

Intoxicação espontânea por antibióticos ionóforos em equinos no Distrito Federal

Ana Maria de Souza Almeida

Lyteen Wong

Rafaela Magalhães Barros

Artur Heitor de Andrade

RESUMO

Quinze equinos em um haras na cidade satélite de Brazlândia/DF foram atendidos apresentando sinais clínicos caracterizados por quadro álgico abdominal, distúrbios locomotores, incoordenação e decúbito após histórico de ingestão de um novo lote de ração. Três animais tiveram piora clínica e morreram. Os achados de necropsia consistiam em lesões em musculatura esquelética e miocárdio. O exame histológico revelou miopatia degenerativa, necrose segmentar e flocular. Correlacionando a etiopatogenia, sinais clínicos, achados necroscópicos e histopatológicos, concluímos a possibilidade de surto por intoxicação de antibióticos ionofóros.

Palavras-chave: Aditivos. Distúrbios locomotores. Ionóforos. Miopatia.

Spontaneous intoxication by ionophoric antibiotics in equine on Distrito Federal

ABSTRACT

Fifteen equines in a farm in the satellite city of Brazlândia/DF were treated with clinical signs characterized by abdominal pain, locomotor disorders, incoordination and decubitus, after a history of ingestion of a new feed batch. Three animals had clinical worsening and died. The necropsy findings consisted of skeletal muscle and myocardial lesions. Histological examination revealed degenerative myopathy, segmental and flocular necrosis. Correlating the etiopathogenesis, clinical signs, necroscopic and histopathological findings we conclude the possibility of an outbreak of intoxication of ionophore antibiotics

Keywords: Additives. Locomotive disorders. Ionophores. Myopathy.

INTRODUÇÃO

Com a intensificação da atividade agropecuária, as rações comerciais ganharam espaço na alimentação animal. Os alimentos ofertados devem contribuir com um bom valor nutricional, reduzir o custo de produção, além de manter a qualidade sanitária adequada. A falta de estruturas nas fábricas de rações pode contribuir com a contaminação

Ana Maria de Souza Almeida – Professora Dra. do curso do Medicina Veterinária da União Pioneira de Integração Social.

Lyteen Wong – Membro do Hospital Veterinário Público (HVEP).

Rafaela Magalhães Barros – Professora do curso do Medicina Veterinária da União Pioneira de Integração Social.

Artur Heitor de Andrade – Médico veterinário autônomo.

| | | | | | |
|---------------------|--------|------|-----|---------|----------------|
| Veterinária em Foco | Canoas | v.16 | n.2 | p.10-18 | jan./jun. 2019 |
|---------------------|--------|------|-----|---------|----------------|

de diversos microrganismos ou substâncias nocivas, provocando redução na qualidade dos alimentos e perdas econômicas (GABBI *et al.*, 2011).

Antibióticos ionóforos são compostos lipossolúveis produzidos a partir de processo fermentativo por diferentes espécies de *Streptomyces spp* e *Actinomadura spp*. Os antibióticos ionóforos agem de maneira semelhante aos demais antibióticos e são divididos em três classes neutras, formadores de canal e carboxílicos. Por apresentar melhor ação, os mais utilizados são da classe carboxílicos, conhecidos também como antibióticos poliéteres (PRESSMAN; FAHIN, 1982). Estes são adicionados à ração animal com o objetivo de atuarem como promotores de crescimento, anticoccidianos, antibióticos, fungicidas e na prevenção de timpanismo em bovinos (LANA; RUSSELL, 2001; SOAVE, 2011).

Seu mecanismo de ação se dá pela ligação reversível de íons por um grupamento carboxílico exposto não protonado, favorecendo o transporte de íons pela membrana celular (PRESSMAN; FAHIN, 1982). No Brasil, a Instrução Normativa nº 13 de 2004 do MAPA permite a sua adição na formulação de ração conforme indicação de uso, espécie, categoria animal e dosagem. Dentre os antibióticos ionóforos, destacam-se a monensina sódica, semduramicina, lasalocida, maduramicina amônio, narasina e salinomicina sódica (SOAVE, 2011).

