

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE VETERINÁRIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**INTOXICAÇÃO POR MONENSINA EM BÚFALOS**

**DANIELA BERNADETE ROZZA**

**PORTO ALEGRE**

**2007**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

**INTOXICAÇÃO POR MONENSINA EM BÚFALOS**

Autor: **DANIELA B. ROZZA**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências Veterinárias.

Orientador: **Prof. Dr. David Driemeier**

**PORTO ALEGRE**

**2007**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a minha família, em especial ao meu pai e minha mãe por todo o apoio, incentivo e amor que me deram e que me dão sempre. Agradeço os conselhos, os ensinamentos de vida e de princípios éticos e morais.

Agradeço ao professor Cláudio Severo Lombardo de Barros (onde tudo começou), por ter me incentivado e ter me oferecido à oportunidade de conhecer o mundo da Patologia Veterinária.

Agradeço ao professor David Driemeier, por ter me dado à oportunidade de continuar esse aprendizado patológico. Agradeço os ensinamentos patológicos e de vida, agradeço por ter me dado à chance de conhecer outra área (histologia) mesmo ficando muitas vezes ausente do setor de patologia. Obrigado David.

Agradeço a Marília Teresinha de Oliveira Belmonte e a Ângela Rosaura Belmonte de Souza e as suas famílias, não tenho palavras pra agradecer todo o carinho e atenção que sempre me deram. As “minhas amadas”, foram as minhas mães gaúchas, foram amigas, conselheiras, tiveram paciência com a minha ansiedade enfim, são pessoas maravilhosas que sempre vão estar presentes na minha vida, aonde eu estiver.

Agradeço aos meus amigos patológicos, não sou muito boa com as palavras, não vou citar nomes, não quero cometer injustiças. Aos meus amigos, muito obrigado. Por me receberem de braços abertos, por me ensinarem a cada dia algo novo, por me agüentarem (momentos de estresse e chatice), pelos mates tomados e desabafos ouvidos, por me ajudarem nos plantões e nos experimentos, pelos momentos de alegria, pela companhia diária formando assim uma família, pela força e incentivo. Obrigado por serem meus AMIGOS.

## INTOXICAÇÃO POR MONENSINA EM BÚFALOS<sup>1</sup>

Autor: Daniela Bernadete Rozza  
Orientador: David Driemeier

### RESUMO

O primeiro artigo desse estudo apresenta a ocorrência de um surto de intoxicação por monensina em búfalos de um rebanho misto com bovinos, os quais não foram afetados. Tal fato sugeriu a possibilidade de que búfalos fossem menos tolerantes à monensina que bovinos. Embora com número reduzido de animais experimentais, dados preliminares foram compatíveis com essa hipótese. O segundo artigo desse trabalho descreve detalhadamente achados clínico-patológicos da intoxicação por monensina em búfalos, confirma a maior susceptibilidade dos búfalos (em comparação com bovinos) à monensina e determina a mínima dose tóxica de monensina para búfalos. Sinais clínicos e lesões característicos de intoxicação por monensina foram induzidos em búfalos dosados (1 dia) com 15, 10, 7,5 e 5 mg/kg de monensina. Apenas os búfalos dosados com 2,5 (1 dia) e 1 mg/kg (7 dias) de monensina não morreram. Os sinais clínicos iniciaram aproximadamente 6 h após dosagem com monensina e incluíram apatia, anorexia, diarreia, sialorréia, fraqueza muscular, taquicardia, dificuldade locomotora, dispnéia, distensão da jugular, decúbito e morte. As dosagens de creatinina quinase (CK) dos búfalos aumentaram acentuadamente após dosagem com monensina. As alterações macroscópicas foram ascite, hidrotórax, hidropericárdio, cardiomegalia, hepatomegalia e áreas pálidas focais no miocárdio e nos músculos esqueléticos. Degeneração e necrose de miofibras foram os principais achados histopatológicos. Os búfalos intoxicados naturalmente no surto desenvolveram predominantemente lesões nos músculos esqueléticos e os búfalos experimentais tiveram lesões cardíacas mais pronunciadas. Por outro lado, nenhuma evidência de doença, nem mesmo alteração nos níveis de CK, foram observados nos bovinos dosados com as mesmas dosagens de monensina, confirmando observações preliminares que esses animais são mais resistentes à monensina que os búfalos.

Palavras-chave: bovinos, búfalos, dosagens CK, miopatia degenerativa, monensina, tolerância, toxicidade.

-----  
<sup>1</sup> Tese de Doutorado em Ciências Veterinárias – Cirurgia e Patologia Animal, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, (54p.). Fevereiro de 2007.

## MONENSIN TOXICOSIS IN WATER BUFFALOES<sup>1</sup>

Author: Daniela Bernadete Rozza  
Adviser: David Driemeier

### ABSTRACT

The first article of this study reports the occurrence of an outbreak of monensin toxicosis in water buffaloes from a feedlot in which buffaloes and cattle were kept together but only the former were affected. This suggested that buffaloes were less tolerant to monensin than cattle. Although tested with small number of experimental animals, preliminary data were consistent with this hypothesis. The second manuscript describes the clinicopathological findings in monensin toxicosis in water buffaloes, confirms that buffaloes are more susceptible to monensin than cattle, and presents the minimal toxic dosage of monensin to buffaloes. Typical clinical signs and lesions of monensin intoxication were induced in water buffaloes dosed with single doses of 15, 10, 7.5, and 5 mg/kg of monensin. Only buffaloes dosed with 2.5 mg/kg (1 d) and 1 mg/kg (7 d) survived. Clinical signs initiated approximately 6 h postdosing and included apathy, anorexia, diarrhea, drooling, muscular weakness, locomotion disorders, dyspnea, tachycardia, jugular distension and pulse, recumbency and death. The creatine kinase (CK) levels were highly augmented in blood samples of buffaloes dosed with monensin. Most prominent gross changes were ascites, hydrothorax, hydropericardium, cardiomegaly, hepatomegaly, and focal pale areas in the myocardium and in skeletal muscles. Degeneration and necrosis of myofibers were the main histopathological findings. Conversely, no evidence of disease, neither change in CK levels were observed in the beef cattle steers dosed with same doses, confirming preliminary findings that buffaloes are more susceptible to monensin than cattle. Buffaloes in field cases predominantly developed lesions in skeletal muscles, and those from the trial had cardiac lesions as the most pronounced changes. In addition, this report presents the minimal toxic dosage of monensin to buffaloes and suggests that CK tests may serve as monitoring tools in the management of buffalo herds supplemented with monensin.

Keywords: buffaloes, cattle, CK levels, degenerative myopathy, monensin toxicity, monensin tolerance.

-----  
<sup>1</sup> PhD Thesis in Veterinary Science, Animal Surgery and Pathology, Federal University of the Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, (54p.). February, 2007.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO.....</b>	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>V</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>VII</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>VIII</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>3</b>
2.1 Ionóforos.....	3
2.2 Mecanismo de ação.....	4
2.3 Toxicidade e fatores de risco.....	5
2.4 Patologia clínica.....	7
2.5 Sinais clínicos.....	7
2.6 Achados de necropsia.....	9
2.7 Lesões microscópicas.....	10
2.8 Diagnóstico.....	11
2.9 Tratamento.....	11
2.10 Diagnóstico diferencial.....	11
<b>3. ARTIGOS.....</b>	<b>15</b>
3.1 Artigo 1: “Monensin toxicosis in water buffaloes ( <i>Bubalus bubalis</i> )”.....	15
3.2 Artigo 2: “Intoxicação experimental por monensina em bufalos e bovinos”.....	19
<b>4. DISCUSSÃO .....</b>	<b>38</b>
<b>5. CONCLUSÕES.....</b>	<b>41</b>
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>42</b>

## LISTA DE TABELAS

### TABELAS ARTIGO 1

TABLE 1	Doses of monensin per animal, time to death, and muscles in which predominant gross lesions were found.....	<b>17</b>
---------	---	-----------

### TABELAS ARTIGO 2

TABELA 1	Dosagens de monensina por animal, tempo decorrido entre dosagens e início dos sinais clínicos, evolução do quadro clínico e músculos com lesão (macroscópica e/ou microscópica) predominante.....	<b>31</b>
TABELA 2	Sumário de sinais clínicos em búfalos dosados com monensina.....	<b>31</b>
TABELA 3	Achados macroscópicos em búfalos dosados com monensina.....	<b>32</b>
TABELA 4	Achados microscópicos em búfalos dosados com monensina. O grau de severidade das lesões está representado entre parênteses.....	<b>32</b>

## LISTA DE FIGURAS

### FIGURAS ARTIGO 1

FIGURE 1	Pale areas in semitendinosus muscle of a Murrah buffalo from an episode of monensin poisoning.....	17
FIGURE 2	Water buffalo. Monensin poisoning. Semitendinosus muscle with hyaline and floccular necroses and invasion of hyaline fibers by macrophages. Hematoxylin and eosin staining, 40x.....	17

### FIGURAS ARTIGO 2

FIGURA 1	Búfalo dosado com 15mg/kg de monensina. Dificuldade locomotora associada com fraqueza do trem posterior, evidenciada pela flexão das articulações dos membros posteriores no animal em estação.....	34
FIGURA 5	Búfalo dosado com 7,5m/kg de monensina. Dilatação bilateral do coração com presença de coágulos em ambos os ventrículos.....	35
FIGURA 6	Búfalo dosado com 15mg/kg de monensina. Palidez do músculo semitendíneo (seta).....	35
FIGURA 7	Búfalo dosado com 15mg/kg de monensina. Degeneração e necrose do músculo semitendíneo. HE, obj. 10.....	36
FIGURA 8	Búfalo dosado com 10mg/kg de monensina. Miocárdio, ventrículo esquerdo, vacuolização multifocal de fibras. HE, obj.20.....	36
FIGURA 9	Búfalo dosado com 7,5mg/kg de monensina. Miocárdio, ventrículo esquerdo, fibrose e infiltrado mononuclear. HE, obj.20.....	37
GRÁFICO 2	Determinação da mediana dos valores de creatinina quinase (CK) por dia nos búfalos A, B, C, D, F e controle.....	33
GRÁFICO 3	Determinação da mediana dos valores de creatinina quinase (CK) por dia nos bovinos 1, 2, 3 e 4 e controle.....	33
GRÁFICO 4	Determinação da mediana dos valores da creatinina quinase (CK) por dia nos búfalos A, B, C, D, F e nos bovinos 1,2,3 e 4.....	34

## 1. INTRODUÇÃO

O ionóforo monensina, substância produzida pela bactéria *Streptomyces cinnamonensis* (HALL, 2004), tem sido amplamente utilizado para melhorar a performance dos sistemas de produção de bovinos (RUMSEY, 1984; SCHELLING, 1984), como de outros animais. Ainda que em menor escala, também a performance de búfalos tem sido incrementada com a suplementação de monensina (BARMAN; MOHINI, 2002; ANDRIGUETTO et al. 2005). Entretanto, a intoxicação acidental por essa substância tem sido descrita em bovinos (SCHWEITZER et al. 1984; COLLINS; McCREA, 1978; BASARABA et al. 1999), ovinos (NATION et al. 1982), eqüinos (ORDIDGE et al. 1979), além de várias outras espécies animais (HULLAND, 1993; BARROS, 2001; HALL, 2004). A intoxicação acidental por monensina resulta freqüentemente de falhas na preparação das dietas, tais como alta dosagem, erro na diluição da ração, erro de identificação de recipientes e uso da substância em espécies não incluídas nas recomendações do produto (NOVILLA, 1992; BARROS, 2001; HALL, 2004). Uso concomitante com drogas que potencializam a ação dos ionóforos, alimentação de ruminantes com cama de frangos suplementados com ionóforos e ingestão de quantidades excessivas por animais dominantes são causas adicionais de intoxicação (BARROS, 2001).

A concentração tóxica de monensina é variável e dependente da espécie animal e tipo de dieta envolvidos. Efeitos adversos têm sido observados com aproximadamente 3 mg/kg em eqüinos, 12 mg/kg em ovinos e mais de 20 mg/kg em bovinos (POTTER et al. 1984; HULLAND, 1993; HALL, 2004). Os sinais clínicos dependem da quantidade de substância tóxica consumida e usualmente incluem anorexia, dispnéia, diarreia, tremores, ataxia, fraqueza muscular, distúrbios locomotores, taquicardia, mioglobínúria

e morte (POTTER et al. 1984; NOVILLA, 1992; BASARABA et al. 1999). A monensina facilita o transporte iônico através das membranas biológicas por formar complexos lipossolúveis reversíveis com cátions (PRESSMAN, 1976; NOVILLA, 1992). Esse efeito pode ser seletivamente prejudicial ao tecido muscular devido ao intenso metabolismo de cálcio na miofibrila, de forma que a sobrecarga intracelular de  $\text{Ca}^{++}$  pode exceder a capacidade homeostática e provocar as alterações degenerativo-necróticas na miofibrila (PRESSMAN; FAHIM, 1982; NOVILLA, 1992).

Em bovinos, deficiência de vitamina E/selênio, intoxicação pelas plantas *Senna occidentalis* (fedegoso), e *Ateleia glazioviana* (timbó, Maria-preta) devem ser consideradas no diagnóstico diferencial, que pode ser facilitado pela epidemiologia. As lesões cardíacas são mínimas ou inexistentes na intoxicação por *S. occidentalis*, entretanto são marcantes na intoxicação por *A. glazioviana* que, por sua vez, não apresenta lesões nos músculos esqueléticos (BARROS et al. 1999; BARROS, 2001).

No primeiro artigo desse trabalho, a intoxicação por monensina é relatada em búfalos de um rebanho misto com bovinos, os quais não foram afetados. Tal fato sugeriu a possibilidade de que búfalos fossem menos tolerantes à monensina que bovinos. Embora com número reduzido de animais experimentais, dados preliminares foram compatíveis com essa hipótese. No segundo artigo do presente trabalho são descritos detalhadamente os achados clinicopatológicos da intoxicação por monensina em búfalos, é confirmada a maior susceptibilidade dos búfalos (em comparação com bovinos) à monensina e determinada a menor dose tóxica de monensina para búfalos. Adicionalmente, sugere-se que dosagens da enzima creatinina quinase (CK) possam ser utilizadas como ferramenta para monitoramento da saúde de búfalos manejados em rebanhos suplementados com monensina.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Ionóforos.

