

Artigo de Revisão

## Intoxicação por antibióticos ionóforos em animais<sup>1</sup>

Vivian Assunção Nogueira<sup>2</sup>, Ticiano Nascimento França<sup>2</sup> e Paulo Vargas Peixoto<sup>3\*</sup>

	Página
Abstract .....	191
Resumo .....	191
I. Introdução .....	192
II. Produção e caracterização dos antibióticos ionóforos .....	192
III. Mecanismo de ação .....	192
IV. Utilização e dosagens .....	192
V. Substâncias que potencializam os ionóforos .....	193
VI. Quadro clínico-patológico na intoxicação por ionóforos .....	194
VII. Diagnóstico diferencial .....	194
VIII. Considerações finais .....	195
Referências .....	195

**ABSTRACT.-** Nogueira V.A., França T.N. & Peixoto P.V. 2009. [Ionophore poisoning in animals.] Intoxicação por antibióticos ionóforos em animais. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 29(3):191-197. Projeto Sanidade Animal Embrapa/UFRRJ, Seropédica, RJ 23890-000, Brazil. E-mail: [pfpeixoto@terra.com.br](mailto:pfpeixoto@terra.com.br)

The therapeutic use of ionophores in veterinary medicine has grown in the last years, with resultant increase in the risk of poisoning in animals. Ionophores are used as food additives as coccidiostats in several animal species and growth promoter and bloat prevention in ruminants. The most often used ionophores are monensin, lasalocid, narasin and salinomycin. There is a great variation in the susceptibility to the toxic effect of ionophores in different animal species. Poisoning can occur when the dosage is too high or when not correct doses for a certain animal species are given. Cases of poisoning have been described in sheep, swine, horses, dogs and poultry. For horses ionophores are extremely toxic. The use of ionophores is only safe when used accordingly to the instructions of the manufacturer and especially for each animal species. In this paper the most important data regarding clinical-pathological and pathogenic aspects, and also the conditions in which the poisoning may occur are critically reviewed.

INDEX TERMS: Monensin, lasalocid, narasin, salinomycin, poisoning, animals.

**RESUMO.-** O uso terapêutico de antibióticos ionóforos em medicina veterinária difundiu-se muito nos últimos anos, com conseqüente aumento no risco de intoxicação em animais. Antibióticos ionóforos são usados como coccidiostáticos e como aditivo em alimentos para animais, com o propósito de estimular o desenvolvimento e o ganho de peso. Os ionóforos

mais utilizados na alimentação de animais são a monensina, lasalocida, nasarina e salinomicina. Há uma grande variação na susceptibilidade dos efeitos tóxicos dos ionóforos de acordo com a espécie animal. A intoxicação pode ocorrer quando dosagens elevadas de ionóforos são adicionadas aos alimentos, ou quando ionóforos são incluídos inadvertidamente ou acidentalmente em dosagens não corretas para determinada espécie animal. Casos de intoxicação têm sido descritos em bovinos, ovinos, suínos, eqüinos, cães e aves. Para os eqüinos os ionóforos são extremamente tóxicos. São considerados seguros quando usados nas espécies-alvo, dentro das dosagens recomendadas pelo fabricante.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: monensina, lasalocida, nasarina, salinomicina, intoxicação, animais.

<sup>1</sup> Recebido em 29 de agosto de 2008.

Aceito para publicação em 17 de setembro de 2008.

<sup>2</sup> Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública, Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), Seropédica, RJ 23890-000, Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Nutrição Animal e Pastagem, Instituto de Zootecnia, UFRRJ, Seropédica, RJ. \*Autor para correspondência: [pfpeixoto@terra.com.br](mailto:pfpeixoto@terra.com.br)

## I. INTRODUÇÃO

Os antibióticos ionóforos são utilizados desde 1970 como coccidiostáticos, antimicrobianos, promotores do crescimento para muitas espécies animais (Barragry 1994, Huyben et al. 2001, Diniz 2007) e como reguladores do pH ruminal (Chow & Russel 1990). Essas drogas formam complexos lipídeo-solúveis com cátions mono e divalentes, que alteram a permeabilidade da membrana, facilitam o fluxo de íons para o seu interior e comprometem o equilíbrio osmótico e eletrolítico dos microorganismos, o que leva a turgidez e degeneração dos mesmos (Kawazoe 2000).

Intoxicações podem ocorrer por ingestão excessiva de antibióticos ionóforos em função de erro na mistura da droga à ração (Ganter et al. 1989), engano no cálculo das dosagens (Rollinson et al., 1987), utilização em espécies mais susceptíveis (Griffiths et al. 1989, Salles et al. 1994) ou uso em associação com drogas que potencializam seus efeitos (Ganter et al. 1995). Uso inadequado de antibióticos ionóforos tem, no entanto, causado intoxicações em várias espécies animais, como bovinos (Schweitzer et al. 1984), eqüinos (Rollinson et al. 1987), ovinos (Bourque et al. 1986), suínos (Miskimins & Neiger 1996, Armien et al. 1997), cães (Karsai et al. 1990), coelhos (Salles et al. 1994) e aves (Beck & Harries 1979). As lesões associadas à intoxicação em todas essas espécies são caracterizadas por lesões degenerativas nos músculos esqueléticos e no miocárdio.

Este trabalho tem como objetivo apresentar e discutir, de forma atualizada e crítica, os aspectos clínicos, patológicos e patogênicos mais importantes da intoxicação pelos antibióticos ionóforos utilizados nas diferentes espécies animais.

## II. PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS IONÓFOROS

O processo de produção dos ionóforos é a fermentação. Utiliza-se um micélio previamente selecionado, que fermentará por aproximadamente 120 dias e, em seguida, será inoculado ao meio de cultura, juntamente com nutrientes adequados ao desenvolvimento do microorganismo como lipídeos, proteínas, açúcares, além de oxigênio. Os parâmetros técnicos ( $O_2$ , N, S, P,  $CO_2$ ) são avaliados a cada 30 segundos. Após esse período extrai-se o micélio do fluido de fermentação e, após uma secagem do mesmo, obtém-se o ionóforo (Diniz 2007).