É uma substância considerada segura quando utilizada na alimentação animal de espécies permitidas e em doses recomendadas. Entretanto, com os benefícios na produção animal, o uso difundiu-se bastante, e conseqüentemente aumentou do risco à intoxicação quando utilizada de forma incorreta. Há relatos de intoxicação por monensina em avestruzes (PAVARANI *et al.*, 2011), bovinos, bubalinos (ROZZA *et al.*, 2007), cães (HAZLETT *et al.*, 1992), equinos (BEZERRA *et al.*, 2000), galinhas (MAZZUCATTO *et al.*, 2009), ovinos (FRANÇA *et al.*, 2009), suínos (VAN VLEET; FERRANS, 1984), entre outras espécies.

A intoxicação pode acontecer quando dosagens elevadas são acrescentadas aos alimentos, ou são adicionadas inadvertidamente ou acidentalmente em dosagens erradas para determinada espécie animal (NOVILLA, 1992).

Este relato de caso tem como objetivo caracterizar o quadro clínico patológico de um surto de intoxicação por antibióticos ionóforo em equinos associado a erros de produção de ração comercial.

RELATO DE CASO

Equinos de um haras localizado na cidade satélite de Brazlândia/DF iniciaram quadro de sudorese intensa, andar enrijecido e relutância em caminhar. O Médico Veterinário foi chamado, e ao exame clínico os animais apresentaram quadro algico abdominal, ataxia, inquietação, distúrbios locomotores em membros pélvicos com tendência a tropeços, membros rígidos e lateralmente afastados, agachamento progredindo para decúbito esternal e lateral, taquicardia, hipofonese da segunda bulha e dispneia.

O proprietário relatou que os sinais clínicos iniciaram após o fornecimento de um novo lote de ração para os equinos e que todos os animais apresentaram sintomatologia semelhante. Uns apresentaram quadros mais graves; outros, sinais mais brandos.

Foi instituído tratamento com fluidoterapia com solução Cloreto de Sódio 0,9% na dose de 10 litros/animal/dia intravenosa, 20ml de antitóxico (Acetil DL-Metionina, Cloreto de Colina, Cloridrato de Tiamina, Cloridrato de Piridoxina, Cloridrato de L-Arginina, Riboflavina, Nicotinamida, Pantotenato de Cálcio, Glicose) Mercepton® intravenoso, 200 ml de óleo mineral via oral, 0,02mg/kg de dexametossona intramuscular, 200ml carvão ativado via oral e 500 ml bicarbonato de sódio intravenoso. Entretanto, mesmo após o tratamento estabelecido houve piora do quadro clínico e alguns animais morreram.

Três animais que adoeceram desenvolveram sintomatologia branda e se recuperaram, entretanto aqueles que apresentaram quadro severo de intoxicação, como um potro de um ano de idade e uma égua gestante de oito anos de idade, ambos da raça Quarto de Milha, morreram. Estes animais foram necropsiados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No exame necroscópico todos os animais apresentavam bom escore corporal. Na musculatura do membro pélvico havia áreas multifocais de coloração amarelada a esbranquiçada (Figura 1) e acúmulo de material gelatinoso amarelado entre as fâscias (edema). No coração, em pericárdio havia petéquias margeando os vasos coronários, o miocárdio apresentava-se pálido (Figura 2) e as fibras musculares discretamente friáveis. O fígado aumentado de tamanho com bordos arredondados, com áreas vermelho-escuro intercaladas com vermelho-claro, criava aspecto noz moscada e ao corte fluía grande quantidade de sangue, e a consistência era mais friável. No útero gravídico, com feto fêmea no terço final de gestação, também apresentava áreas esbranquiçadas na musculatura esquelética e no coração (Figura 3).

