

AMANDA QUEIROZ DE CARVALHO

INTOXICAÇÃO POR SALINOMICINA EM SUÍNOS NO ESTADO DE SANTA CATARINA

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, do Centro de Ciências Agroveterinárias, da Universidade do Estado de Santa Catarina, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutora em Ciência Animal.
Orientadora: Dra. Sandra Davi Traverso
Coorientador: Dr. José Cristani

**LAGES, SC
2019**

**Ficha catalográfica elaborada pelo programa de geração automática da
Biblioteca Setorial do CAV/UEDESC,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

Carvalho, Amanda Queiroz
Intoxicação por Salinomicina em suínos no Estado de Santa
Catarina / Amanda Queiroz Carvalho. -- 2019.
74 p.

Orientadora: Sandra Davi Traverso
Coorientador: José Cristani
Tese (doutorado) -- Universidade do Estado de Santa Catarina,
Centro de Ciências Agroveterinárias, Programa de Pós-Graduação
em Ciência Animal, Lages, 2019.

1. Miopatia tóxica. 2. Suinocultura. 3. Antibióticos. 4. Ionóforo.
5. Salinomicina. I. Traverso, Sandra Davi. II. Cristani, José. III.
Universidade do Estado de Santa Catarina, Centro de Ciências
Agroveterinárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal.
IV. Título.

AMANDA QUEIROZ DE CARVALHO

INTOXICAÇÃO POR SALINOMICINA EM SUÍNOS NO ESTADO DE SANTA CATARINA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Centro de Ciências Agroveterinárias, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciência Animal.

Banca examinadora:

Presidente: _____
Prof. Dr. José Cristani
Universidade do Estado de Santa Catarina

Membro: _____

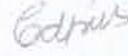
Prof. Dr. David Driemeier
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Membro: _____

Prof. Dr. Ricardo Antônio Amaral Lemos
Universidade Federal do Mato Grosso do Sul

Membro: _____

Prof. Dr. Aldo Gava
Universidade do Estado de Santa Catarina

Membro: _____

Profa. Dra. Cláudia Pies Biffi
Universidade do Estado de Santa Catarina

Lages, 28 de novembro de 2019

AGRADECIMENTOS

Agradecer a Deus primeiramente. Sempre. Sem Deus, sem a Espiritualidade Amiga que protege, guia e guarda...eu nada seria. Minha gratidão é desta e de outras vidas.

Aos meus pais, Maria José e Laurencio, que há 4 anos deram total apoio a minha decisão de ir para Santa Catarina “tentar a sorte”. Obrigada por confiarem que eu seria capaz. Obrigada pelo apoio incondicional que vocês depositaram e continuam depositando em mim.

À minha filha, Helena, que chegou transformando minha vida em puro amor, entrega e gratidão. Essa jornada ficou ainda mais especial com teu retorno. Obrigada por voltar no tempo certo. Obrigada por ter me tornado mãe. A você, todo meu amor.

Ao meu namorado, noivo, marido, amigo....Cleverson. Sem você, sem seus conselhos, sem sua parceria, nada disso teria acontecido. Você é essencial na minha vida.

A minha orientadora, Sandra, que tantas vezes foi mãe, foi amiga e foi amparo. Obrigada pelos ensinamentos “patológicos”, espirituais, morais e éticos. Obrigada pelo acolhimento. Você é minha referência. Sempre será.

Ao meu coorientador, professor Zé, por tanta dedicação neste trabalho, por levar com seriedade e leveza a pesquisa, pelo comprometimento com o que acredita e pelo amor aos suínos!

Ao professor Aldo pelas conversas descontraídas, pelos ensinamentos, pela receptividade. O senhor é admirável.

Aos amigos Joilson e Evelyn: vocês se tornaram minha saudade diária. Foram responsáveis por tornar minha estadia em Santa Catarina mais divertida e prazerosa. Gratidão pelos momentos compartilhados. Vocês são incríveis!

A amiga Daiane Ogliari, por nossa amizade que foi crescendo a se tornando forte, pelos conselhos, pelos momentos de distração, por me receber de braços abertos no momento que mais precisei.

Aos colegas de laboratório, todos! Não quero ser injusta, não citarei nomes porque posso esquecer de algum... mas saibam, vocês deixaram tudo mais fácil de ser vivido com os tantos momentos de descontração.

À Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC/CAV pela oportunidade da realização do doutorado.

*O homem perdeu sua capacidade de prever e de prevenir.
Ele acabará destruindo a Terra."
(Albert Schweitzer)*

RESUMO

CARVALHO, Amanda Queiroz. **Intoxicação por salinomicina em suínos no Estado de Santa Catarina**. 2019. 68p. Tese (Doutorado em Ciência Animal – Área de Concentração: Saúde Animal). Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. Lages, 2019.

A presente tese teve por objetivo estudar os casos de miopatia tóxica que ocorrem em suínos, no estado de Santa Catarina, relacionados ao uso de salinomicina na ração associado ao uso concomitante de antibióticos. Foram descritos dois casos espontâneos de intoxicação por salinomicina, o primeiro deles associado ao uso de tiamulina e o segundo ao florfenicol. Em ambos os casos os animais apresentaram sinais clínicos locomotores caracterizados por incoordenação motora, andar rígido, relutância ao movimento, fraqueza e tremores musculares, dispnéia, depressão e decúbito, permanecendo em “posição de cão sentado” ou com abdução dos membros pélvicos, e quando em estação, apoiavam-se nas pinças dos cascos. O achado macroscópico mais relevante observado durante a necropsia foi palidez leve dos músculos dos membros pélvicos. Os principais achados histopatológicos foram áreas multifocais de degeneração hialina e necrose e necrose flocular acentuadas as vezes associado a fagocitose de fibras e formação de miotubulos. Essas lesões foram mais intensas nos músculos *longissimus dorsi* e semimembranoso. O diagnóstico de miopatia tóxica secundária a intoxicação por ionóforo baseou-se nos aspectos epidemiológicos e no quadro clínico-lesional. Para estudar a interação do florfenicol na intoxicação por salinomicina foram conduzidos dois experimentos. O primeiro teve o intuito de verificar a capacidade do florfenicol influenciar na toxicidade da salinomicina, e foi denominado “Intoxicação aguda por salinomicina e florfenicol”. O segundo teve a finalidade de verificar o potencial acumulativo da salinomicina, e foi denominado “Intoxicação crônica por salinomicina”. A intoxicação por salinomicina e florfenicol foi realizada utilizando 12 suínos, divididos em 4 grupos com 3 animais cada, tratados por 16 dias com rações contendo: Grupo 1: sem aditivos. Grupo 2: 50ppm de salinomicina. Grupo 3: 40ppm de florfenicol. Grupo 4: 50ppm de salinomicina e 40ppm de florfenicol. Dois animais do grupo 3 adoeceram e desenvolveram o quadro clínico lesional de miopatia tóxica. A intoxicação aguda foi reproduzida a partir da ingestão de 24, 67mg/kg/PV de salinomicina e 19,74 mg/kg/PV de florfenicol, comprovando que o florfenicol foi capaz de influenciar na toxicidade de salinomicina. A intoxicação crônica por salinomicina foi realizada, com 20 suínos, com peso médio de 36,28kg, divididos em 5 grupos com 4 animais cada, alojados em baias individuais de alvenaria. Os animais foram alimentados por 42 dias com rações contendo salinomicina nas seguintes dosagens: Grupo 1: 25 ppm de salinomicina; Grupo 2: 50 ppm de salinomicina; Grupo 3: 75 ppm de salinomicina; Grupo 4: 100 ppm de salinomicina e Grupo 5: 150 ppm de salinomicina. Nesse experimento nenhum animal apresentou sintomatologia clínica, a menor ingestão foi de 40,69 mg/kg, enquanto a maior foi de 289,79 mg/kg. O consumo de ração não foi inibido pela alta ingestão de salinomicina e os suínos apresentaram ganho médio de peso de 46,64 kg em 42 dias, com peso final médio de 82,92 kg. Concluindo-se que nas doses utilizadas, a salinomicina não demonstrou potencial acumulativo nos suínos.

Palavras-chave: Miopatia tóxica. Suinocultura. Antibióticos.

ABSTRACT

CARVALHO, Amanda Queiroz. **Salinomycin intoxication in pigs in the State of Santa Catarina**. 2019. 68p. Thesis (Doctorate in Animal Science – Area: Animal Health). Santa Catarina State University. Post Graduate Program in Animal Science. Lages, 2019.

This study aimed to study cases of toxic myopathy that occurs in Santa Catarina state, related to the use of salinomycin associated with antibiotics. Two spontaneous cases of salinomycin poisoning were described, the first associated with the use of tiamulin and the second with florfenicol. In both cases the animals presented locomotor clinical signs characterized by motor incoordination, rigid walking, reluctance to movement, muscle weakness and tremors, dyspnea, depression and decubitus, remaining in “sitting dog” position or with abduction of the pelvic limbs, and when in season, they rested on the hooves' tongs. The most relevant macroscopic finding observed during autopsy was mild pallor of the pelvic limb muscles. The main histopathological findings were multifocal areas of hyaline degeneration and marked floccular necrosis, sometimes associated with fiber phagocytosis and myotubule formation. These lesions were more intense in the *longissimus dorsi* and semimembranosus muscles. The diagnosis of toxic myopathy secondary to ionophore poisoning was based on the epidemiological aspects and the clinical-lesion picture. To study the interaction of florfenicol in salinomycin poisoning, two experiments were conducted. The first was intended to verify the ability of florfenicol to influence salinomycin toxicity and was called “Acute salinomycin and florfenicol poisoning”. The second was intended to verify the cumulative potential of salinomycin and was called “Chronic Salinomycin Poisoning”. Salinomycin and florfenicol poisoning was performed using 12 pigs, divided into 4 groups with 3 animals each, treated for 16 days with diets containing: Group 1: no additives. Group 2: 50ppm salinomycin. Group 3: 40ppm florfenicol. Group 4: 50ppm salinomycin and 40ppm florfenicol. Two animals from group 3 became got sick and developed the injured clinical condition of toxic myopathy. Acute intoxication was reproduced from ingestion of 24.67mg/kg/lw of salinomycin and 19.74 mg/kg/lw of florfenicol, proving that florfenicol was able to influence salinomycin toxicity. Chronic salinomycin poisoning was performed with 20 pigs weighing 36.28kg, divided into 5 groups with 4 animals each, housed in individual pen. The animals were fed for 42 days with diets containing salinomycin at the following dosages: Group 1: 25 ppm salinomycin; Group 2: 50 ppm salinomycin; Group 3: 75 ppm salinomycin; Group 4: 100 ppm salinomycin and Group 5: 150 ppm salinomycin. In this experiment no animal presented clinical symptoms, the lowest intake was 40.69 mg/kg, while the highest was 289.79 mg/kg. Feed intake was not inhibited by high salinomycin intake and pigs had average weight gain of 46.64 kg in 42 days, with average final weight of 82.92 kg. In conclusion, at the doses used, salinomycin did not show accumulative potential in pigs.

Keywords: Toxic myopathy. Pig farming. Antibiotics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Capítulo I.....	Página
Figura 1 - Intoxicação espontânea por salinomicina e tiamulina em suínos: Animais doentes em posição de “cão sentado” e com apatia (*) e com abdução dos membros pélvicos (seta)	42
Figura 2 - Intoxicação espontânea por salinomicina e tiamulina em suínos: Degeneração hialina, necrose flocular segmentar de miofibras esqueléticas associadas a intenso infiltrado de macrófagos.....	43
Capítulo II.....	Página
Figura 1 - Intoxicação espontânea por salinomicina e florfenicol. Suíno 1 – A: Membro pélvico com palidez de musculatura esquelética. B: Corte transversal do semitendinoso com detalhe da palidez muscular entremeada por musculatura de coloração normal (*). Suíno 2 – C: músculo longíssimus dorsi evidenciando áreas pálidas intercaladas com áreas de coloração normal. D: corte transversal da musculatura caudal da coxa, com pele (seta), músculo bíceps femoral (*) e semitendinoso (***) com áreas pálidas intercaladas com áreas de coloração normal	57
Figura 2 - Intoxicação espontânea por salinomicina e florfenicol: A – Macrófagos fagocitando debris necróticos de fibras musculares com evidenciação do sarcolema intacto (suíno 1). B – Degeneração hialina e necrose flocular segmentar da musculatura esquelética, acompanhada de infiltrado de macrófagos (suíno 2). C – Músculo esquelético com formação de miotubos (suíno 2). D – Músculo esquelético com proliferação de fibroblastos (suíno 2). HE.....	58
Figura 3 - Intoxicação experimental aguda por salinomicina e florfenicol. Suíno 10 - A: Suíno em “posição de cão sentado”. B: hemorragia petequial nas fâscias musculares	61
Figura 4 - Intoxicação experimental por salinomicina e florfenicol. Suíno 10 - A: Músculo semimembranoso com degeneração hialina multifocal das fibras acompanhada de infiltrado macrofágico acentuado multifocal. B: Músculo glúteo acessório com necrose flocular segmentar acentuada multifocal. C: Músculo bíceps da coxa com necrose flocular segmentar acompanhada por infiltrado macrofágico. Suíno 12 – D: Músculo longíssimus dorsi com alteração regenerativa caracterizada por formação de miotubos	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Intoxicação experimental aguda por salinomicina e florfenicol: delineamento experimental com consumo total de ração, salinomicina e florfenicol e consumo diário em mg/kg/peso vivo de salinomicina e florfenicol.....	59
Tabela 2 - Intoxicação experimental aguda por salinomicina e florfenicol: consumo diário e total de ração, de salinomicina e de florfenicol dos suínos do grupo salinomicina/florfenicol.....	60
Tabela 3 - Intoxicação crônica por salinomicina: suíno, peso médio, consumo total de ração, de salinomicina e ingestão diária por 42 dias.....	63
Tabela 4 - Intoxicação crônica por salinomicina: Variáveis bioquímicas no soro sanguíneo dos suínos experimentalmente intoxicados por salinomicina por 42 dias	64

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	21
2.1	INTOXICAÇÃO POR IONÓFOROS	21
2.2	MECANISMO DE AÇÃO DOS IONÓFOROS.....	22
2.3	SALINOMICINA	23
2.4	INTOXICAÇÃO POR SALINOMICINA.....	23
2.5	MECANISMO DE AÇÃO DA SALINOMICINA	27
2.6	INTOXICAÇÃO POR IONÓFOROS EM SUÍNOS.....	27
	REFERÊNCIAS	31
3	OBJETIVOS	37
3.1	OBJETIVO GERAL	37
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	37
4	INTOXICAÇÃO POR SALINOMICINA EM SUÍNOS ASSOCIADA AO USO DE TIAMULINA NO ESTADO DE SANTA CATARINA	38
4.1	INTRODUÇÃO	40
4.2	MATERIAL E MÉTODOS	41
4.3	RESULTADOS.....	42
4.4	DISCUSSÃO	44
4.5	CONCLUSÃO	47
	REFERÊNCIAS	48
5	INTOXICAÇÃO NATURAL E EXPERIMENTAL POR SALINOMICINA ASSOCIADA AO USO DE FLORFENICOL EM SUÍNOS	51
5.1	INTRODUÇÃO	53
5.2	MATERIAL E MÉTODOS	54
5.3	RESULTADOS.....	56
5.3.1	Intoxicação natural.....	56
5.3.2	Intoxicação experimental	58
5.3.3	Intoxicação experimental crônica por salinomicina	62
5.4	DISCUSSÃO	65
5.5	CONCLUSÃO	69
	REFERÊNCIAS	70
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	74

1 INTRODUÇÃO

Os antibióticos ionóforos são utilizados desde 1970 como coccidiostáticos, antimicrobianos, promotores do crescimento (BARRAGRY, 1994; HUYBEN et al. 2001) e reguladores do pH ruminal (CHOW & RUSSEL, 1990). Quando usados adequadamente, esses produtos são eficazes, porém a margem de segurança é pequena e o uso sem critério pode causar grandes perdas (RODER, 2011) e miopatias tóxicas. Eles têm sido regularmente utilizados nas rações de suínos desde a década de 50, agindo na modulação da microbiota intestinal, diminuindo a incidência de diarreia e melhorando substancialmente o ganho de peso e a eficiência alimentar (PATTERSON, 2005), porém seu uso abusivo e sem critérios, tanto na tornou-se alvo de grande preocupação. A União Europeia iniciou a suspensão do uso desses antibióticos, como promotores de crescimento, em 1997 e no Brasil isso vem ocorrendo desde 1998 (BAGGIO, 2018).

