



**IONÓROFOS POLIÉTERES – O QUE SÃO, QUAIS AS VANTAGENS E RISCOS
DO SEU USO NA PRODUÇÃO ANIMAL**

**POLYETHER IONOPHORES – WHAT ARE THEY, WHAT ARE THE
ADVANTAGES AND RISKS OF THEIR USE IN ANIMAL PRODUCTION**

**IONÓROFOS POLIÉTERES: QUÉ SON, QUÉ VENTAJAS Y RIESGOS TIENE SU
USO EN LA PRODUCCIÓN ANIMAL**



10.56238/edimpecto2025.043-004

Jéssica do Rocio Janiszewski

Instituição: Universidade Federal do Paraná

E-mail: jessicarociovet@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6351-1823>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3920230100441014>

Elizabeth Moreira dos Santos Schmidt

Instituição: Universidade Federal do Paraná

E-mail: elizabeth.schmidt@unesp.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6979>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9586973791345293>

Ivan Roque de Barros Filho

Instituição: Universidade Federal do Paraná

E-mail: ivanbarf@ufpr.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0056-9358>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3978670586325267>

Marlos Gonçalves Sousa

Instituição: Universidade Federal do Paraná

E-mail: marlos98@ufpr.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1367-9828>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3281946964172299>

João Henrique Perotta

Instituição: Universidade Federal do Paraná

E-mail: perotta@ufpr.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8831-7376>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7939074743193895>



Juliana Sperotto Brum

Instituição: Universidade Federal do Paraná

E-mail: julianasbrum@yahoo.com.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2147-9439>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7184941733882955>

Rosângela Locatelli Dittrich

Instituição: Universidade Federal do Paraná

E-mail: roslocdi@ufpr.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5144-6422>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5373594111880302>

Ricardo Guilherme D'Otaviano de Castro Vilani

Instituição: Universidade Federal do Paraná

E-mail: vilani@ufpr.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0236-5009>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3274705161962610>

RESUMO

Os ionóforos poliéteres compõem uma classe de antibióticos utilizados na produção animal de forma preventiva, terapêutica e como aditivos alimentares. Os principais representantes desta classe são a monensina, a lasalocida, a narasina, a salinomomicina e a maduramicina. São utilizados para prevenção e tratamento de coccidiose em aves e bezerras e, como aditivos alimentares, atuando na melhora da performance produtiva. Na bovinocultura de corte auxiliam no ganho de peso e desenvolvimento muscular e na bovinocultura de leite aumentam a produção leiteira, havendo controvérsias quanto a melhora de sólidos e gorduras do produto. Apesar dos benefícios do uso dos ionóforos há relatos, tanto experimentais quanto acidentais, de intoxicações ocasionadas por eles em diversas espécies animais em decorrência de erros de suplementação (oferecimento de quantidades acima da recomendada para a espécie), má homogeneização de ração contendo o aditivo e a ingestão de ração destinada a bovinos por outros animais. Além dos riscos de intoxicação de animais, há também o risco de intoxicação de consumidores de produtos advindos de animais suplementados com ionóforos poliéteres, sendo importante a investigação de resíduos destas substâncias em carnes, ovos e leite. Esta revisão tem como objetivo discutir o que são os antibióticos ionóforos poliéteres, quais as vantagens e riscos do seu uso na produção animal, os riscos de surgimento de resistência bacteriana a estas drogas e como isso pode interferir na saúde humana, além de investigar como ocorrem as intoxicações nos animais e seu curso clínico.

Palavras-chave: Monensina. Aditivos Alimentares. Intoxicação. Bovinocultura. Anticoccidiano.

ABSTRACT

Polyether ionophores are a class of antibiotics used in animal production preventively, therapeutically and as food additives. The main representatives of this class are monensin, lasalocid, narasin, salinomycin and hidramycin. They are used for the prevention and treatment of coccidiosis in birds and calves and, as food additives, improving production performance. In beef cattle farming they help with weight gain and muscle development and in dairy cattle farming they increase milk production, although there is controversy regarding the improvement of solids and fats in the product. Despite the benefits of using ionophores, there are reports, both experimental and accidental, of poisoning caused by them in several animal species as a result of supplementation errors (offering quantities above those recommended for the species), poor homogenization of feed containing the additive and the ingestion of feed intended for cattle by other animals. In addition to the risks of poisoning animals, there is also the risk of poisoning consumers of products coming from animals supplemented with polyether ionophores, making it important to investigate residues of these substances in meat, eggs and milk.



This review aims to discuss what polyether ionophore antibiotics are, what are the advantages and risks of their use in animal production, the risks of bacterial resistance emerging to these drugs and how this can interfere with human health, in addition to investigating how they occur poisoning in animals and their clinical course.

Keywords: Monensin. Food Additives. Intoxication. Cattle Farming. Anticoccidial.

RESUMEN

Los ionóforos poliéteres componen una clase de antibióticos utilizados en la producción animal de forma preventiva, terapéutica y como aditivos alimentarios. Los principales representantes de esta clase son la monensina, la lasalocida, la narasina, la salinomicina y la maduramicina. Se utilizan para la prevención y el tratamiento de la coccidiosis en aves y terneros y, como aditivos alimentarios, actúan mejorando el rendimiento productivo. En la ganadería de corte, ayudan al aumento de peso y al desarrollo muscular, y en la ganadería lechera aumentan la producción de leche, aunque existen controversias en cuanto a la mejora de los sólidos y las grasas del producto. A pesar de los beneficios del uso de ionóforos, existen informes, tanto experimentales como accidentales, de intoxicaciones causadas por ellos en diversas especies animales como consecuencia de errores de suplementación (administración de cantidades superiores a las recomendadas para la especie), mala homogeneización del pienso que contiene el aditivo e ingestión de pienso destinado al ganado vacuno por parte de otros animales. Además de los riesgos de intoxicación de los animales, también existe el riesgo de intoxicación de los consumidores de productos derivados de animales suplementados con ionóforos poliéteres, por lo que es importante investigar los residuos de estas sustancias en la carne, los huevos y la leche. Esta revisión tiene como objetivo discutir qué son los antibióticos ionóforos poliéteres, cuáles son las ventajas y los riesgos de su uso en la producción animal, los riesgos de aparición de resistencia bacteriana a estos fármacos y cómo esto puede interferir en la salud humana, además de investigar cómo se producen las intoxicaciones en los animales y su curso clínico.

Palabras clave: Monensina. Aditivos alimentarios. Intoxicación. Ganadería bovina. Anticoccidiano.



1 INTRODUÇÃO

Na produção animal, há uma grande busca pela melhora do produto e pela intensificação do crescimento e do ganho de massa muscular dos animais, para que cheguem mais rápido e saudáveis à terminação, pois existe muita competitividade entre os países produtores no mercado externo. Desde 1992 o Brasil ocupa o segundo lugar em relação à produção mundial de carne bovina, com um vasto mercado consumidor composto por países como China, Hong Kong, Estados Unidos e Egito (Salman et al., 2006; Gomes et al., 2017; Nogueira; Ustinova, 2021). Hoje, a maior parte do rebanho bovino de corte brasileiro é composta por raças zebuínas, principalmente a Nelore, por conta da resistência a ecto e endoparasitas. Porém, a carne zebuína não possui maciez comparável às raças europeias, sendo importante o cruzamento das raças para garantir a maciez da carne e o marmoreio, ou seja, a gordura entremeada entre a musculatura. A genética zebuína e a terminação a pasto não favorecem o marmoreio, tornando o produto mais magro, mas, por meio dos cruzamentos e com a terminação em confinamento de alguns rebanhos, o Brasil consegue atender a diferentes preferências no mercado (Gomes et al., 2017; Medeiros et al., 2021).

A evolução do Brasil na produção de carne bovina foi possível devido a melhoras zootécnicas no manejo, genética, alimentação e promoção de saúde animal. No tópico da alimentação, pode-se dar destaque aos aditivos alimentares que otimizam o crescimento, conversão alimentar e produção dos animais (Salman et al., 2006; Araújo; Souza, 2016; Gomes et al., 2017; Medeiros et al., 2021).

