



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

MAYARA CARDOSO DOS ANJOS

**INTOXICAÇÃO ACIDENTAL POR MONENSINA EM
CAPRINOS**

Londrina
2023

MAYARA CARDOSO DOS ANJOS

**INTOXICAÇÃO ACIDENTAL POR MONENSINA EM
CAPRINOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Augusto Naylor Lisboa

Londrina
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Anjos, Mayara Cardoso dos .

Intoxicação acidental por monensina em caprinos / Mayara Cardoso dos Anjos. - Londrina, 2023.
55 f.

Orientador: Júlio Augusto Naylor Lisboa.

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, 2023.

Inclui bibliografia.

1. cabritos - Tese. 2. ionoforos - Tese. 3. cardiomiopatia - Tese. 4. mionecrose - Tese. I. Lisboa, Júlio Augusto Naylor. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. III. Título.

CDU 619

MAYARA CARDOSO DOS ANJOS

INTOXICAÇÃO ACIDENTAL POR MONENSINA EM CAPRINOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Orientador: Prof. Dr. Júlio Augusto Naylor
Lisbôa
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof^ª Dra. Priscilla Fajardo Valente Pereira
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Selwyn Arlington Headley
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 28 de fevereiro de 2023

O presente trabalho foi realizado no ambulatório de Grandes Animais, no Laboratório de Patologia Clínica e no Laboratório de Patologia Animal do Hospital Veterinário do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Estadual de Londrina como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal pelo Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, sob orientação do Prof. Dr. Júlio Augusto Naylor Lisboa.

Os recursos financeiros para o desenvolvimento do projeto foram obtidos junto a agências e órgãos abaixo relacionados:

1. Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES)
2. PROEX/CAPES número (0529/19)

Dedico este trabalho a meu filho e meu marido.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Júlio Augusto Naylor Lisbôa, pela orientação, pelos ensinamentos repassados durante esses anos de trabalho em conjunto, agradeço também todo cuidado e amizade formada. O senhor nos inspira na arte de ser docente.

À Professora Dra. Priscilla Fajardo Valente Pereira, pela realização de mais um projeto juntas e por ser um pilar muito importante na minha evolução acadêmica. Obrigada pelo carinho e amizade.

Às professoras Dra. Tatiane Cargnin Faccin e Dra. Karina Keller Marques da Costa Flaiban por terem colaborado na produção desse projeto e por todo conhecimento repassado. Agradeço também a toda equipe do Laboratório de Patologia Animal e do Laboratório de Patologia Clínica por me ajudarem na realização dos exames laboratoriais.

Aos professores Dr. Fábio Nelson Gava e Dra. Ana Paula Frederico Rodrigues Loureiro Bracarense por colaborarem para que esse trabalho ficasse ainda mais completo. Agradeço pelos ensinamentos passados e por serem membros da minha banca de qualificação.

Ao produtor e aos funcionários da propriedade rural que nos procuraram e nos receberam para que fosse possível realizar o atendimento e o acompanhamento dos animais intoxicados.

À Lisandra Camargo, pós-graduanda, que além da amizade, me auxiliou em todos os momentos em que precisei e, deixou esses dois anos de parceria ainda melhor.

Aos residentes de Grandes Animais do HV – UEL Victória Depes, Marcela Ribeiro, Allana Bechara por toda a ajuda e auxílio quando precisei durante os atendimentos.

Ao meu marido André Cyrino que além de ser meu parceiro e o amor da minha vida, nunca mediu esforços para me ajudar na realização desse sonho, sem ele nada disso seria possível.

A minha rede de apoio Claudia Anjos, Aparecido Anjos, Suely Anjos, Mayra Carrion, Priscila Cyrino e Carla Cyrino que me apoiaram na decisão de fazer mestrado e me ajudaram nos cuidados com meu filho durante a minha ausência.

Às minhas amadas amigas Patricia Rossi e Jéssica Fachin por equilibrarem minha saúde mental e por me incentivarem durante todos esses anos de amizade.

À CAPES pela concessão da bolsa.

À Universidade Estadual de Londrina e às pessoas envolvidas com o Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, pela oportunidade e dedicação à ciência, muito obrigada.

“A flor que desabrocha na adversidade é a mais rara
e mais bela de todas”.

(Mulan)

ANJOS, Mayara Cardoso. **Intoxicação acidental por monensina em caprinos**. 2023. 55 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2023.

RESUMO

A monensina sódica é o ionóforo mais frequentemente utilizado nas dietas dos ruminantes como promotor de crescimento. Apesar de seus benefícios, efeitos tóxicos já foram comprovados em diversas espécies de animais. Relatos de casos de ocorrência natural não foram encontrados em caprinos e este estudo descreve um surto de intoxicação acidental, caracterizando os achados clínicos, laboratoriais e patológicos. Trinta e sete de 40 cabritos da raça Anglo Nubiana se intoxicaram após receberem ração erroneamente acrescida de monensina sódica e ingerirem a dose tóxica estimada entre 25 e 39 mg/kg PC. A evolução clínica foi acompanhada (n=27), atividades séricas de creatino quinase (CK) e de aspartato aminotransferase (AST) e análise de gases sanguíneos foram determinadas, e exames necroscópicos foram realizados após a morte entre 1 e 8 dias de evolução (n=14). Os sinais clínicos iniciaram a partir de 5 horas após a ingestão e consistiram em hipomotilidade reticulorruminal, apatia, anorexia, taquicardia, arritmia cardíaca, tosse úmida, crepitação pulmonar e traqueal e secreção nasal serosa. Os índices de morbidade e de letalidade foram 92,5% e 62,1%. As atividades de CK e de AST se elevaram, alcançando valores máximos medianos de 10860 U/L e de 1596 U/L, respectivamente, e a acidose metabólica hiperclorêmica foi discreta. As lesões caracterizaram-se por degeneração e necrose de músculos cardíacos e esqueléticos, congestão e edema pulmonar e congestão passiva no fígado. Os cabritos desenvolveram essencialmente cardiomiopatia com insuficiência cardíaca congestiva esquerda e direita. Ao contrário de outras espécies ruminantes a incapacidade funcional muscular esquelética foi pouco frequente. Pode-se concluir que a monensina também é tóxica para caprinos e deve ser utilizada com cautela na sua alimentação.

Palavras-chaves: cabrito, ionóforos, toxicidade, cardiomiopatia, mionecrose.

ANJOS, Mayara Cardoso. **Accidental poisoning by monensin in goats**. 2023. 55 p. Dissertation (master's degree in animal health science) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2023.

ABSTRACT

Sodium monensin is the most frequently used ionophore in ruminant diets as a growth promoter. Despite its benefits, toxic effects have already been proven in several species of animals. Reports of naturally occurring cases have not been found in goats and this study reports an outbreak of accidental poisoning, describing the clinical, laboratory and pathological findings. Thirty-seven of 40 Nubian goats became intoxicated after receiving a diet erroneously added with sodium monensin and ingesting an estimated toxic dose between 25 and 39 mg/kg BW. Clinical evolution was followed (n=27), serum creatine kinase (CK) and aspartate aminotransferase (AST) activities and blood gas analysis were determined, and postmortem examinations were performed between 1 and 8 days of evolution (n=14). Clinical signs started 5 hours after ingestion and consisted of reticulorumen hypomotility, apathy, anorexia, tachycardia, cardiac arrhythmia, wet cough, pulmonary and tracheal crepitus, and serous nasal discharge. Morbidity and lethality rates were 92.5% and 62.1%. CK and AST activities increased, reaching median maximum values of 10860 U/L and 1596 U/L, respectively, and hyperchloremic metabolic acidosis was mild. Lesions were characterized by degeneration and necrosis of cardiac and skeletal muscles, pulmonary congestion and edema, and passive congestion in the liver. The kids essentially developed cardiomyopathy with left and right congestive heart failure. Unlike other ruminant species, skeletal muscle functional disability was infrequent. It can be concluded that monensin is also toxic to goats and should be used with caution in their diet.

Keywords: kids, ionophores, toxicity, cardiomyopathy, myonecrosis.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Surto de intoxicação accidental por monensina em caprinos. A. Coração com áreas de necrose cinco dias após a intoxicação. B. Corte transversal do coração, com áreas multifocais a coalescentes de necrose no miocárdio oito dias após a intoxicação. C. Musculatura esquelética com áreas de necrose seis dias após a intoxicação. D. Fígado com congestão passiva sete dias após a intoxicação. 43
- Figura 2** – Surto de intoxicação accidental por monensina em caprinos. A. Perda de cardiomiócitos e substituição por tecido conjuntivo fibroso oito dias após a intoxicação. Hematoxilina e eosina. Barra=100 µm. B. Perda de cardiomiócitos e substituição por tecido conjuntivo fibroso oito dias após a intoxicação. Hematoxilina e eosina. Barra=50 µm. C. Degeneração e necrose multifocal a coalescente em musculatura esquelética quatro dias após a intoxicação. Hematoxilina e eosina. Barra=50 µm. D. Regeneração em fibras musculares esqueléticas oito dias após a intoxicação. Hematoxilina e eosina. Barra=20 µm..... 45

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Descrição do início e duração dos sinais clínicos apresentados pelos cabritos com intoxicação acidental por monensina..... 39
- Tabela 2** – Variação dos valores medianos (P₂₅ e P₇₅) das atividades das enzimas creatino quinase (CK) e aspartato aminotransferase (AST) no soro sanguíneo de caprinos com intoxicação acidental por monensina..... 40
- Tabela 3** – Valores médios e desvio padrão ($x \pm s$) de pH, pressão parcial de dióxido de carbono (pCO₂), concentração de bicarbonato (HCO₃⁻), excesso de bases (BE), sódio (Na⁺), potássio (K⁺), cloretos (Cl⁻), ânion gap (AG), diferença de íons fortes (SID₃), lactato L e glicose no sangue venoso de caprinos intoxicados acidentalmente por monensina..... 40
- Tabela 4** – Distribuição das lesões macroscópicas encontradas em cabritos com intoxicação acidental por monensina 41
- Tabela 5** – Intensidade e distribuição das lesões histopatológicas de cabritos com intoxicação acidental por monensina. 44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AI	Antibióticos Ionóforos
AG	<i>Anion Gap</i>
AST	Aspartato Aminotransferase
ATPase	Adenosinatrifosfatases
BE	<i>Base excess</i>
Ca ⁺	Cálcio
CK	Creatino quinase
Cl ⁻	Cloreto
DL ₅₀	Dose Letal Mediana
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
K ⁺	Potássio
Na ⁺	Sódio
NRC	<i>National Research Council</i>
PC	Peso Corporal
pCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono
PIB	Produto Interno Bruto
SID	<i>Strong ion difference</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1	IONÓFOROS	16
2.2	MECANISMO DE AÇÃO.....	17
2.3	TOXICIDADE	19
2.4	DOSE TÓXICA	20
2.5	SINAIS CLÍNICOS.....	20
2.6	PATOLOGIA CLÍNICA	22
2.7	ACHADOS PATOLÓGICOS	23
2.8	DIAGNÓSTICO	25
2.9	TRATAMENTO.....	26
2.1	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	27
3	REFERÊNCIAS	28
5.	OBJETIVOS	33
5.1	OBJETIVO GERAL	33
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
6	ARTIGO – INTOXICAÇÃO ACIDENTAL POR MONENSINA EM CAPRINOS	34
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
8	CONCLUSÃO	55

1 1 INTRODUÇÃO

2 O agronegócio possui grande importância econômica para o Brasil e representa
3 aproximadamente 26,5% do Produto Interno Bruto (PIB) do país. A pecuária é uma das
4 atividades econômicas mais importante e, em 2022, o valor bruto arrecadado por ela foi
5 entorno de 344,76 bilhões de reais (BRASIL, 2022). A produção animal, cada vez mais, vem
6 procurando alternativas para aumentar seu processo de intensificação, visando melhorar os
7 índices produtivos de maneira sustentável. Uma das principais ferramentas utilizadas nesse
8 processo é o uso de aditivos alimentares que são capazes de manipular o metabolismo do
9 rúmen e melhorar o aproveitamento dos nutrientes, além de diminuir os impactos da pecuária
10 ao meio ambiente pela menor emissão de gases produzidos pelos animais. Dentre os aditivos,
11 os ionóforos são os mais utilizados na nutrição dos ruminantes (SOUZA et al., 2018).

12 Os antibióticos ionóforos (AI) são administrados em diversas espécies de animais
13 e possuem a capacidade de agir como antimicrobianos, promotores de crescimento,
14 reguladores do pH ruminal e coccidiostáticos (NOGUEIRA; FRANÇA; PEIXOTO, 2009). Os
15 ionóforos são considerados seguros e eficazes. Na medicina veterinária os principais
16 utilizados são: a monensina, a lasalocida e a salinomocina (RODER, 2011).

17 Embora o uso terapêutico dos AI seja aprovado, o consumo de quantidades
18 excessivas pode resultar em intoxicação acidental. Episódios de toxicoses ocorrem por:
19 inadequada homogeneização do antibiótico à ração, pelo erro no cálculo das dosagens, pelo
20 uso em espécies sensíveis e pelo consumo concomitante com fármacos que potencializam a
21 sua ação (ENSLEY, 2020).

22 Os casos de intoxicação por monensina têm sido descritos em diversas espécies
23 como: bovinos (GONZALES; HERMAN; GREGORY, 2005; ROZZA et al., 2007;
24 RESENDE et al., 2015; BRITO et al., 2020), equinos (DOONAN et al., 1989; PAVARINI et
25 al., 2011; GY et al., 2020), ovinos (NATION; CROWE; HARRIES, 1982; BOURQUE;
26 SMART; WOBESER, 1986; JONES, 2001; SOUZA et al., 2008; FRANÇA et al., 2009;
27 SALVADOR et al., 2009; RESENDE et al., 2015; SILVA et al., 2016; ROMERO et al.,
28 2018), búfalos (ROZZA et al., 2006; BENCE et al., 2018; GARCIA et al., 2020; SILVA et
29 al., 2022) e suínos (MISKIMINS; NEIGER, 1996). Em caprinos, a intoxicação espontânea
30 por monensina ainda não foi relatada. As informações sobre a toxicose nessa espécie são
31 escassas, existe apenas dois estudos feitos com a indução de intoxicação experimental por
32 monensina em cabras (DALVI; SAWANT, 1990; DELJOU et al., 2014).

1 2 REFERENCIAL TEÓRICO

2 2.1 IONÓFOROS

3

4 Os ionóforos são produzidos a partir da fermentação principalmente do
5 *Streptomyces* spp.; são classificados como antibióticos porque possuem capacidade de agir
6 como antimicrobianos (GONZALES; MELLO; CAFÉ, 2012). A descoberta dos AI ocorreu
7 por volta de 1951 (BERGER et al., 1951) e o nome de ionóforo foi estabelecido pela sua
8 capacidade de se ligar e de transportar íons pelas membranas biológicas (PRESSMAN et al.,
9 1967). Os AI são divididos em duas subclasses: os ionóforos neutros que são altamente
10 tóxicos e, os carboxílicos que são os mais utilizados. Atualmente, existem sete ionóforos
11 carboxílicos que são aprovados para o uso na produção de diversos animais: a monensina
12 (Coban[®] ou Rumensin[®]), a lasolocida (Avatec[®]), a salinomicina (Bio-Cox[®] ou Sacox[®]), a
13 nasarina (Monteban[®]), a maduramicina (Cygro[®]) e a semduramicina (Aviax[®]) (EKINCI;
14 CHLODOWSKA; OLEJNIK, 2023). No Brasil, o uso de aditivos é permitido com eventuais
15 restrições para atender exigências de alguns países importadores (GONÇALVES et al., 2012).
16 O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento autoriza a utilização da monensina
17 como aditivo na alimentação de ruminantes e as regras de seu uso estão dispostas na
18 Normativa nº 13/04 (MAPA, 2017). Há disponível no mercado atual cinco produtos
19 comerciais: Rumefort[®], Rumitec[®], Rumensin[®], Poulcox[®] e Monensina Tortuga[®] (SCHADE
20 et al., 2022).

