	-	-	-	-	-	-
Doramectina	-	2	-	-	-	-	-	-
Organofosforados	16	-	-	-	-	-	-	-
Derivados cumarínicos	6	-	-	-	-	-	-	-
Arsênico	109	-	-	-	-	-	-	-
Chumbo	4	-	-	-	-	-	-	-
Ureia	13	1	-	-	-	-	4	-
Antibióticos ionóforos	4	-	-	-	12	-	16	-
Cloreto de sódio	-	-	-	-	8	-	-	-
Cobre	154	-	1	-	10	-	-	-
Natureza desconhecida	12	-	-	-	-	-	-	-
Total		346		1		30		20

- ausência de casos.

Gráfico 1. Frequência absoluta e porcentual das espécies acometidas por intoxicações por substâncias químicas e minerais, diagnosticadas no Setor de Anatomia Patológica da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, entre 1953 e 2017.

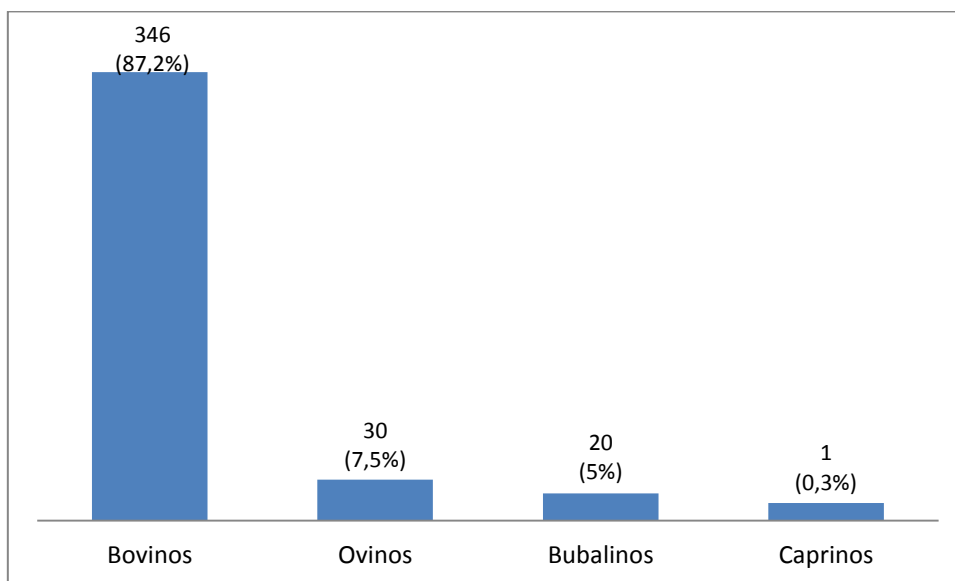
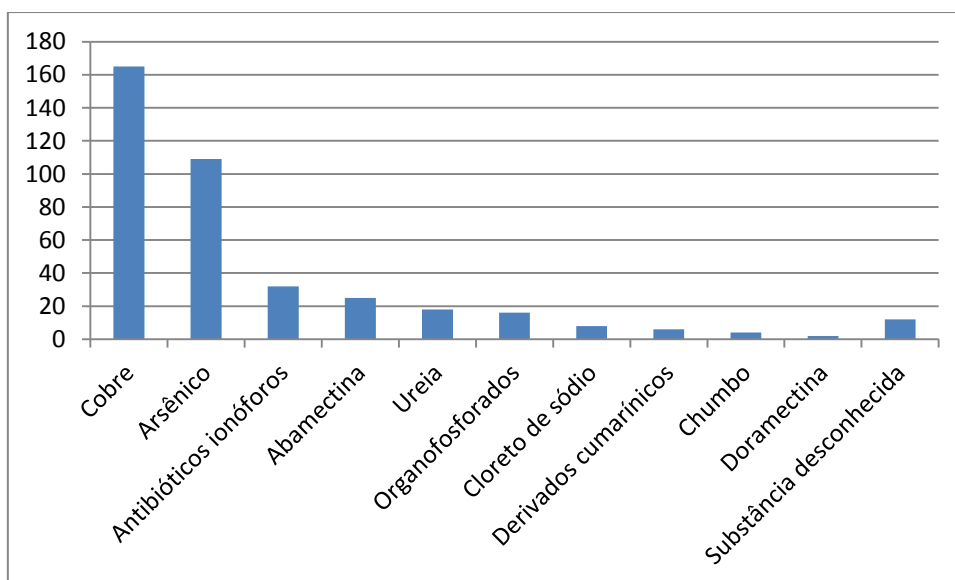


Gráfico 2. Frequência absoluta de ruminantes intoxicados por substâncias químicas e minerais, diagnosticados no Setor de Anatomia Patológica da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, entre 1953 e 2017.



4.1 Casos de intoxicação por avermectinas encaminhados ao SAP/UFRRJ

4.1.1 Casos acidentais/ surtos de intoxicação por abamectina

Em uma fazenda em Rondon do Pará, PA, um lote de 36 bezerros, sendo 20 fêmeas e 16 machos com idades entre oito e 10 meses, e pesos entre 80 e 150 kg foram vermifugados com 5ml de abamectina. Dos 36 bezerros, 12 tiveram sinais de intoxicação que variavam de leve a grave, e dois bezerros que apresentaram sinais mais graves de incoordenação e tremores musculares morreram 12 horas após a administração. A manifestação dos sinais clínicos se iniciou cinco horas após a administração. Os demais animais foram se recuperando paulatinamente, e cinco dias após estavam todos recuperados. Não foram evidenciadas alterações macro e microscópicas significativas nos dois bezerros necropsiados.

Outro caso de intoxicação por abamectina ocorreu em Nova Timboteua, PA, onde quatro bezerros de sete meses foram vermifugados com abamectina, usando-se seringa sem graduação. Os bezerros apresentaram incoordenação, tremores musculares, sialorreia, espasticidade de membros posteriores, apatia, nistagmo, abdução de membros torácicos e protusão da língua (Figuras 1 e 2). Dos animais vermifugados, dois morreram e foram necropsiados, porém não foram identificadas alterações macro e microscópicas importantes.

4.1.2 Casos de intoxicação experimental por abamectina

No município de Seropédica, RJ, foram realizados experimentos com abamectina por via subcutânea, em doses únicas ou repetidas, em nove bezerros, machos, mestiços da raça Holandesa, com idades aproximadas de dois a oito semanas. Todos os bezerros adoeceram, sendo que cinco recuperaram-se e quatro morreram (Quadro 2).

Quadro 2. Delineamento experimental e desfecho na intoxicação por abamectina em bezerros.

Animal	Idade (dias)	Peso (kg)	Nº de adminis trações	Dose terapêutica (ml)	Dose diária (ml)	Início dos sinais clínicos após a 1ª administração	Evolução	Desfecho
1	15	49,0	21	0,5	0,49 ^a	1h	21 dias	Recuperou-se
2	18	47,0	11	1	0,94 ^a	1h	11 dias	Morreu
3	16	44,5	1	1	0,89 ^b	4h45min	99h34min	Recuperou-se
4	16	42,5	1	5	4,25 ^b	10h24min	11 dias	Recuperou-se
5	19	40,0	1	5	4,00 ^b	1h30min	94h20min	Recuperou-se
6	15	41,9	1	6	5,04 ^b	50min	33h20min	Morreu
7	15	52,0	1	7,5	7,80 ^b	2h20min	20h50min	Morreu
8	20	43,0	1	10	8,60 ^b	12h	13h45min	Morreu
9	56	55,0	1	10	11,0 ^b	4h16min	13h20min	Morreu

^a Dose repetida; ^b Dose única

Foram observados hiperexcitabilidade; hipotonia muscular generalizada; depressão progressiva; desequilíbrio; tendência a quedas; fasciculações musculares intermitentes e generalizadas; sensibilidade superficial por picadas com agulha fina, por vezes retardada, por vezes aumentada; resposta à dor profunda por pinçamento, ora ausente, ora retardada, ora aumentada; hiperestesia; aumento da sensibilidade da face; dispneia; reflexo de sucção retardado ou ausente; disfagia; salivação; paresia da língua; lacrimejamento; ausência de reflexo pupilar; paresia, hipotonia muscular, dismetria, cambaleio do corpo, abdução exagerada, cruzamento dos membros, flexão dos membros com apoio das pinças, arrastar das pinças ao caminhar, instabilidade, apatia, sonolência, tendência ao decúbito, permanência em decúbito lateral, instabilidade da cabeça, apoio da cabeça no solo e movimentos de lateralidade da cabeça. Não foram observadas alterações macro ou microscópicas importantes.

4.1.3 Casos de intoxicação experimental por doramectina

Foram realizados experimentos com a administração de doramectina no município de Seropédica, RJ, em dois bezerros mestiços das raças Gir e Holandês. Um dos bezerros de 19 dias de idade recebeu, por via subcutânea, em dose única, 5ml de doramectina. Outro bezerro de 21 dias de idade recebeu, por via subcutânea, em dose

única, 8,4ml de doramectina. No primeiro bezerro foi observada discreta apatia, tendência ao decúbito, abdução exagerada dos membros torácicos e rigidez dos membros pélvicos, porém, no dia seguinte à administração da doramectina, o bezerro não teve mais sinais clínicos e retornou para seu respectivo rebanho, o qual foi observado por mais cinco dias, sem que lá demonstrasse qualquer alteração clínica. O segundo bezerro apresentou taquipneia, ranger de dentes frequentes, contrações musculares generalizadas, rápidas e intermitentes, hiperexcitabilidade, discreta incoordenação, abdução exagerada dos membros, tendência ao decúbito, opistótono ou cabeça voltada para o flanco. Esses sinais estiveram presentes durante três dias e cessaram. Após quatro dias o bezerro retornou para seu rebanho de origem.

4.2 Casos de intoxicação por organofosforados encaminhados ao SAP/UFRRJ

4.2.1 Casos acidentais/ surtos de intoxicação por organofosforados

Foram registradas 16 mortes de intoxicação por organofosforados em bovinos com evolução aguda (11 vacas e cinco bezerros) em um período de oito dias. O surto ocorreu em Resende, RJ, onde o rebanho era formado por 74 bovinos da raça Holandesa, criados em sistema semi-extensivo. À inspeção da fazenda observou-se que organofosforados eram usados sobre os sacos de arroz e milho para controlar insetos e que, resíduos de milho e arroz desse depósito, muitas vezes, contaminados por organofosforados, eram usados para alimentar o gado. Notou-se ainda que produtos à base de organofosforados eram armazenados próximos aos grãos estocados, o que possibilitava contaminações acidentais.

Os sinais clínicos resultaram em sialorreia, andar cambaleante, paralisia flácida dos membros e da cauda, incapacidade de retrain a língua após tração manual, atonia ruminal, respiração ofegante, decúbito lateral, movimentos de pedalagem e morte. A evolução variou de poucas horas a dois dias.

À necropsia, não foram observadas alterações macroscópicas significativas. À microscopia, verificaram-se hemorragia bronquial e congestão pulmonar, e congestão e hemorragia na região medular renal. Havia dilatação de criptas intestinais com epitélio aplainado e acúmulo de muco. No baço, verificaram-se hemorragia acentuada e difusa e hemossiderose.

Nas amostras de fígado e rim de um bezerro de um ano enviados para exame toxicológico foram encontrados organofosforados (Forate, Paration, Malation, Triclorfon e Clorpirifós), na concentração de 120mg/kg. As amostras foram submetidas aos métodos de cromatografia em camada delgada, cromatografia gasosa e análise química.

4.3 Casos de intoxicação por derivados cumarínicos encaminhados ao SAP/UFRRJ

4.3.1 Casos acidentais/ surtos de intoxicação por derivados cumarínicos

Um surto de intoxicação por derivado cumarínico ocorreu em bovinos confinados, no município de Seropédica, RJ, no qual seis bovinos adoeceram e três morreram (duas vacas e um touro) de um total de 43 animais.

Os principais sinais clínicos consistiram em apatia (5/6), sialorreia (5/6), anorexia (5/6), diarreia aquosa e/ou sanguinolenta (4/6), redução dos movimentos ruminais (2/6), coágulos na cavidade oral e ânus (1/6), decúbito esterno-abdominal (2/6), cabeça voltada para o flanco (2/6), instabilidade ao levantar e caminhar (1/6), incoordenação (4/6), respiração superficial, de baixa amplitude e predominantemente abdominal (1/6) e exsudato catarral/sanguinolento nasal bilateral (1/6). Esses sinais clínicos variaram em intensidade de moderados a graves, e a evolução variou de 19 a 116 horas.

À necropsia dos três bovinos foram encontradas, principalmente, hemorragias de intensidade e formas diversas, desde petéquias, víbices, equimoses e sufusões, até coágulos e grandes coleções hemorrágicas cavitárias, que envolviam vários órgãos. Em resumo foram encontrados: mucosas oculares cianóticas; coágulos na boca e esfíncter anal; narinas com muco e sangue; tecido subcutâneo com equimoses e sufusões; hematomas perilaríngeos; laringe e faringe com equimoses; traqueia com equimoses na parede e espuma avermelhada; tireoide difusamente hemorrágica; pulmão com enfisema subpleural, alveolar e interlobular, parênquima difusamente vermelho e de aspecto “armado”, “borrachudo”, com áreas de hemorragias e atelectasia e aspecto “marmóreo”; coração com líquido sanguinolento no saco pericárdico, petéquias e equimoses no pericárdio, epicárdio (principalmente na base) e endocárdio com equimoses e sufusões, mais acentuadas no ventrículo esquerdo; baço com superfície irregular, de aspecto rugoso, com equimoses subcapsulares e petéquias e sufusões difusas; omento e vasos

mesentéricos congestos; fígado congesto; vesícula biliar repleta, com parede edemaciada e com equimoses e sufusões; rúmen com hemorragias na serosa e na base das papilas e mucosa hiperêmica; retículo com grandes áreas hiperêmicas; omaso aumentado de volume e firme, conteúdo ressecado, com numerosas equimoses na serosa e subepiteliais, e folhas com congestão e equimoses; abomaso com víbices subserosas e petéquias na mucosa; intestinos repleto de muco, com áreas irregulares avermelhadas; parede edemaciada, petéquias e equimoses na serosa e conteúdo líquido sanguinolento; rim com equimoses no tecido perirrenal, áreas irregulares e avermelhadas na cortical e medular congesta; músculos intercostais e glúteos com equimoses; bexiga com edema e petéquias; cornos uterinos difusamente avermelhados e com conteúdo mucoso.

Os exames histopatológicos revelaram alterações hemorrágicas correspondentes às encontradas na macroscopia.

A análise toxicológica (química e cromatográfica) revelou a presença de derivados cumarínicos (warfarina, bromadiolone e bromadifacoum) nos conteúdos do rúmen, retículo, omaso e abomaso, no fígado e rim, e na cevada (coletada diretamente do cocho) que estava sendo consumida pelos bovinos que adoeceram.

4.4 Casos de intoxicação por arsênico encaminhados ao SAP/UFRRJ

4.4.1 Casos acidentais/ surtos de intoxicação por arsênico

A intoxicação por arsênico com evolução aguda e subaguda foi registrada em duas propriedades de bovinos, uma no município de Castro, PR e outra no município de Marquês de Valença, RJ. Os três surtos juntos culminaram na morte de 106 bovinos. Nos dois surtos de Castro, a intoxicação ocorreu devido à administração de sal mineral com alto teor de arsênico, já no surto de Marquês de Valença, não se pôde estabelecer a fonte de arsênico. Estes surtos foram relatados por Döbereiner et al. (1967).

Nos surtos de Castro, PR, o diagnóstico foi estabelecido através dos resultados fortemente positivos nas amostras de enxofre como parte de um composto para eliminar formigas, farinha de osso e sal mineral oferecido aos bovinos. Com isso ficou esclarecido que os bovinos ingeriram o arsênico junto com os suplementos minerais colocados à disposição deles. Os dois surtos culminaram na morte de 101 bovinos.

Os bovinos intoxicados apresentaram apatia, timpanismo e morte rápida ou anorexia e abaulamento do lado direito do abdome próximo ao umbigo, que por vezes rompia a pele e prolapsava o abomaso.

À necropsia, os bovinos exibiam grandes úlceras com bordos lisos e cicatrizados, na porção ventral do abomaso, por vezes medindo cerca de 10x20cm de diâmetro. O processo ulcerativo atravessava a parede do abomaso e havia sinéquia completa entre os folhetos visceral e parietal do peritônio, ao redor da lesão, ligando a parede abdominal através de um grande anel fibroso. No fundo foi observada dilatação em forma de bolsa com material necrótico, formando espessa membrana difteróide cinza amarelada, coberta de areia e conteúdo abomasal. O material necrótico também foi observado na mucosa do omaso.