Os antibióticos ionóforos são divididos em três classes, de acordo com seu modo de transporte: *neutros*, *formadores de canal* e *carboxílicos*. Os neutros não apresentam atividade antibacteriana eficaz e, por isso, não são muito usados, enquanto os formadores de canal induzem à formação de pequenos poros na bicamada lipídica da membrana por onde os íons atravessam (Pressman 1976). Já os ionóforos carboxílicos, também conhecidos como antibióticos poliéteres, são os mais utilizados e produzidos pela fermentação de várias espécies de *Streptomyces* spp e *Actinomadura* spp. Têm peso molecular elevado que varia de 500 a 2000, possuem um grupo carboxílico terminal, o exterior da molécula é hidrofóbico, enquanto o interior é hidrofílico. Há 76 diferentes tipos desses compostos, porém, os mais empregados são salinomicina, monensina, narasina e lasalocida, metabólitos de *S. albus*, *S. aureofaciens*, *S. lasaliensis* e *S. cinnamomensis*, respectivamente (Barragry 1994).

## III. MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação dos ionóforos na célula consiste na formação de complexos lipídeo-solúveis dinamicamente reversíveis com uma variedade de cátions mono e divalentes. A translocação de íons e o rompimento de gradientes iônicos são responsáveis pelos efeitos terapêuticos e tóxicos dos ionóforos (Pressman 1965, Pressman 1968). No primeiro caso, a ação dos ionóforos sobre a membrana celular de bactérias ruminais, coccídios ou fungos patogênicos, resulta em efeitos benéficos para o animal hospedeiro (Pressman 1976, Russel & Strobel 1989). No último caso, uma ação similar ocorre nas membranas de células de mamíferos e aves, quando a substância é ingerida acidentalmente ou em doses elevadas (Alpharma 2002).

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

## IV. UTILIZAÇÃO E DOSAGENS

A salinomicina, quando utilizada como coccidiostático em galinhas possui intensa atividade contra *Eimeria acervulina*, *E. necatrix*, *E. tenella* e mais fraca contra *E. brunetti* e *E. maxima* (Costa 2007). Na dose de 1 mg/kg é eficaz para o controle da eimeriose em caprinos leiteiros, desde que administrada a partir da segunda semana de vida (Vieira et al. 2004), assim como também é eficiente no tratamento de bovinos infectados experimentalmente por *E. bovis* na dose de 0,5 a 2,0 mg/kg (Benz & Ernst 1979). Por outro lado, alguns autores recomendam a dose de 0,6 mg/kg para esta espécie (Gava et al. 1997). Cabral et al. (1999) observaram que o uso de até 28 ppm de salinomicina por um período de 62 dias proporciona conversão alimentar da ordem de 29,18% em ovinos confinados. Em caprinos leiteiros, 1 mg/kg de salinomicina pode ser fornecida aos animais por via oral, junto ao leite ou na água (Vieira et al. 2004). Em coelhos, a salinomicina é eficaz no tratamento das coccidioses hepática e intestinal (Sambeth 1980) e também tem efeito profilático (Sambeth & Raether 1980).

A monensina sódica ajuda a restaurar o pH ruminal, já que inibe o crescimento de *Streptococcus bovis*, principal bactéria causadora da acidose láctica ruminal (Chow & Russel 1990, Araújo et al. 2006). Em coelhos, a atividade anticoccídica da monensina foi demonstrada contra *E. stiedae* (Gwyther 1976, Sambeth 1980).

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

A lasalocida, quando utilizada nas doses de 75-125ppm nas rações de frangos, é eficaz em infecções causadas por espécies do gênero *Eimeria* (Mitrovic & Schildknecht 1974), reduz a população de *E. bovis* e *E. zuernii* em bovinos infectados experimentalmente (Stromberg et al. 1982) e, quando misturada ao leite, protege bezerros contra infecção por es-

sas mesmas espécies de *Eimeria* (Erasmus et al. 1999). Em coelhos, concentrações de 90 e 125ppm, fornecidas aos animais naturalmente infectados durante 5 semanas, resultam em baixo índice de produção. (Polozo-wski 1993). No Quadro 1 encontram-se as utilizações e posologias dos principais antibióticos ionóforos.

**Quadro 1. Utilização e posologia dos principais antibióticos ionóforos**

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

<sup>a</sup> Jornal Oficial da União Européia 2004, <sup>b</sup> Gava et al. 1997.

## V. SUBSTÂNCIAS QUE POTENCIALIZAM OS IONÓFOROS

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

O tiamulin, antibiótico diterpeno semi-sintético, retarda a eliminação da salinomina e causa intoxicação mesmo se ambos os componentes forem utilizados nas dosagens recomendadas (Ganter et al. 1995, Wendt et al. 1997). A partir de uma única aplicação parenteral na dosagem de 2,25mg de salinomina e 10mg de tiamulin por kg de peso do animal, observaram-se, na necropsia, acentuada degeneração no tecido muscular esquelético e morte dos suínos por colapso cardíaco (Dost 1980). Experimentos *in vitro* sugerem que o tiamulin inibe seletivamente o metabolismo oxidativo de outras drogas com as quais interage através da formação de complexo intermediário metabólico citocromo P450 (Witkamp et al. 1995). Em um estudo experimental, 60mg/kg de salinomina misturadas à ração e níveis terapêuticos de tiamulin foram administrados durante quatro dias para frangos. Os animais apresentaram sinais de incompatibilidade como aumento nos níveis de AST, diminuição na ingestão de água e comida e, conseqüentemente, no ganho de peso (Laczay et al. 1989).