21 Originalmente aditivos ionóforos foram desenvolvidos para melhorar a eficiência
22 da conversão alimentar dos bovinos e seu uso foi aprovado em 1976 nos EUA
23 (VALADARES FILHO; PINA, 2006). Os ionóforos são capazes de alterar o padrão de
24 fermentação dos alimentos no rúmen pela seleção de bactérias produtoras de ácido
25 propiônico, aumentando a sua concentração e, inibem as bactérias produtoras de metano,
26 hidrogênio e de ácidos acético, láctico e butírico. Os produtos gerados durante o metabolismo
27 das bactérias melhoram: a digestibilidade dos nutrientes e o desempenho dos animais
28 (GONÇALVES et al., 2012). Além disso, ao inibir as bactérias produtoras de ácido láctico, os
29 ionóforos podem ajudar a reduzir a incidência de acidose, pelo aumento do pH ruminal e
30 diminuir a ocorrência de timpanismo (ENSLEY, 2020). Acredita-se que o uso dos ionóforos
31 melhora a conversão alimentar em 10 a 20%, diminui o consumo da ração em
32 aproximadamente 10% e reduz a degradação de proteína dietética no rúmen para que se tenha
33 um melhor aproveitamento dela no intestino delgado. Ademais, o uso dos ionóforos traz

1 benefícios para o meio ambiente, porque diminui a excreção de compostos nitrogenados e
2 emissão de metano produzidos pelos animais (RODER, 2011).

3 Em 1967, foi descoberta a atividade anticoccidiana da monensina (AGTARAP et
4 al., 1967). A coccidiose é uma doença que acomete quase todos os animais vertebrados,
5 existem diversas espécies específicas de coccídeos para cada hospedeiro (CHAPMAN;
6 JEFFERS; WILLIANS, 2010). De acordo com Registro de Aditivos alimentares da União
7 Europeia, a monensina, a salinomicina, a lasalocida, a semduramicina e a nasarina podem ser
8 utilizadas no tratamento de coccidiose em frangos (EKINCI; CHLODOWSKA; OLEJNIK,
9 2023). Em bovinos, o tratamento com monensina, salinomicina e lasolocida pode diminuir as
10 manifestações clínicas e a eliminação de oocistos (ENSLEY, 2020). Em ovinos e caprinos, os
11 únicos ionóforos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para controle da
12 coccidiose são: a lasalocida e a monensina. Além disso, esses aditivos nessa espécie ajudam a
13 aumentar o ganho de peso, melhorar a eficiência alimentar, diminuir a incidência de gases
14 livres e prevenir a toxemia da prenhez, uma vez que eles aumentam a fermentação do ácido
15 propiônico produzindo ainda mais os precursores de glicose (GURUNG et al., 2021).

17 2.2 MECANISMO DE AÇÃO

18
19 Os ionóforos são ácidos orgânicos fracos, que formam complexos
20 lipossolúveis com cátions para facilitar o transporte de íons pela membrana celular. O influxo
21 de íons intracelular causa desequilíbrio iônico que resulta em distúrbios celulares fisiológicos
22 e morfológicos (HALL, 2004). As estruturas tridimensionais da monensina, e salinomicina
23 confere uma certa seletividade catiônica (sódio e potássio), enquanto a lasolocida forma um
24 dímero e, essa configuração mais aberta permite a ligação de uma variedade de cátions
25 monovalentes e divalentes (RODER, 2011). A monensina, por exemplo, é classificada como
26 ionóforo seletivo de Na^+ , a salinomicina e a nasarina têm preferência pelo íon monovalente
27 K^+ , já a lasalocida possui afinidade semelhante para os íons de Na^+ e de Ca^{++} (NOGUEIRA;
28 FRANÇA; PEIXOTO, 2009).

29 O transporte de íons e a mudança no gradiente iônico são responsáveis pelo efeito
30 terapêutico do uso dos ionóforos nas modificações na microbiota ruminal e na melhoria da
31 eficiência alimentar (NOGUEIRA; FRANÇA; PEIXOTO, 2009). Os ionóforos geralmente
32 são bacteriostáticos e inibem as bactérias Gram-positivas. As bactérias Gram-negativas
33 possuem uma certa resistência aos ionóforos. Isso acontece porque seus canais de passagem
34 de proteínas (porinas) possuem tamanho limite de aproximadamente 600 daltons (Da). A

1 maioria dos ionóforos são maiores que 600 Da, conseqüentemente, eles não conseguem
2 realizar a passagem pelos canais dessas bactérias e agir sobre elas (VALADARES FILHO;
3 PINA, 2006).

4 Durante o funcionamento normal das células bacterianas, há uma troca ativa (via
5 ATPase) pela da membrana que proporciona o influxo de íons K^+ e o efluxo de íons H^+ , com
6 objetivo de manter o pH alcalino. Além de ajudar no tamponamento intracelular, as altas
7 concentrações internas de íons K^+ também são necessárias para manter a síntese proteica
8 (RUSSELL; STROBEL, 1989). A monensina ao fazer a ligação com íon de Na^+ , transporta-o
9 para dentro da célula e, em resposta à translocação desse íon, há o efluxo inicialmente de íons
10 de H^+ e posteriormente de íons de K^+ (NOVILLA, 2018). A redução da concentração
11 intracelular de K^+ resulta em acúmulo de H^+ diminuindo o pH intracelular (NOVILLA, 2018;
12 RUSSELL; STROBEL, 1989) Para manter o equilíbrio, a célula precisa ativar o transporte
13 celular e dissipar os íons de H^+ e de Na^+ , mas esse processo requer energia e para cada próton
14 transportado há o gasto de 1ATP. O funcionamento da bomba iônica fica prejudicado pela
15 baixa reserva energética que provoca o acúmulo de cátions dentro da célula, isso permite a
16 entrada da água por osmose e, a célula fica edemaciada até que ela se rompe e ocorre morte
17 celular das bactérias (RUSSELL; STROBEL, 1989). O tipo de dieta pode interferir na ação da
18 monensina. Animais que recebem base alimentar com volumoso possuem maior número de
19 bactérias Gram-negativas, enquanto os que recebem maior quantidade de concentrado
20 apresentam maior número de bactérias Gram-positivas na microbiota ruminal. Espera-se
21 então, que o uso da monensina tenha um melhor efeito em dietas com maior porcentagem de
22 concentrado (SOUZA et al., 2018).

23 Existem várias teorias para explicar o modo de ação dos ionóforos como
24 coccidiostático. Há uma hipótese que os AI possam causar vacuolização e inchaço intracelular
25 nos esporozoítos de *Eimeria Tenella* (SMITH; STROUT, 1979; 1980). A célula fica
26 edemaciada porque os aditivos provocam o acúmulo de íons Na^+ no interior da célula do
27 parasita, permitindo a entrada de água por osmose, de tal maneira que provoque seu
28 rompimento (SMITH; STROUT, 1979). Outra hipótese alternativa, é que a abolição nos
29 gradientes dos íons pela membrana da célula hospedeira, inibe o transporte ativo de
30 carboidratos e priva o parasita em obter os nutrientes necessários para seu desenvolvimento
31 (CHAPMAN; JEFFERS; WILLIANS, 2010). Ademais, a monensina pode interferir na
32 localização de uma proteína de membrana do parasita e impedir a invasão dos esporozoítos na
33 célula do hospedeiro (COCHO et al., 2007). Os antibióticos ionóforos atuam nas fases mais
34 precoces de multiplicação dos parasitas, não tendo efeito sobre as formas sexuadas, que são

1 mais patogênicas (CHAPMAN; JEFFERS; WILLIANS, 2010).

2 3 2.3 TOXICIDADE DA MONENSINA

4
5 Os ionóforos usados atualmente na pecuária são seguros e eficazes quando
6 prescritos em dosagens corretas e utilizados em espécies-alvo. A intoxicação geralmente
7 ocorre devido a um erro na mistura da ração com aditivo ou pelo consumo do produto na
8 forma concentrada com quantidade insegura de ionóforos (NOGUEIRA; FRANÇA;
9 PEIXOTO, 2009). O uso acidental em espécies sensíveis também pode predispor reações
10 adversas, como acontece no caso das intoxicações em: cavalos, cães, coelhos, avestruzes,
11 camelos, veados, búfalos e humanos (NOVILLA, 2018). A associação de AI com outros
12 fármacos que possam potencializar os seus efeitos tóxicos também deve ser evitada como:
13 tiamulina, oleandomicina, cloranfenicol, eritromicina e sulfonamidas (NEWHARD; BAYNE;
14 PASSLER, 2021).

15 A ingestão acidental em doses elevadas faz com que a monensina tenha um efeito
16 tóxico sobre a membrana das células dos mamíferos e das aves (NOGUEIRA; FRANÇA;
17 PEIXOTO, 2009). Da mesma forma que a monensina interage com as células dos
18 microrganismos, ela pode interferir na regulação iônica da membrana celular (Na^+ , K^+ e Ca^{++})
19 e provocar distúrbios nas células dos animais. O dano celular pode ocorrer pelo aumento do
20 influxo de água em resposta a altas concentrações de Na^+ , deixando as organelas edemaciadas
21 até o momento em que elas se rompem (RODER, 2011). A alta concentração de Na^+
22 intracelular pode desencadear a liberação de Ca^{++} dos estoques intracelulares. Essa elevação
23 de Ca^{++} pode predispor a ativação de várias enzimas como: fosfolipases que são responsáveis
24 em causar danos à membrana; proteases, que podem clivar as proteínas de membrana e do
25 citoesqueleto; endonucleases, que provocam a fragmentação da cromatina e o do DNA; e
26 trifosfatases, de adenosina que são enzimas que catalisam o ATP e aceleram sua depleção.
27 Além disso, o aumento dos níveis de Ca^{++} pode promover a ativação das caspases que
28 aumentam a permeabilidade mitocondrial, resultando no comprometimento da fosforilação
29 oxidativa e da geração de ATP (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013). Todo esse desequilíbrio
30 da célula resulta em necrose. As células do miocárdio e dos músculos esqueléticos são as mais
31 afetadas, provavelmente isso pode estar correlacionado a sua alta atividade metabólica
32 (EKINCI; CHLODOWSKA; OLEJNIK, 2023).

33

2.4 DOSE TÓXICA DE MONENSINA

As dosagens terapêuticas e tóxicas são variáveis conforme a espécie animal. Para bovinos, caprinos e ovinos a dose terapêutica recomendada de monensina é de 1mg/kg de peso corporal, por via oral, com intervalo de 24 horas (CONSTABLE et al., 2017). Com relação a toxicidade aguda dos ionóforos em animais domésticos há indícios que os equinos são os mais susceptíveis a intoxicação por ionóforos e as aves são as mais resistentes. Os equinos possuem menor eficiência catalítica dos ionóforos, o que explica sua maior susceptibilidade a intoxicação quando comparado com as outras espécies (NOVILLA, 2018).

O uso de estimativas da dose letal mediana (DL₅₀) fornece um guia geral na identificação das doses que são potencialmente tóxicas para cada espécie. Em bovinos a DL₅₀ é de 20 a 80 mg/kg, em suínos é 16,7g mg/kg, em cavalos é 1 a 3 mg/kg, ovinos é 11,9 mg/kg e em caprinos é 26,4mg/kg (HALL, 2004; CONSTABLE et al., 2017; NOVILLA, 2018; EKINCI; CHLODOWSKA; OLEJNIK, 2023).

2.5 SINAIS CLÍNICOS

A apresentação clínica da intoxicação por AI depende da espécie acometida, do ionóforo utilizado e da dose ingerida (RODER, 2011). O início dos sinais clínicos pode ser agudo ou mais tardio (semanas ou meses) (NOVILLA, 2018). A ingestão de altas concentrações de ionóforos, geralmente, predispõe a apresentação de sinais clínicos agudos em 6-24 horas após a ingestão (NOGUEIRA; FRANÇA; PEIXOTO, 2009). No entanto, a ingestão crônica de baixas doses também podem causar lesões musculares irreversíveis (HALL, 2004).

A anorexia, parcial ou completa, é o sinal clínico mais frequentemente relatado em todas as espécies (NOVILLA, 2018), mas existem outras manifestações clínicas que também são comumente encontrados nas intoxicações agudas como: diarreia, dispneia, depressão, fraqueza muscular, ataxia, decúbito e morte (BARROS, 2001; HOVDA, 2015). Após sobreviverem ao período agudo, os animais podem desenvolver sinais de insuficiência cardíaca congestiva e apresentar alterações clínicas como: edema periférico, distensão da veia jugular com pulso positivo, taquicardia (CONSTABLE et al., 2017; NOVILLA, 2018). As arritmias e a auscultação de sopros cardíacos resultantes da dilatação ventricular também podem ser observadas (NEWHARD; BAYNE; PASSLER, 2021). Nesses casos a morte pode ocorrer mais tardiamente em semanas ou meses após a intoxicação e geralmente está

1 associada ao exercício (BARROS, 2001).

2 A espécie equina é a mais sensível a intoxicação por ionóforos e os sinais clínicos
3 normalmente aparecem 24h após a exposição ao antibiótico (HOVDA, 2015). Durante a fase
4 aguda os equinos podem apresentar: diarreia, sudorese e sinais de desconforto semelhante aos
5 quadros de síndrome cólica, porém está mais correlacionado com as alterações provocadas
6 pela miosite do que por danos no trato gastrointestinal (PAVARINI et al., 2011). Outros
7 sintomas também são observados quando os animais apresentam miopatia dos músculos
8 esqueléticos como: anorexia, depressão, andar incoordenado, respiração laboriosa, febre,
9 decúbito e mioglobínúria (BARROS, 2001). Os sinais de insuficiência cardíaca não são tão
10 evidentes no início da intoxicação, porém os equinos sobreviventes podem apresentar mau
11 desempenho durante meses devido a cardiomiopatia (CONSTABLE et al., 2017).

12 Ao contrário dos equinos, as aves são a espécie mais resistente aos antibióticos
13 ionóforos. A intoxicação pode ocorrer por erros na dosagem ao fornecer esses aditivos e os
14 sinais clínicos mais frequentes são: anorexia, diarreia, sonolência, decúbito, queda na
15 produção de ovos, paralisia e até mesmo morte (NOVILLA, 2018). Em suínos a morte pela
16 intoxicação pode ocorrer em 6h após a ingestão dos ionóforos e está associada a presença de:
17 dispneia, anorexia, ataxia, paresia, mioglobínúria, cianose, diarreia e timpanismo
18 (MISKIMINS; NEIGER, 1996; CONSTABLE et al., 2017).

19 Em bovinos, os sintomas de intoxicação podem surgir entre 18 horas e 4 dias,
20 dependendo da quantidade ingerida (BARROS, 2001). As principais manifestações clínicas
21 observadas são: anorexia, diarreia, tremores, ataxia, fraqueza muscular, andar arrastando
22 pinças, taquicardia e hipomotilidade reticulorruminal (RODER, 2011; RESENDE et al., 2015;
23 NOVILLA, 2018; BRITO et al., 2020; ENSLEY, 2020). Os bubalinos intoxicados
24 manifestam os mesmos sinais clínicos de intoxicação que os bovinos, porém são muito mais
25 sensíveis como já foi documentado em alguns trabalhos (ROZZA et al., 2006; 2007; GARCIA
26 et al., 2020; SILVA et al., 2022).