No Brasil, são proibidos como aditivos microbianos as seguintes substâncias: avoparcina, arsenicais, antimonias, cloranfenicol, nitrofuranos, olaquinox, carbadox, violeta genciana, anfenicóis, tetraciclina, beta lactâmicos (benzilpenicilâmicos cefalosporinas), quinolonas, sulfonamidas sistêmicas, espiramicina, eritromicina e o sulfato de colistina (MAPA 2019). Os ionóforos não entraram nessa lista de substâncias proibidas (com a função de aditivos) e dessa forma, tornaram-se uma alternativa como promotores de crescimento e, em muitas empresas, estes antibióticos voltaram a ser utilizados no premix adicionado à ração de suínos no crescimento e terminação.

Em 2009, casos de miopatia em suínos caracterizados por incoordenação motora, andar rígido, relutância ao movimento, tremores musculares, depressão, emaciação, decúbito e morte passaram a ser observados em algumas criações de suínos no estado de Santa Catarina. A enfermidade, não acontecia na região, e segundo alguns veterinários seu aparecimento ocorreu após a inclusão de antibióticos ionóforos, como promotores de crescimento na ração. Segundo os produtores a manifestação clínica iniciava-se após a associada ao uso de tiamulina ou florfenicol para controle de outras enfermidades ocorridas nas granjas. É sabido que os antibióticos ionóforos são miotóxicos quando em doses excessivas, mas nesses casos a dose utilizada estava dentro da recomendada pelo fabricante.

Sabe-se que a administração concomitante de ionóforos com tiamulina ou cloranfenicol, mesmo em doses adequadas, pode ocasionar intoxicação aos animais, pois essas drogas interferem na excreção dos ionóforos (NOVILLA, 1992). O florfenicol é utilizado na suinocultura intensiva para tratamento de doenças respiratórias e entéricas, no entanto, não há

relatos na literatura nacional e internacional sobre a interação de florfenicol com ionóforos causando quadros de miopatias. Outro ponto a ser considerado é a capacidade cumulativa dos antibióticos ionóforos (HULLAND, 1993), pois na suinocultura os animais em fase de crescimento e terminação utilizam os ionóforos, como promotores de crescimento e ganho de peso, durante esses períodos.

Esse estudo tem como objetivo descrever as intoxicações espontâneas por salinomicina em suínos ocorridas em 2009 no Estado de Santa Catarina e os experimentos realizados com intuito de confirmar a influência do florfenicol na intoxicação por salinomicina em suínos e verificar o potencial acumulativo da salinomicina nessa espécie.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os antibióticos ionóforos poliéteres são um grande grupo de compostos bioativos naturais que são isolados de *Streptomyces spp.* (HUCZYŃSKI, 2012). O primeiro isolamento e a descoberta das propriedades biológicas de um composto pertencente a esse grupo ocorreram em 1942, quando Georgyi Gause e Maria Brazhnikova, durante uma pesquisa realizada em bactérias do gênero *Bacillus brevis*, observaram que depois de misturá-las com uma colônia de *Staphylococcus*, uma forte inibição do crescimento deste último ocorreu. A Gramicidina S responsável por esse fenômeno veio a ser o primeiro antibiótico ionóforo conhecido. Em 1964, Pressman e colaboradores descreveram essa nova classe de antibióticos.

A alta atividade biológica desses compostos pode estar estritamente ligada à sua capacidade natural de se ligar a cátions e transportá-los através de membranas biológicas; por esse motivo, eles são chamados ionóforos (portadores de íons) (RUTKOWSKI & BRZEZINSKI, 2013; WESTLEY, 1983). Até agora, mais de 120 antibióticos ionóforos foram identificados. Entre eles, seis têm sido amplamente utilizados na medicina veterinária como coccidiostáticos e promotores de crescimento não hormonais, sendo eles o ácido lasalocídeo (Avatec®, Bovatec®), maduramicina (Cygro®), monensina A (Coban®, Coxidin®, Elancoban®, Rumensin®), narasina (Maxiban®, Monteban®), salinomicina (Biocox®, Sacox®, Salinomax®) e senduramicina (Aviax®) (HUCZYŃSKI, 2012; RUTKOWSKI & BRZEZINSKI, 2013).

2.1 INTOXICAÇÃO POR IONÓFOROS

Apesar da ação terapêutica e como melhoradores de desempenho, os ionóforos podem ser tóxicos quando associados com drogas que potencializem seus efeitos (WANNER, 1984; BROZ & FRIGG, 1987; MISKIMINS & NEIGER, 1996; FRIEDMAN et al., 1998; CARPENTER et al., 2005; BASARABA et al., 1999), por falhas na mistura da droga à ração (GANter et al., 1995), engano nas dosagens (ROLLISON et al. 1987) e uso em espécies não-alvo mais sensíveis (GRIFFITHS et al. 1989, SALLES et al. 1994).

Intoxicações naturais e/ou experimentais têm sido descritas por uma variedade de associações de ionóforos com outros medicamentos. A tiamulina foi descrita como potencializadora de ionóforos quando associada à salinomicina em suínos (DOST, 1980 cit. GANTER, 1995; MILLER et al., 1986; WANNER, 1984; BOUWKAMP & VRIES, 1991; GANTER, 1995) e em aves (LACZAY et al. 1989); associada à monensina em suínos

(DRAKE, 1981; VAN VLEET et al., 1987) e aves (LACZAY et al., 1990, MEINGASSNER et al., 1979) e também associada à narasina em suínos (CARPENTER et al., 2005) e frangos (LACZAY et al. 1989).

O cloranfenicol como potencializador dos ionóforos foi relatado em associação com a monensina em perus (FRIEDMAN et al., 1998) e à lasalocida em galinhas (BROZ & FRIGG, 1987). O uso de antibióticos macrolídeos foi descrito como tóxico associado à monensina em bovinos (BASABARA et al., 1999) e em frangos (LACZAY et al. 1989) e à narasina e à salinomicina em frangos (LACZAY et al. 1989). A associação da sulfaquinoxalina com a monensina (LACZAY et al., 1990), narasina e salinomicina (LACZAY et al., 1989), em frangos, foi relatada como tóxica.

As intoxicações espontâneas por ionóforos decorrentes do erro na dosagem, do uso em espécie não alvo ou falha na mistura da ração foram descritas no Brasil por salinomicina em bovinos (GAVA et al., 1997), caprinos (SANTA ROSA & PINHEIRO, 1996), equinos (ALBERTON et al., 2011), chinchilas (LUCENA et al., 2012) e catetos (RIBEIRO & SANTOS, 2016); por narasina em coelhos (SALLES et al., 1994), suínos (ARMIÉN et al., 1997) e ovinos (RISSI & BARROS, 2010) e por monensina em bubalinos (ROZZA et al., 2006), ovinos (FRANÇA et al., 2009), avestruzes e equinos (PAVARINI et al., 2011) e bovinos (MARCELINO et al., 2017).

Nas intoxicações, geralmente os tecidos-avulsos são os músculos esqueléticos 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 (WOUTERS et al. 1997). A intoxicação por ionóforos pode ser aguda com morte rápida (PERL et al., 1991; WOUTERS et al., 1997) ou crônica, com sinais de insuficiência cardíaca congestiva (RADOSTITIS et al., 2002). Os sinais clínicos mais relevantes são anorexia, diarreia, incoordenação motora, andar rígido e relutância em mover-se, tremores musculares, mioglobinúria, depressão, emaciação e decúbito (SCHWEITZER et al., 1984)

2.2 MECANISMO DE AÇÃO DOS IONÓFOROS

A patogenia das lesões musculares causadas pelos antibióticos ionóforos envolve três mecanismos, não autoexcluentes: sobrecarga de cálcio (WRONGEMANN & PENA, 1976), toxicidade por catecolaminas (NOVILLA, 1992), ou peroxidação das membranas por radicais livres (VAN VLEET & FERRANS, 1984). Os ionóforos causam influxo celular de sódio e efluxo de potássio para o interstício, seguido pelo influxo de cálcio (NOVILLA, 1992). Para

manter a homeostase intracelular, a mitocôndria sequestra o excesso de cálcio, resultando em sobrecarga desse íon na mitocôndria, com posterior liberação para o sarcoplasma (WRONGEMANN & PENA, 1976). O aumento de cálcio no citossol ativa fosfolipases e enzimas proteolíticas que danificam as membranas celulares (LANGSTON et al., 1985) e ATPases que reduzem o estoque de ATP (WRONGEMANN & PENA, 1976). Alguns ionóforos provocam a liberação de catecolaminas que, através dos produtos de sua oxidação (radicais livres), provocam peroxidação lipídica das membranas e adicional influxo celular de cálcio (NOVILLA, 1992). O excesso de cálcio no sarcoplasma induz a hipercontração e coagulação das proteínas contráteis, e em consequência, necrose (HULLAND, 1993).

2.3 SALINOMICINA

Salinomicina é um antimicrobiano do grupo dos ionóforos, resultante do metabolismo fermentativo da espécie bacteriana *Streptomyces albus*. Esse ionóforo possui bioatividade significativa contra bactérias Gram-positivas, micobactérias, *Staphylococcus aureus* e parasitas. É um agente eficaz contra alguns fungos, incluindo *Candida albicans*, *Colletotrichum gloeosporioides*, *Fusarium oxysporum* f. sp. *albedinis*, *Fusarium solani* e *Saccharomyces cerevisiae*. Além disso, a salinomicina mostra propriedades antivirais interessantes, por exemplo, atividade contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV). É um poderoso anticoccidiano, além de ser ativo em relação a *Eimeria acervulina*, *Eimeria brunetti*, *Eimeria maxima*, *Eimeria necatrix* e *Eimeria tenella*, e essa atividade é maior que a exibida por outros agentes coccidiostáticos comumente usados (ANTOSZCZAK et al., 2015).

Conforme o disposto na Diretiva 70/524/ CEE do Conselho, de 23 de Novembro de 1970, relativo aos aditivos nos alimentos para animais (alterada pela Diretiva 84/587/ CEE da Comissão, de 29 de novembro de 1984) a utilização de salinomicina é autorizada as seguintes condições estabelecidas: a dose permitida na ração de suínos é de 60 ppm para animais de até quatro meses de idade e de até 30 ppm para a animais acima de quatro meses.

2.4 INTOXICAÇÃO POR SALINOMICINA

Em animais, os relatos de intoxicação por salinomicina foram descritos em bovinos (GAVA et al., 1997; HUYBEN et al., 2001), caprinos (SANTA ROSA & PINHEIRO, 1996; AGAOGLU et al., 2002,), ovinos (ASHRAFIHELAN et al., 2014), equinos (ROLLINSON et al., 1987; ALBERTON et al., 2011), suínos (PLUMLEE et al., 1995), perus (ASSEN, 2006;

KOUTOULIS et al, 2013), pássaros em reprodução (HOOP, 1998), matrizes de frangos corte (KOUTOULIS et al., 2013), chinchilas (LUCENA et al., 2012), coelhos (PEIXOTO et al., 2009), catetos (RIBEIRO & SANTOS, 2016) e gatos (VAN DER LINDE-SIPMAN et al., 1999). Em humanos, a intoxicação também foi relatada em vários incidentes, mostrando toxicidade grave por inalação ou ingestão de uma dose baixa desse ionóforo (STORY & DOUBE, 2004; LI et al., 2010).

No Brasil, foi relatada intoxicação natural em bovinos na dose de 21,3 mg/kg/PV (que é cerca de 3,5 vezes maior que a dose recomendada). Em um período de oito dias, morreram nove novilhas e posteriormente morreram mais quatro animais, sendo que o último morreu três meses após a ingestão do premix contendo 6% de salinomicina (GAVA et al., 1997). Lucena e colaboradores (2012) descreveram um surto espontâneo no qual 277 chinchilas morreram (de um total de 2000 acometidas) após a ingestão de ração peletizada contendo 37 ppm de salinomicina. A intoxicação também foi relatada em catetos que consumiram, acidentalmente, ração com 12% do ionóforo. Nesse surto, 14 animais (de um total de 37) morreram em um período de 15 dias após a ingestão (RIBEIRO & SANTOS, 2016). Um surto de intoxicação natural também foi descrito em coelhos, no qual, de 2000 animais, no mínimo 27 morreram após ingestão de ração contendo 26,9 ppm de salinomicina (PEIXOTO et al., 2009). Cabritos (32 animais) entre 14 a 70 dias de idade que receberam 2 mg/kg/PV de salinomicina via leite, iniciaram sintomatologia clínica após 24 horas e as mortes ocorreram em um período de 12 a 48 horas após o início dos sinais clínicos (SANTA ROSA & PINHEIRO, 1996).

No Quadro 1, encontra-se a quantidade de salinomicina no alimento oferecido aos animais ou a dose tóxica ingerida de salinomicina nas intoxicações citadas anteriormente.

Quadro 1- Intoxicações por salinomicina relatadas nas diferentes espécies animais.
Continua.

ESPÉCIES	QUANTIDADE DE SALINOMICINA NO ALIMENTO OFERECIDO OU DOSE	REFERÊNCIAS
Bovinos	21,3 mg/kg/PV (premix contendo cerca de 6% de salinomicina)	GAVA et al., 1997
	420 a 810 ppm de salinomicina nas amostras de leite em pó	HUYBEN et al., 2001
Caprinos	2 mg/kg/PV de uma mistura de salinomicina + quick adicionado ao leite.	SANTA ROSA & PINHEIRO, 1996
	680 ppm/kg de salinomicina na ração.	AGAUGLU et al., 2002
Ovinos	1.500 g de salinomicina (Salinomicina 12% Premix) foi adicionado à ração e fornecido aos animais; ou seja, os animais receberam 22.388 mg/kg (ou ppm).	ASHRAFIHELAN et al., 2014
Equinos	Níveis que variaram de 15 a 240 ppm de salinomicina nas rações ingeridas pelos animais.	ROLLINSON et al., 1987
	1.300 ppm de salinomicina na ração oferecida aos animais.	ALBERTON et al., 2011
Quadro 1. Continuação		
Suínos	441 a 720 ppm de salinomicina na ração oferecida aos animais	PLUMLEE et al., 1995
		KAVANAGH & SPARROW, 1990

166 ppm de salinomicina na ração (aproximadamente 8mg/kg)

Perus	60 ppm de salinomicina na ração oferecida às aves. 29,8 a 94,4 mg/kg de salinomicina no alimento final.	ASSEN, 2006; KOUTOULIS et al, 2013
Pássaros	77 ppm de salinomicina na alimentação fornecida aos animais.	HOOP, 1998
Matrizes de frangos de corte	64,6 a 124 mg/kg de salinomicina na ração final.	KOUTOULIS et al., 2013
Chinchilas	37 ppm de salinomicina na ração oferecida aos animais.	LUCENA et al., 2012
Coelhos	26,9 ppm de salinomicina na ração oferecida aos animais.	PEIXOTO et al., 2009
Catetos	Produto comercial Coxystar 12% granular ®	RIBEIRO & SANTOS, 2016
Gatos	13 a 21 ppm de salinomicina nos produtos finais oferecidos aos animais.	VAN DER LINDE-SIPMAN et al., 1999

2.5 MECANISMO DE AÇÃO DA SALINOMICINA

Esse ionóforo é um poliéter monocarboxílico que mostra afinidade para íons alcalinos, preferencialmente, para íons potássio (K^+) e menor afinidade para íons sódio (Na^+) (PRESSMAN, 1976). A salinomicina facilita o fluxo iônico através da membrana citoplasmática e membrana mitocondrial (MITANI et al., 1976). A toxicidade é devida às concentrações elevadas de Na^+ no citosol, que ocasiona aumento do nível de Ca^{2+} citosólico, por meio de trocadores Na^+ / Ca^{2+} , nas membranas plasmática e mitocondrial. Com isso, a elevação do nível de Ca^{2+} induz a apoptose celular (BOEHMERLE & ENDRES, 2011).