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

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

A intoxicação experimental decorrente da interação do tiamulin com a monensina em suínos foi descrita em 1981 (Drake 1981, Pott & Shov 1981). Realizou-se um experimento em que os animais receberam 7,7 mg/kg de tiamulin na água e, três dias após, 15 e 25mg de monensina/kg. Duas a seis horas após a ingestão do ionóforo verificaram-se sinais clínicos característicos da intoxicação por ionóforos e, morte dos animais, após 12-24 horas. A prévia administração de Se/vitamina E não alterou a severidade dos sinais clínicos (Van Vleet et al. 1987). A ingestão de ração que continha monensina por frangos que receberam tiamulin na água ou por via intramuscular causou sinais de intoxicação pelos ionóforos, caracterizados por anorexia, diminuição no ganho e peso e aumento nos níveis séricos de AST, ALT e CK (Laczay et al. 1990).

Mortes, após típicos sintomas de intoxicação por ionóforos, ocorreram em bovinos entre 72 e 96 horas após os animais terem sido alimentados com ração contendo monensina e grãos secos contaminados com os antibióticos macrolídeos eritromicina e claritromicina. A concentração de monensina estava dentro dos níveis normais para bovinos (927g/ton) (Basaraba et al. 1999). Em frangos, a administração de antibióticos macrolídeos com monensina resulta no decréscimo do consumo de comida e água e, conseqüentemente, no ganho de peso. Há aumento nos níveis de AST, LDH e CK (Laczay et al. 1987, 1990). O quadro clínico-patológico é semelhante aquele observado na intoxicação por monensina/tiamulin (Umemura et al. 1984). Frangos que receberam experimentalmente, durante quatro dias, 70mg/kg de narasina misturadas à ração e níveis terapêuticos de eritromicina ou tilosina adicionados à água apresentaram aumento nos níveis de AST, diminuição na ingestão de água e comida e no ganho de peso (Laczay et al. 1989).

Frangos que receberam, durante quatro dias, 60 mg/kg de salinomina misturadas à ração e níveis terapêuticos de eritromicina ou tilosina adicionados à água, tiveram aumento nos níveis de AST, queda no consumo de água e comida e no ganho de peso (Laczay et al. 1989).

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

A ingestão de 60mg/kg de salinomina misturadas à ração e níveis terapêuticos de sulfaquinoxalina adicionados à água durante quatro dias, causou redução no consumo de água e comida, no ganho de peso e aumento nos níveis de AST (Laczay et al. 1989). O cloranfenicol quando administrado com monensina, causa queda na produção de ovos e mortalidade de aves (Friedman et al. 1998). A administração de 90 e 125ppm de lasalocida na ração e 500ppm de cloranfenicol oferecidos na ração e 500mg/L na água resultou em sinais de intoxicação por ionóforos caracterizados por depressão, fraqueza e diminuição no ganho de peso (Broz & Frigg 1987).

A administração simultânea de 40mg/kg de monensina e 1mg/kg de selênio na ração causou sinais clínicos de intoxicação por ionóforo em frangos. Adicionalmente verificaram-se aumento dos níveis de selênio no fígado, decréscimo

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

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

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

<sup>a</sup>Schweitzer et al. 1984, <sup>b</sup>Benson 1998, <sup>c</sup>Gava et al. 1997, <sup>d</sup>Bezerra Júnior et al. 2000, <sup>e</sup>McCracken et al. 1998, <sup>f</sup>Matsuoka 1976, <sup>g</sup>Hanson et al. 1981, <sup>h</sup>Rollinson et al. 1987, <sup>i</sup>Anderson et al. 1984, <sup>j</sup>Forey 1990, <sup>k</sup>Miskimins & Neiger, 1996, <sup>l</sup>Galitzer & Oehme 1984, <sup>m</sup>Armién et al. 1997, <sup>n</sup>Karsai 1990, <sup>o</sup>Safran et al. 1993, <sup>p</sup>Van Der Linde-Sipman et al. 1999, <sup>q</sup>Salles et al. 1994, <sup>r</sup>Ganter et al. 1995, <sup>s</sup>Yong 1990, <sup>t</sup>Miller et al. 1986, <sup>u</sup>Neuschl et al. 2002, <sup>v</sup>Neufeld 1992, <sup>x</sup>Nogueira 2007.

mo de peso, diminuição dos parâmetros hematológicos e bioquímicos (ALT, AST, proteína total e colesterol), aumento dos níveis de glutatión peroxidase e mortalidade dos animais (Khan et al. 1993a,b, 1995).

## VI. QUADRO CLÍNICO-PATOLÓGICO NA INTOXICAÇÃO POR IONÓFOROS

O início dos sinais clínicos na intoxicação por antibióticos ionóforos pode ser agudo ou protraído. Geralmente, altas concentrações de ionóforos causam intoxicação aguda com início dos sinais clínicos em 6-24 horas (Safran et al. 1993), entretanto, em menores concentrações, a manifestação clínica pode ocorrer em 2 semanas ou mais (Novilla et al. 1994). Por serem lipídeo-solúveis, e a intensidade dos sintomas ser dose-dependente, é provável que exista uma longa fase de eliminação dos ionóforos pelos compartimentos teciduais ou um longo período de reparação tecidual nos animais mais severamente afetados (Peterson & Talcott 2006).