À microscopia, no fígado havia tumefação de hepatócitos, e nos rins, focos de infiltrado intersticial linfocítico na região cortical. Na parede abdominal, no fundo da úlcera, observou-se necrose extensa, demarcada por tecido conjuntivo fibroso infiltrado por células inflamatórias mistas. Havia congestão e hemorragia no permeio do tecido conjuntivo fibroso, com formação abundante de substância colágena.

As análises químicas e radioquímicas do material necrótico do fundo da úlcera, conteúdo do abomaso, fragmentos de fígado e pelo revelaram a presença de arsênico em quantidades consideradas anormais.

No município de Valença, RJ, cinco vacas morreram com sinais clínicos caracterizados por aumento de volume no lado direito do abdômen, próximo ao umbigo, que rompia a pele, e que frequentemente era seguido por prolapso do abomaso. O rompimento da pele e prolapso do abomaso contribuíram para a conclusão do diagnóstico, associado às análises radioquímicas de pelos coletados que revelaram aumento da quantidade de arsênico.

Nesse surto, à macroscopia, verificaram-se lesões somente no abomaso, cuja parede ventral estava ligada à parede abdominal por sinéquias, em forma circular, numa área de 15cm de diâmetro. Dentro deste círculo o tecido era constituído pela mucosa do abomaso, tecido fibrosado e a pele. Na periferia da lesão a parede era espessa, adelgando-se para o centro, onde apresentou a mencionada perfuração de contornos irregulares (Figuras 3 e 4).

À microscopia, observou-se que o tecido adjacente à perfuração era constituído por tecido de granulação com infiltrado de células inflamatórias mistas e hemorragia na lâmina própria e na mucosa, além de edema na submucosa.

Casos isolados de intoxicação por arsênico com evolução aguda ocorreram em três bezerros com idades entre dois e oito meses, oriundos de diferentes propriedades no estado do Rio de Janeiro. No histórico de ambos os casos, os bezerros morreram em menos de 48 horas após a aplicação de banho carrapaticida com produto à base de arsênico, e apresentaram apatia e espasmos musculares. À necropsia, observaram-se pequenas úlceras com crostas enegrecidas na mucosa do abomaso e bexiga, hemorragias extensas na mucosa do abomaso, esplenomegalia, fígado amarelado e aumentado, vesícula biliar aumentada e com bile pastosa, hematúria, petéquias no epicárdio e intestino delgado levemente avermelhado. À microscopia observaram-se estase biliar acentuada, esteatose leve a moderada, hepatite, necrose hepática centrolobular, úlceras e erosões no abomaso e baço congesto. O diagnóstico foi concluído a partir do histórico, sinais clínicos e achados anatomopatológicos.

4.5 Casos de intoxicação por chumbo encaminhados ao SAP/UFRRJ

4.5.1 Casos acidentais/ surtos de intoxicação por chumbo

Casos de intoxicação por chumbo foram diagnosticados em dois bovinos, machos de um ano e meio, provenientes de amostras coletadas em Castanhal, PA. Os bovinos apresentaram sinais clínicos de apatia, anorexia, cegueira, pressão da cabeça contra a parede, movimentos ruminais diminuídos, sialorreia abundante, ranger de dentes, andar sem rumo e por vezes em círculos. Nos dois bovinos, durante a avaliação clínica foi identificado um cheiro forte de óleo diesel, na passagem da sonda.

Durante a necropsia, em um dos bovinos, foi evidenciado o amolecimento do lobo frontal do cérebro. À microscopia, no fígado havia focos de congestão centrolobular e nos espaços porta; focos de discreta vacuolização de hepatócitos e inúmeros focos de necrose incipiente de hepatócitos com distribuição aleatória (predominantemente centrolobular). No sistema nervoso central foram observados tumefação e edema de astrócitos, área de gliose, necrose neuronal, edema perivascular, infiltrados perivasculares não purulentos no neurópilo e na meninge e ativação de células endoteliais. Nos rins havia leve congestão da região medular. Não foram encontrados corpúsculos de inclusão na coloração de Ziehl-Neelsen em amostras examinadas de rim, portanto, este caso foi concluído como de intoxicação por chumbo,

baseado nas evidências da ingestão de óleo diesel, nas observações clínicas e nos achados anatomopatológicos.

Uma vaca de um rebanho de 16 bovinos, de um ano e meio, proveniente de São Francisco do Pará, PA, apresentou apatia, anorexia, cegueira, diminuição do tônus da língua, sialorreia, rúmen vazio e com movimentos fracos, temperatura retal de 39° C e andar sem rumo. Neste animal foi evidenciado um cheiro forte de óleo diesel durante a passagem da sonda. Não foram encontradas alterações importantes durante a necropsia. A microscopia revelou congestão, necrose laminar de neurônios, presença de raros eosinófilos e discretos infiltrados inflamatórios mononucleares perivasculares. Não foram encontrados corpúsculos na coloração de Ziehl-Neelsen em amostras examinadas de rim, portanto, este caso também foi concluído como de intoxicação por chumbo, com base nas evidências da ingestão de óleo diesel e nas observações clínico-patológicas.

Outro bovino, fêmea, jovem, proveniente de Castanhal, PA, apresentou sinais clínicos de cegueira, tremores musculares, focinho seco, fezes pastosas, escuras e fétidas, língua com diminuição do tônus, ranger de dentes e anorexia. Durante a passagem da sonda foi evidenciado um cheiro forte de óleo diesel. À macroscopia havia conteúdo ruminal seco; fezes pastosas no reto e hemorragias no endocárdio do ventrículo esquerdo. A microscopia revelou congestão de vasos da meninge com infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear, espongirose, extensas áreas de necrose neuronal e presença de diversos macrófagos espumosos, astrócitos ativados e neurôniofagia. Nos rins havia discreta deposição de material proteico em poucos túbulos na cortical e leve deposição em alguns glomérulos. Não foram encontrados corpúsculos de inclusão na coloração de Ziehl-Neelsen em amostras examinadas de rim, portanto, a exemplo dos outros dois casos, este caso também foi concluído como de intoxicação por chumbo, baseado nas evidências da ingestão de óleo diesel, nas observações clínicas e anatomopatológicas.

4.6 Casos de intoxicação por ureia encaminhados ao SAP/UFRRJ

4.6.1 Casos acidentais/ surtos de intoxicação por ureia

Um surto de intoxicação por ureia em bovinos ocorreu no município de Castanhal, PA, e as amostras foram encaminhadas para o SAP/UFRRJ. Relatou-se a morte de três vacas adultas leiteiras de forma superaguda. Uma das vacas ainda se

encontrava viva por ocasião da visita à propriedade. Na fazenda se fazia uso de ureia, assim como da raspa de mandioca e cevada para a alimentação dos bovinos. A ureia era oferecida em quantidade excessiva aos bovinos. A respeito da mandioca, segundo o vaqueiro, a mesma vinha sendo oferecida desde muito tempo sem causar qualquer problema. Um bovino estava em decúbito esternal, tentava levantar, mas não conseguia e apresentava tremores musculares, excitação, respiração predominantemente abdominal e sialorreia. Não foram encontradas alterações à macroscopia, durante a necropsia desta vaca. À microscopia, relataram-se, no rúmen, áreas de desprendimento do epitélio com formação de fendas e focos de necrose, além de edema perivascular e perineuronal cerebral.

Um surto de intoxicação por ureia ocorreu em uma propriedade de criação de bovinos e bubalinos no município de Castanhal, PA. No momento da visita verificou-se que havia três bovinos e seis bubalinos criados em baias com acesso a um pequeno piquete. Tanto os bovinos como os bubalinos receberam ureia como suplemento, pela primeira vez, cerca de cinco vezes acima do recomendado na alimentação. Relatou-se que entre 30 minutos e uma hora após o fornecimento deste produto, um bovino e quatro bubalinos adoeceram. Os bovinos apresentaram excitação, incoordenação e sialorreia. Os bubalinos apresentaram decúbito lateral, boca aberta com taquipneia, convulsões tônico-clônicas, apatia e moderado timpanismo. Foi realizado tratamento nos ruminantes com dois litros de ácido acético a 4% (vinagre). Um bovino e dois bubalinos morreram cerca de três horas após o início dos sinais clínicos; os demais ruminantes se recuperaram com o tratamento com ácido acético. À necropsia dos três ruminantes identificou-se apenas um forte odor amoniacal no conteúdo ruminal. Não havia lesões microscópicas importantes. Com base no excesso de ureia ofertada pela primeira vez, nos exames clínico-patológicos e na recuperação após o tratamento com ácido acético, pôde-se concluir o diagnóstico.

Um surto de intoxicação por ureia foi observado em um lote de novilhas mestiças das raças Holandês e Gir, com cinco a oito meses de gestação, em Rio Claro, RJ (Figura 5). Os bovinos receberam, no cocho, um proteinado administrado inadvertidamente contendo grande quantidade de ureia sem a prévia adaptação. No dia seguinte à administração foram encontradas nove novilhas mortas. Realizou-se necropsia e histopatologia e não foram encontradas alterações macro e microscópicas significativas.

4.6.2 Casos de intoxicação experimental por ureia

Posteriormente ao surto que culminou na morte dos nove bovinos mencionados no surto do município de Rio Claro, RJ, foi realizada a intoxicação experimental com ureia em um bovino não previamente adaptado, para a confirmação diagnóstica dos casos acidentais. Após sintomatologia similar aos casos acidentais, o bovino recebeu dois litros de ácido acético a 4% (vinagre) por via oral e apresentou total recuperação, confirmando desta forma o diagnóstico do surto mencionado.

4.7 Casos de intoxicação por antibióticos ionóforos encaminhados ao SAP/UFRRJ

4.7.1 Casos acidentais/ surtos de intoxicação por antibióticos ionóforos

No município de Angra dos Reis, RJ ocorreu um surto de intoxicação por monensina em ovinos da raça Santa Inês, com idades entre sete meses a dois anos, que culminou na morte de oito que adoeceram. O concentrado oferecido aos ovinos tinha excessiva quantidade de monensina e o ionóforo foi mal homogeneizado. Os ovinos apresentaram início dos sinais clínicos três dias após o consumo desse concentrado. Esse surto foi relatado por França et al. (2009).

Um surto de intoxicação por salinomicina foi diagnosticado em três ovinos de oito meses de idade, da raça Santa Inês, a partir de amostras provenientes de Castanhal, PA. Os ovinos apresentaram sinais clínicos a partir do segundo dia da administração do ionóforo, que se encontrava em quantidades excessivas e mal homogeneizado.

Caso isolado de intoxicação por ionóforos foi observado em um ovino da raça Santa Inês, de 10 meses de idade, a partir de amostras oriundas do município de Santa Bárbara, PA. Neste caso não foi mencionado o ionóforo específico que acarretou a intoxicação (Figura 6).

Um surto de intoxicação por lasalocida foi diagnosticado em 16 bezerros búfalos da raça Murrah com idade de poucos dias a cinco meses, em amostras encaminhadas ao SAP/UFRRJ, provenientes de Bujaru, PA. Os sinais clínicos apareceram aproximadamente 40 a 60 dias após o fornecimento do suplemento mineral proteico vitamínico que continha 300mg/kg deste ionóforo (Figura 8).

Um surto de intoxicação por ionóforo foi diagnosticado em quatro bovinos mestiços de três anos, a partir de amostras oriundas de São Domingos do Capim, PA. Neste caso, o tipo de ionóforo não foi mencionado no histórico.

Neste levantamento, os ovinos e bovinos dos surtos acima mencionados, ou dos casos isolados que adoeceram por intoxicação por ionóforos apresentaram sinais clínicos de apatia, incoordenação, fraqueza muscular, dor à palpação da musculatura dos membros, andar cambaleante, arritmia cardíaca, mioglobínúria, respiração dificultosa, evolução rápida para decúbito esternal e morte. No surto de intoxicação por lasalocida em búfalos apenas foi observada alterações de postura como andar cambaleante, decúbito esternal e incapacidade de se levantar sozinho. De forma geral, todos tinham apatia, instabilidade, tremores, pescoço distendido e cabeça baixa.

Os achados de necropsia foram semelhantes em todos os casos no tocante a observação de áreas pálidas no miocárdio e em diversos músculos esqueléticos (Figura 7). No surto de ovinos intoxicados por monensina em Angra dos Reis, RJ notou-se ainda hipertrofia excêntrica cardíaca, coágulos no lado esquerdo do coração, fígado levemente aumentado e amarelado, traqueia e brônquios com leve a moderada quantidade de conteúdo espumoso, veias pulmonares e cava cranial moderadamente ingurgitadas, rins levemente pálidos e musculatura esquelética edemaciada.

Em todos os casos de intoxicação por ionóforos deste estudo, observaram-se à microscopia, focos de leve necrose incipiente de cardiomiócitos, por vezes com rompimento de fibras, leve infiltrado inflamatório mononuclear em áreas próximas à necrose. O músculo esquelético exibia fibras difusamente hialinizadas e fragmentadas (Figura 8). Havia em algumas fibras esqueléticas conteúdo amorfo basofílico (mineralização). No fígado havia áreas de leve microvacuolização de hepatócitos, focos de necrose centrolobular circundada por hepatócitos degenerados, ativação de células de Kupffer e rins com degeneração das células epiteliais de alguns túbulos da região cortical. A coloração histoquímica por tricrômico de masson ajudou a evidenciar os diversos focos de necrose de miofibrilas esqueléticas e cardíaca (Figura 9). À microscopia do surto de intoxicação por monensina em ovinos em Angra dos Reis, RJ, havia ainda cardiomiócitos em regeneração, com vários núcleos centrais em fila, bem como tumefação/degeneração e proliferação de células satélites.

4.8 Casos de intoxicação por cloreto de sódio encaminhados ao SAP/UFRRJ

4.8.1 Casos acidentais/ surtos de intoxicação por cloreto de sódio

Um surto em ovinos devido à intoxicação por sal resultou na morte de quatro dos oito animais que adoeceram no município de Benevides, PA. As amostras dos órgãos coletados foram encaminhadas ao SAP/UFRRJ. Segundo o tratador, os animais ficaram sem sal mineral por três dias e quando este foi ofertado, os mesmos ingeriram uma grande quantidade de sal com avidez. Além da mistura, os ovinos recebiam resíduo de cervejaria com 3,3% de sal mineral, fornecido à vontade e o cocho de água era insuficiente para a lotação existente. A evolução do quadro clínico variou de duas horas e meia a 48 horas e os ovinos apresentaram diarreia fétida esverdeada, apatia, opistótono, cegueira bilateral, incoordenação que progrediu para incapacidade de manter-se em estação, ausência de sensibilidade à dor, timpanismo, taquipneia, taquicardia, desidratação e alterações clínicas relacionadas a lesões em nervos cranianos.

Um dos ovinos apresentou achatamento das circunvoluções cerebrais com alteração de cor da substância cinzenta no hemisfério lateral esquerdo do encéfalo. À microscopia, havia leve hemorragia em algumas áreas do intestino delgado e grosso. O abomaso revelou pequenas áreas de ulceração e o sistema nervoso apresentou moderada vacuolização do neurópilo, principalmente nas lâminas intermediárias do córtex cerebral, além de edema perineuronal e perivascular, edema do núcleo dos astrócitos e necrose neuronal aguda em um dos ovinos.

As médias das concentrações séricas de sódio e de potássio de 31 ovinos do mesmo lote afetado pela intoxicação, em amostras colhidas durante o surto, revelaram hipernatremia (190mEq/l) e hipercalemia (8,2mEq/l). A dosagem de sódio no encéfalo de um ovino revelou valor de 3513mg/kg.

4.9 Casos de intoxicação por cobre encaminhados ao SAP/UFRRJ

4.9.1 Casos acidentais/ surtos de intoxicação por cobre

A intoxicação por cobre foi diagnosticada em 19 casos isolados e um surto, que culminaram na morte de 165 ruminantes (154 bovinos, 10 ovinos e um caprino).

Em todos os casos diagnosticados, a oferta excessiva de cobre acrescido ao sal mineral resultou na intoxicação, exceto em um surto e um caso isolado ocorridos em bovinos.

O surto foi diagnosticado no município de Resende, RJ, no qual bovinos e aves eram criados em confinamento e alimentados com capim elefante (*Pennisetum purpureum*), milho moído e suplemento vitamínico. Os bovinos também recebiam resíduos de criação de aves (5 a 12kg/animal/dia), que tinham sido tratado com 350g de sulfato de cobre/2kg de ração, na tentativa de evitar a aspergilose. O exame toxicológico de amostras de fígado coletado de três bovinos revelou 2008, 2783 e 4906 mg/kg de cobre na matéria seca. Duas amostras de resíduos de aves resultaram em 362 e 323mg/kg de cobre. A mistura mineral continha 2043mg/kg de cobre e a forragem utilizada tinha 4,7mg/kg de cobre. Este surto foi relatado por Tokarnia et al. (2000). Os detalhes referentes ao bovino, procedência e sinais clínicos encontram-se no Quadro 4.

