

INTOXICAÇÃO POR SALINOMICINA EM EQUINOS – ESTUDO DE UM SURTO EM 39 ANIMAIS

Luiz Romulo Alberton¹
 José Ricardo Pachaly¹
 Salviano Tramontin Belletini²
 Diogo Fernandes Giovanelli³

ALBERTON¹, L. R.; PACHALY¹, J. R.; BELLETINI², S. T.; GIOVANELLI³, D. F. Intoxicação por Salinomicina em equinos – estudo de um surto em 39 animais. *Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR*, Umuarama, v. 14, n. 1, p. 29-32, jan./jun. 2011.

RESUMO: Este artigo relata um surto de intoxicação acidental por salinomicina em 39 equinos. Ao exame físico os animais apresentavam claudicação, taquipneia, ataxia, sudorese e fraqueza. Em alguns se observou também decúbito permanente, dispneia, cianose e morte. Em amostras de soro foi detectado aumento significativo nos níveis de AST (aspartato-amino-transferase) e CPK (creatina-fosfoquinase), e no hemograma observou-se neutrofilia com desvio à esquerda. Vinte e um animais morreram e 18 sobreviveram, sendo hidratados com solução de Ringer com lactato de sódio e solução de glicose a 5%, e medicados com dexametasona, flunixin meglumina e furosemida. O exame necroscópico revelou necrose muscular aguda generalizada, coração globoso, necrose de miocárdio, congestão pulmonar severa, hemorragia na mucosa intestinal, congestão renal e fígado com aparência de noz moscada. Amostras de ração foram submetidas a análises laboratoriais que mostraram a presença de salinomicina em 1.300 ppm, índice muito acima do suportável por equinos.

PALAVRAS-CHAVE: Antibiótico. Ionóforo. Miopatia.

SALINOMYCIN POISONING IN HORSES – STUDY OF AN OUTBREAK IN 39 ANIMALS

ABSTRACT: This article reports an outbreak of accidental poisoning by salinomycin in 39 horses. On physical examination, the animals showed lameness, tachypnea, ataxia, sweating and weakness. Permanent recumbency, dyspnea, cyanosis and death were observed in some animals. In serum samples, significant increase in the levels of AST and CPK was detected, and hematology showed neutrophilia with a left shift. Twenty-one animals died and 18 survived, being hydrated with Ringer's lactate and 5% glucose solution, and treated with dexamethasone, flunixin meglumine and furosemide. Necropsy revealed acute generalized muscle necrosis, enlarged heart, myocardial necrosis, severe pulmonary congestion, hemorrhage in the intestinal mucosa, renal congestion and liver with nutmeg appearance. Food samples were subjected to laboratory tests which showed the presence of salinomycin in 1.300 ppm, far above the tolerable rate for horses.

KEYWORDS: Antibiotic. Ionophore. Myopathy.

INTOXICACIÓN POR SALINOMICINA EN EQUINOS – ESTUDIO DE UN BROTE EN 39 ANIMALES

RESUMEN: Este artículo relata un brote de intoxicación accidental por salinomicina en 39 equinos. Al examen físico los animales presentaban claudicación, taquipnea, ataxia, transpiración y debilidad. En algunos se observó también decúbito permanente, disnea, cianosis y muerte. En muestras de suero se detectó elevación significante en los niveles de AST (aspartato – aminotransferase) y CPK (creatina – fosfoquinasa), y el hemograma mostró neutrofilia con desvío a la izquierda. Veintiuno animales murieron y dieciocho sobrevivieron, siendo hidratados con solución de Ringer con lactato de sodio y solución de glucosa a 5%, y medicados con dexametasona, flunixin meglumina y furosemida. El examen necroscópico reveló necrosis muscular aguda generalizada, corazón globoso, necrosis de miocárdio, congestión pulmonar severa, hemorragia en la mucosa intestinal, congestión renal e hígado con apariencia de nuez moscada. Muestras de ración fueron sometidas a análisis en laboratorio, que mostraron presencia de salinomicina en 1.300 ppm, índice muy arriba del soportable por equinos.