A intoxicação por ionóforos pode causar morte rápida, em 7 horas, (Perl et al. 1991, Wouters et al. 1997a) ou doença com evolução crônica, com sinais de insuficiência cardíaca congestiva. Os sinais clínicos mais freqüentes são anorexia, diarréia, incoordenação motora, andar rígido e relutância em mover-se, tremores musculares, mioglobínúria, depressão, emaciação e decúbito (Schweitzer et al. 1984). (Quadro 2)

Os parâmetros hematológicos não são alterados como resposta primária ou direta à intoxicação por ionóforos. Mudanças secundárias em enzimas séricas podem ser usadas para monitorar a progressão ou recuperação de um dano muscular causado por essas substâncias. Especificamente, níveis elevados de CK, LDH, AST, proteinúria e mioglobínúria podem ser observados nas intoxicações (Safran et al. 1993,

Novilla et al 1994). Na intoxicação por salinomicina em gatos, apenas um de sete gatos afetados apresentou hipocalcemia e leucocitose (Van Der Linde-Sipman 1999). Não se conhece antidoto para toxicose por ionóforo (Novilla 1992).

Embora necrose no miocárdio seja um dos achados principais da intoxicação por antibióticos ionóforos, não foram detectadas alterações no eletrocardiograma (ECG) de gatos intoxicados por salinomicina (Van Der Linde-Sipman 1999) e por monensina em cães (Karsai et al. 1990). Deve-se considerar, contudo, que alterações no ECG estão diretamente relacionadas ao local e à intensidade da necrose (Peterson & Talcott 2006).

Em geral, os tecidos-alvos são o músculo esquelético e o miocárdio. Os sinais clínicos e as lesões resultantes da ingestão de níveis tóxicos de ionóforos são variáveis e dependem da espécie acometida e do tempo de exposição. Em casos de morte após curso agudo, as lesões macroscópicas podem ser pouco evidentes ou ausentes (Rollinson et al. 1987, Griffiths et al. 1989, Wouters et al. 1997b). Em eqüinos (Rollinson et al. 1987) e bovinos (Van Vleet et al. 1983, Perl et al. 1991), o coração tende a ser o órgão mais afetado pela toxicose. Nessa última espécie verificam-se áreas e estrias pálidas no miocárdio e hemorragias subepicárdicas e miocárdicas (Van Vleet et al. 1983, Wouters et al. 1997a). Em cães, suínos e coelhos, as lesões são mais evidentes na musculatura esquelética (Salles et al. 1994). Em perus, a musculatura esquelética e o miocárdio são igualmente afetados (Griffiths et al. 1989). Em bovinos, hidropericárdio, hidrotórax, edema pulmonar, dilatação cardíaca, ascite, figado com aspecto de noz moscada e edema subcutâneo de declive são observados com freqüência (Schweitzer et al. 1984, Perl et al. 1991). Nessa espécie verificam-se também áreas

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

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

L = lasalocida, M = monensina, S = salinomina, N = narasina.

<sup>a</sup> Muelle et al. 1981, <sup>b</sup> Anderson et al. 1984, <sup>c</sup> Van De Kerk et al. 1978, <sup>d</sup> McCracken et al. 1998, <sup>e</sup> Wouters et al. 1997-b, <sup>f</sup> Wouters et al. 1997a, <sup>g</sup> Gava et al. 1997, <sup>h</sup> Hanrahan et al. 1981, <sup>i</sup> Yong 1990, <sup>j</sup> Harries & Hanson 1991, <sup>k</sup> Neufeld 1992, <sup>l</sup> Ganter et al. 1995, <sup>m</sup> Bastianello et al. 1996, <sup>n</sup> Van Der Linde-Sipman et al. 1999, <sup>o</sup> Huyben et al. 2001, <sup>p</sup> Neuschl et al. 2002, <sup>q</sup> Váczi et al. 2006, <sup>r</sup> Amstel & Guthrie 1986, <sup>s</sup> Hanson et al. 1981, <sup>t</sup> Newsholme et al. 1983, <sup>u</sup> Benson 1998, <sup>v</sup> Schweitzer et al. 1984, <sup>x</sup> Armien et al. 1997, <sup>y</sup> Salles et al. 1994, <sup>w</sup> Andreasen & Schleifer 1995, <sup>z</sup> Miskimins & Neiger 1996, <sup>z'</sup> Bezerra Júnior et al. 2000, <sup>z''</sup> Nogueira 2007.

pálidas em músculos esqueléticos, principalmente naqueles de movimentos mais intensos como diafragma e quadriceps femoral (Wouters et al. 1997a). As lesões histológicas do miocárdio são representadas por degeneração e necrose de miofibras (Van Vleet et al. 1983, Schweitzer et al. 1984, Wouters et al. 1997a,b), acompanhadas, dependendo do período de evolução, por infiltração por macrófagos e proliferação de fibroblastos entre as fibras. Mineralização, quando ocorre, é discreta. (Van Vleet et al. 1983). Necrose e congestão centrolobulares podem ser observadas no fígado, associadas à fibrose nos casos mais crônicos de insuficiência cardíaca (Schweitzer et al. 1984). Pode haver também degeneração dos túbulos uriníferos proximais (Grant 1993). (Quadro 3)

## VII. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A intoxicação por antibióticos ionóforos deve ser diferenciada de outras condições que causam lesões cardíacas e musculares. A deficiência de vitamina E/selênio resulta em necrose, principalmente, nos músculos esqueléticos e no miocárdio, com posterior calcificação dos segmentos necróticos. Essa enfermidade é conhecida como distrofia muscular nutricional (DMN) ou doença do músculo branco. Deficiência de vitamini-

na E/selênio afeta geralmente animais jovens (2-4 meses) com índice elevado de crescimento e produz lesões nos músculos esqueléticos e coração, que são acentuadas pela calcificação (Barros 1988). Em coelhos, embora seja raro, a hipovitaminose E pode causar degeneração de fibras musculares, aumento nos níveis de CK (Meredith & Jepson s.d.) e, quando associada à deficiência de Se, pansteatite (Jones et al. 2000). Em aves, a principal manifestação clínica da deficiência de vitamina E/Se é a diátese exsudativa. Os animais apresentam edema generalizado, que aparece inicialmente no peito, asas, região do pescoço resultante do aumento na permeabilidade dos vasos capilares que permite o acúmulo de fluidos entre os músculos e a pele (Nunes 2004).