Os aditivos de produção são importantes no ganho de peso e na prevenção de doenças nos rebanhos. Dentre estes aditivos estão os ionóforos, antibióticos com poder anticoccidiano, que são muito utilizados na produção de frangos e ruminantes (Salman et al., 2006). Atualmente existem mais de 120 tipos de ionóforos, mas, no Brasil, tem-se o uso permitido pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), da monensina, da nasasina, da salinomicina, da maduramicina e da lasalocida (Nicodemo, 2001; Araújo; Souza, 2016; MAPA, 2020).

Apesar da melhora na produtividade, o uso de aditivos alimentares na pecuária, especialmente os antimicrobianos, tem sido questionado devido ao risco do surgimento de microrganismos resistentes que poderiam causar danos à saúde humana. Além disso, há o risco de intoxicação do consumidor por determinadas substâncias, como os ionóforos, que podem gerar lesões cardiovasculares (Spisso; Nóbrega, 2010). Em virtude disso, tem-se adotado medidas restritivas quanto ao uso destes medicamentos nos animais de produção e aquisição de produtos de origem animal nos quais tenha-se feito o uso destes aditivos (Salman et al., 2006).

A intoxicação dos consumidores por meio da ingestão destas substâncias nos produtos de origem animal é preocupante, mas há maior risco da intoxicação dos animais que consomem diretamente os ionóforos em sua forma pura ou misturados aos alimentos. Há relatos de intoxicações experimentais e acidentais, por erro de suplementação, mistura não homogênea em rações ou



oferecimento de ração destinada a bovinos contendo ionóforos para outras espécies. Alguns estudos relatam maior sensibilidade de algumas espécies que outras, sendo a espécie equina considerada mais sensível com resultados fatais da intoxicação (Bezerra et al., 2000; França et al., 2009; Pavarini et al., 2011; Machado et al., 2018; Brito et al., 2020). Machado et al. (2018) relataram surto de intoxicação por ração contaminada com ionóforos em equinos, no qual 16 animais, pertencentes a um grupo de 27, morreram. Em comparação aos bovinos, os bubalinos possuem uma maior sensibilidade a doses mais elevadas de antibióticos ionóforos (Bence et al., 2018; Barbosa et al., 2021). Na espécie suína são poucos os relatos de intoxicações, estando associadas ao uso concomitante de outros antibióticos que intensificam a sua ação (Armién et al., 1997; Carvalho et al., 2019).

Os sinais clínicos ocasionados pela intoxicação por antibióticos ionóforos poliéteres são semelhantes nas diferentes espécies, sendo eles principalmente apatia, hiporexia a anorexia, ataxia, fraqueza muscular, claudicação, congestão de mucosas, sudorese, sialorreia, arritmia cardíaca, dispneia, diarreia, decúbito, hipertermia e, quando gestantes, abortamento (França et al., 2009; Machado et al., 2018; Brito et al., 2020). Devido à insuficiência cardíaca ocasionada pela intoxicação, os bovinos podem desenvolver edema submandibular (Resende et al., 2015).

Os achados bioquímicos incluem níveis elevados de creatina quinase (CK) (Vargas, et al., 2009; Brito et al., 2020). A CK está presente na musculatura esquelética, miocárdio e tecido cerebral e sua elevação plasmática está fortemente relacionada a lesões musculares e, em seres humanos, ao infarto do miocárdio (Cardinet III, 1997). Equinos intoxicados por monensina apresentam elevação de CK e aspartato aminotransferase (AST) no sangue (Pavarini et al., 2011). Resende et al. (2015) relataram elevação de CK e AST em ovinos intoxicados por antibiótico ionóforo após a ingestão de varredura de fábrica de ração. Búfalas que receberam ração destinada a vacas leiteiras contendo monensina também apresentaram elevação de CK e AST, demonstrando ocorrência de lesão muscular (Bence et al., 2018).

Vargas et al. (2009) demonstraram a possibilidade de dosar Troponina Cardíaca I (cTnI) em animais intoxicados, sendo uma forma de mensurar o grau de lesão cardíaca ocasionada pela intoxicação por monensina, tendo como base a relação entre o aumento de cTnI e a redução da câmara e da função sistólica do ventrículo direito. Decloedt et al. (2012) relataram aumento da concentração plasmática de cTnI e diminuição da contratilidade de ventrículo esquerdo em equinos intoxicados por lasalocida.

Os achados de necropsia incluem áreas de palidez, degeneração e necrose em miocárdio e musculatura esquelética, hidroperitônio, hidrotórax e edema pulmonar (França et al., 2009; Brito et al., 2020; Barbosa et al., 2021). Em ovinos intoxicados por ionóforos pode ocorrer congestão em fígado, rins e pulmões (Resende et al., 2015).

Exames histopatológicos de animais intoxicados por monensina evidenciam lesões degenerativo-necróticas de musculatura esquelética e miocárdio, inflamação intersticial mononuclear



e substituição de fibras musculares por tecido conjuntivo fibroso, perdas de estrias musculares ocasionando aumento da eosinofilia citoplasmática, necrose flocular de fibras musculares, congestão cortical renal e hepática (França et al., 2009; Barbosa et al., 2021). Ademais, é possível identificar a presença de ionóforos em músculo e fígado de animais que ingeriram altas doses por meio do método de análise por cromatografia líquida de alta eficiência (Zavala et al., 2011).

Embora não seja comum, pois os ionóforos não são utilizados em pessoas, há dois relatos de intoxicações ocasionadas pela ingestão de monensina. Os sintomas da intoxicação assemelham-se aos que ocorrem nos animais como mialgia, taquicardia, taquipneia, sudorese e pigmentúria. Os exames laboratoriais confirmam ocorrência de rabdomiólise e insuficiência renal aguda (Caldeira et al., 2001; Kouyoumdjian et al., 2001).

2 IONÓFOROS (ANTIBIÓTICOS POLIÉTERES)

Os ionóforos poliéteres compõem uma classe de antibióticos utilizados como anticoccidianos na produção de aves e ruminantes. Recebe este nome por conta da sua habilidade de ionização, pois seus componentes formam complexos lipossolúveis com cátions e os transportam através da membrana lipídica das células. O nome poliéter deve-se ao fato destes compostos possuírem em sua estrutura molecular éteres cíclicos (Nagajara et al., 1997).

Estes antibióticos são produzidos por microrganismos do gênero *Streptomyces* sp. e *Actinomadura* sp. e são categorizados em neutros e carboxílicos:

- **Neutros:** considerados mais tóxicos por formarem complexos catiônicos que perturbam a estrutura e o transporte de íons nas membranas celulares;
- **Carboxílicos:** ao se ligarem aos íons, formam moléculas “zwitteriônicas”, que não são aniônicas nem catiônicas, promovendo a difusão de cátions de forma neutra, sendo por isso mais tolerados nos organismos. Desta forma, são amplamente utilizados na prevenção de coccidiose aviária (Ferreira; Pizarro, 2017).

Os principais representantes desta classe são a narasina, lasalocida, salinomycin, monensina, senduramicina e maduramicina. Além da ação anticoccidiana, agem também sobre bactérias Gram-positivas e alguns fungos, interferindo na digestibilidade de fibras no rúmen (Oliveira; Stasi, 2012; Davis; Gookin, 2018).

Os antibióticos ionóforos foram descobertos na década de 1950, sendo que ao menos 74 deles foram descobertos em 1951, depois da lasalocida. No final de 1960, sua ação anticoccidiana foi reconhecida (Nicodemo, 2001; Oliveira; Stasi, 2012; Davis; Gookin, 2018). Nos Estados Unidos teve seu uso empregado na bovinocultura extensiva desde 1976 e desde 1978 para animais confinados (Morais; Berchielli; Reis, 2006).