Em 1964, Pressman e colaboradores relataram uma classe de antibióticos ionóforos (carreadores de íons) que facilitavam a entrada de íons alcalinos para dentro das mitocôndrias e para outros sistemas de membranas. Esses antibióticos ionóforos eram capazes de proteger e deslocar cargas de íons, formando complexos com cátions, facilitando seus movimentos através da membrana celular; uma vez que essa é composta por superfícies de lipídeos e uma grande quantidade de energia é necessária para transpô-la (PRESSMAN; GUZMAN, 1975; PRESSMAN, 1976; PRESSMAN; FAHIM, 1982; BERGEN; BATES, 1984; GALITZER; OEHME, 1984; MOLLENHAUER et al. 1990; NOVILLA, 1992; RODRIGUEZ; MUÑOZ, 2000). O uso potencial dos ionóforos para a pesquisa das funções biológicas bem como agente terapêutico foi reconhecido precocemente, mas importante significado econômico, só aconteceu com a descoberta da monensina em 1967 (MOLLENHAUER et al. 1990). A monensina é produzida a partir de processos fermentativos de cepa de *Streptomyces cinnamonensis*. Sua estrutura molecular se dispõe em cadeia aberta, onde o íon se fixa originando uma forma cíclica estável (MOLLENHAUER et al. 1990) (Figura 1).

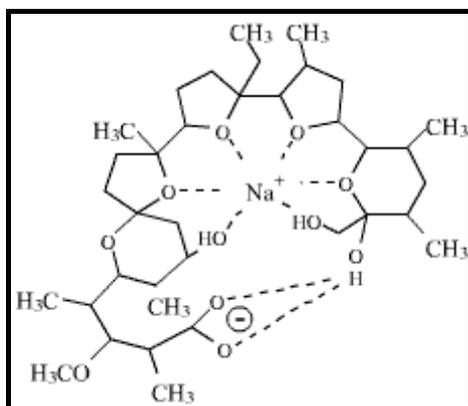


Figura 1. Estrutura molecular da monensina, presença de íon sódio ligado ao oxigênio e a grupos hidroxílicos (MOLLENHAUER et al. 1990).

A monensina é utilizada para o controle da coccidiose em aves e como promotor de crescimento para ruminantes (HANRAHAN et al. 1981; POTTER et al. 1984; MOLLENHAUER et al. 1990; BASARABA et al. 1999). A monensina tem outras indicações, como tratamento de acetonemia, acidose láctica, meteorismo e pneumonia intersticial atípica (BASARABA et al. 1999). Os antibióticos ionóforos de uso mais freqüente em medicina veterinária são monensina, salinomicina, narasina e lasalocida (BARROS, 2001). Os antibióticos ionóforos são considerados seguros quando usados nas espécies-alvo e nas dosagens recomendadas pelo fabricante. O uso inadequado dessas drogas tem, no entanto, causando intoxicação em bovinos, ovinos, eqüinos, suínos, aves e coelhos. Essas intoxicações têm se caracterizado principalmente por miopatia e cardiomiopatia degenerativas (BARROS, 2001; HALL, 2004).

## **2.2 Mecanismo de ação.**

A monensina altera diretamente o pH intracelular, podendo, assim, inibir a liberação ou o transporte de numerosos agentes, perturbando a função celular (MOLLENHAUER et al. 1990). A maioria das células expelle prótons (hidrogênio,  $H^+$ ) ativamente (via ATPase) através da membrana celular, mantendo o meio intracelular alcalino. As bactérias possuem concentrações intracelulares de potássio ( $K^+$ ) maiores que as do meio externo. As concentrações internas altas de  $K^+$  são necessárias para a síntese protéica e para o tamponamento do pH intracelular por meio do mecanismo de troca de  $K^+/H^+$ . É necessário que o excesso de prótons ( $H^+$ ) seja expulso da bactéria para que o pH interno se estabilize (RUSSEL, 1987). A monensina desorganiza o transporte de íons e tem cerca de 10 vezes mais afinidade por  $Na^+$  (sódio)/ $H^+$  que  $K^+/H^+$ . Entretanto, o gradiente de  $K^+$  intracelular é cerca de 25 vezes maior que o gradiente de  $Na^+$ , tornando a saída de  $K^+$  intracelular via monensina mais favorável que a entrada de  $Na^+$  na célula (RUSSEL, 1987). A saída de  $K^+$  resulta em acúmulo de  $H^+$ , gerando decréscimo no pH intracelular (NOVILLA, 1992; RUSSEL, 1987). A monensina faz com que a bactéria e outros microorganismos percam a capacidade de expelir prótons e o meio intracelular passa a ser mais ácido que o ambiente externo. Provavelmente o elevado gasto energético durante a retirada do excesso de  $H^+$  para tentar manter o pH intracelular alcalino iniba o crescimento bacteriano (RUSSEL, 1987; MOLLENHAUER et al. 1990; RODRIGUEZ; MUÑOZ, 2000) (Fig. 2).

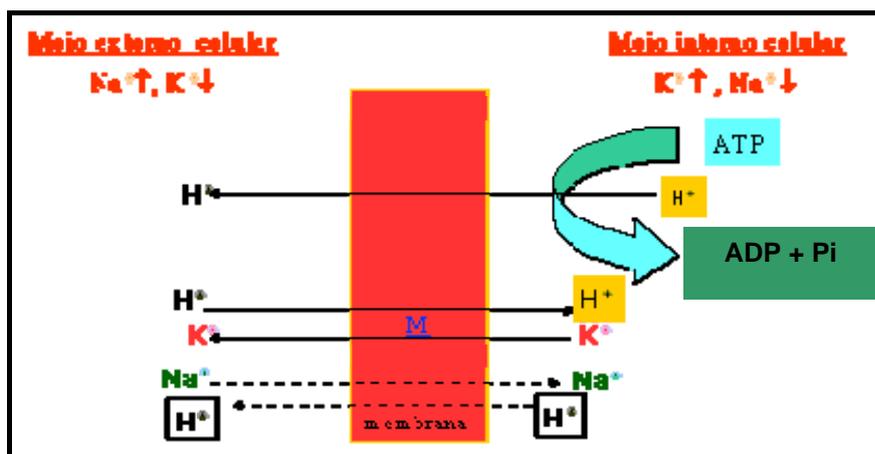


Figura 2. Esquema do mecanismo de ação da monensina.

O efeito dos antibióticos ionóforos sobre a regulação iônica pode ser seletivamente prejudicial ao tecido muscular devido ao intenso metabolismo de cálcio na miofibrila, assim a intoxicação por antibióticos ionóforos é atribuída a uma sobrecarga de  $\text{Ca}^{++}$ . O aumento excessivo na concentração intracelular desses íons excede a capacidade dos componentes celulares em promover homeostasia e provoca as alterações degenerativo-necróticas na miofibrila (RUSSELL; STOBEL, 1989; NOVILLA, 1992). O principal mecanismo de ação dos antibióticos ionóforos para melhorar a eficiência alimentar nos ruminantes está relacionado com mudanças na população microbiana do rúmen, selecionando as bactérias gram negativas, produtoras de ácido propiônico como mais resistentes, inibindo as gram positivas maiores produtoras de ácido acético, butírico e láctico (BERGEN; BATES, 1984; SCHELLING, 1984; RUSSEL, 1987; RUSSELL; STOBEL, 1989; MOLLENHAUER et al. 1990). O mecanismo de ação dos ionóforos sobre as bactérias ruminais está relacionado com fatores de resistência presentes na estrutura da parede celular; essa é responsável por regular o equilíbrio químico entre o meio interno e externo da célula, e este equilíbrio é mantido por um mecanismo chamado bomba iônica. As bactérias gram negativas geralmente são mais resistentes, pois apresentam membranas externas de proteção.

### 2.3 Toxicidade e fatores de risco.

Há relatos de intoxicação por ionóforos em bovinos, ovinos, eqüinos, suínos, aves e coelhos (BARROS, 2001; GABOR; DOWNING, 2003; HALL, 2004). Surto da doença têm ocorrido também em burros, mulas, zebras, cangurus, camelos, cervos (RADOSTITS et al. 2002; HALL, 2004). A dosagem necessária para que ocorra a

intoxicação é variável, dependendo do agente e da espécie animal em questão. Concentrações alimentares tóxicas de monensina variam de 2 a 3 mg/kg em eqüinos, 12 mg/kg em ovinos, 24 mg/kg em caprinos e acima de 20 mg/kg em bovinos, dependendo de fatores como a idade, sexo e dieta (HULLAND, 1993; BASARABA et al. 1999). O curso clínico da intoxicação varia conforme a intensidade da dose e o tempo da ingestão. Há descrições de mortes súbitas, cursos superagudos, agudos, subagudos e crônicos. Fatores relacionados com o tempo e a dose influenciam a intensidade e a distribuição das lesões na intoxicação por antibióticos ionóforos (BARROS, 2001; RADOSTITS et al. 2002; HALL, 2004). Os ionóforos se distribuem amplamente pelo organismo. Há estudos em que os ionóforos foram quantificados em uma variedade de tecidos e líquidos orgânicos, incluindo soro sanguíneo, pulmão, fígado, músculo, gordura, rim, pele e coração (HALL, 2004). As vias metabólicas da glutatona e da enzima P-450 têm participação importante no metabolismo dos ionóforos. Essas vias podem produzir numerosos metabólitos. A interação com outras drogas pode aumentar a toxicidade do ionóforo por inibição ou competição dessas vias (HALL, 2004). Em aves e porcos, a monensina, maduramicina e salinomicina possuem interação tóxica com tiamulina. A tiamulina inibe o metabolismo do ionóforo via enzima P-450, aumentando sua toxicidade. A eliminação do ionóforo é relativamente rápida e ocorre via bile, não havendo sido observada eliminação urinária. (HALL, 2004).

A intoxicação geralmente é acidental devido à falha na diluição desses produtos nos concentrados, mistura deficiente ou pela identificação errada dos recipientes. O uso em espécies não-alvo, uso concomitante com drogas que potencializam a ação dos antibióticos ionóforos (por exemplo, tiamulina, cloranfenicol, eritromicina); a alimentação de ruminantes com cama de frangos tratados com antibióticos ionóforos e ingestão de quantidades excessivas por animais vorazes com dominância social são causas adicionais da intoxicação (BAILE et al. 1979; SCHWEITZER et al. 1984; HOSIE; ROLLO, 1985; BARROS, 2001). Em algumas preparações líquidas podem se formar precipitados, havendo necessidade de que se agite constantemente antes e durante o processo de mistura do ionóforo na partida do alimento (SCHWEITZER et al. 1984). Bovinos que possuem bolus intra-reticulares contendo monensina para o controle do meteorismo, em que há liberação de doses diárias precisas da droga, podem morrer subitamente de insuficiência cardíaca aguda por miocardiopatia, condição causada provavelmente pela monensina, mas por um mecanismo desconhecido (RADOSTITS et al. 2002).

## **2.4 Patologia clínica.**

As alterações clinicopatológicas relatadas em intoxicações por antibióticos ionóforos devem ser aplicadas aos casos clínicos cautelosamente. Pode ocorrer alterações químicas séricas, mas sua ausência é comum em casos de intoxicação por antibióticos ionóforos. Essas alterações freqüentemente são esporádicas e ocorrem em menos de 24 horas antes do animal morrer. Assim, um animal pode apresentar um perfil bioquímico do soro normal por uma semana ou mais após a ingestão do ionóforo, antes das alterações clinicopatológicas ocorrerem (HALL, 2004). Em equinos, as alterações clinicopatológicas induzidas por ionóforos estão geralmente associadas com lesão muscular, hepática e alterações eletrolíticas. Entretanto, tanto em casos de campo quanto de experimentos, as alterações eletrolíticas podem ser muito variáveis, ocorrendo ao final do quadro clínico, ou de forma alternada, ou nem mesmo serem detectadas.

As alterações clinicopatológicas relatadas em intoxicações por antibióticos ionóforos em casos de campo e experimentais incluem o aumento dos valores séricos das enzimas fosfatase alcalina (FA), aspartato aminotransferase (AST), lactato desidrogenase (LDH), creatina quinase (CK), creatinina, bilirrubina indireta, do nitrogênio não protéico (BUN), da glicose, do hematócrito, da osmolalidade sérica e do fósforo, além de diminuição dos valores séricos de cálcio e potássio. Entretanto, as ocorrências dessas alterações são muito variáveis e as alterações que têm sido mais freqüentemente observadas são aumentos nas LDH, AST, CK e bilirrubina (HALL, 2004). Em casos experimentais de intoxicação por monensina têm sido observados leucocitose, aumento de AST, CK e proteína, bem como diminuição de mioglobina e hemoglobina. A ocorrência e a intensidade das alterações não mostraram dose-dependência marcante. As alterações clinicopatológicas relacionadas com ionóforos podem ser usadas para monitoramento de rebanho, mas não devem ser consideradas em um único animal, pois há grande variabilidade individual (HALL, 2004).

## **2.5 Sinais clínicos.**

Os sinais clínicos de intoxicação por ionóforos em animais poderão ocorrer agudamente ou ser retardados por semanas a meses, e o seu surgimento provavelmente dependerá do nível e duração da exposição (BARROS, 2001; RADOSTITS et al. 2002). Nos bovinos, os sinais clínicos começam nas primeiras 24 horas com dosagens grandes, mas poderão demorar até cinco dias, quando as dosagens forem menores (COLLINS;

MCCREA, 1978; RUMSEY, 1984; SCHWEITZER et al. 1984; NOVILLA, 1992; RADOSTITS et al. 2002). O período entre a ingestão e o aparecimento dos sinais clínicos varia entre 18 horas e 4 dias, dependendo principalmente da quantidade ingerida. Inicialmente ocorre anorexia, a seguir diarreia, tremores, ataxia, fraqueza muscular, andar arrastando as pinças, taquicardia e parada do rúmen (GEOR; ROBINSON, 1985; NOVILLA, 1992; RADOSTITS et al. 2002, HALL, 2004; GONZALEZ et al. 2005). Mioglobínúria é observada em alguns casos. O animal pode morrer agudamente, logo após o aparecimento desses sinais clínicos, por insuficiência cardíaca. Animais que sobrevivem por alguns dias podem mostrar um quadro mais crônico, caracterizado por sinais de insuficiência cardíaca congestiva, edema de peito, ingurgitamento e pulso positivo da jugular, ascite e fezes amolecidas ou líquidas (WARDROPE et al. 1983; SCHWEITZER et al. 1984; SHLOSBERG et al. 1986; SHLOSBERG et al. 1992; BASARABA et al. 1999). Podem ocorrer distúrbios respiratórios como dispnéia e taquicardia, provavelmente associados a edema pulmonar e/ou lesão nos músculos da respiração. Nesses casos a morte pode ocorrer semanas ou meses após cessada a ingestão de ionóforos, geralmente associadas a exercício (NOVILLA, 1992; BARROS, 2001; RADOSTITS et al. 2002).