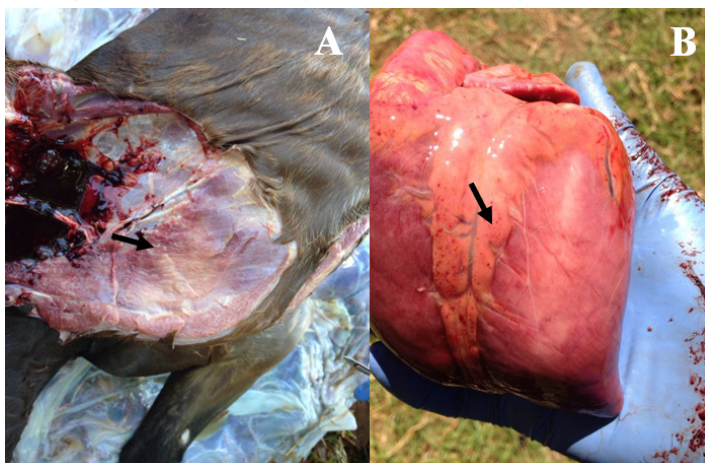
FIGURA 1 – Musculatura esquelética: musculatura do quadríceps femoral coloração esbranquiçada (seta).



FIGURA 2 – Coração. Presença de áreas esbranquiçadas (cabeça de seta) e petéquias multifocais (seta).

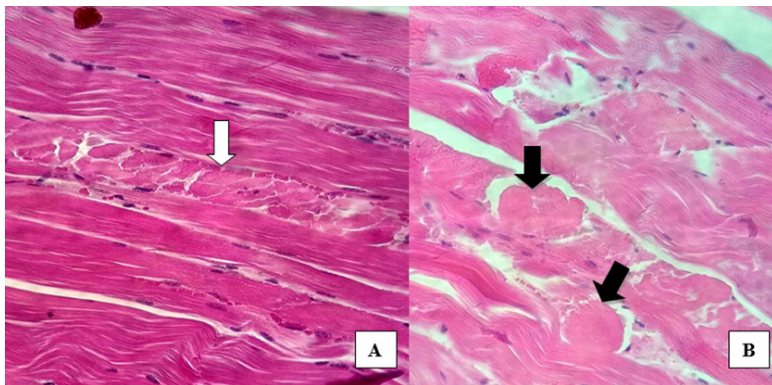


FIGURA 3 – Útero grávido com presença de feto de aproximadamente dez meses. (A) Musculatura esquelética com área esbranquiçada e acúmulo de material gelatinoso (seta). (B) Coração com área esbranquiçada (seta).



Na histopatologia, o músculo cardíaco e esquelético tinham aumento do espaço entre as fibras (edema), degeneração e necrose com alterações nucleares como picnose, cariorexia e cariólise, tumefação das fibras musculares e sarcoplasma eosinofílicos com perda das estriações (necrose segmentar) (Figura 4A), áreas multifocais de fragmentação do sarcoplasma com formação de aglomerados de *debris* celulares dando aspecto de floco (necrose flocular) (Figura 4B) e infiltrado inflamatório piogranulomatoso. Fígado com desorganização dos cordões de hepatócitos, tumefação e vacuolização do citoplasma, acúmulo de eritrócitos dos sinusoides e necrose hepatocelular centrolobular.

FIGURA 4 – (A) Necrose segmentar caracterizada por fibras tumefeitas, sarcoplasmas mais eosinofílicos, homogêneas e com moderada perda das estriações (**seta branca**). (B) Necrose focular com fragmentação do sarcoplasma com formação de aglomerados de *debris* celulares dando aspecto floco (**setas pretas**).



Quando questionada, a empresa produtora da ração de equinos reconheceu o risco de existência de antibióticos ionofóros por erros de fabricação. Nem sempre quando a ração para ruminantes era produzida primeiro o maquinário era desmontado e devidamente higienizado para posterior produção de ração para equinos.

Os antibióticos ionofóros são frequentemente utilizados na Medicina Veterinária como agentes terapêuticos. O consumo da substância pode ser resultado de adição errônea na composição da ração, o uso inadequado ou inadvertido em espécies não alvo, contaminação da premix preparada anteriormente para outra espécie, ingestão acidental, entre outros, são causas de muitas intoxicações, caracterizadas principalmente por miopatias e cardiomiopatias degenerativas (BARROS, 2011). O uso de antibiótico ionofóro não é recomendado para equinos pela alta suscetibilidade a intoxicação, sendo a dose letal de 2-3mg/kg (MATSUOKA, 1976). A ração fornecida para os equinos da propriedade foi contaminada na fabricação posteriormente à produção de premix preparada para ruminantes.