Quanto ao mecanismo de ação frente ao coccídios, sabe-se que, os ionóforos possuem característica hidrofóbica e por isso conseguem se difundir na membrana das células, ocasionando alteração no transporte de íons, especialmente para sódio e potássio, permitindo a ocorrência de difusão passiva destes compostos pela membrana. Além disso, são capazes de formar complexos lipofílicos com cátions de metais alcalis e os transportarem através das membranas. Por consequência destas alterações eletrolíticas ocorre mudança do pH interno, comprometendo a produção de adenosina trifosfato (ATP) pelas mitocôndrias, levando à exaustão energética, ocorrendo entrada de moléculas de água e ruptura do coccídio, que não possui organelas osmorreguladoras (Oliveira; Stasi, 2012; Davis; Gookin, 2018; Ferreira; Pizarro, 2021).

Diferentes ionóforos possuem afinidades diferentes com cátions distintos. Por exemplo, a monensina se liga a íons monovalentes como o sódio (Na) e o potássio (K), já a lasalocida tem maior afinidade por íons bivalentes como o cálcio (Ca) e o magnésio (Mg) (Ferreira; Pizarro, 2017).

Bovinos que recebem ionóforos melhoram o ganho de peso e a conversão alimentar sem alterar a quantidade de alimentos ingerida. Esse efeito ocorre devido à mudança na microbiota ruminal, levando à alteração na proporção de ácidos graxos voláteis (AGV) e na concentração de amônia. Além disso, diminui a incidência de acidose láctica ruminal, pois aumenta o pH ruminal e inibe bactérias que produzem ácido láctico (Oliveira; Stasi, 2012). Assim como são utilizados em aves para a prevenção e tratamento da coccidiose, os ionóforos podem ser utilizados com a mesma finalidade em bezerros (Peek, et al., 2018).

Hoje, estes medicamentos são amplamente utilizados na indústria aviária e na bovinocultura. Na avicultura são empregados por conta da resistência gerada por outros fármacos antiprotozoários e de seu grande espectro de ação (Davis; Gookin, 2018).

3 AÇÃO DOS IONÓFOROS NOS BOVINOS

Na bovinocultura os ionóforos poliéteres são empregados como aditivos alimentares, com a finalidade de melhorar o desempenho animal. O objetivo de seu uso é alcançado por meio da seleção da microbiota ruminal, pois esta droga atua sobre as bactérias Gram-positivas, inibindo seu crescimento, deixando assim o ambiente propício para um maior crescimento da população de Gram-negativas, produtoras de ácido propiônico (Viegas et al., 2019). Devido à redução da população de Gram-positivas ocorre a diminuição de seus produtos que são os ácidos acético, butírico e láctico (Morais et al., 2006).

A mudança da microbiota ruminal ocasiona melhora no metabolismo energético das bactérias selecionadas e, por consequência, alteração da proporção de ácidos graxos voláteis e a menor produção de metano. A diminuição na produção do metano é benéfica para a conversão alimentar, pois a produção deste gás é responsável pela perda de 2 a 12% da energia alimentar. Outra ação é a alteração



no metabolismo do nitrogênio (N) pelos micro-organismos, aumentando a quantidade de proteína que chega ao intestino do ruminante e diminuindo a absorção da amônia. Não está bem claro ainda o mecanismo pelo qual a monensina inibe esta degradação proteica, mas tal característica mostra-se vantajosa na dieta de bovinos criados a pasto (Nicodemo, 2001; Morais et al., 2006).

Com o uso de ionóforos na dieta de ruminantes, algumas doenças podem ser evitadas, por exemplo, a coccidiose e a acidose láctica ruminal. Com a diminuição da produção de ácido láctico e o aumento do pH ruminal a incidência de acidose láctica ruminal pode ser diminuída, melhorando assim o desempenho animal (Nicodemo, 2001; Morais et al., 2006).

Afonso et al. (2022) induziram acidose láctica em dois grupos de ovinos, um grupo controle e outro que recebia diariamente por fístula ruminal 33 mg/kg de monensina. A acidose foi induzida por meio da administração de sacarose na dose de 15g/kg de peso vivo, como resultado foi observado que todos os animais desenvolveram acidose láctica ruminal. A diferença da média do pH do suco ruminal entre os grupos foi de 0,05 mais alto no grupo que recebia monensina 24 horas após a indução da doença. Além disso, notou-se que os ovinos do grupo tratado se recuperaram mais rapidamente. Pesquisas com caprinos demonstraram que a monensina sódica não previne a ocorrência de acidose láctica ruminal nesta espécie, nem ocasiona alterações em parâmetros hematológicos quando comparados aos grupos controles (Miranda Neto et al., 2011; Silva et al., 2013).

4 EFEITO DOS IONÓFOROS EM BOVINOS DE CORTE

Bovinos que recebem muito concentrado na dieta, quando suplementados com ionóforos tendem a reduzir a ingestão de alimento em 8 a 10%, mantendo ou aumentando o ganho de peso. Em contrapartida, animais confinados que se alimentam principalmente de volumosos melhoram a conversão alimentar e o ganho de peso, sem modificar o volume de alimento ingerido (Nicodemo, 2001). Bertipaglia e Reis (2008) observaram bovinos a pasto em períodos diferentes da pastagem, durante a transição da época das águas para o período seco, foi observado maior ganho de peso nos animais suplementados com monensina, mesmo com diminuição de 18% no consumo de forragem. Com estas vantagens é possível aumentar a lotação dos piquetes. Além disso, concluíram também que a monensina é benéfica para a fermentação ruminal, pois proporciona o aumento de ácido propiônico e melhora a eficiência energética do ambiente ruminal em novilhas a pasto.

Oliveira et al. (2005) procuraram demonstrar a influência da monensina no consumo e na fermentação ruminal de bovinos recebendo dietas com alto e baixo teor de proteína, por meio da avaliação do líquido ruminal. Durante o experimento, provou-se que a monensina diminui o consumo de matéria seca e aumenta a proporção de ácido propiônico e reduz a de ácido butírico. Além disso, associada a dieta com baixa proteína, a monensina reduz concentração de ácido acético, levando ao aumento do pH e a elevação de síntese proteica microbiana. Além de gerar benefícios para os bovinos



com o ganho de peso e prevenção de doenças, o uso da monensina diminui custos de produção e traz benefícios ao ambiente com a redução da emissão de metano (Marcucci et al., 2014).

5 EFEITO DOS IONÓFOROS EM BOVINOS DE LEITE

Gandra e Rennó (2009) em estudo com vacas leiteiras em lactação consumindo rações com diferentes concentrações de monensina observaram que não ocorreu interferência no peso ou escore corporal dos animais. Contudo houve aumento na produção de leite e teores de gordura e lactose. A melhora na produção e composição láctea está relacionada ao mecanismo de ação dos ionóforos no rúmen, pois o aumento da produção de ácido propiônico melhora o fluxo de glicogênio hepático e, por consequência disso, melhora a produção. Possatti et al. (2015) notaram aumento na quantidade de sólidos totais no leite de animais em fase inicial de lactação.

Antes da década de 1990 houve relutância em buscar benefícios do uso de ionóforos para bovinos de leite, pois acreditava-se que a diminuição na ingestão de alimentos ocasionada por estas substâncias e o aumento da produção de ácido propiônico ocasionariam redução da gordura no leite. Entretanto, o ácido propiônico é precursor primário da síntese de lactose e um dos reguladores da osmolaridade do leite durante sua síntese, aumentando assim a produção de leite das vacas. Ademais, os ionóforos atuam na prevenção de doenças como a cetose e a acidose láctica ruminal, sendo benéfico seu uso em bovinos em lactação (Nagajara et al.; 1997).

Beckett et al. (1998) compararam dois grupos de vacas durante a prenhez e a lactação, destes grupos um recebia monensina na dieta e outro não. Neste estudo não foi observado alteração no teor de gordura e proteína no leite das vacas que recebiam o ionóforo.

A administração de monensina para vacas no periparto mostrou-se eficiente na prevenção de cetose, uma vez que diminui a produção de acetato e aumenta a de ácido propiônico no rúmen, que é convertido em glicose no fígado. O aumento de glicose disponível evita a hipoglicemia que poderia levar à mobilização de lipídios dos depósitos de gordura ocasionando a cetose (McArt, et al., 2018).