2.6 INTOXICAÇÃO POR IONÓFOROS EM SUÍNOS

Em suínos, já foram relatados quadros de intoxicação por salinomicina (MILLER et al., 1986; PLUMLEE et al., 1995; GANTER et al., 1995), monensina (DRAKE, 1981; MISKIMINS & NEIGER, 1996) e narasina (VAN HALDEREN et al., 1993; ARMIÉN et al., 1997; CARPENTER et al., 2005). No Quadro 2, encontram-se os principais dados relacionados às intoxicações pelos diferentes ionóforos, em suínos.

O início dos sinais clínicos da intoxicação por ionóforos em suínos é em geral agudo. De forma espontânea a associação de salinomicina com tiamulina causou a mortalidade de 10% de um lote de suínos, um dia após a adição tiamulina na ração (GANTER, 1995) e a mortalidade de 16,6% de porcos (25 de um grupo de 150 animais), dentro de um período de 24 horas (PLUMLEE et al., 1995). De forma experimental, a evolução é semelhante pois na associação de monensina com tiamulina os sinais clínicos ocorreram duas a seis horas após a ingestão do ionóforo e a morte dos animais ocorreu 12 a 24 horas após (DRAKE, 1981). Porcas que receberam ração contaminada com narasina por 1 dia e meio, apresentaram sinais de paresia de posterior durante esse período e casos adicionais continuaram acontecendo durante 4 semanas, levando a morte de 49 animais (VAN HALDEREN et al., 1993).

No geral, os animais intoxicados podem apresentar anorexia, diarreia (MISKIMINS & NEIGER, 1996), dispneia, taquicardia, urina de coloração escura (MILLER et al., 1986; GANTER et al., 1995; PLUMLEE et al., 1995), cianose (MILLER et al., 1986), ataxia, depressão (MISKIMINS & NEIGER, 1996), decúbito (GANTER et al., 1995, MISKIMINS, NEIGER, 1996; ARMIÉN et al., 1997), apatia, temperatura retal elevada, tremores musculares, relutância ao movimento (PLUMLEE et al., 1995), paresia dos membros pélvicos (MILLER et al., 1986; HALDEREN et al., 1993), arqueamento do dorso (GANTER et al., 1995),

incoordenação motora (MILLER et al., 1986; GANTER et al., 1995) e vocalização quando colocados para caminhar (ARMIÉN et al., 1997).

Nessa espécie, as lesões mais evidentes estão na musculatura estriada esquelética, podendo também ocorrer em fibras musculares cardíacas. À necropsia, observa-se palidez (GANTER et al., 1995; MISKIMINS, NEIGER, 1996; ARMIÉN et al., 1997) e/ou aspecto tigróide dos músculos esqueléticos e cardíaco, podendo a musculatura esquelética apresentar áreas esbranquiçadas (com aspecto lembrando a giz) (ARMIÉN et al., 1997). Em estudo experimental de salinomicina com tiamulina as lesões de necropsia foram constatadas entre sete e 14 horas após a aplicação (DOST, 1980 cit. por GANTER, 1995). Contudo há relatos de suínos intoxicados na forma aguda que, mesmo apresentando sinais clínicos, não foram observadas alterações macroscópicas dignas de nota (PLUMLEE et al., 1995; ARMIÉN et al., 1997; CARPENTER et al., 2005).

As lesões macroscópicas de palidez na musculatura, correspondem, na avaliação histopatológica, degeneração hialina e necrose segmentar de fibras (SALLES et al., 1994; MISKIMINS & NEIGER, 1996; ARMIÉN et al., 1997). Em alguns casos de intoxicação, pode ser observada regeneração muscular. A tentativa de miorregeração (evidenciada por proliferação de mioblastos), em suínos, foi observada no início do dia 01, sendo extremamente ativa nos dias 4 e 8 após exposição a dose letal de monensina (NOVILLA, 1992). Outros achados microscópicos são infiltrado macrofágico (VAN VLEET et al., 1987; MISKIMINS & NEIGER, 1996; ARMIÉN et al., 1997; CARPENTER et al., 2005), mineralização (ARMIÉN, et al., 1997) e vacuolização de fibras do miocárdio (VAN HALDEREN et al., 1993).

O diagnóstico da intoxicação baseia-se na epidemiologia, no quadro clínico-patológico e na identificação através de análises químicas da substância misturada ao alimento dos animais. O significado econômico da intoxicação não se resume apenas na mortalidade provocada, mas também na redução do ganho de peso diário dos animais doentes. Não há tratamento nos casos de intoxicação, com isso, a melhor opção é a prevenção através da administração de doses corretas do produto, com distribuição homogênea na ração e a não utilização concomitante de outros antibióticos que potencializem seus efeitos.

Quadro 2- Intoxicações por diferentes ionóforos, em suínos. Continua.

IONÓFORO	QUANTIDADE DE IONÓFORO NO ALIMENTO OFERECIDO OU DOSE	REFERÊNCIAS
Salinomicina	441 a 720 ppm de salinomicina na ração oferecida aos animais.	PLUMLEE et al., 1995
	166 ppm de salinomicina na ração (aproximadamente 8mg/kg)	KAVANAGH & SPARROW, 1990
	Níveis de 14,9 a 20,8 mg/kg de salinomicina e 150 ppm de tiamulina na ração (os autores estimaram que os suínos tenham consumido, aproximadamente, 0,63 a 0,87 mg/kg/PV de salinomicina e 6,3 mg/kg/PV de tiamulina).	GANTER et al., 1995
Monensina	1 kg/ton de monensina e tiamulina (quantidade não descrita)	DRAKE, 1981
	658g/ton de monensina na amostra de ração; os suínos receberam, aproximadamente, 34 mg/kg/PV do ionóforo.	MISKIMINS & NEIGER, 1996

Quadro 2. Continuação.

Narasina	Níveis de 1.057 e 58 ppm de narasina em duas amostras da ração coletadas no tanque a granel e na calha de alimentação da sala de parto, respectivamente.	VAN HALDEREN et al., 1993
-----------------	--	---------------------------

Níveis de 289 e 264 mg/kg de narasina nas duas amostras de ração.

ARMIÉN et al., 1997

Níveis de 83,1 mg/kg de narasina e 31,4 mg/kg de tiamulina nas amostras da ração oferecida aos animais.

CARPENTER et al.,
2005

REFERÊNCIAS

AGAOGLU, Z.T. et al. Accidental salinomycin intoxication of Angora goats in Turkey. **Small Ruminant Research**, v.45, p.159-161, 2002.

ALBERTON, L.R. et al. Intoxicação por salinomicina em equinos – estudo de um surto em 39 animais. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia**, v.14, p.29-32, 2011.

ANTOSZCZAK, M.; RUTKOWSKI, J.; HUCZYŃSKI, A. Structure and biological activity of polyether ionophores and their semi-synthetic derivatives, [in:] Bioactive natural products. Chemistry and biology, G. Brahmachari (Ed.), Weinheim 2015.

ARMIÉN, A.G. et al. Surto de intoxicação por narasina em suínos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.17, n.2, p.63-68, 1997.

ASHRAFIHELAN, J. et al. High mortality due to accidental salinomycin intoxication in sheep. **Interdisciplinary Toxicology**, v.7, p.173-176, 2014.

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

BAGGIO, E.B. **Óleos essenciais no desempenho de suínos em crescimento terminação**. 2018. 51p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal). Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. Lages. 2018.

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

BASARABA, R.J. et al. Toxicosis in cattle from concurrent feeding of monensin and dried distiller's grains contaminated with macrolide antibiotics. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v.11, p.79-86, 1999.

BOEHMERLE, W.; ENDRES, M. Salinomycin induces calpain and cytochrome c-mediated neuronal cell death. **Cell Death & Disease**, v.2, p.e168, 2011.

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

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

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

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

COMMISSION OF EUROPEAN COMMUNITIES. 1994. Reports of the Scientific Committee for Animal Nutrition (8th series). Brussels, Luxembourg.

DOST, G. Salinomycinein neues Polyäther-antibiotikum als Wachstumsförderer bei Schweinen. Landwirtsch. Forsch. Sonderheft 37, Kongressband, Braunschweig, 1980.

DRAKE, J.N. Monensin-tiamulin interaction risk to pigs. **Veterinary Record**, v.108, p.219-220, 1981.

FRANÇA, T.N. et al. Intoxicação acidental por monensina em ovinos no Estado do Rio de Janeiro. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.29, n.9, p.743-746, 2009.

FRIEDMAN, Y. et al. The toxic effects of monensin and chloramphenicol on laying turkey breeder hens. **Avian Pathology**, v.27, p.205-208, 1998.

GANTER, M.; KIECKHOFER, H.M.; KUCZA, A. Intoxicação aguda por salinomicina/tiamulin em suínos. **Hora Veterinária**, v.15, n.85, p.12-16, 1995.

GAUSE, G.F.; BRAZHNIKOVA, M.G. Gramicidin S and its use in the treatment of infected wounds. **Nature**, v.154, p.703, 1944.

GAUSE, G.F.; BRAZHNIKOVA, M.G. Gramicidin S: Origin and mode of action. **Lancet**, v.244, p.715-716, 1944.

GAVA, A. et al. Intoxicação por salinomicina em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.17, n.3/4, p.127-130, 1997.

GRIFFITHS, G.L.; HILLER, P.; SUTHERLAND, R.J. Salinomycin poisoning in point-of-lay turkeys. **Australian Veterinary Journal**, v.66, n.10, p.326-329, 1989.

HOOP, R.K. Salinomycin toxicity in layer breeders. **Veterinary Record**, 142, 550, 1998.

HUCZYŃSKI, A. Polyether ionophores – promising bioactive molecules for cancer therapy. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.22, p.7002-7010, 2012.

HULLAND, T.J. **Pathology of domestic animals**. Florida: Academic Press, 1993.

HUYBEN, M.W. et al. Salinomycin poisoning in veal calves. **Veterinary Record**, v.149, n.6, p.183-184, 2001.

KOUTOULIS, K.C.; KAFALAS, G; MINOS, E. Salinomycin toxicosis in broiler breeders and turkeys: report of the first case. **American Journal of Animal and Veterinary Sciences** 8 (4): 190-196, 2013.

LACZAY, P. et al. Study on biochemical characteristics of the toxic interaction between monensin and other chemotherapeutics, as well as antioxidants in broilers. **Magyar Allatorvosok Lapja**, v.45, n.2, p.103-107, 1990.

LACZAY, P. et al. The compatibility of the new ionophore-coccidiostats with other chemotherapeutics in broilers. **Deutsche Tierärztliche Wochenschrift**, v.96, n.9, p.449-451, 1989.

LANGSTON V.C., GALEY F., LOVELL R. & BUCK W.B. 1985. Toxicity and therapeutics of monensin: a review. *Vet. Med.* 80:75-84, 1985.

LI, Y. et al. Identification and quantification of salinomycin in intoxicated human plasma by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v.398, p.955-961, 2010.

LUCENA, R.B. et al. Surtos de intoxicação por salinomicina em chinchilas (*Chinchilla lanigera*). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.32, p.43-48, 2012.

MAPA 2019: MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. Disponível em <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/programas-especiais/resistencia-antimicrobianos/AditivosproibidosnaalimentaoanimalatualizadaPortalMAPA.pdf>. Acessado em 14/11/2019

MARCELINO, N.F.; PINHEIRO, V.T.P.; QUEIROZ, P.J.B.; CUNHA, P.H.J.; OLIVEIRA, C.H.S. Intoxicação por monensina em bovinos associada a suplementação mineral proteica de umidade baixa. *Rev. Acad. Ciênc. Anim.* 2017;15(Supl.2):S73-74

MEINGASSNER, J.G. et al. Enhancement of the anticoccidial activity of polyether antibiotics in chickens by tiamulin. ***Poultry Science***, v.58, n.2, p.308-313, 1979.

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

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

MITANI, M. et al. Salinomycin effects on mitochondrial ion translocation and respiration. ***Antimicrobial Agents and Chemotherapy***, v.9, p.655-660, 1976.

MOORE, C.; PRESSMAN, B.C. Mechanism of action of valinomycin on mitochondria. ***Biochemical and Biophysical Research Communications***, v.15, p.562-567, 1964.

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.

PATTERSON, J.A. Prebiotic feed additives: rationale and use in pigs. ***Advances in Pork Production***, v.16, n.13, p.149-159, 2005.

PAVARINI, S.P. et al. Surto de intoxicação por monensina em avestruzes e equinos no Sul do Brasil. ***Pesquisa Veterinária Brasileira***, v.31, n.10, p.844-850, 2011.

PEIXOTO, P.V. et al. Accidental and experimental salinomycin poisoning in rabbits. ***Pesquisa Veterinária Brasileira***, v.29, p.695-699, 2009.

PERL, S. et al. Cardiac failure in beef cattle fed poultry litter. ***Veterinary Record***, v.129, p.35-36, 1991.

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

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

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

RIBEIRO, V.M.F.; SANTOS, F.G.A. Alterações clínicas e anatomopatológicas produzidas por intoxicação acidental com salinomicina sódica em catetos (Tayassu tajacu). **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.38, n.1, p.69-72, 2016.

RISSI, D.R.; BARROS, C.S.L. Intoxicação espontânea por antibióticos ionóforos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.30, n.3, p.219-221, 2010.

RODER J.D. Ionophore toxicity and tolerance. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**. 27(2): 305-314, 2011.

ROLLINSON, J.; TAYLOR, F.G.R.; CHESNEY, J.N. Salinomycin poisoning in horses. **Veterinary Record**, v.121, p.126-128, 1987.

ROZZA, D.B. et al. Monensin toxicosis in water buffaloes (*Bubalus bubalis*). **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v.18, n.5, p.494-496, 2006.

RUTKOWSKI, J.; BRZEZINSKI, B. Structures and properties of naturally occurring polyether antibiotics. **BioMed Research International**, v.2013, 31p, 2013.

SALLES, M.W.S.; BARROS, C.S.L.; BARROS, S.S. Ionophore antibiotic (narasin) poisoning in rabbits. **Veterinary and Human Toxicology**, v.36, n.5, p.437-444, 1994.

SANTA ROSA, J.; PINHEIRO, P.A. Intoxicação por salinomicina em cabritos. In: Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária, 24, Goiânia, 1996. **Anais...** Goiânia, GO, 1996.

SCHWEITZER, D. et al. Accidental monensin sodium intoxication of feerlot cattle. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.184, n.10, p.1273-1276, 1984.

STORY, P.; DOUBE, A. A case of human poisoning by salinomycin, an agricultural antibiotic. **The New Zealand Medical Journal**. v.117, n.1190, p.1-4, 2004.

VAN DER LINDE-SIPMAN, J.S. et al. Salinomycin-induced Polyneuropathy in cats: Morphologic and epidemiologic data. **Veterinary Pathology**, v.36, p.152-156, 1999.

VAN HALDEREN, A. et al. An outbreak of narasin poisoning in swine. **Journal of the South African Veterinary Association**, v.64, n.1, p.43-46, 1993.

