

• Ionóforos e eqüinos: uma combinação fatal

• *Ionophores and horses: fatal association*

* Alexandre Secorun Borges¹ - CRMV-SP - nº 6564
Daniel Pessoa Gomes da Silva² - CRMV-SP - nº 13032
Roberto Calderon Gonçalves¹ - CRMV-SP - nº 1713
Marcio Rubens Graaf Kuchembuck¹ - CRMV-SP - nº 0033
Simone Biagio Chiacchio¹ - CRMV-SP - nº 2531
Luiz Cláudio Nogueira Mendes³ - CRMV-SP - nº 6112
Ênio Pedone Bandarra¹ - CRMV-SP - nº 0786

*Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia – UNESP
Departamento de Clínica Veterinária
Rubião Junior s/n. – Caixa Postal 560
CEP: 18618-000 – Botucatu – SP
End. Eletrôn.:
asborges@laser.com.br

¹ Professores do Departamento de Clínica Veterinária – FMVZ/Unesp/Botucatu/SP.

² Residente de Clínica Veterinária de Grandes Animais – FMVZ/Unesp/Botucatu/SP.

³ Professor do Departamento de Clínica Veterinária da Unesp/Araçatuba/SP.

RESUMO

Os ionóforos são antibióticos algumas vezes adicionados a rações de bovinos e aves, melhorando a eficiência alimentar e a taxa de crescimento. Os ionóforos atualmente aprovados para uso são seguros quando usados em doses adequadas para as espécies indicadas. Rações contendo ionóforos são muito perigosas para os eqüinos, espécie mais sensível à intoxicação que as outras, podendo ocorrer morte súbita. Neste trabalho, discutimos a toxicidade dos ionóforos para os eqüinos, patogenia, sinais clínicos de intoxicação, achados patológicos, diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: ionóforo, intoxicação, eqüinos, morte súbita.

Introdução

Os ionóforos são antibióticos carboxílicos poliéteres, usados originalmente como agentes coccidiostáticos, adicionados à ração de frangos de corte e posteriormente empregados na melhoria da eficiência alimentar em ruminantes (ROLLINSON *et al.*, 1987). Outros efeitos benéficos dos ionóforos para ruminantes são: aumento da performance reprodutiva, ganho de peso e melhor utilização de proteínas da dieta, prevenção de pneumonia intersticial atípica, efeitos anticetogê-

nicos, prevenção de acidose ruminal, redução na produção de metano e uso terapêutico e profilático das coccidioses (TYLER *et al.*, 1992), (Quadro 1).

QUADRO 1

Os ionóforos são antibióticos freqüentemente usados em rações de aves e bovinos com o objetivo de melhorar a eficiência alimentar e a taxa de crescimento. Quando utilizados na dose adequada para espécie animal indicada são produtos seguros e eficientes.

São produtos obtidos principalmente da fermentação de diversas espécies de *Streptomyces*. São conhecidos cerca de 76 tipos de ionóforos (CORAH, 1991), destacando-se, sobretudo, a monensina, o lasalocid, a salinomicina e a nasarina. São ácidos orgânicos pouco solúveis em água, mas solúveis em solventes orgânicos e altamente lipofílicos (AFONSO *et al.*, 2000).

Apesar dos seus efeitos benéficos, os ionóforos são tóxicos quando doses altas são fornecidas, sendo encontradas na literatura descrições de intoxicações em cavalos, muares, bovinos, ovinos, cães, camelos, perus e frangos. A intoxicação pode ocorrer com maior facilidade nos eqüinos, pois os ionóforos são muito tóxicos para esta espécie (NOVILLA, 1992; MORGAN, 1996), mas, mesmo nas doses recomendadas para bovinos, ela é letal quando ingerida pelos eqüídeos (Quadro 2).

Os ionóforos formam complexos lipídicos solúveis com cátions mono e bivalentes (K⁺, Na⁺, Ca⁺⁺ ou Mg⁺⁺), penetrando através das membranas biológicas (JULIAN e BROWN, 1997). Em virtude de sua capacidade de transporte através das membranas celulares, os ionóforos afetam o balanço iônico intracelular, exercendo seu efeito coccidiostático ou causando efeitos hemodinâmicos e cardiostáticos significativos quando utilizados em doses muito altas ou ingeridos por espécies susceptíveis. Os principais órgãos-alvo da ação dos ionóforos são o coração, diafragma, rins e musculatura. Podem causar episódios de morte súbita nos animais acometidos.