No caso isolado em bovino, o cobre era fornecido junto ao sal mineral em concentração 10 vezes maior do que a preconizada. A dosagem toxicológica do sal mineral revelou o dobro de sulfato de cobre recomendado para bovinos. Os detalhes referentes ao bovino, procedência e sinais clínicos encontram-se no Quadro 4.

Todos os casos e surto de intoxicação por cobre neste estudo corresponderam a quadros de evolução crônica.

Os detalhes da espécie, sexo, idade, procedência e sinais clínicos nos ovinos e caprino e nos bovinos, encontram-se detalhados no Quadro 3 e 4, respectivamente.

Os achados anatomopatológicos e coloração pelo ácido rubeânico dos casos de intoxicação por cobre em ovinos e caprino e em bovinos diagnosticados neste estudo, encontram-se no Quadro 5 e 6, respectivamente.

Quadro 3. Identificação, procedência e sinais clínicos dos casos de intoxicação por cobre em ovinos e caprino diagnosticados no Setor de Anatomia Patológica da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, entre 1953 e 2017.

Espécie	Sexo	Idade	Procedência	Sinais clínicos
1 - Ovina	Macho	1 ano	Ceará	Icterícia acentuada e hemoglobinúria.
2 - Ovina	Fêmea	3 anos	Pará	Icterícia e hemoglobinúria.
3 - Ovina	Fêmea	1 ano	Pará	Anorexia, depressão, andar cambaleante, icterícia e hemoglobinúria.
4 - Ovina	Fêmea	6 meses	Pará	Anorexia, depressão, andar cambaleante, icterícia e hemoglobinúria.
5 - Ovina	Fêmea	1 ano	Pará	Insuficiência neuromuscular e hemoglobinúria.
6 - Ovina	Macho	Adulto	Maranhão	Icterícia e hemoglobinúria.
7 - Ovina	Fêmea	1 ano	Pará	Apatia, anemia, icterícia e hemoglobinúria.
8 - Ovina	Macho	Adulto	Pernambuco	Icterícia e hemoglobinúria.
9 - Ovina	Macho	3 anos	Alagoas	Icterícia e hemoglobinúria.
10- Ovina	Fêmea	Jovem	Rio de Janeiro	Icterícia e hemoglobinúria.
11- Caprina	Macho	6 anos	Rio de Janeiro	Hemoglobinúria e icterícia.

Quadro 4. Identificação, procedência e sinais clínicos dos casos de intoxicação por cobre em bovinos diagnosticados no Setor de Anatomia Patológica da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, entre 1953 e 2017.

Espécie	Sexo	Idade	Procedência	Sinais clínicos
1 - Bovina	Macho	Adulto	Rio de Janeiro	Icterícia acentuada e hemoglobinúria.
2 - Bovina	Macho	Adulto	Rio de Janeiro	Icterícia acentuada e hemoglobinúria.
3 - Bovina	Macho	Adulto	Rio de Janeiro	Icterícia e hemoglobinúria.
4 - Bovina	Fêmea	Adulto	Rio de Janeiro	Hemoglobinúria, diarreia e desidratação.
5 - Bovina	Fêmea	Adulto	Rio de Janeiro	Apatia, anorexia e hemoglobinúria. Alguns bovinos apresentaram diarreia e outros constipação.
6 - Bovina	Macho	Adulto	Rio de Janeiro	Icterícia e hemoglobinúria.
7 - Bovina	Macho	3 anos	Pará	Icterícia e hemoglobinúria.
8 - Bovina	Macho	Adulto	Pernambuco	Icterícia.
9 - Bovina	Macho	Adulto	Pernambuco	Icterícia e hemoglobinúria.

Quadro 5. Achados anatomopatológicos e coloração pelo ácido rubeânico dos casos de intoxicação por cobre em ovinos e caprinos diagnosticados no Setor de Anatomia Patológica da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, entre 1953 e 2017.

Número e espécie	Macroscopia	Microscopia	Coloração pelo ácido rubeânico
1– Ovina	Icterícia acentuada (Figura 10a); fígado ocre; baço levemente aumentado; rins escuros (Figura 10b); abomaso com mucosa avermelhada; epicárdio com petéquias; músculo esquelético mais claro; ceco com conteúdo líquido e cólon vazio.	Rins com acentuada quantidade de fluido eosinofílico (pigmento de hemoglobina) no interior de túbulos contorcidos proximais e distais, necrose do epitélio dos túbulos contorcidos proximais e distais se estendendo da região cortical à pelve renal, foco de infiltrado inflamatório composto por macrófagos e linfócitos associado à hemorragia na pelve. Fígado com acentuada e difusa retenção biliar no citoplasma dos hepatócitos e em canalículos biliares, discretos focos de infiltrado inflamatório centro-lobular e periportal composto por macrófagos e linfócitos, congestão, acentuada fibrose pericapsular, necrose incipiente multifocal de hepatócitos, com aumento da eosinofilia citoplasmática e picnose nuclear.	Positiva (Figura 11)
2 – Ovina	Icterícia generalizada fígado amarelado, rins escuros e urina vermelho-escura.	Fígado com necrose de coagulação centrolobular difusa, com evolução para lise de hepatócitos em algumas áreas, focos de bilestase, focos de proliferação de células das vias biliares, leve vacuolização e tumefação de hepatócitos na zona intermediária do lóbulo, focos de inflamação mononuclear periportal composta por macrófagos e linfócitos. Rins com áreas de necrose de coagulação tubular na região cortical, focos de degeneração em gotas hialinas, cilindros granulares de hemoglobina e proteína nas regiões cortical e medular, acúmulo de pigmentos amarelo acastanhado (bile) nas células epiteliais dos túbulos uriníferos na região cortical, dilatação dos túbulos uriníferos, pequenos focos de infiltrado inflamatório mononuclear, áreas de fibrose intersticial, células epiteliais dos túbulos uriníferos com núcleos bizarros e desaparecimento de glomérulos.	Positiva
3 - Ovina	Icterícia; fígado friável e amarelado; rins escuros, urina vermelho-escura.	Fígado com focos de necrose individual de hepatócitos, focos de leve vacuolização de hepatócitos, focos de bilestase, macrófagos carregados de hemossiderina nos espaços porta e no parênquima hepático, corpúsculos de Councilman e microabscessos. Rins com acentuada necrose de coagulação tubular difusa, com evolução para lise das células epiteliais dos túbulos uriníferos na região cortical, focos de degeneração em gotas hialinas e cilindros hialinos ricos em hemoglobina na cortical e na medular.	Positiva

Número e espécie	Macroscopia	Microscopia	Coloração pelo ácido rubeânico
4 - Ovina	Icterícia; fígado friável e amarelado; rins escuros; urina vermelho-escura e pulmão com acentuada congestão e hemorragia difusas.	Rins com cilindros de hemoglobina nas regiões cortical e medular, focos de degeneração em gotas hialinas, áreas de necrose tubular, material proteico na cápsula de Bowman. Fígado com leve vacuolização difusa de hepatócitos, focos de necrose de coagulação centrolobular, áreas de proliferação de células das vias biliares, necrose individual de hepatócitos, hepatócitos multinucleados e com núcleos bizarros.	Positiva
5- Ovina	Icterícia; fígado friável e amarelado; rins escuros; urina vermelho-escura.	Rins com leve congestão na região medular, focos de degeneração em gotas hialinas e excesso de filtrado glomerular. Fígado com leve vacuolização difusa de hepatócitos e microabscessos multifocais.	Marcação leve em poucas células.
6 - Ovina	Icterícia; fígado friável e amarelado; rins escuros; urina vermelho-escura.	Fígado com moderada bilestase nos espaços porta e entre os sinusoides hepáticos, abscessos multifocais, extensas áreas de fibrose, discreta vacuolização de hepatócitos. Rins com acúmulo de bile nas células dos túbulos uriníferos e no interior de cilindros; em alguns focos as células epiteliais dos túbulos uriníferos estão com o aspecto vacuolizado e o núcleo picnótico e havia microvacuolização das células dos túbulos uriníferos e formação de cilindros de hemoglobina.	Positiva
7 - Ovina	Mucosas e tecidos subcutâneos amarelados.	Rins com acentuada quantidade de cristais na luz de túbulos uriníferos na região cortical, moderada fibrose intersticial, pigmento alaranjado no interior de alguns túbulos na cortical (sugestivo de hemoglobina), diversos focos de moderada degeneração em gotas hialinas na cortical e medular e, por vezes, no interior de glomérulos, dilatação da cápsula de Bowman. Baço com leve a moderada congestão difusa e áreas de moderada hemossiderose. Fígado com moderada a acentuada bilestase, necrose com evolução para lise de hepatócitos, megalocitose e por vezes os hepatócitos se encontram bi ou trinucleados, focos de necrose incipiente e necrose individual de hepatócitos com distribuição aleatória, diversos macrófagos espumosos individuais, por vezes fagocitando pigmento amarelado (bile), proliferação de células das vias biliares, corpúsculos de Councilman, microabscessos com distribuição aleatória e grande quantidade de cristais em espaços porta.	Positiva

Número e espécie	Macroscopia	Microscopia	Coloração pelo ácido rubeânico
8 - Ovina	Icterícia; fígado friável e amarelado; rins escuros; urina vermelho-escura.	Fígado com necrose incipiente de hepatócitos de distribuição aleatória. Leve retenção biliar e leve infiltrado inflamatório linfoplasmocitário peri-portal. Rins com nefrose hemoglobinúrica e dilatação dos túbulos renais com conteúdo eosinofílico hialino.	Negativa
9 - Ovina	Icterícia; rins escuros; urina vermelho-escura.	Rins com nefrose hemoglobinúrica, aumento da proteína no interior das células epiteliais renais, aumento do filtrado glomerular, gotas de proteína no interior dos espaços glomerulares.	Positivo em algumas poucas células
10- Ovina	Icterícia; fígado friável e amarelado; rins escuros; urina vermelho-escura.	Rins com glomérulos, células da cápsula de Bowman e células epiteliais tubulares reativas. Nefrose hemoglobinúrica, células do epitélio tular ora pleomórficas ora com aumento da acidofilia citoplasmática e picnose nuclear. Pigmento granular acastanhado no citoplasma das células epiteliais. Fígado com moderada retenção biliar, leve infiltrado inflamatório por macrófagos (siderófagos) e linfócitos, leve tumefação de hepatócitos e raras células binucleadas.	Positiva
11- Caprina	Mucosa oral cianótica, espuma na traqueia, fígado difusamente amarelado, omento amarelado, rins difusamente vermelho-escuros, bexiga com mucosa acastanhada. Vesícula biliar acentuadamente distendida.	Coração com pequeno foco de infiltrado inflamatório por macrófagos, fibrose multifocal e necrose de miócitos incipiente. Rins com dilatação da cápsula de Bowman, aumento do filtrado glomerular, tumefação do epitélio, necrose epitelial incipiente, cilindros de hemoglobina no interior dos túbulos renais associados a cilindros de proteína, degeneração em gotas hialinas e hemólise intravascular. Fígado com necrose centrolobular moderada, degeneração gordurosa difusa acentuada e áreas de fibrose interlobular e intralobular moderada, proliferação acentuada de células de ductos biliares e bilestase moderada. Pulmão com focos de enfisema.	Marcação leve em poucas células

Quadro 6. Achados anatomopatológicos e coloração pelo ácido rubeânico dos casos de intoxicação por cobre em bovinos diagnosticados no Setor de Anatomia Patológica da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, entre 1953 e 2017.

Número e espécie	Macroscopia	Microscopia	Coloração pelo ácido rubeânico
1 - Bovina	Icterícia acentuada, fígado ocre; baço levemente aumentado; rins com aspecto granular; abomaso com mucosa avermelhada; epicárdio com petéquias	Fígado com acentuada e difusa retenção biliar no interior do citoplasma dos hepatócitos e em canalículos biliares. Pulmões com moderado edema intra-alveolar acentuado e difuso. Músculo esquelético com focos de necrose.	Positiva
2 - Bovina	Icterícia acentuada, fígado ocre; rins com aspecto granular.	Fígado com necrose, núcleos picnóticos e citoplasma hipereosinofílico, células de Kupffer com citoplasma dilatado e amarronzado de distribuição aleatória; leve infiltrado inflamatório composto por histiócitos e linfócitos e raros eosinófilos na região peri-portal. Rins com aumento do filtrado glomerular dentro dos túbulos e dos glomérulos, pigmento granular marrom no citoplasma das células epiteliais dos túbulos renais e aumento de proteína nos túbulos renais.	Positiva
3 - Bovina	Icterícia acentuada, fígado ocre; rins com aspecto granular.	Fígado com acentuada retenção biliar no citoplasma de hepatócitos e em canalículos biliares e necrose incipiente de hepatócitos com distribuição aleatória. Rins com leve infiltrado inflamatório linfocítico intersticial multifocal cortical, congestão, aumento do filtrado glomerular e filtrado eosinofílico vítreo no interior de células epiteliais.	Positiva
4 - Bovina	Rins acentuadamente vermelhos escuros; fígado acentuadamente amarelado; bexiga com mucosa avermelhada; baço acentuadamente aumentado.	Fígado com acentuada retenção biliar. Pulmão com pneumonia intersticial crônica.	Negativa
5 - Bovina	Icterícia; fígado amarelado; rins marrons escuros e bexiga com urina marrom escura.	Fígado com necrose hepática centrolobular, apoptose, bilestase, proliferação de ductos biliares. Rins com nefrose com presença de bile e precipitados, cilindros de albumina e hemoglobina no interior dos túbulos uriníferos, necrose de neurônios associado a edema da substância cinzenta.	Positiva

Número e espécie	Macroscopia	Microscopia	Coloração pelo ácido rubeânico
6 - Bovina	Icterícia acentuada, fígado ocre; rins escuros.	Rins com aumento do filtrado e fluido eosinofílico dentro dos túbulos renais e pigmento marrom-acastanhado no citoplasma das células dos túbulos renais. Fígado com leve infiltrado inflamatório periportal linfoplasmocitário, moderada retenção biliar e leve e difusa degeneração vacuolar no citoplasma de hepatócitos.	Positiva
7 - Bovina	Fígado com coloração um pouco mais escura.	Fígado com focos de necrose de coagulação paracentral, ativação de células de Kupffer, leve vacuolização difusa de hepatócitos, focos de necrose individual de hepatócitos, focos de leve congestão com distribuição aleatória, formação de pequenos grupos de <i>foam cells</i> , hepatócitos tumefeitos, vacuolizados e com aspecto de células vegetais.	Negativa
8 - Bovina	Icterícia acentuada, fígado ocre; rins escuros.	Fígado com moderada retenção biliar, nos canalículos biliares e no citoplasma de hepatócitos, necrose incipiente multifocal de hepatócitos com aumento da acidofilia citoplasmática, picnose nuclear, leve tumefação celular, leve megalocitose e leve vacuolização citoplasmática de hepatócitos.	Positiva em poucas células
9 - Bovina	Icterícia acentuada, fígado ocre; rins vermelho-escuro.	Fígado com leve infiltrado inflamatório linfoplasmocitário periportal, necrose incipiente de hepatócitos de distribuição aleatória, retenção biliar; tumefação de hepatócitos na região peri-portal e degeneração vacuolar de hepatócitos moderada panlobular.	Positiva



Figura 1: Intoxicação acidental por abamectina. Bezerro em decúbito lateral, com espasticidade de membros pélvicos, apatia e nistagmo, Nova Timboteua/ PA.



Figura 2: Intoxicação acidental por abamectina. Bezerro com apatia, abdução dos membros torácicos e protrusão da língua, Nova Timboteua/ PA.



Figura 3: Intoxicação por arsênico. Perfuração da parede abdominal de um bovino (face externa). Peça fixada em formol (Museu de Anatomia Patológica Veterinária., UFRRJ), Marquês de Valença/ RJ.



Figura 4: Intoxicação por arsênico. Perfuração da parede abdominal com presença de parte do abomaso, musculatura esquelética, tecido fibroso e pele (face interna). Peça fixada em formol (Museu de Anatomia Patológica Veterinária., UFRRJ), Marquês de Valença/ RJ.



Figura 5: Intoxicação por ureia. Bovinos mortos em um surto por intoxicação por ureia, Rio Claro/ RJ.



Figura 6: Intoxicação por salinomicina. Ovino em posição bizarra com desvio lateral de cabeça e membros pélvicos voltados para trás, Santa Bárbara/ PA.