27 De maneira geral os ovinos apresentam sinais clínicos semelhantes aos outros
28 ruminantes (NATION et al., 1982; BOURQUE et al., 1986; JONES, 2001; SOUZA et al.,
29 2008; FRANÇA et al., 2009; SALVADOR et al., 2009; RESENDE et al., 2015; SILVA et al.,
30 2015; ROMERO et al., 2018). Em alguns casos, a presença de sinais respiratórios tem sido
31 notada como: dispneia, corrimento nasal e tosse úmida (JONES, 2001). Há descrição na
32 literatura, de que eles também possam apresentar sinais neurológicos agudos como:
33 hiperestesia, tremores de cabeça, desaparecimento do reflexo pupilar, convulsões que pode
34 culminar em morte (BARROS, 2001; CONSTABLE et al., 2017), no entanto esses sinais não

1 são tão comumente encontrados. Em caprinos, as informações sobre intoxicação por ionóforos
2 são escassas. Um estudo feito com indução de intoxicação experimental por monensina em
3 cabras adultas, observou que a exposição ao antibiótico na dose 13 mg/kg de peso corporal,
4 por via oral durante cinco dias, causou diarreia, taquicardia, hipomotilidade reticulorruminal e
5 diminuição significativa da temperatura corporal durante os primeiros quatro dias do
6 experimento. As cabras se mantiveram vivas e, no décimo dia após ingestão do AI, elas foram
7 eutanasiadas para identificação das lesões anatomopatológicas causadas pelo medicamento
8 (DELJOU et al., 2014).

9 10 2.6 PATOLOGIA CLÍNICA

11
12 Os ionóforos são capazes de provocar danos na musculatura esquelética e cardíaca
13 o que resulta no aumento dos valores séricos das enzimas plasmáticas como: creatino quinase
14 (CK), aspartato aminotransferase (AST), lactato desidrogenase (LDH) (RODER, 2011;
15 NOVILLA, 2018; NEWHARD; BAYNE; PASSLER, 2021).

16 A determinação das concentrações de CK e AST combinadas é interessante
17 porque ajuda na identificação do curso da mionecrose, ou seja, se ela está ativa ou não. A CK
18 é uma enzima liberada mais inicialmente e o pico da sua atividade sérica ocorre cerca de 4 a
19 6h após o início do dano muscular. A elevação da sua concentração significa que a
20 mionecrose está ativa ou que ela foi recentemente iniciada. As elevações nas atividades
21 enzimáticas de AST são mais tardias, com pico de atividade podendo ocorrer em 24 a 48h e,
22 esse aumento pode ser mantido durante semanas após início das lesões de mionecrose.
23 Quando se tem uma elevação nos valores de AST e os valores de CK estão diminuídos ou
24 dentro da normalidade, significa que a mionecrose já não está mais ativa (HOFFMAN;
25 SOLTER, 2008). Essas mudanças nos valores enzimáticos ajudam a monitorar a progressão e
26 recuperação do dano muscular causado pelos ionóforos (NOGUEIRA; FRANÇA; PEIXOTO,
27 2009). O aumento de CK e AST nos casos de intoxicação por monensina já foram relatados
28 em diversas espécies (RESENDE et al., 2015; ROMERO et al., 2018; BRITO et al., 2020;
29 GARCIA et al., 2020; SILVA et al., 2022).

30 Existem alguns biomarcadores que podem auxiliar o diagnóstico de lesões de
31 necrose no miocárdio, como por exemplo, as Troponinas (cTnI e cTnT) que possuem alta
32 sensibilidade e especificidade para identificação temporária do dano no miocárdio (O'BRIEN,
33 2008). Por outro lado, a isoenzima MB da CK também pode ser utilizada para identificação de
34 lesões cardíacas. A cinética sérica da CK-MB fornece informações sobre a extensão e o

1 momento da lesão cardíaca, seu aumento ocorre entre 3-5 horas após o início da injúria e
2 atinge o pico em 16-20 horas. Estudos demonstram que as troponinas por serem um
3 biomarcador mais específico devem substituir a CK-MB que era considerada como “padrão
4 ouro” para diagnóstico lesões no miocárdio (NIGAM, 2007).

5 O aumento das atividades enzimáticas de LDH, também tem sido correlacionado
6 com lesões musculares por necrose e com uma variedade de doenças hepáticas. As atividades
7 dessa enzima está presente em diversos tecidos, portanto não determina em qual órgão
8 específico está lesão (HOFFMAN; SOLTER, 2008). Os níveis de fosfatase alcalina (FA) e
9 bilirrubina total também podem estar elevados, enquanto os níveis séricos de cálcio e potássio
10 estão mais baixos (NOVILLA, 2018). As alterações hematológicas, por sua vez, não são tão
11 frequentes como resposta primária ou direta à intoxicação por ionóforos (NOGUEIRA;
12 FRANÇA; PEIXOTO, 2009; NOVILLA, 2018).

13

14 2.7 ACHADOS PATOLÓGICOS

15 As lesões anatomopatológicas provocadas pelos AI são mais evidentes nos animais
16 que sobrevivem um período mais longo do que 24 horas após a sua ingestão (HALL, 2004).
17 Isso acontece porque existe uma sequência de mecanismos bioquímicos que precedem a
18 morte celular. Primeiramente os agentes nocivos causam uma disfunção celular que pode ser
19 reversível. Caso a célula continue recebendo esses estímulos, ela sofre alterações que
20 transformam a lesão em irreversível e resulta na morte celular. Na evolução das lesões, as
21 alterações morfológicas microscópicas precedem as lesões macroscópicas (KUMAR;
22 ABBAS; ASTER, 2013). Nos casos de morte súbita, a ausência de lesões não é incomum e
23 isso não descarta a possibilidade de intoxicação (RODER, 2011).

24 Em geral, os tecidos-alvos danificados pelos ionóforos são: musculatura
25 esquelética e cardíaca (BARROS, 2001; HALL, 2004; NOVILLA, 2018). As alterações
26 macroscópicas encontradas na musculatura esquelética e no miocárdio consistem em áreas ou
27 estrias branco-amareladas focalmente extensas ou difusas (HALL, 2004; RODER, 2011;
28 NOVILLA, 2018; ENSLEY, 2020; EKINCI; CHLODOWSKA; OLEJNIK, 2023). Na
29 histopatologia a musculatura apresenta fragmentação de feixes com hialinização do
30 sarcoplasma, tumefação, ausência de estriações longitudinais e transversais e presença de
31 picnose nuclear (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013). A necrose hialina pode ser identificada
32 pela perda da forma poligonal nos cortes transversais, as miofibras ficam arredondadas,
33 tumefeitas e marcada com eosinofilia. A fragmentação do sarcoplasma predispõe a formação
34 de aglomerados de detritos eosinofílicos irregulares, descrevendo uma necrose flocular, essas

1 alterações foram encontradas em diversas espécies de animais (ROZZA et al., 2007; SOUZA
2 et al., 2008). Durante o processo de necrose há a liberação de peptídeos das células mortas,
3 aumentando a proliferação de células satélites e de infiltrados inflamatório. As células
4 satélites ajudam no processo de regeneração como fontes de núcleos para que ocorra mitose e
5 formar mionúcleos necessários para produção de sarcoplasma (KUMAR; ABBAS; ASTER,
6 2013). Nos animais que sobrevivem ao período agudo da intoxicação, as fibras musculares
7 esqueléticas se regeneram rapidamente e podem cicatrizar em cerca de um mês (NOVILLA,
8 2018). As fibras cardíacas não se regeneram, ocorrendo substituição das células perdidas por
9 tecido conjuntivo fibroso, como já foi observado em ovinos (FRANÇA et al., 2009).

10 A cardiomiopatia degenerativa estabelecida pela intoxicação pelos AI faz com o
11 animal desenvolva insuficiência cardíaca congestiva (ICC). O mau funcionamento cardíaco
12 gera lesões secundárias, reduz o débito cardíaco, que, por sua vez, ativa o sistema renina-
13 angiotensina-aldosterona para aumentar a pós-carga e, aumenta a resistência arterial que
14 predispõe ao edema pulmonar (NEWHARD; BAYNE; PASSLER, 2021). Dependendo da
15 gravidade do dano cardíaco, outras lesões secundárias a ICC também são diagnosticadas
16 como: dilatação cardíaca e hidropericárdio, acúmulos de líquidos nas cavidades torácicas e
17 abdominal (NOVILLA, 2018).

18 As lesões em tecidos hepáticos, renais ou nervosos também podem ocorrer nos
19 casos de intoxicação em diferentes espécies (RODER, 2011). Existem evidências de que a
20 monensina tem efeito hepatotóxico (DALVI; SAWANT, 1990). No entanto, as lesões
21 hepáticas ocorrem, predominantemente, pela congestão hepática secundária à ICC (ENSLEY,
22 2020). A necrose centrolobular se estabelece pela hipóxia secundária à estase da veia central
23 e dos sinusoides. Se essa congestão hepática passiva se mantiver crônica, as regiões centrais
24 dos lóbulos hepáticos são vistas macroscopicamente e o fígado apresenta uma coloração
25 castanho-amarela (fígado em noz-moscada) (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013). Nos rins, a
26 nefrose tubular com cilindros ocorre como resultado da excreção da mioglobina liberada da
27 musculatura danificada (HALL, 2004). A neuropatia periférica foi relatada na intoxicação de
28 alguns ionóforos lasalocida e salinomicina (RODER, 2011), mas não é um achado comum nas
29 intoxicações por monensina.

30 De acordo com a literatura as lesões em musculatura cardíaca e esquelética são
31 encontradas nas mesmas proporções nos bovinos e ovinos (HALL, 2004; SOUZA et al., 2008;
32 RODER, 2011; RESENDE et al., 2015; SILVA et al., 2016; NOVILLA, 2018; BRITO et al.,
33 2020). Em dois relatos de intoxicações em ovinos, as lesões em musculatura esquelética
34 foram mais evidentes (NATION, 1982; SALVADOR et al., 2009). No entanto, isso não é um

1 padrão sempre, porque lesões cardíacas foram mais pronunciadas em um outro relato nessa
2 mesma espécie (FRANÇA et al., 2009). Em bovinos, as lesões cardíacas também podem ser
3 marcantes e predispor a ocorrência de alterações secundárias a ICC: edema de peito,
4 hidropericárdio, hidrotórax, ascite e fígado em noz-moscada (BARROS, 2001; NOGUEIRA;
5 FRANÇA; PEIXOTO, 2009; CONSTABLE et al., 2017).

6 Nos equinos o coração tende a ser órgãos mais afetado pela toxicose (BARROS,
7 2001; HALL, 2004; RODER, 2011; NOVILLA 2018; CONSTABLE et al., 2017). Mas há
8 relato que a miopatia degenerativa da musculatura esquelética também é relevante nos casos
9 de intoxicação nessa espécie (PAVARINI et al.,2011). Nos suínos e nos cães, as lesões
10 músculo esquelético são mais evidentes (NOVILLA et al., 2018). Os relatos recentes de
11 intoxicação em búfalos indicam que não há predominância de lesão cardíaca ou esquelética
12 (BENCE et al., 2018; SILVA et al., 2022). Em contrapartida, nessa mesma espécie, há um
13 estudo que observou predominância de lesões no miocárdio (ROZZA et al., 2006) e, um outro
14 notou lesões mais acentuadas em musculatura esquelética (GARCIA et al., 2020). O único
15 estudo feito com intoxicação em caprinos relatou que as lesões em musculatura cardíacas e
16 esqueléticas estavam presentes na mesma proporção. As cabras apresentavam edema
17 pulmonar; derrames pleurais, pericárdios e peritoneais discretos; congestão hepática e renal;
18 necrose em miocárdio e nos músculos esqueléticos. A histopatologia revelou que havia
19 necrose coagulativa grave em músculo esquelético associado à infiltrado inflamatório com
20 células mononucleares e o músculo cardíaco continha acentuada degeneração e necrose
21 multifocal (DELJOU et al., 2014).

22 23 2.8 DIAGNÓSTICO

24
25 A suspeita de intoxicações por ionóforos pode ocorrer nos casos em que há
26 presença de sinais clínicos consistentes de intoxicação iniciados após a alimentação. O
27 diagnóstico é feito pela epidemiologia, pela identificação de sinais clínicos, pelas alterações
28 anatomopatológicas observadas e pela presença do antibiótico no alimento ingerido pelos
29 animais (NOGUEIRA; FRANÇA; PEIXOTO, 2009).

30 Os exames laboratoriais auxiliam o diagnóstico de lesões em musculatura
31 esquelética pela mensuração dos valores séricos das enzimas plasmáticas: CK, AST e LDH.
32 No entanto, a ausência de alterações químicas laboratoriais não descarta a possibilidade de
33 diagnóstico de intoxicação.

34 Nos casos em que há a suspeita de disfunção cardíaca, a mensuração de

1 biomarcadores como troponinas e CK-MB podem auxiliar o diagnóstico de dano cardíaco
2 (NIGAM, 2007). Além disso, a eletrocardiografia pode auxiliar a identificação de arritmias e,
3 a ecografia confirma o diagnóstico de insuficiência cardíaca causada pela cardiomiopatia
4 dilatada (NEWHARD; BAYNE; PASSLER, 2021).

5 A necropsia auxilia a identificação das lesões anatomopatológicas causadas pela
6 intoxicação, os fragmentos dos órgãos e da musculatura esquelética e cardíaca devem ser
7 coletados e armazenados em formalina a 10% para realização de exame histopatológico. Os
8 músculos podem ser refrigerados antes de serem fixados, isso ajuda diminuir a ocorrência de
9 artefatos causado pela presença do rigor mortis (BARROS, 2001). É importante coletar várias
10 amostras de tecidos susceptíveis que possam apresentar lesões para ser ter um diagnóstico
11 consistente de intoxicação (CONSTABLE et al., 2017).

12 A confirmação da intoxicação por AI pode ser feita pela análise da ração ou do
13 conteúdo gástrico dos animais por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), sendo
14 que esse método é capaz de identificar qual ionóforo específico causou a intoxicação e calcula
15 a quantidade fornecida do antibiótico (BARROS, 2001).

16 As alterações clínico patológicas identificadas nas intoxicações por ionóforos
17 podem ser usadas para monitorar a enfermidade em um rebanho, no entanto, não se pode levar
18 em consideração um único animal, pois as manifestações clínicas têm uma grande
19 variabilidade individual (HALL, 2004).

20 21 2.9 TRATAMENTO

22
23 Não existe tratamento específico para intoxicação por ionóforos. Nos casos
24 de desidratação e de desequilíbrio eletrolítico, a fluidoterapia pode ser feita com cautela para
25 corrigir as alterações hidroeletrolíticas, aumentar a perfusão e diminuir o dano renal causado
26 pela mioglobínúria (BARROS, 2001; HALL, 2004). Para melhorar os sinais clínicos
27 cardíacos, os diuréticos e as drogas antiarrítmicas podem ser utilizados, porém seu benefício a
28 longo prazo ainda não foi comprovado. A administração de carvão ativado pode ajudar a
29 reduzir a absorção dos ionóforos. Os animais que desenvolveram insuficiência cardíaca
30 devem ser mantidos em repouso em ambiente tranquilo, uma vez que os exercícios podem
31 sobrecarregar o funcionamento cardíaco e levar o animal a ter uma morte súbita
32 (NEWHARD; BAYNE; PASSLER, 2021).

33 A grande maioria dos casos de intoxicação por ionóforos são fatais, a
34 prevenção é importante para evitar os possíveis danos causados após a sua ingestão. O

1 fornecimento de ionóforos deve ser feito apenas nas espécies que tem aprovação para uso, o
2 cálculo de dosagem deve ser feito corretamente e as rações não devem ser compartilhadas
3 entre espécies diferentes. É importante também ter o cuidado de não associar os ionóforos
4 com outros fármacos que possam potencializar a sua toxicidade.

6 2.10 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

8 O diagnóstico diferencial deve ser feito com base em outras doenças que
9 cursam com miopatia e/ou cardiomiopatia. A deficiência de vitamina E e selênio é uma delas.
10 Conhecida popularmente como “doença do músculo branco”, pode ocorrer em animais jovens
11 de diversas espécies de animais, mas os ruminantes são os mais susceptíveis, principalmente
12 cordeiros e cabritos (HEFNAWY; TORTORA-PEREZ, 2010). Essa doença está relacionada
13 com alterações degenerativas no miocárdio e músculo esquelético com posterior calcificação
14 dos segmentos necróticos (NOGUERIA; FRANÇA; PEIXOTO, 2009).