O objetivo desta revisão é de ressaltar os efeitos tóxicos dos ionóforos nos eqüinos, abordando o mecanismo de ação, sinais clínicos, achados laboratoriais e de necropsia dos animais acometidos.

Principais ionóforos e toxicidade

Os principais ionóforos utilizados como aditivos nas rações de frangos de corte e ruminantes são a monensina, o lasalocid, a salinomicina e a nasarina, obtidos predominantemente da fermentação de espécies de *Streptomyces* spp. Um outro tipo de ionóforo que vem sendo utilizado como agente coccidiostático nas rações de frangos de corte é a maduromicina, obtida do *Actinomadura*

QUADRO 2

Os ionóforos nunca devem ser adicionados à ração de eqüinos pois são altamente tóxicos para esta espécie, sendo que pequenas doses podem acarretar morte.

Tabela 1. Toxicidade (mg/kg/PV) dos principais ionóforos em algumas espécies (DL50).

Ionóforo	Eqüinos	Bovinos	Ovinos	Frangos
Monensina	2 - 3	20 - 80	12	200
Lasalocid	21,5	50 - 150	75 - 350	71,5
Salinomicina	0,6	N/d*	N/d*	N/d*

*N/d - não determinado — Fonte: American Board of Veterinary Toxicology

yumaense.

Os sinais de intoxicação ocorrem como resultado de superdosagens dos ionóforos adicionados à ração, de mistura ou consumo acidentais em espécies mais susceptíveis. A espécie eqüina é a mais suscetível à intoxicação por ionóforos, quando há incorporação inadvertida e imprópria às rações, já que esses produtos não devem nelas constar, ou quando os animais têm acesso a rações de outras espécies. O uso concomitante de antibióticos como tiamulin, cloranfenicol, eritromicina e sulfonamidas pode potencializar os efeitos tóxicos dos ionóforos (McCOY, 1993).

Os compostos ionóforos mais utilizados são a monensina e o lasalocid, seus efeitos tóxicos vêm sendo estudados na literatura internacional e nacional, por intermédio de ensaios experimentais (MATSUOKA, 1976; HANSON *et al.*, 1981; VAN VLEET *et al.*, 1983; BEZERRA JR. *et al.*, 2000), ou mesmo pelos relatos de intoxicações acidentais (ORDIDGE *et al.*, 1979; MUYLLE *et al.*, 1981; BEZERRA *et al.*, 1999; MENDES *et al.*, 2000), embora já tenham sido descritos casos de intoxicação pela salinomicina nos eqüinos (ROLLINSON *et al.*, 1987) e nos bovinos (GAVA *et al.*, 1997).

A maior parte da monensina ingerida é absorvida. Após absorção, o composto sofre rápido metabolismo hepático, sendo fracionado em diversos metabólitos, os quais não se sabe a respeito de seus efeitos tóxicos (HATCH, 1992). A excreção é primariamente através das fezes (OSWEILER, 1998). A DL50 dose única oral aguda de monensina para os eqüinos varia entre 2 a 3 mg/kg. As concentrações de monensina nos alimentos, capazes de provocar doença ou morte nos eqüinos, variam de 100 a 125 ppm (HATCH, 1992). Uma dose de 279 ppm é letal para cavalos (BLOMME *et al.*, 1999).

A DL50 do lasalocid e da salinomicina nos eqüinos tem sido estimadas em 21,5 mg/kg e 0,6 mg/kg respectivamente (McCOY, 1993). O lasalocid, a salinomicina e a nasarina possuem atividade de ionóforo semelhante à monensina, podendo produzir síndromes tóxicas similares (NOVILLA e FOLKERTS, 1986). A Tabela 1 apresenta a DL50 para os diferentes ionóforos mais frequentemente utilizados; pode-se perceber a maior susceptibilidade dos eqüinos à ingestão desses produtos.

QUADRO 3

Os ionóforos causam lesões musculares e cardíacas sendo que o fígado e os rins também são afetados. O dano inicial decorre da alteração da concentração iônica intracelular com conseqüente dano mitocondrial e morte celular.

Salienta-se que os ionóforos são considerados seguros, desde que sejam respeitadas as sensibilidade dos animais e as dosagens recomendadas.

Mecanismo de ação

Os ionóforos possuem propriedades que facilitam a difusão catiônica através das membranas biológicas (SPEARS, 1990); portanto, os sinais de toxicidade resul-

tam de sua habilidade em destruir os gradientes de concentração no mecanismo de transporte dos cátions entre as membranas (Quadro 3).

