

# IONÓFOROS E INTOXICAÇÃO EM EQUINOS

## *Ionophores and poisoning in horses*

Jackson Schade<sup>1</sup>, Anderson Fernando de Souza<sup>2\*</sup> Juliana Massitel Curti<sup>3</sup>, Gustavo Romero Gonçalves<sup>3</sup>, Peterson Triches Dornbusch<sup>4</sup>

\***Autor Correspondente:** Anderson Fernando de Souza. Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 05508-270.

E-mail: anderson.fs@usp.br

**Como citar:** SCHADE, J. *et al.* Ionóforos e intoxicação em equinos. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v. 20, n. 1, 2022, e38232, DOI: <https://doi.org/10.36440/recmvz.v20i1.38232>.

**Cite as:** SCHADE, J. *et al.* Ionophores and poisoning in horses. **Journal of Continuing Education in Veterinary Medicine and Animal Science of CRMV-SP**, São Paulo, v. 20, n. 1, 2022, e38232, DOI: <https://doi.org/10.36440/recmvz.v20i1.38232>.

### Resumo

Ionóforos são substâncias que foram inicialmente utilizadas como coccidiostáticos na produção de frangos de corte e, posteriormente, passaram a ser adicionados como aditivos na dieta de ruminantes. A intoxicação por ionóforos pode ocorrer em diversas espécies animais, no entanto, a espécie equina é especialmente sensível. O quadro clínico e anatomopatológico relacionado à intoxicação em equinos é caracterizado por sinais clínicos decorrentes de cardiomiopatia e miopatia da musculatura esquelética devido a necrose causada nestes tecidos. Não existe tratamento específico para os quadros de intoxicação por ionóforos, sendo assim, a prevenção deve ser preconizada de modo a evitar exposição dos equinos a alimentos que contenham ionóforos, especialmente nas criações em que bovinos e equinos compartilham do mesmo ambiente de criação. O objetivo deste artigo é abordar os principais aspectos relacionados aos ionóforos, bem como a intoxicação por estas substâncias em equinos.

**Palavras-chave:** Miopatia. Cavalos. Monensina. Morte Súbita.

### Abstract

Ionophores are substances that were initially used as coccidiostats in the production of broilers and later were added as additives in the diet of ruminants. Ionophores poisoning can occur in several animal species, however, horses are especially sensitive. The clinical and anatomopathological features related to poisoning in horses are characterized by clinical signs resulting from cardiomyopathy and myopathy of the skeletal musculature due to necrosis caused in these tissues. There is no specific treatment for ionophores poisoning conditions, therefore, prevention must be advocated in order to avoid exposure

1 Docente na Universidade Positivo (UP), Curitiba, PR, Brasil

2 Discente na Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ-USP), São Paulo, SP, Brasil

3 Docente no Centro Universitário Ingá (Uningá), Maringá, PR, Brasil

4 Docente na Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

of horses to feed containing ionophores, especially in breeding where cattle and horses share the same rearing environment. The aim of this article is to address the main aspects related to ionophores, as well as poisoning by these substances in horses.

**Keywords:** Myopathy. Horse. Monensin. Sudden Death.

## Introdução

Os ionóforos são substâncias que foram inicialmente utilizadas como coccidiostáticos na produção de frangos de corte e, a partir de 1970, passaram a ser adicionados como aditivos na dieta de ruminantes (NICODEMO, 2002; NOVILLA, 2018). Os benefícios descritos pela sua utilização incluem terapêutica e profilaxia nas coccidioses, melhoria na eficiência alimentar e ganho de peso, promoção de crescimento, diminuição da emissão de metano, controle do timpanismo espumoso e acidose láctica ruminal em bovinos (BARROS, 2001; ENSLEY, 2020; NOVILLA, 2018; TYLER; WOLFE; MADDOX, 1992).

Os ionóforos são considerados como seguros desde que utilizados em espécies indicadas e dentro de dosagens recomendadas pelo fabricante (WOUTERS; WOUTERS; BARROS, 1997a). Entretanto, apesar de seus efeitos benéficos, o uso inadequado, acidental ou intencional, pode resultar em intoxicações em diferentes espécies (BORGES *et al.*, 2001; WOUTERS; WOUTERS; BARROS, 1997b), entre as quais os equinos, especialmente sensíveis (BEZERRA JUNIOR *et al.*, 2000; GY *et al.*, 2020; PLUMLEE, 2009).

O presente trabalho analisa os principais aspectos relacionados aos ionóforos, bem como a intoxicação de equinos por estas substâncias.

## Características farmacológicas dos ionóforos e os produtos veterinários disponíveis no comércio

Os ionóforos são substâncias de baixo peso molecular, com propriedades antibióticas, produtos finais de várias espécies de actinomicetos (ARAÚJO, 2005; GONÇALVES *et al.*, 2012). São divididos em três classes: (i) neutros, (ii) formadores de canal e (iii) carboxílicos, sendo estes últimos os mais conhecidos e utilizados. Os ionóforos carboxílicos, também conhecidos como antibióticos poliésteres são produzidos pela fermentação de várias espécies de *Streptomyces* spp. e *Actinomadura* spp., sendo que os mais empregados são a monensina, salinomina, narasina e lasalocida (NOGUEIRA; FRANÇA; PEIXOTO, 2009).