PALABRAS CLAVE: Antibiótico. Ionóforo. Miopatia.

Introdução

A salinomicina é um fármaco do grupo dos antibióticos ionóforos, produzida pela fermentação por bactérias do gênero *Streptomyces*. Esses fármacos são empregados como coccidiostáticos na avicultura, e como promotores de crescimento em bovinos e ovinos (ARMIÉN et al., 1997). Os antibióticos ionóforos formam complexos lipossolúveis com cátions mono e divalentes, dinamicamente reversíveis, que

alteram a permeabilidade da membrana, facilitam a translocação de íons para o seu interior e comprometem o equilíbrio osmótico e eletrolítico, levando a turgidez e degeneração, eventos responsáveis por seus efeitos terapêuticos e tóxicos (PRESSMAN, 1965; KAWAZOE, 2000). Os principais antibióticos ionóforos são monensina sódica, salinomicina, narasina, maduromicina e lasalocida (BARRAGRY, 1994). Todos, dependendo da dosagem, podem intoxicar animais, mas os equinos são nitidamente muito sensíveis (ALPHARMA,

¹Médico Veterinário, Mestre, Doutor. Professor do Curso de Mestrado em Ciência Animal da Universidade Paranaense – UNIPAR. Endereço para correspondência: Praça Mascarenhas de Moraes, s/n, Umuarama, PR, Brasil. romulo@unipar.br

²Médico Veterinário, Mestre. Professor do Curso de Graduação da Universidade Paranaense – UNIPAR.

³Médico Veterinário, Aluno do Programa de Mestrado em Ciência Animal e Professor do Curso de Medicina Veterinária – Universidade Paranaense – UNIPAR.

2001). Relatos de intoxicação têm sido descritos em várias espécies animais, por erros de formulação (ROLLINSON, 1987), contaminação dos equipamentos de mistura de ração ou acesso accidental. Nicpon et al. (1997) e Rollinson et al. (1987) relataram intoxicação por salinomicina em equinos que apresentaram fraqueza, anorexia, ataxia, complicações cardiorrespiratórias e morte. Não há tratamento específico para os animais acometidos, sendo o tratamento realizado com base no quadro clínico (NOVILLA, 1992), indicando-se reposição hidro-eletrolítica, laxantes e carvão ativado (SCHMITZ, 2000). Desta forma, o objetivo deste trabalho foi relatar os achados clínicos, patológicos e terapêuticos de um surto de intoxicação accidental por salinomicina em cavalos.

Material e Método

Numa propriedade rural localizada em Brasilândia do Sul, MS, 39 equinos apresentaram ataxia, apatia e decúbito persistente. Registrou-se o óbito de 21 animais, e outros 18 apresentavam sinais da doença, que começaram a ser notados após uma troca de lote de ração, três dias antes.

Os animais doentes foram submetidos à exame físico, e de três deles foram colhidas amostras de sangue, realizando-se hemograma e leucograma, bem como dosagem de aspartato-amino-transferase (AST), alanina-amino-transferase (ALT) e creatina-fosfoquinase (CPK). Também foram colhidas amostras de urina para urinálise.

O tratamento instituído consistiu de fluidoterapia intravenosa com solução de Ringer com lactato de sódio⁴ em dose dependente do grau e desidratação e solução de glicose⁵ a 5% (10 mL/kg, IV, a cada 24 horas por dois dias), dexametasona⁶ (0,1 mg/kg, IV, a cada 12 horas por cinco dias), flunixin meglumina⁷ (1,1 mg/kg, IV, a cada 12 horas por cinco dias), furosemida⁸ (1,0 mg/kg, IV, a cada 12 horas durante três dias).

Em dois casos de óbito foi realizado, na propriedade o exame necroscópico.

Sob suspeita de intoxicação, amostras da ração usadas para alimentação dos animais foram enviadas para pesquisa qualitativa e quantitativa de ionóforos.

Resultados e Discussão

Como citado anteriormente, 39 equinos da mesma

propriedade apresentaram ataxia, apatia e decúbito persistente, após uma troca de lote de ração, três dias antes. Ocorreu óbito de 21 deles (71,8%), e outros 18 apresentavam sinais da doença.