Nos equínos, o principal alvo da ação tóxica dos ionóforos são as mitocôndrias dos tecidos, que necessitam de grandes quantidades de energia, como o miocárdio, rim, diafragma e musculatura (RAISBECK, 1997).

Os ionóforos medeiam trocas de cátions por prótons através das membranas celulares sem usar os canais iônicos, promovendo a passagem de um íon específico (K^+ , Na^+ ou Ca^{++}) para dentro da célula.

A monensina liga-se preferencialmente com íons sódio enquanto que a salinomicina e a nasarina ligam-se preferencialmente com íons potássio. O lasalocid é um composto divalente que se liga com cátions divalentes, como o cálcio e magnésio (PLUMLEG, 1996).

Após entrar na célula levando um íon, o ionóforo sai carreando um próton e, depois de liberá-lo, forma um novo complexo iônico, repetindo um novo ciclo. O aumento no sódio intracelular estimula a bomba de Na^+/K^+ , dependente de ATP, que procura regularizar o gradiente osmótico (coccídios não conseguem produzir ATP em quantidade suficiente, conseqüentemente, perdem a capacidade de osmoregulação, permitindo a entrada de água na célula e a morte). Essa ação da bomba de Na^+/K^+ indiretamente acarreta um aumento de cálcio intracelular (troca de sódio por cálcio). O lasalocid também tem capacidade de transportar diretamente o cálcio para dentro da célula. Essa elevação no cálcio intracelular pode provocar a liberação de catecolaminas, responsáveis por alguns sinais observados, sobretudo pela sua ação sobre o coração. O aumento do cálcio intracelular, geralmente mantido em concentrações micromolares, ocorre para manter a homeostase osmótica. As mitocôndrias passam a ficar saturadas de cálcio e o processo de fosforilação oxidativa irá falhar, acarretando menor fornecimento de ATP, diminuindo a eficiência da bomba de Na^+/K^+ . Seguem-se edema e morte da mitocôndria, cujo rompimento provocará uma liberação do cálcio acumulado, que resulta em períodos de contração muscular, e promoverá a liberação de enzimas líticas, favorecendo necrose de musculatura esquelética e cardíaca, decorrente da deficiência energética devida à lise celular enzimática. A liberação do cálcio acumulado também potencializará os efeitos das cateco-