6 RESISTÊNCIA AOS IONÓFOROS

Devido ao modo de ação dos Ionóforos Poliéteres, é difícil a ocorrência de resistência de coccídios a esta classe farmacológica. Na década de 1980 foram detectadas algumas cepas de *Eimeria* spp. resistentes aos ionóforos. Atualmente, é comum identificar resistência a esses antibióticos ocorrendo inclusive resistência cruzada entre eles, ou seja, cepas resistentes a um antibiótico ionóforo se mostram resistente a outros ionóforos também (Davis; Gookin, 2018).

Diversos estudos indicam que algumas bactérias ruminais são capazes de se adaptar e desenvolver resistência a esta classe de antibióticos. Micro-organismos do líquido ruminal de animais adaptados à lasalosida demonstraram maior resistência à monensina e à lasalosida em comparação aos



animais que não eram adaptados. Além disso, também é sugerido que a resistência à monensina e a lasalocida ocorram por mecanismos semelhantes, pois notou-se que bactérias resistentes à lasalocida também eram resistentes à monensina (Dawson; Boling, 1984; Rumpler et al., 1986; Domescik; Martin, 1999).

Há populações bacterianas ruminais que se tornam resistentes à ionóforos, tanto bactérias Gram-negativas, quanto Gram-positivas, não sendo conhecido o mecanismo de desenvolvimento desta resistência. Micro-organismos aeróbicos e algumas enzimas podem degradar antibióticos ionóforos, mas estes métodos de degradação não funcionam no ambiente ruminal que é anaeróbio. Apesar de haver bactérias resistentes, acredita-se que seja mais uma seleção que ocorreu do que uma mutação e que os genes não possam ser transmitidos de uma bactéria para a outra. Desta maneira, torna-se difícil o surgimento de resistência de bactérias patogênicas para o homem a estas substâncias, uma vez que seu uso terapêutico não é permitido na medicina humana (Russell e Houlihan, 2003).

As bactérias Gram-negativas não sofrem a ação deste fármaco, pois possuem parede celular e uma membrana externa composta de proteínas, lipoproteínas e lipopolissacarídeos, que contém canais de aproximadamente 600 Dalton de diâmetro, pelos quais as moléculas de ionóforos são incapazes de passar (Morais et al., 2006).

Apesar do baixo risco de gerar resistência bacteriana que interfira de forma negativa na saúde humane e animal, os antibióticos ionóforos devem ser utilizados com cautela e mais pesquisas em relação ao assunto devem ser desenvolvidas.

7 TOXICIDADE DOS IONÓFOROS

Os ionóforos são rapidamente excretados após o consumo, mas quando excedida a dose recomendada de ingestão diária pode ocorrer sua acumulação em tecidos e seus efeitos tóxicos aparecem tanto nos animais quanto nos seres humanos que venham a consumir os produtos provindos destes animais. Os sinais de intoxicação geralmente aparecem no início da suplementação ou por erros de cálculo na quantidade a ser oferecida. As intoxicações apresentam-se por inapetência, anorexia, apatia, necrose de musculatura esquelética e cardiomiopatia degenerativa (Nicodemo, 2001). Há relatos de intoxicação em diversas espécies, dentre elas suínos (Armién et al., 1997), bovinos (Brito et al., 2020), equinos (Pavarini et al., 2011), aves (Pavarini et al., 2011; Zavala et al., 2011) e cães (Bosch et al., 2018), havendo inclusive na literatura relato de intoxicação humana em adolescente que ingeriu 500mg de monensina e morreu após 11 dias (Caldeira et al., 2001).

Há espécies altamente suscetíveis a intoxicação por ionóforos, sendo a espécie equina considerada a mais sensível. Em animais intoxicados os sinais clínicos observados são: cólica, sudorese e ataxia de membros pélvicos, sendo decorrentes da degeneração muscular e miocárdica



ocasionadas pela droga. Na histopatologia é notável a necrose de musculatura esquelética e cardiomiopatia degenerativa focal (Davis; Gookin, 2018).

As intoxicações são de ocorrência acidental na maioria das vezes, especialmente nas espécies mais sensíveis, devido ao acesso à ração com adição destes medicamentos destinado a ruminantes (Davis; Gookin, 2018). Procurando reproduzir um acidente que ocorreu com equinos que recebiam ração com monensina, Bezerra Jr. et al (2000) intoxicaram experimentalmente sete equinos oferecendo diferentes quantidades da ração e de um premix com frequências distintas durante o dia. Neste experimento dois animais vieram a óbito, dois foram submetidos a eutanásia devido à gravidade dos sinais que desenvolveram, um adoeceu e se recuperou e outros dois não desenvolveram sinais de intoxicação. Em cinco dos sete animais utilizados no experimento foi observado aumento da atividade da CK em consequência da degeneração muscular.

Em intoxicação experimental comparativa a espécie bubalina demonstrou ser mais sensível à monensina que a bovina. Um grupo de sete búfalos, que recebeu as mesmas doses diárias da droga que o grupo de quatro bovinos, apresentou apatia, anorexia, diarreia, dispneia, problemas locomotores, sialorreia e distensão de veia jugular. O sangue dos animais foi coletado antes do início do experimento e 3, 6 e 9 dias após o começo da administração do ionóforo. Ocorreu aumento progressivo da concentração de CK nos bubalinos, já nos bovinos houve aumento no início, mas com o passar dos dias a concentração da enzima se estabilizou. Nenhum bovino veio a óbito, porém, em quatro bubalinos a intoxicação foi fatal e os achados de necropsia foram miopatia e miocardiopatia, hemorragia, congestão e enfisema pulmonar e enterite fibronectínica (Rozza et al., 2007).

Estes aditivos devem ser utilizados com cautela nas propriedades e os funcionários que forem realizar a administração destes compostos aos animais devem estar cientes das intoxicações fatais que doses maiores das indicadas podem ocasionar. Além disso, as fábricas de rações que adicionam os ionóforos às fórmulas alimentares também devem fiscalizar continuamente o produto, evitando assim que quantidades maiores que as indicadas para os animais sejam adicionadas às rações ou que a homogeneização não seja adequada.

8 TOXICIDADE DE IONÓFOROS EM BOVINOS

Ionóforos em excesso são potencialmente tóxicos para bovinos, especialmente para bezerros. A sua ingestão junto a antibióticos macrolídeos pode potencializar os efeitos da monensina e ocasionar intoxicação. Os sinais clínicos ocasionados pela intoxicação são: anorexia, diarreia, febre, dispneia, letargia, sinais neurológicos centrais (em bezerros) e insuficiência cardíaca. Animais intoxicados apresentam elevação plasmática de cTnI (Troponina cardíaca I), hemorragia e necrose de miocárdio e musculatura esquelética, ascite e hidrotórax. O tratamento dos animais intoxicados é de suporte, podendo ser utilizado vitamina E e Selênio (Thompson e Goodrich, 2018).



Brito et al. (2020) relataram um caso de intoxicação por ionóforos em bezerros em Goiás, no qual ocorreram 21 mortes em um rebanho composto por 900 animais que haviam sido introduzidos na propriedade há 14 dias. Como sinais clínicos esses bovinos apresentaram ataxia, fraqueza muscular, andar rígido, decúbito, distensão jugular bilateral e morte. Exames bioquímicos evidenciaram aumento na concentração de CK e lactato desidrogenase (LDH) no soro destes animais. Na necropsia de um dos animais foi encontrado 800 mL de líquido seroso na cavidade torácica e 100 mL dentro do pericárdio, e na histopatologia o coração e o diafragma apresentaram miopatia necrosante e degenerativa. Além disso, em fragmentos hepáticos e musculares foram reveladas quantidades superiores às permitidas para a monensina nesses órgãos, confirmando assim a intoxicação pelo aditivo.