O quadro clínico patológico associado ao histórico sugere intoxicação por antibióticos ionofóros. Barros (2007) corrobora ao citar que casos da intoxicação podem ser suspeitados pelo quadro clínico e achados macroscópicos, acrescentando que o diagnóstico definitivo é realizado por cromatografia qualitativa e quantitativa.

A sintomatologia semelhante apresentada por todos os equinos que ingeriram a ração caracteriza um surto. Todos os animais desenvolveram distúrbios locomotores, sendo mais intensos no potro e na égua gestante. Sinais clínicos atribuídos a alterações musculares associados a quadro algíco abdominal, tais como dos equinos do relato, são típicos dessa intoxicação (BEZERRA *et al.*, 2000; PAVARANI *et al.*, 2011).

Os antibióticos ionofóros atuam na disfunção da membrana celular sobrecarregando o transporte de íons sódio e cálcio intracelular e o efluxo de potássio, promovendo

degeneração celular pela alta concentração de cálcio sarcoplasmático. Na musculatura esquelética, esta alteração iônica resulta em distúrbio locomotor, tremores musculares intermitentes e fraqueza muscular, pois os íons cálcio participam diretamente no processo de transmissão neuromuscular e do equilíbrio da contração muscular (CHOW; RUSSELL, 1990; PEEK *et al.*, 2004).

Van Vleet e Ferrans (1984) sugerem dois mecanismos possíveis para a cardiotoxicidade, a toxicidade de catecolaminas e danos na peroxidase lipídica. A alteração induzida pelas catecolaminas poderia promover a entrada de mais cálcio e causar fenômenos na peroxidação lipídica. O excesso de cálcio induz a disfunções cardíacas como hipercontração, taquicardia e arritmias.

De acordo com fisiopatogenia previamente mencionada, a causa morte decorrente da intoxicação por antibióticos ionóforos ocorre por distúrbios nos músculos esqueléticos intercostais, acessórios e diafragmáticos, além de alterações nos mecanismos contráteis do miocárdio por degeneração das miofibras que agravam a insuficiência respiratória provocada pelas lesões em musculatura esquelética (DOONAN *et al.*, 1989; VAN VLEET; FERRANS, 1984; PAVARANI *et al.*, 2011).

Não há tratamento específico para intoxicação por antibióticos ionóforos. Uma vez diagnosticada a doença, a ração deve ser suspensa (BARROS, 2007). Para minimizar os sinais clínicos, a fluidoterapia foi introduzida para aumentar a eliminação da substância tóxica, e o carvão ativado para diminuir a absorção (BORGES, 2001). A administração de vitamina E e selênio atuam como antioxidantes estabilizando as membranas em tecidos alvos, como musculoesquelético e miocárdio, reduzindo o influxo excessivo de cálcio provocado pela intoxicação. O uso de vitamina E e selênio possui capacidade limitada como antioxidante intracelular para tal estabilização (VAN VLEET; FERRANS, 1984).

Macroscopicamente as lesões encontradas nos três animais necropsiados resumiam-se em áreas multifocais de coloração amarelada a esbranquiçada, edema entre as fâscias na musculatura esquelética do membro pélvico e no miocárdio, petéquias e palidez. Em geral, as lesões macroscópicas concentram-se nestes tecidos-alvos (DECLOEDT *et al.*, 2012) ou são restritas ao coração (DOONAN *et al.*, 1989). Alguns relatos revelaram que animais que desenvolveram sinais clínicos agudos e logo morreram não apresentaram lesões macroscópicas significativas ou pouco evidentes (PEEK *et al.*, 2004).