Figura 7: Intoxicação por salinomicina em ovino. Fragmento de músculo esquelético (fixado em formol) com áreas pálidas irregulares, em permeio às fibras musculares de aspecto normal, Santa Bárbara/ PA.

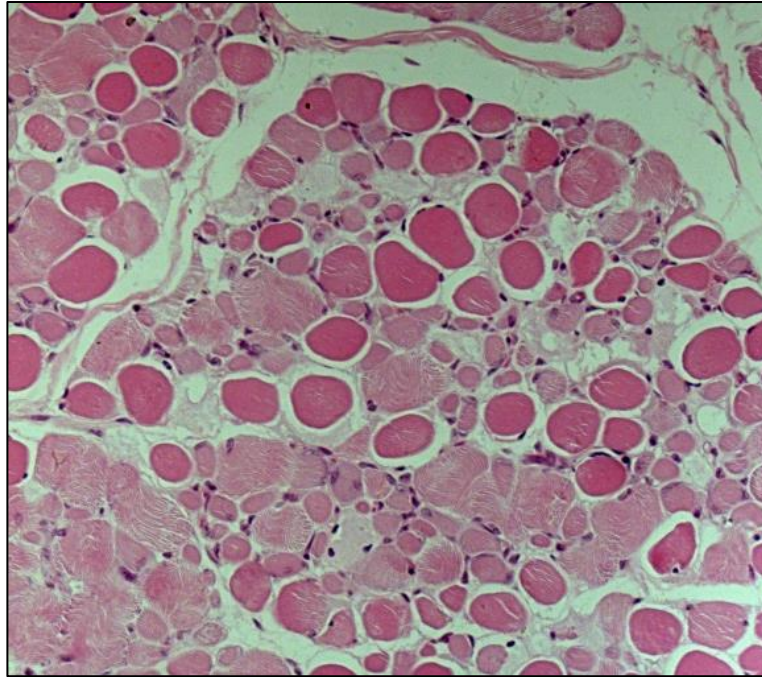


Figura 8: Necrose de miofibras na intoxicação por lasalocida em búfalo Murrah. Músculo esquelético. Hematoxilina-eosina, obj.40x.

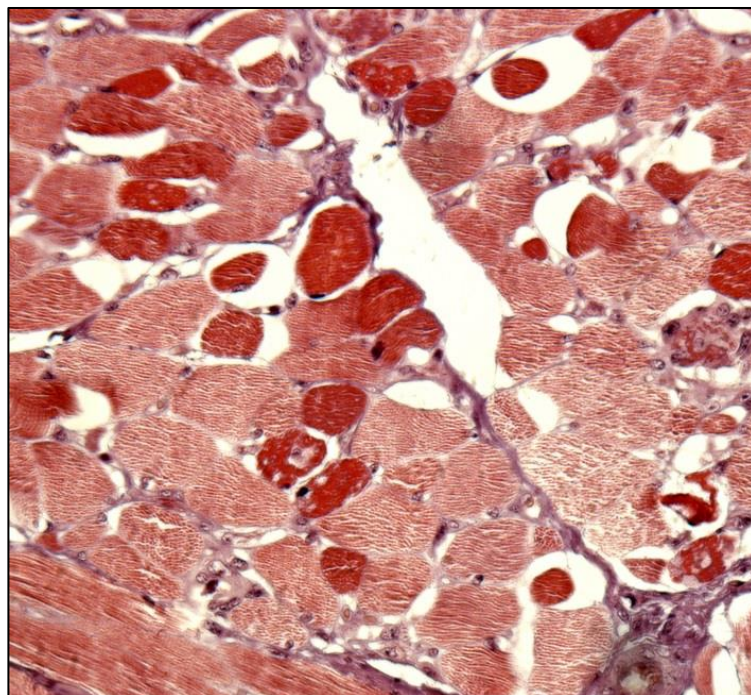


Figura 9: Necrose de miofibras na intoxicação por lasalocida em búfalo Murrah. Músculo esquelético. Tricrômico de masson, obj.40x.

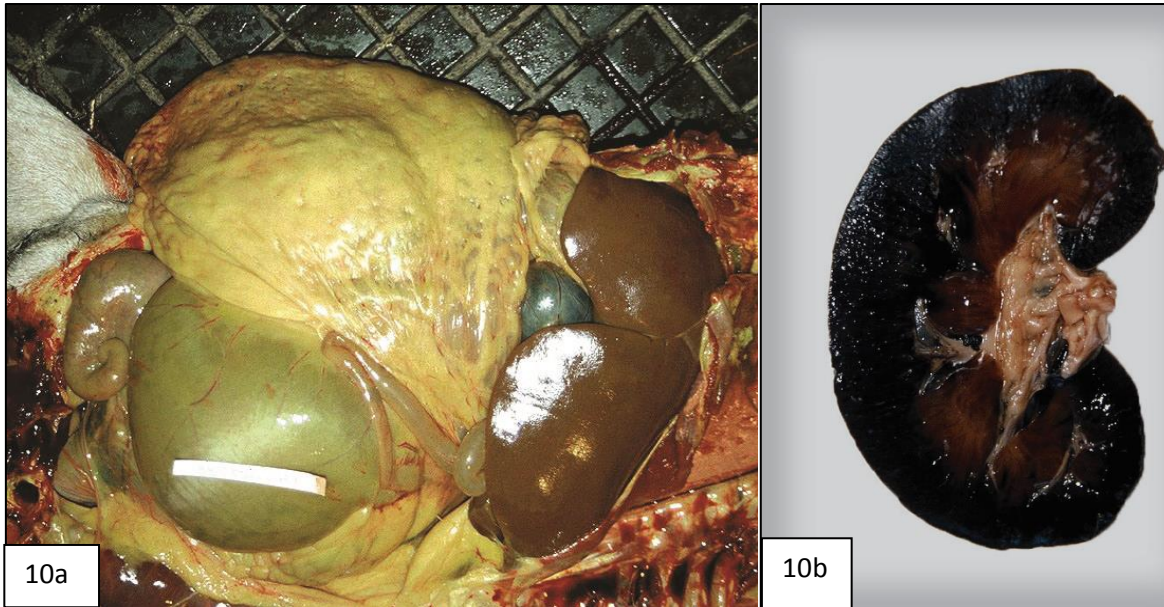


Figura 10a: Intoxicação por cobre em ovino. Serosas, omento e vísceras amareladas (icterícia), Seropédica - RJ.

Figura 10b: Intoxicação por cobre em ovino. Rim marrom-enegecido devido à hemólise (hemoglobinúria), Seropédica - RJ.

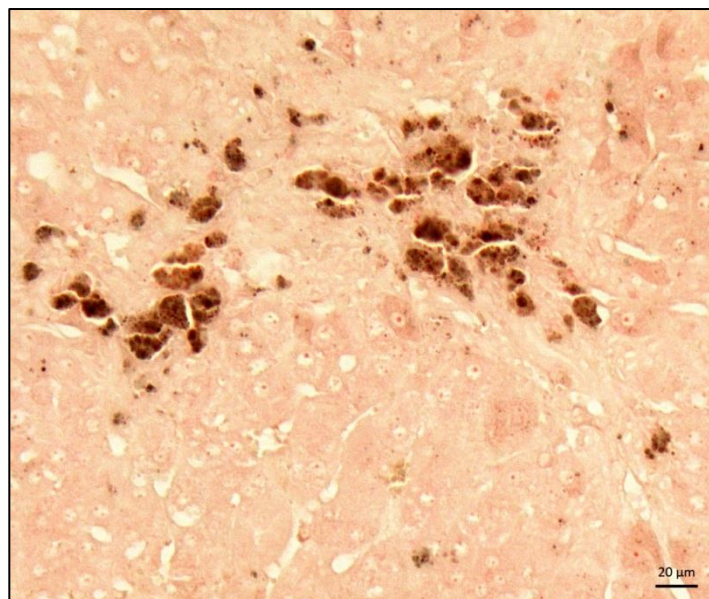


Figura 11: Intoxicação por cobre. Evidenciação dos grânulos de tonalidade acastanhada no interior dos hepatócitos. Ácido rubeânico, obj.40x, RJ.

5. DISCUSSÃO

Os casos e surtos de intoxicação por substâncias químicas e minerais diagnosticados no SAP/UFRRJ, durante os anos de 1953 a 2017, foi estabelecido através dos dados epidemiológicos, clínicos, anátomo e histopatológicos e, em alguns casos, por exames toxicológicos e são similares ao que se descreve em estudos sobre intoxicações.

Esse tema têm sido abordado em estudos ou levantamentos que contemplam as diversas causas de morte em ruminantes, dentre elas: infecciosas, parasitárias, neoplásicas, tóxicas e as toxi-infecções (GUITART et al., 2010; RISSI et al., 2010; ALMEIDA et al., 2013; RONDELLI et al., 2017; MELLO et al., 2017). Estes estudos ou levantamentos se concentram, principalmente, na Região Sul e Centro-oeste do país, e são escassos na Região Norte e Nordeste e ausente na Região Sudeste.

A espécie bovina apresentou o maior número de mortes por intoxicação neste estudo. Em relação à intoxicação por substâncias químicas, o arsênico resultou em um maior número de intoxicações em ruminantes, em especial, bovinos. Em relação à intoxicação por minerais, o cobre apresentou o maior número de intoxicações em ruminantes, principalmente pelo fornecimento excessivo junto ao sal mineral.

A forma de **intoxicação por arsênico** nos três casos isolados em bovinos coincide com a prática do uso de banhos carrapaticidas à base de arsênico, principalmente na década de 80, e diferem das formas mais recentemente relatadas que foram associados ao uso de herbicidas que continham o arsênico (DANTAS et al., 2012; GONÇALVES et al., 2017). Atualmente, a intoxicação por arsênico é considerada rara, pois o seu uso foi banido das atividades pecuárias (GONÇALVES et al., 2017). Em um estudo retrospectivo com 156 casos de intoxicação aguda por arsênico, as principais fontes de ingestão foram: cinzas de madeira pintada, água, pesticidas e fertilizantes (BERTIN et al., 2013).

O surto que ocorreu em de Valença, RJ e os surtos de Castro, PR, apresentaram evolução subaguda e aguda, respectivamente, caracterizadas clinicamente por lesão direta da vasculatura gastrointestinal, o que acarreta em sinais clínicos de apatia, timpanismo e ulcerações na mucosa do abomaso à macroscopia, e estão de acordo com os achados da literatura (RADOSTITS et al, 2012; BERTIN et al., 2013).

Os achados de necropsia observados nos surtos de intoxicação por arsênico foram similares aos relatados (BREUKINK et al., 1980; RIVIERE et al., 1981; MONIES, 1999; NEIGER et al., 2004; FAIRES, 2004; DATTA et al., 2010; DANTAS et al., 2012; BERTIN et al., 2013; GONÇALVES et al., 2017), exceto pela perfuração do abomaso e da parede abdominal, com fistulação, exposição das alças intestinais e liberação do conteúdo alimentar. A perfuração pode estar presente em casos de evolução subaguda (VÖLKER, 1950; COHRS, 1962), em decorrência do prolongado contato do arsênico com a mucosa abomasal (COHRS, 1962), ou pode não ocorrer em função das diferentes formas e estados de oxidação do arsênico (GONÇALVES et al., 2017).

Em alguns casos de intoxicação por arsênico com evolução aguda e subaguda observam-se manifestações neurológicas (VALENTINE et al., 2007; BERTIN et al., 2013), entretanto estas não foram observadas nos surtos e casos isolados deste estudo.

Segundo Datta et al. (2010), nos casos de evolução aguda, observa-se maior quantidade de arsênico em amostras de tecido quando comparado aos casos de evolução subaguda, o que condiz com o atual estudo, onde a análise radioquímica dos pelos coletados de bovinos do surto de Valença, RJ, foi menor (2,1mg/kg), quando comparado aos surtos de Castro, PR (4,11 e 4,15mg/kg).

Em um estudo realizado por Caldas et al. (2016), sobre os riscos de ingestão de metais pesados, incluindo o arsênico a partir de produtos de origem animal no norte do estado do Rio de Janeiro, observaram-se que o consumo de músculo e fígado de bovino são uma fonte de arsênico, e que a alimentação e a suplementação mineral são fontes de exposição de arsênico aos bovinos. No presente estudo, os teores de arsênico nos bovinos intoxicados estavam acima do limite de referência para a espécie, inclusive nos fragmentos de fígado de três bovinos, apontando como um possível risco para a saúde pública.

Os principais diagnósticos diferenciais da intoxicação por arsênico incluem a colonização fúngica por *Aspergillus* spp. e zigomicetos, devido à trombose e à vasculite observadas no rúmen e omaso à microscopia e por causas que cursam com lesões ulcerativas no rúmen, tais como na intoxicação por *Baccharis* spp., porém a presença da planta consumida pelos animais direciona o diagnóstico (TOKARNIA et al., 2012), e nesses casos não há perfuração da parede abdominal. Neste estudo, esses diagnósticos diferenciais foram descartados pela ausência de evidências epidemiológicas, clínicas e anatomopatológicas. Além disso, a avaliação desse metal em fundo da úlcera, conteúdo

do abomaso, fragmentos de fígado e pelo foram importantes para o diagnóstico preciso dessa toxicose.

Também se faz necessário o diagnóstico diferencial com enfermidades que cursam com o quadro clínico de diarreia profusa, nos quais se destaca a salmonelose com evolução aguda e subaguda, no entanto, a infecção pode se localizar em vários órgãos, causando pneumonia, meningoencefalite, oftalmite, poliartrite e osteomielite (NEIGER et al., 2004; BARROS, 2007).

Nos casos de morte por intoxicação iatrogênica por substâncias químicas utilizadas para o controle das parasitoses, destaca-se a **abamectina**, componente do grupo das avermectinas. Neste estudo, a administração da abamectina em bovinos com idade inferior a seis meses e com dosagens não ajustadas de acordo com o peso do animal, muitas vezes realizadas com o uso de seringas velhas sem graduação permitiram erros de sobredosagens e intoxicação; estes fatores também foram responsáveis pela causa da morte por abamectina de forma iatrogênica em bovinos no Brasil (GOMES et al., 2007; SOUZA et al., 2015).

Os casos de intoxicação experimental por abamectina neste levantamento ocorreram pela administração em dose única e alta, ou em doses baixas e repetidas, porém um dos nove bezerros morreu mesmo quando administrada a dose terapêutica (1ml/50kg), o que se assemelha em um dos surtos observados por Gomes et al. (2007); no atual estudo o bezerro tinha idade inferior a seis meses.

Nos casos de intoxicação por abamectina não foram observados achados macro e microscópicos significativos, assim como nos demais casos relatados no Brasil (BARROS et al., 2006; GOMES et al., 2007; SOUZA et al., 2015).

Nos casos experimentais por doramectina, mesmo quando administrada em sobredosagem e em bezerros com idade inferior a seis meses, os mesmos se recuperaram dos sinais clínicos de um a três dias após a administração. Este tipo de avermectina é conhecidamente tóxica para gatos jovens e cães dolicocefálicos (NENTWIG et al., 2014; YAS-NATAN et al., 2014), porém relatos de intoxicação por doramectina que culminaram na morte de ruminantes são ausentes. Estudos realizados em camundongos com o gene mutante ABCB1 canino, apontam a perda da seletividade da glicoproteína-P nos casos de intoxicação por doramectina em carnívoros, com similar patogênese à abamectina nos bovinos (ZHU et al., 2014).

Os diagnósticos diferenciais da intoxicação por abamectina incluem as demais substâncias da classe das avermectinas, por apresentarem sinais clínicos similares e ausência de lesões anatomopatológicas (BARROS et al., 2006).

Os produtos à base de **organofosforados** vêm sendo utilizados de forma indiscriminada através de banhos de aspersão na tentativa de conter os ectoparasitas. Há relatos de produtores usarem quase que diariamente produtos à base de organofosforados no mesmo animal ou em doses altas intercaladas, causando as intoxicações, visto que são facilmente absorvíveis pela pele, principalmente quando os animais são expostos ao sol em dias quentes (GAVA, comunicação pessoal, 2017). Porém a forma de intoxicação por organofosforados no presente estudo difere das relatadas até o presente, visto que este produto foi utilizado em sacas de arroz e milho para controlar insetos e que, resíduos de milho e arroz eram usados para alimentar o gado.

Os organofosforados inibem a colinesterase, o que resulta em acúmulo de acetilcolina e aumento da atividade parassimpática (RADOSTITS et al., 2012). De fato, os sinais clínicos observados no surto deste levantamento foram característicos da inibição da colinesterase, com efeitos muscarínicos, nicotínicos e sobre o SNC, resultando em evolução clínica de poucas horas a dois dias, e se assemelha com os demais casos de intoxicação por organofosforados de evolução aguda (CASTRO et al., 2007; LOPES et al., 2014; OLIVEIRA-FILHO et al., 2010).