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

VAN VLEET, J.F. et al. Monensin toxicosis in swine: potentiation by tiamulin administration and ameliorative effect of treatment with selenium and/or vitamin E. **American Journal of Veterinary Research**, v.48, n.1, p.520-524, 1987.

WANNER, M. Unverträglichkeit von Tiamulin und Salinomycin beim Schwein. **Schweizer Archiv Tierheilkunde**, v.126, p.521-526, 1984.

WESTLEY, J.W. Polyether antibiotics: Naturally occurring acid ionophores, [in:] *Biology*, J.W. Westley (Ed.), Vol. 2, Marcel Dekker, Inc., New York 1983.

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

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

WROGEMANN, K.; PENA, S.D.J. Mitochondrial calcium overload: a general mechanism for cell necrosis in muscle diseases. **Lancet**, v.1, p.672-674, 1976.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Estudar as miopatias tóxicas em suínos, no estado de Santa Catarina.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Relatar a ocorrência de miopatias tóxicas ocorridas no Estado de Santa Catarina em 2009;
- b) Verificar a influência do florfenicol na intoxicação por salinomicina em suínos;
- c) Verificar o potencial acumulativo da salinomicina em suínos.

ARTIGO CIENTÍFICO I

4 INTOXICAÇÃO POR SALINOMICINA EM SUÍNOS ASSOCIADA AO USO DE TIAMULINA NO ESTADO DE SANTA CATARINA

Este artigo foi submetido à Revista Semina: Ciências Agrárias no dia 17/10/2019 (ID: 38248), sob autoria de: Amanda Queiroz Carvalho, Cláudia Salete Wisser, Fernanda Laskoski, Mateus Casalini Maturana, José Cristani e Sandra David Traverso.

RESUMO

Este trabalho descreve um surto espontâneo de miopatia tóxica em suínos na fase de terminação, decorrente da ingestão de ração contendo salinomicina associada a tiamulina e aborda os métodos de controle realizados durante o surto, para minimizar os prejuízos econômicos decorrentes da intoxicação. Um lote de 940 suínos alimentados com ração contendo 30ppm de salinomicina recebeu tiamulina na dose de 100ppm (via água) para controle de doenças respiratórias recorrentes na granja. Após a ingestão da tiamulina, alguns animais manifestaram sinais clínicos de incoordenação motora, andar rígido, relutância ao movimento, fraqueza e tremores musculares, dispneia, depressão e decúbito, permanecendo em “posição de cão sentado” ou com abdução dos membros pélvicos, e quando em estação, apoiavam-se nas pinças dos cascos. Dois animais foram eutanasiados para avaliação macro e microscópica. Os demais animais doentes foram colocados em “bacias hospitalares” e receberam tratamento suporte com anti-inflamatório. O achado macroscópico mais relevante observado durante a necropsia foi palidez leve dos músculos dos membros pélvicos. Os principais achados histopatológicos foram áreas multifocais de degeneração hialina e necrose acentuada de miofibras esqueléticas, com infiltrado de macrófagos associado às figuras de regeneração celular e à fagocitose de fibras esqueléticas. Essas lesões foram mais intensas nos músculos *longissimus dorsi*, diafragma e masseter. O diagnóstico definitivo baseou-se nos aspectos epidemiológicos e no quadro clínico-lesional compatíveis com miopatia tóxica secundária a intoxicação por ionóforo.

Palavras chave: Ionóforos. Miopatia tóxica. Suinocultura.

ABSTRACT

This paper describes a spontaneous outbreak of toxic myopathy in finishing pigs because of the feed ingestion with salinomycin associated to tiamulin and it approaches the control methods performed during the outbreak to minimize the economic damage from intoxication. A batch of 940 pigs being fed with containing 30ppm salinomycin received 100ppm tiamulin (by water) to control recurrent respiratory disease in the farm. After tiamulin ingestion, some animals revealed clinical signs of motor incoordination, rigid walking, reluctance to movement, muscle weakness and tremor, dyspnea, depression and decubitus. When in decubitus, they presented “sitting dog position” with abduction of the pelvic limbs, and when in season, were supported by the hooves. Two animals were euthanized for macro and microscopic evaluation. The remaining sick animals were placed in “hospital pens” and received supportive anti-inflammatory treatment. The most relevant macroscopic finding observed during autopsy was mild pallor of the pelvic limb muscles. The main histopathological findings were multifocal areas of marked hyaline degeneration and necrosis of skeletal myofibers, with macrophage infiltrate associated with cell regeneration figures and skeletal fiber phagocytosis. These lesions were more intense in the *longissimus dorsi*, diaphragm and masseter muscles. The definitive diagnosis was based on epidemiological aspects and clinical and lesion compatible with toxic myopathy secondary to ionophore poisoning.

Keywords: Ionophores. Swine. Toxic myopathy

4.1 INTRODUÇÃO

No Brasil, os ionóforos têm sido utilizados como coccidiostáticos na indústria avícola e como melhoradores de desempenho em ruminantes e suínos (MAPA, 2019). Já o antibiótico tiamulina é utilizado em suínos para o tratamento de doenças dos tratos respiratório e intestinal (SOBESTIANSKY & BARCELLUS, 2007).

Sabe-se que esses antibióticos quando utilizados isoladamente e em doses adequadas, não causam danos à saúde dos animais, porém, os ionóforos são miotóxicos em doses excessivas (NOVILLA, 1992), quando utilizados em espécies mais susceptíveis (SALLES ET AL., 1994) e em associação com drogas que potencializem seus efeitos, conforme foi demonstrado a partir da combinação da tiamulina, tanto por via oral (água de beber) como por injeção intramuscular, potencializando os efeitos da monensina em suínos (MILLER et al., 1986; VAN VLEET et al., 1987).

Os teores mínimos e máximos de salinomicina, como promotor de crescimento, recomendados na ração de suínos de até 4 meses de idade é de 30 e 60 mg/kg, respectivamente. Já para animais acima de 4 meses de idade é de 15 e 30 ppm, nessa ordem (NOGUEIRA et al., 2009). A dose terapêutica de tiamulina é de 100 a 200 ppm ou 9 a 12 mg/kg de peso vivo (BARCELLOS & SOBESTIANSKY, 1998).

Nas intoxicações por ionóforos em suínos, os animais podem ser encontrados mortos (ARMIÉN et al., 1997) e quando observados vivos, os sinais clínicos relatados caracterizam-se por inapetência, tremores musculares, incoordenação motora, ataxia e decúbito (GANter et al., 1995; CARPENTER et al., 2005) e, ocasionalmente, urina escura (MISKIMINS & NEIGER, 1996; PLUMLEE et al., 1995). A intoxicação por salinomicina em suínos foi descrita, na Alemanha, a partir de 180 mg/kg de ração (DOST, 1978 apud GANTER et al., 1995) e na dose de 8 a 12 mg/kg/peso vivo (PV) e quando associada a tiamulina na dose de 2 a 3 mg/kg/PV (WANNER, 1984). No Brasil, há apenas um relato de intoxicação por ionóforos (narasina) em suínos (ARMIÉN et al., 1997) e nenhuma descrição de intoxicação por salinomicina em combinação ao uso de tiamulina nessa espécie.

O presente trabalho tem como objetivo descrever os aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos observados em um surto de intoxicação por salinomicina associada a tiamulina e relatar os métodos de controle realizados durante o surto, como forma de minimizar as perdas econômicas decorrentes da intoxicação.

4.2 MATERIAL E MÉTODOS

Dados epidemiológicos de uma enfermidade em suínos ocorrida em uma granja, localizada na mesorregião Serrana de Santa Catarina, foram obtidos com o técnico responsável pelo estabelecimento. Procedeu-se a visita à granja e a eutanásia dos animais para análise macro e microscópica. Foram colhidos, para exame histopatológico, fragmentos de músculos esqueléticos (semitendinoso, *longissimus dorsi*, intercostal, diafragma, masseter e serrátil), miocárdio, sistema nervoso central e vísceras (pulmão, fígado, baço e rim). Os fragmentos dos tecidos foram fixados em formol a 10%, processados rotineiramente para histopatologia e corados pela hematoxilina-eosina (HE).

4.3 RESULTADOS

Uma partida de ração contendo 30 ppm de salinomicina (via núcleo) foi processada na fábrica de ração e distribuída a 42 granjas de suínos de terminação no sistema de parceria na mesorregião Serrana de Santa Catarina. Na fórmula da ração não havia menção quanto à presença de salinomicina no núcleo utilizado para a fabricação.

Em uma das granjas que alojava 940 suínos de terminação em baias de 50 animais, os suínos apresentaram sinais clínicos de doenças respiratórias como tosse, espirro e respiração abdominal. Foi prescrito medicação a base de tiamulina na dose de 100ppm (via água) por um período de oito dias, para controle das doenças respiratórias que eram recorrentes na granja.

No terceiro dia após o início do tratamento com tiamulina, um animal foi encontrado em decúbito e no dia seguinte, outros seis animais apresentaram incoordenação motora, andar rígido, relutância em movimentarem-se, tremores musculares (principalmente nos membros pélvicos), depressão, emaciação, anorexia e decúbito. Quando em decúbito, apresentavam “posição de cão sentado” com abdução dos membros pélvicos, e quando em estação, apoiavam-se nas pinças dos cascos (Figura 1).

Figura 1 - Intoxicação espontânea por salinomicina e tiamulina em suínos: Animais doentes em posição de “cão sentado” e com apatia (*) e com abdução dos membros pélvicos (seta)



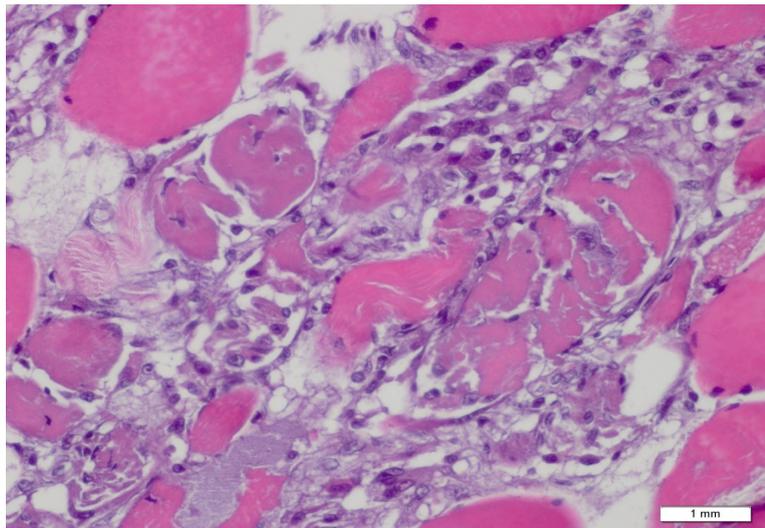
Fonte: Arquivo pessoal, 2009.

Nos suínos que foram selecionados para a eutanásia e necropsia, a lesão macroscópica mais relevante foi palidez leve dos músculos dos membros pélvicos, suspeitando-se de miopatia

tóxica. Os demais animais doentes foram colocados em “bairros hospitalares” e receberam tratamento suporte com anti-inflamatório. Devido a suspeita clínica, a ração e a medicação fornecidas ao lote foram imediatamente substituídas. Findado o prazo de carência da salinomicina e da tiamulina todos os animais do lote foram encaminhados ao frigorífico.

O exame histológico na musculatura esquelética revelou extensas áreas multifocais de degeneração hialina e necrose flocular das fibras com infiltrado de macrófagos (Figura 2) em diferentes graus de intensidade, associadas à formação de miotubos (regeneração celular) e fagocitose de fibras. Essas lesões foram mais intensas nos músculos *longissimus dorsi*, diafragma e masseter. No miocárdio, havia infiltrado de macrófagos multifocal e desaparecimento de miofibras leves.

Figura 2 - Intoxicação espontânea por salinomicina e tiamulina em suínos: Degeneração hialina, necrose flocular segmentar de miofibras esqueléticas associadas a intenso infiltrado de macrófagos



Fonte: Arquivo pessoal, 2009.

O diagnóstico definitivo de miopatia tóxica secundária a intoxicação por ionóforo foi realizado através da associação do exame histológico e da confirmação, pelo fabricante, da presença de salinomicina na ração.

4.4 DISCUSSÃO

Os dados epidemiológicos, sinais clínicos e lesionais observados nesse relato são compatíveis com miopatia tóxica e são semelhantes àqueles descritos na literatura referente à intoxicação por antibióticos ionóforos em suínos (GANTER et al., 1995; PLUMLEE et al., 1995; CARPENTER et al., 2005).

As causas de intoxicações por ionóforos são diversas, podendo ocorrer por ingestão excessiva acidental (RIBEIRO & SANTOS, 2016) ou por erro na mistura da droga à ração (Ganter et al., 1989), engano no cálculo da dosagem a ser oferecida (ROLLINSON et al., 1987; FRANÇA et al., 2009), uso em espécies mais suscetíveis (GRIFFITHS et al., 1989; SALLES et al., 1994) e também por associação às drogas que potencializem sua ação (DRAKE, 1981; GANTER et al., 1995).

No presente surto, tanto a dose de salinomicina quanto de tiamulina foram utilizadas dentro da dosagem terapêutica para espécie e idade animal (30 ppm e 100 ppm, respectivamente), indicando que a tiamulina interferiu na excreção da salinomicina, da mesma forma que descrito por outros autores (GANTER et al., 1995; WENDT et al., 1997) e que essa associação foi responsável pela intoxicação. Outro fator que corrobora para o diagnóstico dessa patogenia é o fato que as demais granjas (41 granjas) que também receberam a mesma partida da ração não desenvolveram miopia tóxica, pois os níveis de salinomicina estavam dentro dos permitidos para a espécie.

A diferença entre a observação da lesão macroscópica ser encontrada apenas na musculatura dos membros pélvicos e a lesão histológica ser evidenciada além dos músculos dos membros pélvicos, nos músculos dos membros torácicos, no lombo e diafragma pode ser explicada, nesse caso, pela palidez natural dos músculos dos suínos que dificulta a visualização macroscópicas das lesões musculares.

Na microscopia, os músculos estriados esqueléticos foram mais afetados que o músculo cardíaco, sendo esse, um fato já relatado anteriormente em outras intoxicações por ionóforos em suínos (MISKIMINS & NEIGER, 1996; ARMIÉN et al., 1997). Essa característica lesional é importante para essa espécie animal, pois facilita na diferenciação microscópica da deficiência de vitamina E, a qual afeta principalmente o músculo cardíaco e, quando associada à deficiência de selênio, causa também necrose hepática e de musculatura esquelética (MCGAVIN & ZACHARY, 2007). Para essas duas enfermidades, a constatação dos antibióticos ionóforos na ração e as lesões cardíacas e hepáticas concomitantes são fatores importantes a serem considerados na formulação do diagnóstico.

As variações no quadro clínico observadas nesse surto podem ser explicadas pela suscetibilidade individual à intoxicação e pela diferença entre a quantidade de ração e água ingeridas por cada animal, pois se sabe que os sinais clínicos e as lesões resultantes da ingestão de níveis tóxicos de ionóforos são dependentes do tempo de exposição a estes antibióticos (ROLLINSON et al., 1987).

O baixo coeficiente de morbidade (0,7%) deveu-se a qualidade do corpo técnico da granja e ao diagnóstico precoce da intoxicação, que possibilitaram que as medidas terapêuticas e profiláticas fossem realizadas rapidamente. A pronta substituição da ração com ionóforo por outra sem o antibiótico e a retirada da tiamulina da água logo após o aparecimento dos primeiros sintomas clínicos, além do abate de todos os animais após o período de carência dos medicamentos foi eficaz para evitar que outros animais adoecessem. Outro fator importante foi à presença de baias hospitalares na granja que permitiram o atendimento e a recuperação dos animais com sinais clínicos. Embora as baias hospitalares sejam recomendadas desde o ano de 2006 por Morés e Bordin, a realidade a campo tem mostrado que o número de granjas que realmente as possuem é ainda muito pequeno.