A doença clínica em ovinos é semelhante a de bovinos. Casos agudos caracterizam-se por tremores musculares (principalmente na cabeça), hiperestesia e convulsões, durante as quais pode ocorrer a morte (NATION, 1982; CONFER, 1983; ANDERSON et al. 1984; BARROS, 2001; JONES, 2001; RADOSTITS et al. 2002). Comumente a doença começa com recusa ao alimento, parada ruminal e depressão, seguidos de fraqueza muscular, andar com arrastamento de pinças e decúbito (RADOSTITS et al. 2002). Os casos crônicos apresentam atrofia dos músculos dos membros posteriores e andar rígido (BARROS, 2001). Nos suínos, a intoxicação por monensina causa dispnéia, anorexia, ataxia, paresia, mioglobínúria, cianose, diarreia, timpanismo e prurido. A morte ocorre em cerca de seis horas após início dos sinais. A salinomicina causa a mesma síndrome geral, mas inclui também relutância em ficar em estação, quando forçado, tremores especialmente nos membros traseiros, desequilíbrio, flexão voluntária dos boletos e pressa para se deitar (RADOSTITS et al. 2002; HALL, 2004). O exercício exacerba os sinais. A ingestão de alimento cai 50%, sendo característica a falsa ingestão de água. A urina vermelha é visível por até cinco dias após a droga ser suspensa (VAN VLEET et al. (1983a); MISKIMINS; NEIGER, 1996; RADOSTITS et al. 2002).

Nos eqüinos, os sinais clínicos iniciam 2-5 dias após o início da ingestão da droga. Descreve-se uma síndrome associada à cardiomiopatia e outra associada ao envolvimento dos músculos esqueléticos. Na maioria dos casos, é o miocárdio que cria a síndrome mais evidente. Os eqüinos acometidos pela síndrome cardíaca podem, simplesmente, ser encontrados mortos, em consequência da insuficiência cardíaca, sem apresentar sinais premonitórios, ou casos agudos, quando se observam inquietação, distúrbios respiratórios, diarreia, congestão das mucosas, sudorese intensa, arritmias e taquicardias. Em alguns casos, pode ocorrer mioglobinúria (ORDIGE et al. 1979; BEZERRA, et al. 2000; BARROS, 2001; RADOSTITS et al. 2002). A evolução da doença cardíaca é curta, e os eqüinos acometidos podem não apresentar muita evidência clínica de insuficiência cardíaca por ocasião da intoxicação, mas os sobreviventes, e os sobreviventes de um ataque agudo, podem desenvolver síndrome de baixo desempenho ou insuficiência cardíaca congestiva até muitos meses mais tarde (BEZERRA, et al. 2000; BARROS, 2001; RADOSTITS et al. 2002). Os eqüinos com envolvimento da musculatura esquelética têm uma síndrome que consiste em anorexia, febre e urina vermelha ou escura. Devido a lesões em grande parte dos músculos, os animais se deitam com frequência, têm dificuldade para se levantar, andar rígido, especialmente nos membros posteriores com flexão voluntária dos boletos, seguindo-se decúbito permanente após um período de muitos meses. A cólica também é registrada durante a fase aguda, mas essa manifestação de inquietação com frequentes atos de deitar e levantar se associa com a miosite aguda (BARROS, 2001; RADOSTITS et al. 2002).

## **2.6 Achados de necropsia.**

As lesões de necropsia são observadas, principalmente, como áreas de degeneração no miocárdio e músculos esqueléticos (BARROS, 2001, HALL, 2004). As lesões são mais acentuadas no músculo cardíaco nos bovinos e eqüinos. Os músculos esqueléticos são mais seriamente acometidos nos suínos e os ovinos apresentam lesões de igual intensidade no coração e nos músculos esqueléticos (CONFER et al. 1983; VAN VLEET et al. (1983a); VAN VLEET et al. (1983b); MISKIMINS; NEIGER, 1996; BASARABA et al. 1999; JONES, 2001; HALL, 2004). Essas áreas aparecem como focos ou estrias branco ou branco amarelado na musculatura, podendo ocorrer também hemorragias pericárdicas (MCGAVIN, 1998; BASARABA et al. 1999; BARROS, 2001; RADOSTITS et al. 2002).

Em bovinos que morrem após a manifestação de insuficiência cardíaca crônica, pode haver edema de peito (tecido subcutâneo), edema pulmonar, hidropericárdio, ascite e fígado em noz-moscada (WARDROPE, 1983; SCHWEITZER et al. 1984; GALITZER et al. 1986; BASARABA et al. 1999; BARROS, 2001; HALL, 2004). Em ovinos, os achados de necropsia consistem em necrose tanto no músculo cardíaco quanto nos músculos esqueléticos, mas não existem lesões sugestivas de insuficiência cardíaca. Os cordeiros com menos de um mês de idade apresentam somente hemorragia gastrointestinal (BARROS, 2001; RADOSTITS et al. 2002). As lesões de necropsia em suínos incluem áreas pálidas na musculatura esquelética, hidropericárdio, congestão pulmonar e edema (HALL, 2004). Nos eqüinos, as lesões de necropsia, nos casos agudos, são necrose aguda do miocárdio, congestão pulmonar, fígado tumefeito e, em alguns casos, petéquias nos pulmões. A necrose dos músculos esqueléticos pode também ser evidente. Nefrose mioglobínica e mioglobinúria são lesões secundárias. Os casos crônicos apresentam miopatia cardíaca acentuada e, possivelmente, miopatia esquelética com visível fibrose (BARROS, 2001; RADOSTITS et al. 2002).

## **2.7 Lesões microscópicas.**

Os achados histológicos mais característicos incluem lesões degenerativas e necróticas dos músculos esqueléticos e cardíacos (HALL, 2004). As lesões consistem em tumefação, necrose hialina, necrose flocular e lise de miofibras (MCGAVIN, 1998; BASARABA et al. 1999; BARROS, 2001). Em casos prolongados podem ocorrer processos regenerativos e de fibrose. Os primeiros são freqüentes nos músculos esqueléticos, enquanto a fibrose e tentativas abortadas de regeneração ocorrem mais freqüentemente no miocárdio, devido à capacidade muito reduzida de mitose na fibra cardíaca (BARROS, 2001). Ainda assim, têm sido observados casos muito agudos de intoxicação por ionóforos em ovinos e eqüinos, nos quais as alterações morfológicas são mínimas ou inexistentes, mesmo ao exame microscópico. Em bovinos e ovinos, além das lesões microscópicas já mencionadas, se pode observar necrose hepática e de células de Purkinje com congestão e edema de vários órgãos. Achados adicionais podem incluir perda dos grânulos de zimogênio no pâncreas, ruminite, infiltrado celular em áreas de necrose e mineralização de focos necróticos (HALL, 2004).

## **2.8 Diagnóstico.**

Casos de intoxicação por antibióticos ionóforos podem ser suspeitados pela epidemiologia, quadro clínico e lesões de necropsia. Os músculos do miocárdio devem ser cuidadosamente examinados e fragmentos desses órgãos colhidos e conservados em formalina a 10% para exame histológico. Os fragmentos de músculos podem ser conservados refrigerados (nunca congelados) até a ocorrência e desaparecimento do *rigor mortis*, antes de serem fixados em formol, evitando-se assim artefatos histológicos. A análise da presença de ionóforos na ração e nos tecidos animais é realizada por vários laboratórios. A confirmação da identificação do ionóforo no tecido animal apenas prova que o animal teve contato com o ionóforo, mas não necessariamente indica que o ionóforo foi a causa da morte (HALL, 2004). A confirmação do diagnóstico deve ser feita pela determinação (por cromatografia) qualitativa (tipo específico de ionóforo) e quantitativa de ionóforo na ração que estava sendo consumida pelos animais (BARROS, 2001; HALL, 2004). Usualmente, os fabricantes dessas drogas têm colaborado na realização desses exames quando solicitados pelos veterinários. Essas análises podem ser realizadas, também, nos conteúdos gástricos retirados de casos clínicos por sonda (BARROS, 2001; HALL, 2004).

## **2.9 Tratamento.**

Não há tratamento primário eficiente, sendo recomendadas somente medidas de suporte. O carvão ativado ou óleo mineral administrados através de tubo gástrico, poderá diminuir a absorção intestinal dos ionóforos, em casos de suspeita recente. Não possuirão valor, se o ionóforo já tiver sido absorvido. A recuperação será improvável, se o miocárdio já estiver afetado. Subseqüentemente, a fluidoterapia parenteral estará indicada, com objetivos de corrigir a desidratação e as anormalidades eletrolíticas, favorecendo ainda o aumento da perfusão renal, portanto prevenindo ou eliminando a possibilidade de dano renal causado pela mioglobina (BARROS, 2001; HALL, 2004).

## **2.10 Diagnóstico diferencial.**

Várias doenças que cursam com miopatia e/ou cardiomiopatia devem ser consideradas no diagnóstico diferencial em casos de intoxicação por antibióticos ionóforos (BARROS, 2001). Em bovinos, intoxicação pelas plantas *Senna occidentalis* ou *Cassia occidentalis* (fedegoso), *Atelia glazioviana* (timbó, Maria-preta) e deficiência

de vitamina E/selênio devem ser consideradas. Os dados epidemiológicos ajudam nesta diferenciação (BARROS, 2001). A ingestão de *Senna occidentalis* produz intoxicação caracterizada por miopatia e cardiomiopatia degenerativa. É uma planta encontrada em pastagens, solos férteis, ao longo de estradas e contaminando lavouras de soja, milho ou sorgo (BARROS et al. 1999; TOKARNIA(2000b); BARROS, 2001). É uma planta amplamente distribuída em regiões tropicais e subtropicais. No Brasil, tem causado problemas de intoxicação na Região Sul. A intoxicação tem sido descrita em bovinos, suínos e eqüinos. Em bovinos, a doença inicia com diarreia 2-4 dias após o início da ingestão e ocasionalmente se acompanha de cólica e tenesmo. Em poucos dias aparecem sinais de distúrbios musculares que consistem em fraqueza muscular, ataxia dos membros posteriores, relutância ao movimento, decúbitos esternal e lateral e morte. Alguns animais apresentam depressão, anorexia e perda de peso, mas é comum o bovino permanecer alerta em decúbito esternal, inclusive se alimentando e bebendo até poucas horas antes da morte. Na necropsia, os bovinos apresentam lesões nos músculos esqueléticos (mais acentuadas), pulmão e miocárdio (BARROS et al. 1999; TOKARNIA(2000b); BARROS, 2001). Observam-se áreas pálidas nos músculos esqueléticos, principalmente nas grandes massas musculares dos membros posteriores e anteriores. As lesões cardíacas são mais discretas. Na microscopia, observam-se lesões de necrose segmentar dos músculos esqueléticos e no miocárdio (TOKARNIA(2000b).

A *Atelia glazioviana* (timbó, cinamomo bravo ou Maria-preta), cresce em quase todos os ambientes com exceção de locais muito úmidos. Ocorre no Oeste e Meio-Oeste do Estado de Santa Catarina e no Noroeste e Centro-Norte do Estado do Rio Grande do Sul (Bacia do rio Uruguai). Sob condições naturais, a intoxicação por *A. glazioviana* somente é conhecida em bovinos. A ingestão de *A. glazioviana* se dá, sobretudo no outono/início inverno (maio/junho) e as mortes ocorrem entre maio e agosto (TOKARNIA(2000a); GAVA et al. 2001; BARROS, 2001). As partes tóxicas são as folhas que os animais comem nas árvores jovens, ao seu alcance. Quando as folhas são ingeridas na dose tóxica única, os sinais clínicos se iniciam entre 12 e 24 horas. No caso de ingestão de doses fracionadas, os animais podem apresentar diversos quadros de intoxicação quando se completa a ingestão de 40 g/kg. Os quadros clínicos observados na intoxicação por *A. glazioviana* incluem: (1) quadro de letargia, com evolução de 10 a 30 dias, que causa a morte da maioria dos animais por enfraquecimento progressivo; (2) quadro que se caracteriza desde o início por acentuado edema da parte inferior da barbela. Há ingurgitamento da veia jugular e os animais cansam facilmente. A morte

pode ocorrer rapidamente ou em um período que pode ser dias ou meses; (3) quadro que se caracteriza por morte súbita, sem que os animais tenham mostrado qualquer sintoma (TOKARNIA(2000a). Na necropsia podem ser observadas áreas pálidas ao corte do miocárdio, principalmente junto às coronárias e no septo interventricular. Nos bovinos que apresentam edema na parte inferior da barbela há edemas subcutâneos, hidrotórax, ascite, edema no mesentério e na parede do abomaso, além de fígado congesto. Ao microscópio, são observadas, sobretudo lesões cardíacas que se caracterizam por tumefação e necrose de miofibras, algumas das quais podem apresentar grandes vacúolos. As lesões cardíacas são mínimas ou inexistentes na intoxicação por *S. occidentalis*, enquanto na intoxicação por *A. glazioviana* as lesões cardíacas são marcantes e as lesões dos músculos esqueléticos inexistentes (GAVA et al. 2001; BARROS 2001).