Varga et al. (2009) em estudo experimental avaliaram dez vacas intoxicadas por monensina por meio de eletrocardiograma, ecocardiograma, exames bioquímicos, incluindo a dosagem de cTnI, e exame *post mortem*. Nesta pesquisa foi realizado um estudo piloto com dois animais, no qual um recebeu a dose de 30mg/kg de monensina e outro 40mg/kg. O estudo seguinte foi realizado com 8 animais que receberam uma dose de 50 mg/kg de monensina. Como resultado verificou-se a correlação positiva entre o aumento da concentração plasmática de cTnI 24 horas após a ingestão do antibiótico ionóforo, a elevação de CK 72 horas após a intoxicação, a diminuição da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo e as lesões correspondentes a necrose de miocárdio.

A forma de ofertar a monensina aos bovinos pode predispor à intoxicação. Em 2016 em Goiás foi relatado o óbito de cinco bovinos da raça Nelore em um rebanho de 160 animais. Antes da morte os animais apresentavam andar cambaleante, relutância para caminhar, fraqueza e tremores musculares. Por meio da investigação clínica foi revelado que os animais estavam recebendo quantidade de monensina acima da indicada para a espécie, que é de 10 mg/kg/dia. O ambiente em que os animais estavam dificultava o transporte dos suplementos, de tal forma que o produtor tentou solucionar o problema oferecendo uma maior quantidade do ionóforo, ademais, a pastagem estava em más condições, fatores que favoreceram a maior ingestão do aditivo culminando na intoxicação. Estima-se que os animais ingeriram 671,87 mg por dia. Em exames bioquímicos dos animais sobreviventes, observou-se elevação das enzimas CK e LDH (Marcelino et al., 2017).

Os ionóforos poliéteres são antibióticos que podem causar lesões miocárdicas quando administradas doses mais elevadas que as recomendadas, podendo ocasionar arritmias e elevação de cTnI plasmático (Peek e Buczinski, 2018). Em bezerros a intoxicação por monensina pode ocasionar sinais neurológicos que se assemelham à meningite, mas sem envolvimento infeccioso ou falha na transferência de imunidade passiva (PEEK, et al.; 2018).

No Brasil, a monensina é comercializada com o nome de Rumensin® e a sua recomendação de uso é de 50 a 100mg/cabeça/dia nos primeiros cinco a sete dias de uso, podendo chegar até 400mg/cabeça/dia após a adaptação (Scot consultoria, 2006). O nome comercial da lasalocida é



Taurotec® e a dose diária recomendada é 0,4g a 0,8g ao dia para bezerros em aleitamento, de 0,6g a 1,5g ao dia para animais em crescimento e de 1g a 2 g para bovinos em terminação. Para animais em terminação em confinamento a dose diária pode ser até 2,4g por dia, a mesma dosagem vale para vacas em lactação (Zoetis).

9 RESÍDUOS DE IONÓFOROS POLIÉTERES EM PRODUTOS DE ORIGEM ANIMAL

Há uma grande preocupação em relação à presença de resíduos de medicamentos veterinários nos produtos de origem animal, não apenas pela possibilidade de surgimento de resistência bacteriana, mas também de algumas substâncias ocasionarem danos à saúde dos consumidores. Por conta disso, deve-se existir um controle sobre os resíduos de aditivos e medicamentos nos produtos (Spisso; Nóbrega, 2010; Lima et al., 2018). O uso de antimicrobianos no tratamento e prevenção de doenças nos animais e nos seres humanos tem sido frequentemente vinculado ao surgimento de cepas bacterianas resistentes a vários antibióticos, sendo assim, faz-se necessário o controle destas substâncias nos produtos de origem animal, tais como, leite, ovos e carne (Lima et al., 2018).

A inocuidade alimentar é controlada pela Análise de Risco determinada pelo *Codex Alimentarius*. Tal avaliação é dividida em etapas, por meio das quais realiza-se a identificação do perigo, a caracterização do perigo; a avaliação da exposição e a caracterização do risco. Com estas avaliações é possível determinar variáveis como valor da Ingestão Diária Aceitável (IDA) de uma substância e os Limites Máximos de Resíduos (LMR) permitido nos produtos (Codex Alimentarius Commission, 2010).

O Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) é um órgão que recomenda ao comitê do Codex valores de LMRs de resíduos de medicamentos veterinários sobre alimentos (Spisso; Nóbrega, 2010). O JECFA determinou LMR para monensina e narasina. Para monensina foi determinado um LMR de 10µg/Kg em músculo, fígado e rins de frangos, codornas e perus e um LMR de 100 µ/Kg para a gordura. Já para a Narasina foi determinado um LMR de 15µg/Kg em músculo, fígado e rins de frangos e suínos e 50µg/Kg em gorduras.

Valores de IDAs para ionóforos poliéteres foram determinados pelo Comitê Científico para Alimentação Animal (SCAN) da União Europeia (UE) e pela European Food Safety Authority (EFSA), sendo definidos atualmente 2,5 µg/Kg para a lasalocida, 1 µg/Kg e 1,25 µg/Kg para a maduramicina e a senduramicina respectivamente. EFSA também determinou valores para salinomicina (5 µg/Kg), narasina (5 µg/Kg) e monensina (3 µg/Kg). Mas ocorre uma grande variedade de limites determinados em diferentes países para IDA de ionóforos (Scientific Committee On Animal Nutrition, 1982; European Food Safety Authority, 2004a; 2004b; 2004c, 2004d; Spisso; Nóbrega, 2010).



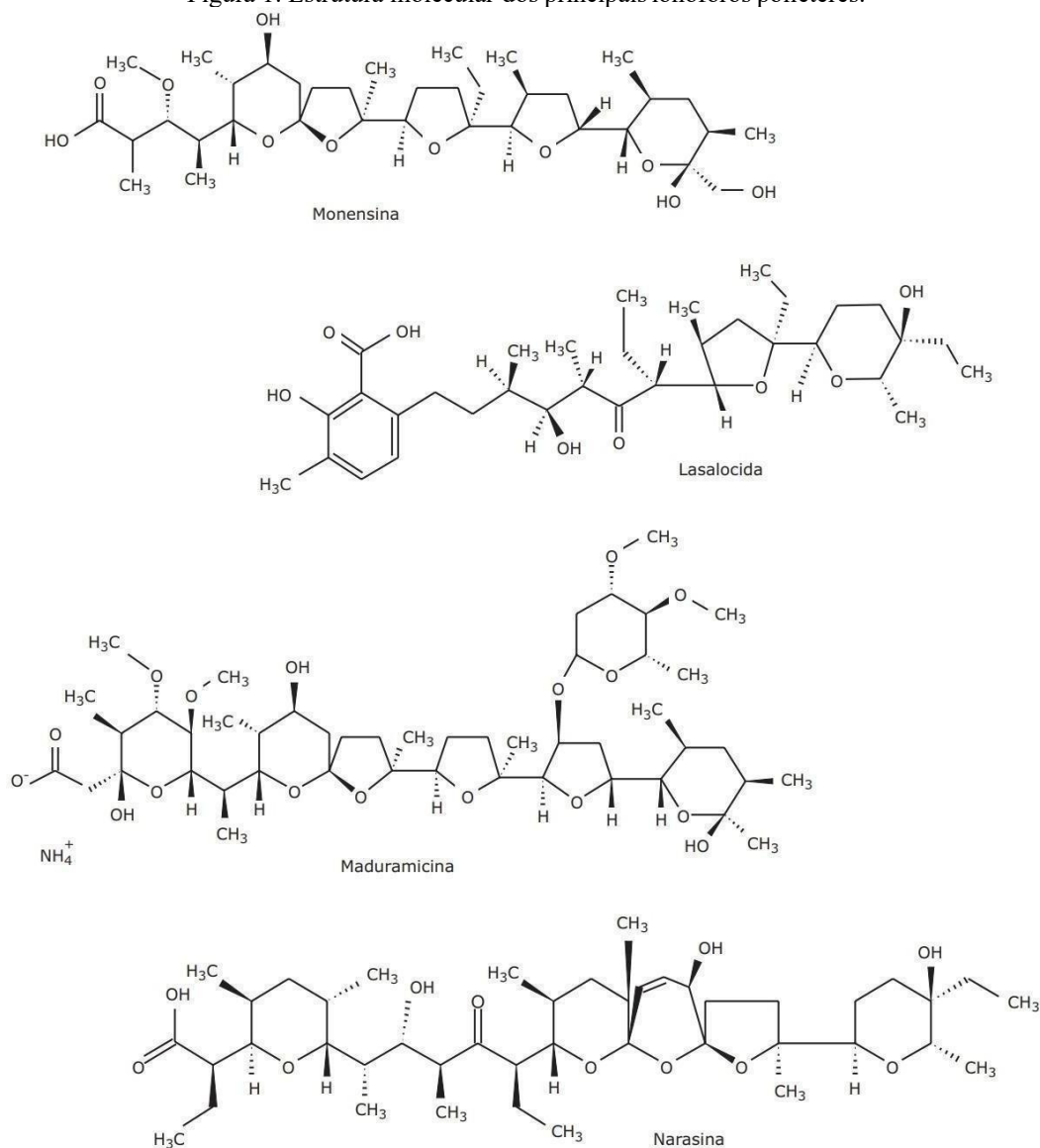
No Brasil, o órgão que controla a presença de resíduos de medicamentos veterinários em produtos de origem animal é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), estabelecendo IDA e LMR para os alimentos (Lima et al. 2018). Desta forma, há valores LMR definidos para a lasalocida, a maduraminica, a monensina, narasina e senduramicina, que podem ser observados na tabela 1. Tais valores são adotados pela ANVISA, tendo como base documentos internacionais.