Necroses do músculo esquelético e cardiomiopatia degenerativa são descritas em intoxicações agudas enquanto insuficiência cardíaca congestiva como sequela de intoxicação crônica (PEEK *et al.*, 2004). Animais com lesão no miocárdio não se recuperam e acabam morrendo por complicações cardíacas (BARROS, 2007).

Neste relato, os animais apresentaram a forma aguda com lesões degenerativas em musculatura esquelética e miocárdio. Possivelmente nos animais que sobreviveram, no quadro agudo da intoxicação podem ter desenvolvido a forma crônica. Entretanto, após o primeiro atendimento não foram obtidas mais informações sobre os animais.

As lesões histológicas visualizadas na musculatura esquelética e cardíaca são típicas da intoxicação por antibióticos ionóforos, incluindo aquelas em que não foram encontradas

lesões macroscópicas aparentes (BEZERRA *et al.*, 2000). A lesão inicial é resultante da hipercontração: o segmento da miofibrila torna-se mais eosinofílico e de diâmetro maior, e o sarcoplasma se torna mais eosinofílico e homogêneo (degeneração hialina). Há perda das estriações e do mionúcleo do segmento degenerado. Este subseqüentemente passa à fase necrótica e se fragmenta, tomando aspecto de flocos (necrose flocular) ou de grânulos (necrose granular). Respostas granulomatosas são visualizadas em fibras necróticas e sujeitas a mineralização por influxo de cálcio como resposta a corpo estranho (BARROS, 2011).

A dose de antibióticos ionofóros e o tempo de permanência no organismo devem ser correlacionados com os sinais clínicos. Uma vez que a dose seja ingerida, acumulam-se no organismo e são absorvidos rapidamente e excretados lentamente. A bile é a principal via de excreção, sendo eliminada principalmente pelas fezes e, em menor quantidade, pela urina (NOVILLA *et al.*, 1992; XAVIER *et al.* 2008).

Miopatias devem ser diferenciadas da intoxicação por antibióticos ionofóros em equinos. Como exemplos, a miopatia por exercício, deficiência de vitamina E e selênio, e intoxicação por *Senna occidentalis*. Em suspeitas de intoxicação por antibióticos ionofóros, é indicada a colheita de amostras de diferentes músculos esqueléticos e coração na necropsia, a fim de caracterizar lesões microscópicas (BEZERRA *et al.*, 2000).

CONCLUSÃO

Evidências de intoxicação por antibióticos ionofóros foram confirmadas através do histórico, sinais clínicos, lesões macroscópicas e microscópicas.

As lesões macroscópicas e microscópicas são compatíveis com intoxicação na forma aguda, que foi possível identificar pela visualização de lesões em musculatura esquelética e cardíaca.

O uso inadvertido de antibióticos ionofóros para espécies não alvo, como equinos, resulta diretamente em grandes prejuízos financeiros por acometer grande população em uma mesma propriedade, além de causar uma morte sofrida aos animais. Por isso, deve-se ter cuidado quanto à procedência do alimento.

REFERÊNCIAS

- BARROS, C. S. L. Intoxicação por antibióticos ionofóros. *In*: RIET-CORREA; SCHILD, A. L.; LEMOS, R. A. A.; BORGES, J. R. *Doenças de ruminantes e equídeos*. 3.ed., v.2. Santa Maria: Pallotti. p.45-50, 2007.
- BARROS, C. S. L. Sistema muscular. *In*: SANTOS, R. F., ALESSI, A. C. *Patologia Veterinária*. São Paulo: Roca. p.697-746, 2011.
- BEZERRA JR, P. S.; ILHA, M. R. S.; LANGOHR, I. M.; BARROS, C. S. L. Intoxicação experimental por monensina em equinos. *Revista Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.20, n.3, p.102-108, 2000.

BORGES, A. S.; SILVA, D. P. G.; GONÇALVES, R. C.; KUCHEMUCK, M. R. G.; CHIACCHIO, S. B.; MENDES, L. C. N.; BANDARRA, E. P. Ionóforos e equinos: uma combinação fatal. *Revista Educação Continuada CRMV-SP*, v.4, n.2, p.33-40, 2001.