A intoxicação por *Senna (Cassia) occidentalis* acomete principalmente bovinos acima de um ano de idade. Os principais sinais clínicos são diarreia, mioglobulinúria, fraqueza muscular, ataxia dos membros posteriores, relutância em mover-se, decúbito lateral, esternal e morte. Na fase final da doença, há marcada elevação nos níveis séricos de CK e AST. À necropsia, verificam-se áreas pálidas, focais a coalescentes na musculatura esquelética e estrias esbranquiçadas no miocárdio. Microscopicamente há vários graus de degeneração, necrose e ruptura de fibras musculares esqueléticas, por vezes, associados a processos proliferativos e regenerativos. (Barros 1993).

A Síndrome do Estresse em Suínos (PSS) provoca uma liberação muito mais rápida de cálcio sarcoplasmático após a sangria e condiciona a manifestação da carne PSE (pálida, macia e exsudativa) (Stalder & Conaster 2007). A anamnese é fundamental para a diferenciação da intoxicação por ionóforos, uma vez que a PSS está relacionada com a ocorrência de miopatia após fatores estressantes como o transporte ao matadouro, manejo de condução, jejum hídrico e alimentar, vacinação e castração. Os animais susceptíveis são hipertróficos, baixos e apresentam a pele, na área da mandíbula e abdômen, bastante esticada. Clinicamente, observa-se um quadro de tremores da cauda e musculatura, rigidez muscular, taquipnéia, taquicardia, manchas cianóticas sobre áreas de pele pálida, dilatação pupilar, níveis de creatino-quinase elevados e hipertermia, que pode levar o animal à morte (Sobestiansky et al. 1999). Outro fator que deve ser levado em consideração para distinguir as lesões musculares de origem genética ou tóxica é o quociente entre as enzimas CK e AST que, no primeiro caso, encontra-se acima de 50 UI, o que normalmente não ocorre na intoxicação por ionóforos (Ganter et al. 1995).

Em equinos, o principal diagnóstico diferencial da intoxicação por antibióticos ionóforos é a rabdomiólise de esforço, mioglobulinúria parálitica ou doença da segunda-feira. Nessa enfermidade, os sinais relativos ao sistema locomotor normalmente ocorrem em cavalos de corrida que, após um período de repouso com alimentação completa, foram submetidos ao exercício físico (Hulland 1985, Bezerra Júnior et al. 2000). Clinicamente, é comum observarem-se níveis elevados de CK e AST e mioglobulinúria nos casos mais avançados e, embora todos os músculos possam ser afetados, as lesões ocorrem com maior frequência nas regiões glútea e lombar. Macroscopicamente, a musculatura apresenta tonalidade escura, aspecto úmido e tumefeito (Hulland 1985).

## VIII. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico da intoxicação por ionóforo baseia-se na epidemiologia, nos achados clínicos e anátomo-patológicos confirmados pela presença da substância no alimento ingerido pelos animais.

O significado econômico dessa intoxicação não se resume apenas à elevada mortalidade dos animais, mas também à redução do ganho de peso diário.

Não há antídoto para intoxicação por ionóforos. O que pode ser feito é um tratamento suporte baseado na utilização de óleo mineral para impedir uma maior absorção pelo intestino, soroterapia com fluidos isotônicos endovenosos para combater a desidratação e o choque hipovolêmico e minimizar possíveis danos renais. Portanto, a melhor opção é prevenir a toxicose e, para isso, devem ser utilizadas dosagens preconizadas (específicas para cada espécie), além de distribuir-se o ionóforo na ração de forma homogênea, para evitar a ingestão de maior quantidade por alguns animais bem como verificar se há uso concomitante de outra droga potencializadora. Também seria importante adotar medidas sanitárias adequadas para o controle da eimeriose.