Os ionóforos são tóxicos a muitos microrganismos, como bactérias, protozoários e fungos, sendo, portanto, definidos como antibióticos (ARAÚJO, 2005; NOVILLA, 2018). A translocação de íons e o rompimento de gradientes iônicos através da membrana celular são responsáveis pelos efeitos terapêuticos e tóxicos dos ionóforos (NOGUEIRA; FRANÇA; PEIXOTO, 2009). O mecanismo de ação dos ionóforos, consiste na formação de complexos lipossolúveis com cátions monovalentes e bivalentes, como  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  e  $Mg^{2+}$  (RANGEL *et al.*, 2008), mediando, dessa forma, a troca de cátions através das membranas celulares sem usar os canais iônicos, promovendo a passagem de um íon específico para dentro da célula (BORGES *et al.*, 2001).

A afinidade por um íon específico é diferenciada para cada ionóforo. Assim, a salinomina e a narasina tem preferência por íons monovalentes  $K^+$ , enquanto a monensina tem maior afinidade pelos íons  $Na^+$ . Já a lasalocida liga-se preferencialmente com íons bivalentes, como  $Ca^{2+}$  e  $Mg^{2+}$  (PLUMLEE, 2009).

Ao entrar na célula carreando um cátion, o complexo ionóforo/cátion se desfaz, ocorrendo, então, a ligação com outro cátion intracelular, o qual é carregado para fora da célula. Depois de liberá-lo no meio extracelular, ocorre a formação de um novo complexo iônico, repetindo um novo ciclo (BORGES *et al.*, 2001; MOURTHÉ, 2007). A primeira reação ocorre mais rapidamente que a segunda, gerando um desequilíbrio iônico entre o meio intracelular e extracelular. A ativação das bombas de  $Na^+/K^+$  e das bombas de prótons

H<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> ocorrem para compensar este desequilíbrio, levando a grande perda de energia e consequente redução da capacidade de crescimento dos microrganismos (MOURTHÉ, 2007).

Os efeitos benéficos dos ionóforos ocorrem quando eles agem sobre a membrana celular de bactérias ruminais, coccídios ou fungos patogênicos. Entretanto, quando a substância é ingerida acidentalmente por uma espécie mais sensível ou em doses elevadas, ação similar ocorre nas membranas celulares destes animais, resultando em quadro clínico de intoxicação (NOGUEIRA; FRANÇA; PEIXOTO, 2009).

Alguns países têm adotado restrições para a utilização de ionóforos, entretanto, no Brasil, o seu uso é permitido com eventuais restrições para atender as exigências de alguns países importadores (GONÇALVES *et al.*, 2012). Os ionóforos autorizados pelo Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento para utilização como aditivos na alimentação de ruminantes no Brasil são apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1** – Ionóforos autorizados pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento para utilização como aditivos na alimentação de ruminantes no Brasil

<b>Ionóforo</b>	<b>Nome comercial</b>	<b>Fabricante</b>
Lasalocida	Taurotec	Zoetis
	RumeFort	Vallée
	Rumitec	Vansil
Monensina	Rumensin	Elanco
	Poulcox	Huvepharma
	Monensina Tortuga	Tortuga
Salinomicina	Salinocare	Nutron
	Salinopharm	Huvepharma
Narasina	Monteban	Eli Lilly

† Fonte: Schade *et al.* (2021).

## Ionóforos como aditivos na dieta de ruminantes

A utilização de ionóforos tem sido avaliada como aditivo na dieta de ruminantes, incluindo bovinos (PÖTTER *et al.*, 2009; PROHMANN *et al.*, 2004), bubalinos (BELEZE *et al.*, 2007) e ovinos (ARAÚJO, 2005). Os ionóforos apresentam a capacidade seletiva de inibir ou deprimir o crescimento de microrganismos no rúmen, manipulando, dessa forma, a fermentação ruminal, tendo como vantagem o aumento da eficiência produtiva (NICODEMO, 2002).

Bergen e Bates (1984) referem que os principais efeitos ruminais relacionados a melhoria da eficiência produtiva pela utilização de ionóforos são: 1) melhora na eficiência energética pelo aumento da proporção de propionato e diminuição da produção de metano; 2) diminuição da degradação proteica e deaminação de aminoácidos, levando a melhoria na utilização de compostos nitrogenados; e 3) diminuição da produção de ácido lático, levando a diminuição dos distúrbios ruminais em bovinos confinados, especialmente a acidose ruminal.

As mudanças na população microbiana ruminal determinadas pela utilização de ionóforos consistem na seleção de bactérias Gram-negativas produtoras de ácido propiônico e inibição de bactérias Gram-positivas, maiores produtoras de ácidos acético, butírico e lático, hidrogênio e metano (McCAUGHEY; WITTENBERG; CORRIGAN, 1997). Tal seleção é atribuída a ausência de membrana externa nas bactérias Gram-positivas, permitindo o fluxo de cátions através de suas membranas. Bactérias

Gram-negativas, além de apresentarem membrana externa, o que as torna resistentes aos ionóforos, possuem a enzima fumarato redutase, necessária para conversão de fumarato em succinato, sendo este, metabolizado a propionato. O propionato é reconhecido como a mais eficiente fonte energética para os ruminantes, o qual pode ser utilizado para gliconeogênese no fígado ou ser diretamente oxidado no ciclo de Krebs (BERGEN; BATES, 1984).

Nos ruminantes a formação de dióxido de carbono e metano durante a formação de ácidos acético e butírico representam perda energética, o que não ocorre com a formação de ácido propiônico. Sendo assim, menor perda de energia ocorre com o aumento da produção/proporção deste ácido graxo volátil (ARAÚJO, 2005). A diminuição da produção de metano ocorre pela mudança na relação acetato: propionato e também pela inibição de bactérias ruminais que produzem hidrogênio, tendo como resultado a diminuição na produção de metano (BERGEN; BATES, 1984).