Várias manifestações clínicas têm sido associadas com deficiência de vitamina E e Selênio, ou de ambos. Geralmente há fatores precipitantes dessas doenças, como crescimento rápido, execução de exercícios para o qual o animal não está preparado ou um fator dietético. Algumas das principais manifestações da síndrome da deficiência de vitamina E e Selênio incluem miopatia nutricional (doenças dos músculos brancos) em bovinos, ovinos, suínos e eqüinos; hepatose dietética, doença do coração de amora e diátese exsudativa, em suínos; retenção de placenta em bovinos e baixa eficiência reprodutiva em ovinos (RADOSTITS et al. 2002). A miopatia nutricional caracteriza-se por degeneração dos músculos esqueléticos e cardíacos e afeta animais jovens, de crescimento rápido (bezerros de 2-4 meses), nascidos de mães mantidas, por longos períodos, em pastagens ou recebendo rações deficientes em vitamina E ou selênio. Os animais podem morrer agudamente sem sinais premonitórios ou após aparecimento súbito de depressão, dispnéia e corrimento nasal espumoso tingido de sangue. Há taquicardia acentuada (150-200 batimentos/min) e a temperatura corporal é normal. No entanto, a forma mais frequente tem curso clínico subagudo. Os sinais clínicos incluem rigidez dos músculos, dificuldade de locomoção, tremores musculares, posturas anormais, depressão e morte. Ocasionalmente, pode-se observar tumefação bilateral e simétrica dos músculos glúteos, dorso-lombares e das paletas. Na necropsia, as lesões são relacionadas com a musculatura esquelética e miocárdio. São geralmente simétricas e bilaterais e se localizam nos músculos que trabalham mais. À medida que a lesão evolui, ocorre calcificação sobre o músculo degenerado, as lesões tornam-se opacas, brancas e muito conspícuas. O coração geralmente tem forma e tamanho normais e as

lesões macro e microscópicas observadas no miocárdio são semelhantes às do músculo esquelético. Lesões histológicas características ocorrem nos músculos sob forma de necrose segmentar (RADOSTITS et al. 2002).

### 3.2. ARTIGO 2

Esse item inclui cópias do artigo intitulado '**Intoxicação experimental por monensina em búfalos**' no formato artigo científico e da correspondência dos editores da revista Pesquisa Veterinária Brasileira indicando o aceite para publicação.

Original Message -----

**From:** Jürgen Döbereiner

**To:** David Driemeier

**Sent:** Friday, December 15, 2006 4:49 PM

**Subject:** [SPAM] Trabalho 950

Prezado Prof. David,

Comunico-lhe que o Trabalho 950 "**Intoxicação experimental por monensina em búfalos e bovinos**", de autoria de Daniela Bernadete Rozza, André Mendes Ribeiro Corrêa, Juliano de Souza Leal, Paulo Mota Bandarra, Fábio de Souza Guagnini, Djeison Lutier Raymundo e David Driemeier, foi aceito para publicação na revista *Pesquisa Veterinária Brasileira*.

Atenciosamente,  
Jürgen Döbereiner

# Intoxicação experimental por monensina em búfalos e bovinos<sup>1</sup>

Daniela Bernadete Rozza<sup>2</sup>, André Mendes Ribeiro Corrêa<sup>2</sup>, Juliano de Souza Leal<sup>2</sup>, Paulo Mota Bandarra<sup>2</sup>, Fábio de Souza Guagnini<sup>2</sup>, Djeison Lutier Raymundo<sup>2</sup> e David Driemeier<sup>2</sup>

**ABSTRACT.-** Rozza D.B., Corrêa A.M.R., Leal J.S., Bandarra P.M., Guagnini F.S., Djeison Lutier Raymundo D.L. & Driemeier D. 2007. [**Experimental monensin poisoning in water buffaloes (*Bubalus bubalis*) and cattle.**] Intoxicação experimental por monensina em búfalos e bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(0):00-00. Departamento de Patologia Clínica Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Bento Gonçalves 9090, Porto Alegre, RS 91540-000, Brazil. E-mail: [davetpat@ufrgs.br](mailto:davetpat@ufrgs.br)

Monensin is widely used as a feed additive to improve performance of livestock; however accidental poisoning by this ionophore compound has been reported in a number of animal species. Typical clinical signs and lesions of monensin poisoning were induced in water buffaloes dosed with single dosages of 15, 10, 7.5, and 5mg/kg of the compound. Only buffaloes dosed with 2.5 mg/kg (1 day) and 1mg/kg (7 days) survived. Clinical signs initiated about 6 h post-dosing and included apathy, anorexia, diarrhea, drooling, muscular weakness, locomotion disorders, dyspnea, tachycardia, jugular distension and pulse, recumbency and death. The creatine kinase (CK) levels were highly augmented in blood samples of buffaloes dosed with monensin. Most prominent gross changes were ascites, hydrothorax, hydropericardium, cardiomegaly, hepatomegaly, and focal pale areas in the myocardium and in skeletal muscles. Degeneration and necrosis of myofibers were the principal histopathological findings. Conversely, no evidence of disease, neither change in CK levels were observed in the beef cattle steers dosed with same doses, confirming preliminary findings that buffaloes are more susceptible to monensin than cattle. In addition, this communication presents the minimal toxic dosage of monensin to buffaloes and suggests that CK tests may serve as health monitoring tools in the management of buffalo herds supplemented with monensin.

INDEX TERMS: Buffaloes, cattle, CK levels, degenerative myopathy, monensin toxicity, monensin tolerance.

**RESUMO.-** Sinais clínicos e lesões característicos de intoxicação por monensina foram induzidos em búfalos dosados (1 dia) com 15, 10, 7,5 e 5mg/kg de monensina. Apenas os búfalos dosados com 2,5 (1 dia) e 1 mg/kg (7 dias) de monensina não morreram. Os sinais clínicos iniciaram cerca de 6 h após dosagem com monensina e incluíram apatia, anorexia, diarreia, sialorréia, fraqueza muscular, taquicardia, dificuldade locomotora, dispnéia, distensão da jugular, decúbito e morte. As dosagens de creatinina quinase (CK) dos búfalos aumentaram acentuadamente após dosagem com monensina. As alterações macroscópicas foram ascite, hidrotórax, hidropericárdio, cardiomegalia, hepatomegalia e áreas pálidas focais no miocárdio e nos músculos esqueléticos. Degeneração e necrose de miofibras foram os principais achados histopatológicos. Por outro lado, nenhuma evidência de doença, nem mesmo alteração nos níveis de CK, foram observados nos bovinos dosados com as mesmas dosagens de monensina, confirmando observações preliminares que esses animais são mais resistentes à monensina que os búfalos.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Bovinos, búfalos, dosagens CK, miopatia degenerativa, monensina, tolerância, toxicidade.

## INTRODUÇÃO

O ionóforo monensina, substância produzida pela bactéria *Streptomyces cinnamonensis* (Hall 2004), tem sido amplamente utilizado para melhorar a performance dos sistemas de produção de bovinos (Rumsey 1984, Schelling 1984), como de outros animais. Ainda que em menor escala, também a performance de búfalos tem sido incrementada com a suplementação de monensina (Barman & Mohini 2002, Andriguetto et al. 2005). Entretanto, a intoxicação acidental por essa substância tem sido descrita em bovinos (Schweitzer et al. 1984, Collins & McCrea 1978, Basaraba et al. 1999), ovinos (Nation et al. 1982), eqüinos (Ordidge et al. 1979), além de várias outras espécies animais (Hulland 1993, Barros 2001, Hall 2004). A intoxicação acidental por monensina resulta freqüentemente de falhas na preparação das dietas, tais como alta dosagem, erro na diluição da ração, erro de identificação de recipientes e uso

da substância em espécies não incluídas nas recomendações do produto (Novilla 1992, Barros 2001, Hall 2004). Uso concomitante com drogas que potencializam a ação dos ionóforos, alimentação de ruminantes com cama de frangos suplementados com ionóforos e ingestão de quantidades excessivas por animais dominantes são causas adicionais de intoxicação (Barros 2001).

A concentração tóxica de monensina é variável e dependente da espécie animal e tipo de dieta envolvidos. Efeitos adversos têm sido observados com aproximadamente 3 mg/kg em eqüinos, 12 mg/kg em ovinos e mais de 20mg/kg em bovinos (Potter et al. 1984, Hulland 1993, Hall 2004). Os sinais clínicos dependem da quantidade de substância tóxica consumida e usualmente incluem anorexia, dispnéia, diarreia, tremores, ataxia, fraqueza muscular, desordens locomotoras, taquicardia, mioglobínúria e morte (Potter et al. 1984, Novilla 1992, Basaraba et al. 1999). A monensina facilita o transporte iônico através das membranas biológicas por formar complexos lipossolúveis reversíveis com cátions (Pressman 1976, Novilla 1992). Esse efeito pode ser seletivamente prejudicial ao tecido muscular devido ao intenso metabolismo de cálcio na miofibrila, de forma que a sobrecarga intracelular de  $Ca^{++}$  pode exceder a capacidade homeostática e provocar as alterações degenerativo-necróticas na miofibrila (Pressman & Fahim 1982, Novilla 1992).

Em bovinos, deficiência de vitamina E/selênio, intoxicação pelas plantas *Senna occidentalis* (fedegoso), e *Ateleia glazioviana* (timbó, Maria-preta) devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de intoxicação por antibióticos ionóforos, que pode ser facilitado pela epidemiologia. As lesões cardíacas são mínimas ou inexistentes na intoxicação por *S. occidentalis*, entretanto são marcantes na intoxicação por *A. glazioviana* que, por sua vez, não apresenta lesões nos músculos esqueléticos (Barros et al. 1999, Barros 2001).

Recentemente, a intoxicação por monensina foi diagnosticada em búfalos de um rebanho misto com bovinos (Rozza et al. 2006), os quais não foram afetados. Tal fato sugeriu a possibilidade de que búfalos fossem mais sensíveis à monensina que bovinos. Embora com número reduzido de animais experimentais, dados preliminares foram compatíveis com essa hipótese (Rozza et al. 2006). O presente trabalho descreve detalhadamente os achados clínico-patológicos da intoxicação por monensina em búfalos, confirma a maior susceptibilidade dos búfalos à monensina, em comparação com bovinos, e determina a mínima dose tóxica de monensina para búfalos.

## MATERIAL E MÉTODOS

O estudo incluiu oito bubalinos machos, da raça Murrah, de 9-11 meses de idade e peso médio de 123 kg, bem como cinco bovinos mestiços (Hereford x Zebu) com 1 ano de idade e peso médio de 204 kg. Os animais foram mantidos aos pares em baias (9m<sup>2</sup>), onde recebiam feno de alfafa, concentrado (sem monensina) e água. Após um período de adaptação ao confinamento de 21 dias, foram iniciadas as dosagens com monensina, as quais estão apresentadas no Quadro 1. As doses de monensina sódica<sup>31</sup> foram diluídas em 100ml de água e administradas através de seringa (50ml) por via oral. Os animais controles (Bubalino C1 e Bovino C2) não foram dosados, nem com placebo e foram mantidos nas mesmas condições experimentais.

Após a administração de monensina, os animais foram avaliados diariamente quanto ao comportamento, temperatura corporal e auscultação cardíaca e respiratória. Coletas de sangue por punção da veia jugular, de todos os animais, foram feitas antes, ao 3<sup>o</sup>, 6<sup>o</sup> e 9<sup>o</sup> dias após a administração de monensina. Essas amostras de sangue foram enviadas para determinação da atividade plasmática da enzima creatinina quinase (CK), pelo método de Szasz<sup>3</sup>. Os bubalinos que morreram, foram imediatamente necropsiados e fragmentos de órgãos e dos músculos da língua, diafragma, ventrículo direito, ventrículo esquerdo, septo interventricular, supra-espinhal, infra-espinhal, tríceps (porção longa e lateral), intercostal, psoas, semitendíneo e semimembranáceo foram coletados, refrigerados por 12 horas (os músculos), e posteriormente fixados em formol tamponado a 10%. As amostras foram processadas rotineiramente para exame histológico e coradas pela técnica de hematoxilina e eosina (HE) (Allen 1992). Adicionalmente, os corações de seis búfalos foram coletados em frigorífico e avaliados macro e microscopicamente.

## RESULTADOS

### Sinais clínicos

Seis dos sete bubalinos dosados com monensina apresentaram sinais clínicos. Os animais controle, o Búfalo E e o Bovino 2 não apresentaram nenhuma alteração. Os demais bovinos mostraram sinais leves e se recuperaram espontaneamente. O Quadro 1 inclui o resumo de dados da evolução clínica e os músculos mais atingidos à necropsia; o Quadro 2 sumariza os sinais clínicos observados em cada animal. Em cerca de 6 horas após a administração de monensina, os búfalos apresentaram apatia e anorexia. Após a

---

<sup>3</sup> Rumensin 100, Elanco Saúde Animal, São Paulo, Brasil.

administração de monensina, o búfalo A não se alimentou durante os 4 dias que antecederam sua morte. Em outros (Búfalos F e G), a anorexia surgiu no 2º e 3º dias, respectivamente, tendo persistido até a morte no Búfalo F. Os Búfalos C, D e G restabeleceram o apetite depois de um período de 1-2 dias de anorexia. Dificuldade locomotora esteve presente nesses mesmos animais (Búfalos A, B e C) que, quando estimulados, apresentavam relutância ao movimento e fraqueza, principalmente nos membros posteriores (Fig.1). Diarréia foi observada nos 2º, 3º e 5º dias nos Búfalos A, G e F, respectivamente. Sialorréia foi observada até 48 horas após a administração de monensina nos Búfalos B e F. Taquicardia intermitente foi constatada nos Búfalos A, B, C, D e F entre 1 e 7 dias após dosagens. Dispnéia foi observada nas primeiras 24 a 48 horas após a administração da monensina nos Búfalos A, B e C. Os Búfalos B, C e D, apresentaram jugular distendida e pulso venoso positivo entre 4 e 6 dias após dosagens. Os Bovinos 1 e 4 apresentaram anorexia até o 2º dia após a administração da monensina. Diarréia ocorreu nas primeiras 24 horas no Bovino 3 e, no Bovino 4, do 2º ao 4º dias após a administração. No Bovino 3, sialorréia esteve presente nas primeiras 48 horas.

### **Achados laboratoriais**

Os resultados da determinação da atividade plasmática da enzima creatinina quinase (CK) dos bubalinos e bovinos estão representados nas Figuras 2 a 4.