15 A ingestão de plantas miotóxicas deve ser considerada como um diagnóstico
16 diferencial. A *Senna occidentalis*, por exemplo, acomete principalmente bovinos acima de um
17 ano de idade sob forma de surto. Os animais intoxicados apresentam: diarreia, mioglobinúria,
18 fraqueza muscular, ataxia dos membros posteriores, relutância em mover-se, decúbito lateral,
19 esternal e morte (BARROS, 2001). Há um aumento nos níveis séricos de CK e AST, em
20 resposta as lesões musculares. Na necropsia, verificam-se áreas pálidas, focais a coalescentes
21 na musculatura esquelética, as lesões cardíacas são mais discretas. Na histopatologia pode ser
22 identificado necrose segmentar, com ruptura das fibras musculares, degeneração flocular,
23 áreas de hialinização e edema intersticial, caracterizando o quadro de miopatia degenerativa
24 (QUEIROZ et al., 2012). A *Senna obtusifolia* é uma outra planta muito frequentemente
25 encontrada no território brasileiro. Durante a toxicose os animais podem apresentar: fraqueza
26 muscular, diarreia, taquipneia, mioglobinúria e decúbito. Os achados anatomopatológicos são
27 semelhantes aos da intoxicação por *Senna occidentalis* (TOKARNIA et al., 2012).

28 A ingestão de folhas de *Ateleia glazioviana*, predispõe a manifestação de
29 clínicas de intoxicação como: letargia, edema de barbeta, ingurgitamento da veia jugular e
30 morte súbita (BARROS, 2001). Durante necropsia áreas pálidas no miocárdio são encontradas
31 e os animais apresentam sinais de ICC pela presença de edema, hidrotórax, ascite, além de
32 fígado congesto. Os achados microscópicos consistem em tumefação e necrose de miofibrilas
33 cardíacas (GAVA et al., 2001). A ausência de plantas tóxicas na propriedade elimina a
34 possibilidade de intoxicação por plantas.

3. REFERÊNCIAS

- AGTARAP, A.; CHAMBERLIN, J.W.; PINKERTON, M.; STEINRAUF, L. The structure of monensic acid, a new biologically active compound. **Journal of the American Chemical Society**, v. 89, n. 22, p. 5737–5739, 1967.
- BARROS, C.S.L. Intoxicação por antibióticos ionóforos. In: FRANKLIN, R.C.; SCHILD, A.L.; MENDEZ, M.D.C.; LEMOS, R.A.A. **Doenças de Ruminantes e Equinos**. 1. ed. São Paulo: Editora Varela, 2001. p. 186-191.
- BENCE, A.R.; GARCIA, J.; FERNANDEZ, E.; MORRELL, E.; CANTON, G. Hallazgos clínico-patológicos compatibles con intoxicación con ionóforos en búfalas: primer reporte en Argentina. **Revista Veterinaria**, v. 29, n. 2, p. 79-82, 2018.
- BERGER, J.; RACHLIN, A.I.; SCOTT, W.E.; STERNBACH, L.H.; GOLDBERG, M.W. The isolation of three new crystalline antibiotics from *Streptomyces spp.* **Journal of the American Chemical Society**, v. 73, n. 11, p. 5295-5298, 1951.
- BRASIL. Ministério Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Agropecuária brasileira em números**. Brasília. p. 1-14, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/politica-agricola/todas-publicacoes-de-politica-agricola/agropecuaria-brasileira-em-numeros/abn-05-2022.pdf>
- BOURQUE, J.G.; SMART, M.; WOBESER, G. Monensin toxicity in lambs. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 27, n. 10, p. 397-399, 1986.
- BRITO, E.S.A.; ANDRADE, T.G.; OLIVEIRA, C.H.S.; MOURA, V.M.B.D. Outbreak of monensin poisoning in cattle due to supplementation error. **Ciência Rural**, v. 50, n. 11, p. 1-5, 2020.
- CHAPMAN, H.D.; JEFFERS, T.K.; WILLIAMS, R.B. Forty Years of monensin for control of coccidiosis in poultry. **Poultry Science**, v. 89, n. 9, p. 1788-1801, 2010.
- COCHO, E.; GALLEGO, M.; SANCHEZ-ACEDO, C.; LILLEHOJ, H.S. Expression of flotillin-1 on *Eimeria Tenella* sporozoites and its role in host cell invasion. **The Journal of Parasitology**, v. 93, n. 2, p. 328-332, 2007.
- CONSTABLE, P.D.; HINCHCLIFF, K.W.; DONE, S.H.; GRUNBERG, W. Ionophore (Carboxylic) Toxicosis In: CONSTABLE, P.D.; HINCHCLIFF, K.W.; DONE, S.H.; GRUNBERG, W. **Veterinary Medicine**. 11th ed. St. Louis: Elsevier, 2017. p. 701-703.
- DALVI, R.R.; SAWANT, S.G. Studies on monensin toxicity in goats. **Journal of Veterinary Medicine**, v. 37, n. 5, p. 352-355, 1990.

- 1 DELJOU, M.; ASLANI, M.R.; MOHRI, M.; MOVASSAGHI, A.R.; HEIDARPOURM,
2 M.M. Clinical, laboratory and pathological findings in sub-acute monensin intoxication in
3 goats. **Veterinary Research Forum**, v. 5, n. 3, p. 161-167, 2014.
4
- 5 DOONAN, G.R., BROEN, C.N., MULLANEY, T.P., BROOKS, D.B., ULMANIS, E.G.,
6 Monensin poisoning in horses – international incident. **Canadian Veterinary Journal**, v. 30,
7 n. 2, p. 165-169, 1989.
8
- 9 ENSLEY, S. Ionophore: Use and toxicosis in Cattle. **Veterinary Clinics: Food Animal**
10 **Practice**, v. 27, n. 2, p. 305-314, 2011.
11
- 12 EKINCI, I.B.; CHLOWSKA, A.; OLEJNIK, M. Ionophore Toxicity in Animals: A Review of
13 Clinical and Molecular Aspects. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 2,
14 2023.
15
- 16 FRANÇA, T.N.; NOGUEIRA, V.A.; YAMASAKI, E.M.; CALDAS, S.A.; TOKARNIA,
17 C.H.; PEIXOTO, P.V. Intoxicação acidental por monensina em ovinos no Estado do Rio de
18 Janeiro. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 9, p. 743-746, 2009.
19
- 20 GARCIA, E.N.; PISTAN, M.E.; LERTORA, W.J.; MASTRANTONIO, G.E.; CHOLICH,
21 L.A. Monensin poisoning in buffalo feedlot from Argentina. **Revista Veterinaria**, v. 31, n. 1,
22 p. 38-41, 2020.
23
- 24 GAVA, A.; BARROS, C.S.L.; PILATI, C.; BARROS, S.S. Intoxicação *Ateleia glazioviana*
25 (Leg. Papilionoideae) em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 21, n.2, p. 49-59,
26 2001.
27
- 28 GONÇALVES, M.F.; MARTINS, J.M.S.; OLIVEIRA, M.V.; CARVALHO, C.C.M.;
29 ANTUNES, M.M.; FERREIRA, I.C.; PEREIRA, C.F.; OLIVALVES, L.C. Ionóforos na
30 alimentação de bovinos. **Veterinária Notícias**, v. 18, n. 2, p. 131-146, 2012.
31
- 32 GONZALES, M.; HERMAN, W.; GREGORY, P.K. Monensin toxicosis in a dairy herd.
33 **Canadian Veterinary Journal**, v. 46, n. 10, p. 910-912, 2005.
34
- 35 GONZALES, E.; MELLO, H.H.C., CAFÉ, M.B. Uso de antibióticos promotores de
36 crescimento na alimentação e produção animal. **Revista UFG**, v. 13, n. 13, p. 1-6, 2012.
37
- 38 GURUNG, N.K.; RUSH, J.; PUGH, D.G. Feeding and nutrition. In: PUGH, D.G.; BAIRD,
39 A.N.; EDMONDSON, M.; PASSLER, T. **Sheep, Goat, Cervid Medicine**. 3rd ed. St. Louis:
40 Elsevier, 2021. p. 15-44.
41
- 42 GY, C.; LECLERE, M.; BELANGER, M.C.; ALLANO, M.; BEAUCHAMP, G.; LAVOIE,
43 J.P. Acute, subacute and chronic sequelae of horses accidentally exposed to monensin-
44 contaminated feed. **Equine Veterinary Journal**, v. 52, n. 6, p. 846-856, 2020.

- 1 HALL, J.H. Ionophores. In: PLUMLEE, E.B. **Clinical Veterinary Toxicology**. 1st ed.
2 Missouri: Mosby, 2004. p. 120-127.
3
- 4 HEFNAWAWY, A.G.; TORTORA-PEREZ, J.L. The importance of selenium and effects of
5 its deficiency in animal health. **Small Ruminant Research**, v. 89, n. 2, p. 185-192, 2010.
6
- 7 HOFFMAN, W.E.; SOLTER, P.F. Diagnostic Enzymology of Domestic Animals. In:
8 KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical Biochemistry of Domestic**
9 **Animals**. 6th ed. San Diego: Academic Press, 2008. p. 351-378.
10
- 11 HOVDA, L.R. Disorders caused by toxicans. In: SMITH, B. **Large Animal Internal**
12 **Medicine**. 5th ed. St. Louis: Elsevier. 2015. p. 1578-1616.
13
- 14 JONES, A. Monensin toxicosis in 2 sheep flocks. **Canadian Veterinary Journal**, v. 42, n. 2,
15 p. 135-136, 2001.
16
- 17 KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; ASTER, J.C. **Robbins, patologia básica**. 9. ed. Rio de Janeiro:
18 Elsevier, 2013. 928 p.
19
- 20 MAPA. Ministério Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Regulamento Técnico sobre**
21 **aditivos para produtos destinados à alimentação animal**. Brasília. p. 1-13, 2017.
22 Disponível em: [https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-](https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/alimentacao-animal/arquivos-alimentacao-animal/legislacao/instrucao-normativa-no-13-de-30-de-novembro-de-2004.pdf)
23 [agropecuarios/insumos-pecuarios/alimentacao-animal/arquivos-alimentacao-](https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/alimentacao-animal/arquivos-alimentacao-animal/legislacao/instrucao-normativa-no-13-de-30-de-novembro-de-2004.pdf)
24 [animal/legislacao/instrucao-normativa-no-13-de-30-de-novembro-de-2004.pdf](https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/alimentacao-animal/arquivos-alimentacao-animal/legislacao/instrucao-normativa-no-13-de-30-de-novembro-de-2004.pdf)
25
- 26 MISKIMINS, D.W.; NEIGER, R.D. Monensin toxicosis in swine. **Journal of the Veterinary**
27 **Diagnostic Investigation**, v. 8, n. 3, p. 396-397, 1996.
28
- 29 NATION, P.N.; CROWE, S.P.; HARRIES, W.N. Clinical signs and pathology of accidental
30 monensin poisoning in sheep. **Canadian Veterinary Journal**, v. 23, n. 11, p. 323-325, 1982.
31
- 32 NEWHARD, D.K.; BAYNE, J.E.; PASSLER, T. Diseases of the cardiovascular system. In:
33 PUGH, D.G.; BAIRD, A.N.; EDMONDSON, M.; PASSLER, T. **Sheep, Goat, Cervid**
34 **Medicine**. 3th ed. St Louis: Elsevier, 2021. p. 439-452.
35
- 36 NIGAM, P.K. Biochemical markers of myocardial injury. **Indian Journal of Clinical**
37 **biochemistry**, v. 22, n. 1, p. 10-17.
38
- 39 NOGUEIRA, V.A.; FRANÇA, T.N.; PEIXOTO, P.V. Intoxicação por antibióticos em
40 animais. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 3, p. 191-197, 2009.
41
- 42 NOVILLA, M.N. Ionophores. In: GUPTA, R.C. **Veterinary Toxicology: Basic and Clinical**
43 **Principles**. 3rd ed. San Diego: Academic Press, 2018. p. 1073-1092.
44

- 1 O'BRIEN, P.J. Cardiac troponin is the most effective translation safety bio-marker for
2 myocardial injury in cardiotoxicity. **Toxicology**, v. 245, n. 1, p. 206-218, 2008.
3
- 4 PAVARINI, S.P.; WOUTERS, F.; BANDARRA, P.M.; SOUZA, F.S.; DALTO, A.G.C.;
5 GOMES, D.C.; CRUZ, C.E.F.; DRIEMEIRE, D. Surto de intoxicação por monensina em
6 avestruz e equinos no sul do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, n. 10, p. 844-850,
7 2011.
8
- 9 PRESSMAN, B.C.; HARRIS, E.J.; JAGGER, E.S.; JHONSON, J.H. Antibiotic-mediated
10 transport of alkali ions across lipid barriers. **Proceedings of the National Academy Sciences**,
11 v. 58, n. 5, p. 1949-1956, 1967.
12
- 13 QUEIROZ, G.R.; RIBEIRO, R.C.L.; ROMÃO, F.T.N.M.A.; FLAIBAN, K.K.M.C.;
14 BRACARENSE, A.P.F.R.L.; LISBÔA, J.A.N. Intoxicação espontânea de bovinos por *Senna*
15 *obtusifolia* no estado do Paraná. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 12, p. 1263-1271,
16 2012.
17
- 18 RESENDE, A.E.; LIMA, P.A.; VARASCHIN, M.S.; JUNIOR BEZERRA, P.S.; WOUTERS,
19 A.T.B.; SEIXAS, J.N. Intoxicação por antibiótico ionóforo em ruminantes alimentados com
20 varredura de fábrica de ração – Relato de caso. **Veterinária Notícias**, v. 21, n. 2, p. 28-32,
21 2015.
22
- 23 RODER, J.D. Ionophore toxicity and tolerance. **Veterinary Clinics: Food Animal Practice**,
24 v. 27, n. 2, p. 305-314, 2011.
25
- 26 ROMERO, A.; GARCÍA, J.; DUTRA, F. Monensin poisoning in sheep in Uruguay.
27 **Veterinaria (Montevideo)**, v. 54, n. 210, p. 10-14, 2018.
28
- 29 ROZZA, D.B.; VERVUERT, I.; KAMPHUES, J.; CRUZ, C.E.F.; DRIEMEIR, D. Monensin
30 Toxicosis in water buffaloes (*Bubalus bubalis*). **Journal of the Veterinary Diagnostic**
31 **Investigation**, v. 18, n. 5, p. 494-496, 2006.
32
- 33 ROZZA, D.B.; CORREA, A.M.R.; LEAL, J.S. BANDARRA, P.M.; GUIAGNINI, F.S.;
34 RAYMUNDO, D.L.; DRIEMEIR, D. Intoxicação experimental por monensina em búfalos e
35 bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n. 4, p. 172-178, 2007.
36
- 37 RUSSELL, J.B.; STROBEL, H.J. Mini-review: the effect of ionophore on ruminal
38 fermentations. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 55, n. 1, p. 1-6, 1989.
39
- 40 SALVADOR, I.S.; PESSOA, C.R.M.; SILVA, T.; ASSIS, A.C.O.; SANTOS, K.C.;
41 MEDEIROS, J.M.A.; DANTAS, A.F.M. Intoxicação por monensina em ovinos no semiárido
42 paraibano: Relato de caso. **Ciência Animal Brasileira**, v. 1, n. 1, p. 342-347, 2009.
43
44