A utilização de ionóforos nos ruminantes também inibe o crescimento de bactérias produtoras de enzimas proteolíticas e deaminativas, ocorrendo, como consequência, a diminuição da produção e concentração de amônia ruminal (BERGEN; BATES, 1984). Dessa forma, o aumento da quantidade de proteínas que passam intactas ao intestino delgado propiciam maior aporte de aminoácidos disponíveis para digestão e absorção neste segmento (ARAÚJO, 2005; BERGEN; BATES, 1984).

Quando dietas ricas em carboidratos são fornecidas a ruminantes, há rápido aumento no crescimento de bactérias produtoras de ácido láctico, levando ao aumento da produção de lactato no rúmen. As principais bactérias produtoras de ácido láctico, o *Lactobacillus* spp. e o *Streptococcus bovis*, são sensíveis aos ionóforos (NOCEK, 1997), sendo assim, os ionóforos reduzem a produção de lactato no rúmen, diminuindo a possibilidade do desenvolvimento de acidose ruminal (RANGEL *et al.*, 2008).

Bergen e Bates (1984) destacam que a monensina pode reduzir a viscosidade do fluido ruminal pela inibição de bactérias produtoras de mucopolissacarídeos no rúmen, prevenindo o surgimento do timpanismo espumoso. Outro benefício observado pela utilização de ionóforos é a prevenção da cetose em vacas lactantes, visto que o aumento da produção e concentração de ácido propiônico, principal precursor da gliconeogênese, diminui a concentração sérica dos corpos cetônicos (DUFFIELD *et al.*, 1998).

## Toxicidade dos ionóforos

A intoxicação acidental por ionóforos tem sido descrita em várias espécies animais, incluindo bovinos (GAVA *et al.*, 1997; ENSLEY, 2020), ovinos (FRANÇA *et al.*, 2009; RISSI; BARROS, 2010), equinos (BEZERRA *et al.*, 1999; DOONAN *et al.*, 1989; GY *et al.*, 2020), suínos (ARMIÉN *et al.*, 1997; CARVALHO *et al.*, 2021), cães (SEGEV *et al.*, 2004), coelhos (SALLES; BARROS; BARROS, 1994), frangos (HOWELL; HANSON, 1980), perus (FICKEN; WAGES; GONDER, 1989) e humanos (BLAIN *et al.*, 2017; ZHANG; CUI; ZHANG, 2021). O quadro clínico e anatomopatológico associado a intoxicação, em todas estas espécies, é relacionado a lesões degenerativas no músculo esquelético e no miocárdio (NOGUEIRA; FRANÇA; PEIXOTO, 2009).

Casos de intoxicação por ionóforos podem ocorrer como resultado de engano no cálculo da dosagem (SALMAN; PIZIANI; SOARES, 2006), erro na mistura ou má homogeneização do ionóforo à ração, uso acidental em espécies não alvo, ingestão excessiva devido a dominância social e uso concomitante com substâncias que potencializam seus efeitos (BARROS, 2001). Estas substâncias incluem os antimicrobianos tiamulina, cloranfenicol, macrolídeos e sulfonamidas, os quais potencializam o efeito de vários ionóforos por retardar a sua eliminação pelo organismo animal, levando ao quadro de intoxicação mesmo quando ambos são utilizados em doses terapêuticas (CARVALHO *et al.*, 2021; NOGUEIRA; FRANÇA; PEIXOTO, 2009).

Uma ampla variação é observada nas doses tóxicas dos ionóforos, as quais são, dependentes da classe do ionóforo, espécie e categoria animal (BARROS, 2001). A espécie equina é a mais sensível a

intoxicação, que pode ser observada ao analisar-se a dose letal 50% (DL50) para os diferentes ionóforos em diferentes espécies (Tabela 2).

**Tabela 2** – Toxicidade (dose letal 50% - DL50 em mg/kg de peso vivo) dos principais antibióticos ionóforos em diferentes espécies

Nota: N/d = não determinado.

Ionóforo	Equinos	Bovinos	Ovinos	Frangos
Monensina	2-3	20-80	12	200
Lasalocida	21,5	50-150	75-350	71,5
Salinomycin	0,6	N/d	N/d	N/d

Fonte: Adaptado de Borges *et al.* (2001).

## Quadro de intoxicação em equinos

Os ionóforos são de particular interesse na medicina equina, visto que os equinos apresentam extrema sensibilidade aos seus efeitos tóxicos (BLOMME *et al.*, 1999; HOVDA; BENSON; POPPENGA, 2021). Macleary (2004) ressalta que essa maior sensibilidade está relacionada à lenta eliminação do ionóforo e a maior sensibilidade do músculo cardíaco dos equinos às catecolaminas. Vários são os relatos de intoxicação acidental por ionóforos em equinos (BEZERRA *et al.*, 1999; DOONAN *et al.*, 1989; ROLLINSON; TAYLOR; CHESNEY, 1987) e estudos experimentais de intoxicação têm sido desenvolvidos para propiciar o melhor entendimento da enfermidade nesta espécie (BEZERRA JUNIOR *et al.*, 2000; DIVERS *et al.*, 2009).

Quadros de intoxicação acidental por ionóforos em equinos ocorrem quando há acesso direto a rações ou suplementos destinados a alimentação de ruminantes ou aves, ou devido a contaminação acidental por ionóforos durante a formulação de rações para equinos (DOONAN *et al.*, 1989; HOVDA; BENSON; POPPENGA, 2021).