## REFERÊNCIAS

- Alpharma 2002. Safety and toxicity of polyether ionophores in livestock and poultry. Technical Bulletin. Disponível em: [http://www.alpharma.com/newahd/pages/getfile.aspx?m=view&id=%5C%5CPdf%5CTechbullpdf%](http://www.alpharma.com/newahd/pages/getfile.aspx?m=view&id=%5C%5CPdf%5CTechbullpdf%5C). Acesso em 10 fev. 2007.
- Amstel S.R.V & Guthrie A.J. 1986. Salinomycin poisoning in horses: Case report. Proc. Ann. Conv. Am. Assoc. Eq. Practition. 31:373-382.
- Anderson T.D., Van Alstine W.G., Flicken M.D., Miskimins D.W., Carson T.L. & Osweiler G.D. 1984. Acute monensin toxicosis in sheep: Light and electron microscopic changes. Am. J. Vet. Res. 45(6):1142-1147.
- Andreasen J.R. & Schleifer J.H. 1995. Salinomycin toxicosis in male breeder turkeys. Avian Dis. 39:638-642.
- Araújo J.S., Perez J.R.O., Paiva P.C.A., Peixoto E.C.T.M., Braga G.C., Oliveira V. & Valle L.C.D. 2006. Efeito da monensina sódica no consumo de alimentos e pH ruminal em ovinos. Arch. Vet. Sci. 11(1):39-43.
- Armién A.G., Peixoto P.V., Döbereiner J. & Tokarnia C.H. 1997. Surto de intoxicação por narasina em suínos. Pesq. Vet. Bras. 17:63-68.
- Barragry T.B. 1994. Growth promoting agents in veterinary drug therapy. Lea and Febiger, Philadelphia, p.607-615.
- Barros C.S.L. 1993. Intoxicações por plantas que afetam o sistema muscular. Intoxicação por *Senna occidentalis*, p.201-213. In: Riet-Correa F., Méndez M.C. & Schild A.L. (Ed.), Intoxicações por Plantas e Micotoxicoses em Animais Domésticos. Hemisfério Sul do Brasil, Pelotas, RS. 340p.
- Barros C.S.L., Barros S.S., Santos M.N. & Metzendorf L.L. 1988. Miopatia nutricional em bovinos no Rio Grande do Sul. Pesq. Vet. Bras. 8(3/4):51-55.
- Basaraba R.J., Oehme F.W., Vorhies M.W. & Stokka L. 1999. Toxicosis in cattle from concurrent feeding of monensin and dried distiller's grains contaminated with macrolide antibiotics. J. Vet. Diagn. Invest. 11:79-86.
- Bastianello S.S., McGregor H.L., Penrith M.L. & Fourie N. 1996. A chronic cardiomyopathy in feedlot cattle attributed to toxic levels of salinomycin in the feed. J. South Afr. Vet. Assoc. 67(1):38-41.
- Beck B.E. & Harries W.N. 1979. The diagnosis of monensin toxicosis: A report on outbreaks in horses, cattle and chickens. Am. Assoc. Vet. Lab. Diagn. 22:269-282.
- Benson J.E. 1998. Lasalocid toxicosis in neonatal calves. J. Vet. Diagn. Invest. 20:210.
- Benz G.W. & Ernst J.V. 1979. Efficacy of salinomycin in treatment of experimental *Eimeria bovis* infections in calves. Am. J. Vet. Res. 40(8):1180-1186.
- Bezerra Júnior P.S., Ilha M.R.S., Langohr I.M. & Barros C.S.L. 2000. Intoxicação experimental por monensina em eqüinos. Pesq. Vet. Bras. 20(3):102-108.
- Bourque J.G., Smart M. & Wobeser G. 1986. Monensin toxicity in lambs. Can. Vet. J. 27: 397-399.
- Broz J. & Frigg M. 1987. Incompatibility between lasalocid and chloramphenicol in broiler chicks after a long-term simultaneous administration. Vet. Res. Com. 11(2):159-172.
- Cabral M.M., Silveira A.C., Arrigoni M.B., Costa C., Oliveira H.N. & Chardulo L.A.L. 1999. Efeito de diferentes níveis de salinomicina sobre o desempenho e funções enzimáticas de ovinos em regime de confinamento. Ciênc. Agrotecnol. 23(4):968-972.
- Carpenter J.A., Charbonneau G. & Josephson G. 2005. Tiamulin and narasin toxicosis in nursery pigs. J. Swine Hlth Prod. 13(6):333-336.
- Chow J.M. & Russel J.B. 1990. Effect of ionophores and pH on growth of *Streptococcus bovis* in batch and continuous culture. Appl. Environ. Microbiol. 56 (6):1588-1593.
- Costa C.A.F. 2007. Controle da coccidiose: possíveis avanços. Disponível em: <http://www.cnpsa.embrapa.br>. Acesso em 15 mar. 2007.
- Diniz G.S. 2007. Controle da coccidiose: atualização técnica. 2007. Disponível em: <http://www.zoonews.com.br>. Acesso em 5 fev. 2007.
- Dost G. 1980. Salinomycinein neues Polyäther-antibiotikum als Wachstumsförderer bei Schweinen. Landwirtsch. Forsch. Sonderheft 37, Kongressband, Braunschweig. (Cit. Ganter et al. 1995)
- Dowling L. 1992. Ionophore toxicity in chickens: a review of pathology and diagnosis. Avian Pathol. 21:355-368.
- Drake J.N. 1981. Monensin-tiamulin interaction risk to pigs. Vet. Rec. 108:219-220.
- Erasmus L.J., Smith I., Muller A. & O'hagan O. 1999. Effects of lasalocid on performance of lactating dairy. J. Dairy Sci. 82(8):1817-1823.
- Foreyt W. 1990. Evaluation of toxicity of lasalocid in sheep. Sheep Res. J. 6:35-38.
- Friedman Y., Weismann Y., Avidar Y. & Bogin E. 1998. The toxic effects of monensin and chloramphenicol on laying turkey breeder hens. Avian Pathol. 27:205-208.
- Galitzer S.J. & Oehme F.W. 1984. A literature review on the toxicity of lasalocid, a polyether antibiotic. Vet. Hum. Toxicol. 26:322-326.
- Ganter M., Wendt M. & Kuczka A. 1989. Salinomycinvergiftung in einem Schweinemastbestand. Prakt. Tierarzt 10:7-12.
- Ganter M., Kieckhofer H.M. & Kuczka A. 1995. Intoxicação aguda por salinomicina/tiamulin em suínos. Hora Veterinária 15(85):12-16.
- Gava A., Wouters A.T.B., Wouters F., Nizgoski L. & Barros C.S.L. 1997. Intoxicação por salinomicina em bovinos. Pesq. Vet. Bras. 17(3/4):127-130.
- Griffiths G.L., Hiller P. & Sutherland R.J. 1989. Salinomycin poisoning in point-of-lay turkeys. Aust. Vet. J. 66(10):326-329.
- Gwyther M.J. 1976. Efficacy of monensin and sulfaquinoxaline against the coccidium *Eimeria stiedae* in rabbits. Master Dissertation, Clemson University, Clemson, South Carolina.
- Hanrahan L.A., Corrier D.E. & Nagi S.A. 1981. Monensin toxicosis in broiler chickens. Vet. Pathol. 18(5):665-671.
- Hanson L.J., Eisenbeis H.G. & Givens S.V. 1981. Toxic effects of lasalocid in horses. Am. J. Vet. Res. 42: 456-461.
- Harries N. & Hanson J. 1991. Salinomycin toxicity in turkeys. Can. Vet. J. 32:117.
- Hulland T.J. 1885. Muscle and tendon, p.174-176. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C. & Palmer N. (Ed.), Pathology of Domestic Animals. Vol.2. 4<sup>th</sup> ed. Academic Press, San Diego.
- Huyben M.W., Sol J., Counotte G.H., Roumen M.P. & Borst G.H. 2001. Salinomycin poisoning in veal calves. Vet. Rec. 149(6):183-184.
- Jones T.C., Hunt R.D. & King N.W. 2000. Deficiências nutricionais, p.795-811. In: Jones T.C., Hunt R.D. & King N.W. (ed.), Patologia Veterinária. Manole, São Paulo.
- Jornal Oficial da União Européia 2004. Disponível em: <http://www.eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:031:0006:0008:PT:PDF>. Acesso em 18 abr. 2007.
- Karsai F., Papp L., Sályi G., Bagó Gy. & Kántás K. 1990. Gehäuft auftretende Narazin-Vergiftung bei Hunden. Tierärztl. Umschau 45:316-324.
- Kawazoe U. 2000. Coccidiose, p.391-406. In: Junior A.B. & Macari M. (Ed.), Doenças das Aves. FACTA, Campinas, SP.