Na propriedade onde houve o surto, os animais apresentavam sinais de ataxia, apatia, decúbito e morte. Bezerra-Júnior et al. (2000), estudando a intoxicação experimental pelo ionóforo monensina em equinos, verificaram tempo semelhante, entre dois e cinco dias, entre a ingestão inicial e o aparecimento dos sinais clínicos.

Ao exame físico os animais apresentavam taquicardia, apatia, anorexia, desidratação, tempo de preenchimento capilar aumentado, edema pulmonar, dispneia, andar relutante, ataxia, hiperemia das mucosas e decúbito persistente. Tais achados clínicos também foram encontrados por Rollinson et al (1987) e Aleman et al. (2007) em intoxicações por ionóforos em equinos.

A tabela 1 apresenta os resultados das análises de laboratório clínico realizadas em três dos animais intoxicados. O hemograma não revelou alterações, da mesma maneira citada por Nogueira et al (2009). Já no leucograma foi possível observar neutrofilia em dois animais e desvio à esquerda nos três animais estudados, corroborando as observações de Aleman et al. (2007). Quanto à bioquímica sérica, ocorreu alteração nos níveis de AST, que variaram entre 450 a 1.163 UI/L, e ALT, variando entre 30 e 69 UI/L. Também se observou importante aumento na CPK, variando entre 2.850 a 20.000 UI/L.

A elevação de CPK e AST ocorreu em função do potente efeito miotóxico da salinomicina sobre o miocárdio e musculatura esquelética, conforme citado por Omidi et al. (2010), originando fraqueza, ataxia e dispneia, corroborando as citações de Rollinson (1987), Nicpon et al (1997), Novilla (2007) e Aleman et al. (2007). A elevação inicial da enzima CPK (citoplasmática) foi maior em relação à AST (ligada à membrana), a qual se eleva mais tardiamente em função do avanço das lesões (VALBERG, 1996). A salinomicina tem maior afinidade pelo potássio que pelo sódio, o que pode acarretar perda de potássio intracelular, resultando na diminuição da atividade da bomba Na⁺/K⁺-ATPase, com consequente diminuição de energia e morte celular (ALEMAN et al., 2007).

Tabela 1: Resultados de hemograma e leucograma, e valores de CPK, ALT e AST de três equinos intoxicados por salinomicina.

Parâmetro	Equino 1	Equino 2	Equino 3	Média	Referência
Eritrócitos ^a	10,12	7,93	10,45	9,5	6,8 – 14,43*
Hgb ^b	16,9	12,6	17,3	15,6	11,0 – 19,0*
Ht%	50,0	36,8	50,7	45,8	32 – 53,0*
VCM ^c	49,4	46,4	48,5	48,1	37 – 58*
CHGM ^d	33,8	34,2	34,1	34,0	31,0 – 38,6*
Leucócitos ^e	13,1	12,3	10,2	11,86	5,4 – 14,3*
Neutrófilos ^e	11,0	9,4	6,8	9,13	2,3 – 8,5*

⁴Sol Ringer c/ lactato – JP Ind. Farmacêutica S/A. Ribeirão Preto - SP

⁵Sol glicose – JP Ind. Farmacêutica S/A. Ribeirão Preto - SP

⁶Dexametasona – Azium® Intervet do Brasil LTDA, Cotia – SP.

⁷Flunixinina – Banamine Injetável® Intervet do Brasil LTDA. Cotia – SP.

⁸Furosemida – Zalix® Intervet do Brasil LTDA. Cotia – SP.

Bastonetes^c	0,917	0,984	0,612	0,837	0 – 0,1*
Linfócitos^e	1,7	2,4	2,8	2,3	1,5 – 7,7*
Monócitose	0,393	0,369	0,510	0,424	0 – 0,1*
AST^f	602	450	1163	738,3	217 ± 140,0**
ALT^f	30,0	33,0	69,0	44,0	4,3 ± 3,6**
CPK^f	2873,0	2850,0	20000,0	8574,3	38,7 ± 40,0**

a – milhões/mm³, b – g/dL, c – micras cúbicas, d – picogramas, e – mil/mm³, f – Unidades /L, *Jain (1986); **Lumdsen et al. (1980).