- 1 SCHADE, J. SOUZA, A.F.; CURTI, J.M.; GOLÇALVES, G.R.; DORNSBUSCH, P.T.
2 Ionóforos e intoxicação em equinos. **Revista de Educação Continuada em Medicina**
3 **Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 20, n. 1, p. 1-13, 2022.
4
- 5 SILVA, L.F.; BARBOSA, E.F.G.; NOVAES, E.P.F.; BORGES, J.R.J.; LIMA, E.M.M.;
6 CASTRO, M.B. Clinical and Pathological Changes in Sheep During a Monensin Toxicity
7 Outbreak in Brasilia, Brazil. **Asian Journal of Animal and Veterinary Advances**, v. 11, n.
8 1, p. 73-78, 2016.
9
- 10 SILVA, A.W.O.; MENDONÇA, M.F.F.; FREITAS, M.D., RIBEIRO FILHO, A.L.; SILVA,
11 R.D.G.; LEAL, P.V.; PIMENTEL, L.A.; PEIXOTO, T.C. Accidental monensin poisoning in
12 buffaloes in Bahia, Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 42, n. 1, p. 1-9, 2022.
13
- 14 SMITH, C.K.; STROUT, R.G. *Eimeria tenella*: Accumulation and retention of anticoccidial
15 ionophores by extracellular sporozoites. **Experimental Parasitology**, v. 48, n. 3, p. 325–330,
16 1979.
17
- 18 SMITH, C.K.; STROUT, R.G. *Eimeria tenella*: Effect of narasin, a polyether antibiotic on the
19 ultrastructure of intracellular sporozoites. **Experimental Parasitology**, v. 50, n. 3, p. 426-436,
20 1980.
21
- 22 SOUZA, T.S.; COSTA, J.N.; SILVA, A.E.; MOREIRA, E.L.T.; FERREIRA, M.M.; COSTA,
23 A.F. Intoxicação por monensina em ovinos. **Archives of the Veterinary Science**, v. 13, n. 4,
24 p. 280-284, 2008.
25
- 26 SOUZA, J.M.; SOUZA, J.C.S.; SOUSA, D.O.; MESQUITA, L.G.; FABRICIO, E.C.,
27 ALCANTARA, A.H.D.; RENNO, F.P. Aditivos zootécnicos e a manipulação da fermentação
28 ruminal. In: BALIEIRO, J.C.; GAMEIRO, A.H.; PEREIRA, A.S.C.; RODRIGUES,
29 P.H.M.R.; GARBOSA, C.A.P.; BRUNETO, M.A.; VENTURA, R.V. **Novos desafios da**
30 **pesquisa em nutrição e produção animal**. Pirassununga: 5D Editora, 2018. p. 68-89.
31
- 32 TOKARNIA, C.H.; BRITO, M.F.; BARBOSA, J.D.; PEIXOTO, P.V.; DOBEREINER, J.
33 Plantas que causam intoxicação de evolução subaguda a crônica (com graves alterações
34 regressivas e fibrose cardíaca). In: TOKARNIA, C.H.; BRITO, M.F.; BARBOSA, J.D.;
35 PEIXOTO, P.V.; DOBEREINER, J. **Plantas tóxicas do Brasil para Animais de Produção**.
36 2. ed. Rio de Janeiro: Helianthus, 2012. p. 78-82.
37
- 38 VALADARES FILHO, S.C.; PINA, D.S. Fermentação ruminal. In: BARCHIELLI, T.T.;
39 PIRES, A.V.; OLIVEIRA, S.O. **Nutrição de Ruminantes**. 1. ed. Jaboticabal: Funep. 2006. p.
40 167-179.
41
42
43

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Relatar um surto de intoxicação acidental por monensina em caprinos.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Acompanhar e descrever a evolução dos sinais clínicos manifestados pelos cabritos após intoxicação acidental por monensina.

Detectar os efeitos da intoxicação por monensina sobre os valores hemogasométricos e sobre as atividades enzimáticas séricas de CK e AST.

Caracterizar os achados anatomopatológicos provocados pela intoxicação por monensina.

5. ARTIGO

Artigo formatado de acordo com as normas da revista *Small Ruminant Research* (disponível em: <https://www.elsevier.com/journals/small-ruminant-research/0921-4488/guide-for-authors>)

Intoxicação acidental por monensina em caprinos

Resumo

A monensina sódica é o ionóforo mais frequentemente utilizado nas dietas dos ruminantes como promotor de crescimento. Apesar de seus benefícios, efeitos tóxicos já foram comprovados em diversas espécies de animais. Relatos de casos de ocorrência natural não foram encontrados em caprinos e este estudo descreve um surto de intoxicação acidental, caracterizando os achados clínicos, laboratoriais e patológicos. Trinta e sete de 40 cabritos da raça Anglo Nubiana se intoxicaram após receberem ração erroneamente acrescida de monensina sódica e ingerirem a dose tóxica estimada entre 25 e 39 mg/kg PC. A evolução clínica foi acompanhada (n=27), atividades séricas de creatino quinase (CK) e de aspartato aminotransferase (AST) e análise de gases sanguíneos foram determinadas, e exames necroscópicos foram realizados após a morte entre 1 e 8 dias de evolução (n=14). Os sinais clínicos iniciaram a partir de 5 horas após a ingestão e consistiram em hipomotilidade reticulorruminal, apatia, anorexia, taquicardia, arritmia cardíaca, tosse úmida, crepitação pulmonar e traqueal e secreção nasal serosa. Os índices de morbidade e de letalidade foram 92,5% e 62,1%. As atividades de CK e de AST se elevaram, alcançando valores máximos medianos de 10860 U/L e de 1596 U/L, respectivamente, e a acidose metabólica hiperclorêmica foi discreta. As lesões caracterizaram-se por degeneração e necrose de músculos cardíacos e esqueléticos, congestão e edema pulmonar e congestão passiva no fígado. Os cabritos desenvolveram essencialmente cardiomiopatia com insuficiência cardíaca congestiva esquerda e direita. Ao contrário de outras espécies ruminantes a incapacidade funcional muscular esquelética foi pouco frequente. Pode-se concluir que a monensina também é tóxica para caprinos e deve ser utilizada com cautela na sua alimentação.

Palavras-chaves: cabrito, ionóforos, toxicidade, cardiomiopatia, mionecrose.

Introdução

A monensina, produzida pela fermentação de *Streptomyces cinnaminensis*, pertence ao grupo de fármacos classificados como antibióticos ionóforos (AI) (Chapman,

1 2010). Na medicina veterinária a monensina, a lasalocida e a salinomocina são os AI mais
2 utilizados e esses aditivos dietéticos são capazes de alterar o padrão de fermentação ruminal,
3 de aumentar a eficiência de conversão alimentar e de auxiliar no controle da coccidiose
4 (Roder, 2011).

5 A monensina pode ser considerada segura e eficaz quando fornecida em dosagens
6 adequadas. A sensibilidade à toxicidade varia entre as espécies, sendo que a DL_{50} estimada é
7 de 2 a 3 mg/kg em equinos, 11,9 mg/kg em ovinos, 16,7 mg/kg em suínos, 26,4 mg/kg em
8 caprinos e de 20 a 80 mg/kg em bovinos (Roder, 2011; Novilla, 2018; Ekinici et al., 2023). Os
9 sinais clínicos de intoxicação por monensina dependem da espécie acometida, mas
10 determinadas manifestações são frequentemente encontradas, como: anorexia, depressão,
11 dispneia, relutância em caminhar, fraqueza muscular, incoordenação motora e decúbito
12 permanente; as quais são decorrentes das lesões localizadas principalmente na musculatura
13 esquelética e cardíaca (Dorne et al., 2013; Novilla, 2018).

14 Casos de intoxicação por monensina já foram descritos em diferentes espécies de
15 animais pecuários, tais como: bovinos (Gonzalez et al., 2005; Rozza et al., 2007; Brito et al.,
16 2020), equinos (Doonan et al., 1989; Pavarini et al., 2011; Gy et al., 2020), ovinos (Nation et
17 al., 1982; Jones, 2001; Romero et al., 2018), búfalos (Rozza et al. 2006; Bence et al., 2018;
18 Garcia et al., 2020) e suínos (Miskimins e Neiger, 1996). Nos caprinos, não foram
19 encontrados relatos da ocorrência de intoxicação natural, havendo a descrição de dois estudos
20 de indução experimental (Dalvi and Sawant, 1990; Deljou et al., 2014). O presente estudo tem
21 o objetivo de descrever os achados clínicos, laboratoriais e patológicos em um surto de
22 intoxicação acidental por monensina em caprinos.

23

24 **Material e Métodos**

25 *Caracterização Clínica*

26 O surto de intoxicação ocorreu em uma propriedade rural, localizada no município
27 de Londrina, Paraná, Brasil. Teve início em setembro de 2021, quando 40 cabritos da raça
28 Anglo Nubiana, com 2 a 3 meses de idade, receberam ração suplementada com monensina.
29 Vinte e sete cabritos intoxicados foram admitidos no Hospital Veterinário da Universidade
30 Estadual de Londrina (HV-UEL) no dia em que se intoxicaram (n=12) ou no dia seguinte
31 (n=15) e os sobreviventes permaneceram internados durante 12 dias seguidos. Exames físicos
32 foram realizados duas vezes ao dia e a vigilância foi mantida durante todo o período de
33 internação para caracterizar a evolução da enfermidade. O acompanhamento clínico dos
34 sobreviventes foi estendido por até 90 dias após a intoxicação, com visitas periódicas à

1 propriedade.

2 Seis cabritos com sinais mais acentuados compatíveis com edema pulmonar foram
3 tratados com furosemida (Furosefarm, Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense
4 Ltda., Barbalha, CE) na dose de 1 mg/kg, por via intramuscular, a cada 12 horas, por dois
5 dias, iniciando no segundo ou terceiro dias após a intoxicação.

6

7 *Exames Laboratoriais*

8 Amostras de sangue foram colhidas, por meio de punção da veia jugular
9 utilizando-se frascos a vácuo sem anticoagulante, em sete momentos: 1, 2, 3, 5, 8, 30 e 90 dias
10 após a intoxicação. O soro sanguíneo foi obtido por centrifugação ($1.500 \times g$ por 10 minutos)
11 após a retração do coágulo. Para a análise de gases sanguíneos, as amostras de sangue venoso
12 foram colhidas nos dias 2 e 3 após a intoxicação, empregando-se seringas plásticas de 1mL,
13 contendo cerca 0,08mL de heparina sódica como anticoagulante, acopladas a agulhas
14 hipodérmicas 21G ($0,8 \times 30$ mm).

15 As atividades das enzimas creatino quinase (CK) e aspartato aminotransferase
16 (AST) foram determinadas nas amostras de soro sanguíneo frescas. Empregou-se a técnica
17 cinética bicromática utilizando-se reagentes comerciais específicos para mensuração de CK e
18 AST (Dimension; Siemens Ltda., São Paulo, SP) em sistema bioquímico automatizado
19 (Dimension Xpand Plus, Siemens Ltda., São Paulo, SP). O exame hemogasométrico foi
20 realizado logo após as colheitas e consistiu nas determinações de pH, pressão parcial de gás
21 carbônico (pCO_2), concentração de bicarbonato (HCO_3^-), excesso de bases (BE), hiato
22 aniônico (*anion gap*; AG) e concentrações de sódio (Na^+), potássio (K^+), cloreto (Cl^-), glicose
23 e lactato L, mensurados pelo método de eletrodos íon seletivos ou calculados (RAPIDpoint
24 500, Siemens Ltda., São Paulo, SP). A diferença de íons fortes (SID_3) foi calculada
25 empregando-se a seguinte fórmula: $SID_3 = (Na^+ + K^+) - (Cl^-)$ (Constable, 2014).

26 O exame necroscópico foi realizado em 14 animais que morreram com 1 a 8 dias
27 de evolução. Fragmentos de músculos de ambos os membros torácicos e pélvicos (extensor
28 radial do carpo, semitendinoso, semimembranoso e outros com alteração aparente), coração,
29 fígado, esôfago, pulmão, diafragma, rim, língua e encéfalo foram colhidos para exame
30 histopatológico. Os fragmentos foram fixados em solução de formalina tamponada a 10% e
31 submetidos à desidratação em soluções crescentes de álcoois, diafanização em xilol e inclusão
32 em parafina. Cortes de 5 μm de espessura foram corados pelo método de hematoxilina-eosina
33 (HE). As lesões histopatológicas foram classificadas em discretas, moderadas e acentuadas de
34 acordo com a extensão de sua distribuição no corte histológico examinado.

1 *Análise Estatística*

2 As análises estatísticas foram realizadas no programa SigmaPlot for Windows
3 13.0 (Systat Software Inc., San Jose, California), compreendendo as atividades séricas da CK
4 e da AST, que foram representadas como mediana e percentis 25 e 75. Os testes de Shapiro-
5 Wilk e de Brown-Forsythe foram empregados para verificar a distribuição gaussiana e a
6 igualdade de variâncias. O teste de Kruskal-Wallis foi empregado para comparar a variação
7 ao longo do tempo. Admitiu-se a probabilidade de erro de 5%.

8

9 **Resultados**

10 *Aspectos Clínicos*

11 Dos 40 cabritos que receberam ração contendo monensina sódica, 37
12 apresentaram sinais clínicos de intoxicação, sendo 16 machos e 21 fêmeas. Dentre os doentes,
13 quatro morreram na propriedade, 27 foram mantidos internados para observação da evolução,
14 e seis, com sinais menos acentuados, permaneceram na propriedade. Vinte e três cabritos
15 morreram, sendo a maioria (19/23; 82,6%) com até 8 dias de evolução: sete no primeiro dia,
16 três no segundo dia, um no terceiro dia, três no quarto dia, um no quinto dia, três no sexto dia
17 e um no oitavo dia. As outras quatro mortes ocorreram tardiamente, entre 30 e 60 dias após a
18 intoxicação. Os 14 cabritos restantes permaneceram vivos até o final do período de
19 observação (90 dias). Os índices de morbidade, de mortalidade e de letalidade foram,
20 respectivamente, 92,5%, 57,5% e 62,1%.

21 Os cabritos que se intoxicaram eram mantidos em dois lotes divididos de acordo
22 com o peso corporal (PC): menor, em torno de 6 kg ($6,2 \pm 1,4$ kg; $n=14$), e maior, em torno de
23 10 kg ($10,6 \pm 1,5$ kg; $n=13$). Ambos os lotes recebiam a mesma base de alimentação, composta
24 por ração total misturada: silagem de milho (36,4%), feno de Coast-cross triturado (18,4%),
25 bagaço de laranja úmido (15,2%) e mistura concentrada (30,0%). A mistura concentrada era
26 produzida na propriedade sendo composta por farelo de milho (58,5%), leite em pó (4,3%),
27 farelo de soja (9,7%), calcário (2,9%) e ração comercial (24,4%). A ração comercial continha
28 25 mg/kg de monensina sódica. A dieta foi modificada com a introdução de monensina com a
29 finalidade de controle de coccidiose. Para tanto, empregou-se produto comercial contendo
30 monensina sódica 10% (Rumensin 100[®]; Elanco, São Paulo, SP), misturando-se 37 g do
31 produto em 1 kg da mistura concentrada para o lote dos cabritos mais pesados e 28 g do
32 produto em 1 kg da mistura concentrada para o lote dos cabritos mais leves. Considerando o
33 consumo diário de matéria seca de 2,5% a 3% do PC (NRC, 2007), a dose de monensina
34 ingerida pode ser estimada em 25 a 28 mg/kg para o lote de cabritos mais leves, e em 32 a 39

1 mg/kg para o lote de cabritos mais pesados.

2 A ração acrescida de monensina sódica foi fornecida pela manhã e,
3 aproximadamente 5 horas após a ingestão, 12 cabritos apresentaram alterações clínicas como
4 apatia, taquipneia, relutância em caminhar e anorexia. Vinte e quatro horas após a ingestão da
5 ração, quatro cabritos haviam morrido e 21 manifestavam sinais clínicos de intensidade
6 variada, sendo que três evoluíram para depressão e decúbito esternal preferencial. Os
7 principais sinais observados durante o período de acompanhamento clínico estão descritos na
8 Tabela 1. Algumas manifestações estiveram presentes desde o primeiro dia, como: apatia,
9 anorexia, arritmia cardíaca, decúbito esternal preferencial e, em menor frequência, a diarreia,
10 dispneia e paresia. Outros sinais apareceram no segundo dia após a intoxicação, como: tosse
11 úmida, secreção nasal bilateral serosa, sialorreia e crepitação à auscultação pulmonar e
12 traqueal.