A maior sensibilidade da espécie equina é preocupante, visto que é frequente a criação conjunta de equinos e bovinos no mesmo ambiente, bem como o acesso comum aos cochos de alimentação e suplementação. Além disso, a ampla comercialização de suplementos alimentares contendo ionóforos pode causar intoxicação em equinos devido à adição inadvertida ou acidental na sua alimentação (BLOMME *et al.*, 1999). A Tabela 3 mostra alguns suplementos minerais para bovinos (sal mineral e sal mineral proteico), acrescidos de ionóforos comercializados no Brasil, os quais devem ser evitados quando bovinos e equinos são criados no mesmo ambiente.

**Tabela 3** – Suplementos minerais para bovinos (sal mineral e sal mineral proteico), acrescidos de ionóforos, comercializados no Brasil

Nome comercial	Fabricante	Ionóforo	Concentração (mg/kg)
<b>Sal mineral</b>			
Suprasal Maxxipeso	Supra	Lasalocida	2.000
Ultra Phos Engorda	Tortuga	Monensina	1.200
Ultra Phos Recria	Tortuga	Monensina	1.200
Connan Master 1000	Connan	Lasalocida	50

Sal mineral proteico			
Suprasal Engorda	Supra	Lasalocida	150
Suprasal Proteinado/Enerjet	Supra	Lasalocida	200
Suprasal Proteinado 45	Supra	Lasalocida	200
Fosbovi Aveia-Azevém	Tortuga	Monensina	435
Ouro Proteico	Montana	Salinomicina	400

† Fonte: Schade *et al.* (2021).

## Patogenia da intoxicação por ionóforos em equinos

Os ionóforos causam o rompimento de gradientes iônicos através da membrana celular com consequente ativação de bombas iônicas como mecanismo de compensação (MOURTHÉ, 2007), culminando em necrose da musculatura esquelética e miocárdio (MACLEARY, 2004).

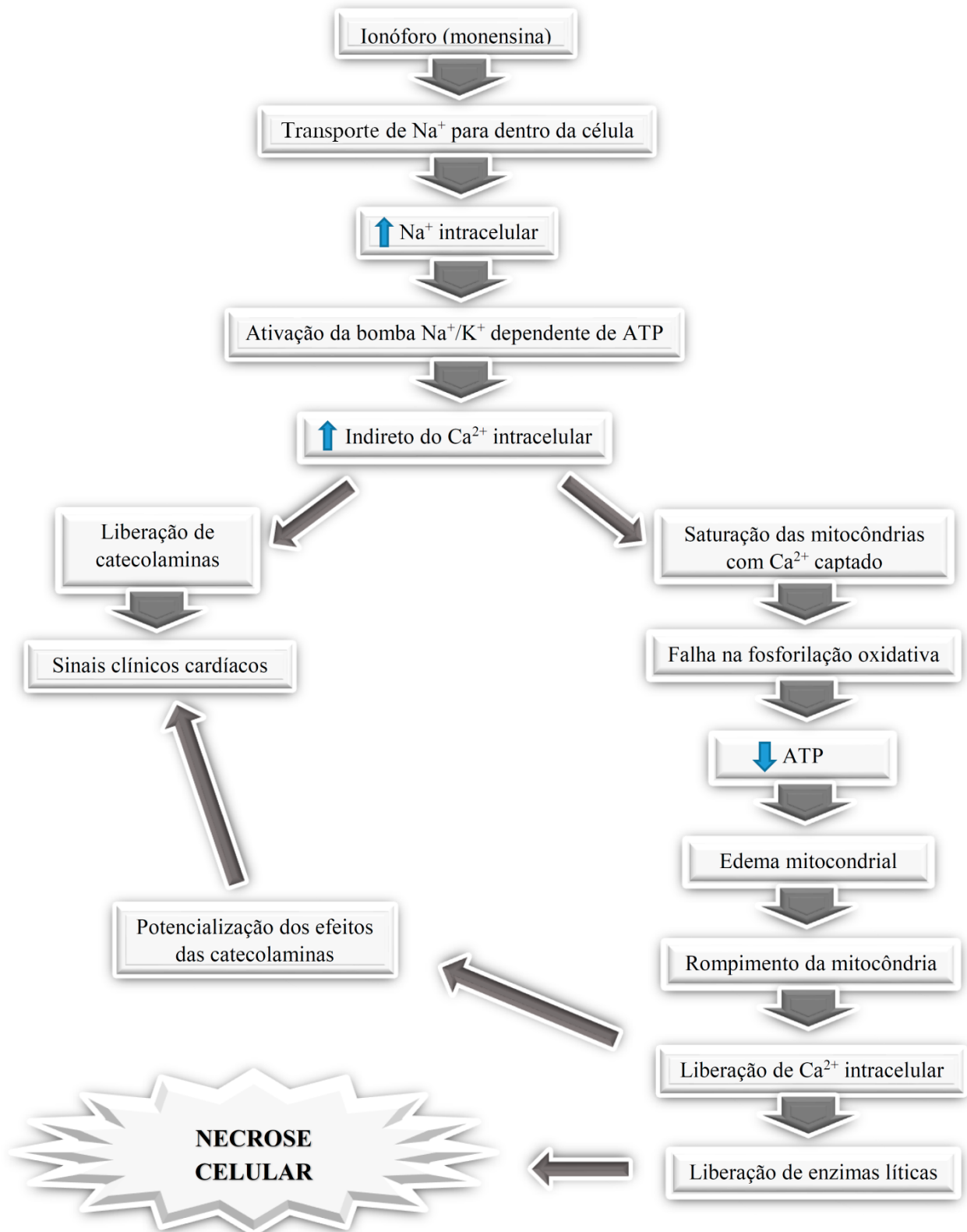
Quando há toxicidade causada pela monensina, o aumento da concentração de íons  $\text{Na}^+$  intracelular e consequente ativação da bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , acarreta aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, devido a troca de  $\text{Na}^+$  por  $\text{Ca}^{2+}$ . A elevação da concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular pode provocar a liberação de catecolaminas, responsáveis por alguns sinais observados, sobretudo pela sua ação sobre o coração. Para manter a homeostase intracelular, a mitocôndria sequestra o excesso de  $\text{Ca}^{2+}$ , resultando em sobrecarga desse íon na mitocôndria, ocorrendo a falha no processo de fosforilação oxidativa. Como consequência, há menor fornecimento de adenosina trifosfato (ATP), diminuindo a eficiência da bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , seguido de edema e morte da mitocôndria, liberando o  $\text{Ca}^{2+}$  acumulado para o sarcoplasma. O aumento na concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  no citossol ativa fosfolipases e enzimas proteolíticas, favorecendo a necrose das musculaturas esquelética e cardíaca. Após a mionecrose, o  $\text{Ca}^{2+}$  acumulado é liberado para o interstício, o que potencializa os efeitos das catecolaminas, levando a deterioração do quadro clínico. Tecidos menos dependentes de ATP não demonstram sinais de formação intensa (MACLEARY, 2004). O mecanismo de ação pela intoxicação por monensina encontra-se ilustrado na Figura 1.