O diagnóstico diferencial do surto de intoxicação por organofosforados foi feito com enfermidades que afetam o SNC e, em especial, com outras intoxicações. As intoxicações por carbamatos e piretroides cursam com sinais clínicos semelhantes aos da intoxicação por organofosforados (BARROS; DRIEMEIER, 2007), porém, ainda existe a forma de neurotoxicidade tardia da intoxicação por organofosforados. Esta é altamente confundível e deve ser diferenciada de outras doenças que cursam com incoordenação motora, como a raiva, botulismo e casos de leucose bovina enzoótica com comprometimento neoplásico do canal vertebral (GAVA, comunicação pessoal, 2017).

A forma paralítica da raiva na qual é mais comumente vista em bovinos cursa com incoordenação, paresia e paralisia dos membros pélvicos, similares aos sinais clínicos observados nos casos de intoxicação por organofosforados. Este estudo; no entanto o curso clínico da raiva em ruminantes geralmente varia de três a sete dias, e a neurotoxicidade tardia por organofosforados varia de dois a 60 dias (PEDROSO et al.,

2009). À necropsia, tanto a raiva, quanto a intoxicação por organofosforados não produzem lesões específicas.

A leucose enzoótica bovina apresenta sinais clínicos similares ao observado na intoxicação por organofosforados, mas ao observar as massas neoplásicas principalmente na região lombar vertebral, pode-se inferir ao diagnóstico de neoplasia (BOABAID, 2011). O botulismo, também se enquadra nos diagnósticos diferenciais da intoxicação por organofosforados, porém a epidemiologia associada à deficiência de fósforo ou a contaminação da água ou alimentos por carcaças de animais em decomposição, encaminham ao diagnóstico definitivo (WISSER et al., 2014). Neste estudo, o exame toxicológico em amostras de fígado e rim resultou positivo e confirmou o diagnóstico de intoxicação por organofosforados.

Em um estudo retrospectivo sobre intoxicação por **derivados cumarínicos** realizado com amostras recebidas por dois centros de diagnóstico na Itália, dos 33 animais intoxicados, 21 eram cães e sete eram gatos, e os demais animais eram aves e espécies silvestres (MUSCARELLA et al., 2016), já em ruminantes, a intoxicação por derivados cumarínicos é uma condição rara e foi relatada no Brasil por Brito et al. (2005), em um surto diagnosticado pelo SAP/UFRRJ, e incluso neste estudo.

A combinação de diversos derivados da cumarina ocasionando uma intoxicação é comum. No presente estudo através de exame toxicológico pôde-se observar positividade para os compostos warfarina, bromadiolona e bromadifacoum, que compõem um produto conhecido e até pouco tempo bastante comercializado no mercado; esta combinação de compostos foi similar à observada no estudo realizado por Muscarella et al. (2016).

Os diagnósticos diferenciais da intoxicação por derivados cumarínicos devem ser feitos com a intoxicação por *Pteridium aquilinum* na sua forma aguda, que cursa com febre, apatia, salivação, hemorragias principalmente pelas gengivas, cavidade nasal e pelo trato gastrointestinal; no entanto, a presença da planta comida pelos bovinos e a aplasia de medula óssea é um achado consistente desta intoxicação (ANJOS et al., 2008). A síndrome hemorrágica da forma hiperaguda da diarreia viral bovina caracterizada por diarreia sanguinolenta, epistaxe, equimoses e petéquias em membranas mucosas deve ser incluída nos diagnósticos diferenciais, porém o histórico de má formação congênita nos fetos do rebanho e exames laboratoriais confirmam o diagnóstico (RADOSTITS et al., 2012). As anormalidades na coagulabilidade sanguínea, secundárias a hepatopatias severas, caracterizadas por extensas hemorragias

é uma condição rara e pouco relatada em ruminantes (RADOSTITS et al., 2012). Neste estudo, o exame toxicológico em amostras de conteúdo gástrico, fígado, rim e na cevada consumida pelos bovinos que adoeceram, confirmaram o diagnóstico.

No Brasil, muitos casos de polioencefalomalácia, nos quais se incluem a **intoxicação por chumbo** não têm a sua etiologia definida, e os diagnósticos muitas vezes são realizados com base na exclusão (SANTOS et al., 1983; NAKAZATO; LEMOS; RIET-CORREA, 2000; LIMA et al., 2005; SANT'ANA et al., 2009).

Os sinais clínicos com manifestações neurológicas e digestivas foram evidenciados no presente estudo associados à intoxicação por chumbo, como tremores musculares, pressão de cabeça contra obstáculos, andar em círculos e a esmo, cegueira, fezes pastosas e escuras e sialorreia profusa. Estes achados também foram descritos em outros casos de intoxicação por chumbo (TRAVERSO et al., 2004; CORRÊA et al., 2005; BORELLI et al., 2013; BARBOSA et al., 2014).

Nos quatro casos diagnosticados como intoxicação por chumbo no atual estudo, apenas um apresentou amolecimento no córtex cerebral no lobo frontal, e nos três outros casos não foram evidenciadas alterações macroscópicas no SNC. Ausência de lesões macroscópicas no SNC também foi relatada em outros casos de evolução aguda e subaguda de intoxicação por chumbo (LEMOS et al., 2004; BORELLI et al., 2013; BARBOSA et al., 2014; SOUZA et al., 2015).

À microscopia, em todos os casos, foram observados necrose laminar neuronal, indicativa de polioencefalomalácia, assim como descrito por Lemos et al. (2014), porém ausência de lesões significativas também já foram relatadas mesmo quando dosagens altas de chumbo em fragmentos de fígado e rim foram observadas ao exame toxicológico (BARBOSA et al., 2014).

Neste estudo, não foram observados corpúsculos de inclusão intranucleares em fragmentos de rim através da coloração de Ziehl-Neelsen. Estes corpúsculos muitas vezes estão ausentes em bovinos mesmo quando a dosagem do chumbo for alta em fragmentos de fígado e rim ao exame toxicológico, não sendo considerado um método útil no diagnóstico em ruminantes (TRAVERSO et al., 2004; GAVA, comunicação pessoal, 2017).

Nos diagnósticos diferenciais da intoxicação por chumbo devem ser excluídas as demais causas de polioencefalomalácia, principalmente as causadas pela intoxicação por enxofre, deficiência de tiamina e infecção pelo herpesvírus bovino-5 (RADOSTITS et al., 2012). No caso de excesso de enxofre, além de problemas neurológicos, a doença

em bovinos confinados cursou com sinais respiratórios e entéricos (CUNHA et al., 2010). No caso da polioencefalomalácia por deficiência de tiamina, a resposta ao tratamento com tiamina e corticosteroides em alguns casos é considerada como auxílio diagnóstico (LIMA et al., 2005). A encefalite por herpesvírus bovino-5 (BHV-5), geralmente ocorre em surtos após o desmame ou após o transporte dos animais, assim como em condições climáticas adversas. A infecção pelo BHV-5 só pode ser confirmada pelo diagnóstico laboratorial (HOLZ et al., 2009).

Demais diagnósticos diferenciais da intoxicação por chumbo incluem a raiva, que pode ser diagnosticada por exames laboratoriais, e diferenciada pela evolução clínica e pela presença em 50% dos casos, do corpúsculo de inclusão intracitoplasmático acidofílico no SNC (Corpúsculo de Negri) (DOGNANI et al., 2016), e pela intoxicação por plantas hepatotóxicas agudas ou crônicas que causam sinais clínicos de encefalopatia hepática, no entanto, as lesões macroscópicas no fígado, além de tenesmo, prolapso retal e a presença da planta na região de pastejo dos animais justificam a enfermidade (TOKARNIA et al., 2012). Abscesso cerebral também é um importante diagnóstico diferencial, no entanto, o histórico de descorna recente ou mal feito, o uso de tabuleta nasal e lesões penetrantes no crânio podem direcionar o diagnóstico (RADOSTITS et al., 2012). Neste estudo, os casos de intoxicação por chumbo foram diagnosticados com base nos achados clínicos, histopatológicos e pelo histórico de forte cheiro de óleo diesel durante a passagem da sonda em quatro bovinos de três propriedades diferentes. Na maioria dos estudos, fontes de bateria de carro e em um casos de pastejo em campo contendo projéteis de armas de fogo foram as fontes de intoxicação por chumbo em bovinos (BARBOSA et al., 2014; GUAGNINI et al., 2018)

Todos os surtos de **intoxicação por ureia** apresentaram evolução superaguda a aguda e culminou na morte, entre 30 minutos a três horas após o início dos sinais clínicos, e se assemelha aos demais estudos sobre esta intoxicação (SMITH et al., 1993; NAKAZATO; BRUM, 1998; RIET-CORREA et al., 2007; SOUZA et al., 2015).

A epidemiologia da intoxicação por ureia cursou com a oferta de ureia em quantidade excessiva ao recomendado e sem a prévia adaptação, como ocorreu em outros casos desta intoxicação (BARBOSA et al., 2005; SOUZA et al., 2015).

Os sinais clínicos da intoxicação por ureia nos surtos cursaram com tremores musculares, incoordenação, excitação, respiração predominantemente abdominal e sialorreia, sinais estes também relatados por Smith et al. (1993).

No surto de intoxicação por ureia em bovinos e bubalinos de uma mesma propriedade, somente os bubalinos apresentaram convulsões tônico-clônicas; este sinal clínico não tem sido observado em casos de intoxicação por ureia em bovinos (NAKAZATO; BRUM, 1998; BARBOSA et al., 2005; ANTONELLI et al., 2007; SOUZA et al., 2015).

Os sinais clínicos neurológicos se devem ao excesso de amônia no tecido nervoso, porém raramente são observadas alterações macroscópicas e microscópicas significativas no SNC e nos demais órgãos, assim como nos bovinos do presente estudo (RADOSTITS et al., 2012). Apenas foi observado um forte odor amoniacal no conteúdo ruminal de alguns bovinos intoxicados, o que condiz com os demais casos relatados (RIET-CORREA et al., 2007; SOUZA et al., 2015).

Os diagnósticos diferenciais da intoxicação por ureia incluem doenças que cursam com encefalite ou com as diversas causas de polioencefalomalácia, no entanto, neste estudo, a ocorrência de mortalidade alta com evolução aguda e superaguda e o diagnóstico terapêutico realizado através da administração de ácido acético a 4% (vinagre) auxiliaram a confirmação da suspeita clínica (RADOSTITS et al., 2012).

As formas de **intoxicação por ionóforos** assemelharam-se ao que foi descrito nos demais casos, pelo consumo excessivo de ionóforo ou pela inadequada homogeneização do ionóforo na ração fornecida no cocho (WOUTERS et al., 1997; DIAS; CORREA, 2016).

Neste estudo, os ovinos, bovinos e bubalinos intoxicados por ionóforos apresentaram sinais clínicos de apatia, incoordenação, fraqueza muscular, dor à palpação da musculatura dos membros, andar cambaleante, arritmia cardíaca, respiração dificultosa, evolução rápida para decúbito esternal e morte, semelhante ao que se descrevem nos demais casos (HEADLEY et al., 2008; RISSI; BARROS, 2010; DIAS; CORREA, 2016).

Nos casos de intoxicação por ionóforos em bovinos e ovinos foi observada mioglobínúria, justificada pelo dano muscular acentuado e similar aos estudos realizados em bovinos e ovinos por Gava et al. (1997) e Wouters et al. (1997), respectivamente; já no surto de intoxicação por lasalocida em búfalos, não foi observada mioglobínúria, mesmo na presença de lesões musculares, assim como também não foi descrito nos demais estudos sobre intoxicação por ionóforos em búfalos (ROZZA et al., 2006; ROZZA et al., 2007). A ausência de mioglobínúria neste estudo poderia ser

justificada pelos danos musculares de intensidade menor quando comparados aos bovinos.

Os principais achados de necropsia incluíram áreas pálidas no miocárdio e em diversos músculos esqueléticos, além de hepatomegalia e edema pulmonar, similar ao que se descreve em outros estudos (GAVA et al., 1997; HEADLEY et al., 2001; ROZZA et al., 2007; SILVA et al., 2009, RISSI; BARROS, 2010).

Em um dos ovinos do surto de intoxicação por monensina foi evidenciada flacidez do miocárdio com hipertrofia excêntrica, presença de coágulo no ventrículo esquerdo, leve edema pulmonar e fígado levemente amarelado, o que se assemelha com os achados encontrados em um surto de intoxicação por salinomicina em bovinos, dos quais 39 dos 380 bovinos desenvolveram sinais consistentes com insuficiência cardíaca (BASTIANELLO et al., 1996). Em ambos os estudos, os ionóforos foram fornecidos por um período prolongado de 11 a 12 meses, o que indica que a ingestão prolongada de ionóforos ao longo de várias semanas resulta no desenvolvimento de lesões miocárdicas crônicas. As lesões hepáticas e pulmonares observadas são secundárias à insuficiência cardíaca congestiva (VAN VLEET et al., 1983; RADOSTITS et al., 2012).

As principais alterações microscópicas de intoxicação por ionóforos revelaram alterações denegerativo-necróticas em variável número de fibras musculares esqueléticas e no miocárdio, focos de inflamação mononuclear em músculo esquelético e cardíaco, focos de necrose individual de hepatócitos, edema e congestão pulmonar; essas lesões foram similares aos achados de outros estudos (GAVA et al., 1997; ROZZA et al., 2007).

A mineralização de miofibras esqueléticas e cardíacas foi evidenciada em poucos casos nas espécies ovina e bovina, e condiz com o que é citado, em que a mineralização ocorre raramente na intoxicação por antibióticos ionóforos (VAN VLEET et al., 1983).

A intoxicação por ionóforos em búfalos no Brasil é pouco documentada, porém a intoxicação por monensina em búfalos Murrah já foi relatada. Os sinais clínicos e as lesões apareceram seis a sete dias após a ingestão do ionóforo monensina e o órgão mais afetado foi o coração (ROZZA et al., 2007), porém, neste estudo, os sinais clínicos somente surgiram entre 40 a 60 dias após o fornecimento da mistura que continha o ionóforo lasalocida e as lesões macroscópicas observadas na musculatura esquelética e cardíaca apresentaram-se na mesma intensidade. Acreditamos que a diferença no tempo de aparecimento dos sinais clínicos nestes dois surtos, seja por um efeito tóxico menos

potente da lasalocida quando comparado com a monensina, pois a dose que culminou em intoxicação por lasalocida no atual estudo foi de 300mg/kg, e no estudo realizado por Rozza et al. (2007) foi de 5mg/kg. Este estudo relatou o primeiro caso de intoxicação por lasalocida em búfalos.

Em ruminantes, a intoxicação por antibióticos ionóforos deve ser diferenciada de lesões musculares causadas por deficiência de vitamina E/selênio. A epidemiologia, neste caso, afeta principalmente animais jovens, em crescimento rápido, nascidos de mães com pobre alimentação e com lesões nos músculos esqueléticos e cardíaco; as lesões estão frequentemente associadas à mineralização (BARROS, 2007).

A intoxicação por plantas que causam necrose muscular (*Senna occidentalis*) e por plantas cardiotoxícas, como *Tetrapteryx* spp. e *Ateleia glazioviana* também devem ser diferenciadas de intoxicação por ionóforos. Neste caso, a presença da planta na pastagem e as lesões apenas na musculatura cardíaca direcionam ao diagnóstico de intoxicação pelas referidas plantas (TOKARNIA et al., 2012). No atual estudo, o histórico de fornecimento de ionóforo em excesso e mal homogêneo no cocho, associado à clínica e lesões anatomopatológicas permitiram a conclusão dos casos.

O surto de **intoxicação por sal** em ovinos ocorreu devido ao consumo do sal com avidez após dias de restrição, acrescido do fornecimento de sal usado para conservar a cevada ofertada aos ovinos e pelo tamanho insuficiente do cocho de água, e se assemelha ao que se descreve em um surto de intoxicação por sal em bovinos (TRUEMAN; CLAGUE, 1978).

O diagnóstico do surto de intoxicação por sal em ovinos foi estabelecido com base na epidemiologia, nos sinais clínicos e na média das dosagens de sódio no soro que revelou hipernatremia (190mEq/l), semelhante ao descrito em um surto de intoxicação por sal em ovinos (SCARRATT et al., 1985). Neste estudo ainda foi evidenciado 3513mg/kg de sódio no encéfalo de um ovino, similar ao observado em bovinos e suínos (KAHN, 2010).