### **Achados macroscópicos**

Cinco dos sete búfalos dosados com monensina morreram e foram necropsiados. Os achados macroscópicos observados estão sumarizados no Quadro 3. As alterações cardíacas incluíram áreas pálidas, de contornos irregulares, focais ou focalmente extensas, distribuídas irregularmente pelo miocárdio dos ventrículos direito e esquerdo e no septo interventricular. Exceto pelo búfalo A, os demais apresentaram essas alterações cardíacas. Havia coágulo nos ventrículos esquerdo e direito dos Búfalos C (Fig.5) e F e, no ventrículo esquerdo dos Búfalos B e C, o coágulo estava associado com trombo. Dilatação cardíaca (Fig.5) foi observada nos Búfalos B e C. Achados na musculatura esquelética foram semelhantes aos do coração, mas foram mais acentuados no bubalino A, e principalmente evidentes nos músculos semitendíneo (Fig.6) e semimembrâneo. No Búfalo B, a vesícula biliar estava aumentada, com mucosa edemaciada e áreas avermelhadas focalmente extensas. No pulmão de todos os bubalinos havia áreas

avermelhadas crânio-ventrais; nos Búfalos A e C havia também edema pulmonar. Em toda extensão da mucosa do esôfago e do intestino delgado do bubalino F havia áreas avermelhadas e difusas com placas de fibrina. A serosa intestinal do Búfalo C apresentava petéquias difusas. Havia úlceras multifocais a coalescentes na mucosa abomasal do Búfalo B.

### **Achados microscópicos**

As alterações microscópicas encontradas nos bubalinos estão sumarizadas no quadro 4 e consistiram principalmente de miopatia e cardiomiopatia degenerativas. Lesões microscópicas nos músculos esqueléticos foram mais evidentes no Búfalo A, cujos músculos semimembrâneo e o semitendíneo foram mais afetados. Nos Búfalos B, C, D e F essas lesões foram leves. Havia aumento da eosinofília e perda de estriações transversais e longitudinais (degeneração hialina) intercalada com segmentos normais de fibras musculares. Em algumas áreas, havia fragmentação de fibras com aglomerados de detritos eosinofílicos irregulares (necrose flocular) (Fig.7) com infiltrado inflamatório mononuclear constituído principalmente por macrófagos. Vacuolização (Fig.8), fibrose (Fig.9) e infiltrado inflamatório mononuclear mais acentuado foram os diferenciais nas lesões microscópicas na musculatura cardíaca. No Búfalo F, as lesões microscópicas foram mais evidentes na musculatura cardíaca, mas com grau de intensidade menor do que o observado nos outros animais. O pulmão de todos os animais apresentava hemorragia, congestão e enfisema. Edema septal foi observado nos Búfalos A e C. No fígado, havia degeneração gordurosa em todos os animais e, nos Búfalos C, D e F, também havia necrose centrolobular. Enterite fibrinonecrótica focalmente extensa com presença de bactérias e restos nucleares de células linfóides (necrose linfóide) nas placas de Peyer foi evidente no Búfalo F. Nenhuma alteração foi observada nos corações dos búfalos coletados em frigorífico.

### **DISCUSSÃO**

As características clínicas e patológicas da intoxicação por monensina presentes nos bubalinos desse experimento foram semelhantes às encontradas em relatos anteriores de intoxicação espontânea e experimental por monensina na espécie bovina (Collins & McCrea 1978, Van Vleet et al. 1983, Wardrope et al 1983, Potter et al 1984, Schweitzer et al 1984, Geor & Robinson 1985, Galitzer et al 1986, Shlosberg et al. 1986, Basaraba et al. 1999, Gonzalez et al. 2005). Dos 7 bubalinos dosados nesse experimento, 6

desenvolveram sinais clínicos característicos de intoxicação por monensina tais como apatia, anorexia, diarreia, dificuldade de locomoção, dispnéia e morte. Vários trabalhos de intoxicação por monensina relatam esses mesmos sinais em bovinos (Van Vleet et al. 1983, Potter et al 1984, Schweitzer et al. 1984 Shlosberg et al. 1986, Novilla 1992, Gonzalez et al. 2005). O curso clínico da intoxicação varia conforme a intensidade da dose e o tempo da ingestão (Novilla 1992, Radostits et al 2002). O bubalino A que recebeu a maior dose apresentou o menor período entre o início dos sinais clínicos e a morte. Inversamente, os bubalinos B e C cujas doses foram menores, apresentaram evolução mais prolongada. A apatia foi observada aproximadamente 6 horas após a administração de monensina em todos os bubalinos. Embora inespecífico, esse sinal clínico é freqüente em casos de intoxicação por monensina (Van Vleet et al. 1983, Schweitzer et al. 1984, Novilla 1992, Basaraba et al. 1999, Gabor & Downing 2003, Gonzalez et al. 2005). Os sinais clínicos relacionados com distúrbios digestivos foram anorexia, diarreia e sialorréia. A anorexia foi observada em todos os bubalinos e é um dos sinais clínicos mais frequentemente descritos na intoxicação por ionóforos em bovinos (Collins & McCrea 1978, Van Vleet et al. 1983, Wardrope et al. 1983, Potter et al. 1984, Schweitzer et al. 1984, Geor & Robinson 1985, Hosie & Rollo 1985, Shlosberg et al.1986, Basaraba et al. 1999, Gabor & Downing 2003, Gonzalez et al. 2005). A anorexia é provavelmente associada com a indução de algum tipo de informação sensorial como o sabor da monensina, ou com o mal estar resultante das alterações produzidas na fermentação ruminal (Shlosberg et al. 1986). Dos sete bubalinos dosados, apenas dois tiveram diarreia. A patogenia da diarreia é incerta, mas provavelmente alterações iônicas na membrana celular das células intestinais sejam fatores importantes (Bergen & Bates 1984). Sialorréia não é um sinal clínico comum em casos de intoxicação por monensina (Gonzalez et al. 2005), mas foi evidente em dois bubalinos desse experimento nas primeiras 48h após a administração da monensina. Sinais clínicos indicativos de insuficiência cardíaca como jugular distendida e pulso venoso positivo foram evidentes em 3 bubalinos. Os valores de referência para a enzima creatinina quinase para a espécie bovina variam entre 35 e 280 U/L (Radostits et al 2002). Não foram encontrados valores de referência para a espécie bubalina. Um aumento acentuado nos valores medianos da enzima CK foi observado nos bubalinos, mas nos bovinos, esses valores apresentaram leve declínio nos dias pós-intoxicação, não chegando a diferir do padrão para a espécie. Em quase todos búfalos dosados com monensina houve aumento gradual dos valores medianos da enzima CK detectados a

partir do 3<sup>o</sup> dia, persistindo nos 6<sup>o</sup> e 9<sup>o</sup> dias após a intoxicação, sugerindo quadro clínico de miopatia. Essa alteração não foi observada nos bovinos nas mesmas condições de intoxicação. Esses achados indicam que as dosagens de CK podem ser úteis para o monitoramento da saúde de búfalos manejados em sistemas de produção que incluem monensina entre os suplementos da dieta.

Alterações macroscópicas localizadas principalmente no miocárdio foram observadas em 4 de 5 bubalinos necropsiados. Essas alterações se caracterizaram por áreas pálidas, de contornos irregulares, focais ou focalmente extensas, distribuídas irregularmente pelo miocárdio dos ventrículos direito, esquerdo e no septo interventricular. Lesões semelhantes ocorreram nos músculos esqueléticos de 4 dos 5 bubalinos necropsiados, mas foi pronunciada em apenas 1 desses (Búfalo A). Essa distribuição das lesões de necropsia é semelhante à descrita anteriormente em intoxicações de bovinos por antibióticos ionóforos (Van Vleet et al. 1983, Wardrope et al. 1983, Schweitzer et al. 1984, Galitzer et al. 1986, Shlosberg et al. 1986, Shlosberg et al. 1992, Basaraba et al. 1999). Achados clínicos e patológicos característicos de insuficiência cardíaca estiveram associados com lesões microscópicas importantes no miocárdio de 3 bubalinos. Alterações semelhantes foram descritas anteriormente em bovinos intoxicados por monensina (Wardrope et al. 1983, Schweitzer et al. 1984, Galitzer et al. 1986, Basaraba et al. 1999).

Exceto por um caso, os achados microscópicos observados nos bubalinos desse estudo consistiram de cardiomiopatia degenerativa semelhante à descrita em bovinos intoxicados por antibióticos ionóforos (Van Vleet et al. 1983, Schweitzer et al. 1984, Wardrope et al. 1983, Galitzer et al. 1986, Novilla 1992, Shlosberg et al. 1992). O búfalo A apresentou apenas lesões macroscópicas e microscópicas na musculatura esquelética, o que também foi relatado anteriormente em bovinos (Geor & Robinson 1985, Hosie & Rollo 1985). Segundo Van Vleet & Ferrans (1983) dosagens de 40mg/kg e de 25mg/kg de monensina sódica causaram lesão cardíaca e, em menor grau, lesão esquelética em bovinos, mas necrose de fibras musculares com presença de infiltrado macrofágico foi observada apenas a partir do 4<sup>o</sup> dia após a administração de 40mg/kg. Nos Búfalos B, C, D e F as lesões macroscópicas e microscópicas foram características de cardiomiopatia, entretanto esses animais receberam doses consideravelmente menores que as descritas naquele estudo. Lesões intestinais como as observadas nos bubalinos desse experimento são relatadas na intoxicação por monensina em bovinos (Collins & McCrea 1978, Wardrope et al. 1983, Schweitzer et al. 1984). O Búfalo F

apresentou lesões ulcerativas na mucosa do esôfago e do intestino delgado. Essas lesões podem estar associadas com doses repetidas de monensina. Entretanto, ruminite foi observada em ovinos intoxicados experimentalmente por monensina em dose única, mas alta (Van Vleet et al. 1983). Os sinais clínicos e as alterações patológicas da intoxicação por monensina em búfalos foram produzidos com dosagens consideravelmente menores que aquelas requeridas para produzir intoxicação e morte em bovinos.

### CONCLUSÕES

A monensina é tóxica para búfalos. A menor dosagem única capaz de causar a morte desses animais foi 5mg/kg. Com 15mg/kg (maior dosagem única usada), o búfalo morreu em 4 dias e a principal lesão afetou a musculatura esquelética. Dosagens menores que 15mg/kg, inclusive repetidas diariamente, causaram lesões cardíacas mais evidentes que nos músculos esqueléticos. As lesões de necropsia foram mais acentuadas no miocárdio, especialmente nos ventrículos esquerdo e direito e no septo interventricular. Os achados microscópicos da intoxicação por monensina em búfalos não diferem dos observados na doença em bovinos e consistem principalmente de necrose de miócitos com presença de infiltrado macrofágico. Os búfalos são mais sensíveis à monensina que os bovinos.

**Agradecimentos.-** Os autores agradecem aos Profs. Drs. Luis Gustavo Corbellini e Edson Moleta Colodel pela assessoria técnica e à médica veterinária Milene Schmitz pela ajuda prestada. Este trabalho foi financiado pelas agências governamentais CNPq e CAPES.

### REFERÊNCIAS

- Andrighetto C., Jorge A.M., Gomes M.I.F.V., Hoch A. & Piccinin A. 2005. Effect of monensin on milk production and composition, production of mozzarella cheese and body condition score of Murrah Buffalo cows. *Revta Bras. Zootec.* 34(2):641-649.
- Allen T.C. 1992. Hematoxylin and Eosin, p.53-58. In: Prophet E.B., Mills B., Arrington J.B. & Sobin L.H. (ed.) *Laboratory Methods in Histotechnology*. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC.
- Barman K. & Mohini M. 2002, Nutrient utilization for growth and cost if feeding in buffalo calves as influence by rumensin supplementation. *Buffalo J.* 18:71-81.

- Barros C.S.L., Ilha M.R.S., Bezerra P.S., Langohr I.M. & Kommers G.D. 1999, Intoxicação por *Senna occidentalis* (Leg. Caesalpinioideae) em bovinos em pastoreio. *Pesq. Vet. Bras.* 19(2):68-70.
- Barros C.S.L. 2001. Intoxicação por antibióticos ionóforos, p.186-191. In: Franklin R.C., Schild A.L., Mendez M.D.C. & Lemos R.A.A. (ed.) *Doenças de Ruminantes e Equinos*. Editora Varela, São Paulo.
- Basaraba R.J., Oehme F.W., Vorhies M.W. & Stokka G.L. 1999. Toxicosis in cattle from concurrent feeding of monensina and dried distiller's grains contaminated with macrolides antibiotics. *J. Vet. Diagn. Invest.* 11(1):79-86.
- Bergen W.G. & Bates D.B. 1984. Ionophores: their effect on production efficiency and mode of action. *J. Anim. Sci.* 58(6):1465-1483.
- Collins E.A. & McCrea C.T. 1978. Monensin sodium toxicity in cattle. *Vet. Rec.* 103(17):386.
- Gabor L.J. & Downing G.M. 2003. Monensin toxicity in preruminant dairy heifers. *Aust. Vet. J.* 81(8):476-478.
- Galitzer S.J., Kruckenberg S.M. & Kidd J.R. 1986. Pathologic changes associated with experimental lasalocid and monensina toxicosis in cattle. *Am. J. Vet. Res.* 47(12):2624-2626.
- Geor R.J. & Robinson W.F. 1985. Suspected monensin toxicosis in feedlot cattle. *Aust. Vet. J.* 62(4):130-131.
- Gonzalez M., Barkema H.W. & Keefe G.P. 2005. Monensin toxicosis in a dairy herd. *Can. Vet. J.* 46(10):910-912.
- Hall J.H. 2004. Ionophores, p.120-127. In: Plumlee E.B. (ed.) *Clinical Veterinary Toxicology*. Mosby, St. Louis, Missouri.
- Hosie B.D. & Rollo D.G. 1985. Nutritional myopathy in cattle associated with monensin toxicosis. *Vet. Rec.* 116(2):132-133.
- Hulland T.J. 1993. Muscles and tendons, p.183-266. In: Jubb K.V.F, Kennedy P.C. & Palmer N. (ed.) *Pathology of Domestic Animals*. 3rd ed.. Academic Press, San Diego, CA.
- Nation P.N., Crowe S.P. & Harries W.N. 1982. Clinical signs and pathology of accidental monensin poisoning in sheep. *Can. Vet. J.* 23:362-363.
- Novilla M.N. 1992. The veterinary importance of the toxic syndrome induced by ionophores. *Vet. Human. Toxicol.* 34(1):66-70.
- Ordidge R.M., Schubert F.K. & Stocker J.W. 1979. Death of horses after accidental feeding of monensin. *Vet. Rec.* 104(16):375.
- Pressman B.C. 1976. Biological applications of ionophores. *Annu. Rev. Biochem.*:501-530.
- Pressman B.C. & Fahim M. 1982. Pharmacology and toxicology of the monovalent carboxylic ionophores. *Annu. Rev. Pharmacol.Toxicol.*:465-490.
- Potter E.L., Vanduyne R.L. & Cooley C.O. 1984. Monensin toxicity in cattle. *J. Anim. Sci.* 58(6):1499-1511.