13 Todos os 27 cabritos internados apresentaram hipomotilidade reticulorruminal (<4
14 movimentos em 5 minutos) em, pelo menos, um dos dias de acompanhamento, e, até o último
15 dia de internamento, sete dos treze sobreviventes ainda possuíam frequência de movimentos
16 ruminais baixa. A apatia e a anorexia foram mais evidentes nos primeiros cinco dias. A
17 taquicardia (>110 bpm) e a tosse úmida ocorreram em quase todos os cabritos e se
18 prolongaram durante o período de acompanhamento. A frequência e a intensidade de tosse
19 eram mais altas nos primeiros cinco dias.

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

1 Tabela 1. Descrição do início e duração dos sinais clínicos apresentados pelos cabritos com
 2 intoxicação acidental por monensina.

	Início (dia)	Duração (dias)	n° de animais acometidos
Hipomotilidade reticulorruminal	1	12	27/27
Taquicardia	1	9	26/27
Tosse úmida	2	11	24/27
Apatia	1	5	18/27
Crepitação grossa pulmonar	2	6	16/27
Arritmia cardíaca intermitente	1	7	16/27
Secreção nasal bilateral serosa	2	9	15/27
Anorexia	1	5	15/27
Crepitação grossa em traqueia	2	6	11/27
Taquipneia	1	4	9/27
Diarreia com fezes líquidas	1	2	7/27
Decúbito esternal preferencial	1	3	6/27
Dispneia mista	1	1	3/27
Sialorreia	2	1	3/27
Paresia	1	3	2/27

3

4 A alteração do ritmo cardíaco foi identificada em 16 cabritos e foi considerada
 5 intermitente porque não estava presente em todos os momentos de auscultação. Poucos
 6 cabritos (2/13) ainda mantiveram arritmia após a primeira semana de evolução. A presença de
 7 crepitação grossa às auscultações torácica e traqueal, e a secreção nasal serosa foram
 8 observações frequentes, com durações diferentes: a crepitação esteve presente durante seis
 9 dias e a secreção nasal se prolongou por até nove dias após a intoxicação, na maioria dos
 10 cabritos que manifestavam. A taquipneia (>30 mpm) foi, por outro lado, menos frequente e a
 11 dispneia mista foi identificada em somente três cabritos, sendo que dois deles só a
 12 manifestaram um pouco antes de morrer. A sialorreia esteve presente em três animais e dois
 13 deles também apresentaram secreção espumosa nas narinas.

14

15 O decúbito esternal preferencial foi manifestado por seis cabritos principalmente
 16 nos três primeiros dias, mas somente dois animais apresentaram fraqueza muscular nos
 17 membros pélvicos e torácicos. Num deles a paresia foi leve e transitória. O outro exibiu
 18 tetraparesia acentuada e evoluiu para decúbito esternal permanente. Sete cabritos
 19 apresentaram diarreia nos dois primeiros dias da evolução. Ademais, dois cabritos
 20 manifestaram sinais clínicos neurológicos que precederam a morte como: nistagmo,
 21 vocalização, opistótono e ataxia.

21

22

1 *Exames Laboratoriais*

2 Os exames bioquímicos revelaram atividades séricas elevadas de CK e de AST
3 (Tabela 2). O pico das atividades de CK e de AST foi atingido no segundo dia após a
4 intoxicação. Valores altos de CK foram mantidos no terceiro dia e os de AST se prolongaram
5 até o quinto dia. No exame hemogasométrico os cabritos intoxicados apresentaram valores
6 médios de pCO₂, de BE e de SID₃ ligeiramente reduzidos e a concentração de Cl⁻ ligeiramente
7 elevada no segundo e no terceiro dia após a ingestão (Tabela 3). O pH sanguíneo, a
8 concentração de HCO₃⁻, a natremia, a potassemia, a glicemia e a lactatemia não se alteraram.

9
10 Tabela 2. Variação dos valores medianos (P₂₅ e P₇₅) das atividades das enzimas creatino
11 quinase (CK) e aspartato aminotransferase (AST) no soro sanguíneo de caprinos com
12 intoxicação acidental por monensina.

Dia	n	CK (U/L)	AST (U/L)
1	12	229 ^b (176,5 e 318,2)	79 ^b (73,75 e 91,5)
2	25	10.860 ^a (2.459 e 19.932)	1.596 ^a (267 e 3.759)
3	21	7.030 ^a (1.140 e 12.610)	1.120 ^a (390 e 3.050)
5	21	320 ^b (205 e 670)	1.030 ^a (280 e 1.830)
8	14	320 ^b (301 e 390)	183 ^b (113,75 e 270,25)
30	13	174 ^b (161 e 230)	NM
90	9	196 ^b (158 e 210)	NM
		P<0,001	P<0,001
Variação fisiológica*		104-219	167-513

13 NM: não mensurado

14 * Hovda, 2015.

15

16 Tabela 3. Valores médios e desvio padrão ($\bar{x}\pm s$) de pH, pressão parcial de dióxido de carbono
17 (pCO₂), concentração de bicarbonato (HCO₃⁻), excesso de bases (BE), sódio (Na⁺), potássio
18 (K⁺), cloretos (Cl⁻), ânion gap (AG), diferença de íons fortes (SID₃), lactato L e glicose no
19 sangue venoso de caprinos intoxicados acidentalmente por monensina.

	2 dias após ingestão	3 dias após ingestão
n	23	20
pH	7,377±0,081	7,367±0,047
pCO ₂ (mmHg)	36,94±8,65	37,34±7,54
HCO ₃ (mmol/L)	20,96±2,78	20,87±3,27
BE (mmol/L)	-4,20±3,43	-4,48±3,35
Na ⁺ (mmol/L)	142,76±3,82	142,32±1,89
K ⁺ (mmol/L)	3,71±0,74	3,43±0,64
Cl ⁻ (mmol/L)	113,52±3,99	112,09±3,50
AG (mmol/L)	11,98±2,81	12,78±2,09
SID ₃ (mmol/L)	32,95±3,27	33,66±2,56
Glicose (mg/dL)	69,17±19,33	62,57±13,41
Lactato L (mmol/L)	1,42±1,29	1,11±0,69

20

21

1 *Achados anatomopatológicos*

2 Macroscopicamente, os cabritos apresentavam alterações evidentes no miocárdio,
3 no pulmão, na musculatura esquelética e no fígado (Tabela 4). As áreas pálidas multifocais no
4 miocárdio (Fig. 1A e B) foram identificadas a partir do segundo dia após a intoxicação e eram
5 localizadas no ventrículo esquerdo (8/14) e/ou no ventrículo direito (4/14). Dois animais
6 apresentaram câmaras cardíacas dilatadas com presença de coágulo. O hidropericário, a ascite
7 e o hidrotórax foram encontrados nos cabritos com quatro ou mais dias de evolução.
8 Inicialmente, a palidez da musculatura esquelética não era evidente, sendo identificada a
9 partir do sexto dia de evolução, e as lesões eram mais acentuadas nos membros pélvicos (Fig.
10 1C) do que nos membros torácicos. As lesões presentes no fígado foram decorrentes do
11 processo de congestão passiva. A hepatomegalia foi observada já no primeiro dia da
12 intoxicação, a evidenciação do padrão lobular (Fig. 1D) foi observada a partir do segundo dia
13 e o aspecto de noz moscada foi encontrado a partir do quarto dia. No pulmão, o edema esteve
14 presente desde o primeiro dia de intoxicação e variou de discreto a acentuado. Áreas de
15 congestão pulmonar associadas ao edema foram identificadas em quatro cabritos, e áreas de
16 atelectasia associadas ao edema foram observadas em três.

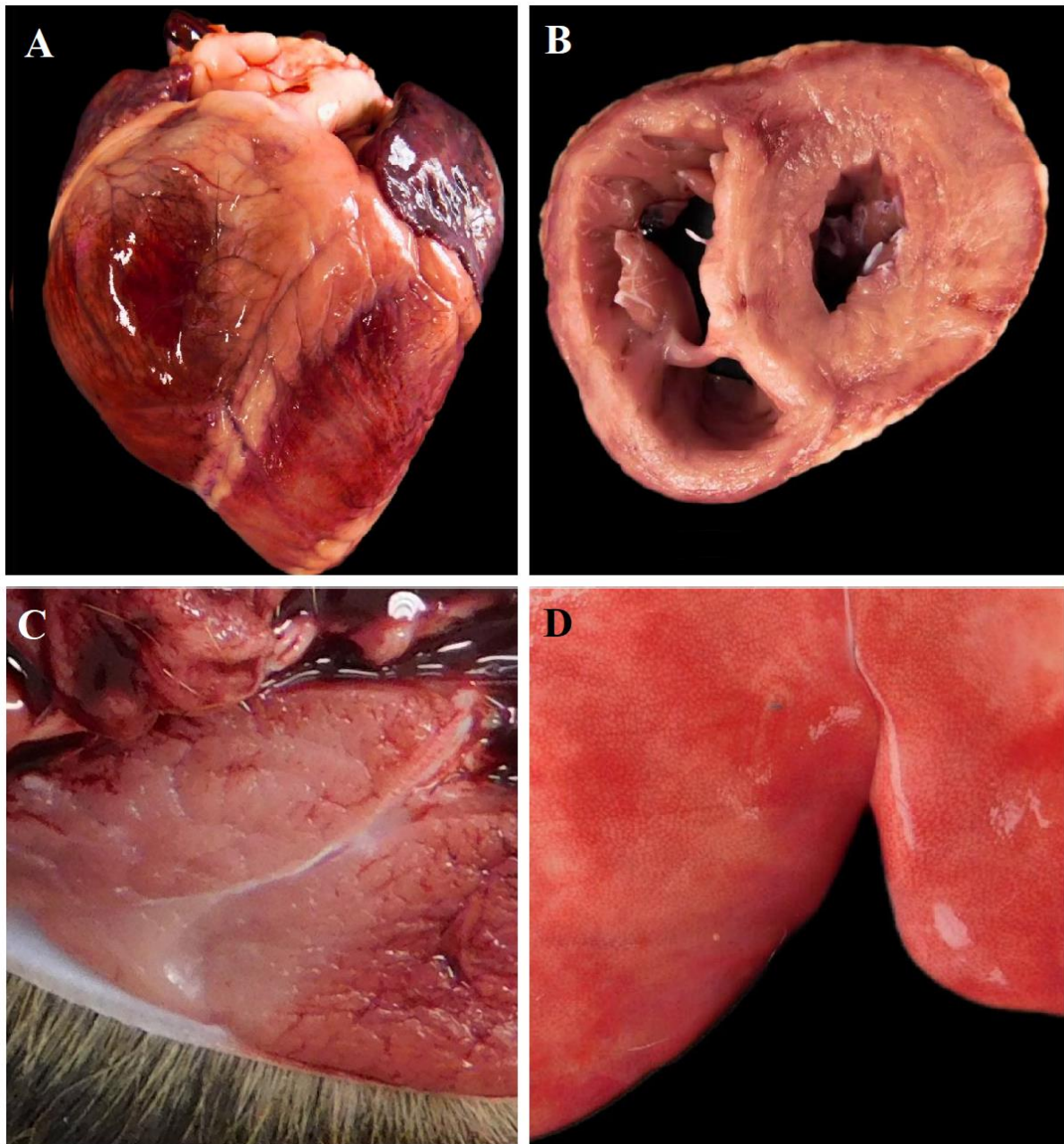
17

18 Tabela 4. Distribuição das lesões macroscópicas encontradas em cabritos com intoxicação
19 acidental por monensina.

	Nº animais de acometidos
Coração	
Necrose	10/14
Hidropericárdio	5/14
Câmaras cardíacas dilatadas	2/14
Pulmão	
Edema	8/14
Congestão	4/14
Atelectasia	3/14
Fígado	
Hepatomegalia	5/14
Congestão passiva com padrão lobular evidente	4/14
Congestão passiva com aspecto de noz moscada	4/14
Membros pélvico e torácico	
Necrose muscular	4/14
Cavidades	
Ascite	3/14
Hidrotórax	1/14

1 O exame histopatológico revelou que as áreas pálidas observadas em musculatura
2 cardíaca correspondiam a áreas de necrose muscular (Tabela 5), que, inicialmente, eram
3 discretas, e depois variavam de moderadas a acentuadas nos cabritos com três a seis dias de
4 evolução. A presença de infiltrado inflamatório com predomínio de células de macrófagos, as
5 áreas de congestão e a hemorragia foram identificadas após quatro dias de evolução e nesse
6 mesmo período também foram notadas a perda de cardiomiócitos e a substituição por tecido
7 fibroso (Fig. 2A e B). As lesões nos pulmões foram identificadas desde o primeiro dia da
8 intoxicação e variaram de moderadas a acentuadas, destacando-se o edema e a congestão
9 broncoalveolar. O único cabrito que não apresentou nenhuma alteração histológica pulmonar
10 foi o primeiro a ser necropsiado, o qual morreu 15h após a ingestão de monensina.

11 A degeneração e a necrose musculares foram identificadas nos membros pélvicos
12 e torácicos (Fig. 2C), e em diafragma, língua e esôfago. As lesões foram mais frequentes e
13 intensas nos membros pélvicos do que nos torácicos. Na língua predominaram lesões
14 acentuadas, enquanto as lesões discretas foram mais frequentes no diafragma e nos membros
15 torácicos. As áreas de regeneração muscular (Fig. 2D) foram observadas a partir do quarto dia
16 após a intoxicação.



1
2 **Figura 1.** Surto de intoxicação acidental por monensina em caprinos. A. Coração com áreas
3 de necrose cinco dias após a intoxicação. B. Corte transversal do coração, com áreas
4 multifocais a coalescentes de necrose no miocárdio oito dias após a intoxicação. C.
5 Musculatura esquelética com áreas de necrose seis dias após a intoxicação. D. Fígado com
6 congestão passiva sete dias após a intoxicação.
7
8
9
10
11
12
13

1 Tabela 5. Intensidade e distribuição das lesões histopatológicas de cabritos com intoxicação
 2 accidental por monensina.