## Sinais clínicos da intoxicação por ionóforos em equinos

O curso clínico da intoxicação apresenta variações de acordo com a dose ingerida, tempo de ingestão (BEZERRA JUNIOR *et al.*, 2000) e individualidade animal (BORGES *et al.*, 2001; HOVDA; BENSON; POPPENGA, 2021), os sinais são associados a cardiomiopatia e/ou miopatia dos músculos esqueléticos (BARROS, 2001). Bezerra Junior *et al.* (2000), em um estudo de intoxicação experimental, observaram início dos sinais clínicos dois a cinco dias após administração de monensina em equinos e a duração do quadro clínico variou de 24 a 76 horas com diferentes doses e tempo de administração. Macleary (2004), constatou que os sinais clínicos de intoxicação ou até mesmo a morte do equino dependem da dose ingerida e de fatores individuais do animal, mas que podem ocorrer dentro de 24 horas da ingestão da dose tóxica única.



**Figura 1** – Mecanismo de ação proposto para explicar o dano celular induzido pelo ionóforo monensina nos tecidos animais



Fonte: Adaptado de Borges *et al.* (2001).

Os sinais clínicos, frequentemente observados em equinos, podem incluir anorexia, apatia, sudorese profusa, congestão das mucosas, taquicardia e arritmias cardíacas, taquipneia, hiperpneia e dispneia, ataxia e fraqueza dos membros pélvicos caracterizados por relutância em se movimentar, deitar e levantar frequentemente com dificuldade e decúbito permanente (BARROS, 2001; BEZERRA JUNIOR *et al.*, 2000; MACLEARY, 2004). Mioglobínúria e tremores musculares podem estar presentes juntamente com ataxia progressiva, sendo a musculatura dos membros pélvicos envolvidos mais gravemente (MACLEARY, 2004). Macleary (2004) observou que, inicialmente, os animais podem apresentar sinais de cólica, incluindo sudorese, taquicardia, hiper ou hipomotilidade intestinal e quantidade de fezes diminuída. Em alguns casos de cardiomiopatia o animal pode morrer subitamente sem apresentar sinais premonitórios, como consequência de insuficiência cardíaca (BARROS, 2001). Os animais que sobrevivem podem apresentar anormalidades à auscultação e no traçado eletrocardiográfico devido a fibrose do miocárdio. O animal frequentemente apresenta diminuição da performance e pode morrer subitamente mesmo semanas ou anos após a intoxicação (BORGES *et al.*, 2001; PLUMLEE, 2009). A insuficiência cardíaca, o emagrecimento progressivo e algumas vezes a insuficiência renal podem ocorrer quando há toxicidade crônica nas semanas seguintes a exposição de baixas doses (MACLEARY, 2004).

Os sinais clínicos associados à cardiomiopatia e miopatia dos músculos esqueléticos podem ocorrer concomitantemente (BEZERRA *et al.*, 1999) ou serem restritos ao músculo cardíaco (DOONAN *et al.*, 1989) ou esquelético (BEZERRA JUNIOR *et al.*, 2000). Entretanto, Radostits *et al.* (2002) destacam que, na maioria dos casos, o miocárdio é responsável por sinais clínicos mais evidentes na espécie equina.

## Exames complementares na intoxicação por ionóforos em equinos

A atividade sérica das enzimas creatina quinase (CK) e aspartato aminotransferase (AST) podem estar moderadamente ou grandemente elevadas quando há necrose da musculatura esquelética devido a intoxicação por ionóforos (MACLEARY, 2004). O aumento da atividade sérica da lactato desidrogenase (LDH) (isoenzimas LDH<sub>1</sub> e LDH<sub>2</sub>) pode estar relacionado ao aumento da fragilidade eritrocitária e hemólise devido à quebra dos gradientes osmóticos através da membrana dos eritrócitos (AMEND *et al.*, 1980; MACLEARY, 2004). Bezerra Junior *et al.* (2000) observaram elevações na atividade sérica da CK que variaram de 2.300UI/L a até 142.000UI/L em quatro dos cinco equinos que demonstraram sinais clínicos associados a intoxicação experimental por monensina. A atividade da AST foi elevada em apenas um equino do experimento, a qual excedeu o limite normal 10 dias após a administração. Plumlee (2009) e Doonan *et al.* (1989) ressaltam que a determinação da atividade sérica das enzimas supracitadas pode ser utilizada como exame complementar, no entanto, são pobres os indicadores de prognóstico em casos individuais.