Apesar da determinação de LMR para diversos produtos de origem animal, nota-se que não há valores determinados para a presença de ionóforos em ovos. Com objetivo de investigar vestígios destes antibióticos em ovos, Spisso e Nóbrega (2010) utilizaram ovos adquiridos na região metropolitana do Rio de Janeiro para a pesquisa da presença de ionóforos polióteres nestes produtos. Como resultado houve a detecção de salinomicina em 21% das amostras.

São poucos os métodos analíticos existentes para a detecção de ionóforos em leite. Com o objetivo de investigar a presença de ionóforos em leite UHT integral, Pereira et al. (2015), analisou 102 amostras do produto, detectando a presença de monensina em 14% das amostras, mas a concentração deste antibiótico era inferior à recomendada pelo *Codex Alimentarius* e pela Comunidade Europeia. A atualização do *Codex alimentarius* de 2018 manteve o LMR de 2 µg/kg de monensina no leite.

Nota-se que ainda existem falhas nas detecções de resíduos de medicações veterinárias em produtos de origem animal, tais falhas devem ser corrigidas com a finalidade de proteger a saúde do consumidor final, pois algumas substâncias, como ionóforos, por exemplo, podem ocasionar danos à saúde por meio de intoxicações graves quando consumidos em grande quantidade, provocando distúrbios em miocárdio e em musculatura esquelética.

Figura 1: Estrutura molecular dos principais ionóforos poliéteres.



Fonte: Oliveira; Stasi, 2012.

Tabela 1: Antibióticos ionóforos e seus respectivos micro-organismos produtores e período de carência na carne.

Ionóforo	Micro-organismo produtor	Período de Carência
Monensina	<i>Streptomyces cinnamonensis</i>	3 dias
Lasalocida	<i>Streptomyces lasaliensis</i>	5 dias
Narasina	<i>Streptomyces aureofaciens</i>	5 dias
Salinomycin	<i>Streptomyces albus</i>	5 dias
Maduramicina	<i>Actinomyces yumaense</i>	5 dias

Adaptado de: Nagaraja et al., 1997; Ferreira; Pizarro, 2017.



Tabela 2: Valores de Limites Máximos de Resíduos (LMR) adotados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para os Antibióticos Ionóforos utilizados no Brasil.

Ionóforo	Espécie Animal	Tecido	LMR (µg/Kg)	Referência
Lasalocida	Bovino	Músculo	10	EU
		Fígado	100	
		Rim	20	
Maduramicina	Aves	Músculo	240	EUA
		Fígado	720	
		Pele	480	
		Gordura	480	
Monensina	Bovino	Músculo	10	CODEX
		Fígado	100	
		Rim	10	
		Gordura	100	
		Leite	2	
	Ovino e Caprino	Músculo	10	CODEX
		Fígado	20	
		Rim	10	
		Gordura	100	
	Frango, Peru e Codorna	Músculo	10	CODEX
		Fígado	10	
		Rim	10	
		Gordura	100	
Narasina	Bovino	Músculo	15	CODEX
		Fígado	50	
		Rim	15	
		Gordura	50	
	Suíno	Músculo	15	CODEX
		Fígado	50	
		Rim	15	
		Gordura	50	
	Frango	Músculo	15	CODEX
		Fígado	50	
		Rim	15	
		Gordura	50	
Senduramicina	Aves	Músculo	130	EUA
		Fígado	400	

Fonte: Adaptada de Lima et al., 2018; MS e VISA, 2019

10 CONCLUSÃO

O uso de Antibióticos Ionóforos Poliéteres traz muitos benefícios para a alimentação animal, melhorando a conversão alimentar, otimizando o ganho de peso e prevenindo doenças. Contudo, seu uso deve ser controlado para diminuir os riscos tanto para a saúde dos animais quanto para a saúde dos consumidores dos produtos advindos destes indivíduos, que podem conter resíduos dos medicamentos. Os principais riscos relacionados ao uso de ionóforos na dieta dos rebanhos são a intoxicação dos animais e dos consumidores dos produtos e a geração de resistência bacteriana.



REFERÊNCIAS

- AFONSO, J. A. B.; CIARLINI, P. C.; KUCHEMBUCK, M. R. G.; KOHAYAGAWA, A.; FELTRIN, L. P. Z.; CIARLINI, L. D. R. P.; LAPOSY, C. B.; MENDONÇA, C. L.; TAKAHIRA. Metabolismo oxidativo dos neutrófilos de ovinos tratados com monensina sódica e experimentalmente submetidos à acidose ruminal. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. Rio de Janeiro - RJ, v. 22, n.4., p. 129-134, 2022.
- ARAÚJO, L. S.; SOUZA, B. B. Efeitos de diferentes níveis de ionóforo na dieta sobre os parâmetros fisiológicos e hematológicos de ovinos mestiços (1/2 dorper+1/2 santa inês) em confinamento nas condições climáticas do semiárido. 73f. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) – Programa de Pós-graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Campina Grande, Patos – PB, 2016.
- ARMÍEN, A. G.; PEIXOTO, P. V.; DÖBEREINER, J.; TOKARNIA, C. H. Surto de intoxicação por narasina em suínos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. Rio de Janeiro – RJ, v. 17, p. 63-68, 1997.
- BARBOSA, J. D.; OLIVEIRA, C. M. C.; DOMICIANO, T. O.; OLIVEIRA, M. C.; PIRES, A. P. C.; BRITO, M. F.; MALAFAIA, P. Intoxicação por lasalocida em bezerros búfalos no Estado do Pará, Brasil. *Acta Scientiae Veterinariae*, Castanhal – PA, v. 49, n.697, p.1-5, 2021.
- BECKETT, S.; LEAN, I.; DYSON, R.; TRANTER, W.; WADE, L. Effects of monensin on the reproduction, health, and milk production of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, v. 81, p. 1563-1573. 1998.
- BENCE, A.R.; GARCÍA, J.; FERNÁNDEZ, E.; MORRELL, E.; CANTÓN, G. Hallazgos clínico-patológicos compatibles con intoxicación con ionóforos en búfalas: primer reporte en Argentina. *Revista Veterinaria*. Argentina, v. 29, n. 2, p. 79-82, 2018.
- BERTIPAGLIA, L. M. A.; REIS, R. A. Suplementação protéica associada a monensina sódica e *Saccharomyces cerevisiae* na dieta de novilhas mantidas em pastagem de capim-marandu. 134f. Tese (Doutorado em Zootecnia) - Faculdade de Ciências Agrárias - UNESP, Jaboticabal - SP, 2008.
- BEZERRA Jr, P. S.; ILHA, M. R. S.; LANGOHR, I. M.; BARROS, C. S. L. Intoxicação experimental por monensina em equinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. Rio de Janeiro - RJ, v.20, n. 3, p. 102-108, jul./set. 2000.
- BRITO, E. S. A.; ANDRADE, T. G.; OLIVEIRA, C. H. S.; MOURA, V. M. B. D. Outbreak of monensin poisoning in cattle due to supplementation error. *Ciência Rural*. Santa Maria – RS, v.50, n. 11, p. 1-5, 2020.
- BOSCH, L.; BERSENAS, A. M.; BATEMAN, S. Acute polyneuromyopathy with respiratory failure secondary to monensin intoxication in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. Ontario – Canadá, v. 28, n.1, p.62-68, 2018.
- CALDEIRA, C.; NEVES, W. S.; CURY, P. M.; SERRANO, P.; BAPTISTA, M. A. S. F.; BURDMANN, E. A. Rhabdomyolysis, Acute Renal Failure, and Death After Monensin Ingestion. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 38, n. 5, p. 1108-1112, November, 2001.
- CARDINET III, G. H. Chapter 16 – Skeletal Muscle Function. In.: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 5ª ed. New York-USA: Academic Press, 1997, p. 124-128.
- CARVALHO, A. Q.; TRAVERSO, S. D.; CRISTANI, J. Intoxicação por Salinomycin em suínos do estado de Santa Catarina. 2019. 74. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Centro de Ciências Agroveterinárias, Universidade do Estado de Santa Catarina, Lages – SC, 2019.



CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION. Procedural Manual. 19^a ed. Rome: FAO/WHO, 2010.
CODEX ALIMENTARIUS INTERNATIONAL FOODS STANDARDS. Maximum residue limits (MRLs) and risk management recommendations (RMRs) for residues of veterinary drugs in foods. CX/MRL 2-2018.

DAVIS, J.L.; GOOKIN, J.L. Capítulo 42 – Fármacos Antiprotozoários. In: RIVIERE, J.E.; PAPICH, M.G. Farmacologia e Terapêutica Veterinária. 10^aed. Rio de Janeiro-RJ: Editora Guanabara Koogan Ltda., 2018. p. 915- 916. Disponível em:
<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527738309/>. Acesso em: 01 nov. 2021. 915 - 916

K. A.; BOLING, J. A. Factors affecting resistance of monensin-resistant and sensitive strains of *Bacteroides ruminalis*. Canadian Journal of Animal Science, Ottawa, v. 64 (suplemento), p. 132-133, 1984.

DECLOEDT, A.; VERHEYEN, T.; DE CLERCQ, D.; SYS, S.; VERCAUTEREN, G.; DUCATELLE, R.; DELAHAUT, P.; VAN LOON, G. Acute and Long-Term Cardiomyopathy and Delayed Neurotoxicity after Accidental Lasalocid Poisoning in Horses. Journal Veterinary Internal Medicine. Belgium, v.26, p. 1005-1011, 2012.

DOMESCIK, E. J.; MARTIN, S. A. Effects of laudomycin propionate and monensin on the in vitro mixed ruminal microorganism fermentation. Journal of Animal Science, Champaign, v. 77, n. 8, p. 2305-2312, 1999.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Opinion of the scientific panel on additives and products or substances used in animal feed on a request from the Commission on the re-evaluation of coccidiostat Sacox 120 microGranulate in accordance with article 9G of Council Directive 70/524/EEC (Question N° EFSA-2003-047). Adopted on 30 June 2004. The EFSA Journal, v. 76, p. 1-49, 2004a.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Opinion of the scientific panel on additives and products or substances used in animal feed on a request from the Commission on the re-evaluation of efficacy and safety of the coccidiostat Monteban G100 in accordance with article 9G of Council Directive 70/524/EEC (Question N° EFSA-2003-046). Adopted on 27 July 2004. The EFSA Journal, v. 90, p. 1-44, 2004b.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Opinion of the scientific panel on additives and products or substances used in animal feed on the request of the Commission on the reevaluation of coccidiostat Elancoban in accordance with article 9G of Council Directive 70/524/EEC (EFSA-Q-2003-0045). Adopted on 4 March 2004. The EFSA Journal, v. 42, p. 1-61, 2004c.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Opinion of the scientific panel on additives and products or substances used in animal feed on the reevaluation of coccidiostat Avatec in accordance with article 9G of Council Directive 70/524/EEC (EFSA-Q-2003-042). Adopted on 15 April 2004. The EFSA Journal, v. 53, p. 1-44, 2004d.

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



FERREIRA, A.J.P.; PIZARRO, L.D.C.R. 45 – Agentes Antiprotozoários. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. 6ªed. Rio de Janeiro-RJ: Editora Guanabara Koogan Ltda., 2017. p. 585-586. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527731348/>. Acesso em: 01 nov. 2021.

GANDRA, J. R.; RENNÓ, F. P. Avaliação do uso de monensina sódica em rações de vacas leiteiras: desempenho produtivo e resíduos no leite. 93f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Programa de Pós- graduação em Nutrição e Produção Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, Pirassununga – SP, 2009.

GOMES, R. C.; FEIJÓ, G. L. D.; CHIARI, L. Evolução e Qualidade da Pecuária Brasileira. Embrapa-Gado de Corte – Nota Técnica, Campo Grande – MS, 2017.

KOUYOUMDJIAN, J. A.; MORITA, M. P. A.; SATO, A. K.; PISSOLATTI, A. F. Fatal Rhabdomyolysis after acute sodium monensin (Rumensin®) toxicity – Case report. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. São José do Rio Preto-SP, v. 59, n. 3-A, p.596-598, 2001.

LIMA, T. A. S.; AQUINO, A. M.; VARGAS, R. M.; RAUBER, T. L.; SCHREINER, L. L.; VIEIRA, C. A.; DUTRA, E. G.; BRAGA, F. M.; PORTO, L. B. G.; INUMARU, L. E.; GONÇALVES, M. F.; RODERO, S. O. R. Limites Máximos de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal - Documento de base para discussão regulatória. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília – DF, 2018.

LUCENA, R. B.; FIGHERA, R. A.; TESSELE, B.; GIARETTA, P. R.; BARROS, C. S. L. Surtos de intoxicação por salinomina em chinchilas (*Chinchilla lanígera*). Pesquisa Veterinária Brasileira. Santa Maria – RS, v. 32, n. 1, p. 43-48, 2012.

MACHADO, M.; ANDRADE, L. R.; MORAES, D. D. A.; CASTRO, M. B.; TEIXEIRA NETO, A. R.; KELLER, K. M.; SOTO-BLANCO, B.; CÂMARA, A. C. L. Intoxicação por antibióticos ionóforos e elucoencefalomalácia concomitantes pelo consumo de ração comercial contaminada em equinos. Acta Scientiae Veterinariae. Brasília-DF, v. 46 , n.336, p. 1-6, 2018.

MARCELINO, N. F.; PINHEIRO, V. T. P.; QUEIROZ, P. J. B.; CUNHA, P. H. J.; OLIVEIRA, C. H. S. Intoxicação por monensina em bovinos associada a suplementação mineral proteica de umidade baixa. Revista Acadêmica Ciência Animal. Goiás –GO, v. 15, p. 73-74, 2017.

MARCUCCI, M. T.; TOMA, H. S.; SANTOS, M. D.; ROMERO, J. V.; TOMA, C. D.M.; CARVALHO, A. M.; CAMARGO, L. M. Efeito do aditivo monensina sódica no metabolismo ruminal de bovinos de corte. Revista Científica de Medicina Veterinária. Garça - SP, n. 22, 2014.

MCART, J. A. A.; DIVERS, T. J.; PEEK, S. F. Chapter 15: Metabolic Diseases. In.: PEEK, S. F.; DIVERS, T. J. Rebhun's Diseases of Dairy Cattle. Third Edition. St. Louis, Missouri: ELSEVIER, 2018, p. 722.