A análise da ração fornecida aos animais da propriedade revelou 1.300 ppm de salinomicina, e segundo Van Amstel & Guthrie (1986), a DL-50 da salinomicina para equinos é de apenas 0,6 mg/Kg de peso vivo. Assim, no surto estudado, um cavalo com 500 kg de massa corporal teria ingerido perto de 2,6 mg/kg, quantidade muito superior à DL 50. A contaminação ocorreu dentro da fábrica de ração da fazenda, pois o equipamento tinha sido utilizado anteriormente para formulação de pré-mistura para suínos, contendo salinomicina. Uma porção residual do fármaco permaneceu na rosca-sem-fim do equipamento, diluindo-se na formulação preparada para os equinos.

Nos exames necroscópicos verificaram-se extensas áreas de necrose muscular, caracterizadas por palidez e consistência pastosa, principalmente nos músculos peitoral superficial, grande dorsal, *longissimus dorsi*, diafragma e glúteos, corroborando as afirmações de Omid et al. (2010), de que a musculatura estriada é o principal sítio de lesões provocadas pela salinomicina. O coração se encontrava dilatado e com formato globoso, com miocardite severa e áreas de necrose muscular.

Os rins apresentavam áreas de isquemia nas papilas e hiperemia na pelve renal, sendo que a urinálise havia detectado proteinúria e hematuria. Tais achados geralmente indicam insuficiência renal aguda, provavelmente decorrente do efeito nefrotóxico da salinomicina, sendo que Omid et al. (2010) encontraram necrose de coagulação nos túbulos renais de bezerros intoxicados pelo ionóforo.

O fígado apresentava aspecto de noz moscada, congestão acentuada e consistência friável, achados compatíveis com lesão hepática congestiva decorrente de insuficiência cardíaca, conforme mencionado por Gava et al. (1997). Da mesma forma, os pulmões apresentavam grave congestão, e os mesmos autores encontraram lesões similares em bovinos intoxicados por salinomicina.

Os distúrbios respiratórios observados podem ser devidos ao edema pulmonar, decorrente da insuficiência cardíaca congestiva, e/ou à miopatia localizada nos músculos intercostais e diafragma (Van AMSTEL & GUTHRIE 1986). Já os intestinos apresentavam hemorragias nas superfícies mucosas, embora sinais de diarreia e dor abdominal não tenham sido observados clinicamente.

Quanto ao tratamento, não existe antídoto específico contra as intoxicações por ionóforos. Nos pacientes deste surto empregou-se fluidoterapia parenteral, dexametasona, flunixin meglumina e furosemida.

O uso de um glicocorticoide como a dexametasona se justifica pelo fato de que nas intoxicações por ionóforos, o efluxo de K⁺ da célula é acompanhado pelo influxo de cálcio (NOVILLA, 2007). Tal aumento no Ca⁺⁺ citossólico ativa as fosfolipases e enzimas proteolíticas que danificam as mem-

branas celulares. Os glicocorticoides são capazes de inibir a atividade de fosfolipase, garantindo estabilidade de membrana e redução nos eventos danosos decorrentes do processo inflamatório (MacDONALD, 2000). Da mesma forma, empregou-se a flunixin meglumina, capaz de abrandar a inflamação por meio da inibição das cicloxigenases, além de ter potente efeito analgésico (SANTOS et al., 2003).

O tratamento com a furosemida teve o objetivo de diminuir a pré-carga, evitando edema pulmonar e melhorando o débito cardíaco. Teve ainda o intuito de melhorar o fluxo renal para controlar a insuficiência renal causada pelo efeito direto da salinomicina, bem como da nefrite pigmentar, que pode se instalar em casos de extensa necrose muscular com precipitação da mioglobina nos néfrons (COWGILL; ELLIOTT, 2000).