- Khan M.Z., Szarek J. & Markiewicz K. 1993a. Concurrent oral administration of monensin and selenium to broiler chickens: Effects on concentration of different element in the liver. *Acta Vet. Hung.* 42(3/4):365-379.
- Khan M.Z., Szarek J., Saeed M., Koncicki A. & Krasnodebska-Depta A. 1993b. Effects of concurrent oral administration of monensin and selenium on some hematological and biochemical parameters in broiler chickens. *Zentralbl. Veterinärmed. B* 40(9/10):667-675.
- Khan M.Z., Szarek J., Marchaluk E., Macig A. & Bartlewski P.M. 1995. Effects of concurrent administration of monensin and selenium on erythrocyte glutathione peroxidase activity and liver selenium concentration in broiler chickens. *Biol. Trace Element Res.* 49(2/3):129-138.
- Laczay P., Bozzay L., Simon F., Lehel J., Dobos-Kovacs M., Mora Z. & Ribiczai P. 1987. Study of the compatibility between monensin and other chemotherapeutics in broiler. *Magyar Allatorvosok Lapja* 42(2):109-114.
- Laczay P., Simon F., Mora Z. & Lehel J. 1989. The compatibility of the new ionophore-coccidiostats with other chemotherapeutics in broilers. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 96(9):449-451.
- Laczay P., Simon F., Mora Z. & Lehel J. 1990. Study on biochemical characteristics of the toxic interaction between monensin and other chemotherapeutics, as well as antioxidants in broilers. *Magyar Allatorvosok Lapja* 45(2):103-107.
- Matsuoka T. 1976. Evaluation of monensin toxicity in the horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 169(10):1098-1100.
- Maxie M.G. 1993. The urinary system, p.447-538. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C. & Palmer N. (Ed.), *Parthology of Domestic Animals*. Vol. 1. 4th ed. Academic Press, San Diego.
- McCracken M., Buclkes E. & Bowman L. 1998. Monensin intoxication in five horses. *Vet. Pathol.* 35:420.
- Meredith A. & Jepson L. s.d. The rabbit. Disponível em: <http://www.aquavet.i12.com/Rabbit.htm>. Acesso em 3 set. 2007.
- Miller D.J.S., O'Connor J.J. & Roberts N.L. 1986. Tiamulin/salinomycin interactions in pigs. *Vet. Rec.* 118:73-75.
- Miskimins D.W. & Neiger R.D. 1996. Monensin toxicosis in swine. *J. Vet. Diagn. Invest.* 8:396-397.
- Mitrovic M. & Schildknecht E.G. 1974. Anticoccidial activity of lasalocid (X-537A) in chicks. *Poult. Sci.* 53:1448-1455.
- Muyllé E., Vandenhende C., Oyaert W., Thoonen H. & Vlaeminck K. 1981. Delayed monensin sodium toxicity in horses. *Eq. Vet. J.* 13:107-108.
- Neufeld J. 1992. Salinomycin toxicosis of turkeys: Serum chemistry as an aid to early diagnosis. *Can. Vet. J.* 33:677.
- Neuschl J., Šály J., Kremeš J., Šimko Š., Šutiak V. 2002. Acute toxicity of sodium salinomycin in 2- and 4-week old chickens. *Fol. Vet.* 46(4):185-188.
- Newsholme S.J., Howerth E.W., Bastianello S.S., Prozesky L. & Minne J.A. 1983. Fatal cardiomyopathy in feedlot sheep attributed to monensin toxicosis. *J. South Afr. Vet. Assoc.* 53(1):29-32.
- Nogueira V.A. 2007. Intoxicações natural e experimental por salinomicina em coelhos no Estado do Rio de Janeiro. Dissertação de Mestrado, Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.
- Novilla M.N. 1992. The veterinary importance of the toxic syndrome induced by ionophores. *Vet. Hum. Toxicol.* 34(1):66-70.
- Novilla M.N., Owen N.V. & Todd G.C. 1994. The comparative toxicology of narasin in laboratory animals. *Vet. Hum. Toxicol.* 36(4):318-323.
- Nunes V.A. 2004. Efeito de antioxidante na morte celular induzida por estresse oxidativo em fibroblastos bovinos e células musculares de frangos. Tese de Doutorado do Curso de Biologia Molecular apresentada à Universidade Federal de São Paulo. 164p.
- Peeters J.E., Geeroms R., Antoine O., Mammerrick M. & Halen P. 1981. Efficacy of narasin against hepatic and intestinal coccidiosis in rabbits. *Parasitol.* 83:293-301.
- Perl S., Shlosberg A., Hoida G., Davidson M., Yakobson B. & Orgad U. 1991. Cardiac failure in beef cattle fed poultry litter. *Vet. Rec.* 129:35-36.
- Peterson M.E. & Talcott P.A. 2006. *Small Animal Toxicology*. 2<sup>nd</sup> ed. Elsevier (Saunders), St Louis, Missouri. 1232p.
- Polozowski A. 1993. Coccidiosis of rabbits and its control. *Wiadomosci parazytologiczne* 30(1):13-28.