- Radostits O.M., Blood D.C. & Gay C.C. 2002. Doenças causadas por substâncias químicas inorgânicas e produtos químicos utilizados nas fazendas, p.1417-1471. In: Clínica Veterinária. Um Tratado de Doenças dos Bovinos, Ovinos, Suínos, Caprinos e Eqüinos. 9ª ed. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Rozza D.B., Vervuert J., Kamphues J., Cruz C.E. & Driemeier D. 2006. Monensin toxicosis in water buffaloes (*Bubalus bubalis*). J. Vet. Diagn. Invest. 18(5):494-496.
- Rumsey T.S. 1984. Monensin in cattle: Introduction. J. Anim. Sci. 58(6):1461-1464.
- Schelling G.T. 1984. Monensin mode of action in the rumen. J. Anim. Sci. 58(6):1518-1527.
- Schweitzer D., Kimberling C., Spraker T., Stemer F.E. & McChesney A.E. 1984. Accidental monensin sodium intoxication of feedlot cattle. J. Am. Vet. Med. Assoc. 184(10):1273-1276.
- Shlosberg A., Perl S., Yakobson B., Klopfer U., Egyed M.N. & Nobel T.A. 1986. The chronic course of a probable monensin toxicosis in cattle. Vet. Hum. Toxicol. 28(3):230-233.
- Shlosberg A., Harmelin A., Perl S., Pano G., Davidson M., Orgad U., Kali U., Bor A., Van Ham M., Hoida G., Yacobson B., Avidar Y., Israelí B-A & Bogin E. 1992. Cardiomyopathy in cattle induced by residues of the coccidiostat maduramicin in poultry litter given as feedstuff. Vet. Res. Commun. 16(1):45-58.
- Van Vleet J.F., Amstutz H.E., Weirich W.E., Rebar A.H. & Ferrans V.J. 1983. Clinical, clinicopathologic, and pathologic alterations in acute monensin toxicosis in cattle. Am. J. Vet. Res. 44(11):2133-2144.
- Van Vleet J.F. & Ferrans V.J. 1983. Ultrastructural myocardial alterations in monensin toxicosis in cattle. Am. J. Vet. Res. 44(9):1629-1636.
- Wardrobe D.D., Macleod N.S.M. & Sloan J.R. 1983. Outbreak of monensin poisoning in cattle. Vet. Rec. 112(24):560-561.

**Quadro 1. Dosagens de monensina por animal, tempo decorrido entre dosagens e início dos sinais clínicos, evolução do quadro clínico e músculos com lesão (macroscópica e/ou microscópica) predominante.**

Animal	Dosagem de monensina (mg/kg/dia)	Dias de dosagens	Início de sinais após dose (h).	Morte em dias após dosagem	MM com lesão predominante <sup>a</sup>
Búfalo A	15	1	4	4	Esqueléticos
Búfalo B	10	1	6	10	Cardíaco
Búfalo C	7,5	1	8	10	Cardíaco
Búfalo D	5	1	6	6	Cardíaco
Búfalo E	2,5	1	SS <sup>b</sup>	NM <sup>c</sup>	
Búfalo F	5	7	7	7	Cardíaco
Búfalo G	1	7	72	NM	
Búfalo C1	-	Controle			
Bovino 1	15	1			
Bovino 2	10	1			
Bovino 3	7,5	1			
Bovino 4	5	1			
Bovino C2	-	Controle			

<sup>a</sup> MM = músculo, <sup>b</sup> SS = sem sinais, <sup>c</sup> NM = não morreu.

**Quadro 2. Sumário de sinais clínicos observados em búfalos dosados com monensina.**

Animal	Apatia	Anorexia	Diarréia	Distúrbios locomotores	Dispnéia	Taquicardia	Jugular distendida	Sialorréia
Búfalo A	x	x	x	x	x	x		
Búfalo B	x	x		x	x	x	x	x
Búfalo C	x	x		x	x	x	x	
Búfalo D	x	x				x	x	
Búfalo E								
Búfalo F	x	x	x			x		x
Búfalo G	x	x	x					
Bovino 1		x						
Bovino 2								
Bovino 3			x					x
Bovino 4		x	x					

**Quadro 3. Achados macroscópicos em búfalos dosados com monensina.**

Achados	Búfalos				
	A	B	C	D	F
Ascite		x	x	x	
Hidrotórax		x	x	x	
Hidropericárdio		x	x	x	
Áreas claras mm esquelética	x	x	x	x	
Áreas claras mm cardíaca		x	x	x	x
Fígado, acentuação padrão lobular	x	x	x	x	x
Abomaso, mucosa avermelhada		x		x	
Intestino, mucosa avermelhada		x	x	x	
Esôfago, mucosa avermelhada					x
Pulmão, congestão	x	x	x	x	x
Pulmão, edema	x		x		

**Quadro 4. Achados microscópicos em búfalos dosados com monensina. O grau de severidade das lesões está representado entre parênteses.**

	Búfalos				
	A	B	C	D	F
Língua	D (1) <sup>a</sup>	DI (2)	D (1) I (2)	D (1)	-
Coração D	-	DNIF (3)	DI (3)	DN (2)	D (2)
Coração E	-	DNIF (3)	DNIF (3)	DNIF (3)	D (1)
Septo interventricular	DI (1)	DNI (3)	DNI (3)	DNI (2)	-
Mm supra-espinhal	D (1)	-	-	-	-
Mm infra-espinhal	D (2)	-	-	-	-
Mm tríceps lateral	-	-	DI (1)	-	-
Mm Psoas	DI (1)	DI (3)	DI (2)	D (1)	-
Mm semitendíneo	DN (3) I (1)	-	-	-	-
Mm semimembranáceo	DN (2) I (1)	-	DI (2)	-	-

<sup>a</sup> D = Processos degenerativos, F = fibrose, I = infiltrado histiocitário, N = necrose, Mm = músculo, (1) = leve, (2) = moderado e (3) = acentuado.

Fig.2. Determinação da mediana dos valores de creatinina quinase (CK) por dia nos Búfalos A, B, C, D, F e Controle.

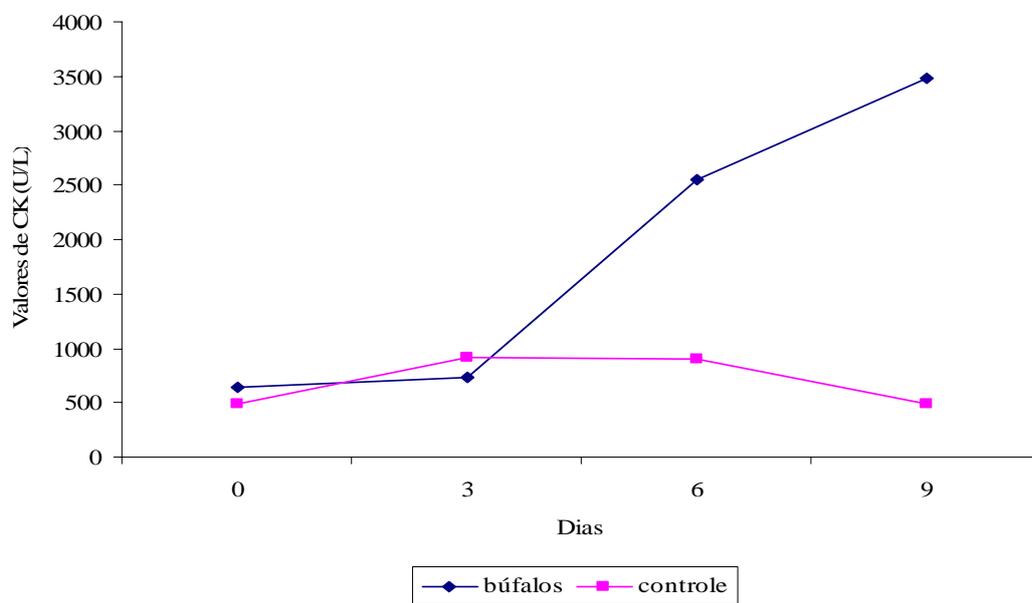


Fig.3. Determinação da mediana dos valores de creatinina quinase (CK) por dia nos Bovinos 1, 2, 3 e 4 e Controle.

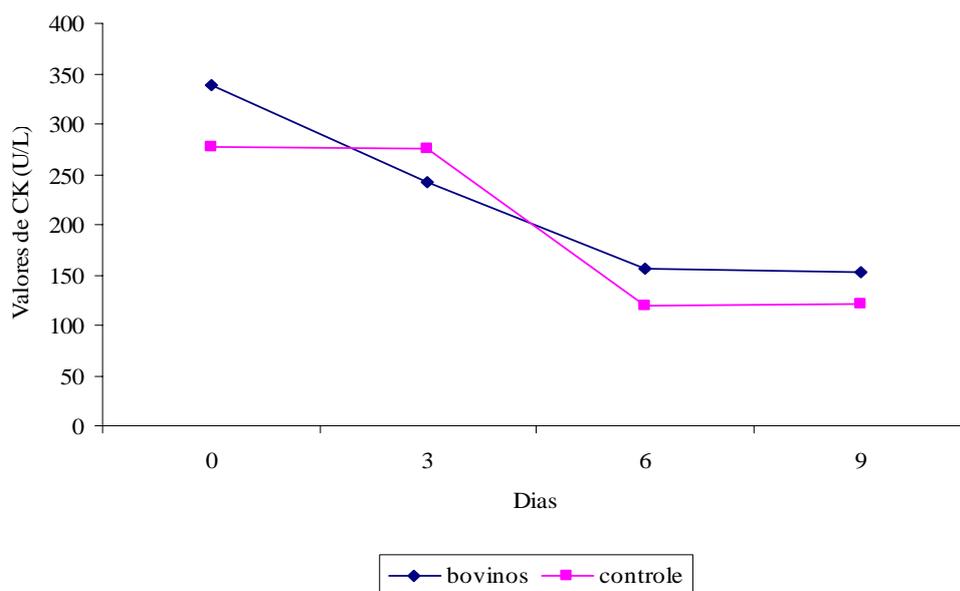
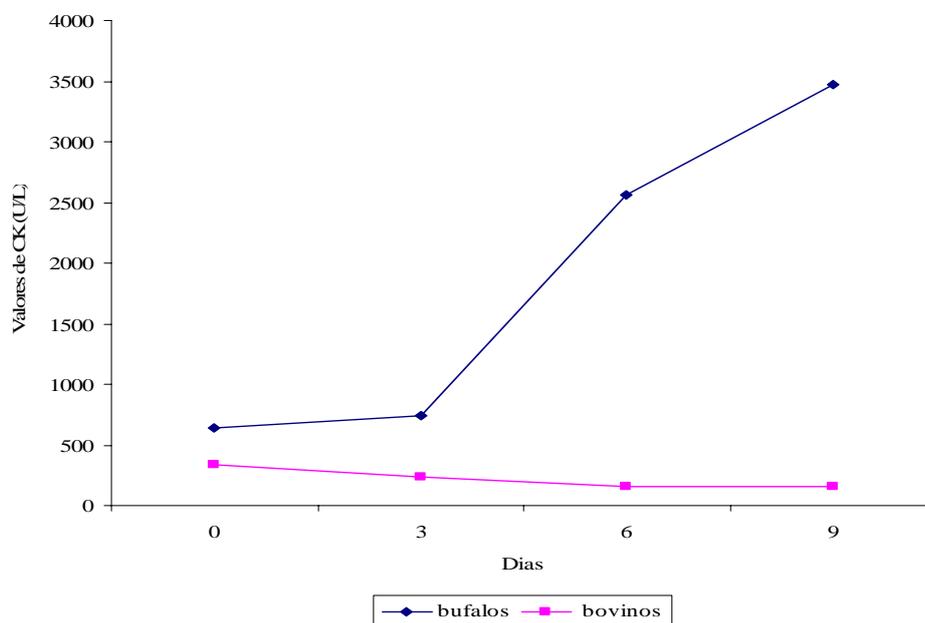


Fig.4. Determinação da mediana dos valores de creatinina quinase (CK) por dia nos Búfalos A, B, C, D, F e nos Bovinos 1, 2, 3, 4.



### Figuras:



Fig.1. Búfalo dosado com 15mg/kg de monensina. Dificuldade locomotora associada com fraqueza do trem posterior, evidenciada pela flexão das articulações dos membros posteriores no animal em estação.

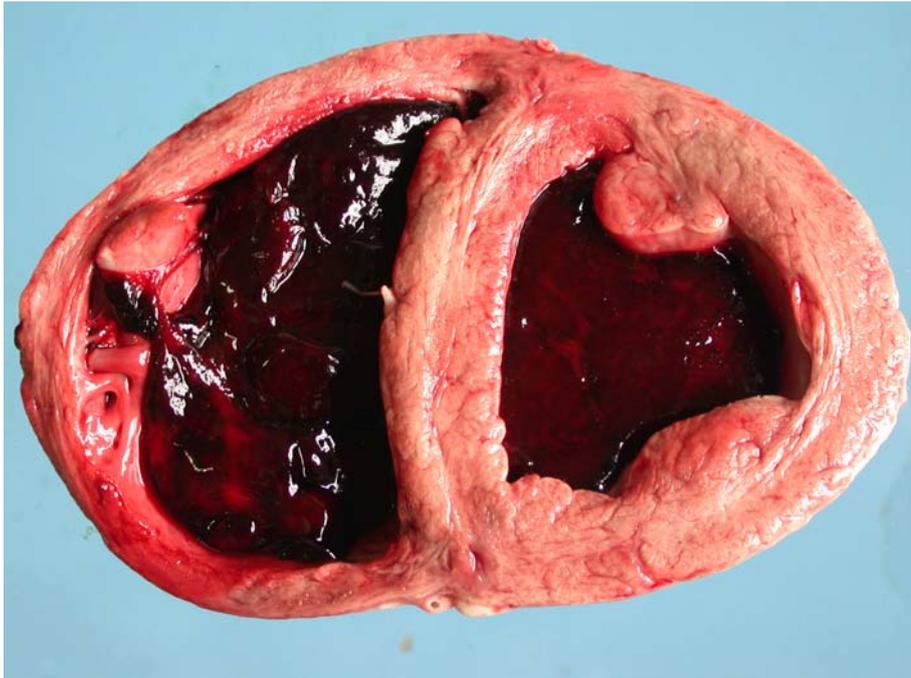


Fig.5. Búfalo dosado com 7,5mg/kg de monensina. Dilatação bilateral do coração com presença de coágulos cruóricos em ambos os ventrículos.