Em casos agudos e superagudos em que o equino morre dentro de 24 horas pode ser observado hemoconcentração progressiva associada a poliúria e diminuição da densidade urinária, juntamente ao aumento das concentrações séricas de ureia e creatinina, devido ao dano tubular renal. Alguns equinos podem apresentar inicialmente hipocalcemia e hipocalemia, retornando aos valores normais em 24 a 36 horas, respectivamente (MACLEARY, 2004).

Divers *et al.* (2009), avaliando equinos intoxicados experimentalmente com monensina sódica, observaram que a mensuração de troponina cardíaca I pode ser utilizada como exame complementar no diagnóstico de intoxicação por ionóforos e na identificação de equinos com doença cardíaca.

A avaliação eletrocardiográfica pode ser utilizada para o diagnóstico de arritmias cardíacas associadas a intoxicação por ionóforos. Alterações frequentemente observadas incluem taquicardia, contrações ventriculares (DOONAN *et al.*, 1989) e atriais prematuras, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, prolongamento do intervalo Q-T e do complexo QRS (VAN VLEET *et al.*, 1983).



## Achados macro e microscópicos na intoxicação por ionóforos em equinos

As lesões macroscópicas associadas a intoxicação por ionóforos consistem, principalmente, em áreas de degeneração e necrose do miocárdio e músculos esqueléticos, os quais aparecem como focos ou estrias brancas ou branco-amareladas na musculatura (BARROS, 2001). Bezerra Junior *et al.* (2000) também observaram hemorragias petequiais e sufusões no epicárdio, hidropericárdio e edema gelatinoso e translúcido entre as fâscias musculares em equinos intoxicados experimentalmente. Os principais músculos acometidos foram: quadríceps femoral, adutor, pectíneo, grácil, semimembranoso, supra-espinhal, subescapular e braquicefálico; entretanto, equinos que morrem de forma aguda podem não apresentar lesões macroscópicas (MACLEARY, 2004).

Edema subcutâneo, efusões pleural, pericárdica e peritoneal, edema pulmonar e congestão hepática podem ser observados quando há insuficiência cardíaca associada à intoxicação crônica (MUYLLE *et al.*, 1981).

Os achados microscópicos observados à avaliação histopatológica incluem lesões degenerativas e necróticas dos músculos esqueléticos e cardíacos. Estas lesões consistem em tumefação, necrose hialina, necrose flocular e lise das miofibrilas. Processos regenerativos e de fibrose podem ser observados em casos crônicos, principalmente, no miocárdio (BARROS, 2001).

Lesão hepática também tem sido observada, a qual pode ocorrer devido a metabolização do ionóforo no fígado e excreção biliar com eliminação dos metabólitos pelas fezes. A excreção urinária não ocorre, entretanto, nefrose tubular também tem sido descrita em casos de intoxicação por ionóforos em equinos (BORGES *et al.*, 2001).

## Diagnóstico da intoxicação por ionóforos em equinos

O diagnóstico de intoxicação por ionóforos pode ser estabelecido de maneira presuntiva com base no histórico, sinais clínicos, achados laboratoriais e lesões macroscópicas e microscópicas (BARROS, 2001; BORGES *et al.*, 2001). A confirmação do diagnóstico deve ser realizada pelo exame cromatográfico, visando a determinação qualitativa (ionóforo específico) e quantitativa do ionóforo presente na ração que estava sendo consumida pelo animal (BARROS, 2001; PLUMLEE, 2009). O conteúdo gástrico retirado por sonda nasogástrica também pode ser analisado para determinação da presença de ionóforos (BARROS, 2001).

O diagnóstico diferencial deve ser realizado para doenças que causam miopatia e/ou cardiomiopatia (NOGUEIRA; FRANÇA; PEIXOTO, 2009). Estas enfermidades em equinos incluem rabdomiólise por esforço, miopatia nutricional (deficiência de vitamina E e selênio) e intoxicação por *Senna occidentalis* (sinonímia *Cassia occidentalis*). Clinicamente a intoxicação por ionóforos pode ser confundida com cólica, laminite e paralisia periódica hiperpotassêmica (BEZERRA JUNIOR *et al.*, 2000; HOVDA; BENSON; POPPENGA, 2021).

## Tratamento e prevenção da intoxicação por ionóforos em equinos

Não existem antídotos para os quadros de intoxicação por ionóforos (PLUMLEE, 2009); dessa forma, protocolos de tratamento de suporte devem ser instituídos baseados na terapia com fluidos isotônicos poliônicos (BORGES *et al.*, 2001). As concentrações de eletrólitos séricos devem ser

monitoradas, sendo as soluções ajustadas e administradas de acordo com a necessidade do animal (PLUMLEE, 2009).

Como medida inicial, o fornecimento do alimento suspeito deve ser imediatamente suspenso (BARROS, 2001) e a administração de óleo mineral ou carvão ativado pode ser realizada para diminuir a absorção do ionóforo (PLUMLEE, 2009). Além disso, recomenda-se repouso absoluto durante o tratamento, visto que o exercício pode agravar o quadro clínico ou mesmo provocar sintomatologia clínica em animais assintomáticos (BORGES *et al.*, 2001).

Nos casos de intoxicação crônica caracterizada por insuficiência cardíaca, a utilização de glicosídeos digitálicos como a digoxina devem ser evitados, visto que podem atuar de maneira sinérgica com a monensina, resultando em lesão cardíaca grave e irreversível (MACLEARY, 2004).