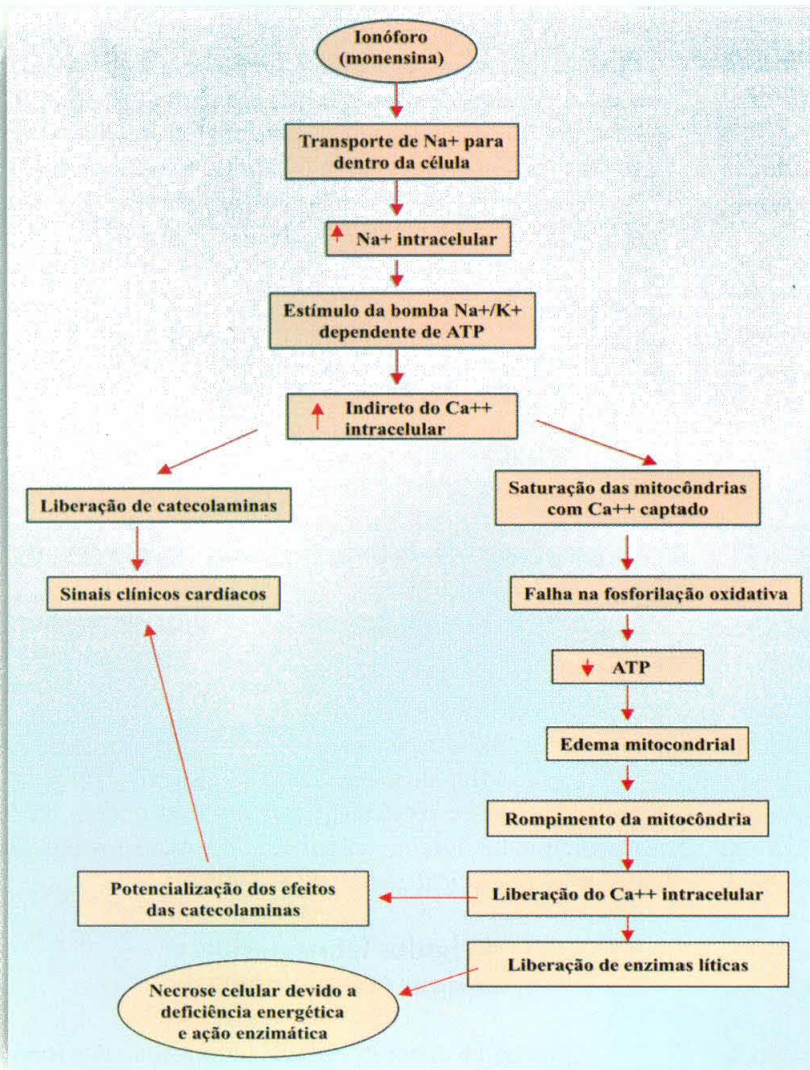


Figura 1. Mecanismo de ação proposto para explicar o dano celular induzido por ionóforos nos tecidos animais.



Figura 2 e 3. Dois eqüinos em decúbito, incapacitados de permanecer em posição quadrupedal.

laminas, piorando o quadro clínico. Tecidos menos dependentes de ATP, não demonstram sinais de forma tão intensa (LEWIS, 1995; HARRIS, 1998). A Figura 1 representa o mecanismo de ação da intoxicação pela monensina.

Sinais clínicos

A apresentação clínica depende diretamente da dose ingerida e apresentam algumas variações individuais. Nos eqüinos podem acarretar desde discreta anorexia e desconforto abdominal até morte repentina, dependendo da quantidade ingerida. Apesar de a DL50 em eqüinos ser de 2 a 3 mg/kg, existem cavalos que podem morrer ingerindo apenas 1 mg/kg de peso vivo e mesmo doses menores podem causar efeitos clínicos (LEWIS, 1995).

Os achados clínicos podem incluir anorexia, depressão, dor abdominal, sudorese profusa intermitente, ataxia e fraqueza de membros posteriores, caracterizados por um andar rígido ou relutância em movimentar-se. Nos casos agudos e subagudos, a morte pode ocorrer em 24-48h, provavelmente como resultado de choque hipovolêmico pelas perdas dos eletrólitos (RAISBECK, 1997). Os animais acometidos caem e levantam repetidamente, antes de evoluírem para o decúbito permanente (BLOMME *et al.*, 1999). Outros apresentam decúbito esternal, progridem para o lateral e ficam incapacitados de permanecer em estação. Profunda dificuldade respiratória pode ocorrer nos estágios terminais (BLOMME *et al.*, 1999), (Quadro 4 e Figuras 2 e 3).

Cavalos acometidos podem apresentar evidência de arritmia cardíaca, taquicardia, hiperventilação, dispnéia e intolerância ao exercício (NOVILLA, 1992).

QUADRO 4

Os sinais clínicos encontrados dependem da dose ingerida, sendo que casos agudos podem levar ao óbito dos animais em 12 a 24 horas. Animais com progressão mais lenta podem apresentar sinais de desconforto abdominal, apatia, incapacidade de manter-se em posição quadrupedal e dificuldade respiratória seguidos por morte na maioria dos casos. Os animais intoxicados que sobrevivem podem apresentar anormalidades cardíacas devido ao dano celular, podendo morrer semanas ou meses após terem ingerido este produto.

Surtos de intoxicação por monensina em eqüinos têm sido relatados (DOONAN *et al.*, 1989; BEZERRA *et al.*, 1999) com apresentação clínica de taquicardia e arritmia cardíaca, incoordenação, sudorese, mucosas cianóticas, decúbito, dificuldade respiratória e movimentos de pedalagem antes do óbito. Os sinais de intoxicação por salinomicina são semelhantes aos de monensina (ROLLINSON *et al.*, 1987).

Animais que sobrevivem podem apresentar anormalidades à auscultação, anormalidades eletrocardiográficas devidas à fibrose miocárdica e aumento das frequências cardíacas e respiratória. Esses eqüinos podem morrer subitamente durante o exercício mesmo semanas ou anos após a intoxicação (LEWIS, 1995).

Achados laboratoriais e exames complementares

Os achados laboratoriais de intoxicação por ionóforos são resultado direto de suas ações tóxicas nos órgãos-alvo, como musculatura, coração e rins.



Figura 4. Palidez da musculatura esquelética.