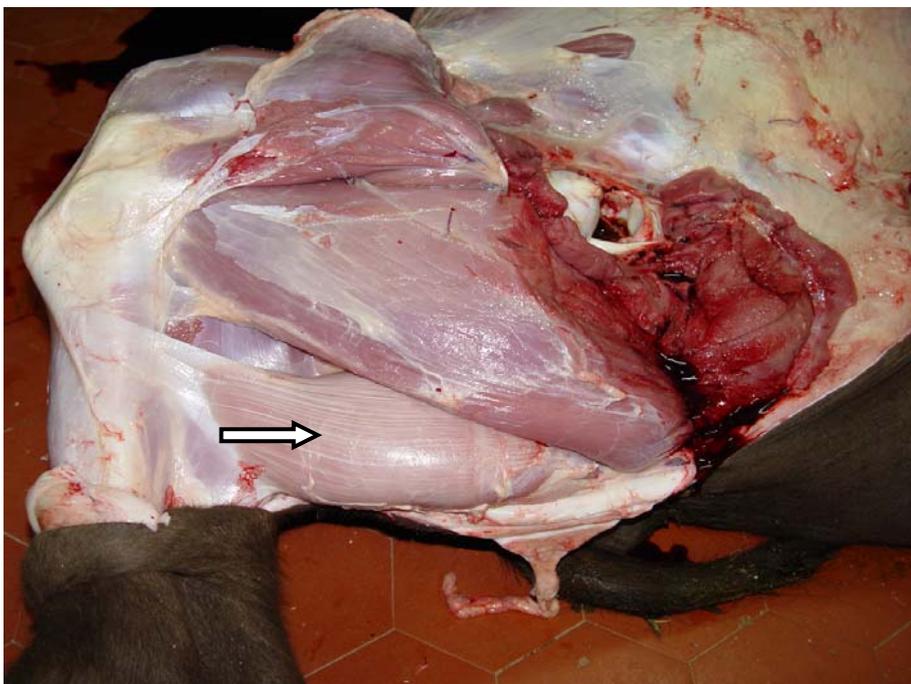


Fig.6. Búfalo dosado com 15mg/kg de monensina. Palidez do músculo semitendíneo (seta).

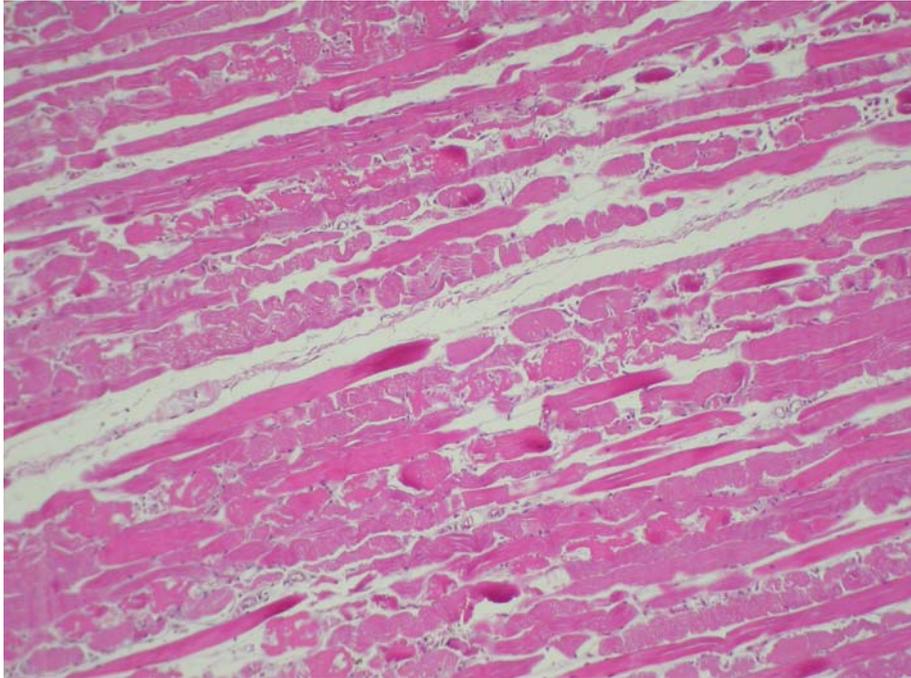


Fig.7. Búfalo dosado com 15mg/kg de monensina. Degeneração e necrose do músculo semitendíneo. HE, obj.10.

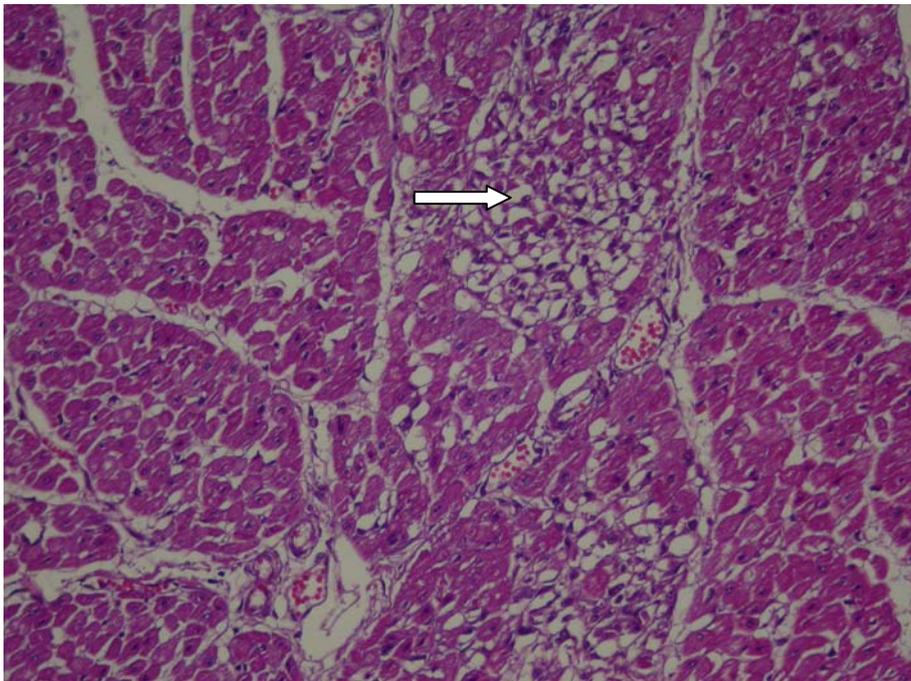


Fig.8. Búfalo dosado com 10mg/kg de monensina. Miocárdio, ventrículo esquerdo vacuolização multifocal de fibras (seta). HE, obj.20.

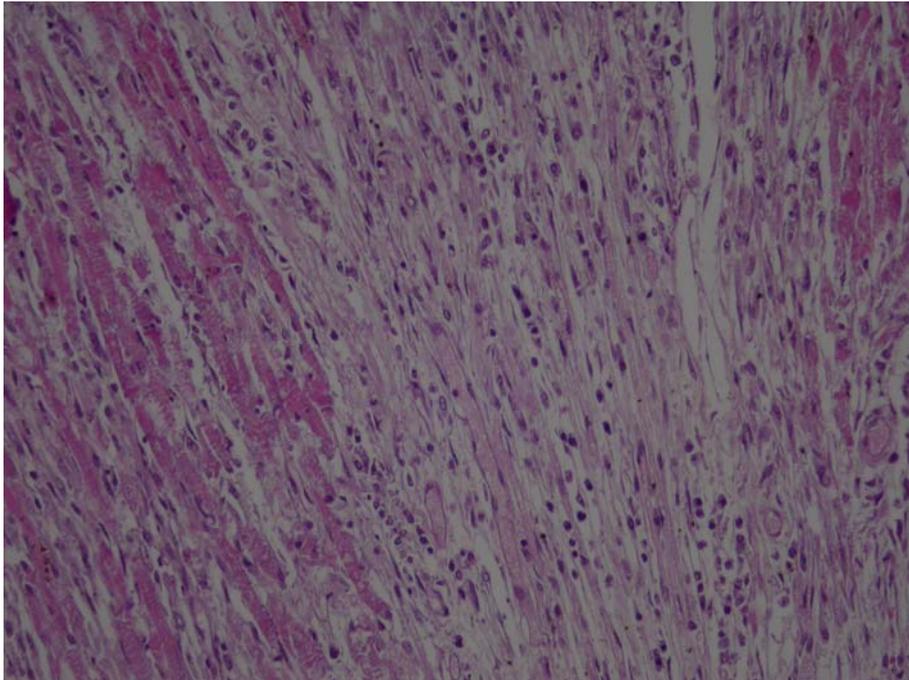


Fig.9. Búfalo dosado com 7,5mg/kg de monensina. Miocárdio, ventrículo esquerdo, fibrose e infiltrado mononuclear. HE, obj.20.

#### 4. DISCUSSÃO

A ocorrência de um surto de intoxicação por monensina em búfalos de um rebanho misto com bovinos, os quais não foram afetados, sugeriu a possibilidade de que búfalos fossem menos tolerantes à monensina que bovinos. Dados experimentais preliminares foram compatíveis com essa hipótese. Os achados clínicos e patológicos da intoxicação por monensina observados nos búfalos desse estudo foram semelhantes aos descritos anteriormente em relatos da intoxicação espontânea e experimental por monensina em bovinos (COLLINS; MCCREA, 1978; VAN VLEET et al. (1983b); WARDROPE et al. 1983; POTTER et al. 1984; SCHWEITZER et al. 1984; GEOR; ROBINSON, 1985; GALITZER et al. 1986; SHLOSBERG et al. 1986, BASARABA et al. 1999; GONZALEZ et al. 2005). Dos 7 búfalos dosados nesse experimento, 6 desenvolveram sinais clínicos característicos de intoxicação por monensina tais como apatia, anorexia, diarreia, dificuldade de locomoção, dispnéia e morte. Vários relatos da intoxicação por monensina em bovinos incluem esses mesmos sinais (VAN VLEET et al. (1983b); POTTER et al. 1984; SCHWEITZER et al. 1984; SHLOSBERG et al. 1986; NOVILLA, 1992; GONZALEZ et al. 2005). O curso clínico da intoxicação varia conforme a intensidade da dose e o tempo da ingestão (NOVILLA. 1992; RADOSTITS et al. 2002). O búfalo A que recebeu a maior dose apresentou o menor período entre o início dos sinais clínicos e a morte. Inversamente, os bubalinos B e C, cujas doses foram menores, apresentaram evolução mais prolongada. A apatia foi observada aproximadamente 6 horas após a administração de monensina em todos os búfalos. Embora inespecífico, esse sinal clínico é freqüente em casos de intoxicação por monensina (VAN VLEET et al. (1983a); VAN VLEET et al. (1983b); SCHWEITZER et al. 1984; NOVILLA, 1992; BASARABA et al. 1999; GABOR; DOWNING, 2003; GONZALEZ et al. 2005). Os sinais clínicos relacionados com distúrbios digestivos foram anorexia, diarreia e sialorréia. A anorexia foi observada em todos os bubalinos e é um dos sinais clínicos mais freqüentemente descritos na intoxicação por ionóforos em

bovinos (COLLINS; MCCREA, 1978; VAN VLEET et al. (1983b); WARDROPE et al. 1983; POTTER et al. 1984; SCHWEITZER et al. 1984; GEOR; ROBINSON, 1985; HOSIE; ROLLO, 1985; SHLOSBERG et al. 1986; BASARABA et al. 1999; GABOR; DOWNING, 2003; GONZALEZ et al. 2005). A anorexia é provavelmente associada com a indução de algum tipo de informação sensorial como o sabor da monensina, ou com o mal estar resultante das alterações produzidas na fermentação ruminal (SHLOSBERG et al. 1986). Dos sete bubalinos dosados, apenas dois tiveram diarréia. A patogenia da diarréia é incerta, mas provavelmente alterações iônicas na membrana celular das células intestinais sejam fatores importantes (BERGEN; BATES, 1984). Sialorréia não é um sinal clínico comum em casos de intoxicação por monensina (GONZALEZ et al. 2005), mas foi evidente em dois bubalinos desse experimento nas primeiras 48h após a administração da monensina. Sinais clínicos indicativos de insuficiência cardíaca como jugular distendida e pulso venoso positivo foram evidentes em 3 bubalinos. Os valores de referência para a enzima creatinina quinase para a espécie bovina variam entre 35 e 280 U/L (RADOSTITS et al. 2002). Não foram encontrados valores de referência para a espécie bubalina. Um aumento acentuado nos valores medianos da enzima CK foi observado nos bubalinos, mas nos bovinos, esses valores apresentaram leve declínio nos dias pós-intoxicação, não chegando a diferir do padrão para a espécie. Em quase todos búfalos dosados com monensina houve aumento gradual dos valores medianos da enzima CK detectados a partir do 3<sup>o</sup> dia, persistindo nos 6<sup>o</sup> e 9<sup>o</sup> dias após a intoxicação, sugerindo quadro clínico de miopatia. Essa alteração não foi observada nos bovinos nas mesmas condições de intoxicação. Esses achados indicam que as dosagens de CK podem ser úteis para o monitoramento da saúde de búfalos manejados em sistemas de produção que incluem monensina entre os suplementos da dieta.