Apesar do pronto atendimento aos animais e da eficácia das medidas profiláticas tomadas, houve uma diminuição em torno de 32% na produção de kg de suínos no lote, pois os animais foram abatidos com peso médio de 85 kilogramas (kg), sendo que a empresa trabalha com um peso médio de abate de 125 kg, o que representa em um abate 938 suínos, o montante de aproximadamente 37.520 kg a menos de produção.

No Brasil, a intoxicação por ionóforos em suínos deve ser diferenciada de doenças que cursem com sinais clínicos de dificuldade locomotora, como intoxicações pelas plantas *Senna occidentalis*, *Senna obtusifolia* e *Aeschynomene indica*, além da deficiência de vitamina E e/ou Selênio e da Síndrome do Estresse em Suínos.

A Síndrome do Estresse em suínos produz tremor e rigidez muscular, taquipneia e taquicardia, cianose de pele, dilatação pupilar e hipertermia, podendo levar a morte (SOBESTIANSKY & BARCELLOS, 2007). A doença provoca rápida liberação de cálcio sarcoplasmático do músculo após a sangria e que provoca a manifestação da carne PSE (pálida, macia e exsudativa) (STALDER & CONASTER, 2007). Nesse caso, a anamnese é fundamental para a diferenciação da intoxicação por ionóforos, uma vez que a ocorrência de PSE está relacionada com fatores estressantes como transporte, manejo, castração, jejum hídrico e alimentar (SOBESTIANSKY & BARCELLOS, 2007).

A intoxicação por sementes de *A. indica* produz quadro clínico semelhante ao da intoxicação por ionóforos, caracterizado por graus variáveis de andar incoordenado e quedas,

decúbito esternal com os membros pélvicos em abdução e incapacidade de se levantar, porém o diagnóstico diferencial é facilmente feito pela histologia. Na intoxicação por ionóforos o quadro clínico deve-se a lesão muscular e na intoxicação por *A. indica* os sinais de dificuldade locomotora são secundários às lesões encefálicas decorrentes de danos vasculares (tumefação das células endoteliais, edema vasogênico e hemorragia) que evoluem para distensão da bainha de mielina, ocasionando morte neuronal por hipóxia (OLIVEIRA et al., 2005).

A intoxicação por *S. occidentalis* foi relatada por Martins et al. (1986), e na ocasião, os animais adoeceram após ter sido introduzido na alimentação, milho contaminado por sementes de *S. occidentalis*. As lesões macro e microscópicas foram observadas, além dos músculos esqueléticos, também no músculo cardíaco. Diferentemente do que ocorre na intoxicação por ionóforos, observou-se hepatomegalia e vacuolização de hepatócitos. Outro aspecto a ser considerado, é que na intoxicação pela planta, os suínos apresentaram diarreia e vômito, e ambos os sinais, não foram observados nos suínos intoxicados pela salinomicina em associação à tiamulina. Apesar dessas diferenças, a intoxicação por plantas do gênero *Senna* não deve ser descartada como diagnóstico diferencial.

Nas miopias tóxicas a associação da epidemiologia aos exames de necropsia e histologia é fundamental para a formulação do diagnóstico etiológico. Nesse relato havia desconhecimento por parte do corpo técnico da integradora sobre a presença de salinomicina no núcleo utilizado para formulação da ração, já que a empresa responsável pela produção do mesmo não disponibilizou esta informação no rótulo do produto. Este fator foi determinante para a ocorrência da intoxicação. O mesmo problema foi descrito por Ganter e seus colaboradores (1995) que relataram um caso de miopatia tóxica em suínos de engorda, decorrente da ingestão de salinomicina na ração associada à tiamulina prescrita para tratamento de desinteria e pneumonia. Também neste caso, as declarações feitas no rótulo da ração não correspondiam ao seu conteúdo, já que a mesma omitia a presença do ionóforo em sua composição.

A intoxicação por ionóforo é bem conhecida no meio veterinário, contudo os relatos de intoxicação nas mais diferentes espécies continuam acontecendo (FRANÇA et al., 2009; PEIXOTO et al., 2009; PAVARINI et al., 2011; LUCENA et al., 2012; RIBEIRO & SANTOS, 2016; SOUSA et al., 2019). Esse trabalho alerta para a importância e comprometimento do controle da fabricação, dos rótulos e da rastreabilidade ao longo da cadeia produtiva, pois pequenos descuidos como esses causam prejuízos econômicos consideráveis, além de comprometer o bem-estar animal.

4.5 CONCLUSÃO

A intoxicação por salinomicina associada ao uso de tiamulina em suínos provocou um quadro de miopatia em diferentes graus de intensidade, sendo os músculos *longissimus dorsi*, diafragma e masseter os mais acometidos. A omissão da informação que havia o ionóforo na composição da ração foi determinante para a ocorrência da intoxicação. As medidas profiláticas de troca imediata da medicação e de ração, tratamento dos animais doentes e abate precoce dos animais, após o período de carência, foram fundamentais para o controle do surto e para diminuição das perdas econômicas.

REFERÊNCIAS

ARMIÉN, A.G. et al. Surto de intoxicação por narasina em suínos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.17, n.2, p.63-68, 1997.

BARCELLOS, D.; SOBESTIANSKY, J. **Uso de Antimicrobianos em Suinocultura**. Art. 3 Impressos Especiais, Goiás, 103p. 1998.

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

DRAKE, J.N. Monensin-tiamulin interaction risk to pigs. **Veterinary Record**, v.108, p.219-220, 1981.

FRANÇA, T.N. et al. Intoxicação acidental por monensina em ovinos no Estado do Rio de Janeiro. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.29, n.9, p.743-746, 2009.

GANTER, M.; KIECKHOFER, H.M.; KUCZA, A. Intoxicação aguda por salinomicina/tiamulin em suínos. **Hora Veterinária**, v.15, n.85, p.12-16. 1995

GANTER, M.; WENDT, M.; KUCZA, A. Salinomycinvergiftung in einem Schweinemastbestand. **Prakt. Tierarzt**, v.10, p.7-12, 1989.

GRIFFITHS, G.L.; HILLER, P.; SUTHERLAND, R.J. Salinomycin poisoning in point-of-lay turkeys. **Australian Veterinary Journal**, v.66, n.10, p.326-329, 1989.

LUCENA, R.B. et al. Surtos de intoxicação por salinomicina em chinchilas (*Chinchilla lanígera*). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.32, p.43-48, 2012.

MARTINS, E. et al. Intoxicação por *Cassia Ocidentalis* (Leguminosae) em Suínos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.6, n.2, p.35-38, 1986.

MCGAVIN, M.D.; ZACHARY, J.F. **Pathologic basis of veterinary disease**. 4th ed. Mosby Elsevier, St Louis, Missouri. 2007.

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

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA. Recuperado em: <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/alimentacao-animal/>. 2019.

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

MORES, N.; BORDIN, L.C. **Sala hospital para recuperação de suínos doentes**. Santa Catarina, SC: EMBRAPA. Recuperado em: <https://www.embrapa.br/suinos-e-aves/busca-de-publicacoes/-/publicacao/1016866/sala-hospital-para-recuperacao-de-suinos-doentes>. 2006.

NOGUEIRA, V.A.; FRANÇA, T.N.; PEIXOTO, P.V. Intoxicação por antibióticos ionóforos em animais. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.29, n.3, p.191-197, 2009.

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.

OLIVEIRA, F.N. et al. Intoxicação em suínos pela ingestão de sementes de *Aeschynomene indica* (Leg. Papilionoideae). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.25, n.3, p.135-142, 2005.

PAVARINI, S.P. et al. Surto de intoxicação por monensina em avestruzes e equinos no Sul do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.31, n.10, p.844-850, 2011.

PEIXOTO, P.V. et al. Accidental and experimental salinomycin poisoning in rabbits. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.29, p.695-699, 2009.

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

RIBEIRO, V.M.F.; SANTOS, F.G.A. Alterações clínicas e anatomopatológicas produzidas por intoxicação acidental com salinomicina sódica em catetos (*Tayassu tajacu*). **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.38, n.1, p.69-72, 2016.

ROLLINSON, J.; TAYLOR, F.G.R.; CHESNEY, J.N. Salinomycin poisoning in horses. **Veterinary Record**, v.121, p.126-128, 1987.

SALLES, M.W.S.; BARROS, C.S.L.; BARROS, S.S. Ionophore antibiotic (narasin) poisoning in rabbits. **Veterinary and Human Toxicology**, v.36, n.5, p.437-444, 1994.

SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D. **Doença dos Suínos**. Goiânia, GO: Ed Cênone. 2007.

SOUSA, D.E.R. et al. Surto de intoxicação por monensina sódica em equinos associada a consumo de suplemento mineral à base de melaço de cana-de-açúcar. **Acta Scientiae Veterinariae**, 47(Suppl 1), 363.

STALDER, K.; CONASTER, G. **Porcine stress syndrome and its effects on maternal, feedlot and carcass quantitative and qualitative traits**. Tennessee, TN: Agricultural Extension Service. Recuperado em <http://www.utextension.utk.edu/publications/pbfiles/PB1606.pdf>.

VAN VLEET, J.F. et al. Monensin toxicosis in swine: potentiation by tiamulin administration and ameliorative effect of treatment with selenium and/or vitamin E. **American Journal of Veterinary Research**, v.48, p.1520-1524, 1987.

WANNER, M. Unverträglichkeit von Tiamulin und Salinomycin beim Schwein. **Schweiz Arch Tierheilkd**, v.126, p.521-526, 1984.

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

ARTIGO CIENTÍFICO II

5 INTOXICAÇÃO NATURAL E EXPERIMENTAL POR SALINOMICINA ASSOCIADA AO USO DE FLORFENICOL EM SUÍNOS

RESUMO

O presente trabalho descreve as intoxicações natural e experimental por salinomicina associada ao uso de florfenicol e a intoxicação experimental crônica de salinomicina em suínos. Um lote com 1.200 suínos em fase de terminação alimentados com ração contendo 30ppm de salinomicina recebeu florfenicol (60 ppm via ração) para o controle de doenças respiratórias. Após o início do tratamento, vinte e sete suínos apresentaram dificuldade de locomoção, “caminhar em brasa”, tremores musculares e anorexia. Vinte e dois animais morreram, dez recuperaram-se e dois foram encaminhados ao Laboratório de Patologia Animal - CAV/ UDESC para serem necropsiados. Dois experimentos foram realizados: o primeiro teve o intuito de verificar a capacidade do florfenicol influenciar na toxicidade da salinomicina, e foi denominado “Intoxicação aguda por salinomicina e florfenicol”. O segundo experimento teve a finalidade de verificar o potencial acumulativo da salinomicina, e foi denominado “Intoxicação crônica por salinomicina”. Tanto a intoxicação natural quanto a experimental por salinomicina associada ao uso de florfenicol provocou um quadro de miopatia caracterizado na histologia por degeneração hialina e necrose flocular das fibras esqueléticas, com infiltrado macrofágico, associada às figuras de regeneração na musculatura esquelética e áreas multifocais de proliferação de fibroblastos, sendo mais intensas nos músculos *longissimus dorsi* e semimebranoso. Na intoxicação crônica por salinomicina, a menor ingestão foi de 40,69 mg/kg, enquanto a maior foi de 289,79 mg/kg de salinomicina, porém nenhum animal apresentou sintomatologia clínica, durante os 42 dias de experimento. Conclui-se que, o florfenicol tem a capacidade ocasionar o acúmulo do ionóforo no organismo animal, resultando em um quadro de miopatia tóxica.

Palavras-chave: Miotoxicidade. Suinocultura. Antibióticos ionóforos.

ABSTRACT

This paper describes the natural and experimental salinomycin poisoning associated with use of florfenicol and the chronic experimental salinomycin poisoning in swine. 1.200 finishing pigs fed 30ppm salinomycin has received florfenicol (60 ppm by feed) for respiratory disease control. Twenty-seven pigs presented difficulty in walking, "walking in ember", muscle tremors and anorexia after treatment started. Twenty-two animals died, ten recovered and two were sent to the Animal Pathology Laboratory - CAV / UDESC for necropsy. Two experiments were performed: the first was to verify the ability of florfenicol to influence salinomycin toxicity and was named "Acute salinomycin and florfenicol poisoning". The second experiment aimed to verify the cumulative potential of salinomycin and was called "Chronic salinomycin poisoning". Both natural and experimental salinomycin poisoning associated with the florfenicol use caused a myopathy characterized in histology by hyaline degeneration and floccular necrosis of skeletal fibers, with macrophage infiltrate, associated with regeneration figures in skeletal musculature and multifocal areas of proliferation fibroblasts, being more intense in the longissimus dorsi and semimembranosus muscles. In chronic salinomycin poisoning, the lowest intake was 40.69 mg/kg, while the highest intake was 289.79 mg/kg salinomycin, but no animal showed clinical symptoms during the 42 days of the experiment. It is concluded that florfenicol has the capacity to cause ionophore accumulation in the animal organism, resulting in a toxic myopathy.

Keywords: Myotoxicity. Pig breeding. Ionophoric antibiotics.

5.1 INTRODUÇÃO

Na criação intensiva de suínos a utilização de ração balanceada e as melhorias das práticas de manejo resultam em animais criados sob condições mais controladas, o que reduz a probabilidade de intoxicações em suínos (SOBESTIASKY et al. 2012), mesmo assim, relatos de intoxicações por uma variedade de compostos são esporadicamente descritos.

No Brasil, em suínos, foram descritas intoxicações decorrentes da ingestão de plantas como *Senna occidentalis* (MARTINS et al., 1986), *Amaranthus spp.* (SALLES et al., 1991), *Aeschynomene indica* (TIMM, 1996; OLIVEIRA, 2005) e *Crotalaria spectabilis* (UBIALI et al., 2011), à ingestão de micotoxinas como fumonisinas (SANTURIO et al., 2002) e aflatoxinas (OLINDA et al., 2016), e ainda intoxicação por minerais como selênio (GOMES et al., 2014), por larvas de *Perreyia flavipes* (JONCK et al., 2010), raticidas como cumarínico (AMARAL et al., 2015) e aditivos ionóforos como a narasina (ARMIÉN et al., 1997).

A salinomicina é um antibiótico ionóforo usado como promotor de crescimento para suínos. No Brasil há estudos em suínos de recria e terminação desde 1989 (PRECIADO et al, 1989), sendo utilizado como promotor de crescimento por algumas empresas (RUTZ e DE LIMA, 2001). O florfenicol é um antibiótico utilizado na suinocultura intensiva para tratamento de doenças respiratórias e entéricas. Esses antibióticos quando utilizados isoladamente e em doses adequadas não causam danos aos animais, porém os ionóforos em doses excessivas são miotóxicos (NOVILLA, 1992).

Os efeitos tóxicos dos ionóforos podem ser potencializados quando utilizados com outros medicamentos, como cloranfenicol e tiamulina, pois ambos desaceleram a biotransformação dos ionóforos (SZANCER, 1989), no entanto, não há na literatura citação sobre a interação do florfenicol com antibióticos ionóforos. De igual maneira, não há informações científicas sobre o consumo prolongado de salinomicina para suínos, e na suinocultura atual algumas empresas fornecem os ionóforos como promotores de crescimento aos animais durante as fases de crescimento e terminação.

Esse artigo descreve os aspectos epidemiológicos, clínicos e lesionais da intoxicação espontânea e experimental de salinomicina e florfenicol em suínos, e relata a ingestão experimental de longa duração da salinomicina nessa espécie.