Hemoconcentração, elevação na proteína sérica e na osmolaridade são observados (LANGSTON *et al.*, 1985; RAISBECK, 1997), por causa da perda de água em virtude de dano tubular renal, provocando poliúria inicial (LEWIS, 1995). Ocorrem elevações na uréia e creatinina sanguínea, bem como bilirrubina total, em função da bilirrubina indireta (NOVILLA, 1992). O pH urinário pode estar neutro ou tendendo a ácido (McCOY, 1993). Nos estágios terminais acontece oligúria ou anúria (BLOMME *et al.*, 1999).

Alguns cavalos podem inicialmente exibir hipocalcemia e hipocalcemia, retornando a valores normais dentro de 12-24 horas (REEF, 1995).

As lesões cardíacas e musculares provocam elevações séricas de CPK, AST e LDH (NOVILLA, 1992). Hemólise intravascular, provavelmente em virtude da quebra dos gradientes osmóticos através das membranas das hemácias e conseqüente fragilidade eritrocitária também contribuem para elevações precoces nos níveis de LDH (AMEND *et al.*, 1980).

Anormalidades cardíacas podem ser detectadas em exames eletrocardiográficos, incluindo prolongamento do

intervalo Q-T e complexo QRS, bloqueio cardíaco de primeiro grau, contrações atriais prematuras e aumentos na amplitude da onda T (VAN VLEET *et al.*, 1983). As anormalidades laboratoriais de intoxicação crônica são inespecíficas, refletindo falha orgânica generalizada (MUYLLE *et al.*, 1981).

Achados de necrópsia

As principais lesões de intoxicação por ionóforos nos equinos estão localizadas no coração (MOLLENHAUER *et al.*, 1981). O exame post-mortem de equinos com intoxicação aguda por monensina pode sugerir dano miocárdial, com áreas focais ou localizadas de palidez de musculatura cardíaca e hemorragias no epicárdio e endocárdio (McCOY, 1993), (Quadro 5 e Figura 4).

Podem ser observada dilatação dos ventrículos (RODER e McCOY, 1999). Microscopicamente, ocorre necrose multifocal dos miócitos, com infiltrado de células inflamatórias e degeneração do sistema de Purkinje, evoluindo até fibrose dos cardiomiócitos (RODER e McCOY, 1999). Os efeitos tóxicos mais severos ocorrem nas mitocôndrias do miocárdio, musculatura esquelética e rins (LEWIS, 1995). Histologicamente, as mitocôndrias apresentam edema com perda de substância da matriz, rompimento das cristas e acúmulo de grânulos densos (BLOMME *et al.*, 1999). Animais acometidos que morrem de forma aguda podem não apresentar lesões macroscópicas (NOVILLA, 1992). Danos hepáticos podem ocorrer, pois os ionóforos são metabolizados e excretados por via hepática, e eliminados através das fezes, não ocorrendo excreção urinária (LEWIS, 1995). Nefrose tubular também tem sido descrita em casos de intoxicação por ionóforos em equinos (HODGSON, 1990; MENDES *et al.*, 2000), (Figuras 5 e 6).

Os casos crônicos apresentam lesões mais evidentes, caracterizadas por focos de necrose e fibrose miocárdial (BLOMME *et al.*, 1999). Lesões em músculos ativos, como o diafragma, podem assemelhar-se com as alterações descritas no miocárdio. Sinais de insuficiência cardíaca, incluindo edema, efusão pleural, pericardial e peritoneal, edema pulmonar e congestão hepática, também estão associadas aos casos de intoxicação crônica (MUYLLE *et al.*, 1981).

Não se deve excluir a possibilidade de intoxicação por ionóforos, quando não forem diagnosticadas na necropsia lesões musculares esqueléticas e/ou cardíacas. Dessa forma, está indicada a colheita de vários segmentos de musculatura esquelética para exame microscópico (BEZERRA JR. *et al.*, 2000).

QUADRO 5

Os achados de necropsia dependem da velocidade de instalação dos sinais. Quadros agudos (morte em 12 a 24 horas) as anormalidades macroscópicas podem não estar presentes. Casos onde o óbito ocorra apenas alguns dias após o início da sintomatologia, anormalidades macro e microscópicas podem ser encontradas na musculatura cardíaca, esquelética, fígado e rins.

Diagnóstico

O diagnóstico da intoxicação por ionóforos em equinos é baseado no histórico, sinais clínicos, anormalidades laboratoriais e lesões descritas na macro e microscopia, sendo melhor confirmada pela análise dos níveis de ionóforos em rações suspeitas (McCOY, 1993). Essa associação de informações é essencial pois não existem sinais clínicos ou lesões patognomônicas, mas achados macro e microscópicos individuais podem ser encontrados em outros processos.