	Lesão acentuada	Lesão moderada	Lesão discreta	Total
Coração				
Necrose de cardiomiócitos	2	5	5	12/14
Fibrose	1	-	3	4/14
Infiltrado inflamatório*	1	-	2	3/14
Congestão e hemorragia	1	1	-	2/14
Pulmão				
Edema broncoalveolar	6	6	1	13/14
Congestão broncoalveolar	5	4	-	9/14
Fígado				
Degeneração centrolobular	-	2	5	7/14
Congestão Centrolobular	-	3	4	7/14
Necrose centrolobular	-	2	2	4/14
Membro pélvico				
Degeneração e necrose muscular	4	4	4	12/14
Regeneração	2	4	-	6/14
Mineralização	-	1	2	3/14
Fibrose	-	1	-	1/14
Membro torácico				
Degeneração e necrose muscular	1	2	6	9/14
Regeneração	-	1	2	3/14
Diafragma				
Necrose muscular	1	3	5	9/14
Regeneração	2	3	1	6/14
Língua				
Necrose muscular	5	1	2	8/14
Regeneração	1	3	-	4/14
Mineralização	-	1	-	1/14
Esôfago				
Degeneração e necrose da musculatura	3	1	4	8/14
Regeneração	1	1	2	4/14
Rim				
Congestão	1	2	4	7/14
Necrose tubular	-	-	3	3/14

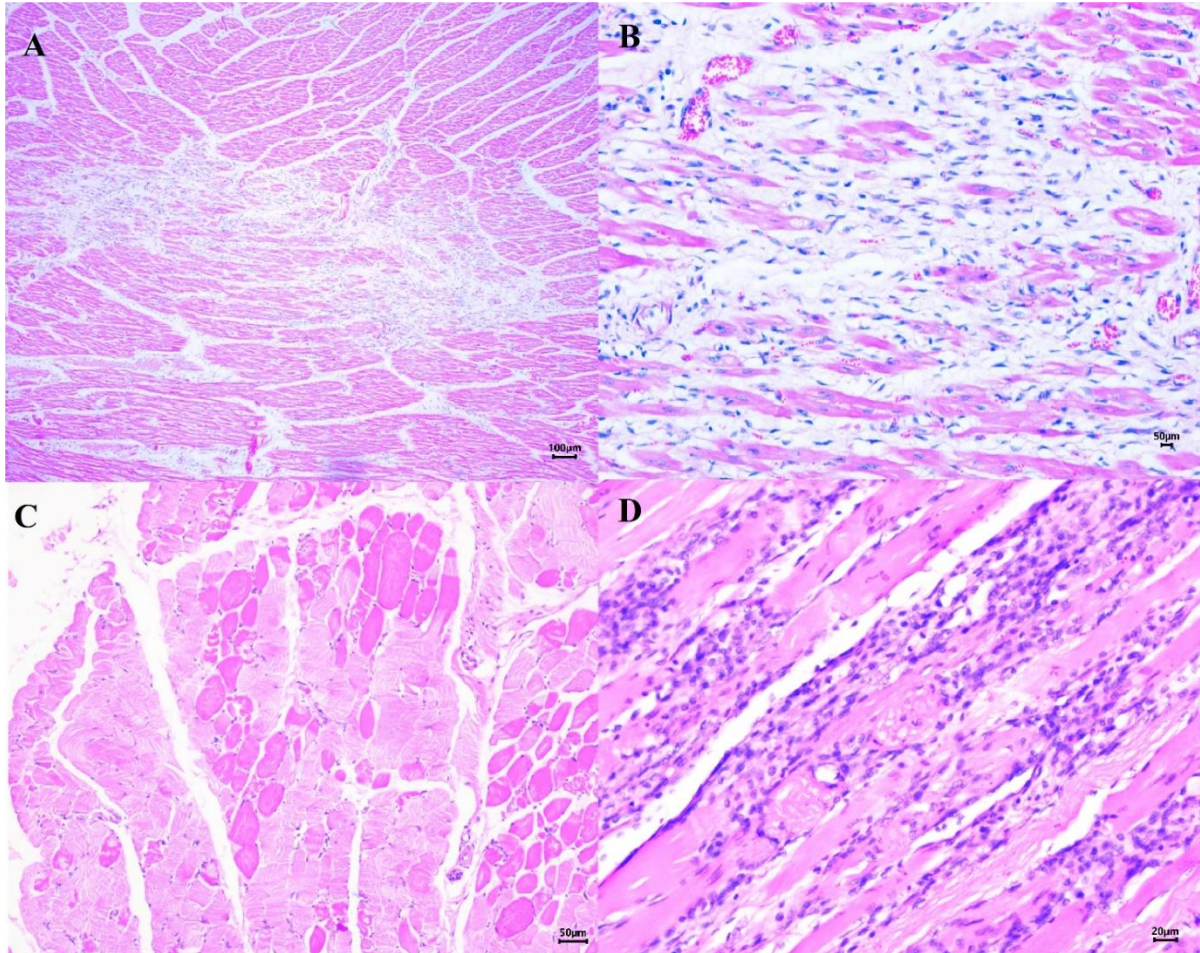
3 * Infiltrado inflamatório com predomínio de células de macrófagos.

4

5 As lesões hepáticas não foram tão frequentemente observadas e cinco cabritos
 6 necropsiados não as apresentavam. As lesões discretas foram mais frequentes e as moderadas
 7 ocorreram somente a partir do quarto dia de evolução. A degeneração e a congestão
 8 centrolobulares estavam presentes desde o primeiro dia de intoxicação, enquanto a necrose
 9 centrolobular apareceu a partir do quarto dia de evolução.

10 Metade dos cabritos apresentou alterações nos rins, as quais foram

1 predominantemente discretas. Lesões renais moderadas e acentuadas foram observadas em
 2 unicamente três cabritos. Não foram observadas lesões no encéfalo.
 3



4
 5 **Figura 2.** Surto de intoxicação acidental por monensina em caprinos. A. Perda de
 6 cardiomiócitos e substituição por tecido conjuntivo fibroso oito dias após a intoxicação.
 7 Hematoxilina e eosina. Barra=100 μm. B. Perda de cardiomiócitos e substituição por tecido
 8 conjuntivo fibroso oito dias após a intoxicação. Hematoxilina e eosina. Barra=50 μm. C.
 9 Degeneração e necrose multifocal a coalescente em musculatura esquelética quatro dias após
 10 a intoxicação. Hematoxilina e eosina. Barra=50 μm. D. Regeneração em fibras musculares
 11 esqueléticas oito dias após a intoxicação. Hematoxilina e eosina. Barra=20 μm.
 12
 13

14 **Discussão**

15 O diagnóstico de intoxicação por monensina foi concluído com base nos achados
 16 epidemiológicos, clínicos, bioquímicos e patológicos. A mistura realizada erroneamente na
 17 propriedade para acrescentar o AI à dieta dos cabritos gerou concentrações finais estimadas
 18 em 350 a 460 mg de monensina para cada kg de ração total misturada com base na matéria
 19 natural. Estas concentrações são muito maiores do que as recomendadas para o controle da

1 coccidiose em caprinos, as quais variam de 16 a 20 mg/kg de alimento (Constable et al., 2017;
2 Starkey e Pugh, 2020). O consumo individual de monensina estimado em 25 a 39 mg/kg PC
3 foi suficiente para causar a intoxicação, o que condiz com a afirmação de que a DL₅₀ para
4 caprinos é de 26,4 mg/kg (Todd et al., 1984), e ultrapassa a dose de 13 mg/kg comprovada
5 como tóxica para a espécie em estudo experimental controlado (Deljou et al., 2014). No
6 presente relato, as concentrações finais do AI na dieta e as doses ingeridas são aproximadas,
7 pois foram calculadas. Não foi possível mensurar a concentração de monensina porque a
8 sobra da ração total misturada foi removida do cocho e descartada imediatamente após a
9 evidência dos primeiros sinais nos cabritos acometidos.

10 Apesar da variabilidade da dose tóxica ingerida, situação inevitável sob condições
11 naturais não controladas e relacionada ao comportamento individual de ingestão de alimento e
12 aos efeitos da dominância e da competição no cocho, o índice de morbidade foi quase
13 absoluto, indicando que a dose de monensina foi, de fato, elevada. Índices mais baixos de
14 morbidade, variando de 20 a 30%, foram relatados em ovinos que se intoxicaram com doses
15 menores de monensina (Bourque et al., 1986; Jones, 2001). Em cordeiros que tiveram
16 consumo médio estimado de 11,25 mg/kg PC, a morbidade se restringiu a 33% (Silva et al.,
17 2016). Ao contrário da morbidade, o índice de letalidade dos cabritos foi baixo quando
18 comparado com outros estudos que relataram a morte de todos os animais intoxicados (Silva
19 et al., 2016, 2022; Garcia et al., 2020). No entanto, após os 90 dias de acompanhamento
20 clínico na propriedade, os 14 cabritos sobreviventes acabaram também morrendo ao longo dos
21 12 meses seguintes à intoxicação. Isso indicaria que a intoxicação por monensina é quase
22 sempre fatal e que as mortes também podem ocorrer tardiamente. Entretanto, a causa da morte
23 nestes últimos casos permaneceu incerta, pois não foi possível realizar a necropsia.

24 As manifestações clínicas presentes nos cabritos intoxicados foram, de forma
25 geral, compatíveis com as observadas nos relatos de intoxicações espontâneas em bovinos
26 (Gonzales et al., 2005; Resende et al., 2015; Brito et al., 2020), ovinos (Nation et al., 1982;
27 Bourque et al., 1986; Jones, 2001; Souza et al., 2008; França et al., 2009; Salvador et al.,
28 2009; Resende et al., 2015; Silva et al., 2016; Romero et al., 2018) e bubalinos (Rozza et al.,
29 2006; 2007; García et al., 2020; Silva et al., 2022). Os cabritos iniciaram os sinais poucas
30 horas após a ingestão da monensina e alguns evoluíram para a morte em pouco tempo. Isto
31 indica que a dose ingerida foi elevada, pois, como observado em estudos prévios de
32 intoxicação induzida em bubalinos (Rozza et al., 2006, 2007) e natural em ovinos e bubalinos
33 (França et al., 2009; Resende et al., 2015; Silva et al., 2022), a ingestão de doses altas, ainda
34 que em uma única vez, provoca o quadro agudo e fatal. O mesmo não acontece com doses

1 tóxicas mais baixas. No estudo experimental, as cabras receberam doses de 13 mg/kg PC
2 durante cinco dias seguidos e apresentaram sinais discretos sem evoluírem para a morte até o
3 décimo dia (Deljou et al., 2014). A ingestão controlada de monensina na dose de 8 mg/kg PC
4 durante cinco dias seguidos foi insuficiente para causar intoxicação em cabras (Dalvi e
5 Sawant, 1990).

6 A diminuição da frequência de contrações reticulorruminais foi observada em
7 todos os cabritos intoxicados, e reforça a descrição prévia em cabras (Deljou et al., 2014). A
8 apatia e a anorexia são sintomas inespecíficos comumente descritos nas intoxicações por
9 monensina (Nation et al., 1982; Jones et al., 2002; Gonzales et al., 2005; Rozza et al., 2006;
10 2007; Souza et al., 2008; França et al., 2009; Silva et al., 2016; Brito et al., 2020). A presença
11 de sialorreia, por outro lado, não é tão comum, mas já foi relatada em bubalinos (Rozza et al.,
12 2007) e em bovinos (Gonzales et al., 2005; Resende et al., 2015), assim como, em cabras
13 intoxicadas por salinomicina (Agaoglu et al., 2002). A diarreia transitória ocorreu em 26%
14 dos cabritos estudados e é uma manifestação relatada em todas as espécies ruminantes
15 intoxicadas (Gonzales et al., 2005; Rozza et al., 2007; Souza et al., 2008; Deljou et al., 2014;
16 Resende et al., 2015; Brito et al., 2020; Garcia et al., 2020; Silva et al., 2022).

17 Sinais de envolvimento cardíaco e do trato respiratório destacaram-se nos cabritos
18 intoxicados, e foram mais evidentes na primeira semana da evolução. A taquicardia e a
19 arritmia cardíaca intermitente foram achados frequentes. As presenças de crepitação à
20 auscultação torácica e traqueal, de tosse úmida, de secreção nasal e de taquipneia indicam que
21 os cabritos desenvolveram edema pulmonar, apesar de poucos apresentarem dispneia. A
22 taquicardia também foi observada nas cabras intoxicadas experimentalmente (Deljou et al.,
23 2014) e em outras espécies ruminantes (Jones, 2001; Rozza et al., 2007; Souza et al., 2008;
24 Silva et al., 2016). Entretanto, a alteração de ritmo cardíaco foi descrita em somente um relato
25 de intoxicação em cordeiros (França et al., 2009). Sinais respiratórios são infrequentes nos
26 relatos de intoxicação por monensina em ruminantes. A dispneia foi descrita em bubalinos e
27 ovinos (Rozza et al., 2006, 2007; Resende et al., 2015) e a taquipneia foi observada em ovinos
28 (Jones, 2001; Souza et al., 2008; Silva et al., 2016). Apenas um estudo relatou que no segundo
29 dia após a intoxicação os cordeiros apresentaram dispneia, tosse úmida, crepitação grossa
30 pulmonar e secreção nasal (Jones, 2001), sinais que em conjunto caracterizam o edema
31 pulmonar.

32 A fraqueza muscular e o decúbito permanente são frequentemente relatados nas
33 intoxicações por monensina em ovinos, bovinos e bubalinos (Gonzales et al., 2005; Rozza et
34 al., 2006, 2007; Souza et al., 2008; França et al., 2009; Brito et al., 2010; Resende et al., 2015;

1 Silva et al., 2016; Romero et al., 2018; Garcia et al., 2020; Silva et al., 2022). Em contraste
2 com estes relatos, poucos cabritos intoxicados apresentaram sinais de disfunção da
3 musculatura esquelética. A paresia com incoordenação motora foi observada em dois deles e
4 somente um evoluiu para o grau maior de incapacidade adotando decúbito esternal
5 permanente. Isto indica que as disfunções presentes podem diferir entre as espécies
6 ruminantes nesta intoxicação.

7 As elevações das atividades séricas de CK e de AST com pico já no segundo dia
8 após a ingestão de monensina indicam que as lesões musculares se estabeleceram rapidamente
9 nos cabritos estudados. Os retornos aos valores baixos no quinto dia para a CK e no oitavo dia
10 para a AST comprovam que o dano muscular não se perpetua se a ingestão de monensina é
11 interrompida. No estudo experimental com cabras (Deljou et al., 2014) as atividades destas
12 enzimas não alcançaram valores tão altos, uma vez que a dose tóxica foi baixa, e se
13 mantiveram elevadas por tempo maior, devido à ingestão prolongada por cinco dias seguidos.
14 Os desequilíbrios eletrolíticos e ácido base foram discretos e pouco importantes nos cabritos
15 intoxicados, caracterizando-se por hiperclorêmia e por acidose metabólica compensada. De
16 acordo com os princípios da teoria dos íons fortes, a redução da SID_3 do plasma confirma o
17 desequilíbrio da relação entre as concentrações de Na^+ e Cl^- e deve ser considerada a causa
18 primária da acidose (Constable, 2014). A causa da hiperclorêmia é incerta e pode estar
19 relacionada à menor excreção urinária de Cl^- . A análise dos gases sanguíneos foi realizada em
20 amostras de sangue venoso, o que impossibilita a interpretação fiel sobre a oxigenação
21 sanguínea com base nos valores de pO_2 . Ainda assim, somente quatro cabritos apresentavam
22 hipercapnia. Isto é prova de que a maioria deles não apresentava edema pulmonar quando o
23 exame foi realizado.

24 As lesões observadas após a morte comprovaram que a necrose da musculatura
25 estriada cardíaca e esquelética é a alteração fundamental na intoxicação por monensina. Isto
26 reforça as observações prévias em cabras com intoxicação induzida (Deljou et al., 2014) e é
27 coerente com os relatos de intoxicação natural em outras espécies ruminantes (Bourque et al.,
28 1986; Jones et al., 2001; França et al., 2009; Souza et al., 2008; Resende et al., 2015; Silva et
29 al., 2016; Romero et al., 2018; Brito et al., 2020; Garcia et al., 2020; Silva et al., 2022). O
30 mecanismo de ação tóxica da monensina foi descrito e deve-se a sua capacidade de se ligar a
31 cátions e tornar-se molécula com carga neutra lipossolúvel, facilitando, assim, o transporte de
32 íons para o meio intracelular. A monensina tem predileção por se ligar aos íons Na^+ , o que faz
33 com que aumente a concentração desse íon no meio intracelular. Em resposta à translocação
34 de íons Na^+ , há o efluxo inicialmente de íons H^+ e, posteriormente, de íons de K^+ ,

1 estabelecendo, assim, o desequilíbrio eletrolítico intracelular capaz de comprometer ou inibir
2 a geração de ATP. Além disso, o acúmulo de Na^+ dentro da célula resulta em influxo de água
3 por osmose, a célula se edemacia e pode se romper. Outra consequência do aumento
4 intracelular de íons Na^+ é o desencadeamento da liberação de Ca^{++} dos estoques
5 intracelulares, o que predispõe à ativação de proteases e lipases prejudiciais à célula,
6 resultando em morte celular. As células musculares são particularmente susceptíveis a este
7 processo (Roder, 2011; Dorne et al., 2013; Ekinci et al., 2023).

8 Com base no quadro clínicopatológico, pode-se concluir que os cabritos
9 intoxicados apresentaram cardiomiopatia como disfunção primordial e desenvolveram
10 insuficiência cardíaca congestiva esquerda com edema pulmonar e direita com congestão
11 passiva do fígado e do rim em menor magnitude. Embora a necrose da musculatura dos
12 membros estivesse presente em quase todos os animais, a incapacidade funcional muscular
13 não foi aparente. Portanto, ao contrário do que foi, em geral, evidenciado em casos naturais de
14 intoxicação por monensina em outras espécies ruminantes, a cardiopatia e seus efeitos foi
15 mais relevante nos cabritos do que a fraqueza muscular generalizada. Isto pode ser devido a
16 diferenças de sensibilidade entre as espécies e outros relatos futuros poderão confirmar se os
17 caprinos são, de fato, menos sujeitos a desenvolverem disfunção muscular esquelética do que
18 os bovinos, os ovinos e os bubalinos quando intoxicados com monensina.