A prevenção da intoxicação de equinos por ionóforos deve ser preconizada, visando reduzir a exposição de tais animais a alimentos que contenham ionóforos em sua composição. Medidas de prevenção devem incluir a aquisição de rações de boa qualidade e procedência, e medidas que visem prevenir o consumo acidental (BORGES *et al.*, 2001), como, por exemplo, evitar o uso de suplementos que contenham ionóforos para bovinos que compartilham do mesmo ambiente que os equinos (HOVDA; BENSON; POPPENGA, 2021).

## Conclusão

A intoxicação por ionóforos pode ocorrer em diversas espécies animais, no entanto, a espécie equina é especialmente sensível. Considerando que não existe tratamento específico para os quadros de intoxicação por ionóforos, a prevenção deve ser preconizada de modo a evitar exposição de equinos a alimentos que contenham ionóforos, especialmente nas criações em que bovinos e equinos compartilham do mesmo ambiente. &

## Referências

A AMEND, J. F. *et al.* Equine monensin toxicosis: some experimental clinicopathologic observations. **Compendium on Continuing Education**, n. 2, p. 173 -183, 1980.

RAÚJO, J. S. **Avaliação do ionóforo monensina sódica no consumo, digestibilidade, ganho de peso e pH ruminal em ovinos.** 2005. 126 f. Tese (Doutorado em Zootecnia) – Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2005.

ARMIÓN, A. G. *et al.* Surto de intoxicação por narasina em suínos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 2, p. 63-68, abr. 1997. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X1997000200004>.

BARROS, C. S. L. Intoxicação por antibióticos ionóforos. *In*: RIET-CORREA, F. *et al.* (org.). **Doenças de ruminantes e equinos.** 2. ed. São Paulo: Varela, 2001. v. 2, p. 186-190.

BELEZE, J. R. F. *et al.* Aditivos vs teores de concentrado na ração de bubalinos e bovinos: digestibilidade *in vitro* da matéria seca. **Acta Scientiarum. Animal Sciences**, Paraná, v. 29, n. 4, p. 417-424, 2007. DOI: <https://doi.org/10.4025/actascianimsci.v29i4.1008>.

BERGEN, W. G.; BATES, D. B. Ionophores: their effect on production efficiency and mode of action. **Journal of Animal Science**, [s.l.], v. 58, n. 6, p. 1465-1483, June 1984. DOI: <https://doi.org/10.2527/jas1984.5861465x>.

BEZERRA JUNIOR, P. S. *et al.* Intoxicação experimental por monensina em equinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 3, p. 102-108, set. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2000000300003>.

- BEZERRA, P. S. *et al.* Monensin poisoning in Brazilian horses. **Veterinary and Human Toxicology**, [s.l.], v. 41, n. 6, p. 383-385, Dec. 1999.
- BLAIN, M. *et al.* Survival after severe rhabdomyolysis following monensin ingestion. **Journal of Medical Toxicology**, [s.l.], v. 13, n. 3, p. 259-262, Sept. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13181-017-0616-6>.
- BLOMME, E. A. G. *et al.* Ionophore toxicity in horses. **Equine Veterinary Education**, [s.l.], v. 11, n. 3, p. 153-158, Jun. 1999. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2042-3292.1999.tb00937.x>.
- BORGES, A. S. *et al.* Ionóforos e equinos: uma combinação fatal. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v. 4, n. 2, p. 33-40, jul. 2001. DOI: <https://doi.org/10.36440/recmvz.v4i2.3316>.
- CARVALHO, A. Q. *et al.* Salinomycin intoxication in pigs associated with the use of tiamulin in the state of Santa Catarina, Brazil. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 42, n. 3, p. 1101-1110, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2021v42n3p1101>.
- DIVERS, T. *et al.* Clinical findings and serum cardiac troponin I concentrations in horses after intragastric administration of sodium monensin. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, [s.l.], v. 21, n. 3, p. 338-343, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1177/104063870902100305>.
- DOONAN, G. R. *et al.* Monensin poisoning in horses: an international incident. **The Canadian Veterinary Journal**, [s.l.], v. 30, n. 2, p. 165-169, Feb. 1989.
- DUFFIELD, T. F. *et al.* Efficacy of monensin for the prevention of subclinical ketosis in lactating dairy cows. **Journal of Dairy Science**, [s.l.], v. 81, n. 2, p. 2866-2873, Nov. 1998. DOI: [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(98\)75846-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(98)75846-1).
- ENSLEY, S. Ionophore use and toxicosis in cattle. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, [s.l.], v. 36, n. 3, p. 641-652, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2020.07.001>.
- FICKEN, M. D.; WAGES, D. P.; GONDER, E. Monensin toxicity in turkey breeder hens. **Avian Diseases**, [s.l.], v. 33, n. 1, p. 186-190, Jan./Mar. 1989.
- FRANÇA, T. N. *et al.* Intoxicação acidental por monensina em ovinos no estado do Rio de Janeiro. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 9, p. 743-746, set. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2009000900011>.
- GAVA, A. *et al.* Intoxicação por salinomicina em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 3/4, p. 127-130, jul. 1997. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X1997000300007>.
- GONÇALVES, M. F. *et al.* Ionóforos na alimentação de bovinos. **Veterinária Notícias**, Uberlândia, v. 18, n. 2, p. 131-146, 2012.
- GY, C. *et al.* Acute, subacute and chronic sequelae of horses accidentally exposed to monensin-contaminated feed. **Equine Veterinary Journal**, Ely, v. 52, n. 6, p. 848-856, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/evj.13258>.
- HOVDA, L.; BENSON, D.; POPPENG, R. **Blackwell's five-minute veterinary consult clinical companion: equine toxicology**. Hoboken: Wiley Blackwell, 2021. p. 173-177.
- HOWELL, J.; HANSON, J. Monensin toxicity in chickens. **Avian Diseases**, [s.l.], v. 24, n. 4, p. 1050-1053, 1980.
- MACLEARY, J. M. Diseases of the musculoskeletal system. In: REED, S. M.; BAYLY, W. M.; SELLON, D. C. (org.). **Equine Internal Medicine**. 2. ed. St. Louis: Elsevier, 2004. p. 461-522.
- MCCAUGHEY, W. P.; WITTENBERG, K.; CORRIGAN, D. Methane production by steers on pasture. **Canadian Journal of Animal Science**, [s.l.], v. 77, n. 3, p. 519-524, Sept. 1997. DOI: <https://doi.org/10.4141/A96-137>.