Os sinais clínicos neurológicos foram caracterizados principalmente por ausência da sensibilidade cutânea, decúbito, opistótono, sonolência e tremores musculares; esses sinais também foram citados por Scarratt et al. (1985) e por Cebra; Cebra (2004), e devem ser diferenciados das demais causas de polioencefalomalácia (RADOSTITS et al., 2012).

Alguns ovinos neste estudo apresentaram midríase e ausência dos reflexos fotomotores, portanto, substâncias químicas que pertencem ao grupo das salicilanilidas,

os quais incluem o closantel e a rafoxanida, devem ser incluídas nos diagnósticos diferenciais, ao cursarem com sinais clínicos nervosos, midríase total bilateral sem reflexo fotomotor e cegueira (ECCO, 2006; FURLAN et al., 2009). A cegueira têm sido relacionada à intoxicação por sal em caprinos e bovinos, relatada por Duarte (2014) e Široká et al. (2017), respectivamente. A cegueira não foi observada nos ovinos do presente estudo.

Os sinais clínicos de gastroenterite em ovinos foram evidenciados por diarreia e timpanismo, e foram resultantes da irritação por contato do sal na mucosa do trato digestório (RADOSTITS et al., 2012).

Apenas um ovino exibiu alteração macroscópica de achatamento das circunvoluções cerebrais com alteração de cor da substância cinzenta no hemisfério lateral esquerdo, os demais ovinos não apresentaram lesões macroscópicas. Não foram observadas alterações no SNC em 11/31 casos de polioencefalomalácia, cuja causa não foi estabelecida em um estudo em bovinos (SANT´ANA et al., 2009).

As alterações microscópicas no SNC cursaram com moderada vacuolização do neurópilo, edema perineural, perivascular e de astrócitos e necrose neuronal aguda em um dos ovinos, similar ao que se descreve em bovinos (NAKAZATO; LEMOS; RIET-CORREA, 2000; SANT´ANA et al. 2009; FRADE et al., 2016). A infiltração por eosinófilos no SNC é tipicamente encontrada em suínos (BRUM et al., 2013); já foi documentada em bovinos (NAKAZATO; LEMOS; RIET-CORREA, 2000; SANT´ANA et al. 2009; SOUZA et al., 2015), e não foi relatada em surtos de intoxicação em ovinos (SCARRATT et al., 1985; ŠIROKÁ et al., 2017), assim como no presente estudo

A maioria dos ovinos **intoxicados por cobre** neste estudo apresentaram idade inferior ou igual a um ano. A maior predileção de intoxicação por cobre em ovinos jovens é justificada pela alta capacidade de captação do cobre pelo fígado e pela taxa de excreção limitada (RADOSTITS et al., 2012).

Os sinais clínicos observados nos casos de intoxicação por cobre em ovinos, bovinos e no caprino do atual estudo cursaram com anemia, apatia, anorexia, icterícia generalizada e hemoglobinúria; similar ao que se descrevem nos demais estudos (ROSA; GOMES, 1982; RIET-CORREA et al., 1989; RIBEIRO et al., 1995; RIBEIRO et al., 1997; CASTRO et al., 2007; CARDOSO et al., 2014). Ausência do quadro de hemoglobinúria foi observada em um dos casos de intoxicação por cobre em bovinos,

sendo considerado por alguns autores como um quadro atípico da doença (MINERVINO et al., 2007).

Sinais neurológicos que cursam com estados convulsivos, depressão e decúbito lateral com opistótono são relatados em casos de toxicose crônica por cobre (PAL et al., 2013; MARIN, 2016), o que se assemelha a um dos surtos do presente estudo, em que os bovinos apresentaram apatia após consumo prolongado de resíduos de frango tratados com sulfato de cobre para a profilaxia da aspergilose.

Os principais achados de necropsia incluíram icterícia generalizada, fígado friável de cor amarelada ou ocre, hemoglobinúria, leve esplenomegalia e mucosa abomasal congesta, e se assemelham aos demais casos de intoxicação em ruminantes (ROSA; GOMES, 1982; HEADLEY et al., 2008; MINERVINO et al., 2009; BANDINELLI et al., 2013; CARDOSO et al., 2014; REIS et al., 2015).

As principais alterações microscópicas se concentraram no fígado e nos rins com tumefação, vacuolização e necrose de hepatócitos, retenção biliar, proliferação de células dos ductos biliares, presença de cilindros ricos em hemoglobina nos túbulos renais e necrose do epitélio tubular, semelhante ao que se descrevem em outros surtos (RIET-CORREA et al., 1989; RIBEIRO et al., 2007; CARDOSO et al., 2014; REIS et al., 2015). Neste estudo, em um dos surtos também foi observado necrose de neurônios associado a edema da substância cinzenta e de astrócitos, justificados pelo quadro de encefalopatia hepática vista em casos de intoxicação crônica por cobre (MARIN, 2016).

Dentre os diagnósticos diferenciais da intoxicação por cobre, destacam-se enfermidades que cursam com icterícia e hemoglobinúria, dentre elas, cita-se a leptospirose. Neste caso, o histórico de aborto no último terço de gestação, retenção de placenta, natimortos e nascimento de bezerros fracos auxiliam no diagnóstico (ROLIM et al., 2012). A hemoglobinúria intensa, característica da babesiose por *Babesia bigemina*, e a icterícia intensa, característica da anaplasmose, devem ser diferenciadas de intoxicação por cobre. Nestes casos, o exame laboratorial com a identificação do agente em hemácias parasitadas confirma o diagnóstico (FARIAS, 2007).

Demais enfermidades que cursam com hemoglobinúria incluem a intoxicação por *Brachiaria radicans*, porém a ausência de icterícia e o histórico de animais trazidos de outros lugares, associados à dieta exclusiva com este pasto, direcionam ao diagnóstico (GAVA et al., 2010).

A hemoglobinúria bacilar causada pelo *Clostridium haemolyticum* ocorre em regiões alagadiças ou campos úmidos, está relacionada com injúria hepática prévia e

apresenta hemoglobinúria, rins difusamente enegrecidos e icterícia em variados graus, no entanto, as áreas de necrose hepática com abundante quantidade de estruturas bacterianas bacilares basofílicas, evidenciadas pela coloração de Whartin-Starry, e as hemorragias de serosas são características da doença (GONÇALVES et al., 2014).

Ainda foi realizada, em todos os casos, a coloração pelo ácido rubeânico em fragmentos de fígado, o que permitiu observar grânulos de coloração acastanhada nos macrófagos e no citoplasma dos hepatócitos, conforme também realizado por Ribeiro et al. (2007) e Reis et al. (2015). A maioria dos casos apresentou positividade para esta coloração, exceto em um ovino e em dois bovinos de propriedades diferentes. No entanto, o histórico de fornecimento de cobre em excesso no sal mineral em um ovino e um bovino e pela dosagem de cobre no sal mineral em um dos bovinos, pôde-se concluir o diagnóstico.

Os casos diagnosticados neste estudo como **intoxicação por substâncias químicas de natureza desconhecida** resultaram na morte de 12 bezerros com histórico de hemorragias pelo orifício anal, coágulos sanguíneos na cavidade abdominal, intestino delgado e grosso e abomaso com perfurações. Estas lesões macroscópicas nos fazem pensar de se tratar de intoxicação por arsênico, já que perfurações no abomaso é um achado que pode ser observado em casos dessa intoxicação com evolução subaguda (VÖLKER, 1950; COHRS, 1962), ou ainda de intoxicação por derivados cumarínicos, visto que foi encontrado um produto cáustico granulado próximo as baias dos bovinos causando hemorragias em variadas proporções.

Considerações gerais sobre os métodos de controle e profilaxia devem ser ressaltados. Algumas substâncias químicas não apresentam antídoto para a toxicose, portanto, as medidas de controle e profilaxia devem ser devidamente preconizadas para que não ocorram perdas econômicas devido à morte de ruminantes e/ou gastos com medicamentos.

Os produtos para o controle das parasitoses, como as avermectinas e os organofosforados devem ser administrados em dosagem correta, além de serem evitados em animais jovens e/ou desnutridos, tais cuidados evitariam os casos de intoxicação iatrogênica neste estudo (RADOSTITS et al., 2012).

Outras substâncias devem ser armazenadas longe do alcance dos animais e de seus medicamentos, como é o caso dos raticidas à base de derivados da cumarina. A intoxicação neste caso pode ser acidental ou até mesmo criminosa e poderia ser evitada

com o cuidado no manejo do ambiente destes animais (BRITO et al., 2005; MUSCARELLA et al., 2016).

Os produtos que contém chumbo na sua composição devem ser descartados em locais apropriados, o que evita o contato por ingestão, inalação e por via percutânea (TRAVERSO et al., 2004; BARBOSA et al., 2014), já que por ser um metal pesado e bioacumulativo, pode causar intoxicação em humanos pelo consumo da carne e do leite (MARÇAL et al., 2005).

Atualmente, a intoxicação por arsênico está concentrada em propriedades que ainda utilizam o herbicida à base de arsênico para o controle de ervas daninhas. A substituição do herbicida ou o cuidado na exposição ao rebanho poderiam evitar as mortes de bovinos (DANTAS et al., 2012; GONÇALVES et al., 2017).

Os aditivos utilizados na alimentação de ruminantes, os quais incluem a ureia, os antibióticos ionóforos, o sal e o cobre devem ser utilizados na correta quantidade/concentração, com prévia adaptação dos animais ou com readaptação quando ocorrerem interrupções, além de serem devidamente homogêneos. Essas medidas de controle e profilaxia evitariam os casos de intoxicação (BARBOSA et al., 2005; SOUZA et al., 2008; RISSI; BARROS, 2010; FRADE et al., 2016).

Ainda no caso dos antibióticos ionóforos, o fornecimento para espécies mais sensíveis evitaria a morte dos animais intoxicados (ROZZA et al., 2006), assim como o fornecimento de cobre para ovinos a partir de formulações de bovinos evitaria a toxicose na espécie ovina (RIET-CORREA et al., 1989; MAIORKA et al., 1998, CASTRO et al., 2007).

Alguns casos de intoxicação por cobre são peculiares a regiões que cultivam e fornecem o bagaço de uva pulverizado com sulfato de cobre aos ruminantes, o que faz que determinadas formas de intoxicação só sejam encontradas em determinadas regiões (REIS et al., 2015).

Diante do exposto, é necessária a conscientização dos produtores rurais quanto à correta utilização de substâncias químicas e minerais, o que reduziria os custos de produção e a perda dos animais de forma isolada ou em surtos, já que a maioria das intoxicações não apresenta tratamento, o prognóstico em geral é reservado a desfavorável e a maioria dos animais intoxicados morre.

6. CONCLUSÕES

Este levantamento permitiu concluir que:

- A espécie bovina foi a mais acometida pelas intoxicações por substâncias químicas e minerais.
- As intoxicações por cobre, arsênico e antibióticos ionóforos foram responsáveis pelo maior número de ruminantes intoxicados.
- A intoxicação iatrogênica por abamectina poderia ser evitada se as dosagens fossem ajustadas de acordo com o peso do bezerro ou se estes tivessem idade maior que seis meses.
- A intoxicação experimental por abamectina culminou na morte de um bovino, mesmo em doses terapêuticas.
- A intoxicação experimental por doramectina evidenciou os mesmos sinais clínicos da intoxicação por abamectina, sem culminar em mortes de bovinos, mesmo com sobredosagens ou em bovinos com idade inferior a seis meses.
- Os surtos de intoxicação por organofosforados e derivados cumarínicos poderiam ser evitados se houvessem o correto manejo ambiental ou se os produtos estivessem longe do alcance dos animais.
- A intoxicação por arsênico poderia ser evitada se caso os animais não fossem banhados com carrapaticidas à base de arsênico.
- A fonte de intoxicação por chumbo neste estudo foi atribuída à ingestão de óleo diesel.
- A intoxicação por ureia poderia ser evitada caso houvesse adaptação prévia dos animais e/ou a ureia fosse disponibilizada em quantidades adequadas.
- A intoxicação por ionóforos culminou na morte de ovinos, bovinos e bubalinos pelo excesso de consumo e/ou falha na homogeneização do ionóforo no cocho.
- A intoxicação por sal poderia ser evitada se não houvesse consumo do sal com avidez após dias de restrição, se os cochos de beber atendessem ao número adequado de animais, e se a cevada fornecida aos ovinos não apresentasse sal em excesso.
- A intoxicação por cobre culminou na morte de muitos ruminantes pelo excesso de cobre oferecido junto ao sal mineral.

- Especula-se que a fonte de intoxicação no caso das substâncias químicas de natureza desconhecida seja por arsênico ou por derivados cumarínicos, já que o quadro clínico-patológico resultou em perfuração do abomaso e hemorragias em variadas proporções, respectivamente.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, T. L. et al. Doenças de ovinos diagnosticadas no Laboratório de Anatomia Patológica Animal da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (1996-2010). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 1, p. 21-29, 2013.

ANDRADE, S. F., SANTARÉM, V. A. Endoparasiticida e ectoparasiticida. In: ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária**. 3 ed. São Paulo: Roca, 2016.

ANJOS, B. L. Acute poisoning by bracken fern (*Pteridium aquilinum*) in cattle in central Rio Grande do Sul, Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 10, 501-508, 2008.

ANTONELLI, A. C. Avaliação do uso de um sal mineral rico em molibdênio na prevenção de intoxicação cúprica acumulativa em ovinos. 2007. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária)- Curso de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

ANTONELLI, A. C. et al. Ammonia poisoning causes muscular but not liver damage in cattle. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 59, n. 1, p. 8-13, 2007.

ANTONELLI, A. C. et al. Intoxicação experimental por amônia em bovinos que receberam ureia extrusada ou granulada: achados clínicos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 41, p. 67-74, 2004.

ANTONELLI, A. C. et al. Intoxicação por amônia em bovinos que receberam ureia extrusada ou granulada: alterações em alguns componentes bioquímicos do sangue. **Brazilian Journal Veterinary Research Animal Science**, v. 46, n. 1, p. 69-76, 2009.

ARRUDA, F. P. et al. Surto de intoxicação por abamectina em bezerros recém-nascidos no município de Várzea Grande, Mato Grosso. In: ENCONTRO NACIONAL DE DIAGNÓSTICO VETERINÁRIO, 2014, Cuiabá, Anais.... Cuiabá: 2014. p. XX-XX.

ATALLAH, A. N. Systematic reviews of medical literature and metanalyses. **São Paulo Medical Journal**, v. 114, p. 1285-7, 1996.

BAILEY, J. G. Fisiologia muscular. In: REECE, DUKES, W.O. **Fisiologia dos Animais domésticos**. 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007, p.811-830.

- BANDINELLI, M.B. et al. Intoxicação aguda por cobre em ovinos. **Ciência Rural**, v. 43, n. 10, p. 1862-1865, 2013.
- BARBOSA, J. D. et al. Intoxicações com Manifestações Neurológicas em Ruminantes. In: II SIMPÓSIO MINEIRO DE BUIATRIA, 2005, Anais... Belo Horizonte, 2005, p. 1-10.
- BARBOSA, J. D. et al. Intoxicação por organofosforados em rebanho de bovino. In: 11º CONGRESSO LATINO AMERICANO DE BUIATRIA, 2002, Anais... Salvador, 2002, p.21.
- BARBOSA, J. D. N. Universidade Federal do Pará, Clínica de Animais de Grande Porte, 2004.
- BARBOSA, J.D. et al. Lead poisoning in cattle and chickens in the state of Pará, Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 11, p. 1077-1080, 2014.
- BARROS C. S. L.; DRIEMEIER D.; DUTRA I.S.; LEMOS A.A.R. Intoxicação por organofosforados e carbamatos. In: **Doenças do Sistema Nervoso de Bovinos no Brasil**. São Paulo: Coleção Vallée, 2006, p.130-133.
- BARROS, C. S. L. Intoxicação por antibióticos ionóforos. In: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; LEMOS, R.A.A; BORGES, J.R.J. In: **Doenças de ruminantes e eqüídeos**. São Paulo: Editora Varela, 2007, p.45-50.
- BARROS, C. S. L.; DRIEMEIER, D. Intoxicação por organofosforados e carbamatos. In: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; LEMOS, R.A.A; BORGES, J.R.J. In: **Doenças de ruminantes e eqüídeos**. São Paulo: Editora Varela, 2007, p.80-85.
- BARTLEY, E. E. et al. Ammonia Toxicity in Cattle. Rumen and Blood Changes Associated with Toxicity and Treatment Methods. **Journal Animal Science**, v. 43, p. 835-841, 1976.
- BASARABA, R. J. et al. Toxicosis in cattle from concurrent feeding of monensina and dried distiller's grains contaminated with macrolides antibiotics. **Journal Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 11, n. 1, p. 79-86. 1999.
- BASTIANELLO, S. S. et al. A chronic cardiomyopathy in feedlot cattle attributed to toxic levels of salinomycin in the feed. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 67, n. 1, p. 38-41, 1996.