19 Dentre os diagnósticos diferenciais devem ser consideradas a intoxicação por
20 plantas miotóxicas como *Senna occidentalis* (Barbosa-Ferreira et al., 2011) e *Senna*
21 *obtusifolia* (Queiroz et al., 2012; Campos et al., 2018) e a distrofia muscular nutricional
22 relacionada à deficiência de selênio (Hefnawy and Tórtora-Pérez, 2010). A intoxicação por
23 *Senna* spp. pode ser descartada porque não havia plantas deste gênero na propriedade dos
24 cabritos. Embora o selênio não tenha sido mensurado nos tecidos dos cabritos acometidos,
25 pode-se descartar a deficiência deste elemento mineral porque os animais recebiam
26 suplementação permanente com mistura mineral comercial contendo selênio em sua
27 composição. Ademais, casos de miopatia nunca haviam sido diagnosticados anteriormente no
28 rebanho e a mesma dieta vinha sendo utilizada há vários meses sem modificações qualitativas.
29 A adição de monensina em quantidade exagerada foi a única mudança, de fato, realizada
30 antecedendo o surto. Este, ou qualquer outro AI, não foi novamente acrescentado à dieta e, de
31 acordo com informações mais recentes obtidas, outros casos de miopatia não ocorreram
32 posteriormente no rebanho.

33 Pode-se concluir que a monensina é tóxica para os caprinos determinando quadros
34 de cardiomiopatia com insuficiência cardíaca congestiva que podem levar à morte rápida ou

1 mais tardia. A adição deste ionóforo à alimentação deve ser cautelosa e a dose correta deve
2 ser rigorosamente obedecida.

4 **Referências**

6 Agaoglu, Z.T., Akgul, Y., Keles, I., Ugras, S., Aksoy, A., Cinas, A., 2002. Accidental
7 salinomycin intoxication of Angora goats in Turkey. *Small Rumin. Res.* 45 (2), 159-161.
8 [https://doi.org/10.1016/S0921-4488\(02\)00096-2](https://doi.org/10.1016/S0921-4488(02)00096-2)

10 Barbosa-Ferreira, M., Pfister, J.A., Gotardo, A.T., Maiorka, P.C., Gorniak, S.L., 2011.
11 Intoxication by *Senna occidentalis* seeds in pregnant goats: Prenatal and postnatal evolution.
12 *Exp. Toxicol. Pathol.* 63 (3), 263-268.
13 <https://doi.org/10.1016/j.etp.2010.01.004>

15 Bourque, J.G., Smart, M., Wobeser, G., 1986. Monensis toxicity in lambs. *Can. Vet. J.* 27
16 (10), 397-399.
17 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1680349/pdf/canvetj00598-0059.pdf>)

19 Brito, E.S.A., Andrade, T.G., Oliveira, C.H.S., Moura, V.M.B.D., 2020. Outbreak of
20 monensin poisoning in cattle due to supplementation error. *Cien. Rural.* 50 (11), 1-5.
21 <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20190996>

23 Bence, A.R., Garcia, J., Fernandez, E., Morrell, E., Canton, G., 2018. Hallazgos clínico-
24 patológicos compatibles con intoxicación con ionóforos en búfalas: primer reporte en
25 Argentina. *Revta. Vet.* 29 (2), 79-82.
26 <http://dx.doi.org/10.30972/vet.2923268>

28 Campos, E.M., Maia, L.A., Olinda, R.G., Nascimento, E.M., Melo, D.B., Dantas, A.F., Riet-
29 Correa, F., 2018. Poisoning by *Senna obtusifolia* in sheep. *Pesq. Vet. Bras.* 385 (8), 471-
30 1474.
31 <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-5530>

33 Chapman, H.D., Jeffers, T.K., Willians, R.B., 2010. Forty Years of monensina for control of
34 coccidiosis in poultry. *Poult. Sci.* 89 (9), 1788-1801.
35 <https://doi.org/10.3382/ps.2010-00931>.

37 Constable, P., 2014. Acid-base assessment: When and how to apply the Hendersson-
38 Hasselbalch equation and strong ion difference theory. *Vet. Clin. North Am. Food Anim.*
39 *Pract.* 30 (2), 295-316.
40 <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2014.03.001>

- 1 Constable, P.D., Hinchcliff, K.W., Done, S.H., Grunberg, W., 2017. Ionophore (Carboxylic)
2 Toxicosis. In: Constable, P.D., Hinchcliff, K.W., Done, S.H., Grunberg, W. (Ed.). *Veterinary*
3 *Medicine.*, 11th ed. Elsevier, St. Louis, p. 701-703.
4
- 5 Dalvi, R.R., Swant, S.G., 1990. Studies on monensin toxicity in goats. *J. Vet. Intern. Med.* 37
6 (5), 352-355.
7 <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.1990.tb00916.x>
8
- 9 Deljou, M., Aslani, M.R., Mohri, M., Movassaghi, A.R., Heidarpour, M.M., 2014. Clinical,
10 laboratory and pathological findings in sub-acute monensina intoxication in goats. *Vet. Res.*
11 *Forum.* 5 (3), 161-167.
12 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4279640/pdf/vrf-5-161.pdf>)
13
- 14 Doonan, G.R., Broen, C.N., Mullaney, T.P., Brooks, D.B., Ulmanis, E.G., Slanker, M.R.,
15 1989. Monensin poisoning in horses – an international incident. *Can. Vet. J.* 30 (2), 165-169.
16 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1681029/pdf/canvetj00555-0067.pdf>)
17
- 18 Dorne, J.L.C.M., Fernandez-Cruz, M.L., Bertelsen, U., Renshaw, D.W., Peltonen, K.,
19 Anadon, A., Feiel, A., Sandres, P., Wester, P., Fink-Gremmels, J., 2013. Risk assessment of
20 coccidiostats during feed cross-contamination: animal and human health aspects. *Toxicol.*
21 *Appl. Pharmacol.* 270 (3), 196-208.
22 <https://doi.org/10.1016/j.taap.2010.12.014>.
23
- 24 Ekinci, I.B., Chlowska, A., Olejnik, M., 2023. Ionophore Toxicity in Animals: A Review of
25 Clinical and Molecular Aspects. *Int. J. Mol. Sci.* 24 (2), 1-14.
26 <https://doi.org/10.3390/ijms24021696>
27
- 28 França, T.N., Nogueira, V.A., Yamasaki, E.M., Caldas, S.A., Tokarnia, C.H., Peixoto, P.V.,
29 2009. Intoxicação acidental por monensina em ovinos no Estado do Rio de Janeiro. *Pesq. Vet.*
30 *Bras.* 29 (9), 743-746.
31 <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2009000900011>
32
- 33 Garcia, E.N., Pistan, M.E., Lertora, W.J., Mastrantonio, G.E., Cholich, L.A., 2020. Monensin
34 poisoning in buffalo feedlot from Argentina. *Rev. Vet.* 31 (1), 38-41.
35 (<http://www.scielo.org.ar/pdf/revet/v31n1/1669-6840-revet-31-01-38.pdf>)
36
- 37 Gonzales, M., Herman, W., Gregory, P.K., 2005. Monensin toxicosis in a dairy herd. *Can.*
38 *Vet. J.* 46 (10), 910-912.
39 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1255593/pdf/cvj46p_g910.pdf).
40
- 41 Gy, C., Leclere, M., Belanger, M.C., Allano, M., Beauchamp, G., Lavoie, J.P., 2020. Acute,
42 subacute and chronic sequelae of horses accidentally exposed to monensina-contaminated
43 feed. *Equine Vet. J.* 52 (6), 846-856.
44 <https://doi.org/10.1111/evj.13258>

- 1 Hovda, L.R. 2015. Disorders caused by toxicans. In: Smith, B. (Ed.). Large Animal Internal
2 Medicine., 5th ed. St. Louis, Elsevier. p. 1578-1616.
3
- 4 Hefnawawy, A.G., Tortora-Perez, J.L., 2010. The importance of selenium and effects of its
5 deficiency in animal health. Small Rum. Res. 89 (2), 185-192.
6 <https://doi.org/10.1016/J.SMALLRUMRES.2009.12.042>
7 Jones, A., 2001. Monensin toxicosis in 2 sheep flocks. Can. Vet. J. 42 (2), 135-136.
8 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1476485/pdf/canvetj00002-0089.pdf>)
9
- 10 Miskimins, D.W., Neiger, R.D., 1996. Monensin toxicosis in swine. J. Vet. Diagn. Invest. 8
11 (3), 396-397.
12 <https://doi.org/10.1177/1040638796008003>
13
- 14 Nation, P.N., Crowe, S.P., Harries, W.N., 1982. Clinical signs and pathology of accidental
15 monensin poisoning in sheep. Can. Vet. J. 23 (11), 323-325.
16 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1790228/pdf/canvetj00288-0023.pdf>)
17
- 18 Novilla, M.N., 2018. Ionophores. In: Gupta, R.C (Ed), Veterinary Toxicology: Basic and
19 Clinical Principles. 3rd ed. Academic Press, San Diego, pp. 1073-1092.
20 <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-811410-0.00078-7>
21
- 22 NRC., 2007. Nutrient Requirements of Small Ruminants: Sheep, Goats, Cervids, and New
23 World Camelids. National Academies Press, Washington, 362 pp.
24 <https://doi.org/10.17226/11654>.
25
- 26 Pavarini, S.P., Wouters, F., Bandarra, P.M., Souza, F.S., Dalto, A.G.C., Gomes, D.C., Cruz,
27 C.E.F., Driemeire, D., 2011. Surto de intoxicação por monensina em avestruz e equinos no sul
28 do Brasil. Pesq. Vet. Bras. 31 (10), 844-850.
29 <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2011001000003>
30
- 31 Queiroz, G.R., Ribeiro, R.C.L., Romão, F.T.N.M.A., Flaiban, K.K.M.C., Bracarense
32 A.P.F.R.L., Lisbôa, J.A.N., 2012. Intoxicação espontânea de bovinos por *Senna obtusifolia* no
33 estado do Paraná. Pesq. Vet. Bras. 32 (12), 1263-1271.
34 <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2012001200009>
35
- 36 Resende, A.E., Lima, P.A., Varaschin, M.S., Junior-Bezerra, P.S., Wouters, A.T.B., Seixas, J.
37 N., 2015. Intoxicação por antibiótico ionóforo em ruminantes alimentados com varredura de
38 fábrica de ração – Relato de caso. Vet. Not., 21 (2) 28-32.
39 <https://doi.org/10.14393/VTv21n2a2015.29073>
40
- 41 Roder, J.D., 2011. Ionophore Toxicity and Tolerance. Vet. Clin. Food Anim. 27 (2), 305-314.
42 <https://doi:10.1016/j.cvfa.2011.02.012>.
43
44

- 1 Romero, A., García, J., Dutra, F., 2018. Monensin poisoning in sheep in Uruguay. Vet.
2 (Montevideo). 54 (210), 10-14.
3 <https://doi.org/10.29155/vet.54.210.2>.
4
- 5 Rozza, D.B., Vervuert, I., Kamphues, J., Cruz, C.E.F, Driemeir, D., 2006. Monensin
6 Toxicosis in water buffaloes (*Bubalus bubalis*). J. Vet. Diagn. Invest. 18 (5), 494-496.
7 <https://doi.org/10.1177/104063870601800515>
8
- 9 Rozza, D.B., Correa, A.M.R., Leal, J.S., Bandarra, P.M., Guiagnini, F.S., Raymundo, D.L.,
10 Driemeir, D., 2007. Intoxicação experimental por monensina em búfalos e bovinos. Pesq. Vet.
11 Bras. 27 (4), 172-178.
12 <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2007000400008>
13
- 14 Salvador, I.S., Pessoa, C.R.M., Silva, T., Assis, A.C.O., Santos, K.C., Medeiros, J.M.A.,
15 Dantas, A.F.M., 2009. Intoxicação por monensina em ovinos no semiárido paraibano:
16 Relato de caso. Bras. Anim. Sci. 1 (1), 342-347.
17 (<https://revistas.ufg.br/vet/article/view/7798/5587>)
18
- 19 Silva, L.F., Barbosa, E.F.G., Novaes, E.P.F., Borges, J.R.J., Lima, E.M.M., Castro, M.B.,
20 2016. Clinical and Pathological Changes in Sheep During a Monensin Toxicity Outbreak in
21 Brasilia, Brazil. Asian J. Anim. Vet. Adv., 11 (1), 73-78.
22 <https://doi.org/10.3923/ajava.2016.73.78>
23
- 24 Silva, A.W.O., Mendonça, M.F.F., Freitas, M.D., Ribeiro Filho, A.L., Silva, R.D.G., Leal,
25 P.V., Pimentel, L.A., Peixoto, T.C., 2022. Accidental monensin poisoning in buffaloes in
26 Bahia, Brazil. Pesq. Vet. Bras. 42 (1), 1-9.
27 <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6937>
28
- 29 Souza, T.S., Costa, J.N., Silva, A.E., Moreira, E.L.T., Ferreira, M.M., Costa, A.F., 2008.
30 Intoxicação por monensina em caprinos. Arq. Vet. Sci. 13 (4), 280-284.
31 <https://doi.org/10.5380/avs.v13i4.15274>
32
- 33 Starkey, L.A., Pugh, D.G., 2021. Internal parasites of sheep, goats and cervids. In: Pugh,
34 D.G., Baird, A.N., Edmondson, M., Passler, T. (Ed.), Sheep, Goat, Cervid Medicine., 3rd ed.
35 Elsevier, St. Louis, pp. 439-452.
36
- 37 Todd, G.C., Novilla, M.N., Howard, L.C., 1984. Comparative toxicology of monensin sodium
38 in laboratory animals. J. Anim. Sci. 58 (6), 1512-1517.
39 <https://doi.org/10.2527/jas1984.5861512x>
40
41
42
43

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os caprinos demonstram-se sensíveis a intoxicação por monensina quando esta fornecida em doses elevadas. Os animais desenvolvem um quadro miopatia, que dependendo da dose ingerida pode ter uma evolução rápida ou mais lenta e, na grande maioria ela é letal. Os sinais clínicos de fraqueza muscular como: ataxia, paresia e decúbito, normalmente são identificados na grande maioria dos animais intoxicados por monensina, mas nos casos dos cabritos esses sintomas foram menos evidentes. Por outro lado, os sinais clínicos de insuficiência cardíaca foram bastante expressivos. O fato de os animais permanecerem em baia em repouso talvez possa interferir predisposição e no desenvolvimento de lesões em musculo esquelético.

Estudos futuros devem confirmar se os caprinos são mais propensos a desenvolverem cardiomiopatia nos casos de intoxicação por monensina. Poderá revelar também se na situação de intoxicação acidental os animais mantidos a pasto possam desenvolver alterações mais proeminentes em musculatura esquelética. A comparação entre os animais jovens e adultos também deve ser feita para entender se a idade interfere na prevalência de lesões cardíacas. Novas pesquisas devem ser realizadas para determinar a dose tóxica em caprinos, pouco se sabe sobre o intervalo da dose terapêutica e da dose específica capaz de provocar a doença.

1 7. **CONCLUSÃO**

2

3 A adição da monensina na ração em doses elevadas foi capaz de intoxicar os
4 cabritos. A maioria dos animais apresenta sinais clínicos em até 24h após a ingestão da ração.
5 A intensidade do quadro e a evolução rápida de intoxicação podem estar associadas à ingestão
6 de doses elevadas de monensina. Todos os cabritos morreram e os quadros de cardiomiopatia
7 com insuficiência cardíaca congestiva podem levar à morte rápida ou mais tardia. Os sinais
8 clínicos e lesões anatomopatológicas de musculatura esquelética foram menos evidentes na
9 intoxicação dos cabritos.