Conclusão

A intoxicação por salinomicina em equinos provocou miopatia grave generalizada, insuficiência cardíaca congestiva, enterite e insuficiência hepática e renal, levando a óbito 21 dos 39 animais acometidos. A reposição hidro-eletrolítica e o emprego de furosemida, dexametasona e flunixin meglumina foram eficientes para a recuperação dos animais que ainda se mantinham em estação quando do início do tratamento.

Referências

- ALEMAN, M. et al. Salinomycin toxicosis in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 230, n. 12, p. 1822-1826, 2007.
- ALPHARMA DO BRASIL Ltda. Toxicidade dos ionóforos. *Boletim Técnico*, p. 1, 2001.
- ARMÍEN, A. G. et al. Surto de intoxicação por narasina em suínos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 17, p. 63-68, 1997.
- BARRAGRY, T. B. *Growth promoting agents in veterinary drug therapy*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1984.
- BEZERRA JÚNIOR, P. S. et al. Intoxicação experimental por monensina em equinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 20, p. 102-108, 2000.
- COWGILL, L. D.; ELLIOTT, D. A. Acute renal failure. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (Eds.). *Textbook of veterinary internal medicine*. 5. ed. 2000. v. 2, p. 1615-

- 1633.
- GAVA, A. et al. Intoxicação por salinomicina em bovinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 17, p. 127-130, 1997.
- JAIN, N. C. The horse: normal hematology with comments on response to disease. In: _____. **Schalm's veterinary hematology**. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. p. 140-177.
- KAWAZOE, U. Coccidiose. In: BERCHIERI JÚNIOR, A.; MACARI, M. **Doenças das aves**. Campinas: FACTA, 2000. p. 391-406.
- LUMSDEN, J. H.; ROWE, R.; MULLEN, K. Hematology and biochemistry reference values for the light horse. **Canadian Journal of Comparative Medicine**, n. 44, p. 32-42, 1980.
- MacDONALD, J. M. Glucocorticoid therapy. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (Eds.). **Textbook of veterinary internal medicine**. 5. ed. 2000. v.1, p. 307-317.
- NICPON, J. et al. Salinomycin poisoning in a Polish stud horse. **Tierarztl Prax Ausg G. Grosstiere Nutztiere**, v. 25, p. 438-441, 1997.
- NOGUEIRA, V. A; FRANÇA, T. N; PEIXOTO, P. V. Intoxicação por antibióticos ionóforos em animais. **Pesquisa veterinária brasileira**, v. 29, p.191-197, 2009.
- NOVILLA, M. N. Ionophores. In: GUPTA, R. C. **Veterinary toxicology: basic and clinical principles**. Amsterdam: Elsevier-AP, 2007. p.1021-1041.
- NOVILLA, M. N. The veterinary importance of the toxic syndrome induced by ionophores. **Vet. Human. Toxicol.** v. 34, p. 66-70, 1992.
- PRESSMAN, B. C. Induced active transport of ions in mitochondria. **Proceeding National Academy Science**, v. 53, p. 1076-1083, 1965.
- OMIDI, A. et al. Accidental salinomycin intoxication in calves. **Canadian Veterinary Journal**, v. 51, p. 1143-1145, 2010.
- ROLLINSON, J.; TAYLOR, F. G. R; CHESNEY, J. Salinomycin poisoning in horses. **Veterinary Records**, p. 121-126, 1987.
- SANTOS, M. M. B. et al. Avaliação das lesões locais de cães envenenados experimentalmente com *Bothrops alternatus* após diferentes tratamentos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 55, n. 5, p. 639-644, 2003.
- SCHMITZ, D. G. Problemas toxicológicos. In : Reed, S.; Bayly, W. **Medicina interna equina**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2000. p. 840-892.
- VALBERG, S. J. Muscular causes of exercise intolerance in horses. **Veterinary Clinics of North America – Equine Practice**, v. 12, p. 495-515, 1996.
- Van AMSTEL, S. R.; GUTHRIE, A. J. Salinomycin poisoning in horses: case report. In: Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, 31., 1986. **Proceedings...** 1986. p. 373-381.

Recebido em: 14/10/2010

Aceito em: 17/11/2011