Deve-se suspeitar de intoxicação por ionóforos quando forem observados sinais de anorexia, decúbito, morte súbita e cardiomiopatias degenerativas.

As lesões provocadas por ionóforos devem ser diferenciadas de outras condições importantes de miopatias em equinos, como a rabdomiólise de esforço, a miopatia nutricional (vitamina E/selênio), a cardiomiopatia neurogênica e a necrose isquêmica miocárdial devida a trombose, a cantaridíase, a intoxicação por plantas cardiotóxicas como *Nerium oleander* e *Cassia occidentalis* (BLOMME *et al.*, 1999) e a intoxicação por *Senna occidentalis* (BEZERRA JR. *et al.*, 2000).

Tratamento

Não existe tratamento específico para as intoxicações por ionóforos (NOVILLA, 1992). A retirada da fonte de exposição deve ser a primeira atitude a ser tomada. Protocolos de tratamento de suporte devem ser estabelecidos baseados em fluidoterapia agressiva com soluções isotônicas e poliônicas, principalmente nos casos agudos, com monitoramento constante de parâmetros sanguíneos, como hemoconcentração e calemia (AMEND *et al.*, 1980).

QUADRO 6

Devido a alta susceptibilidade dos equinos a estes produtos, deve-se tomar todas as precauções para que rações contendo ionóforos não sejam ingeridas. Salienta-se também a importância da inclusão deste diagnóstico como diferencial nos animais que apresentam decúbito repentino, sem anormalidades encefálicas evidentes, evoluindo para o óbito e com lesões musculares, cardíacas e renais.

A administração concomitante de selênio e vitamina E antes da administração de monensina tem demonstrado efeito protetor contra o desenvolvimento de necrose esquelética e cardíaca em suínos (VAN VLEET, *et al.*, 1983). O uso de carvão ativado e catárticos salinos estão indicados, visando a diminuir a absorção da droga (OSWEILER, 1998).

Nos casos crônicos, o uso de digitálicos é contra-indicado, pois a monensina e o digitálico agem sinergicamente, promovendo dano irreversível aos cardiomiócitos (AMEND *et al.*, 1980).

Durante o tratamento, deve ser observado repouso absoluto, já que o exercício pode acarretar piora no quadro clínico ou mesmo provocar sintomatologia em animais assintomáticos.

Em virtude da não existência de tratamentos específicos para os casos de intoxicação por ionóforos, a principal medida preventiva é reduzir os riscos de ingestão de rações que contenham ionóforos em sua composição, seja pela aquisição de rações de boa qualidade seja tomando medidas que evitem seu consumo acidental pelos equinos (Quadro 6).

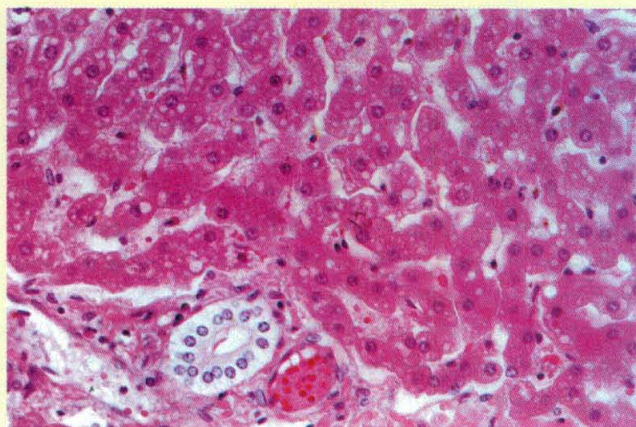


Figura 5. Hepatócitos com degeneração vacuolar.

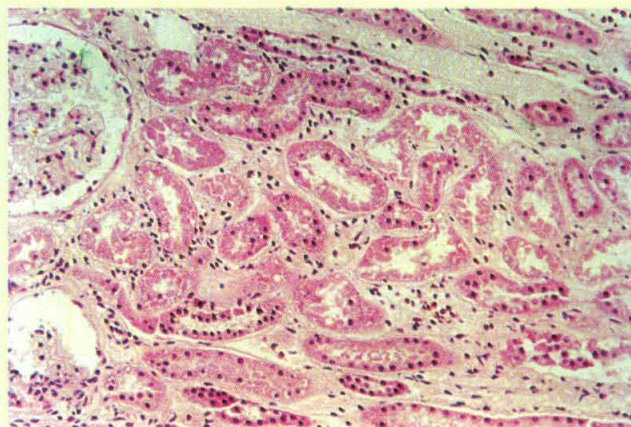


Figura 6. Degeneração tubular renal.