BRASIL. Instrução normativa n.13, de 30 de novembro de 2004. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

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

DECLOEDT, A.; VERHEYEN, T.; DE CLERCQ, D.; SYS, S.; VERCAUTEREN, G.; DUCATELLE, R.; DELAHAUT, P.; VAN LOON, G. Acute and long-term cardiomyopathy and delayed neurotoxicity after accidental lasalocid poisoning in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.26, p.1005-1011, 2012.

DOONAN, G. R.; BROWN, C. M.; MULLANEY, T. P.; BROOKS, D. B.; ULMANIS, E. G.; SLANKER, M. R. Monensin poisoning in horses – An international incident. *Canadian Veterinary Journal*, v.30, p.165-169, 1989.

FRANÇA, T. N.; NOGUEIRA, V. A.; YAMASAKI, E. M.; CALDAS, S. A.; TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V. Intoxicação acidental por monensina em ovinos no Estado do Rio de Janeiro. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.29, n.9, p.743-746, 2009.

GABBI, A. M.; CYPRIANO, L.; PICCININ, I. Aspectos microbiológicos e físico-químicos de três rações comerciais sob diferentes condições de armazenamento. *Revista Brasileira de Saúde de Produção Animal*, v.12, n.13, p.784-793, 2011.

HAZLETT, M. J.; HOUSTON, D. M.; MAXIE, M. G.; DREUMEL, T. V.; RAMSEY, J. Monensin/roxarsone contaminated dog food associated with myodegeneration and renal medullary in dogs. *Canadian Veterinary Journal*, v.33, p.749-751, 1992.

LANA, R. P.; RUSSELL, J. B. Efeito da monensina sobre a fermentação e sensibilidade de bactérias ruminais de bovinos sob dietas ricas em volumosos ou concentrado. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v.30, n.1, p.254-260, 2011.

MATSUOKA, T. Evaluation of monensin toxicity in the horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.169, n.10, p.1098-1100, 1976.

MAZZUCATTO, B. C. C.; PAULILLO, A. C.; JUNQUEIRA, O. M. ; ALESSI, A. C. Alterações histopatológicas em músculos e nervos de aves causadas por monensina e roxarsone. *Ars Veterinária*, v.25, n.2, p.79-83, 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.

PAVARINI, S. P.; WOUTERS, F.; BANDARRA, P. M.; SOUZA, F. S.; DALTO, A. G. C.; GOMES, D. C.; CRUZ, C. E. F.; DRIEMEIER, D. Surto de intoxicação por monensina em avestruzes e equinos no sul do Brasil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.31, n.10, p.844-850, 2011.

PEEK, S. F.; MARQUES, F. D.; MORGAN, J.; STEINBERG, H.; ZOROMSKI, D. W.; MCGUIRK, S. Atypical acute monensin toxicosis and delayed cardiomyopathy in Belgian draft horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.18, p.761-764, 2004.

PRESSMAN, B. C.; FAHIM, M. Pharmacology and toxicology of the monovalent carboxylic ionophores. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, v.22, p.465-490, 1982.

- ROZZA, D. B.; CORRÊA, A. M. R.; LEAL, J. S.; BANDARRA, P. M.; GUAGNINI, F. S.; RAYMUNDO, D. L.; DRIEMEIER, D. Intoxicação experimental por monensina em búfalos e bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.27, n.4, p.172-178, 2007.
- SOAVE, G. L. Anticoccidianos em rações. *Revista Eletrônica Nutritime*, v.8, n.1, p.1401-1417, 2011.
- VAN VLEET, J. F.; FERRANS, V. J. Ultrastructural alterations in the atrial myocardium of pigs with acute monensin toxicosis. *American Journal of Pathology*, v.114, p.367-379, 1984.
- XAVIER, F. G.; MARUO, V. M.; SPINOSA, H. S. Toxicologia dos medicamentos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; PALERMO-NETEO, J. *Toxicologia Aplicada à Medicina Veterinária*. Barueri: Manole, p.117-190, 2008.