5.2 MATERIAL E MÉTODOS

Em 2009, um lote de suínos com dificuldade locomotora foi observado em uma granja situada na mesorregião Serrana de Santa Catarina. Os animais eram alimentados com ração contendo salinomicina e receberam adicionalmente florfenicol para tratamento de problemas respiratórios. Dois suínos foram encaminhados ao Laboratório de Patologia Animal (LAPA/CAV - UDESC) para o diagnóstico. Os animais doentes foram necropsiados e amostras de vísceras, sistema nervoso central, coração e músculos esqueléticos (semitendinoso, *longísimus dorsi*, intercostal, diafragma, masseter e subescapular) foram coletadas, fixadas em formalina 10%, processadas rotineiramente para exame histológico e coradas pela hematoxilina e eosina (HE). Os dados epidemiológicos da enfermidade foram obtidos com o técnico responsável.

Para esclarecer a causa da miopatia, dois experimentos foram realizados no Setor de Suinocultura CAV – UDESC. O primeiro para verificar a possível influência do florfenicol na toxicidade da salinomicina, denominado “Intoxicação aguda por salinomicina e florfenicol” e o segundo para verificar o potencial acumulativo da salinomicina, denominado “Intoxicação crônica por salinomicina”.

A intoxicação aguda por salinomicina e florfenicol foi produzida utilizando 12 suínos, com peso médio de 59,58 kg, divididos em 4 grupos com 3 animais cada, tratados por 16 dias com rações contendo: Grupo 1: sem aditivos (suínos 1, 2 e 3). Grupo 2: 50ppm de salinomicina (suínos 4, 5 e 6). Grupo 3: 40ppm de florfenicol (suínos 7, 8 e 9). Grupo 4: 50ppm de salinomicina e 40ppm de florfenicol (suínos 10, 11 e 12).

A intoxicação crônica por salinomicina foi realizada com 20 suínos, com peso médio de 36,28kg, divididos em 5 grupos com 4 animais cada, alojados em baias individuais de alvenaria. Os animais foram alimentados por 42 dias com rações contendo salinomicina nas seguintes dosagens: Grupo 1: 25 ppm de salinomicina; Grupo 2: 50 ppm de salinomicina; Grupo 3: 75 ppm de salinomicina; Grupo 4: 100 ppm de salinomicina e Grupo 5: 150 ppm de salinomicina. No início e ao término do experimento, realizou-se coleta de sangue de todos os animais através do acesso à veia cava cranial. Na sequência, as amostras foram centrifugadas por dez minutos numa rotação de 3000 rpm, para separação do soro, e envio desse ao laboratório para dosagem de creatina – fosfoquinase (CK) e a aspartato – aminotransferase (AST).

Em ambos os experimentos os animais eram alimentados 3 vezes ao dia. A ração era pesada antes do fornecimento e as sobras eram recolhidas e pesadas para controle do consumo diário de ração. Diariamente, durante o fornecimento de ração, era avaliado o comportamento

animal, sendo observado apetite e movimentação. Os animais que adoeceram durante os experimentos foram eutanasiados para necropsia e coleta de material para exame histológico. Os músculos esqueléticos (língua, masseter, diafragma, intercostal, bíceps da coxa, bíceps braquial, *longuíssimus dorsi*, semimembranoso, semitendinoso, gastrocnêmio, glúteo médio, glúteo acessório, semitendinoso, subescapular, deltoide, tríceps, supraespinhal) e cardíaco foram dissecados, coletados separadamente para análise quantitativa da lesão. Os animais que não adoeceram foram incorporados a cadeia produtiva de suínos destinados a abate em frigorífico.

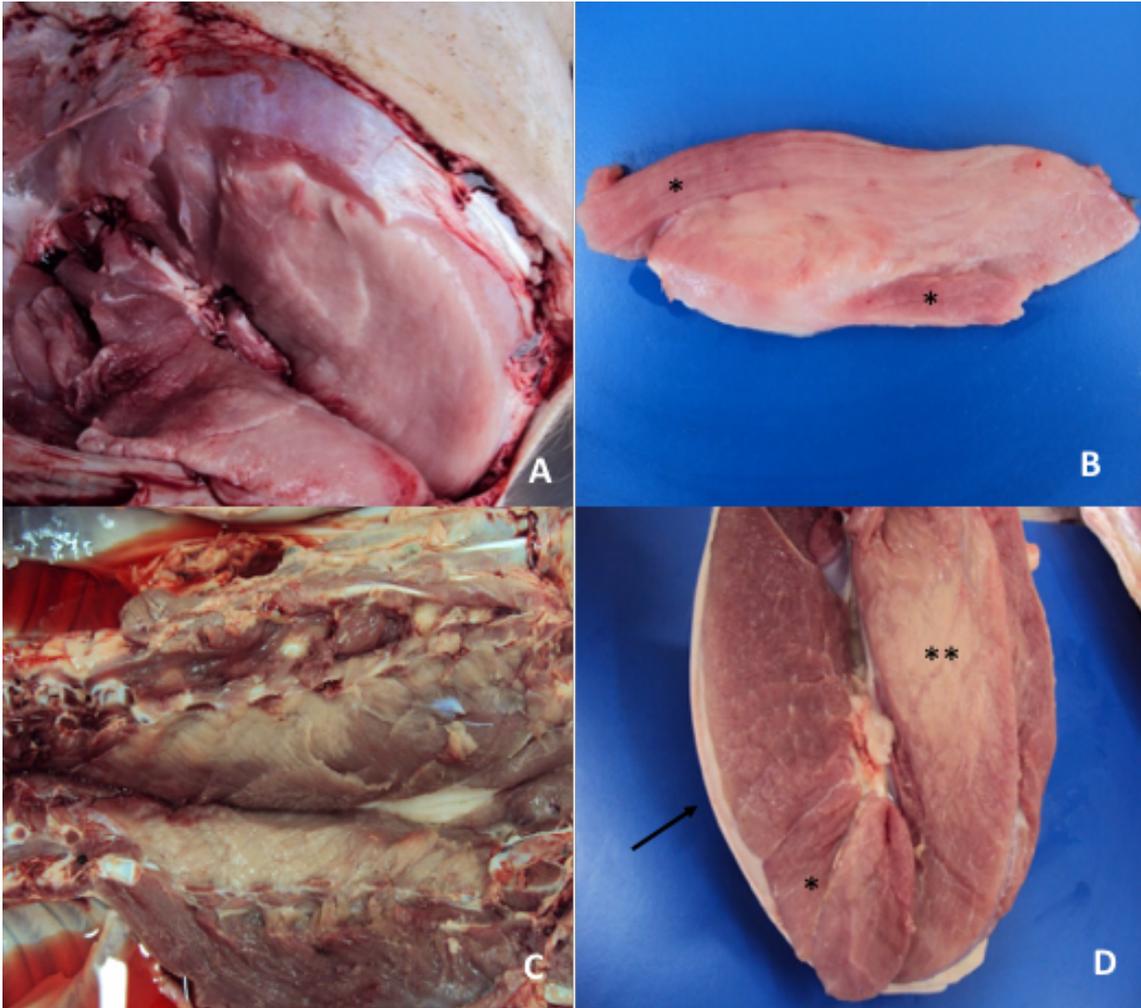
5.3 RESULTADOS

5.3.1 Intoxicação natural

O surto espontâneo ocorreu em uma criação com 1.200 suínos em fase de terminação, que eram alojados em baias com 50 animais e recebiam ração contendo 30ppm de salinomicina (via núcleo). Para o controle de doenças respiratórias, os mesmos receberam 60 ppm de florfenicol (via ração). No sétimo dia de tratamento, sete animais foram encontrados em decúbito. Nas semanas subsequentes, 27 animais foram observados com dificuldade de locomoção, “caminhar em brasa”, tremores musculares e anorexia. Vinte e dois animais morreram, dez recuperaram-se e dois (suíno 1 e suíno 2) foram necropsiados. A ração e o florfenicol foram retirados da alimentação dos animais após o início dos primeiros sinais clínicos. Os sintomas perduraram por até 10 dias e os índices de morbidade e letalidade foram de 2,84% e 64,7%, respectivamente. Após o período de carência das drogas, todos os animais do lote foram enviados para abate. O suíno 1 foi eutanasiado no dia de sua chegada ao LAPA e o suíno 2, dez dias após. À necropsia, revelou-se áreas assimétricas de palidez entremeadas a áreas aparentemente normais nos músculos dos membros pélvicos, em ambos suínos, e nos músculos *longíssimus dorsi* e diafragma, no suíno 2 (Figura 1).

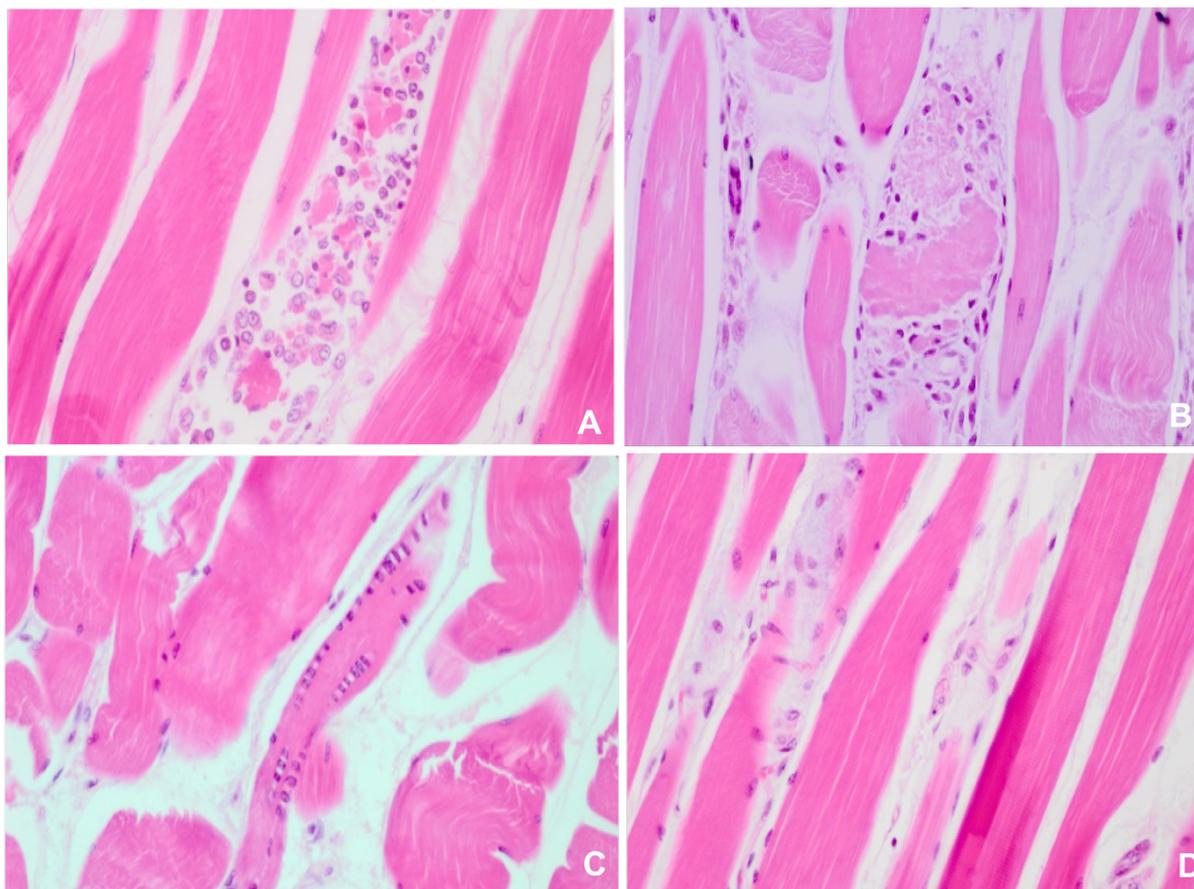
Na histologia, observou-se, nos dois animais, necrose hialina das fibras esqueléticas e com infiltrado de macrófagos e fagocitose de miofibras, associada às figuras de regeneração na musculatura esquelética e áreas multifocais de proliferação de fibroblastos, no suíno 2. Essas lesões foram mais intensas nos músculos *longíssimus dorsi* e semimebranoso (Figura 2). No coração do suíno 1 observou-se necrose de cardiomiócitos com infiltrado de macrófagos e fagocitose de fibras.

Figura 1 - Intoxicação espontânea por salinomicina e florfenicol. Suíno 1 – A: Membro pélvico com palidez de musculatura esquelética. B: Corte transversal do semitendinoso com detalhe da palidez muscular entremeada por musculatura de coloração normal (*). Suíno 2 – C: músculo *longissimus dorsi* evidenciando áreas pálidas intercaladas com áreas de coloração normal. D: corte transversal da musculatura caudal da coxa, com pele (seta), músculo bíceps femoral (*) e semitendinoso (***) com áreas pálidas intercaladas com áreas de coloração normal



Fonte: Arquivo pessoal, 2009.

Figura 2 - Intoxicação espontânea por salinomicina e florfenicol: A – Macrófagos fagocitando debris necróticos de fibras musculares com evidência do sarcolema intacto (suíno 1). B – Degeneração hialina e necrose flocular segmentar da musculatura esquelética, acompanhada de infiltrado de macrófagos (suíno 2). C – Músculo esquelético com formação de miotubos (suíno 2). D – Músculo esquelético com proliferação de fibroblastos (suíno 2). HE



Fonte: Arquivo pessoal, 2009.

5.3.2 Intoxicação experimental

O delineamento experimental da intoxicação aguda por salinomicina e florfenicol com o consumo diário e total de ração, de salinomicina e de florfenicol dos suínos estão discriminados na Tabela 1.

Dois animais do grupo Salinomicina/ Florfenicol (suínos 10 e 12) adoeceram no 11º e 16º dia após o início do experimento, respectivamente, sendo eutanasiados cinco dias após o início dos sinais clínicos. O suíno 10 apresentou sintomatologia clínica com ingestão de 24,67mg/kg/PV de salinomicina e 19,74 mg/kg/PV de florfenicol. No suíno 12, o início dos sinais clínicos ocorreu com 40,97 mg/kg/PV de salinomicina e 33,19 mg/kg/PV de florfenicol. O

consumo diário e total de ração de salinomicina e de florfenicol dos suínos do grupo Salinomicina/Florfenicol estão discriminados na Tabela 2.