SUMMARY

Ionophores are antibiotics that are sometimes added to cattle and poultry feed, improving feed efficiency and growth rate. The ionophores currently approved for use are safe at the prescribed levels for the indicated species. Feed containing ionophores are dangerous for horses because they are more sensitive to ionophore toxicity than other species and can lead to sudden death. In this paper we will discuss the ionophore toxicity for horses, pathogenesis, clinical signs, pathology findings, diagnosis and treatment.

Key words: ionophore, toxicity, horses, sudden death.

AGRADECIMENTO

A Prof^a. Gisele F. Machado do Curso de Medicina Veterinária da Unesp de Araçatuba pelas fotografias de lesão renal e hepática

REFERÊNCIAS

1. AFONSO, J. A. B.; MENDONÇA, C. L.; FIORAVANTE, M. C. S.; KUCHEMUCK, M. R. G. Características e indicações dos ionóforos para ruminantes. *Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária - Suplemento Técnico*, n. 20, p. 29-36, 2000.
2. AMEND, J. F.; MALLON, F. M.; WREN, W. B.; RAMOS, A. S. Equine monensin toxicosis: some experimental clinicopathological observations. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, v. 11, n. 2, S173-S182, 1980.
3. BEZERRA, P. S.; DRIEMEIER D.; LORETTI, A. P.; RIET-CORREA, F.; KAMPHUES J.; BARROS C. S. Monensin poisoning in Brazilian horses. *Veterinary and Human Toxicology*, v. 41, n. 6, p. 383-385, 1999.
4. BEZERRA JR., P. S.; ILHA, M. R. S.; LANGOHR, I. M.; BARROS, C. S. L. Intoxicação experimental por monensina em eqüinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 20, n. 3, p. 102-108, 2000.
5. BLOMME, E. A. G.; LA PERLE, K. M. D.; WILKINS, P. A.; DEL PIERO, F.; HAYES, J. Ionophore toxicity in horses. *Equine Veterinary Education*, v. 11, n. 3, p. 153-158, 1999.
6. CORAH, L. R. Polyether Ionophores – Effect on rumen function in feedlot cattle. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, v. 7, n. 1, p. 127-132, 1991.
7. DOONAN, G. R.; BROWN, C. M.; MULLANEY, T. P. Monensin poisoning in horses: an international incident. *Canadian Veterinary Journal*, v. 30, n. 2, p. 165-169, 1989.
8. GAVA, A.; WOUTERS, A. T. B.; WOUTERS, F.; NIZGOSKI, L.; BARROS, C. S. L. Intoxicação por salinomina em bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 17, n. 3/4, p. 127-130, 1997.
9. HANSON, L. J.; EISENBEIS, H. G.; GIVENS, S. V. Toxic effects of lasalocid in horses. *American Journal Veterinary Research*, v. 42, n. 3, p. 456-461, 1981.
10. HARRIS, P. A. Musculoskeletal disease. In: REED, S. M.; BAYLY, W. M. *Equine internal medicine*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. p. 371-426.
11. HATCH, R. C. Venenos que tem efeitos singulares. In: BOOTH, N. H.; McDONALD, L. E. *Farmacologia e terapêutica em veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. p. 919-927.
12. HODGSON, D. R. Diseases of muscle. In: SMITH, B. P. *Large animal internal medicine*. 1. ed. St. Louis: Mosby, 1990. p. 1335-1360.
13. JULIAN, R. J.; BROWN, T. P. Other toxins and poisons. In: CALNEK, B. W. *Diseases of poultry*. 10. ed. Ames: Iowa State University Press. 1997. p. 979-1005.
14. LANGSTON, V. C.; GALEY, F.; LOVELL, R.; BUCK, W. B. Toxicity and therapeutics of monensin: a review. *Veterinary Medicine*, v. 80, n. 10, p. 75-84, 1985.
15. LEWIS, L. D. Feed-related poisonings of horses. In: LEWIS, L. D. *Equine clinical nutrition – feeding and care*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. p. 521-536.