MEDEIROS, S. R.; DIAS, F. R. T.; MALAFAIA, G. C. A carne brasileira e sua competitividade no mercado internacional. Boletim CiCarne – Embrapa, 2021.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. Aditivos aprovados pelo MAPA para uso na alimentação animal. 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/alimentacao-animal/arquivos-alimentacao-animal/Listaaditivos17.03.2020.pdf>>

MINISTÉRIO DA SAÚDE; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Instrução Normativa nº 51, de 19 de dezembro de 2019.



MIRANDA NETO, E. G.; SILVA, S. T. G.; MENDONÇA, C. L.; DRUMMOND, A. R.; AFONSO, J. A. B. Aspectos clínicos e a bioquímica ruminal de caprinos submetidos à acidose láctica experimental e suplementados ou não com monensina sódica. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. Rio de Janeiro - RJ, v. 31, n. 5, p. 416-424, 2011.

MORAIS, J. A. S.; BERCHIELLI, T. T.; REIS, R. A. 18 – Aditivos. In.: BERCHIELLI, T. T.; PIRES, A. V.; OLIVEIRA, S. G. *Nutrição de Ruminantes*. 1ªed. JABOTICABAL – SP: ABDR, 2006. 540-549.

NAGAJARA, T.G., NEWBOLD, C.J., VAN NEVEL, C.J. Manipulation of rumianl fermentation. In: Hobson, P. N., Stewart, C. S. (eds). *The Rumen Microbial ecosystem*. Blackie Academic e professional, London. p. 523-632, 1997.

NICODEMO, M. L. F. *Uso de Aditivos na Dieta de Bovinos de Corte*. Embrapa – Documentos 106, Campo Grande – MS, 2001.

NOGUEIRA, S.; USTINOVA, E. *Livestock and Products Annual*. USDA – United States Department of Agriculture – Foreign Agricultural Service. Brasília, Brazil, 2021.

OLIVEIRA, D.M.C.; STASI, L.C.D. Capítulo 4 – Antiprotozoários, Seção VIII – Fármacos Antiparasitários. In: BARROS, C.M.; STASI, L.C.D. *Farmacologia Veterinária*. 1ªed. Barueri-SP: Editora Manole, 2012. p. 504. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520449981/>. Acesso em: 01 nov. 2021.

OLIVEIRA, M. V. M.; LANA, R. P.; JHAM, G. N.; PEREIRA, J. C.; PÉREZ, J. R. O.; VALADARES FILHO, S. C. Influência da Monensina no Consumo e na Fermentação Ruminal em Bovinos Recebendo Dietas com teores Baixo e Alto de Proteína. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v. 34, n. 5, p. 1763-1774, 2005.

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

PEEK, S. F.; MCGUIRK, S. M.; SEWEENEY, R. W.; CUMMINGS, K. J. Chapter 6 - Infectious Diseases of the Gastrointestinal Tract. In.: PEEK, S. F.; DIVERS, T. J. *Rebhun's Diseases of Dairy Cattle*. Third Edition. St. Louis, Missouri: ELSEVIER, 2018, p. 251, 287-288.

PEEK, S. F.; BUCZINSKI, S. Chapter 3- Cardiovascular Diseases. In.: PEEK, S. F.; DIVERS, T. J. *Rebhun's Diseases of Dairy Cattle*. Third Edition. St. Louis, Missouri: ELSEVIER, 2018, p. 53- 60.

PEREIRA, M. U.; SPISSO, B. F.; JACOB, S. C.; FERREIRA, R. G.; MONTEIRO, M. A.; COSTA, R. P.; NÓBREGA, A. W. Ocorrência de resíduos de ionóforos poliéteres em leite UHT comercializado na região metropolitana do Rio de Janeiro. *Revista VISA em debate – sociedade, ciência & tecnologia*. Rio de Janeiro – RJ, v.3, n. 3, p. 70-77, 2015.

POSSATI, C. D.; HADDADE, I. R.; KILL, J. L.; HAESE, D.; CHAMBELA NETO, A.; SIMON, C. P.; ROCHA, I. A.; NASCIMENTO, J. V. M.; GARCIA, W. A. Monensina sódica sobre vacas em fase inicial de lactação: produção de leite e peso vivo. *Ciência Rural*. Santa Maria –RS, V. 45, N.1, P. 9297, 2015.



RESENDE, A. E.; LIMA, P. A.; VARASCHIN, A. S.; BEZERRA JÚNIOR, P. S.; WOUTERS, A. T. B.; SEIXAS, J. N. Intoxicação por antibiótico ionóforo em ruminantes alimentados com varredura de fábrica de ração – relato de caso. *Veterinária Notícias*. Uberlândia, v. 21, n. 2, p. 28-32, 2015.

ROZZA, D. B.; CORRÊA, A. M. B.; LEAL, J. S.; BANDARRA, P. M.; GUAGNINI, F. S.; RAYMUNDO, D. L.; DRIEMEIER, D. Intoxicação experimental por monensina em Búfalos e Bovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. Rio de Janeiro - RJ, v. 27, n. 4, p. 172-178, abril. 2007.

RUSSELL, J. B.; HOULIHAN, A. J. Ionophore resistance of ruminal bacteria and its potential impact on human health. *FEMS Microbiology Reviews*, v. 27, p. 65-74, 2003.

RUMPLER, W. V.; JOHNSON, D. E.; BATES, D. B. The effect of high dietary cation concentration on methanogenesis by steers fed diets with and without ionophores. *Journal of Animal Science*, Champaign, v. 62, p. 1737- 1741, 1986.

SALMAN, A. K. D.; PIAZIANI, S. F.; SOARES, J. P. G. Utilização de ionóforos para bovinos de corte. Embrapa – Documentos 101. 1ªed. Porto Velho-RO, 2006.

SCIENTIFIC COMMITTEE ON ANIMAL NUTRITION (SCAN). Report of the Scientific Committee for Animal Nutrition on the Use of Lasalocid Sodium in Feedstuffs for Chickens. Opinion expressed 14 December 1982.

SCOT CONSULTORIA. Utilização de ionóforos na produção de bovinos em confinamento. Maio, 2006.

SILVA, S. T. G.; MIRANDA NETO, G. E.; MENDONÇA, C. L.; CARVALHO, C. C. D.; AFONSO, J. A. B. Avaliação clínico-laboratorial do emprego da monensina sódica na prevenção da acidose láctica ruminal em caprinos. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*. Garanhuns-PE, v. 35, n.1, p. 76-84, 2013.

SPISSO, B. F.; NÓBREGA, A. W. Inocuidade de alimentos de origem animal: determinação de resíduos de ionóforos poliéteres, macrolídeos e lincosamidas em ovos e de tetraciclina em leite por CLAE-EM/EM. 132f. Tese (Doutorado em Vigilância Sanitária) - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2010.

TAUROTEC® - LASALOCIDA SÓDICA 15%. Responsável técnico Renato Beneduzzi Ferreira. São Paulo: Zoetis.

THOMPSON, B. S.; GOODRICH, E. L. Chapter 17: Toxities, Poisonings, and Deficiencies. In.: PEEK, S. F.; DIVERS, T. J. *Rebhun's Diseases of Dairy Cattle*. Third Edition. St. Louis, Missouri: ELSEVIER, 2018, p. 785.

VARGA, A.; SCHOBBER, K.E.; HOLLOMAN, C. H.; STROMBERG, P. C.; LAKRITZ, J.; RINGS, D. M. Correlation of Serum Cardiac Troponin I and Myocardial Damage in Cattle with Monensin Toxicosis. *Journal Veterinary Internal Medicine*. Columbus-Ohio, v. 23, p. 1108 – 1016, 2009.

VIEGAS, C. R.; ALMEIDA, J. C. C.; ARAUJO, R. P. Aditivos Ionóforos e Não Ionóforos na Dieta de Tourinhos na Fase de Recria e Terminação. 75f. Tese (Doutorado em Zootecnia) – Instituto de Zootecnia, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2019.

ZAVALA, G.; ANDERSON, D. A.; DAVIS, J. F.; DUFUR-ZAVALA, L. Acute Monensin Toxicosis in Broiler Breeder Chickens. Summarized from *Avian Diseases*. V. 55, n.3, p. 516-521, 2011.