Alterações macroscópicas localizadas principalmente no miocárdio foram observadas em 4 de 5 bubalinos necropsiados. Essas alterações se caracterizaram por áreas pálidas, de contornos irregulares, focais ou focalmente extensas, distribuídas irregularmente pelo miocárdio dos ventrículos direito, esquerdo e no septo interventricular. Lesões semelhantes ocorreram nos músculos esqueléticos de 4 dos 5 bubalinos necropsiados, mas foi pronunciada em apenas 1 desses (Búfalo A). Essa distribuição das lesões de necropsia é semelhante à descrita anteriormente em intoxicações de bovinos por antibióticos ionóforos (VAN VLEET et al. (1983b); WARDROPE et al. 1983; SCHWEITZER et al. 1984; GALITZER et al. 1986;

SHLOSBERG et al. 1986; SHLOSBERG et al. 1992; BASARABA et al. 1999). Achados clínicos e patológicos característicos de insuficiência cardíaca estiveram associados com lesões microscópicas importantes no miocárdio de 3 bubalinos. Alterações semelhantes foram descritas anteriormente em bovinos intoxicados por monensina (WARDROPE et al. 1983; SCHWEITZER et al. 1984; GALITZER et al. 1986; BASARABA et al. 1999).

Exceto por um caso, os achados microscópicos observados nos bubalinos desse estudo consistiram de cardiomiopatia degenerativa semelhante à descrita em bovinos intoxicados por antibióticos ionóforos (VAN VLEET et al. (1983b); SCHWEITZER et al. 1984; WARDROPE et al. 1983; GALITZER et al. 1986; NOVILLA, 1992; SHLOSBERG et al. 1992). O búfalo A apresentou apenas lesões macroscópicas e microscópicas na musculatura esquelética, o que também foi relatado anteriormente em bovinos (GEOR; ROBINSON, 1985; HOSIE; ROLLO, 1985). Segundo Van Vleet & Ferrans (1983), dosagens de 40mg/kg e de 25mg/kg de monensina sódica causaram lesão cardíaca e, em menor grau, lesão esquelética em bovinos, mas necrose de fibras musculares com presença de infiltrado macrofágico foi observada apenas a partir do 4º dia após a administração de 40mg/kg. Nos Búfalos B, C, D e F as lesões macroscópicas e microscópicas foram características de cardiomiopatia, entretanto esses animais receberam doses consideravelmente menores que as descritas naquele estudo. Lesões intestinais como as observadas nos bubalinos desse experimento são relatadas na intoxicação por monensina em bovinos (COLLINS; MCCREA, 1978; WARDROPE et al. 1983; SCHWEITZER et al. 1984). O Búfalo F apresentou lesões ulcerativas na mucosa do esôfago e do intestino delgado. Essas lesões podem estar associadas com doses repetidas de monensina. Por outro lado, nenhuma evidência de doença, nem mesmo alteração nos níveis de CK, foram observados nos bovinos dosados com as mesmas dosagens de monensina, confirmando observações preliminares que esses animais são mais resistentes à monensina que os búfalos. Os sinais clínicos e as alterações patológicas da intoxicação por monensina em búfalos foram produzidos com dosagens consideravelmente menores que aquelas requeridas para produzir intoxicação e morte em bovinos.

## 5. CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo permitem concluir que:

- 1- Búfalos são mais sensíveis a monensina sódica do que os bovinos.
- 2- Monensina sódica é tóxica para búfalos. A menor dosagem que causou a morte foi de 5 mg/kg. Dosagens diárias de 5m/kg durante 7 dias também causaram a morte.
- 3- Na maior dosagem, de 15 mg/kg, o animal morreu em 4 dias e a principal lesão ocorreu na musculatura esquelética.
- 4- Dosagens menores do que 15mg/kg, inclusive a dose diária repetida, causaram lesão cardíaca.
- 5- As lesões de necropsia foram mais acentuadas no miocárdio especialmente no ventrículo esquerdo, direito e no septo interventricular.
- 6- A natureza dos achados histológicos da intoxicação não difere dos encontrados em bovinos com a intoxicação por monensina sódica e consistiam de degeneração e necrose de miócitos com presença de infiltrado macrofágico.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSON, T.D.; VAN ALSTINE, W.G.; FICKEN, M.D.; MISKIMINS, D.W.; CARSON, T.L.; OSWEILER, G.D. Acute monensina toxicosis in sheep: light and electron microscopic changes. **Am. J. Vet. Res**, v.45, n.06, p.1142-1147, 1984.
- ANDRIGHETTO, C.; JORGE, A.M.; GOMES, M.I.F.V.; HOCH A. & PICCININ, A. Effect of monensin on milk production and composition, production of mozzarella cheese and body condition score of Murrah Buffalo cows. **Revta. Bras. Zootec**, n.34, v.2, p.641-649, 2005.
- BAILE, C.A.; MCLAUGHLIN, C.L.; POTTER, E.L.; CHALUPA, W. Feeding behavior changes of cattle during introduction of monensin with roughage or concentrate diets. **J. Anim. Sci**, v.48, n.6, p.1501-1508, 1979.
- BARMAN, K.; MOHINI, M. Nutrient utilization for growth and cost if feeding in buffalo calves as influence by rumensin supplementation. **Buffalo J**, v.18, p.71-81, 2002.
- BARROS, C.S.L.; ILHA, M.R.S.; BEZERRA, P.S.; LANGOHR, I.M.; KOMMERS, G.D. Intoxicação por *Senna occidentalis* (Leg. Caesalpinoideae) em bovinos em pastoreio. **Pesq. Vet. Bras**, v.19, n.2, p.68-70, 1999.
- 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 Eqüinos**. São Paulo:Editora Varela, 2001. p.186-191.
- BASARABA, R.J.; OEHME, F.W.; VORHIES, M.W.; STOKKA, G.L. Toxicosis in cattle from concurrent feeding of monensina and dried distiller's grains contaminated with macrolides antibiotics. **J. Vet. Diagn. Invest**, v.11, n.1, p.79-86, 1999.
- BERGEN, W.G.; BATES, D.B. Ionophores: their effect on production efficiency and mode of action. **J. Anim. Sci**, v.58, n.6, p.1465-1483, 1984.

- BEZERRA, Jr.P.S.; ILHA, M.R.S.; LANGOHR, I.M.; Barros, C.S.L. Intoxicação experimental por monensina em eqüinos. **Pesq. Vet. Bras**, v.20, n.3, p.102-108, 2000.
- COLLINS, E.A.; MCCREA, C.T. Monensin sodium toxicity in cattle. **Vet. Rec**, v.103, n.17, p.386, 1978.
- CONFER, A.W.; REAVIS, D.U.; PANCIERA, R.J. Light and electron microscopic changes in cardiac and skeletal muscle of sheep with experimental monensin toxicosis. **Vet. Pathol**, v.20, p.590-602, 1983.
- GABOR, L.J.; DOWNING, G.M. Monensin toxicity in preruminant dairy heifers. **Aust. Vet. J.** v.81, n.8, p.476-478, 2003.
- GALITZER, S.J.; OEHME, F.W. A literature review on the toxicity of lasalocid, a polyether antibiotic. **Vet. Hum. Toxicol**, v.26, n.4, p.322-326, 1984.
- GALITZER, S.J.; KRUCKENBERG, S.M.; KIDD, J.R. Pathologic changes associated with experimental lasalocid and monensina toxicosis in cattle. **Am. J. Vet. Res**, v.47, n.12, p.2624-2626, 1986.
- GAVA, A.; BARROS, C.S.L.; PILATI, C.; BARROS, S.S; MORI, A.M. Intoxicação por *Ateleia glazioviana* (Leg. Papilionoideae) em bovinos. **Pesq. Vet. Bras**, v.21, n.2, p.49-59, 2001
- GEOR, R.J.; ROBINSON, W.F. Suspected monensin toxicosis in feedlot cattle. **Aust. Vet. J.** v.62, n.4, p.130-131, 1985.
- GONZALEZ, M.; BARKEMA, H.W.; KEEFE, G.P. Monensin toxicosis in a dairy herd. **Can. Vet. J.** v.46, n.10, p.910-912, 2005.
- HALL, J.H. Ionophores. In: PLUMLEE, E.B. **Clinical Veterinary Toxicology**. St. Louis, Missouri: Mosby, 2004. p.120-127.
- HANRAHAN, L.A.; CORRIER, D.E.; NAQI, S.A. Monensin Toxicosis in Broiler Chickens. **Vet. Pathol**, v.18, n.5, p.665-671, 1981.
- HOSIE, B.D.; ROLLO, D.G. Nutritional myopathy in cattle associated with monensin toxicosis. **Vet. Rec**, v.116, n.2, p.132-133, 1985.
- HULLAND, T.J. Muscles and tendons. In: JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C.; PALMER, N. **Pathology of Domestic Animals**. San Diego: Academic Press, 1993. p.183-266.
- JONES, A. Monensin toxicosis in 2 sheep flocks. **Can. Vet. J.** v.42, p.135-136, 2001.
- MCGAVIN, M.D. Músculos. In: CARLTON, W.W.; MCGAVIN, M.D. (ed). **Patologia Veterinária Especial**. Porto Alegre: Editora Artes Médicas, 1998. p.417-447.

- MISKIMINS, D.W.; NEIGER, R.D. Monensin toxicosis em swine. **J. Vet. Diagn. Invest**, v.8, n.3, p.396-397, 1996.
- MOLLENHAUER, H.H.; MORRÉ, D.J.; ROWE, L.D. Alteration of intracellular traffic by monensin; mechanism, specificity and relationship to toxicity. **Biochim. Biophys. Acta**, 1031, p.225-246,1990.
- NATION, P.N.; CROWE, S.P.; HARRIES, W.N. Clinical signs and pathology of accidental monensin poisoning in sheep. **Can. Vet. J**, v.23, p.362-363, 1982.
- NOVILLA, M.N. The veterinary importance of the toxic syndrome induced by ionophores. **Vet. Human. Toxicol**, v.34, n.1, p.66-70, 1992.
- ORDIDGE, R.M.; SCHUBERT, F.K.; STOCKER, J.W. Death of horses after accidental feeding of monensin. **Vet. Rec**, v.104, n.16, p.375, 1979.
- PRESSMAN, B.C. Biological applications of ionophores. **Annu. Rev. Biochem**, p.501-530, 1976.
- PRESSMAN, B.C.; FAHIM, M. Pharmacology and toxicology of the monovalent carboxylic ionophores. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol**, p.465-490, 1982.
- PRESSMAN, .B.C.; GUZMAN, N.T. Biological applications of ionophores: theory and practice. **Annals of the New York Academic of Sciences**, p.373-386, 1975.
- POTTER, E.L.; VANDUYN, R.L.; COOLEY, C.O. Monensin toxicity in cattle. **J. Anim. Sci**, v.58, n.6, p.1499-1511, 1984.
- RADOSTITS, O.M.; BLOOD, D.C.; GAY, C.C. Doenças causadas por substâncias químicas inorgânicas e produtos químicos utilizados nas fazendas. In: **Clinica Veterinária. Um Tratado de Doenças dos Bovinos, Ovinos, Suínos, Caprinos e Equinos**. 9<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro:Editora Guanabara Koogan, 2002. p.1417-1471.
- RODRIGUEZ, J.M.P.; MUÑOZ, S.S.G. Efectos biológicos y productivos de los ionóforos en rumiantes. **Interciência**, v.25, n.8, p.379-385, 2000.
- RUMSEY, T.S. Monensin in cattle: Introduction. **J. Anim. Sci**, v.58, n.6, p.1461-1464, 1984.
- RUSSEL, J.B. A proposed mechanism of monensin action in inhibiting ruminal bacterial growth: effects on ion flux and protonmotive force. **J. Anim. Sci**, v.64, n.5, p.1519-1525, 1987.
- RUSSELL, J.B.; STOBEL, H.J. Effect of ionophores on ruminal fermentation. **Appl. Environ. Microbiol**, v.55, n.1, p.1-6, 1989.
- SHELLING, G.T. Monensin mode of action in the rumen. **J. Anim. Sci**, v.58, n.6, p.1518-1527, 1984.

- SCHWEITZER, D.; KIMBERLING, C.; SPRAKER, T.; STEMER, F.E.; MCCHESENEY, A.E. Accidental monensin sodium intoxication of feedlot cattle. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.184, n.10, p.1273-1276, 1984.
- SHLOSBERG, A.; PERL, S.; YAKOBSON, B.; KLOPFER, U.; EGYED, M.N.; NOBEL, T.A. The chronic course of a probable monensin toxicosis in cattle. **Vet. Hum. Toxicol.**, v.28, n.3, p.230-233, 1986.
- SHLOSBERG, A.; HARMELIN, A.; PERL, S.; PANO, G.; DAVIDSON, M.; ORGAD, U.; KALI, U.; BOR, A.; VAN HAM, M.; HOIDA, G.; YACOBSON, B.; AVIDAR, Y.; ISRAELÍ, B-A.; BOGIN, E. Cardiomyopathy in cattle induced by residues of the coccidiostat maduramicin in poultry litter given as feedstuff. **Vet. Res. Commun.**, v.16, n.1, p.45-58, 1992.
- TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P.V. Plantas que afetam o funcionamento do coração. In: **Plantas tóxicas do Brasil**. Rio de Janeiro:Editora Helianthus, 2000a. p.19-54.
- TOKARNIA, C.H.; DÖBEREINER, J.; PEIXOTO, P.V. 2000b. Plantas que causam degeneração e necrose musculares. In: **Plantas tóxicas do Brasil**. Rio de Janeiro:Editora Helianthus, 2000b. p.145.
- VAN VLEET, J.V.; AMSTUTZ, H.E.; WEIRICH, W.E.; REBAR, A.H.; FERRANS, V. J. Clinical, clinicopathologic, and pathologic alterations of monensin toxicosis in swine. **Am. J. Vet. Res.**, v.44, n.8, p.1469-1475, 1983a.
- VAN VLEET, J.V.; AMSTUTZ, H.E.; WEIRICH, W.E.; REBAR, A.H.; FERRANS, V. J. Clinical, clinicopathologic, and pathologic alterations in acute monensin toxicosis in cattle. **Am. J. Vet. Res.**, v.44, n.11, p.2133-2144, 1983b.
- VAN VLEET, J.F.; FERRANS, V.J. Ultrastructural myocardial alterations in monensin toxicosis in cattle. **Am. J. Vet. Res.**, v.44, n.9, p.1629-1636, 1983.
- WARDROPE, D.D.; MACLEOD, N.S.M.; SLOAN, J.R. Outbreak of monensin poisoning in cattle. **Vet. Rec.**, v.112, n.24, p.560-561, 1983.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)