Tabela 1. Intoxicação experimental aguda por salinomicina e florfenicol: delineamento experimental com consumo total de ração, salinomicina e florfenicol e consumo diário em mg/kg/peso vivo de salinomicina e florfenicol

Grupo	Controle			Salinomicina (50ppm)			Florfenicol (40ppm)			Salinomicina (50ppm) + Florfenicol (40ppm)		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Suíno	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Peso (kg)	54	57	81	79	59,5	41	58,5	49,5	65	63	59,5	48
Consumo total de												
Ração (kg)	54,8	46,48	53,96	58,84	47,46	41,76	52,62	41,24	57,62	37,96	49,44	39,32
Salinomicina (mg)				2.942	2.373	2.088				1.898	2.472	1.966
Florfenicol (mg)							2.105	1.650	2.305	1.518	1.978	1.573
Consumo diário em mg/kg/ peso vivo												
Salinomicina				2,33	2,49	3,18				2,01	2,60	2,56
Florfenicol							2,25	2,08	2,22	1,61	2,08	2,05

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Tabela 2 - Intoxicação experimental aguda por salinomicina e florfenicol: consumo diário e total de ração, de salinomicina e de florfenicol dos suínos do grupo salinomicina/florfenicol

Suíno	Suíno 10 Peso: 63 kg			Suíno 11 Peso: 59,5 kg			Suíno 12 Peso: 48 kg		
	Consumo								
Dia de experimento	Ração (kg)	SAL (mg/kg)	FLOR (mg/kg)	Ração (kg)	SAL (mg/kg)	FLOR (mg/kg)	Ração (kg)	SAL (mg/kg)	FLOR (mg/kg)
1	4,00	3,17	2,54	3,78	3,18	2,54	3,08	3,21	2,57
2	2,22	1,76	1,41	2,96	2,49	1,99	2,04	2,13	1,70
3	3,36	2,67	2,13	4,00	3,36	2,69	3,02	3,15	2,52
4	2,68	2,13	1,70	3,66	3,08	2,46	2,20	2,29	1,83
5	2,62	2,08	1,66	3,70	3,11	2,49	3,12	3,25	2,60
6	3,24	2,57	2,06	1,52	1,28	1,02	0,96	1,00	0,80
7	2,72	2,16	1,73	3,10	2,61	2,08	2,60	2,71	2,17
8	2,44	1,94	1,55	3,10	2,61	2,08	3,42	3,56	2,85
9	2,20	1,75	1,40	1,58	1,33	1,06	1,62	1,69	1,35
10	2,50	1,98	1,59	2,54	2,13	1,71	1,98	2,06	1,65
11	3,10 ^D	2,46	1,97	3,70	3,11	2,49	3,38	3,52	2,82
Subtotal	31,08	24,67	19,73	33,64	28,27	22,62	27,42	28,56	22,85
12	0,52	0,41	0,33	3,04	2,55	2,04	2,24	2,33	1,94
13	2,00	1,59	1,27	3,62	3,04	2,43	2,82	2,94	2,45
14	2,60	2,06	1,65	3,36	2,82	2,26	2,98	3,10	2,59
15	1,76	1,40	1,12	4,00	3,36	2,69	2,54	2,65	2,20
16	0,00	0,00	0,00	1,78	1,50	1,20	1,32 ^D	1,38	1,15
Subtotal	6,88	5,46	4,37	15,80	13,28	10,62	11,9	12,40	10,33
Total	37,96	30,13	24,10	49,44	41,55	33,24	39,32	40,96	33,18

D: dia em que o animal adoeceu; Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Os sinais clínicos observados foram semelhantes aos descritos na intoxicação espontânea e caracterizaram-se por diminuição de apetite, relutância ao movimento, “posição cão sentado” (Figura 3A), tremores musculares e “caminhar em brasa” (nas pinças dos cascos). À necropsia, revelou-se palidez leve dos músculos semimembranoso e semitendinoso, acompanhada de petéquias e equimoses nas fâscias musculares do *longissimus dorsis* e músculos dos membros pélvicos e torácicos (Figura 3B).

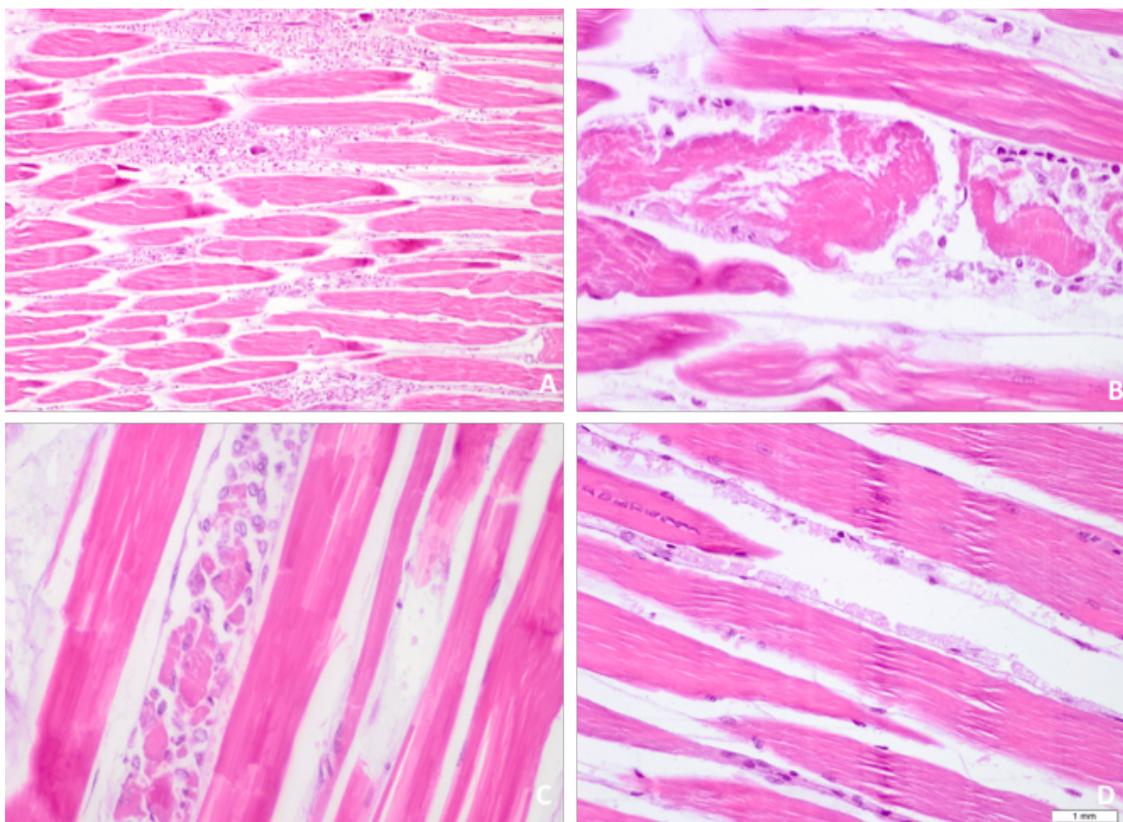
Figura 3 - Intoxicação experimental aguda por salinomicina e florfenicol. Suíno 10 - A: Suíno em “posição de cão sentado”. B: hemorragia petequeial nas fâscias musculares



Fonte: Arquivo pessoal, 2009.

Na histologia observou-se, na musculatura esquelética, necrose hialina de fibras, infiltrado multifocal acentuado de macrófagos, fagocitose de miofibras e figuras de regeneração (Figura 6), associado, no suíno 10, a calcificação. No miocárdio, havia degeneração leve de cardiomiócitos, que no suíno 10 eram vistas como vacuolização intracitoplasmática e no suíno 12, como eosinofilia de miofibras. As lesões histológicas de necrose hialina na intoxicação experimental, assim como na espontânea, foram mais intensas nos músculos esqueléticos *longissimus dorsi* e semimembranoso.

Figura 4 - Intoxicação experimental por salinomicina e florfenicol. Suíno 10 - A: Músculo semimembranoso com degeneração hialina multifocal das fibras acompanhada de infiltrado macrofágico acentuado multifocal. B: Músculo glúteo acessório com necrose flocular segmentar acentuada multifocal. C: Músculo bíceps da coxa com necrose flocular segmentar acompanhada por infiltrado macrofágico. Suíno 12 - D: Músculo *longíssimus dorsi* com alteração regenerativa caracterizada por formação de miotubos



Fonte: Arquivo pessoal, 2009.

5.3.3 Intoxicação experimental crônica por salinomicina

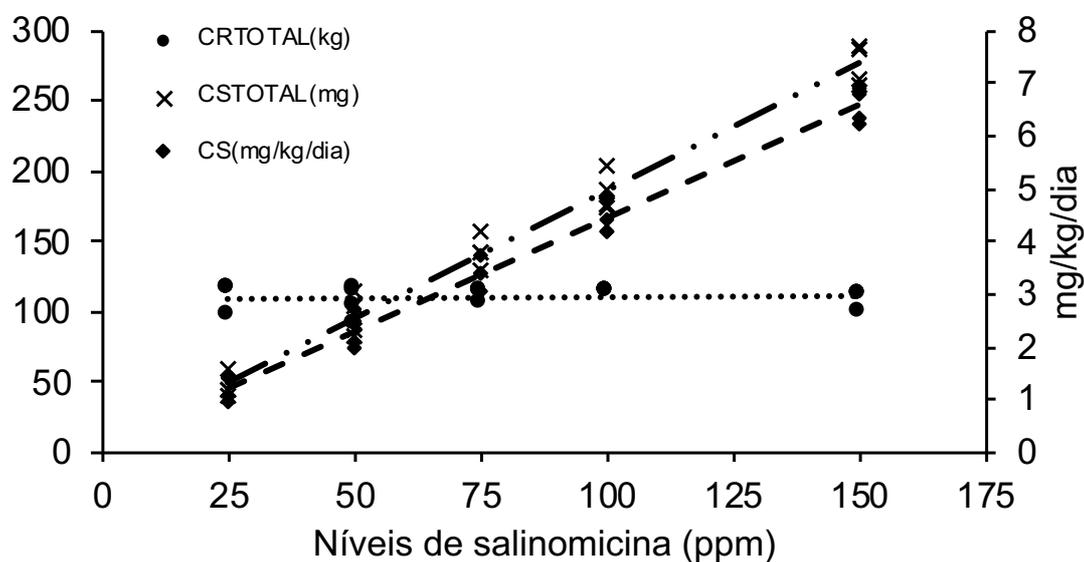
Na intoxicação crônica por salinomicina, a menor ingestão de salinomicina foi de 40,69 mg, enquanto a maior de 289,79 mg por kg de peso vivo (tabela 3). Os animais não apresentaram sintomatologia clínica, durante os 42 dias de experimento. O consumo de ração não foi inibido pela alta ingestão de salinomicina (Gráfico 1) e os suínos apresentaram ganho médio de peso de 46,64 kg em 42 dias, com peso final médio de 82,92 kg. As dosagens séricas mantiveram-se dentro do normal e as médias de TGO e CPK dos grupos estão expressas na tabela 4.

Tabela 3 - Intoxicação crônica por salinomicina: suíno, peso médio, consumo total de ração, de salinomicina e ingestão diária por 42 dias

Suíno	Peso médio (kg)	Consumo total de Ração (kg)	Consumo Total de Salinomicina (mg/Kg/PV)	Consumo médio diário de Salinomicina (mg/kg/dia)
Grupo 1- 25ppm de salinomicina				
1	65,02	116,14	44,65	1,06
2	71,45	116,28	40,69	0,97
3	64,17	115,76	45,10	1,07
4	42,20	98,26	58,21	1,39
Grupo 2- 50ppm de salinomicina				
5	65,80	115,58	87,83	2,09
6	45,60	104,38	114,45	2,73
7	68,45	114,16	83,39	1,99
8	43,37	90,30	104,09	2,48
Grupo 3 - 75 ppm de salinomicina				
9	66,75	114,52	128,67	3,06
10	60,42	114,32	141,89	3,38
11	60,30	114,14	141,97	3,38
12	51,10	106,48	156,28	3,72
Grupo 4 - 100ppm de salinomicina				
13	65,67	114,96	175,04	4,17
14	65,57	114,68	174,88	4,16
15	61,57	114,64	186,18	4,43
16	55,90	113,64	203,29	4,84
Grupo 5 - 150 ppm de salinomicina				
17	51,90	98,98	286,07	6,81
18	64,80	112,68	260,83	6,21
19	63,82	113,30	266,27	6,34
20	58,02	112,10	289,79	6,90

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Gráfico 1 -Intoxicação crônica por salinomicina: Consumo total de ração e de salinomicina e consumo de salinomicina em mg/kg /dia.



Fonte: Elaborada pela autora, 2019

Tabela 4 - Intoxicação crônica por salinomicina: Variáveis bioquímicas no soro sanguíneo dos suínos experimentalmente intoxicados por salinomicina por 42 dias

Grupos	TGO ¹	TGO ²	CPK ¹	CPK ²
Grupo 1	66 ± 31 ^a	42 ± 6	2873 ± 1642	2349 ± 1198
Grupo 2	72 ± 4	48 ± 8	3022 ± 1460	1313 ± 826
Grupo 3	101 ± 92	55 ± 9	3338 ± 432	3562 ± 1118
Grupo 4	60 ± 26	50 ± 2	2443 ± 1678	2863 ± 633
Grupo 5	113 ± 100	42 ± 11	2622 ± 1959	2536 ± 1450

¹Dosagem no dia 1. ²Dosagem no dia 40. ^aMédia ± desvio padrão. Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

5.4 DISCUSSÃO

Esse é o primeiro relato de intoxicação por salinomicina associada ao uso de florfenicol em suínos, e serve como alerta para importância no cuidado da consorciação de antibióticos em rações que contenham ionóforos.

Os dados epidemiológicos (suínos alimentados com ração contendo salinomicina e que receberam, adicionalmente, florfenicol), os sinais clínicos (diminuição de apetite, relutância ao movimento, “posição de cão sentado”, tremores musculares e “caminhar em brasa”) e as lesões macro e microscópicas, que caracterizaram um quadro de miopatia degenerativa segmentar multifocal, observados na intoxicação espontânea e experimental por salinomicina e florfenicol são compatíveis com miopatia tóxica e semelhantes àqueles descritos na literatura nos casos de intoxicação por antibióticos ionóforos em suínos (DRAKE, 1981; WANNER, 1984; MILLER et al., 1986; HALDEREN et al., 1993; GANTER et al., 1995; PLUMLEE et al., 1995; MISKIMINS & NEIGER, 1996; CARPENTER et al., 2005).

Na intoxicação espontânea, o surgimento dos sinais clínicos ocorreu sete dias após o início do tratamento com florfenicol, e no experimento isso ocorreu a partir do 11º e 16º dias. Esse fato pode estar relacionado, além da diferença individual, ao período de ingestão de salinomicina, pois os animais da intoxicação espontânea recebiam salinomicina na ração há 10 dias antes da administração do florfenicol e no experimento os antibióticos foram administrados no mesmo dia.

Sabe-se que os efeitos tóxicos dos ionóforos são aumentados quando usados em associação a outros medicamentos, como o cloranfenicol e a tiamulina, pois ambos desaceleram a biotransformação desses antibióticos, retardando sua eliminação pelo animal (SZANCER, 1989). Esse quadro foi observado em perus quando a administração em conjunto de cloranfenicol e monensina, levou a claudicação, queda e suspensão na produção de ovos e mortalidade das aves (FRIEDMAN et al., 1998) e em galinhas com associação à lasalocida, resultando em sinais clínicos de depressão, fraqueza e diminuição no ganho de peso (BROZ & FRIGG, 1987). Em suínos, há relatos de intoxicação por monensina (DRAKE, 1981), narasina (CARPENTER et al., 2005) e salinomicina (WANNER, 1984; MILLER et al., 1986; GANTER et al., 1995) em associação à tiamulina. Em todos os casos, os suínos apresentaram quadro de miopatia tóxica.

Tanto na intoxicação espontânea quanto na experimental por salinomicina e florfenicol, as dosagens, de ambos, administradas aos suínos estavam de acordo com as recomendações dos fabricantes, que é de até 30 ou 60 ppm de salinomicina conforme a idade do animal e de 60ppm

de florfenicol. A sintomatologia clínica, no experimento, foi observada a partir da ingestão de 24,67 mg/kg/PV de salinomicina (2,01 mg/kg/dia por 10 dias) e 19,74 mg/kg/PV de florfenicol, apresentando um quadro de miotoxicidade e indicando que o florfenicol foi capaz de influenciar no metabolismo do ionóforo, assim como o ocorreu nos relatos de associação com cloranfenicol (BROZ & FRIGG, 1987; FRIEDMAN et al., 1998;) e a tiamulina (WANNER, 1984; MILLER et al., 1986; GANTER et al., 1995). Outro ponto que corrobora com essa indicação são as dosagens de salinomicina ingeridas pelos suínos do experimento de longa duração, pois o animal número 20 ingeriu 289,80 mg/kg/PV de salinomicina (6,81mg/kg/dia durante 42 dias) e apesar disso, não desenvolveu miopatia,

Um outro fator determinante para a ocorrência da intoxicação é a utilização dos ionóforos em doses acima das toleradas para cada espécie animal. A salinomicina é citada como causa de intoxicações nesse caso em suínos (PLUMLEE et al., 1995), perus (GRIFFITHS et al., 1989), bovinos (GAVA et al., 1997) e equinos (ROLLINSON, et al., 1987). Contudo no experimento da ingestão crônica de salinomicina, dois grupos de animais receberam dosagens dentro do recomendado (grupos 1 e 2) e três receberam doses acima do permitido (grupos 3, 4 e 5) mas em nem um deles houve alteração clínica perceptível nos animais. A ausência de alterações nas dosagens séricas, a não diminuição no consumo da ração e o ganho de peso são indícios da ausência de lesão muscular, mostrando que, caso elas tenham ocorrido, foram de intensidade leve. A não interferência no consumo alimentar e aumento do ganho de peso diário também foram relatados em suínos alimentados com rações contendo 100ppm de salinomicina (SCHNEIDER et al., 1979).