- BERA, A. K. et al. Ground water arsenic contamination in West Bengal, India: A risk of sub-clinical toxicity in cattle as evident by correlation between arsenic exposure, excretion and deposition. **Toxicology and Industrial Health**, v. 26, p. 709–716, 2010.
- BERTIN, F. R. et al. Arsenic Toxicosis in Cattle: Meta-Analysis of 156 Cases. **Journal Veterinary Internal Medical**, v. 27, p. 977–981, 2013.
- BOABAID, F. M. Achados clínicos e patológicos da leucose bovina enzoótica. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- BORELLI, V. et al. Intoxicação por chumbo em bovinos em Santa Catarina. **Archives of Veterinary Science**, v. 18, n. 3, p. 101-103, 2013.
- BRADLEY, C. H. Copper poisoning in a dairy herd fed a mineral supplement. **Canadian Veterinary Journal**, v. 34, p. 287–292, 1993.
- BREUKINK, H. J. et al. A case of arsenic poisoning en cattle. **Tijdschr Diergeneeskd**, 1980.
- BRITO, M. F. et al. Sobre um surto de envenenamento por derivado cumarínico em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 25, n. 3, p. 143:149, 2005.
- BRUM, J. S. et al. Intoxicação por sal em suínos: aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos e breve revisão de literatura. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 7, p. 890-900, 2013.
- CALDAS, D. et al. Risk of ingest As, Cd, and Pb in animal products in north Rio de Janeiro state, Brazil. **Chemosphere**, v. 164, p. 508-515, 2016.
- CARDOSO, T. C. et al. As diferentes formas de intoxicação por cobre em ovinos. In: ENCONTRO NACIONAL DE DIAGNÓSTICO VETERINÁRIO, 2014, Cuiabá, Anais.... Cuiabá: 2014.
- CASTRO M. B. et al. Intoxicação aguda por diazinon em bovinos. **Ciência Rural**, v. 37, n. 5, p. 1498-1501, 2007.
- CASTRO, M. B.; CHARDULO, L. A. L.; SZABÓ, M. P. J. Copper toxicosis in sheep fed dairy cattle ration in São Paulo, Brazil. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 59, n. 1, p. 246-249, 2007.

- CEBRA, C. K.; CEBRA M. L. Altered mentation caused by polioencephalomalacia, hypernatremia, and lead poisoning. **Veterinary Clinical Food Animal**, v. 20, p. 287-302, 2004.
- CHEVILLE, N. F. **Introdução à Patologia Veterinária**. 1. ed. São Paulo: Manole, 1994, 556p.
- COHRS, P. Nieherle und Cobrs`Lehrbuch der speziellen pathologischen anatomie der Haustiere. **Stuttgart**, v. 4, p. 356, 1962.
- COLODEL, E. M. et al. Meningoencefalite necrosante em bovinos causada por herpesvírus bovino no estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. **Ciência Rural**, v. 32, p. 293-298, 2002.
- CORRÊA, A. M. R. et al. Intoxicação por chumbo em bovinos em área de treinamento militar. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 57, p. 1-130, 2005.
- CUNHA, P. H. J. et al. Surto de polioencefalomalacia por ingestão excessiva de enxofre na dieta em bezerros no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 8, p. 613-617, 2010.
- DALTO, A. G. C. et al. Intoxicação por organofosforados em bezerros no Uruguai. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 39, n. 3, p. 983, 2011.
- DAMÉ, M. C. F. **Intoxicação por organofosforados em bubalinos**, 2010. Disponível em: <http://www.infobibos.com/Artigos/2010_1/bubalinos/index.htm>. Acesso em: 5 out. 2017.
- DANTAS, G. N. et al. Intoxicação aguda por metano arsonato ácido monossódico em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 12, p. 1239-1245, 2012.
- DATTA, B. K. et al. Chronic arsenicosis in cattle with special reference to its metabolism in arsenic endemic village of Nadia district West Bengal India. **Science of the Total Environment**, v. 409, p. 284-288, 2010.
- DELFIOL, D. J. Z. et al. Aspectos clínicos e laboratoriais em ovinos submetidos a dietas com níveis elevados de enxofre com objetivo de indução de polioencefalomalácia. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 4, p. 435-442, 2013.

DIAS, T. P.; CORREA, E. B. Intoxicação espontânea por monensina sódica em ovinos no Estado do Mato Grosso do Sul – Relato de caso. **Revista Eletrônica da Faculdade de Ciências Exatas e Agrárias Produção/construção e tecnologia**, v. 5, n. 9, 2016.

DÖBEREINER, J. et al. Perfuração do abomaso e da parede abdominal na intoxicação de bovinos por arsênico. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 2, p. 293-299, 1967.

DOGNANI, R. et al. Epidemiologia descritiva da raiva dos herbívoros notificados no estado do Paraná entre 1977 e 2012. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 36, n.12, p. 1145-1154, 2016.

DRIEMEIER D.; BARROS C. S. L. Intoxicação por chumbo. In: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; LEMOS, R. A. A.; BORGES, J. R. J. In: **Doenças de ruminantes e equídeos**. São Paulo: Editora Varela, 2007, p.55-59.

DRIEMEIER, D. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Patologia Clínica Veterinária, Setor de Patologia Veterinária, 2001.

DUARTE, M. D. et al. Surto de intoxicação por sal em ovinos no estado do Pará. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 11, p. 1061-1068, 2014.

DUARTE, M. D. Intoxicação por sal em ovinos e caprinos no estado do Pará. Tese (Doutorado em Ciência Animal), Universidade Federal do Pará, Belém.

ECCO, R. et al. Closantel toxicosis in Kid goats. **Veterinary Record**, v. 159, n. 17, p. 564-566, 2006.

ECOBICHON; D. J., JOY, R. M. Pesticides and neurological diseases. In: CASARETT, L. J., DOULL, J. **Toxicology the basic science of poisons**. 4 ed. Boca Raton: CRC Press, 1991. p. 565-622.

FAGUNDES, M. Z. Intoxicação espontânea pelo herbicida Clomazone em ovinos e reprodução experimental da enfermidade. 2013. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária), Universidade Federal do Pampa, Uruguai.

FAIRES, M. C. Inorganic arsenic toxicosis in a beef herd. **The Canadian Veterinary Journal**, v, 45, n.4, p. 329-331, 2004.

FARIAS, N. A. Tristeza parasitária bovina. In: RIET-CORREA, F. SCHILD, A. L., LEMOS, R. A. A.; BORGES, J. R. J. **Doenças de ruminantes e equinos**. 3 ed. Santa Maria: Pallotti, 2007. p. 524-532.

- FERREIRA, M. B.; ANTONELLI, A. C.; ORTOLANI, E. L. Intoxicação por cobre, selênio, zinco e cloreto de sódio. In: SPINOSA, H. S., GÓRNIAC, S. L., PALERMONETO, J. **Toxicologia aplicada à Medicina Veterinária**. 1. ed. Barueri: Manole, 2008. p. 665-697.
- FRADE, M. T. S. et al. Surto de intoxicação por sal associado à ingestão de soro de queijo coalho em ovinos no Ceará. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 36(Supl.2), p. 248-250, 2016.
- FRANÇA, T. N. et al. Intoxicação acidental por monensina em ovinos no Estado do Rio de Janeiro. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 9, p. 743-746, 2009.
- FRANK, R. et al. Review of insecticide poisonings among domestic livestock in southern Ontario, Canada, 1982-1989. **Canadian Veterinary Journal**, n. 32, p. 219-226, 1991.
- FURLAN, F. H. et al. Intoxicação por closantel em ovinos e caprinos no Estado de Santa Catarina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 1, p. 89-93, 2009.
- GAIDE, M. S. et al. Comparative study of the effects of salinomycin and monensina on electrophysiologic and contractile properties of canine myocardium. **European Journal Pharmaceutical**, v. 100, p: 321-327, 1984.
- GANTER, M.; KIECKHOFER, H.M.; KUCZA, A. Intoxicação aguda por salinomicina/tiamulin em suínos. **Hora Veterinária**, v. 15, n. 85, p. 12- 16, 1995.
- GAVA, A. et al. Intoxicação por salinomicina em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 17, n. (3/4), p. 127-130, 1997.
- GAVA, A. et al. Intoxicação espontânea e experimental por *Brachiaria radicans* (tanner-grass) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 3, p. 255-259, 2010.
- GAVA, Universidade Estadual de Santa Catarina. Centro de Ciências Agroveterinárias, 2017.
- GOMES, D. C. et al. Intoxicação por Abamectina em Bovinos na Região de Lavras, Minas Gerais. In: XIII ENCONTRO NACIONAL DE PATOLOGIA VETERINÁRIA, 2007, CAMPO GRANDE, 2007, Campo Grande, Anais..... Campo Grande: 2007.

GONÇALVES, M. A. et al. Surto de hemoglobinúria bacilar em bovinos no Rio Grande do Sul. In: ENCONTRO NACIONAL DE DIAGNÓSTICO VETERINÁRIO, 2014, Cuiabá, Anais... Cuiabá: 2014.

GONÇALVES, M. A. et al. Vascular injury in spontaneous subacute toxicosis caused by organic arsenic in cattle. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, n. 7, p. 676-680, 2017.

GRECCO, F. B. et al. Intoxicação por organofosforados em búfalos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 3, p. 211-214, 2009.

GUAGNINI, F.S. et al. Intoxicação por chumbo em bovinos mantidos em área de treinamento militar Lead Poisoning in Cattle Held in a Military Training área. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 46(Suppl 1): 253, 2018.

GUERRA, R. L. P. et al. Uso inadequado de Abamectina em bezerros Girolandos: Relato de caso. **PUBVET**, Londrina, v. 5, n. 29, 2011.

GUGLIELMONE, A. A. et al. Toxicity of cypermethrin and diazinon to *Haematobia irritans* (Diptera: Muscidae) in its American southern range. **Veterinary Parasitology**, v. 101, n. 1, p. 67-73, 2001.

GUITART, R. et al. Animal poisoning in Europe. Part 1: Farm livestock and poultry. **The Veterinary Journal**, v. 183, 249–254, 2010.

HEADLEY, S. A. et al. Gross and histopathological findings in a suspected case of monensina toxicosis in feedlot cattle. In: V ENCONTRO NACIONAL DE PATOLOGIA VETERINÁRIA, PIRASSUNUNGA, 2001, São Paulo, Anais... São Paulo: 2001. p. 21-25.

HEADLEY, S. S. et al. Intoxicação crônica por cobre em ovinos no norte do Paraná, Brasil: relato de caso. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 29, n. 1, p. 179-184, 2008.

HLLINGER, G. et al. Bovine arsenic toxicosis from ingestion of ashed copper-chrome-arsenite treated timber. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 40, p. 147–148, 1998.

HOLZ, C. L. et al. Soroprevalência de herpesvírus bovinos tipos 1 e/ou 5 no Estado do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 9, p. 767-773, 2009.

- HUEZA, I. M. et al. Toxicologia do chumbo, mercúrio, arsênico e de outros metais. In: SPINOSA, H.S., GÓRNIK, S.L., PALERMO-NETO, J. **Toxicologia aplicada à Medicina Veterinária**. 1 ed. São Paulo: Manole, 2008. P. 641-643.
- HUMPHREYS, D. J. **Veterinary Toxicology**. 2. ed. Londres: Baillière Tindall, 1988. 356p.
- JÚNIOR, R. G. et al. Ureia em dietas de ruminantes. Cadernos técnicos de Veterinária e Zootecnia. Conselho Regional de Medicina Veterinária do Estado de Minas Gerais. Nº 80, abril de 2016.
- KAHN, C. M. **The Merck Veterinary Manual**. 10. ed. Merck & Co: Whitehouse Station, 2010. p. 2624–2626.
- KITAMURA, S. S.; ORTOLANI, E. L.; ANTONELLI, A. C. Intoxicação por amônia em bovinos causada pela ingestão de ureia dietética: conceitos básicos e novas descobertas. **Revista de Educação Continuada**, v. 5, n. 3, p. 293-299, 2002.
- LANGFORD, K. H.; REID, M.; THOMAS, K. V. The occurrence of second generation anticoagulant rodenticides in non-target raptor species in Norway. **Science of Total Environment**, v. 15, p. 450-451, 2013.
- LEMOS, R. A. A. et al. Alterações clínicas, patológicas e laboratoriais na intoxicação crônica por cobre em ovinos. **Ciência Animal**, v.27, p.457-463, 1997.
- LEMOS, R. A. A., RIET-CORREA F. Polioencefalomalácia. In: RIET-CORREA, F., SCHILD, A. L., LEMOS, R. A. A.; BORGES J. R. J. Doenças de ruminantes e equinos. 3 ed. Santa Maria: Pallotti, 2007. p. 80-85.
- LEMOS, R. A. et al. Lead poisoning in cattle grazing pasture contaminated by industrial waste. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 46, n. 6, p. 326-8, 2004.
- LIMA, E. F. et al. Polioencefalomalacia em caprinos e ovinos na região semi-árida do Nordeste do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 25, p. 9-14, 2005.
- LOPES, W. D. Z. et al. Intoxicação aguda por triclorfon em caprinos tratados com a dose terapêutica. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 2, p. 114-118, 2014.
- LÓPEZ-ALONSO, M. et al. The role of metallothionein and zinc in hepatic copper accumulation in cattle. **The Veterinary Journal**, v. 169, p. 262–267, 2005.

- MAIORKA, P. C. et al. Copper toxicosis in sheep: a case report. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 40, p. 99-100, 1998.
- MALAFAIA, P. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Departamento de Produção Animal, 2017.
- MARÇAL, W. S. et al. Concentration of lead in mineral salt mixtures used as supplements in cattle food. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 53, p. 7-9, 2001.
- MARÇAL, W. S. Intoxicação por chumbo em gado bovino em zona rural próxima a indústria metalífera. **Veterinária Notícias**, v. 11, n. 1, p. 87-93, 2005.
- MARIN, R. E. Encefalopatía hepática asociada a intoxicación crónica por cobre em bovinos. **Revista Veterinária Argentina**, v. 33, n. 34, 2016.
- McDOWELL L. R. Minerais para Ruminantes sob Pastejo em Regiões Tropicais, Enfatizando o Brasil. 1999. Dissertação (Mestrado), Universidade Estadual Paulista, São Paulo.
- MELLO, L. S. et al. Causas de morte em vacas leiteiras no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, n. 9, p. 916-920, 2017.
- MENDONÇA, F. S. et al. Intoxicação por diclorvós e cipemetrina em bovinos em mato grosso. **Ciência Animal Brasileira**, v. 11, n. 3, p. 743-749, 2010.
- MIGUEL, M. P. et al. Intoxicação crônica por cobre em ovinos: conduta para o diagnóstico conclusivo. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, n. 2, p. 364-368, 2013.
- MINERVINO, A. H. H. et al. Clinical observations of cattle and buffalos with experimentally induced chronic copper poisoning Antonio H.H. **Research in Veterinary Science**, v. 87, p. 473-478, 2009.
- MINERVINO, A. H. H. et al. Intoxicação cúprica acumulativa experimental em bovinos. **Brazilian Journal Veterinary Reserch Animal Science**, v. 44, n. 5, p. 364-372, 2007.
- MONIES, B. Arsenic poisoning in cattle. **In Practice**, v. 21, n. 10, p. 602-607, 1999.

- MOSCARDINI, A. R. C. et al. Três surtos de intoxicação por organofosforados em bovinos no Distrito Federal. In: XIII ENCONTRO NACIONAL DE PATOLOGIA VETERINÁRIA, 2007, Campo Grande. Anais... Campo Grande: 2007, p. 14-19.
- MOYA-BORJA, G. E. et al. Eficácia terapêutica e persistência de Doramectin contra *Dermatobia hominis* em bovinos. **Veterinary Parasitology**, v. 49, p. 85-93, 1993.
- MUNHOZ, P. M. et al. Utilização de animais como bioindicadores da poluição por chumbo em localidades críticas. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v. 14, p. 104-104, 2009.
- MUSCARELLA, M. et al. Anticoagulant rodenticide poisoning in animals of Apulia and Basilicata. Italy. **Veterinaria Italiana**, v. 52, n. 2, p. 153-159, 2016.
- NAKAZATO, L., BRUM, K. B. Intoxicação por ureia. In: LEMOS, R. A. A. **Principais enfermidades de bovinos de corte do Mato Grosso do Sul**. 1 ed. Editora UFSM, 1998. p. 499-500.
- NAKAZATO, L.; LEMOS, R. A. A.; RIET-CORREA, F. Polioencefalomalácia em bovinos no Mato Grosso do Sul e São Paulo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 20, n. 3, p. 119-125, 2000.
- NEIGER, R. et al. Bovine arsenic toxicosis. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 16, p. 436-438, 2004.
- NENTWIG, A., OEVERMANN, A., BURGNER, I. A. Doramectin intoxication in 3 kittens. **Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde**, v. 156, n. 4, p. 179-183, 2014.
- NOBMANN, S.; BAUER, B.; FRICKER, G. Ivermectin excretion by isolates functionally intact brain endothelial capillaries. **British Journal of Pharmacology**, v. 132, p. 722-728, 2001.
- 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.
- OLIVEIRA-FILHO, J. C. et al. Intoxicação por organofosforado em bovinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 10, p. 803-806, 2010.
- ORTOLANI, E. L., ANTONELLI, A. C., SARKIS, J. E. S. Acute sheep poisoning from a copper sulfate footbath. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 46, p. 315-318, 2004.