- Pott J.M. & Shov B. 1981. Monensin-tiamulin interactions in pigs. *Vet. Rec.* 109(24):545.
- Pressman B.C. 1965. Induced active transport of ions in mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 53:1076-1083.
- Pressman B.C. 1968. Ionophorus antibiotics as models for biological transport. *Federation Proceedings* 27:1283-1288.
- Pressman B.C. 1976. Biological applications of ionophores. *Ann. Rev. Biochem.* 45:501-530.
- Rollinson J., Taylor F.G.R. & Chesney J.N. 1987. Salinomycin poisoning in horses. *Vet. Rec.* 121:126-128.
- Russel J.B. & Strobel H.J. 1989. Effect of ionophores on ruminal fermentation. *Appl. Environ. Microbiol.* 55(1):1-6.
- Safran N., Aizenberg I. & Bark H. 1993. Paralytic syndrome attributed to lasalocid residues in a commercial ration fed to dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 202:1273-1275.
- Salles M.W.S., Barros C.S.L. & Barros S.S. 1994. Ionophore antibiotic (narasin) poisoning in rabbits. *Vet. Hum. Toxicol.* 36(5):437-444.
- Sambeth W. 1980. Salinomycin, ein neues Coccidiostatikum für Kaninchen. *Proc. 2<sup>nd</sup> World's Rabbit Congress, Barcelona*, p.293-296.
- Sambeth W. & Raether W. 1980. Prophylactic effect of salinomycin against rabbit coccidiosis. *Zentralbl. Veterinärmed. B* 27(6):446-458.
- Schweitzer D., Kimberling G., Spraker T. & Sterner E.E. 1984. Accidental monensin sodium intoxication of feedlot cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 184(10):1273-1276.
- Sobestiansky J., Morés N., Barcellos D.E.S., Oliveira S.J., Carvalho L.F.O., Moreno A. M. & Roehle P.M. 1999. *Clínica e Patologia Suína*. Vol.1. 2<sup>a</sup> ed. Goiânia, GO. 464 p.
- Stalder K. & Conaster G. 2007. Porcine stress syndrome and its effects on maternal, feedlot and carcass quantitative and qualitative traits s.d. The University of Tennessee, USA. Disponível em: <http://www.utextension.utk.edu/publications/pbfiles/PB1606.pdf>. Acesso em 15 abr. 2007.
- Stromberg B.E., Armstrong B.D., Brandt W.E. & Liss C. 1982. Efficacy of lasalocid sodium against coccidiosis (*Eimeria zuernii* and *Eimeria bovis*) in calves. *Am. J. Vet. Res.* 43(4):583-585.
- Umamura T., Nakamura H., Goryo M. & Itakura C. 1984. Histopathology of monensin-tiamulin myopathy in broiler chicks. *Avian Pathol.* 13:459-467. (Cit. Dowling 1992)
- Váci P., Neuschl J., Saly J. & Lenhardt L. 2006. Comparasion of the acute toxicity of sodium salinomycin in synvertas and sacox preparations in chickens. *Bull. Vet.* 50:379-382.
- Van De Kerk P. 1978. Monensin poisoning in horses. *Tijdschr. Diergeneesk.* 103:699-700.
- Van Der Linde-Sipman J.S., Van Den Ingh T.S.G.A.M., Van Nes J.J., Verhagen H., Kersten J.G.T.M., Beynen A.C. & Plekkringa R. 1999. Salinomycin-induced polyneuropathy in cats: morphologic and epidemiologic data. *Vet. Pathol.* 36:152-156.
- Van Vleet J.F., Amstutz H.E., Weirich W.E., Rebar A.H. & Ferrans V.J. 1983. Clinical, clinic-pathological alterations in acute monensin toxicosis in cattle. *Am. J. Vet. Res.* 44(11):2133-2144.
- Van Vleet J. F., Runnels L. J., Cook J.R. & Scheidet A. B. 1987. Monensin toxicosis in swine: Potentiation by tiamulin administration and ameliorative effect of treatment with selenium and/or vitamin E. *Am. J. Vet. Res.* 48(10):1520-1524.
- Vieira L.S., Barros N.N., Cavalcante A.C.R., Ximenes L.J.F. & Carvalho R.B. 2004. A salinomicina para o controle da eimeriose de caprinos leiteiros nas fases de cria e recria. *Ciência Rural* 34(3):873-878.
- Wendt M., Busing S. & Bollwahn W. 1997. Toxicity of the combination of salinomycin and tiamulin in swine. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 104(9):405-410.
- Witkamp R.F., Nijmeijer S.M., Monshouwer M. & Van Miert A.S. 1995. The antibiotic tiamulin is a potent inducer and inhibitor of cytochrome P4503A via the formation of a stable metabolic intermediate complex. Studies in primary hepatocyte cultures and liver microsomes of the pig. *Drug Metabol. Dispos.* 23(5):542-547.
- Wouters A.T.B., Wouters F. & Barros C.S.L. 1997a. Intoxicação experimental por narasina em bovinos. *Pesq. Vet. Bras.* 17(2):82-95.
- Wouters A.T.B., Wouters F. & Barros C.S.L. 1997b. Intoxicação experimental por narasina em ovinos. *Pesq. Vet. Bras.* 17(3):89-95.
- Yong C.W. 1990. Salinomycin toxicity in turkeys. *Can. Vet. J.* 31(3):220.