Segundo Hulland (1993) os antibióticos ionóforos tem um potencial acumulativo. Esse potencial acumulativo, foi demonstrado em experimento utilizando monensina em eqüinos (Bezerra et al. 2000) cuja dose tóxica letal é de 3 a 4 mg/kg. Nesse experimento, um animal ingeriu 1mg/kg diariamente e ao final de quatro dias apresentou sintomatologia clínica seguida de morte, porém, segundo os autores o potencial acumulativo desse ionoforo é limitado pois a dosagem 0,5mg/kg por 40 dias não reproduziu a doença. Segundo Bezerra e colaboradores (2000), o potencial acumulativo de uma substância no organismo depende da velocidade de sua absorção comparada à velocidade de excreção. Não há estudos relacionados a absorção e eliminação da salinomicina no organismo do animal, contudo o que podemos observar é que, nas doses utilizadas, a salinomicina não demonstrou potencial acumulativo nos suínos.

A evolução do quadro clínico e surgimento de lesões na intoxicação por ionóforos varia com a espécie e dose utilizada (WOUTERS et al. 1997). Carpenter et al. (2005), relataram que na intoxicação por narasina associada a tiamulina em suínos não foram observadas alterações

macroscópicas e na histologia, essas se restringiram à musculatura esquelética e eram caracterizadas por miopatia degenerativa extensa e difusa. Nas amostras analisadas do nosso estudo, tanto na intoxicação espontânea quanto na experimental por salinomicina e florfenicol, pode-se observar que os músculos sem lesões aparentes na macroscopia apresentaram lesões microscópicas consideráveis. Esse fato deve-se, principalmente, à palidez natural da musculatura dos suínos, característica que dificulta a observação de lesões macroscópicas.

Plumlee (1995) relatou que em suínos intoxicados por salinomicina na forma aguda, os sinais clínicos foram de apatia, temperatura retal elevada, tremores musculares, urina com coloração vermelha a marrom, sinal de alerta em alguns animais e relutância ao movimento. Nesse relato, não foram observadas alterações microscópicas na musculatura estriada esquelética e cardíaca. Os sinais clínicos relacionados à musculatura esquelética (mesmo na ausência de lesões macro e microscópicas) podem ser resultantes do efeito dos ionóforos na distribuição dos íons sódio, potássio e cálcio nas miofibras. Distúrbios iônicos podem afetar a função muscular, pois os íons cálcio são essenciais para processos como transmissão neuromuscular e ativação e regulação da contração muscular (AMEND et al. 1980).

Em relação à distribuição das lesões musculares, observou-se que os músculos dos membros pélvicos foram mais afetados que dos torácicos, característica também observada na intoxicação por narasina em coelhos (SALLES et al., 1994).

Dificuldade de locomoção, “caminhar em brasa”, tremores musculares e anorexia, são sinais clínicos inespecíficos de doenças musculares, e que nos suínos, o diagnóstico diferencial dever ser realizado da deficiência de vitamina e selênio e intoxicação por plantas do gênero *Senna*. Da mesma maneira, as lesões macroscópicas e microscópicas assemelham-se entre si nas três enfermidades, sendo necessário uma análise criteriosa da histologia e da epidemiologia para formulação do diagnóstico etiológico (BARROS et al., 1988; MARTINS et al., 1986)

Na microscopia, os músculos mais afetados foram os esqueléticos. Essa característica lesional é importante para suínos pois facilita na diferenciação microscópica da deficiência de vitamina E e selênio, quando raramente ocorre lesão na musculatura esquelética sozinha, sendo o quadro mais comum dessa enfermidade a lesão cardíaca (doença do coração de amora) e/ou hepática (hepatose dietética). Além disso, a deficiência de vitamina E e selênio ocorre principalmente em leitões jovens (6 a 20 semanas de idade) na fase de maternidade e creche, diferindo da idade de administração de salinomicina como promotor de crescimento em suínos que é realizado no crescimento e terminação.

Outra lesão histológica comum na deficiência de vitamina E e selênio é a mineralização, contudo, tanto no caso natural quanto no experimental de intoxicação por salinomicina e

florfenicol, foi observada essa alteração. A mineralização também foi relatada em outras intoxicações por ionóforos (ARMIÉN et al., 1997; PEIXOTO et al., 2009) e miopatias por plantas do gênero *Senna* (BARTH et al., 1994; FROEHLICH, 2010; CARVALHO et al., 2014). Segundo McGavin e Zachary (2013) as miofibras necróticas são propensas a produzirem mineralização, porém ela tem sido, algumas vezes, usada como ajuda diagnóstica. Para os autores, as circunstâncias que determinam a mineralização de fibras são tão diversas, que a sua ocorrência deve ser considerada uma resposta não específica, indicativa somente da necrose de miofibras.

A intoxicação por plantas do gênero *Senna* produz um quadro clínico e patológico semelhante ao da intoxicação por ionóforos, e a distribuição da lesão muscular assemelha-se àquelas da intoxicação pelo antibiótico. Contudo, em alguns casos de intoxicação por *Senna*, além das lesões musculares clássicas, podem ser observadas lesões hepáticas (SCHMITZ & DENTON, 1977; MARTINS et al., 1986 e BARROS et. al. 1990 e FROEHLICH 2010, QUEIROZ et al., 2012). Para esse diagnóstico diferencial, a constatação da semente misturada na ração e a análise dos dados epidemiológicos de fornecimento de ionóforo aos animais são os fatores mais importantes nessa diferenciação.

O significado econômico da intoxicação não se resume apenas a mortalidade provocada, mas também a redução no ganho de peso diário dos animais doentes. Como não há tratamento para os animais intoxicados, a prevenção por meio da administração da dosagem correta do produto, com distribuição homogênea na ração e o cuidado em relação à interação medicamentosa devem ser seguidos.

5.5 CONCLUSÃO

O quadro de miopatia tóxica em suínos ocorrido em Santa Catarina foi provocado pela ingestão de salinomicina associado ao florfenicol. O diagnóstico confirmativo foi realizado pela reprodução experimental da doença a partir da ingestão de 24,67mg/kg/PV de salinomicina e 19,74 mg/kg/PV de florfenicol. A ingestão contínua de salinomicina por 42 dias com dosagens totais que variaram de 40,69 mg/kg/PV a 289,79 mg/kg/PV de salinomicina não produziu sinais clínicos.

REFERÊNCIAS

- AMARAL, A.F. et al. Surto de intoxicação por cumarínico em leitões de maternidade. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.43(Suppl 1), p.80, 2015.
- AMEND, J.F.; MALLON, F.M.; WREN, W.B. & RAMOS A.S. Equine monensin toxicosis: some experimental clinicopathologic observations. **Compendium on Continuing Education** 2:173-183, 1980.
- ARMIÉN, A.G. et al. Surto de intoxicação por narasina em suínos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.17, n.2, p.63-68, 1997.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PROTEÍNA ANIMAL (ABPA): História da suinocultura no Brasil acessado em 08/11/2019; <http://abpa-br.com.br/setores/suinocultura>.
- BARROS, C.S.L. et al. Intoxicação por *Cassia occidentalis* em bovinos (Leg. Caes.). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.10, p.47-58, 1990.
- BARTH, A.T. et al. Coffee senna (*Senna occidentalis*) poisoning in cattle. **Veterinary and Human Toxicology**, v.36, p.541-545, 1994.
- BEZERRA JR, P.S. et al. Intoxicação experimental por monensina em eqüinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.20, n.3, p.102-108, 2000.
- BROZ, J.; FRIGG, M. Incompatibility between lasalocid and cloramphenicol in broiler chicks after a long-term simultaneous administration. **Veterinary Research Communications**, v.11, n.2, p.159-172, 1987.
- CARPENTER, J.A.; CHARBONNEAU, G.; JOSEPHSON G. Tiamulin and narasin toxicosis in nurse piglets. **Journal of Swine Health and Production**, v.13, n.6, p.333-336, 2005.
- CARVALHO, A.Q. et al. Intoxicação espontânea por *Senna obtusifolia* em bovinos no Pantanal Sul-Mato-Grossense. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.34, n.2, p.147-152, 2014.
- DRAKE, J.N. Monensin-tiamulin interaction risk to pigs. **Veterinary Record**, v.108, p.219-220, 1981.
- FRIEDMAN, Y. et al. The toxic effects of monensin and chloramphenicol on laying turkey breeder hens. **Avian Pathology**, v.27, p.205-208, 1998.

FROEHLICH, D.L. **Intoxicação espontânea e experimental por folhas e vagens da planta *Senna obtusifolia* (Leguminosae) em bovinos.** 2010. 38p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal). Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. Lages, 2010.

GANTER, M.; KIECKHOFER, H.M.; KUCZA, A. Intoxicação aguda por salinomicina/tiamulin em suínos. **Hora Veterinária**, v.15, n. 5, p.12-16, 1995.

GAVA, A. et al. Intoxicação por salinomicina em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.17, n.3/4, p.127-130, 1997.

GOMES, D.C. et al. Intoxicação por Selênio em suínos no Sul do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.34, n.12, p.1203-1209, 2014.

GRIFFITHS, G.L.; HILLER, P.; SUTHERLAND, R.J. Salinomycin poisoning in point-of-lay turkeys. **Australian Veterinary Journal**, v.66, n.10, p.326-329, 1989.

HALDEREN, A. et al. An outbreak of narasin poisoning in swine. **Journal of the South African Veterinary Association**, v.64, n.1, p.43-46, 1993.

HULLAND, T.J. **Pathology of domestic animals**. Florida: Academic Press, 1993.

JONCK, F. et al. Intoxicação espontânea por larvas de *Perreyia flavipes* (Pergidae) em suínos no Estado de Santa Catarina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.30, n.12, p.1017-1020, 2010.

MARTINS, E. et al. Intoxicação por *Cassia occidentalis* (Leguminosae) em suínos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.6, p.35-38, 1986.

MCGAVIN, M.D.; ZACHARY, J.F. **Bases da Patologia em Veterinária**. 5ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

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

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

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.

OLINDA, R.G. et al. Aflatoxicose aguda em suínos no Nordeste do Brasil. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.44, p.1-6, 2016.

OLIVEIRA, F.N. et al. Intoxicação em suínos pela ingestão de sementes de *Aeschynomene indica* (Leg. Papilionoideae). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.25, p.135-142, 2005.

PEIXOTO, P.V. et al. Accidental and experimental salinomycin poisoning in rabbits. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.29, p.695-699, 2009.

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

PRECIADO, L.C.L. et al. Salinomicina como estimulante do crescimento de suínos em recria. In: Encontro da Sociedade Brasileira de Zootecnia, 25, Porto Alegre, 1989. **Anais...** Porto Alegre, RS, julho de 1989.

QUEIROZ, G.R. et al. Intoxicação espontânea de bovinos por *Senna obtusifolia* no estado do Paraná. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.32, n.12, p.1263-1271, 2012.

ROLLINSON, J.; TAYLOR, F.G.R.; CHESNEY, J.N. Salinomycin poisoning in horses. **Veterinary Record**, v.121, p.126-128, 1987.

RUTZ, F.; LIMA, G.J.M.M. O uso de antimicrobianos como promotores de crescimento no Brasil. In: Congresso Brasileiro de Veterinários Especialistas em Suínos, 10, Porto Alegre, 2001. **Anais...** Concórdia, SC, novembro de 2001.

SALLES, M.S. et al. Perirenal edema associated with *Amaranthus* spp. Poisoning in Brazilian swine. **Veterinary and Human Toxicology**, v.33, p.616-617, 1991.

SALLES, M.W.S.; BARROS, C.S.L.; BARROS, S.S. Ionophore antibiotic (narasin) poisoning in rabbits. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 36, n. 5, p. 437-444, 1994.

SANTURIO, J.M. et al. Intoxicação espontânea e experimental por fumonisina em suínos no Brasil. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.30, n.3, p.191-195, 2002.

SCHMITZ, D.G.; DENTON, J.H. Senna bean toxicity in cattle. **South Western Veterinarian**, v.30, n.2, p.165-170, 1997.

SCHNEIDER, D.; MÄNNER, K.; SEEHAWER, J. Salinomycin als Wachstumsförderer in der Ferkelaufzucht. **Deutsche tierärztliche Wochenschrift**, v.86, p.390-394, 1979.

SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D.E.S.N. **Doenças de Suínos**. 768p. Goiânia: Cênone, 2007.

SZANCER, J. Toksicitet of ionophor- polyether antibiotika. En litter aturoversigt. **Dansk Veterinary Tidsskrift**, v.72, p.744-751, 1989.

TIMM, C.D. **Intoxicação por Aeschynomene sp. em suínos**. 1996. 28p. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária). Universidade Federal de Pelotas. Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária. Pelotas, 1996.

TOLLERZ, G.; LANNEK, N. Protection against iron toxicity in vitamin E – deficient piglets and mice by vitamin E and synthetic antioxidants. **Nature**, v.201, p.846-847, 1964.

UBIALI, D.G. et al. Intoxicação aguda com sementes de *Crotalaria spectabilis* (Leg. Papilionoideae) em suínos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.31, n.4, p.313-318, 2011.

VAN VLEET, J.F. et al. Monensin toxicosis in swine: potentiation by tiamulin administration and ameliorative effect of treatment with selenium and/or vitamin E. **American Journal of Veterinary Research**, v.48, p.1520-1524, 1987.

WANNER, M. Unverträglichkeit von Tiamulin und Salinomycin beim Schwein. **Schweizer Archiv Tierheilkunde**, v.126, p.521-526, 1984.

WOUTERS, F.; WOUTERS, A.T.B.; BARROS, C.S.L. Intoxicação experimental por narasina em ovinos, **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.17, n.3/4, p.89-95, 1997.

WROGEMANN, K.; PENA, S.D.J. Mitochondrial calcium overload: a general mechanism for cell necrosis in muscle diseases. **Lancet**, v.1, p.672-674, 1976.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O antibiótico ionóforo salinomicina é amplamente utilizado na cadeia suinícola e, apesar das intoxicações pelos ionóforos serem bem conhecidas no meio veterinário, os relatos nas diferentes espécies continuam acontecendo. A intoxicação por salinomicina associada ao uso de tiamulina em suínos provocou um quadro de miopatia em diferentes graus de intensidade, sendo que, a omissão da informação que havia ionóforo na composição da ração foi determinante na ocorrência do surto.

Pela primeira vez, é descrito um quadro de miopatia tóxica em suínos provocado pela ingestão de salinomicina associado ao florfenicol. O diagnóstico confirmativo foi realizado pela reprodução experimental da doença a partir da ingestão de 24,67mg/kg/PV de salinomicina e 19,74 mg/kg/PV de florfenicol. Porém, a ingestão contínua de salinomicina por 42 dias, com dosagens totais que variaram de 40,69 mg/kg/PV a 289,79 mg/kg/PV do ionóforo, não produziu sinais clínicos nos suínos, demonstrando que nessas dosagens, a salinomicina não possui potencial acumulativo.

O significado econômico dessas intoxicações é em decorrência da mortalidade dos animais e também pela redução no ganho de peso diário dos animais intoxicados. Não havendo tratamento para esses casos, a prevenção é a melhor opção, devendo ser utilizadas dosagens corretas do produto, específicas para cada espécie animal, realizar a homogeneização do ionóforo na ração, além do cuidado em relação ao fornecimento concomitante com outra substância potencializadora.