- MOURTHÉ, F. H. F. **Suplemento múltiplo com ionóforos para novilhos leiteiros**: consumo, fermentação ruminal, degradabilidade *in situ* e desempenho. 2007. 59 f. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.
- MUYLLE, E. *et al.* Delayed monensin sodium toxicity in horses. **Equine Veterinary Journal**, [s.l.], v. 13, n. 2, p. 107-108, Apr. 1981. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1981.tb04129.x>.
- NICODEMO, M. L. F. **Uso de aditivos na dieta de bovinos de corte**. Campo Grande: Embrapa Gado de Corte, 2002. 54 p.
- NOCEK, J. E. Bovine acidosis: implications on laminitis. **Journal of Dairy Science**, [s.l.], v. 80, n. 5, p. 1005-1028, May 1997. DOI: [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(97\)76026-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(97)76026-0).
- NOGUEIRA, V. A.; FRANÇA, T. N.; PEIXOTO, P. V. Intoxicação por antibióticos ionóforos em animais. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 3, p. 191-197, mar. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2009000300001>.
- NOVILLA, M. N. Ionophores. In: GUPTA, R. C. (org.). **Veterinary toxicology, basic and clinical principles**. 3. ed. New York: Academic Press, 2018. p. 1073-1092.
- PLUMLEE, K. H. Toxicology of organic compounds. In: SMITH, B. P. (org.). **Large animal internal medicine**. 4. ed. St. Louis: Elsevier, 2009. p. 1719.
- PÖTTER, L. *et al.* Desenvolvimento de novilhas de corte sob alternativas de mineralização em pastagem de azevém. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 39, n. 1, p. 182-187, fev. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-84782009000100028>.
- PROHMANN, P. E. F. *et al.* Suplementação de bovinos em pastagens de *Croastcross* (*Cynodon dactylon* (L.) Pers) no inverno. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, v. 33, n. 3, p. 801-810, jun. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-35982004000300029>.
- RADOSTITS, O. M. *et al.* **Clínica Veterinária**: um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, caprinos e equinos. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 1737 p.
- RANGEL, A. H. N. *et al.* Utilização de ionóforos na produção de ruminantes. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, São Cristóvão, v. 8, n. 1, p. 264-273, 2008.
- RISSI, D. R.; BARROS, C. S. L. Intoxicação espontânea por antibióticos ionóforos em ovinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 3, p. 219-221, mar. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2010000300005>.
- ROLLINSON, J.; TAYLOR, F. G.; CHESNEY, J. Salinomycin poisoning in horses. **The Veterinary Record**, [s.l.], v. 121, n. 6, p. 126-128, Aug. 1987. DOI: <https://doi.org/10.1136/vr.121.6.126>.
- SALLES, M. S.; BARROS, C. S. L.; BARROS, S. S. Ionophore antibiotic (narasin) poisoning in rabbits. **Veterinary and Human Toxicology**, [s.l.], v. 36, n. 5, p. 437-444, Oct. 1994.
- SALMAN, A. K.; PAZIANI, S. F.; SOARES, J. P. G. **Utilização de ionóforos para bovinos de corte**. Porto Velho: Embrapa Rondônia, 2006. 24 p.
- SEGEV, G. *et al.* Accidental poisoning of 17 dogs with lasalocid. **The Veterinary Record**, [s.l.], v. 155, n. 6, p. 174-176, Aug. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1136/vr.155.6.174>.
- TYLER, J. W.; WOLFE, D. F.; MADDIX, R. Clinical indications for dietary ionophores in ruminants. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, [s.l.], v. 14, n. 7, p. 989-992, 1992.
- VAN VLEET, J. F. *et al.* Clinical, clinico-pathological and pathological alterations in acute monensin toxicosis in cattle. **American Journal of Veterinary Research**, [s.l.], v. 44, n. 11, p. 2133-2144, 1983.

WOUTERS, A. T. B.; WOUTERS, F.; BARROS, C. S. L. Intoxicação experimental por narasina em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 2, p. 82-88, abr. 1997a. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X1997000200007>.

WOUTERS, F.; WOUTERS, A. T. B.; BARROS, C. S. L. Intoxicação experimental por narasina em ovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 3/4, p. 89-95, jul. 1997b. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X1997000300001>.

ZHANG, Z.; CUI, S.; ZHANG, J. Rhabdomyolysis and hepatotoxicity following accidental monensin ingestion: a report of two cases. **Toxicology and Industrial Health**, [s.l.], v. 37, n. 1, p. 34-37, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1177/0748233720974128>.

Recebido: 27 de setembro de 2021. Aprovado: 22 de novembro 2021.