- ORTOLANI, E. L., MORI, C. S.; FILHO, J. A. R. Ammonia toxicity from urea in a Brazilian dairy goat flock. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 42, n. 2, p. 87-9, 2000.
- PAL, A. et al. Biochemical, histological, and memory impairment effects of chronic copper toxicity: a model for non-Wilsonian brain copper toxicosis in Wistar rat. **Biological Trace Element Research**, v. 153, n. 1-3, p. 257-268, 2013.
- PEDROSO, P. M. O. et al. Aspectos clínicos e patológicos em bovinos afetados por raiva com especial referência ao mapeamento do antígeno rábico por imunohistoquímica. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 11, p. 899-904, 2009.
- PEREIRA, A. P. M. et al. Intoxicação por organofosforados em bovinos. In: VII SALÃO INTERNACIONAL DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO – UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA, 7., 2016, Rio Grande do Sul. Anais... Rio Grande do Sul:, 2016.
- PERELMAN, B., PIRAK, M., SMITH, B. Effect of accidental feeding of lasalocid sodium to broiler breeder chickens. **Veterinary Record**, v. 132, p. 271-273, 1993.
- PETTERINO, C.; PAOLO, B. Toxicology of various anticoagulant rodenticides in animals. **Veterinary Human Toxicology**, v. 43, p. 353-360, 2001.
- POTT, J. M.; SHOV, B. Monensin-tiamulin interactions in pigs. **Veterinary Record**, v. 109, n. 24, p. 545, 1981.
- PRESSMAN, B. C.; FAHIM M. Pharmacology and toxicology of the monovalent carboxylic ionophores. **Annual Review of Pharmacology Toxicology**, v. 22, p. 465-490, 1982.
- RADOSTITS, O. M., GAY, C. C., BLOOD, D. C., HINCHCLIFF, K. W. Clínica Veterinária: Um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.1737p.
- RAINA, R.; SRIVASTAVA, K. A.; MALIK, J. K. effects of repeated topical application of dicholorvos on blood enzymes and its toxicity in buffalo calves (*Bubalus bubalis*). **British Veterinary Journal**, v. 146, p. 264-269, 1990.

- REHNER, G. I. Arsenic/requirements and toxicology. In: CABALLERO B. **Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition**. 1 ed. Philadelphia: Elsevier, 2003. p. 311-316.
- REIS, M. O. et al. Intoxicação crônica por cobre em ovinos alimentados com bagaço de uva. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 43, p. 108, 2015.
- RESENDE, A. E. et al. Intoxicação por antibiótico ionóforo em ruminantes alimentados com varredura de fábrica de ração – Relato de caso. **Veterinária Notícias**, v. 21, n. 2, 2015.
- RIBEIRO, E. A. et al. Intoxicação por chumbo em bovinos no município de Alto Piquiri, Estado do Paraná, Brasil. In: CONGRESSO ESTADUAL DE MEDICINA VETERINÁRIA, 14, 1999, Gramado, RS. Anais... Gramado, 1999. p. 323.
- RIBEIRO, L. A. O. et al. Intoxicação crônica por cobre em ovinos mantidos em pomar de macieiras. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.15, p.15-17, 1995.
- RIBEIRO, L. A. O.; RODRIGUES, N. C.; SMIDERLE, W. A. Intoxicação crônica por cobre em ovelhas pastoreadas em pomar de videiras adubado com cama aviária. **Brazilian of Journal Veterinary Research Animal Science**, v. 44, p. 208-211, 2007.
- RIET-CORREA, F. et al. Intoxicação crônica por cobre em ovinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 9, p. 51-54, 1989.
- RIET-CORREA, F. Intoxicação por ureia. In: RIET-CORREA, F. SCHILD, A. L., LEMOS, R. A. A.; BORGES, J. R. J. **Doenças de ruminantes e equinos**. 3 ed. Santa Maria: Pallotti, 2007. p. 94-98.
- RIET-CORREA, Universidade Federal de Campina Grande, Universidade Federal de Campina Grande, Departamento de Patologia Animal, 2006.
- RIET-CORREA. Intoxicação por derivados cumarínicos. In: RIET-CORREA, F., SCHILD, A. L., LEMOS, R. A. A., BORGES, J. R. J. **Doenças de ruminantes e equinos**. 3 ed. Santa Maria: Pallotti, 2007. p. 69-70.
- RISSI, D. E. et al. Doenças de ovinos da região Central do Rio Grande do Sul: 361 casos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 1, p. 21-28, 2010.

- RISSI, D. R., BARROS, C. S. L. Intoxicação espontânea por antibióticos ionóforos em ovinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 3, p. 219-221, 2010.
- RIVIERE, J. E., BOOSINGER, T. R., EVERSON R. J. Inorganic arsenic toxicosis in cattle. *Modern Veterinary Practice*, v. 62, p. 313-314, 1981.
- ROCHA, J. M. et al. Abamectina no tratamento de habronemose cutânea em equino: relato de caso. **Ciência Veterinária Tropical**, v. 18 n. 2, 2015.
- RODRIGUES, D. C. Avaliação da toxicidade de avermectinas em bovinos com idade inferior a trinta dias. 2007. Dissertação (Mestrado), Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal.
- RODRIGUES, N. C. et al. Intoxicação crônica por cobre em ovinos alimentados com cama de frango e polpa cítrica. **Ars Veterinaria**, v, 20, n. 2, p. 175-179, 2004.
- ROLIM, M. B. Q. et al. Leptospirose em bovinos: revisão. **Medicina Veterinária**, Recife, v. 6, n. 2, p. 26-31, 2012.
- RONDELLI , L. A. S. et al. Doenças de bovinos em Mato Grosso diagnosticadas no Laboratório de Patologia Veterinária da UFMT (2005-2014). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, n. 5, p. 432-440, 2017.
- ROSA, I. V.; GOMES, R. F. Intoxicação crônica por cobre. EMBRAPA/CNPGC, Comunicado técnico, n. 14, p. 1-3, 1982.
- ROZZA, D. B. et al. Intoxicação experimental por monensina em búfalos e bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n. 4, p. 172-178, 2007.
- ROZZA, D. B. et al. Monensin toxicosis in water buffaloes (*Bubalus bubalis*). **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 18, n. 5, p. 494- 496, 2006.
- SAFRAN, N.; AIZENBERG, I.; BARK, H. Paralytic syndrome attributed to lasalocid residues in a commercial ration fed to dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 202, p. 1273-1275, 1993.
- SALVADOR, I. S. et al. Intoxicação por monensina em ovinos no semi-árido Paraibano- Relato de caso. In: ANAIS DO VIII CONGRESSO BRASILEIRO DE BUIATRIA, 1., 2009, Belo Horizonte, MG. Anais... Minas Gerais: CIÊNCIA ANIMAL BRASILEIRA, 2009. p. 342-347.

SANT'ANA, F. J. F. et al. Polioencefalomalacia em bovinos: epidemiologia, sinais clínicos e distribuição das lesões no encéfalo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 7, p.487-497, 2009.

SANTOS, B. L. et al. Uso inadequado de organofosforados: uma prática de risco para bovinos no Sul do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 7, p. 655-658, 2014.

SANTOS, M. N.; JARDIM FILHO, J. O.; GRANDO, F. A. Polioencefalomálacia em bovinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 3, p. 37-39, 1983.

São Paulo: Editora Varela, 2007, p.45-50.

SCARRATT, W. K., COLLINS, T. J., SPONENBERG, D. P. Water deprivation-sodium chloride intoxication in a group of feeder lambs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 186, p. 977-978, 1985.

SEIXAS, J. N. et al. Aspectos clínicos e patogênicos da intoxicação por abamectina em bezerras. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 26, n. 3, p. 161-166, 2006.

SILVA, T. R. et al. Surto de intoxicação por antibióticos ionóforos em bovinos na Paraíba. In: ANAIS DO VIII CONGRESSO BRASILEIRO DE BUIATRIA, 1., 2009, Belo Horizonte, MG. Anais... Minas Gerais: CIÊNCIA ANIMAL BRASILEIRA, 2009. p. 296-301.

ŠIROKÁ, S. et al. Accidental sodium chloride poisoning in sheep – a case study. **Acta Veterinaria Brno**, v. 86, p. 213-218, 2017.

SMITH, B. P. **Tratado de Medicina interna de grandes animais**. São Paulo: Manole, 1993, 1738p.

SOARES, P. C. Efeitos da intoxicação cúprica e do tratamento com Tetratiomolibdato sobre a função renal e o metabolismo oxidativo de ovinos. 2004. Dissertação (Mestrado), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo.

SOUZA, M. V.; GRAÇA, D. L.; CERVO, D. Neurotoxicidade tardia experimentalmente induzida por haloxon em ovinos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 48, n. 3, p. 275-286, 1996.

- SOUZA, R. I. C. et al. Doenças tóxicas de bovinos em Mato Grosso do Sul. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 36, n. 3, p. 1355-1368, 2015.
- SOUZA, T. S. et al. Intoxicação por monensina em ovinos. **Archives of Veterinary Science**, v. 13, n. 4, p. 280-284, 2008.
- TELISMAN, S. et al. Blood Pressure in Relation to Biomarkers of Lead, Cadmium, Copper, Zinc, and Selenium in Men without Occupational Exposure to Metals. **Environmental Research**, v. 87, n. 2, p. 57-68, 2001.
- TOKARNIA, C. H., BRITO, M. F., BARBOSA, J. D., PEIXOTO, P. V., DÖBEREINER, J. **Plantas tóxicas do Brasil para Animais de produção**. 2. ed. Rio de Janeiro: Helianthus, 2012. 586p.
- TOKARNIA, C. H., PEIXOTO, P. V., BARBOSA, J. D., BRITO, M. F., DÖBEREINER, J. **Deficiência de Minerais em animais de produção**. Rio de Janeiro: Helianthus, 2010. 200p.
- TOKARNIA, C. H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P. V. Outbreak of copper poisoning in cattle fed poultry litter. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 42, n. 2, 2000.
- TRAVERSO, S. D. et al. Lead poisoning in cattle in southern Brazil. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 56, n. 3, p. 418-421, 2004.
- TRUEMAN, K. F., CLAGUE, D. C. Sodium chloride poisoning in cattle. **Australian Veterinary Journal**, v. 54, p. 89-91, 1978.
- VALCHEV, I. et al. Anticoagulant rodenticide intoxication in animals - A review. **Turkish Journal of Veterinary and Animal Science**, v. 32, p. 237-243, 2008.
- VALE, A., LOTTI, M. Organophosphorus and carbamate insecticide poisoning. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 131, p. 149- 168, 2015.
- VALENTINE W. M. Toxicology of selected pesticides, drugs, and chemicals. Short-chain alcohols. **Veterinary Clinical North America: Small Animal Practice**, v. 20, n. 2, p. 375-382, 1990.
- VAN VLEET, J. F. et al. Clinical, clinicopathologic, and pathologic alterations in acute monensin toxicosis in cattle. **American Journal Veterinary Research**, v. 44, p. 2133-2144. 1983.

VÖLKER, R. Eugen Fröbners Lehrbuch der Toxikologie für Tierärzte. **Stuttgart**, v. 6, p. 87-94, 1950.

WHITTINGTON, R. J. et al. Blindness in goats following ingestion of *Stypantra glauca*. **Australian Veterinary Journal**, v. 65, n. 6, p. 176-181, 1988.

WICPOLT, N. S. et al. Uso de bagaço de maçã na alimentação de bovinos e sua possível relação com nascimento de bezerros com deformidade óssea e nanismo. In: ENCONTRO NACIONAL DE DIAGNÓSTICO VETERINÁRIO, 2014, Cuiabá, Anais.... Cuiabá, 2014.

WISSER, C. S. Diferentes fontes de contaminação pela toxina botulínica responsável por surtos de botulismo em bovinos em Santa Catarina. In: ENCONTRO NACIONAL DE DIAGNÓSTICO VETERINÁRIO, 2014, Cuiabá, Anais.... Cuiabá: 2014.

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

WOUTERS, Universidade Federal de Lavras. Departamento de Medicina Veterinária, 2005.

YAS-NATAN, E. et al. Doramectin toxicity in a collie. **Veterinary Record**, v. 153, n. 3, 718-720, 2003.

ZHU, M. et al. Identification of potential biomarkers of P-glycoprotein substrate neurotoxicity in transgenic mice expressing the mutated canine ABCB1 gene. **American Journal Veterinary Research**, v. 75, n. 12, p. 1104-1010, 2014.

Anexo 1. Cartilha informativa sobre casos de intoxicação por substâncias químicas e minerais em ruminantes, Seropédica/ RJ.

  <p>Produtos químicos e minerais para ruminantes</p> <p>Controle e profilaxia</p>   <p>Fonte: Brasil.gov.br</p> <p>A raiva, a desnutrição, as parasitoses, o botulismo e as intoxicações por plantas constituem as causas mais importantes de perdas econômicas e da maioria das mortes em animais de interesse pecuário no Brasil. Intoxicações por SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS e MINERAIS também levam a morte muitos animais de produção, o que resulta em impacto econômico direto.</p>	<p>Abamectina</p> <p>Deve-se evitar o uso em:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Doses excessivas; - Bezerros menores de 6 meses; - Ruminantes doentes e/ou desidratados. 	<p>Derivados cumarínicos</p> <p>Deve-se evitar o armazenamento de rações ou de produtos que contém a cumarina e seus derivados próximos a baias, cochos ou ao alcance dos animais.</p>
<p>Organofosforados</p> <p>Deve-se evitar o uso em/ com:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Doses excessivas; - Ruminantes com menos de 3 meses; - Fêmeas no tempo final da gestação; - Restrição de água; - Diluções à base de óleo vegetal; - Mecanismos quentes de dia. 	 <p>Protrusão de língua em um bovino intoxicado por abamectina, Seropédica - RJ</p>	 <p>Coágulos na cavidade oral de um bovino intoxicado por derivados cumarínicos, Seropédica - RJ.</p> <p>Arsenicais</p> <p>Deve-se evitar o pastoreio de animais em áreas pulverizadas com herbicidas à base de arsênico, assim como, a ingestão de produtos à base de arsênico.</p>  <p>Perfuração de abomaso e pele de um bovino intoxicado por arsênico, Valença - RJ.</p>

Anexo 1. Cartilha informativa sobre casos de intoxicação por substâncias químicas e minerais em ruminantes, Seropédica/ RJ.

Chumbo	Ureia	Sal
<p>Deve-se evitar que baterias, latas de tintas, óleo, graxa de motores de carros ou de máquinas agrícolas e inseticidas à base de chumbo estejam ao alcance dos animais.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - A dose total deve ser fracionada em 50% na 1ª semana; - Resgatar os animais toda vez que se interromper o fornecimento por mais de 3 dias; - Evitar o uso em ruminantes em jejum. 	<ul style="list-style-type: none"> - Deve-se evitar excesso de sal nas dietas; - O uso inicial deve ser gradativo; - Deve-se fornecer água em quantidade adequada; - Em caso de interrupção, reintroduzir o sal de maneira gradativa.
		
	<p>Surtos de intoxicação por ureia em bovinos, Rio Claro - RJ.</p>	<p>Intoxicação por sal em caprinos, Benevides - PA.</p>
<p>Deve-se evitar a ingestão de água e pastagens em áreas próximas a indústrias que poluem por chumbo, ou a inalação prolongada de vapores de chumbo.</p>	Antibióticos Ionóforos	Cobre
	<p>Deve-se evitar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ingestão excessiva de ionóforos; - Falhas na mistura de ionóforo à ração; - Fornecimento para espécies mais sensíveis; - Associação com drogas que potencializam seus efeitos tóxicos (antibióticos). 	<p>Deve-se evitar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A ingestão de cobre em excesso; - Formulação de sais minerais de bovinos para ovinos; - O pastoreio em pastagens aspergidas com fungicidas à base de cobre.