16. MATSUOKA, T. Evaluation of monensin toxicity in the horse. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 169, n. 10, p. 1098-1100, 1976.
17. McCOY, C. P. Ionophores: monensin, lasalocid, salinomycin and narsarin. In: HOWARD, J. L. **Current veterinary therapy – food animal practice**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1993. v. 3, p. 329-331.
18. MENDES, L. C. N.; BORGES, A. S.; MACHADO, G. F.; RODRIGUES, C. A. Intoxicação por monensina em eqüinos: relato de dois casos. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 2000, São Paulo. **Anais...** São Paulo: Sociedade Brasileira de Medicina Veterinária, 2000. p. 40-41.
19. MOLLENHAUER, H. H.; ROWE, L. D.; CYSEWSKI, S. J.; WITZEL, D. A. Ultrastructural observations in ponies after treatment with monensin. **American Journal Veterinary Research**, v. 42, n. 1, p. 35-40, 1981.
20. MORGAN, S. E. Feeds, forages, and toxic plants. **Equine Practice**, v. 16, n. 1, p. 8-12, 1996.
21. MUYLLE, E.; VANDENHENDE, C.; OYAERT, W.; THOONEN, H.; VLAEMINCK, K. Delayed monensin sodium toxicity in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 13, n. 2, p. 107-108, 1981.
22. NOVILLA, M. N. The Veterinary importance of the toxic syndrome induced by ionophores. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 34, n. 1, p. 66-70, 1992.
23. NOVILLA, M. N.; FOLKERTS, T. M. Ionophores: monensin, lasalocid, salinomycin, narasin. In: HOWARD, J. L. **Current veterinary therapy – food animal practice**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1986. v. 2, p. 359-363.
24. ORDIDGE, R. M.; SCHUBERT, F. K.; STOKER, J. W. Death of horses after accidental feeding of monensin. **Veterinary Record**, v. 104, n. 16, p. 375, 1979.
25. OSWEILER, G. D. Toxicoses relacionadas com alimentos. In: OSWEILER, G. D. **Toxicologia veterinária**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1998. p. 355-374.
26. PLUMLEG, K. H. Toxicology of organic compounds. In: SMITH, B. P. **Large animal internal medicine – diseases of horses, cattle, sheep and goats**. 2. ed. Saint Louis: Mosby, 1996. p. 1908-1919.
27. RAISBECK, M. F. Feed-Associated Poisoning. In: ROBINSON, N. E. **Current therapy in equine medicine**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1997. v. 4, p. 665-668.
28. REEF, V. B. Pericardial and myocardial diseases. In: KOBLUK, C. N.; AMES, T. R.; GEOR, R. J. **The horse: diseases e clinical management**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1995. p. 185-197.
29. RODER, J. D.; McCOY, C. P. Ionophores toxicoses. In: HOWARD, J. L. **Current veterinary therapy – food animal practice**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1999. v. 4, p. 244-245.
30. ROLLINSON, J.; TAYLOR, F. G. R.; CHESNEY, J. Salinomycin poisoning in horses. **Veterinary Record**, v. 121, n. 6, p. 126-128, 1987.
31. SPEARS, J. W. Ionophores and nutrient digestion and absorption in ruminants. **The Journal of Nutrition**, v. 120, n. 6, p. 632-638, 1990.
32. TYLER, J. W.; WOLFE, D. F.; MADDOX, R. Clinical indications for dietary ionophores in ruminants. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 14, n. 7, p. 989-992, 1992.
33. VAN VLEET, J.; AMSTUTZ, H. E.; WEIRICH, W. E.; REBAR, A. H.; FERRANS, V. J. Acute monensin toxicosis in swine: effect of graded doses of monensin and protection of swine by pretreatment with selenium-Vitamin E. **American Journal Veterinary Research**, v. 44, n. 9, p. 1460-1475, 1983.
34. VAN VLEET, J.; FERRANS, V. J. Ultrastructural myocardial alterations in monensin toxicosis of cattle. **American Journal Veterinary Research**, v. 44, n. 9, p. 1629-1636, 1983.
35. VAN VLEET, J.; AMSTUTZ, H. E.; WEIRICH, W. E.; REBAR, A. H.; FERRANS, V. J. Clinical, clinicopathologic, and pathologic alterations in acute monensin toxicosis in cattle. **American Journal Veterinary Research**, v. 44, n. 11, p. 2133-2144, 1983.
36. The American Board of Veterinary Toxicology (ABVT). Ionophore toxicosis, on line, disponível em: <<http://www.abvt.org/ionop.html>>. Acesso em: 2000.